

## 姜黄素对慢性炎症性疾病抗炎作用研究进展

汪新婵<sup>1,2</sup>,董伟<sup>1</sup>,徐希强<sup>1</sup>,李秋香<sup>1</sup>,周爱鲜<sup>1</sup>,梁新丽<sup>1</sup>

(1 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004; 2 江西省医疗器械检测中心,南昌 330029)

**[摘要]** 慢性炎症被认为是一种潜在的病理状态,是体内长期存在低浓度致炎因子刺激且机体呈现持续感染状态,表现为单核细胞、淋巴细胞等聚集浸润,组织发生增生、病变等。研究表明慢性炎症可介导癌症、糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病、炎症性肠病、肺部疾病等多种疾病。姜黄素是从中药姜黄中提取的多酚类活性成分,具有显著的抗炎活性,其在控制或治疗多种慢性炎症性疾病方面的疗效已被广泛报道。另一方面,炎症相关信号通路如 Janus 激酶(JAKs)/信号传导及转录激活蛋白(STATs)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Wnt/ $\beta$ -catenin、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)等,在多种慢性炎症性疾病的发病机制中发挥关键作用,这些通路中的信号分子被认为是新治疗手段的重要靶点,姜黄素可参与相关炎症信号通路产生抗炎作用。本文对近 5 年来姜黄素在慢性炎症性疾病中的药理研究以及姜黄素在炎症信号通路的调控作用进行综述,以期姜黄素在慢性炎症性疾病的预防及治疗中的药物研发提供可借鉴的思路。

**[关键词]** 姜黄素;慢性炎症;慢性炎症性疾病**[中图分类号]** R967 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1028-09

## Progress in research on the anti-inflammatory effect of curcumin on chronic inflammatory diseases

WANG Xin-li<sup>1,2</sup>, DONG Wei<sup>1</sup>, XU Xi-qiang<sup>1</sup>, LI Qiu-xiang<sup>1</sup>, ZHOU Ai-xian<sup>1</sup>, LIANG Xin-li<sup>1</sup>

(1 Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2 Jiangxi Medical Device Testing Center, Nanchang 330029, China)

**[Abstract]** Chronic inflammation is considered as a potential pathological state, which is the long-term presence of low concentrations of inflammatory factors in the body and continuous infection of the body, manifested by aggregation and infiltration of monocytes, lymphocytes and other cells, tissue proliferation, lesions, etc. Research shows that chronic inflammation can mediate cancer, diabetes, cardiovascular, nervous system, inflammatory bowel disease, lung disease and other diseases. Curcumin is an active component of polyphenols extracted from turmeric, a traditional Chinese medicine. It has significant anti-inflammatory activity, and its efficacy in controlling or treating a variety of chronic inflammatory diseases has been widely reported. On the other hand, inflammation-related signaling pathways, such as JAKs/STATs, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ $\beta$ -catenin, NF- $\kappa$ B, MAPK/ERK, etc., play key roles in the pathogenesis of various chronic inflammatory diseases. Signaling molecules in the pathway are considered to

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82060733);江西省科技厅 2019 年度重大科技研发专项资助项目(20194ABC28009);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYC20S04);江西中医药大学校级大学生创新创业训练计划项目(202110412199)

**[作者简介]** 汪新婵,女,硕士研究生,研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: 1741734273@qq.com。

**[通讯作者]** 梁新丽,女,副教授,主要从事药物新剂型与新技术研究。联系电话:(0791)87118658,E-mail: palm7@163.com。

be important targets of new therapeutic approaches, and curcumin can participate in related inflammation-related signaling pathways to produce anti-inflammatory effects. In this paper, the pharmacological studies of curcumin in chronic inflammatory diseases in the past five years and the regulatory role of curcumin in the inflammatory signaling pathway were reviewed, to provide a reference for the research and development of curcumin in the prevention and treatment of chronic inflammatory diseases.

[Key words] curcumin; chronic inflammation; chronic inflammatory disease

慢性炎症性疾病影响着千百万人,并且发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。迄今的研究表明,慢性炎症是呼吸系统疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、肌肉骨骼类疾病、消化系统疾病、代谢性疾病、皮肤病及癌症等慢性炎症性疾病的重要诱因之一<sup>[2]</sup>。近年来诊断和治疗方法不断进步,但对于患有慢性炎症性疾病的患者仍然没有很有效的治疗方法。因此,寻求替代和补充药物作为辅助治疗,以减轻炎症症状具有重大意义。天然多酚化合物被发现具有抗炎、抗氧化、抗衰老、降血糖、抗菌和抗病毒等药理活性,摄入膳食多酚类化合物有利于预防慢性炎症性疾病。姜黄素是从姜科、天南星科等植物的根茎中提取的天然多酚化合物,长期以来就作为一种常用的食品添加剂被广泛地应用于食品工业中,已被证明是一种高度多效性的分子,与多种炎症分子靶点相互作用,体外和体内的药理研究也表明姜黄素可能是许多慢性炎症性疾病的潜在治疗药物<sup>[3-4]</sup>。

## 1 姜黄素在慢性炎症性疾病中的药理研究

全球慢性炎症性疾病患者数量逐年急剧增加,虽然炎症有助于组织愈合,但慢性炎症会导致组织功能丧失和器官衰竭。研究显示姜黄素具有广泛的抗炎作用,其对各类慢性炎症性疾病等有潜在的治疗作用。

### 1.1 姜黄素在呼吸系统疾病中的作用

**1.1.1 哮喘** 哮喘是多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,其由慢性炎症导致气道高反应性增加,常伴有广泛多变的可逆性气流受限<sup>[5]</sup>。

细胞因子被发现在过敏性气道炎症的发生过程中起着重要作用,姜黄素可能通过降低炎症细胞因子水平发挥抗哮喘的作用。在卵白蛋白致过敏性哮喘小鼠模型中,姜黄素显著降低了细胞因子水平,包括白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 5 (IL-5)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 等<sup>[6-7]</sup>。姜黄素可通过抑制前列腺素 D2 (PGD2) 的释放和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达来调节气道炎症和气

道阻塞<sup>[7]</sup>。

**1.1.2 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)** COPD 是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和 (或) 肺气肿,可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性炎症性疾病<sup>[8]</sup>。

在 COPD 大鼠模型中,姜黄素可显著降低 COPD 大鼠骨骼肌中丙二醛、锰超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、白细胞介素 6 (IL-6) 和 TNF- $\alpha$  的水平,从而降低氧化应激和炎症反应。姜黄素显著提高了 COPD 大鼠骨骼肌组织中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )、线粒体乙酰化酶 3 (SIRT3) mRNA 和蛋白的表达,说明姜黄素可能通过上调 PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 信号通路减轻 COPD 大鼠骨骼肌线粒体损伤<sup>[9]</sup>。

### 1.2 心血管疾病

**1.2.1 动脉粥样硬化** 动脉粥样硬化是一种伴有慢性炎症的外周动脉疾病,可导致血管系统功能障碍及多种疾病。缺氧已被证实参与动脉粥样硬化的进展,而在缺氧条件下,姜黄素可在蛋白水平上抑制巨噬细胞缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达,抑制 HIF-1 $\alpha$  诱导的巨噬细胞凋亡和炎症反应<sup>[10]</sup>。已有报道称,toll 样受体 4 (TLR4) 在动脉粥样硬化的发病机制中发挥重要作用。姜黄素可显著降低 ApoE 敲除小鼠 (ApoE (-/-)) 动脉粥样硬化斑块中 TLR4 的表达和巨噬细胞的浸润<sup>[11]</sup>,姜黄素还降低了血浆中白细胞介素 1 (IL-1)、TNF- $\alpha$ 、血管细胞黏附因子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的水平。脂 calin-2 (LCN2) 也被认为是动脉粥样硬化的生物标志物之一,在 ApoE -/- 小鼠饮食中添加姜黄素可下调 LCN2、抗高脂血症以及抑制炎症,从而改善西方饮食诱导的动脉粥样硬化<sup>[12]</sup>。姜黄素也可与降血脂药阿托伐他汀钙协同抑制黏附分子 (e-选择素和 ICAM-1),降低血脂水平<sup>[13]</sup>。

**1.2.2 其他** 姜黄素在其他心血管疾病中也显示出较好的治疗作用。研究表明姜黄素可降低大脑中

动脉栓塞模型(MCAO)大鼠的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平、线粒体膜电位(MMP)及 p53 和 Bax 蛋白表达,提高 B 细胞淋巴瘤 2(BCL-2)和沉默调节蛋白 1(SIRT1)的表达,显著降低脑水肿和脑含水量,表明姜黄素可能是一种潜在的治疗中风的药物<sup>[14]</sup>。此外,姜黄素还可通过抑制炎症因子水平,对血管功能障碍及心脏损伤等心血管疾病发挥治疗作用<sup>[15-16]</sup>。

### 1.3 神经性疾病

广泛的研究表明年龄依赖性神经退行性病变的进展除了与抗氧化剂的减少及蛋白质、DNA 和脂质的氧化损伤增加有关<sup>[17-18]</sup>,慢性外周炎症也可能是导致神经退行性疾病的原因之一<sup>[19]</sup>。姜黄素可调节神经退行性疾病相关的衰弱性生化过程,包括减轻线粒体功能障碍诱导的氧化应激和对炎症细胞因子、COX-2 和一氧化氮合酶(iNOS)的炎症反应以及由重金属中毒引起的神经损伤<sup>[20-22]</sup>,这可能与姜黄素抑制 pam3csk4 激活的小胶质细胞核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有关<sup>[23]</sup>。姜黄素还可通过调控 miR-7/RELA p65 轴减轻脑缺血再灌注(CIR)后的细胞坏死、凋亡、炎症反应和氧化应激,改善神经损伤和认知功能障碍从而发挥脑保护作用<sup>[24]</sup>。

此外姜黄素还可通过抑制 NF- $\kappa$ B 和应激诱导的 P2X7 受体(P2X7R)R/Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体轴的激活,减少 IL-1 $\beta$  前期向 IL-1 $\beta$  成熟的转化,从而发挥其抗炎特性,缓解抑郁样状态<sup>[25]</sup>。

### 1.4 骨关节疾病

**1.4.1 类风湿关节炎** 类风湿关节炎可导致全身慢性炎症,据报道氧化应激对类风湿关节炎的关节破坏有重要作用<sup>[3]</sup>。活性氧是一种重要的介质,可激活多种转录因子,包括 NF- $\kappa$ B 和转录因子激活蛋白 1(AP-1),从而调节多种不同基因的表达<sup>[3]</sup>。因此,参与炎症和抗氧化的转录因子和基因可能在类风湿关节炎中起着至关重要的作用。

姜黄素可抑制胶原性关节炎(CIA)大鼠炎症因子 IL-1, TNF- $\alpha$ , MMP-1 和 MMP-3 水平的升高,减轻 CIA 诱导的炎症、滑膜增生等主要症状<sup>[27]</sup>。在脂多糖(LPS)诱导的 RAW 264.7 细胞炎症模型中,姜黄素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路降低 IK-B $\alpha$  的降解,减少 COX-2 的产生,促进巨噬细胞凋亡从而减轻关节炎症状<sup>[28]</sup>。姜黄素还可降低黏附分子  $\beta$ 3 和  $\beta$ 7 整合素的基因表达,从而降低类风湿关节炎的关节

炎症<sup>[29]</sup>。

**1.4.2 膝骨关节炎** 骨关节炎(OA)软骨损伤主要是由 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 通过刺激软骨细胞和滑膜细胞分泌额外的促炎细胞因子,包括 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 而加剧局部组织炎症<sup>[30-31]</sup>。研究表明姜黄素可能通过抗炎、抗氧化应激和抗分解代谢活性等作用发挥软骨保护作用,这些作用对减轻 OA 疾病的发病机制和症状至关重要。

姜黄素通过抑制 NLRP3 炎症小体的释放<sup>[32]</sup>,抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路下调炎症因子<sup>[33-34]</sup>,从而发挥对 OA 的保护作用。此外自噬减少也可能与软骨细胞死亡和 OA 有关。离体实验中,姜黄素通过作用于细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)诱导的软骨细胞自噬来抑制细胞凋亡和炎症信号转导<sup>[35]</sup>,体内研究表明姜黄素通过调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路促进自噬<sup>[36]</sup>。

### 1.5 炎症性肠病( IBD)

IBD 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,是一种主要累及消化系统的慢性复发性炎症性疾病。其特征在于氧化应激、亚硝化应激、白细胞浸润、肠黏膜中 Th1 细胞因子(IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1)和 Th17 细胞因子(IL-17)水平的上调,以及 Th2 细胞因子(IL4, IL-5, IL-10)水平的下调<sup>[37]</sup>。

姜黄素可抑制 Th1, 促进 Th2 细胞因子的合成,是治疗 IBD 的适合药物<sup>[37-39]</sup>,其可能通过调节 DC 的活化,增强 Treg 细胞的抑制功能,促进 IBD 中受损结肠黏膜的恢复<sup>[40]</sup>。在一项葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎模型中,相对于正常小鼠,结肠炎小鼠的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17、自噬相关蛋白 5(ATG5)、LC-3II 和 beclin-1 的表达水平升高,IL-10 和 bcl-2 的表达水平则相应降低,姜黄素干预使这些因子的表达水平趋于正常,且结肠上皮细胞自噬小体数量减少<sup>[41]</sup>。在 DSS 诱导的结肠炎实验中,姜黄素机制上阻止了 DSS 诱导的 K(+)外排、细胞内 ROS 形成和组织蛋白酶 B 释放,从而抑制 NLRP3 炎症小体激活。同时姜黄素显著降低多种炎症因子(包括成熟的 IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1)的表达,髓过氧化物酶(MPO)活性、半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)活性以及组织病理学损伤<sup>[42]</sup>。

### 1.6 代谢性疾病

**1.6.1 糖尿病** 近年来,越来越多的研究表明氧化应激和炎症反应在 2 型糖尿病的发病机制中起着至

关重要的作用。当巨噬细胞死亡或应激细胞激活时,转录因子 NF- $\kappa$ B 被诱导,从而导致包括 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在内的促炎细胞因子的产生。姜黄素是一种抗氧化剂和 NF- $\kappa$ B 抑制剂,可被认为有助于预防和改善糖尿病<sup>[43-45]</sup>。

在 2 型糖尿病大鼠模型中,姜黄素通过阻断 JNK 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的磷酸化来抑制该信号通路,从而进一步抑制胰岛细胞的炎症和凋亡<sup>[46]</sup>。此外,姜黄素治疗可显著降低糖尿病肾病(DN)小鼠肾皮质中成熟的 IL-1, cleaved caspase-1 和 NLRP3 蛋白水平,以及减少暴露在高葡萄糖浓度下的人近曲小管上皮细胞(HK-2),在肾脏保护方面具有治疗潜力<sup>[47]</sup>。姜黄素也通过干扰 ROS/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT/mTOR 信号通路抑制糖尿病视网膜病变炎症损伤<sup>[48]</sup>。

**1.6.2 代谢综合征(MetS)** MetS 是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,包括中枢性肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血压。MetS 的病因尚未明确,但研究报道其与炎症有着密切的关系,炎症因子参与了 MetS 发生与发展过程<sup>[49]</sup>。

在高果糖饮食(HFD)诱导的大鼠 MetS 中,姜黄素治疗后可使所有葡萄糖和脂肪代谢参数、氧化应激和炎症生物标志物恢复正常水平,说明姜黄素可能通过其调节氧化应激状态和炎症级联的能力而具有治疗 MetS 的潜力<sup>[50]</sup>,姜黄素对 MetS 大鼠主动脉具有一定的保护作用,可改善其主动脉内皮功能障碍<sup>[45]</sup>。

## 1.7 皮肤病

皮肤病严重影响人们的健康,具有多种共同特征,其中银屑病最为常见。研究表明炎症与许多慢性炎症性皮肤病,如银屑病、系统性硬皮病等密切相关<sup>[51-53]</sup>。

姜黄素具有显著的生理活性,从而有治疗各种

皮肤病的潜力。姜黄素能够通过下调角蛋白(K)14-血管内皮生长因子(VEGF)转基因小鼠中 IFN- $\gamma$  的产生和十四烷酰佛波醇-乙酯(TPA)诱导的 Th1 炎症来减轻 TPA 诱导的皮肤炎症<sup>[51]</sup>。姜黄素明显改善小鼠的耳红、体重、厚度、淋巴结重量等银屑病指标,小鼠血清中 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-22, IL-23 等炎症因子水平降低 50% 以上<sup>[52]</sup>。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路在系统性硬皮病的纤维化过程中起着关键作用,姜黄素可诱导转化 TGF- $\beta$  诱导因子的上调,从而抑制 TGF- $\beta$  信号转导,阻止其蛋白酶体介导的降解,抑制硬皮病纤维化<sup>[53]</sup>。

## 1.8 牙周炎

牙周炎主要是由局部因素引起的牙周支持组织的慢性炎症。据报道,姜黄素可减少动物实验性牙周炎的 IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平<sup>[54]</sup>,调节胶原纤维和牙槽骨丢失<sup>[55]</sup>。在 LPS 诱导的大鼠牙龈成纤维细胞体外实验中,姜黄素可降低 LPS 刺激的大鼠牙龈成纤维细胞中 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的产生,并抑制 LPS 诱导的血清骨保护素和其配体(OPG/sRANKL)比值下降及 NF- $\kappa$ B 激活,从而调节大鼠牙周炎炎症活性<sup>[55]</sup>。

## 1.9 肿瘤

炎症在肿瘤发生和治疗反应的所有途径中起决定性作用<sup>[56-57]</sup>。信号传导及转录激活蛋白 3(STAT3)和 NF- $\kappa$ B 之间的激活和相互作用在控制癌细胞和炎症细胞方面非常重要<sup>[58]</sup>。

姜黄素作为多靶点细胞内信号通路的调节剂,控制肿瘤生长、血管生成、转移、炎症、侵袭和凋亡。姜黄素具有抗增殖作用,是转录因子 NF- $\kappa$ B 和下游基因产物的抑制剂<sup>[59]</sup>。姜黄素可明显抑制 T47D, MCF-7, MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 等乳腺癌细胞株的增殖,这可能与姜黄素抑制 Akt/mTOR 磷酸化和诱导线粒体凋亡有关<sup>[60]</sup>。姜黄素对慢性炎症诱导疾病的影响,详见表 1。

表 1 姜黄素对慢性炎症诱导疾病的影响

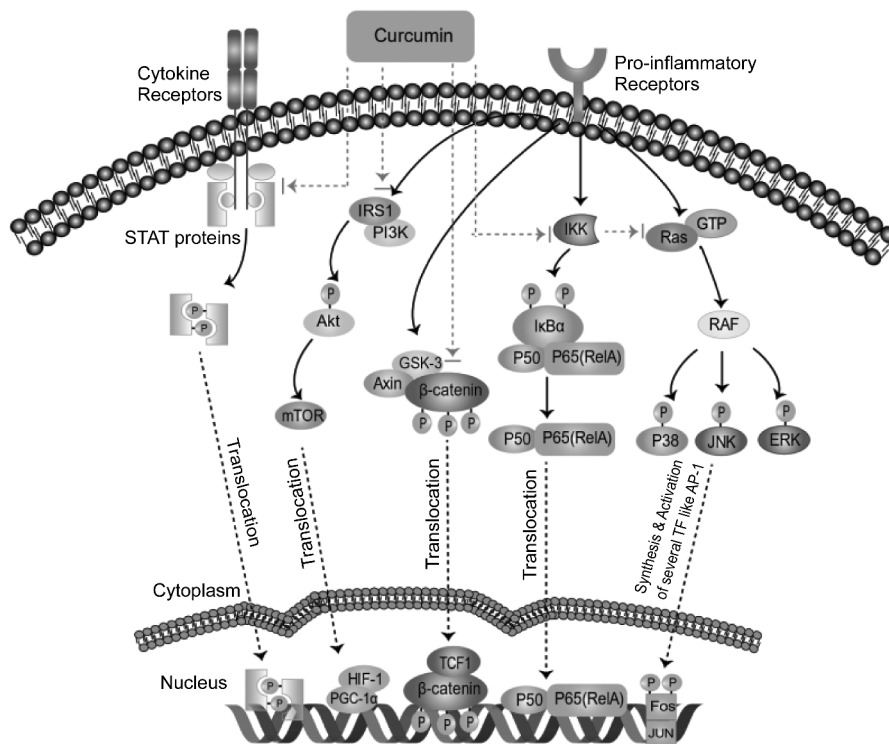
疾病类型	剂量	机制	模型	文献
哮喘	2.5 ~ 5.0 mg·kg <sup>-1</sup>	调节炎症因子水平和 sPLA2 活性,抑制 PGD2 的释放和 COX-2 的表达	OVA 诱导小鼠过敏性哮喘模型	[7]
慢性阻塞性肺疾病	100 mg·kg <sup>-1</sup>	上调 PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 信号通路	慢性阻塞性肺病大鼠模型	[9]
动脉粥样硬化	20 ~ 40 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	通过 ERK 信号通路抑制 HIF-1 $\alpha$ 的表达	巨噬细胞	[10]

疾病类型	剂量	机制	模型	文献
动脉粥样硬化	0.1% <i>w/w</i> 40 ~ 80 mg·kg <sup>-1</sup> 2 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 TLR4 的表达及其相关的炎症反应;降低动脉粥样硬化病变 LCN2 表达水平	ApoE 敲除小鼠动脉粥样硬化模型	[11-13]
脑卒中	25 mg·kg <sup>-1</sup>	降低炎症因子水平、线粒体膜电位及 P53 和 Bax 蛋白表达	大鼠大脑中动脉栓塞模型	[14]
心脏损伤	100 mg·kg <sup>-1</sup>	逆转氧化应激升高、组织损伤和免疫改变	大鼠心脏损伤	[16]
脑血管痉挛和早期脑损伤	150 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NF-κB 激活	大鼠蛛网膜下腔出血模型	[22]
神经退行性疾病	5 ~ 20 μmol·L <sup>-1</sup>	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路	pam3csk4 诱导的 BV-2 小胶质细胞	[23]
癫痫	100 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NLRP3 炎性小体的激活	红藻酸诱发癫痫大鼠模型	[61]
抑郁症	100 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NLRP3 炎性小体和 kynurenine 通路	应激诱导的抑郁大鼠模型	[25]
类风湿关节炎	100 ~ 200 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NF-κB 信号通路,促进巨噬细胞凋亡;通过 mTOR 通路减轻炎症、滑膜增生等主要症状	大鼠胶原诱导关节炎	[27-28]
骨关节炎	500 mg·kg <sup>-1</sup>	下调 TLR4 及其下游 NF-κB 的过表达	大鼠骨关节炎模型	[34]
膝关节炎骨性关节炎	200 mg·kg <sup>-1</sup>	阻断 TLR4/NF-κB 信号通路,降低炎症水平	碘乙酸单钠诱导的膝关节炎骨性关节炎	[33]
骨关节炎	50 mmol·L <sup>-1</sup> 50 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NLRP3 炎性小体的释放,下调炎性细胞因子;调控 Akt/mTOR 通路促进自噬	小鼠骨关节炎模型	[32,36]
骨关节炎	10 μmol·L <sup>-1</sup>	作用于 erk1/2 诱导的软骨细胞自噬来抑制细胞凋亡和炎症信号转导	IL-1β 刺激的软骨细胞	[35]
结肠炎	15 ~ 200 mg·kg <sup>-1</sup>	降低脂质过氧化水平;调节激活 DCs 加强 Treg 细胞的抑制功能;降低炎症因子水平;抑制小鼠 NLRP3 炎性小体激活	小鼠结肠炎模型	[38,40-42]
2 型糖尿病	200 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制磷酸化 JNK 和 NF-κB 蛋白的表达,阻断 RAGE/JNK/NF-κB 信号通路	2 型糖尿病大鼠模型	[46]
糖尿病视网膜病变	1 ~ 10 μmol·L <sup>-1</sup>	干扰 ROS/PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制炎症损伤	视网膜色素上皮细胞	[48]
代谢综合征	50 ~ 200 mg·kg <sup>-1</sup>	调节氧化应激状态和炎症级联的能力;降低氧自由基的产生,上调 iNOS 和 eNOS 在主动脉中的表达	代谢综合征大鼠模型	[45,50]
银屑病	40 mg·kg <sup>-1</sup>	降低 TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12, IL-22, IL-23 等炎症因子水平	小鼠银屑病模型	[52]
牙周炎	30 ~ 100 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 NF-κB 激活和降低 LPS 诱导的 OPG/sRANKL 比值	LPS 诱导的大鼠牙龈成纤维细胞体外炎症反应和体内实验性牙周炎	[55]
乳腺癌	10 ~ 30 μmol·L <sup>-1</sup>	降低 CDC25 和 CDC2,增加 P21 蛋白水平,抑制 Akt/mTOR 磷酸化和诱导线粒体凋亡	T47D, MCF-7, MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞株	[60]

## 2 姜黄素对炎症相关信号通路的调控作用

姜黄素可通过调节多个炎症相关细胞信号通路抑制慢性炎症。姜黄素的抗炎活性源于其与不同生物靶点和信号通路相互作用的能力<sup>[62-63]</sup>,包括 Ja-

nus 激酶 (JAKs)/STATs, PI3K/AKT/mTOR, β-链蛋白 Wnt/β-catenin, NF-κB 和 MAPK/ERK 信号通路 (见图 1),表明姜黄素具有作为慢性炎症相关疾病信号分子靶向治疗药物的潜力。



箭头表示激活;横杠代表抑制;IRS1:胰岛素受体底物1;mTOR:雷帕霉素靶蛋白;HIF-1:缺氧诱导因子1;PGC-1 $\alpha$ :过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ ;GSK-3:丝氨酸/苏氨酸激酶;Axin:Axis抑制蛋白;IKK:I $\kappa$ B激酶;RAF:丝氨酸/苏氨酸激酶;JNK:c-Jun氨基末端激酶;ERK:细胞外调节蛋白激酶;JUN:c-Jun氨基末端激酶

图1 姜黄素对炎症相关信号通路的调控作用

## 2.1 JAKs/STATs 通路

JAK/STATs 信号通路是调节免疫细胞炎症最重要的通路之一,它通过转导1型和2型细胞因子受体的信号来响应各种促炎细胞因子。该途径包括与上述受体相关的4种已知的Janus激酶(JAK1-3和TYK2)和7种STATs(STAT1-4,5a,5b和6)<sup>[64]</sup>。该途径参与了多种慢性炎症性疾病如类风湿关节炎、IBD、多发性硬化、系统性红斑狼疮和牙周炎的发病机制,因此可被视为调节炎症有价值的靶点<sup>[65]</sup>。研究表明姜黄素可抑制JAK1,JAK2及其下游分子(如IFN- $\gamma$ 或LPS激活的小胶质细胞中的STAT1和STAT3)的磷酸化抑制JAK/STATs信号通路<sup>[66]</sup>。

## 2.2 PI3K/AKT/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR通路在细胞中参与多种活动,能够被大鼠肉瘤癌基因(*Ras*)、G蛋白偶联受体(GPCRs)、整合素受体、表皮生长因子受体(EGFR)和胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)激活,在肿瘤、类风湿关节炎、肥胖和动脉粥样硬化等炎症性疾病的发展中发挥调控作用<sup>[67]</sup>。姜黄素可调控PI3K/AKT/mTOR,抑制PI3K的活化,从而抑制

mTOR的下游激活<sup>[60]</sup>。

## 2.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

Wnt通路参与了胚胎发生、细胞增殖、迁移和极性、凋亡和器官发生等多种信号转导和调控途径。目前参与Wnt通路的多种蛋白分子与炎症发生体感相关<sup>[68]</sup>,姜黄素可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号和降低Wnt靶基因的表达,减轻炎症反应<sup>[20]</sup>。

## 2.4 NF- $\kappa$ B 通路

NF- $\kappa$ B在免疫系统中与炎症反应相关的许多基因的诱导表达中起着重要作用,包括抗菌肽、趋化因子和细胞因子。NF- $\kappa$ B在T细胞产生促炎细胞因子如IL-1,IL-2和IFN- $\gamma$ 中发挥关键作用<sup>[69]</sup>,姜黄素通过与NF- $\kappa$ B和I $\kappa$ B的直接相互作用抑制NF- $\kappa$ B的活化,提示这可能是姜黄素抗炎作用的关键机制之一<sup>[29]</sup>。

## 2.5 MAPK/ERK 通路

MAPKs是一组丝/苏氨酸蛋白激酶,有助于基因诱导、增殖、细胞分化和炎症反应。3种主要的MAPK为ERK,P38和JNK<sup>[70]</sup>。MAPK/ERK通路在促炎细胞因子的产生中起主要作用,可被认为是治疗炎症性疾病有价值的靶点<sup>[70]</sup>。研究表明姜黄素可

通过抑制 MAPK/ERK 通路的磷酸化从而降低炎症水平<sup>[23,71]</sup>。

### 3 姜黄素抗炎临床试验研究

近期的研究结果表明,姜黄素具有治疗多种疾病的潜力,并具有许多信号分子靶点。这些临床前研究为评价姜黄素在临床试验中的疗效奠定了坚实的基础。在临床试验中,姜黄素及其制剂单独使用或与其他药物联合使用,在溃疡性结肠炎<sup>[72]</sup>、骨关节炎<sup>[73-74]</sup>、代谢疾病<sup>[75]</sup>、牙周炎<sup>[76-77]</sup>等疾病中发挥了抗炎作用。如姜黄素-半乳甘露苷复合物的营养干预对减轻酒精引起的肝功能标志物的改变具有显著的肝保护作用<sup>[78]</sup>;姜黄素可显著降低 MetS 患者血清促炎细胞因子的浓度<sup>[75]</sup>。

姜黄素在治疗和预防各种慢性炎症性疾病方面非常具有前途,但其疏水性的特点导致药动学限制,如口服途径的低吸收和生物利用度(在大鼠中仅为 1%)<sup>[79]</sup>,代谢、消除快速<sup>[80]</sup>。但姜黄素产生药物效果的剂量非常高( $> 3.6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ )<sup>[79]</sup>,因此严重制约了其在临床中的应用。针对这些问题,近年来已开发出多种姜黄素的新剂型,从而提高姜黄素的生物利用度,如脂质体<sup>[81]</sup>、固体分散体<sup>[82]</sup>、聚合物胶束<sup>[83]</sup>、环糊精包合物<sup>[84]</sup>、微球<sup>[85]</sup>、纳米制剂<sup>[86]</sup>等。

### 4 结语

姜黄素能够抑制与炎症相关的分子和细胞途径,以 JAKs/STATs, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ $\beta$ -catenin, NF- $\kappa$ B 和 MAPK/ERK 通路等多种炎症相关细胞信号网络为靶点,具有预防和治疗慢性炎症性疾病的潜力<sup>[87-89]</sup>,这将为具有潜在治疗意义药物的进一步设计和临床应用奠定基础。但目前姜黄素的研究大多基于细胞培养和动物实验,这是由于姜黄素水溶性差、渗透性低、属于 BCS IV 类化合物而限制了其在临床上的应用。随着近年来姜黄素剂型研究的不断深入,其吸收、分布、代谢和排泄问题逐渐被解决,了解姜黄素调节信号网络的机制将为未来开发用于预防和治疗慢性炎症性疾病的功能性食品提供信息。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] OZ HS. Chronic inflammatory diseases and green tea polyphenols [J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 561.  
 [2] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832.  
 [3] HE Y, YUE Y, ZHENG X, et al. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? [J]. *Molecules*,

2015, 20(5): 9183-9213.

[4] ABDOLLAHI E, MOMTAZI AA, JOHNSTON TP, et al. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: a nature-made jack-of-all-trades? [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 830-848.  
 [5] 董伟, 黄小英, 汤喜兰, 等. 植物精油抗哮喘作用的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(5): 1492-1500.  
 [6] SHAHID H, SHAHZAD M, SHABIR A, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of curcumin for the treatment of allergic asthma: effects on expression levels of pro-inflammatory cytokines and aquaporins [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2037-2047.  
 [7] SUBHASHINI, CHAUHAN PS, DASH D, et al. Intranasal curcumin ameliorates airway inflammation and obstruction by regulating MAPKinase activation (p38, Erk and JNK) and prostaglandin D2 release in murine model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 31: 200-206.  
 [8] ABOREHAB NM, EL BISHBISHY MH, REFAIY A, et al. A putative Chondroprotective role for IL-1 $\beta$  and MPO in herbal treatment of experimental osteoarthritis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 495.  
 [9] ZHANG M, TANG JJ, LI YL, et al. Curcumin attenuates skeletal muscle mitochondrial impairment in COPD rats: PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 pathway involved [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 277: 168-175.  
 [10] OUYANG S, YAO YH, ZHANG ZM, et al. Curcumin inhibits hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -induced inflammation and apoptosis in macrophages through an ERK dependent pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1816-1825.  
 [11] ZHANG SS, ZOU J, LI PY, et al. Curcumin protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by inhibiting toll-like receptor 4 expression [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(2): 449-456.  
 [12] WAN Q, LIU ZY, YANG YP, et al. Effect of curcumin on inhibiting atherogenesis by down-regulating lipocalin-2 expression in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Biomed Mater Eng*, 2016, 27(6): 577-587.  
 [13] LI XX, XIAO H, LIN CW, et al. Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 649-665.  
 [14] ZHANG YY, YAN Y, CAO Y, et al. Potential therapeutic and protective effect of curcumin against stroke in the male albino stroke-induced model rats [J]. *Life Sci*, 2017, 183: 45-49.  
 [15] TSAI IJ, CHEN CW, TSAI SY, et al. Curcumin supplementation ameliorated vascular dysfunction and improved antioxidant status in rats fed a high-sucrose, high-fat diet [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2018, 43(7): 669-676.  
 [16] CIFTCI O, TURKMEN NB, TASLUDERE A. Curcumin protects heart tissue against irinotecan-induced damage in terms of cytokine level alterations, oxidative stress, and histological damage in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(8): 783-791.  
 [17] LEE JS, GIORDANO S, ZHANG JH. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling [J]. *Biochem J*, 2012, 441(2): 523-540.  
 [18] HÖHN A, GRUNE T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy [J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 140-144.  
 [19] SÜB P, LANA AJ, SCHLACHETZKI JCM. Chronic peripheral inflammation: a possible contributor to neurodegenerative diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(9): 1711-1714.  
 [20] KIM DSHL, KIM JY, HAN YS. Curcuminoids in neurodegenerative diseases [J]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012, 7(3): 184-204.  
 [21] ULLAH F, ASGAROV R, VENIGALLA M, et al. Effects of a solid lipid curcumin particle formulation on chronic activation of microglia and astroglia in the GFAP-IL6 mouse model [J]. *Sci*

- Rep, 2020, 10(1): 2365.
- [22] CAI J, XU DD, BAI XX, *et al.* Curcumin mitigates cerebral vasospasm and early brain injury following subarachnoid hemorrhage via inhibiting cerebral inflammation [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(9): e00790.
- [23] JIN ML, PARK SY, SHEN Q, *et al.* Anti-neuroinflammatory effect of curcumin on Pam3CSK4-stimulated microglial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 521–530.
- [24] XU H, NIE BB, LIU LM, *et al.* Curcumin prevents brain damage and cognitive dysfunction during ischemic-reperfusion through the regulation of miR-7-5p[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(5): 441–454.
- [25] ZHANG WY, GUO YJ, HAN WX, *et al.* Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 138–144.
- [26] GODIN AM, ARAÚJO DP, MENEZES RR, *et al.* Activities of 2-phthalimidethanol and 2-phthalimidethyl nitrate, phthalimide analogs devoid of the glutarimide moiety, in experimental models of inflammatory pain and edema[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 122: 291–298.
- [27] DAI QD, ZHOU D, XU LP, *et al.* Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 4095–4105.
- [28] WANG QR, YE CQ, SUN SK, *et al.* Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 292–300.
- [29] FUNK JL, FRYE JB, OYARZO JN, *et al.* Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3452–3464.
- [30] PANAHY Y, RAHIMNIA AR, SHARAFI M, *et al.* Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(11): 1625–1631.
- [31] WANG J, MA J, GU JH, *et al.* Regulation of type II collagen, matrix metalloproteinase-13 and cell proliferation by interleukin-1 $\beta$  is mediated by curcumin via inhibition of NF- $\kappa$ B signaling in rat chondrocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1837–1845.
- [32] SUN YF, LIU W, ZHANG H, *et al.* Curcumin prevents osteoarthritis by inhibiting the activation of inflammasome NLRP3[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(10): 449–455.
- [33] ZHANG Y, ZENG Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(3): 353–359.
- [34] YAN D, HE BS, GUO J, *et al.* Involvement of TLR4 in the protective effect of intra-articular administration of curcumin on rat experimental osteoarthritis[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(6): e201900604.
- [35] LI XD, FENG K, LI J, *et al.* Curcumin inhibits apoptosis of chondrocytes through activation ERK1/2 signaling pathways induced autophagy[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 414.
- [36] ZHANG GW, CAO JQ, YANG EZ, *et al.* Curcumin improves age-related and surgically induced osteoarthritis by promoting autophagy in mice[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20171691.
- [37] ZHANG M, DENG CS, ZHENG JJ, *et al.* Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(8): 1071–1077.
- [38] GOPU B, DILEEP R, RANI MU, *et al.* Protective role of curcumin and flunixin against acetic acid-induced inflammatory bowel disease via modulating inflammatory mediators and cytokine profile in rats[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2015, 34(4): 309–320.
- [39] HUANG G, YE L, DU G, *et al.* Effects of curcumin plus Soy oligosaccharides on intestinal flora of rats with ulcerative colitis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(7): 20–25.
- [40] ZHAO HM, XU R, HUANG XY, *et al.* Curcumin improves regulatory T cells in gut-associated lymphoid tissue of colitis mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(23): 5374–5383.
- [41] YUE WJ, LIU Y, LI X, *et al.* Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulation of autophagy and intestinal immunity [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2019, 30(3): 290–298.
- [42] GONG ZZ, ZHAO SN, ZHOU JF, *et al.* Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production [J]. *Mol Immunol*, 2018, 104: 11–19.
- [43] MENG B, LI J, CAO H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 2101–2113.
- [44] MARADANA MR, THOMAS R, O'SULLIVAN BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1550–1556.
- [45] 严丽洁, 王顺保, 王现青, 等. 姜黄素对代谢综合征大鼠主动脉的保护作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21): 4685–4690.
- [46] LI QH, DENG ST, ZHOU X, *et al.* Protection of curcumin against streptozocin-induced pancreatic cell destruction in T2D rats [J]. *Planta Med*, 2020, 86(2): 113–120.
- [47] LU MM, YIN NC, LIU W, *et al.* Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1516985.
- [48] RAN ZL, ZHANG YL, WEN XY, *et al.* Curcumin inhibits high glucose-induced inflammatory injury in human retinal pigment epithelial cells through the ROS-P13K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1024–1031.
- [49] CARBALLO-CASLA A, GARCÍA-ESQUINAS E, BUÑO-SOTO A, *et al.* Metabolic syndrome and Growth Differentiation Factor 15 in older adults [J]. *GeroScience*, 2022, 44(2): 867–880.
- [50] KELANY ME, HAKAMI TM, OMAR AH. Curcumin improves the metabolic syndrome in high-fructose-diet-fed rats; role of TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and oxidative stress [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(2): 140–150.
- [51] SUN J, ZHAO Y, JIN HR, *et al.* Curcumin relieves TPA-induced Th1 inflammation in K14-VEGF transgenic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 235–241.
- [52] KANG D, LI BW, LUO L, *et al.* Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model [J]. *Biochimie*, 2016, 123: 73–80.
- [53] SONG KM, PENG SW, SUN Z, *et al.* Curcumin suppresses TGF- $\beta$  signaling by inhibition of TGIF degradation in Scleroderma fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(4): 821–825.
- [54] PIMENTEL SP, CASATI MZ, RIBEIRO FV, *et al.* Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats [J]. *J Periodontol Res*, 2020, 55(1): 41–50.
- [55] XIAO CJ, YU XJ, XIE JL, *et al.* Protective effect and related mechanisms of curcumin in rat experimental periodontitis [J]. *Head Face Med*, 2018, 14(1): 12.
- [56] COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860–867.
- [57] DIAKOS CI, CHARLES KA, MCMILLAN DC, *et al.* Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): e493–e503.
- [58] FAN YH, MAO RF, YANG JH. NF- $\kappa$ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer [J]. *Protein Cell*, 2013, 4(3): 176–185.
- [59] HASIMA N, AGGARWAL BB. Cancer-linked targets modulated by curcumin [J]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, 3(4): 328–351.
- [60] HU S, XU YC, MENG LW, *et al.* Curcumin inhibits proliferat-

- tion and promotes apoptosis of breast cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1266 – 1272.
- [61] HE QC, JIANG LF, MAN SS, *et al.* Curcumin reduces neuronal loss and inhibits the NLRP3 inflammasome activation in an epileptic rat model[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(3): 186 – 192.
- [62] PANAHI Y, SAADAT A, BEIRAGHDAR F, *et al.* Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(10): 1461 – 1467.
- [63] KAHKHAIE KR, MIRHOSSEINI A, ALIABADI A, *et al.* Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5): 885 – 900.
- [64] O'SHEA JJ, HOLLAND SM, STAUDT LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 161 – 170.
- [65] HAFTCHESHMEH SM, MOHAMMADI A, SOLTANI A, *et al.* Evaluation of STAT1 and Wnt5a gene expression in gingival tissues of patients with periodontal disease[J]. *J Cell Biochem*, 2018; 2018 Oct 15.
- [66] KIM HY, PARK EJ, JOE EH, *et al.* Curcumin suppresses Janus kinase-STAT inflammatory signaling through activation of Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2 in brain microglia[J]. *J Immunol*, 2003, 171(11): 6072 – 6079.
- [67] HERSCHBEIN L, LIESVELD JL. Dueling for dual inhibition; means to enhance effectiveness of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in AML[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3): 235 – 248.
- [68] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, VALLÉE JN. Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 323.
- [69] PARK KR, LEE JH, CHOI C, *et al.* Suppression of interleukin-2 gene expression by isoeugenol is mediated through down-regulation of NF-AT and NF- $\kappa$ B[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(9): 1251 – 1258.
- [70] DONG C, DAVIS RJ, FLAVELL RA. MAP kinases in the immune response[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 55 – 72.
- [71] GUIMARÃES MR, LEITE FRM, SPOLIDORIO LC, *et al.* Curcumin abrogates LPS-induced pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK [J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(10): 1309 – 1317.
- [72] SADEGHI N, MANSOORI A, SHAYESTEH A, *et al.* The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(5): 1123 – 1133.
- [73] AMALRAJ A, VARMA K, JACOB J, *et al.* A novel highly bioavailable curcumin formulation improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-dose, three-arm, and parallel-group study[J]. *J Med Food*, 2017, 20(10): 1022 – 1030.
- [74] JAVADI M, KHADEM HAGHIGHIAN H, GOODARZY S, *et al.* Effect of curcumin nanomicelle on the clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(10): 1857 – 1862.
- [75] PANAHI Y, HOSSEINI MS, KHALILI N, *et al.* Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: a post-hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 578 – 582.
- [76] ANUSHA D, CHALY PE, JUNAID M, *et al.* Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis; a randomized controlled trial [J]. *Indian J Dent Res*, 2019, 30(4): 506 – 511.
- [77] KAUR H, GROVER V, MALHOTRA R, *et al.* Evaluation of curcumin gel as adjunct to scaling & root planing in management of periodontitis-randomized clinical & biochemical investigation [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2019, 19(2): 171 – 178.
- [78] KRISHNAREDDY NT, THOMAS JV, NAIR SS, *et al.* A novel curcumin-galactomannoside complex delivery system improves hepatic function markers in chronic alcoholics: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018; 9159281.
- [79] SHEHZAD A, WAHID F, LEE YS. Curcumin in cancer chemoprevention; molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2010, 343(9): 489 – 499.
- [80] KHALIL NM, DO NASCIMENTO TC, CASA DM, *et al.* Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend nanoparticles after oral administration in rats[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 101: 353 – 360.
- [81] LI ZL, PENG SF, CHEN X, *et al.* Pluronic modified liposomes for curcumin encapsulation; sustained release, stability and bioaccessibility[J]. *Food Res Int*, 2018, 108: 246 – 253.
- [82] 蒲丽丽, 高洁, 赖先荣. 姜黄提取物固体分散体的制备及体外评价[J]. *中草药*, 2022, 53(1): 99 – 106.
- [83] 郑毅, 郑施施, 王增寿. 姜黄素-PLGA 纳米粒提高口服给药生物利用度的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(6): 717 – 721.
- [84] 罗见春, 郭绮, 张敏, 等. 单向灌流法研究姜黄素羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的大鼠在体肠吸收[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(6): 957 – 962.
- [85] KARADE PG, JADHAV NR. Colon targeted curcumin microspheres laden with ascorbic acid for bioavailability enhancement [J]. *J Microencapsul*, 2018, 35(4): 372 – 380.
- [86] CHEN XL, LIANG XL, ZHAO GW, *et al.* Improvement of the bioavailability of curcumin by a supersaturable self nanoemulsifying drug delivery system with incorporation of a hydrophilic polymer; *in vitro* and *in vivo* characterisation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(5): 641 – 652.
- [87] 杨坤, 孟捷, 高霞, 等. 姜黄素联合阿托伐他汀对溃疡性结肠炎小鼠的保护作用及机制研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(2): 182 – 186.
- [88] 孙子林, 肖爽, 彭明利. 姜黄素类药物治疗代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(7): 1001 – 1008.
- [89] 陈剑, 吴若云, 陈炎, 等. 双去甲氧基姜黄素对肥胖模型小鼠糖脂代谢的影响及机制[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(6): 751 – 756.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-08-17