

## 植物源保护剂姜黄素的研究进展

Stig Bengmark, 刘 青

(伦敦大学肝脏研究所, 英国 伦敦)

**摘要** 现代生活方式伴随着许多慢性病的发生, 植物源性保护物质可以对抗生活方式病。姜黄既是常用的调料, 又是传统植物药, 对许多疾病有较好的作用, 其有效成分姜黄素对动脉硬化、癌症、糖尿病、胃病、肝病、神经退行性疾病、呼吸系统疾病等都有防护作用。综述近年来国外对姜黄、姜黄素的研究情况。

**关键词** 姜黄; 姜黄素; 炎性物质诱导剂; 化学防护剂; 非酶糖基化; 脂质过氧化

**中图分类号**: R282.710.7; R285.5

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1674-5515(2009)01-0022-10

全世界危重病和慢性疾病的发病率每年都在增加, 这种趋势已经持续了若干世纪。伴随着现代化进程, 传统生活方式发生了巨大的变革。西方化的生活方式, 如工作压力大、精神紧张、缺乏锻炼、嗜好烟酒、食物烹调习惯的改变以及摄入高热量食品, 导致膳食纤维和抗氧化物摄入的减少, 增加了发生慢性疾病的危险。在西方广受大众青睐的快餐食品, 因其方便、快捷而受到上班族喜爱。但是, 工业化生产和处理的快餐食品, 尤其经过热加工的糖和淀粉产品(如巴氏消毒后的牛奶, 生产或储存的奶粉)会产生大量非酶糖基化终产物(AGEs)和脂质过氧化产物(ALEs)。AGEs和ALEs被认为是有效的炎性物质诱导剂。

自然界中有大量被誉为化学预防药物的植物和微生物源性食物, 具有抗炎、减缓衰老的速度、防止器官功能不全的恶化以及控制急慢性疾病进展的作用。咖喱食品中的各种姜黄素就是其中之一。此外, 在成千上万种未被开发和研究的水果和蔬菜中, 尚有待发现的物质。笔者主要综述近年来国外研究的姜黄、姜黄素对各种疾病的作用。

### 1 慢性病的病因与植物保护剂

#### 1.1 危重病和慢性疾病的流行

使用现代医学手段治疗急性和慢性疾病并没有像预期的那样有效。急性疾病通常指内科或外科的急诊病, 如急性心肌梗死、脑血管意外和重症胰腺炎等, 至今患这种病的病人死亡率仍居高不下。目前相对先进的医学和外科治疗手段, 如干细胞移植或先进的外科方法, 其死亡率和并发症高得令人无法接

受。更有甚者, 慢性疾病的流行规模在世界上是空前的, 已经扩散到发展中国家。这些慢性疾病包括心血管疾病、神经退化疾病、糖尿病、脑血管意外、癌症和呼吸系统疾病等, 形成了目前全球46%的疾病经济负担和全球59%的死亡率。据世界卫生组织(WHO)2003年的统计数据, 每年全世界约有350万人死于慢性疾病, 而且若干年来慢性疾病死亡率一直持续增长。同样, 一些先进的医学和外科治疗手段以及与急症相关的并发症, 尤其合并感染率也在快速增加<sup>[1]</sup>。败血症是最常见的医源和外科并发症, 据估计仅在美国每年就有75.1万人患败血症, 约21.5万名患者死于医源性败血症(29%), 构成美国第10位常见的死亡原因<sup>[2]</sup>。特别值得警惕的是, 危重病(CI)的患病率和死亡率, 几十年来一直以每年1.5%的速度增长, 预计未来50到60年将增加2倍。

#### 1.2 糖基化致病学说

糖基化引起炎症学说是分子水平的又一个重要的致病学说, 一出现便引起极大的关注。仅在Pubmed用AGEs检索, 就有3869篇文章。自1992年发现了AGEs的受体(RAGE)后, 使AGEs的致病机制得到了更全面的解释, 并弥补了许多慢性疾病(如糖尿病如何引起心脏、血管、神经、肾脏和视网膜等慢性并发症)无法解释的现象。目前认为慢性并发症的发生和严重程度与血清和组织中AGEs水平明显相关, 阻止糖基化反应可减少或减轻并发症。又如慢性肝炎的发生和发展似乎与原发病因的祛除并无直接的关系, 有时HBV病毒的量非常低,

但是肝脏组织炎症仍然继续发展,肝纤维化和肝癌发生率仍然很高。

RAGE 是免疫球蛋白家族成员之一,其功能类似控制闸,一旦控制闸开启,便相继激活 NF- $\kappa$ B 信号通路中的 400 种酶,传递长期-持续的促炎性信号,引起持续的细胞去功能并导致慢性疾病。体内的非酶糖基化又可称之为美拉德反应。1912 年 Maillard 发现葡萄糖与多种氨基酸反应能产生黄色以至褐色产物,这个反应就是著名的食品的非酶褐变反应,是食品储藏过程中的一个大敌。长期以来美拉德反应一直是食品科学家为有效地储藏食物,防止食品和饮料的褐变而钻研的课题。但近年来发现,在生理条件下(包括温度、酸度等),人体内葡萄糖能与多种氨基酸、多肽和蛋白质中的氨基发生交联共轭反应,由此造成结构蛋白的硬化,功能酶的损伤,如抗氧化酶和 DNA 修复酶等。还会造成能量供应的减少,代谢功能的降低,平衡机能的失调等老化过程。迄今,人类几乎所有的慢性疾病都曾被报道过伴有体内的 AGEs 或 ALEs 的水平增加,如肝硬化、过敏、阿尔茨海默病、糖尿病、动脉硬化、风湿、骨质疏松、白内障、青光眼、慢性肺病、肌萎缩侧索硬化以及泌尿和生殖系统疾病等。

此外,还有一些疾病病因不清,机制也尚未阐明,但表现为 AGEs 和 ALEs 的水平明显增加,如跟腱断裂和纤维肌痛<sup>[3-4]</sup>。

### 1.3 不良生活方式病

大多数疾病都和现代的生活方式有关。所有的不良生活方式,包括饮食、生活习惯、情绪紧张、嗜好烟酒、缺乏锻炼和食物烹调习惯的改变——由天然的非处理食品变为高热量和高温烹饪的快餐。慢性疾病的发病,明显地伴随着减少植物纤维和抗氧化物的摄入以及增加摄入工业生产和处理食品(尤其是经过精细加工的糖和淀粉产品)。人均消费精细加工的糖,从 1850 年的每年 0.5 kg 增加到 2000 年的近 50 kg。乳制品尤其是牛奶(大多数来源于怀孕的母牛),含有大量的促炎性分子——激素和生长因子,如雌激素和 IGF-1。研究显示,牛奶可促使炎性介质释放,增加肠道通透性,促使大分子物质(如白蛋白、透明质酸)进入体内。高热处理后的天然食品——巴氏消毒的牛奶,特别是生产或储存奶粉过程中,会产生大量 AGEs 和 ALEs<sup>[5]</sup>。而许多常用的不可缺少的食品,如冰淇淋、肠内营养液和婴幼儿配方食品等,都是以奶粉为基本原料。面包,尤其含有

胶原的谷物,含有大量的促炎性作用的分子,面包皮通常认为能诱发炎症<sup>[6-8]</sup>。

### 1.4 植物源性保护物质

患慢性疾病和危重病的患者,通常表现为炎症反应增强,其原因很可能源自患者的现代化生活方式。植物源性食物因具有抗炎作用被称为化学防护药物,越来越受到重视,不仅价格便宜,而且易于得到,不含或含有十分少量的毒性物质。在众多的化学预防药物中,酚醛和其他成分被认为能减缓衰老的速度,防止器官功能不全的恶化以及控制急、慢性疾病的发展。一般认为天然的抗氧化物质和它们的辅助营养作用是最理想的化学预防药物。

近年来,植物多酚由于明显的化学预防能力倍受关注。像其他许多植物源性食物一样,姜黄素具有抗肿瘤、抗突变、抗炎、抗氧化、保肝等广泛的药理作用,而且毒性很低,已越来越受到医药工作者的重视。其中姜黄素类(curcuminoids)是迄今研究最多的存在于姜黄中的化学防护物质。尽管多年来,人们已经知道这些物质的存在,只是近年来伴随临床上对 COX-2 抑制剂应用的风险效益比研究的深入,引起了患者和医生对 COX-2 抑制剂的安全使用提出质疑,天然化学防护物质才受到重视。关于姜黄素的研究,大多是动物实验,临床研究尚不多。

## 2 姜黄——天然食品添加剂

WHO 和美国食品药品监督管理局(FDA)批准姜黄为天然食品添加剂。姜黄为姜黄属植物,姜黄的黄色物质为略带酸性的酚类物质,是姜黄素(curcumin)、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的混合物,称之为姜黄色素。它们是姜黄发挥药理作用的主要成分,而姜黄素是其中最重要的活性成分。姜黄多产于日本、印度、中国等国家,仅在印度姜黄的产量每年约 50 万吨,其中一半出口到其他国家。在亚洲各国,其应用历史悠久,用途广泛。一直以来,姜黄素既可当作药物,又可作为着色剂、调味品、香料及防腐剂。在印度和中国的传统医药学中,姜黄素能行气、驱虫、散风活血、通经止痛等,具有良好的医疗保健作用;常用于治疗厌食、鼻炎、肝胆疾患、风湿病等疾病。姜黄素目前是世界上销量最大的天然食用色素之一,早在 20 世纪 70 年代,姜黄素就被 EES、FAO/WHO、日本、美国等组织或国家列为准许使用的食品添加剂。姜黄素还具有特殊的芳香和口味,东南亚国家的人们喜欢用它来制备咖喱、萝卜干、人造奶油等。

姜黄素及其衍生物易溶于有机溶剂、乙醇及碱性水溶液,其结构特点是同一分子结构中同时具有酚及 $\beta$ -二酮结构,具有强效的抗氧化活性。很多研究确认:具有邻-二羟基基团的酚类物质有很强的抗氧化活性,因为此类化合物在抗氧化过程中会产生稳定性很好的醌类物质。姜黄素口服的生物利用度低,但是可通过溶解到有机溶剂中获得改善(甘油、乙醇、DMSO)<sup>[9]</sup>。动物实验和临床研究证明,当与胡椒碱(peperine)同时服用时,能明显升高姜黄素在体内的水平<sup>[10]</sup>。姜黄中姜黄素的量为4%~5%,常用的治疗量是400~600 mg,每天3次,相当于60 g新鲜的姜黄根,约15 g姜黄粉。研究还显示,姜黄素是安全无毒的,即使大量服用也很安全<sup>[11-12]</sup>。据估计一个成年印度人每天约摄入80~200 mg姜黄素<sup>[3]</sup>。服用姜黄素8 000 mg/d,连续3个月,未发现对人体有任何毒性<sup>[12]</sup>。

### 3 姜黄素对细胞因子和酶的作用

核转录因子NF- $\kappa$ B是近年来发现的重要转录因子,在若干信号过程中起重要作用,可调控炎症蛋白质的合成,参与炎症反应,包括慢性炎症性疾病,如哮喘、关节炎和各种癌症。NF- $\kappa$ B被活化后,通过受NF- $\kappa$ B调控的若干基因的表达,如COX-2、基质金属蛋白酶(MMP-9)、iNOS、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-8(IL-8)、嗜酸粒细胞趋化肽(eotaxin)、细胞表面的黏附分子以及抗蛋白质凋亡等,调节细胞增殖、分化、生长和凋亡。姜黄素能下调转录因子NF- $\kappa$ B,从而抑制多个目的基因的转录<sup>[11]</sup>。在酒精性肝病的大鼠模型中,姜黄素可以阻断大鼠肝巨噬细胞NF- $\kappa$ B的激活,同时NF- $\kappa$ B介导的细胞因子,如iNOS、COX-2表达明显抑制<sup>[13-14]</sup>。体外实验同时观察姜黄素与选择性环氧合酶-2抑制剂NS-398,对大鼠肝星状细胞(HSC)生长的影响。结果显示NS-398不同剂量和姜黄素都有抑制HSC的作用,但姜黄素的作用比NS-398强。姜黄素不但是有效的COX-2和iNOS抑制剂<sup>[15]</sup>,还具有阻断及中和促氧化物(superoxide, peroxy, hydroxyl radicals)和致癌基因(nitric oxide, peroxynitrite)的效力。姜黄素抑制细胞色素P450(CYP450)同工酶CYP1A1和CYP1A2的活性,从而抑制通过CYP450同工酶代谢的诱变物苯并芘的激活,同时降低苯并芘诱导的靶细胞DNA的损伤。

研究发现姜黄素通过有效地抑制Th1-细胞因

子活性而改善Th1-诱导的免疫疾病。姜黄素还能下调炎症介质和炎症细胞因子。在肺炎细胞培养基中加入20  $\mu$ mol/L的姜黄素,明显抑制了促炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 的表达。花生四烯酸的代谢产物前列腺素、白三烯也是重要的促炎症介质,可以引起炎症、水肿和疼痛。姜黄素可以明显抑制巨噬细胞分泌前列腺素E<sub>2</sub>及白三烯B<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>。进一步研究证实,在大鼠慢性炎症模型中,姜黄素同非甾体类抗炎药布洛芬相比较,抑制炎症介质前列腺素E<sub>2</sub>、白三烯B<sub>4</sub>水平无统计学差异<sup>[16-24]</sup>。姜黄素具有降低血浆总胆固醇、 $\beta$ -脂蛋白和甘油三酯水平的作用。姜黄素降血脂机制可能是增加载脂蛋白A的量,促进高密度脂蛋白(HDL)的代谢和降低载脂蛋白B的量,进而降低低密度脂蛋白(LDL-C)水平<sup>[25]</sup>。

许多草药和化学药物的治疗和中毒剂量是不同的,并且两者相互作用,甚至产生结构上不相关的产物,可能增加或减少草药和化学药物的药理和毒理作用<sup>[25-26]</sup>。姜黄素和维生素E的作用是协同的,同时服用可以增加维生素的生物利用度<sup>[27]</sup>。植物源性化学防护剂,如姜黄素、黄酮、白藜芦醇等含有的植物多酚、异硫氰酸酯等活性成分,只有经肠道菌群消化或发酵后,才能释放出来,才能有效地被肠道上皮细胞吸收并吸收到体内发挥作用<sup>[28]</sup>。

## 4 姜黄素对疾病的作用

### 4.1 动脉硬化

LDL的氧化对于动脉硬化的发生和发展起关键作用,LDL氧化产物对不同的细胞包括血管内皮细胞起毒性作用。姜黄素具有明显的防止脂质氧化的能力,通过对所有重要的致病因素的抑制作用,包括稳定细胞膜,抑制血管平滑肌细胞的增殖,抑制血小板的积聚。比较研究丁羟茴香醚(BHA)、姜黄素、槲皮素、辣椒素抑制LDL氧化的效果,结果显示姜黄素对LDL氧化的初始反应和损伤的发展扩大的抑制作用最强,而槲皮素的作用时间持续最久<sup>[29]</sup>。还有研究认为,应用姜黄素以及辣椒素和大蒜素(allicin)能降低高脂肪和高胆固醇膳食小鼠的血清与肝脏中胆固醇、甘油三酯的量,尤以降低甘油三酯的作用更为显著;并且能防止膜胆固醇的增加、降低红细胞的脆性<sup>[30]</sup>。姜黄素能有效地防止高胆固醇、高脂喂养兔的早期胸主动脉和腹主动脉硬化损伤,并明显增加血清合酶Q、维生素A和维生素E的浓度。降低LDL-C水平和硫代巴比妥酸反应产物(TBARS),TBARS涵盖了大部分氧化伤害

产生的醛酮类物质,因而 TBARS 可被用作衡量羰基紧张的很好的指标<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 癌症

癌症是一组可影响身体任何部位 100 多种疾病的通称,使用的其他术语为恶性肿瘤和肿瘤。癌症的一个特征是快速产生异常细胞,这些细胞超越其通常边界生长并可侵袭身体的毗邻部位和扩散到其他器官,被称之为癌症转移的过程<sup>[32]</sup>。由于负责细胞生长和修复的基因变化,从而发生癌症。这些变化,是基因宿主因素与致癌物质之间相互作用的结果。致癌物质可归类为:物理致癌物质(如紫外线和电离辐射);化学致癌物质(如石棉和烟草烟雾);生物致癌物质(如由病毒、细菌和寄生虫引起的感染以及由真菌毒素造成的食品污染等)。过去 50 年,人类努力探索或制造能够防止癌症产生和扩散的物质,称为化学防护药物。癌症在发展中国家的发生率比较低,很可能由于较少暴露于环境的致癌物质并且摄入丰富的自然化学防护物质。在美国已有超过 10 万人被确诊为癌症,癌症患者数量明显高于印度,如前列腺癌(23 倍)、黑素瘤(男 14 倍,女 9 倍)、结肠癌(男 11 倍,女 10 倍)、子宫内腺癌(9 倍)、肺癌(男 7 倍,女 17 倍)、膀胱癌(男 7 倍,女 8 倍)、乳腺癌(5 倍)、肾癌(男 9 倍,女 12 倍)<sup>[31]</sup>。有些癌症,如乳腺癌和前列腺癌的发生率甚至高于中国。在亚洲一些国家,传统的饮食习惯使人们摄入较少的饱和脂肪酸和含糖食物,而摄入含有丰富的化学防护物质的植物却明显高于西方国家。例如某些亚洲人姜黄素的摄入量约 100 mg/d<sup>[33]</sup>。在体外实验中姜黄素可诱导各种肿瘤细胞(包括乳腺癌、肺癌、黑素瘤、骨髓瘤、白血病、神经胶质瘤、口腔癌、前列腺癌)等细胞凋亡<sup>[34-44]</sup>。动物实验中,姜黄素也显示能够抑制肝内的癌转移,然而目前很少有关姜黄素的体内研究,几乎没有关于临床对照研究的报道<sup>[45]</sup>。尽管最近报告了在一项 I 期临床研究中,服用姜黄素后,1/2 膀胱癌切除患者的癌前期病变,2/7 口腔白斑的患者、1/6 胃黏膜的肠上皮化生患者和 2/6 Bowen's 病患者获得组织学改善;然而该研究的主要目的旨在证明服用姜黄素 8 000 mg/d,连续 3 个月,是安全无毒的<sup>[46]</sup>。

#### 4.3 糖尿病

Giltay 等<sup>[47]</sup>的研究发现,在四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠模型中,姜黄 1 g/(kg·d) 或姜黄素 0.08 g/(kg·d) 连续服用 7 周,与对照组比较,治疗组可

以显著降低血糖、血红蛋白、糖化血红蛋白;肝组织内 TBARS 也明显不同;肝组织内谷胱甘肽、血浆内谷胱甘肽和山梨糖醇脱氢酶(SDH)活性,在姜黄组和姜黄素组均明显降低。SDH 为分解代谢山梨糖醇转化成果糖的酶。

#### 4.4 胃病

在体外实验中姜黄素可有效地抑制 19 株幽门螺杆菌生长,包括 5 株 cagA+(cagA 是于癌前变和癌前变相关的特异幽门螺杆菌株)<sup>[48]</sup>。进一步研究证明,姜黄素能通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性,抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  降解,及 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  和  $\beta$  (I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ ) 的活性,抑制胃黏膜细胞的感染和炎症。然而,姜黄素对于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK),胞外信号-调节激酶 1/2 (ERK1/2) 以及 p38 无抑制效果。姜黄素完全阻断了幽门螺杆菌诱导的细胞有丝分裂活性<sup>[49]</sup>。姜黄素还具有明显的抗真菌活性,尤其是植物病原真菌<sup>[50]</sup>。

#### 4.5 肝脏疾病

含类姜黄素的膳食能增加实验鼠肝脏 acyl-CoA 的量,并且防止高脂肪食物引起的肝内和脂肪组织内的脂肪堆积<sup>[51]</sup>。众所周知,含多不饱和脂肪酸的植物油能进一步加重乙醇诱导的脂肪肝,因为多不饱和脂肪酸会消耗体内大量的胆碱,影响脂肪酸的氧化,使脂肪较易积聚在肝脏。给大鼠 ig 含 20% 乙醇和 15% 葵花子油的食物,食物被加热到 180 °C,持续 30 min,连续 ig 25 d,结果显示明显的肝脏组织病理学改变,肝脏严重的脂肪变性,伴随局灶性坏死、广泛的血管炎性充血、肾脏脂肪浸润。同时给予姜黄素或日照射姜黄素 80 mg/(kg·d),能降低酒精性肝损伤模型大鼠的肝组织中的甘油三酯 (TG) 的量,提高其肝组织中的还原型谷胱甘肽 (GSH) 的量,减轻其肝组织的脂肪变性程度,改善肝脏组织学改变,并且明显地降低谷丙转氨酶、 $\gamma$ -转氨酶 (GGT) 水平<sup>[52]</sup>。另一组实验显示,连续 4 周给予实验动物鱼油和乙醇使肝脏脂肪变性,肝脏坏死和炎症持续存在;给予姜黄素 75 mg/(kg·d),可防止肝脏组织学病变<sup>[53]</sup>。姜黄素的肝脏保护作用是通过下调 NF- $\kappa$ B-依赖基因,阻断内毒素诱导的 NF- $\kappa$ B 活性并下调细胞因子、化学因子、COX-2 和抑制可诱导性 NO 合成酶在 Kupffer 细胞内的表达。姜黄素也能改善 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤,ip CCl<sub>4</sub> 引起肝损伤之前给予 100 mg/(kg·d),能明显增加 TBARS,降低谷丙转氨酶和谷草转氨酶,以及羟脯

氨酸<sup>[54]</sup>。

#### 4.6 肠道疾病

在三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导结肠炎之前, 给予动物姜黄素 50 mg/(kg·d), 连给 10 d, 能明显减少组织损伤程度, 表现为发炎的结肠部位中性细胞浸润减少 (检测髓过氧化物酶活性)、脂质过氧化减少 (检测丙二醛) 以及丝氨酸蛋白酶活性降低<sup>[55]</sup>。并且明显地下调 NF- $\kappa$ B 的活性, 减少 NO 的水平, 明显地抑制 Th1 功能: 下调 IFN $\gamma$  和 IL-12 p40 mRNA 的表达。另一组相似的实验中, 在 TNBS 诱导结肠炎之前给予动物姜黄素, 连续 5 d, 结果姜黄素能明显减少髓过氧化物酶, 半定量 RT-PCR 显示减弱 TNBS-诱导的 IL-1 $\beta$  强度<sup>[56]</sup>。免疫蛋白印迹 (Western blotting) 法显示明显减弱 p38 MAPK 的活性。姜黄素与咖啡酸  $\beta$ -苯乙醇酯 (CAPE) 同时给予经细胞毒类药物 [阿糖胞苷 (Ara-C) 和甲氨蝶呤 (MTX)] 处理的动物, 结果姜黄素不仅能够抑制 NF- $\kappa$ B 诱导的黏膜屏障损伤, 体外实验证明姜黄素还能增加非转化小肠上皮细胞 IEC-6 对细胞毒类药物的敏感性<sup>[56]</sup>。

#### 4.7 神经退行性疾病

越来越多的证据表明神经退行性疾病 (NDD) 是由于自由基毒性、自由基诱导的突变和氧化酶的损伤以及线粒体去功能。明显的氧化损伤发生在所有的 NDD 患者中, 例如阿尔茨海默病 (AD) 是由于大脑内细胞外  $\beta$  淀粉样蛋白生成增多引起的。在动物模型中, 布洛芬等非类固醇抗炎药 (NSAIDs) 能有效防止 AD 的发展<sup>[57]</sup>。然而, NSAIDs 由于抑制 COX-1 而引起胃肠道、肝脏以及肾脏的毒性作用, 限制了它在临床上广泛的、长期应用<sup>[58]</sup>。常用的抗氧化药物, 如维生素 E 即使超大剂量使用对神经退行性疾病亦几乎是无效的<sup>[59]</sup>。维生素 E 对于 NO 的类自由基的清除作用很弱。姜黄素的自由基清除效果强于维生素 E 若干倍, 尤其对于 NO 的类自由基的清除作用更强<sup>[60]</sup>。当给予阿尔茨海默病转基因小鼠模型低剂量的姜黄素 24 mg/(kg·d), 而不是  $>30$  倍的剂量 750 mg/(kg·d), 能明显减少氧化损伤和淀粉样病理改变<sup>[61]</sup>。相似观察也表明, 姜黄素可明显改善脑缺血-再灌注小鼠的学习、记忆功能, 并可不同程度地减少脑组织中异常增加的 MDA、NO、PGE<sub>2</sub> 的量, 还可明显增强脑组织中降低的 SOD 和过氧化氢酶的活性<sup>[62]</sup>。在印度, 人们摄入姜黄的量很大, 因此这个国家的 AD 和帕金森病

(PD) 明显低于西方国家, 尤其是美国。姜黄的保护效果也可以从其他多酚量丰富的水果和蔬菜中获得。给予兰草莓 18.6 mg/(kg·d)、草莓 14.8 mg/(kg·d) 和菠菜 9.1 mg/(kg·d) 的干燥提取物后, 能有效地逆转老年衰退的各种精神和行为参数<sup>[63-65]</sup>。1999 年, 一个动物实验受到关注, 长期摄入酒精鼠被随机分为姜黄素组 (CU)、对照组 (CO), 给予姜黄素 80 mg/(kg·d) 后, 脑组织内组织病理病变的程度、TBARS 的水平、胆固醇、磷脂和游离脂肪酸 (NI 26.7, CU 39.9, CO 53.1) 都明显的改善<sup>[66]</sup>。

#### 4.8 眼科疾病

白内障、晶状体病变是致盲的主要原因, 全世界约有 200 万人因此而成为盲人<sup>[67]</sup>。这是由于营养不足, 尤其缺乏足够的抗氧化物质的摄入、糖尿病、强烈的阳光、吸烟和其他增加白内障危险的环境因素所造成的<sup>[68]</sup>。在美国, 老年性白内障发生率高于印度 3 倍<sup>[69]</sup>。有 3 个实验结果报道了姜黄素对蔡、半乳糖和硒诱导的白内障的防护作用<sup>[70-72]</sup>。

#### 4.9 胰腺疾病

用 2 个不同的模型研究姜黄素减少胰腺损伤的作用<sup>[73]</sup>。在蛙皮素 (cerulein)-诱导和乙醇、CCK-诱导的胰腺炎模型中, 同时静脉给予姜黄素 200 mg/kg, 持续约 6 h, 姜黄素能明显地减少组织学损伤, 包括抑制胰腺组织内胰腺腺泡细胞空泡形成和中性细胞浸润; 减少胰蛋白酶、胰淀粉酶和高脂血症; 激活胰腺组织内 NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B 降解; 下调激活蛋白 (AP)-1 以及不同的炎性分子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、化学因子、iNOS 和酸性核糖体磷蛋白 (ARP); 并通过刺激胰腺内胱天蛋白酶-3 活性, 结果可见姜黄素明显地改善胰腺损伤。

#### 4.10 呼吸系统疾病

姜黄素是有效的 TGF- $\beta$  抑制剂和抗纤维化剂, 对于肾脏、肝脏和肠道以及体腔 (防止纤维粘连) 的纤维化都有明显的抑制作用<sup>[17,22]</sup>。尤其值得关注的是, 姜黄素对肺纤维化、包括囊性纤维性病变, 即谷胱甘肽缺乏症引起的肺损伤和肺间质纤维化, 也同样具有抗纤维化作用。 $\Delta$ F508 突变, 是最常见的囊性纤维化的病因。囊性纤维化跨膜转导调节器 (CFTR) 是上皮细胞膜上的氯离子通道蛋白受环腺苷酸水平调节。70% 左右患者的 CFTR 基因突变为  $\Delta$ F508, 即位于 508 位的苯丙氨酸缺失突变。研究提示, 患者的上皮细胞氯离子通道调节有缺陷, 呼

吸道黏膜上皮的水、电解质跨膜转运有障碍,黏液膜分泌物中酸性糖蛋白量增加,改变了黏液流变学的特性,可能是分泌物变黏稠的原因<sup>[73]</sup>。在胺碘酮诱导的肺纤维化大鼠模型中,ig 姜黄素 200 mg/(kg·d) 10 d,可抑制 LDH 的活性,减少肺组织内的中性粒细胞、嗜酸性细胞和巨噬细胞的浸润,抑制 TNF- $\alpha$  释放以及超氧阴离子和 NO 的产生,减少肺组织总羟脯氨酸的量、I 型胶原蛋白及 c-Jun 基因的表达<sup>[74]</sup>。其机制可能为姜黄素与异黄酮的结构有相似之处,可直接结合 CFTR 并且改变它的通道特性<sup>[75]</sup>。Egan 等<sup>[76-77]</sup>观察到姜黄素能抑制内质网上的钙泵,从而减少由于 CFTR 突变所释放的钙的水平,并且增加其达到细胞表面的可能性。目前尚无有关人体研究,因此确定姜黄素能改善或逆转囊性纤维化引起的肺功能低下还为时过早。姜黄素还具有拮抗哮喘的作用,在卵蛋白 OVA 等致敏豚鼠哮喘模型中,姜黄素能明显减少气管阻塞并降低管内高浓度的组胺<sup>[78]</sup>。

#### 4.11 吸烟引起的损伤

烟草所致死亡占总死亡率的 20%,癌症死亡者中约 30% 与吸烟有关。已知烟草中所含有的上千种成分中,有几百种成分是致癌物、协同致癌物、致突变物和(或)促肿瘤生长剂。每口烟中含有超过 10 万亿的自由基,吸烟者血液中的抗氧化物量明显减少。研究发现 NF- $\kappa$ B 可被致癌物质激活,上调若干与癌症的发生、发展有关的基因,如 COX-2、iNOS、MMP-9、IL-8、细胞表面黏附分子和抗凋亡蛋白。研究显示,姜黄素能抑制 NF- $\kappa$ B 活性,因此下调人肺上皮细胞内的 COX-2、MMP-9 和细胞周期调节蛋白(cyclin) D1<sup>[79]</sup>。

### 5 植物抗氧化物的释放

所有的慢性疾病都有共同的特性,它们的进展是由于长期的、反复的、不断加重的炎症所致<sup>[80]</sup>。大量摄入像姜黄素一类的抗氧化物,可以防止至少能延缓慢性疾病的发展。植物纤维只有通过肠道菌群的发酵,才能释放出具有生物活性的抗氧化物质,才有可能被吸收。因此,肠道内正常菌群和外源乳酸菌或益生菌起着重要的作用。然而不幸的是,现代化的生活方式破坏了肠道菌群的数量和多样性,西方人摄入益生菌的量明显少于发展中国家。某些慢性疾病,如活动性肠道炎症、肠道菌群的数量和多样性也同样减少<sup>[81]</sup>。

关于植物乳杆菌 *Lactobacillus plantarum*

Holland 的研究始于 1983 年,一系列研究证明植物乳杆菌是强力的纤维发酵剂。在杂食美国人肠道中植物乳杆菌只有 25%,而素食的美国人肠道中植物乳杆菌占 2/3。不同文化背景的人群,肠道菌群的数量和种类有很大的差异。与巴基斯坦儿童比较,斯堪的纳维亚儿童肠道菌群的数量要少得多<sup>[82]</sup>。宇航员从太空返回陆地的飞行中,失去大部分肠道寄生菌包括乳杆菌,如植物乳杆菌(失去接近 100%)、干酪乳杆菌(失去接近 100%)、发酵乳杆菌(减少了 43%)、嗜酸性乳杆菌(减少了 27%)、唾液乳杆菌(减少了 22%)、短乳杆菌(减少了 12%)。最可能引起肠道菌群变化的原因是食品问题(干燥食品,不新鲜的水果和蔬菜)以及大量减少植物纤维和天然抗氧化剂的摄入;心理和生理的紧张以及缺乏运动也是造成宇航员肠道菌群失调的重要原因。许多西方人的生活方式和宇航员一样,食物中缺乏新鲜的水果和蔬菜,心理和生理的紧张以及很少户外运动。肠道菌群也不能耐受化学制剂,因此服用化学药物时将损伤肠道菌群的平衡,住院的危重患者常常失去所有的乳杆菌群<sup>[83]</sup>。研究发现,纤维-发酵的乳酸菌,如植物乳杆菌、嗜热乳杆菌和副干酪乳杆菌干酪亚种,存在于所有农村生活方式的人群,而西方生活方式的人或者接近于现代化生活方式的人只有 52%、26% 和 17%<sup>[84]</sup>。一些重要纤维,如服用菊糖和 phlein 能抵抗大多数乳酸菌的发酵,只有纤维-发酵的乳酸菌是唯一有能力发酵这些重要纤维的,因此缺乏纤维-发酵的乳酸菌将不能使重要纤维发酵<sup>[85]</sup>。此外,纤维-发酵的乳酸菌消灭病原微生物的能力也优于其他的乳杆菌<sup>[86]</sup>。

### 6 小结

应用药用植物及其活性成分治疗各种炎症性疾病,越来越引起人们的关注,尤其是对于不能接受或不愿意接受标准药物治疗的患者。正如服用姜黄和姜黄素一样,食品添加剂具有相对无毒的优点。如果在应用膳食纤维,如服用姜黄的同时服用益生菌将更可能增加治疗效果。大量的证据表明增加食物中饱和脂肪和植物纤维能够减少机体的炎性反应<sup>[87]</sup>。高脂肪或低植物纤维食品明显地增加慢性疾病的发生率<sup>[88-89]</sup>。所以,天然的化学防护药物越来越受到医药工作者的重视,尤其是其中的抗氧化和抗炎性的有效成分显得尤为重要,如姜黄中的类姜黄素。

其实,不仅仅限于姜黄和姜黄素,大量的其他植物中也都有抑制炎症和防治疾病的作用。成千上万

的植物源性化学防护剂、多酚类物质以及更多的其他尚待开发的物质,都具有潜在的抑制炎症,延缓老年化的速度,防止器官功能不全的恶化以及控制慢性疾病发展的作用。包括十字花科蔬菜中的异硫氰酸酯、樱桃中的花青素苷和对羟基桂皮酸、绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯、咖啡豆和烟叶中的绿原酸和咖啡酸、辣椒粉中的辣椒碱、苹果中的查尔酮、丁香中的 eugenol、大黄中的没食子酸、柑橘水果中的橙皮苷和柚皮素、大白菜中的山柰酚、杨梅中的杨梅黄酮、苹果和洋葱中的芦丁和槲皮素、红葡萄酒和花生中的白藜芦醇和原花青素二聚体、姜黄的黄色部分中的各种类姜黄素、大豆中的大豆黄酮和染料木素等。这些成分都有不同的功能,而正是基于其不同特质,才需要相互弥补,博采众长,构成营养丰富的食品和天然化学防护剂。

#### 参考文献

- [1] Arias E, Smith B L. Deaths: preliminary data for 2001 [J]. Natl Vital Stat Rep, 2003, 51: 1-44.
- [2] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 1303-1310.
- [3] Sharma R A, Ireson C R, Verschoye R D, et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malonaldehyde-DNA adducts in rat liver and colonic mucosa: relationship with drug levels [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 1452-1458.
- [4] Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers [J]. Planta Med, 1998, 64: 1167-1172.
- [5] Baptista J A B, Carvalho R C B. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration [J]. Food Res Int, 2004, 37: 739-747.
- [6] Bengmark S. Acute and "chronic" phase response - a mother of disease [J]. Clin Nutr, 2004, 23: 1256-1266.
- [7] Bengmark S. Bio-ecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented pro- and synbiotics [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2005, 34: 413-436.
- [8] Bengmark S. Impact of nutrition on ageing and disease [J]. Curr Opin Nutr Metab Care, 2006, 9: 2-7.
- [9] Bernes P J, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases [J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1066-1071.
- [10] Amit S, Ben-Neriah Y. NF-kappaB activation in cancer: a challenge for ubiquitination- and proteasome-based therapeutic approach [J]. Semin Cancer Biol, 2003, 13: 15-28.
- [11] Pahl H L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors [J]. Oncogene, 1999, 18: 6853-6866.
- [12] Stolina M, Sharma S, Lin Y, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis [J]. J Immunol, 2000, 164: 361-370.
- [13] Chainani W N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. J Altern Complement Med, 2003, 9: 161-168.
- [14] Grant K L, Schneider C D, et al. Turmeric [J]. Am J Health-Syst Pharm, 2000, 57: 1121-1122.
- [15] Surh Y-J, Chun K-S, Cha H-H, et al. Molecular mechanisms underlying chemo-preventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: downregulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappaB activation [J]. Mutat Res, 2001, 480-481: 243-268.
- [16] Dunsmore K E, Chen P G, Wong H R, et al. Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing the heat shock response [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 2199-2204.
- [17] Chang D-M. Curcumin: a heat shock response inducer and potential cytoprotector [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 2231-2232.
- [18] Wallace J M. Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade-eicosanoids, cyclooxygenases and lipooxygenases-as an adjunct in cancer therapy [J]. Integrative Cancer Therapies, 2002, 1: 7-37.
- [19] Began G, Sudharshan E, Udaya Sankar K, et al. Interaction of curcumin with phosphatidylcholine: a spectrofluorometric study [J]. J Agric Food Chem, 1999, 47: 4992-4997.
- [20] Thapliyal R, Maru G B. Inhibition of cytochrome P450 isoenzymes by curcumins *in vitro* and *in vivo* [J]. Food Chem Toxicol, 2001, 39: 541-547.
- [21] Jovanovic S V, Boone C W, Steenken S, et al. How curcumin preferentially works with water soluble antioxidants [J]. J Am Chem Soc, 2001, 123: 3064-3068.
- [22] Gaedeke J, Noble N A, Border W A. Curcumin blocks multiple sites of the TGF-beta signaling cascade in renal cells [J]. Kidney Int, 2004, 66: 112-120.
- [23] Srinisan P, Libbus B. Mining MEDLINE for implicit links between dietary substances and diseases [J]. Bioinformatics, 2004, 20(suppl 1): 1290-1296.
- [24] Kang B Y, Song Y J, Kim K M, et al. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages [J]. Br J Pharmacol, 1999, 128: 380-384.
- [25] Fugh-Berman A. Herb-drug interactions [J]. Lancet, 2000, 355: 134-138.
- [26] Groten J P, Butler W, Feron V J, et al. An analysis of the possibility for health implications of joint actions and interactions between food additives [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2000, 31: 77-91.
- [27] Kamal-Eldin A, Frank J, Razdan A, et al. Effects of dietary

- phenolic compounds on tocopherol, cholesterol and fatty acids in rats [J]. *Lipids*, 2000, 35: 427-435.
- [28] Shapiro T A, Fahey J W, Wade K L, *et al.* Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7: 1091-1100.
- [29] Akhilender Naidu K, Thippeswamy N B. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 229: 19-23.
- [30] Kempaiah R K, Srinivasan K. Integrity of erythrocytes of hypercholesterolemic rats during spices treatment [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 236: 155-161.
- [31] Quiles J L, Dolores Mesa M, César L, *et al.* *Curcuma longa* extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits [J]. *Arterioscler Throm Vasc Biol*, 2002, 22: 1225-1231.
- [32] Levi M S, Borne R F, Williamson J S. A review of cancer chemopreventive agents [J]. *Curr Med Chem*, 2001, 8: 1349-1362.
- [33] Choudhuri T, Pal S, Munna L, *et al.* Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction [J]. *FEBS Lett*, 2002, 512: 334-340.
- [34] Shao Z-M, Shen Z-Z, Liu C-H, *et al.* Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2002, 98: 2002.
- [35] Pillai G R, Srivastava A S, Hassanein T I, *et al.* Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin [J]. *Cancer Lett*, 2004, 208: 163-170.
- [36] Zheng M, Ekmekcioglu S, Walch E T, *et al.* Inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and nitric oxide by curcumin induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis in human melanoma cells [J]. *Melanoma Res*, 2004, 14: 165-171.
- [37] Han S-S, Keum Y-S, Seo H-J, *et al.* Curcumin suppresses activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 induced by phorbol ester in cultured human promyelocytic leukaemia cells [J]. *J Biochem Molec Biol*, 2002, 35: 337-242.
- [38] Bharti A C, Shishodia S, Reuben J M, *et al.* Nuclear factor- $\kappa$ B and STAT3 are constitutively active in CD138<sup>+</sup> cells derived from myeloma patients and suppression of these transcription factors leads to apoptosis [J]. *Blood*, 2004, 103: 3175-3184.
- [39] Lontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24: 987-998.
- [40] Elattar T M A, Virji A S. The inhibitory effect of curcumin, genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells *in vitro*. [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20: 1733-1738.
- [41] Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, *et al.* Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2001, 20: 7597-7609.
- [42] Nakamura K, Yasunaga Y, Segawa T, *et al.* Curcumin down-regulates AR gene expression in prostate cancer cell lines [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21: 825-830.
- [43] Hour T C, Chen J, Huang C Y, *et al.* Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and C/EBP $\beta$  expressions and suppressing NF- $\kappa$ B activation [J]. *Prostate*, 2002, 51: 211-218.
- [44] Deab D, Jiang H, Gao X, *et al.* Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B through suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3: 803-812.
- [45] Ohadshi Y, Tsuchia Y, Koizumi K, *et al.* Prevention of intrahepatic metastasis by curcumin in an orthotopic implantation model [J]. *Oncology*, 2003, 65: 250-258.
- [46] Cheng A L, Hsu C H, Lin J K, *et al.* Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21: 2895-2900.
- [47] Giltay E J, Hoogeveen E K, Elbers J M H, *et al.* Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 139: 197-198.
- [48] Mahady G B, Pendland S L, Yun G, *et al.* Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22: 4179-4182.
- [49] Foryst-Ludwig A, Neumann M, Schneider-Brachert W, *et al.* Curcumin blocks NF- $\kappa$ B and the mitogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Com*, 2004, 316: 1065-1072.
- [50] Kim M K, Choi G J, Lee H S, *et al.* Fungal property of *Curcuma longa* rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in greenhouse [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 1578-1581.
- [51] Asai A, Miyazawa T. Dietary corcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue [J]. *J Nutr*, 2001, 131: 2932-2935.
- [52] Rukkumani R, Balasubashini S, Vishwanathan P, *et al.* Comparative effects of curcumin and photo-irradiated curcumin on alcohol- and polyunsaturated fatty acid-induced hyperlipidemia [J]. *Pharmacol Res*, 2002, 46: 257-264.
- [53] Nanji A A, Jokelainen K, Tipoe G L, *et al.* Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B-dependent genes [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284: G321-G327.
- [54] Park E J, Jeon C H, Ko G, *et al.* Protective effect of



- curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52: 437-440.
- [55] Ukil A, Maity S, Karmakar S, *et al.* Curcumin, the major component of food flavour turmeric reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139: 209-218.
- [56] van't Land B, Blijlevens N M A, Marteiijn J, *et al.* Role of curcumin and the inhibition of NF- $\kappa$ B in the onset of chemotherapy-induced mucosal barrier injury [J]. *Leukemia*, 2004, 18: 276-284.
- [57] Lim G P, Yang F, Chu T, *et al.* Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 5709-5714.
- [58] Björkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus [J]. *Am J Med*, 1998, 105: S17-S21.
- [59] Sano M, Ernesto C, Thomas R G, *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer disease. The Alzheimer disease cooperative study [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1216-1222.
- [60] Sreejavan N, Rao M N A. Nitric oxide scavenging by curcumenoids [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1997, 49: 105-107.
- [61] Lim G P, Chu T, Yang F, *et al.* The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 8370-8377.
- [62] Frautschy S A, Hu W, Kim P, *et al.* Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A $\beta$ -induced cognitive deficits and neuropathology [J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 993-1005.
- [63] Ganguli M, Chandra V, Kamboh M I, *et al.* Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease; the Ino-US cross-national dementia study [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57: 824-830.
- [64] Muthane U, Yasha T C, Shankar S K. Low numbers and no loss of melanized nigral neurons with increasing age in normal human brains from India [J]. *Ann Neurol*, 1998, 43: 283-287.
- [65] Joseph J A, Shukitt-Hale B, Denisova N A, *et al.* Reversal of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive and motor behavioural deficits with blueberry, spinach and strawberry dietary supplementation [J]. *J Neurosci*, 1999, 19: 8114-8121.
- [66] Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan N, *et al.* Neuroprotective role of curcumin from *Curcuma longa* on ethanol-induced brain damage [J]. *Phytother Res*, 1999, 13: 571-574.
- [67] Thylefors B. Prevention of blindness-WHO's mission for vision [J]. *World Health Forum*, 1998, 19: 53-59.
- [68] Ughade S N, Zodepy S P, Khanolkar V A. Risk factors for cataract: a case control study [J]. *Indian J Ophthalmol*, 1998, 46: 221-227.
- [69] Brian G, Taylor H. Cataract blindness-challenges for the 21st century [J]. *Bull World Health Organ*, 2001, 79: 249-256.
- [70] Pandya U, Saini M K, Jin G F, *et al.* Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2000, 115: 195-204.
- [71] Suryanarayana P, Krishnaswamy K, Redde B. Effects on galactose-induced cataractogenesis in rats [J]. *Mol Vis*, 2003, 9: 223-230.
- [72] Padmaja S, Raju T N. Antioxidant effects in selenium induced cataract of Wistar rats [J]. *Ind J Exp Biol*, 2004, 42: 601-603.
- [73] Gukocvsky I, Reyes C N, Vaquero E C, *et al.* Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284: G85-G95.
- [74] Punithavathi D P, Venkatesan N, Babu M. Protective effects of curcumin against amiodarone-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139: 1342-1350.
- [75] Illek B, Lizarzaburu M E, Lee V, *et al.* Structural determinants for activation and block of CFTR-mediated chloride currents by apigenin [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 279: C1838-C1844.
- [76] Egan M E, Pearson M, Weiner S A, *et al.* Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects [J]. *Science*, 2004, 304: 600-602.
- [77] Zeitlin P. Can curcumin cure cystic fibrosis? [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 606-608.
- [78] Ram A, Das M, Ghosh B. Curcumin attenuates allergen-induced hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26: 1021-1024.
- [79] Shishodia S, Potdar P, Gairola C G, *et al.* Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- $\kappa$ B activation through inhibition of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase in human lung cancer epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MM-9, cyclin D1 [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 7: 1269-1279.
- [80] Bengmark S. Acute and "chronic" phase response-a mother of disease [J]. *Clin Nutr*, 2004, 23: 1256-1266.
- [81] Ott S J, Wenderoth D F, Hampe J, *et al.* Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2004, 53: 685-693.
- [82] Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, *et al.* Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80: 602-610.
- [83] Knight D J W, Ala' Aldeen D, Bengmark S, *et al.* The effect of synbiotics on gastrointestinal flora in the critically ill [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92: 307P-308P.

- [84] Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson B, *et al.* The normal lactobacillus flora in healthy human rectal and mucosa [J]. *J Appl Microbiol*, 1998, 85: 88-94.
- [85] Müller M, Lier D. Fermentation of fructans by epiphytic lactic acid bacteria [J]. *J Appl Bact*, 1994, 76: 406-411.
- [86] Naaber P Smidt I, Stsepetova J, *et al.* Inhibition of *Clostridium difficile* strains by intestinal *Lactobacillus* species [J]. *Med Microbiol*, 2004, 53: 551-554.
- [87] King D E, Egan B M, Geesey M E. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 1335-1339.
- [88] Campbell T C, Junchi C. Diet and chronic degenerative diseases: perspective from China [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59(suppl): S1153-S1163.
- [89] Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, *et al.* Flavonoid intake and risk of chronic diseases [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76: 560-568.

(收稿日期 2008-06-20)

## 药事管理与知识产权

### 中药作为天然药品申报进入加拿大的案例简析

赵利斌<sup>1</sup>, 白 剑<sup>2</sup>, 朱永宏<sup>1</sup>, 郭治昕<sup>1</sup>, 孙 鹤<sup>1,3,4</sup>

(1. 天津天士力集团公司研究院, 天津 300410; 2. 北京市食品与药品监督管理局安监处, 北京 100053; 3. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 4. 美国 MINERVA 医药研究院, 华盛顿 20850)

**摘要:** 2008年7月15日, 天士力集团的复方丹参滴丸和柴胡滴丸作为传统药的申请通过了加拿大卫生部的全部评审程序, 获得了产品许可证书, 表明上述两个品种将作为一种特殊的治疗性产品, 取得在加拿大上市并销售的合法地位。以这两个品种的成功申请为例, 简述加拿大卫生部对复方中药审评的技术要求, 提出了开展中药申报有关思路和观点, 为更多的中药产品以合法身份进入加拿大市场提供借鉴。

**关键词:** 复方丹参滴丸; 柴胡滴丸; 复方中药审评; 国外新药申请

**中图分类号:** R95      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2009)01-0031-03

2008年7月15日, 在历经3年的申报努力后, 天士力集团公司的复方丹参滴丸和柴胡滴丸两个品种终于成功获得了加拿大卫生部签发的天然药品注册许可证书(批准文号分别为NPN80006245和NPN80006247)。这一申请成功获批, 改变了中药多年来被排斥在加拿大主流市场体系之外的尴尬身份, 是中药首次作为一种特殊的治疗性产品类别(a subset of drug, 药品子类), 成功进军西方国家医药市场的良好开始。与化学药的申请相似, 这两个品种也是在递交了大量的安全性、有效性和质量证据以后, 经过加拿大卫生部的严格评审获得批准的。有别于作为食品或饮食补充剂的形式, 它们是按非处方药(OTC)在该国市场上市的, 可合法地标示和声明对某些疾病的预防、缓解和治疗作用, 可以进入加拿大当地主流的药店、超市、专卖店等渠道进行销

售, 甚至可以纳入当地的商业保险报销体系。

加拿大卫生部的审评官员们表示, 这是自2004年新法规实施以来, 首次受理并批准的、来自中国内地制药企业的第一项自主申请案例, 这一申请改变了他们对中医药的固有认识、看法和态度, 使他们认识到了中药不同于化学药的一些独特性和传统性, 也为他们今后开展类似的审评提供了很好的范例。

#### 1 中药在加拿大注册和上市申请途径

加拿大卫生部承认中药作为治疗性产品的特殊地位, 任何一个包括中药在内的天然健康产品要想在加拿大上市销售, 必须进行产品许可(Product Licence)和经营场所许可(Site Licence)后, 即可获得在加拿大市场销售的条件<sup>[1]</sup>。同时, 加卫生部也规定了6年的过渡期限, 即从2004年1月1日起,