

· 综 述 ·

姜黄素对阿尔茨海默病的药用价值及改善其生物利用度的方式

于晓雯¹, 王晓晴², 张文俊¹, 王士博¹, 杨 玲¹, 王 越¹, 拓西平^{1*}

(第二军医大学附属长海医院: ¹老年病科, ²神经内科, 上海 200433)

【摘要】阿尔茨海默病(AD)作为老年痴呆的主要病因越来越严重威胁着人类的健康。流行病学资料显示,姜黄素具有强大的抗AD作用、且因提取自食材具有极高的安全性而备受瞩目。本文从姜黄素对AD特征性病理变化的影响、姜黄素的药代动力学、增加姜黄素生物利用度的主要方法这三个方面综述了姜黄素对AD药用价值。

【关键词】姜黄素; 阿尔茨海默病; 治疗

【中图分类号】 R741

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.219

Therapeutic value of curcumin for Alzheimer's disease and methods to increase its bioavailability

YU Xiao-Wen¹, WANG Xiao-Qing², ZHANG Wen-Jun¹, WANG Shi-Bo¹, YANG Ling¹, WANG Yue¹, TUO Xi-Ping^{1*}

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Neurology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD), as the main cause of senile dementia, has become a serious threat to human health. Epidemiological evidence shows that curcumin is of great effectiveness for AD, and it attracts much attention because of its great safety since it is derived from human food source. This article reviewed the therapeutic value of curcumin for AD based on the pathological changes of AD after curcumin treatment, the pharmacokinetics of curcumin and methods to increase its bioavailability.

【Key words】 curcumin; Alzheimer's disease; treatment

YU Xiao-Wen and WANG Xiao-Qing are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: TUO Xi-Ping, E-mail: xptuo_01@126.com

老龄人口占总人口比例逐年提高,而阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病率随着年龄增长不断升高。世界卫生组织的报告称,2010年全球范围内>60岁人群老年痴呆的患病率是4.7%,意味着AD作为老年痴呆的主要病因越来越严重威胁着人类的健康。每20年AD患者将增加1倍,到2040年AD患者将达到8110万^[1]。AD尚无法治愈,寻找有效治疗措施是摆在医学工作者面前的一道难题。流行病学资料显示姜黄素(curcumin)具有强大的抗AD作用,且因其提取自食材、具有极高的安全性而备受瞩目^[2,3]。

1 姜黄素对阿尔茨海默病特征性病理变化的影响

AD是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统

退行性疾病。该病病理改变主要特征为大脑皮质萎缩、淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结和脑神经细胞变性,氧化应激及炎症反应参与了AD的病理变化进程。

1.1 姜黄素对淀粉样蛋白的影响

Ono等^[4]的研究表明姜黄素呈剂量依赖性地抑制 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)单体聚集形成A β 原纤维。在半数有效浓度(EC₅₀)为0.1~1 μ mol/L时可降低形成的A β 原纤维的稳定性。姜黄素干扰A β 聚集及淀粉样斑块形成的机制可归纳为两个方面,一是苯酚基可与A β 的芳香性氨基酸残基相互作用从而减少A β 堆叠,二是其羟基和 β -二酮可通过竞争性结合氢键破坏 β -片层结

构。糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)可以调节A β 生成的关键酶 γ -分泌酶的产生,姜黄素对GSK3 β 活性的抑制作用也使其能减少A β 的形成,可能也参与了延缓 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)的成熟^[5]。大量动物实验^[6-8]也佐证了姜黄素减少A β 的作用,在Tg2575小鼠的饮食中加入0.1%的姜黄素可明显减少A β 在内嗅区皮质及海马区的沉积,使不可溶性A β 降低10%。转基因AD模型鼠尾静脉注射7.5mg/kg的姜黄素7d后,大脑皮质的A β 即减少,且与淀粉样蛋白沉积相关的神经元树突萎缩也得到部分逆转。

1.2 姜黄素减少神经元纤维缠结

神经元纤维缠结主要与Tau蛋白过度磷酸化相关。Park等^[9]的研究显示,将PC12细胞加入到含有27 μ mol/L姜黄素和A β 的培养液中孵育,发现姜黄素可降低A β 诱导的tau蛋白第202位丝氨酸的磷酸化。Bustanji等^[10]的研究显示姜黄素是GSK3 β 抑制剂,半抑制浓度为66.3nmol/L,而GSK3标准抑制剂噻二唑类的半抑制浓度反而达到1.5 μ mol/L。另外,模拟分子对接实验显示姜黄素可通过与氨基酸之间的相互作用嵌入GSK3中^[11]。因GSK3是作用于tau蛋白磷酸化的激酶,抑制GSK3可能是姜黄素减少神经元纤维缠结的机制之一。Jun氨基端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导通路是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的一个重要分支,可磷酸化tau蛋白的第422位丝氨酸,与神经退行性疾病的进展有关,饮食中补充0.05%的姜黄素4个月就可降低JNK,且明显降低5个月3xTg-AD模型大鼠的tau蛋白磷酸化水平。而最近的一项研究使用0.1%的姜黄素喂养Tg2576模型鼠6个月,结果皮质tau蛋白减少了80%^[12]。表达人源性tau蛋白的转基因鼠2月龄时在脑内观察到tau蛋白,12月龄时即产生突触减少及神经纤维缠结,姜黄素可恢复此转基因鼠热休克蛋白至正常水平,而热休克蛋白正是参与tau蛋白降解的重要分子伴侣^[13]。

1.3 姜黄素的抗氧化性

姜黄素是提取自植物姜黄根茎的多元酚分子,存在酮-烯醇互变异构现象,平面芳香环连接的两个不饱和羰基极易发生亲核加成和迈克尔加成反应。姜黄素独特的分子结构为其抗氧化性奠定了基础。APPsw转基因AD模型鼠饮食中添加姜黄素,6个月

后氧化损伤受到了抑制^[14]。随着年龄增长,大脑逐渐积累金属离子如铁、锌、铜等离子,这些金属离子能克服自旋能垒,为氧化还原反应提供低能量路径,成为氧分子与生物有机分子之间的反应桥梁,介导人体组织内生物氧化作用,因此大脑需要大量的抗氧化剂减轻生物氧化作用形成的活性氧所造成的组织损害。姜黄素可与氧化还原相关金属铁和铜离子相互作用,从而对抗二价金属引起的氧化损伤,并通过抑制金属离子诱导的核因子(NF)- κ B通路而减轻炎症反应^[15]。

2 姜黄素的药代动力学

过去30年,大量实验数据显示姜黄素在肠道pH中无法稳定存在,会被迅速代谢。由于姜黄素在体内存在活性低、组织分布局限、代谢清除快、半衰期短、代谢产物基本无活性或是被身体快速清除等特点,导致其在体内发挥的药理作用有限,生物利用度低。

2.1 血浆浓度

关于姜黄素的吸收、分布和排泄的最早研究是由Wahlstrom和Blennow^[16]于1978年用SD大鼠完成。给大鼠口服1g/kg的姜黄素后血浆中几乎检测不到该物质,说明这种分子很难被肠道吸收。1980年Ravindranath等^[17]的研究显示给大鼠喂服400mg姜黄素后,心脏血液中未发现该物质,仅于门脉系统中发现痕量(< 5 mg/L)。给大鼠喂服姜黄素的剂量达到2g/kg时,0.83h后测得的血浆浓度也仅为(1.35 ± 0.23)mg/L,而在人类,同样剂量的姜黄素服用1h后,几乎测不到[(0.006 ± 0.005)mg/L]。Yang等^[18]的研究显示大鼠静脉注射10mg/kg姜黄素后,其血浆最高浓度为(0.36 ± 0.05)mg/L,而将姜黄素浓度提升50倍喂服后,最大血浆浓度仅为(0.06 ± 0.01)mg/L。这些实验结果反映出姜黄素的给药途径明显影响其血浆浓度,并进一步反映出人类与大鼠的血浆姜黄素水平不具有直接可比性。

2.2 代谢

许多研究^[17,19]评估了姜黄素在啮齿动物和人体内的代谢。一旦被吸收,姜黄素会在不同组织发生硫酸盐化和糖脂化结合反应。肝被认为是负责姜黄素代谢的主要器官。Holder等^[19]的研究报道显示姜黄素在大鼠体内主要胆汁代谢物是葡萄糖醛酸化的四氢姜黄素和六氢姜黄素,还有小部分二氢阿魏酸

及痕量阿魏酸。除了葡萄糖醛酸化产物,硫酸盐偶联物也出现在姜黄素处理过的小鼠尿液中。姜黄素代谢物与姜黄素本身的活性比较目前尚不明确,不过大部分研究结果支持糖苷化姜黄素及四氢姜黄素的活性低于姜黄素本身。

2.3 半衰期

Wahlstrom和Blennow的研究显示给大鼠喂服1g/kg的姜黄素,75%从粪便中排出,极少量从尿液中排出。静脉注射和腹腔注射则会使姜黄素分子从胆汁中排出。在1项包括15名参与者的临床研究中,参与者每日口服剂量从36~180mg不等的姜黄素,结果尿液中均未检测出姜黄素或其代谢产物,但从粪便中发现了该物质^[20]。实验大鼠口服姜黄素(2g/kg)的吸收和清除半衰期分别是(0.31±0.07)h和(1.7±0.5)h。而对人而言,口服相同剂量的姜黄素后,其血浆浓度低至可测量范围以外,故无法计算半衰期。现有文献证据尚不能明确影响姜黄素体内清除半衰期的因素,这是今后有待进一步研究的方向。

3 增加姜黄素生物利用度的主要方法

由于姜黄素口服吸收率低及在肝和肠道代谢迅速,导致其血浆及脑脊液浓度较低。为了克服这些不足,目前正在使用新的方法增加姜黄素的生物利用率。

3.1 经鼻给药

血脑屏障阻止了血液中近98%的药物小分子和全部药物大分子进入中枢神经系统,为攻克这个难题,一些学者提出了一系列可行方案,经鼻给药可能是小的亲水性药物、蛋白和肽类最合适的中枢给药途径^[21]。鼻黏膜可被分为呼吸上皮和嗅上皮,呼吸上皮可被用于全身系统给药,而嗅上皮则具有将药物送达中枢神经系统的巨大潜力。鼻淋巴管与脑脊液之间双相流通,可直接将药物送达中枢避免首关消除。Chen等^[22]将姜黄素制成鼻凝胶涂抹于大鼠右侧鼻孔,结果脑内姜黄素浓度明显高于静脉注射给药。

3.2 纳米技术的应用

纳米技术指创造和使用直径在1~100nm范围内的材料。纳米材料具有粒子直径、表面特性、化学功能方面的优势。经过聚合物封装系统将姜黄素封装在可生物降解的纳米粒子胶束中,不仅可提高姜黄素的溶解度,还有助于延迟其代谢,保证药物

在颅内持续释放。Kwok等^[23]用纳米粒包被的姜黄素粉末饲喂AD模型鼠,实验组比普通姜黄素组和安慰剂组的姜黄素血浆浓度明显提高,其脑内平均停留时间曲线下面积更是普通姜黄素的6倍。Tsai等^[24]的研究则显示纳米粒子使姜黄素在大脑皮质的保留时间延长了96%,在海马区保留时间延长了83%。

3.3 花椒碱

花椒碱是从黑胡椒中提取的一种物质,研究发现黑胡椒能起到UDP-葡萄糖醛基抑制剂的作用,与姜黄素一同服用时会抑制肠道和肝的醛糖酸化反应,从而提高姜黄素的血浆和组织浓度。人体试验表明健康受试者单独服用2g姜黄素,其血清浓度几乎测不到,而与花椒碱同时使用时其生物利用度可增加20倍^[25]。

4 结 语

AD的多元病因性提示多酚类多靶点的药物可能具有治疗潜力^[26]。从一些初步的观察出发,国内外学者进行了若干体内外实验探讨姜黄素对AD的治疗作用。但因姜黄素水溶性差、生物利用度低等特征,限制了其在AD患者中的广泛应用,目前仍需要设计严谨的基础和临床研究佐证姜黄素在AD中的作用,并探索进一步提高其生物利用度的方法。

【参考文献】

- [1] Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease[J]. Arch Med Res, 2012, 43(8): 600-608.
- [2] Ganguli HC. Epidemiological findings on prevalence of mental disorders in India[J]. Indian J Psychiatry, 2000, 42(1): 14-20.
- [3] Ng TP, Niti M, Yap KB, et al. Curcumins-rich curry diet and pulmonary function in Asian older adults[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51753.
- [4] Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro*[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(6): 742-750.
- [5] Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 545(1): 51-64.
- [6] Mithu VS, Sarkar B, Bhowmik D, et al. Curcumin alters the salt bridge-containing turn region in amyloid beta(1-42) aggregates[J]. J Biol Chem, 2014, 289(16): 11122-11131.
- [7] Rokka J, Snellman A, Zona C, et al. Synthesis and

- evaluation of a (18)F-curcumin derivate for beta-amyloid plaque imaging[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(9): 2753–2762.
- [8] Sun Q, Jia N, Wang W, *et al.* Activation of SIRT1 by curcumin blocks the neurotoxicity of amyloid-beta25-35 in rat cortical neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(1): 89–94.
- [9] Park SY, Kim HS, Cho EK, *et al.* Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(8): 2881–2887.
- [10] Bustanji Y, Taha MO, Almasri IM, *et al.* Inhibition of glycogen synthase kinase by curcumin: investigation by simulated molecular docking and subsequent *in vitro/in vivo* evaluation[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2009, 24(3): 771–778.
- [11] Ma QL, Yang F, Rosario ER, *et al.* Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate *via* c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 9078–9089.
- [12] Liu H, Li Z, Qiu D, *et al.* The inhibitory effects of different curcuminoids on beta-amyloid protein, beta-amyloid precursor protein and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in swAPP HEK293 cells[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 485(2): 83–88.
- [13] Ma QL, Zuo X, Yang F, *et al.* Curcumin suppresses soluble tau dimers and corrects molecular chaperone, synaptic, and behavioral deficits in aged human tau transgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 4056–4065.
- [14] Xiong Z, Hongmei Z, Lu S, *et al.* Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce beta-amyloid production in a model of Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(5): 1101–1108.
- [15] Deng Y, Lu X, Wang L, *et al.* Curcumin inhibits the AKT/NF-kappaB signaling *via* CpG demethylation of the promoter and restoration of NEP in the N2a cell line[J]. *AAPS J*, 2014, 16(4): 649–657.
- [16] Wahlström B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat[J]. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1978, 43(2): 86–92.
- [17] Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats[J]. *Toxicology*, 1980, 16(3): 259–265.
- [18] Yang F, Lim GP, Begum AN, *et al.* Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(7): 5892–5901.
- [19] Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. The metabolism and excretion of curcumin [1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione] in the rat[J]. *Xenobiotica*, 1978, 8(12): 761–768.
- [20] Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(7): 1894–1900.
- [21] Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, *et al.* Curcumin-loaded nanoparticles potently induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model *via* canonical Wnt/beta-catenin pathway[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 76–103.
- [22] Chen X, Zhi F, Jia X, *et al.* Enhanced brain targeting of curcumin by intranasal administration of a thermosensitive poloxamer hydrogel[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(6): 807–816.
- [23] Kwok PC, Chan HK. Nanotechnology *versus* other techniques in improving drug dissolution[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(3): 474–482.
- [24] Tsai YM, Chien CF, Lin LC, *et al.* Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration[J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 331–338.
- [25] Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice[J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1): 2–18.
- [26] Chin D, Huebbe P, Pallauf K, *et al.* Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease—merits and limitations[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(32): 3955–3985.

(编辑: 周宇红)