

姜黄素防治前列腺良性病变的作用机制研究进展

张建伟¹, 王华东¹, 郭宝印¹, 李海波¹, 孙凤亮¹, 张金峰²

1. 天津市宝坻区人民医院 泌尿外科, 天津 301800

2. 天津市第四中心医院 耳鼻喉头颈外科, 天津 300142

摘要: 良性前列腺增生是影响男性泌尿系统健康的常见病变。姜黄素是从姜黄中提取的二酮类化合物, 具有多种功效, 临床广泛用于多种疾病的治疗。姜黄素可通过抑制核因子- κ B 信号通路激活和炎症因子的分泌, 促进前列腺间质细胞凋亡, 抑制前列腺细胞上皮-间充质转化进程, 抑制前列腺组织中生长因子的表达等多种途径抑制前列腺增生和减轻前列腺炎的炎症反应。对姜黄素防治前列腺良性病变的作用机制进行综述, 为姜黄素的临床运用提供参考。

关键词: 姜黄素; 前列腺良性病变; 核因子 κ B 信号通路; 炎症因子; 间质细胞; 上皮-间充质转化进程; 生长因子

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1549-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.043

Research progress on mechanism of curcumin in prevention and treatment of benign prostatic lesions

ZHANG Jian-wei¹, WANG Hua-dong¹, GUO Bao-yin¹, LI Hai-bo¹, SUN Feng-liang¹, ZHANG Jin-feng²

1. Department of Urology, Tianjin Baodi Hospital, Tianjin 301800, China

2. Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300142, China

Abstract: Benign prostatic hyperplasia is a common disease affecting the health of male urinary system. Curcumin is a diketone compound extracted from *Curcuma Longae Rhizoma*. It has many effects and is widely used in treatment of many diseases. Curcumin can inhibit prostatic hyperplasia and reduce the inflammatory reaction of prostatitis in a variety of ways, such as inhibit activation of NF- κ B signaling pathway and secretion of inflammatory factors, promote apoptosis of prostate stromal cells, inhibit the epithelial-mesenchymal transformation process of prostate cells, inhibit the expression of growth factors in prostate tissue, and other multiple pathways inhibit prostate hyperplasia and alleviate the inflammatory response of prostatitis. This article reviews the mechanism of curcumin in prevention and treatment of benign prostatic diseases, and provides a reference for the clinical application of curcumin.

Key words: curcumin; benign prostatic lesions; NF- κ B signaling pathway; inflammatory factor; prostate stromal cell; epithelial-mesenchymal transformation process; growth factor

前列腺良性病变以前列腺增生和前列腺炎为主要代表, 良性前列腺增生是影响男性泌尿系统健康的常见病变, 其发病率随着年龄的增长而增加, 有统计数据显示, 50 岁以上男性超过 50% 患有前列腺增生^[1]。前列腺良性病变的发病机制复杂, 与性激素、感染、年龄、炎症反应等多种因素有关^[2]。良性前列腺增生与慢性前列腺炎具有相关性, 均可造成患者出现不同程度的下尿路症状, 不仅严重影响患者的生活质量, 还增加了社会的经济负担^[3]。如

何防治前列腺良性病变成为广大泌尿科医师研究的焦点。姜黄素是从姜黄根茎中提取的二酮类化合物, 具有脂溶性, 化学式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 相对分子质量为 368.38。大量研究表明, 姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、护肝、胃肠道保护、防治糖尿病、调节免疫功能、防治老年痴呆等多种功效, 临床广泛用于心血管疾病、皮肤病变、神经系统病变、肿瘤等多种疾病的治疗^[4]。陈志强等^[5]证实, 姜黄素可通过多种作用机制防治前列腺癌, 在防治前列腺

收稿日期: 2023-03-24

基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (zc20163)

作者简介: 张建伟 (1986—), 男, 天津人, 主治医师, 硕士, 主要从事泌尿外科研究。E-mail: zhangjianwei197@163.com

增生和前列腺炎方面也具有一定疗效。经过对姜黄素十几年的临床研究,姜黄素对前列腺良性病变的防治作用得到验证。姜黄素可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路激活和炎症因子的分泌,促进前列腺间质细胞凋亡,抑制前列腺细胞上皮-间充质转化进程,抑制前列腺组织中生长因子的表达等多种途径抑制前列腺增生和减轻前列腺炎的炎症反应。本文对姜黄素防治前列腺良性病变的作用机制进行综述,为姜黄素的临床运用提供参考。

1 抑制 NF- κ B 信号通路激活和炎症因子的分泌

NF- κ B 可通过调控多种信号转录促使机体免疫应答和炎症反应,还能调控血管黏附分子、E 选择素、白细胞介素 (IL)-8、细胞间黏附分子等黏附因子、单核细胞趋化蛋白等趋化因子、IL-1、IL-6、环氧合酶-2 (COX-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的分泌,其中 TNF- α 为早期炎症因子,能增强 NF- κ B 激活,介导多种炎症因子的分泌^[6]。p-38 丝裂原活化蛋白激酶是哺乳动物炎症反应的丝裂原活化蛋白激酶家族,参与细胞间炎症信号的传递,能促使 I κ B 磷酸化后进一步激活 NF- κ B,引发炎症级联反应,促使下游 COX-2、TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达,不仅可造成前列腺组织的炎性损伤,还能进一步激活 p38 信号,形成恶性循环,加剧前列腺组织损伤^[7]。

赵亮等^[8]通过 ip 免疫佐剂和前列腺蛋白提纯液建立免疫性前列腺炎大鼠模型,发现 100 mg/kg 姜黄素能显著减轻前列腺组织结构萎缩、增生、上皮细胞轻度增生、间质炎症细胞浸润等前列腺病理改变,显著降低前列腺上皮细胞内 NF- κ B、TNF- α 、COX-2 蛋白和基因的表达,表明姜黄素能通过降低前列腺组织的炎症因子的分泌以发挥治疗免疫性前列腺炎的目的。程邵龙等^[9]通过前列腺内注射卡拉胶建立 III 型慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征大鼠模型,发现 50、100 mg/d 姜黄素能显著减轻前列腺组织结构紊乱和腺体上皮增生、腺体腔外间质水肿和炎症反应等病理学改变,有助于降低前列腺组织 TNF- α 、p38、COX-2 mRNA 的表达,显著抑制前列腺组织中 NF- κ B、p-p38、COX-2、TNF- α 蛋白的表达, NF- κ B 与 p-p38 的表达呈正相关,姜黄素能通过抑制 NF- κ B 信号通路以降低炎症因子的表达而发挥抗前列腺炎的作用。吴方昊等^[10]通过前列腺内注射大肠杆菌建立慢性细菌性前列腺炎大鼠模型,结果 100、200 mg/kg 姜黄素能显著减轻前

列腺组织结构紊乱、成纤维细胞包绕、腺上皮增生形态不规则、间质炎症细胞浸润等病理学改变,显著抑制前列腺组织中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、COX-2 mRNA 的表达,降低组织中 TNF- α 、NF- κ B P65 蛋白的表达, NF- κ B 的表达与 TNF- α 、iNOS、COX-2 具有相关性,表明姜黄素能通过抑制 NF- κ B 信号通路以减轻炎症反应,发挥治疗慢性细菌性前列腺炎的作用。张庆云等^[11]将姜黄素用于慢性非细菌性前列腺炎大鼠,发现 200 mg/kg 姜黄素能减轻前列腺间质疏松水肿、血肿、浆细胞淋巴细胞进入、腺泡上皮细胞增生等病理改变,显著降低前列腺白细胞数量,下调血清及前列腺组织中 IL-6、IL-8、TNF- α 的表达,表明姜黄素可通过抑制炎症级联反应发挥抗前列腺炎的作用。

2 促进前列腺间质细胞凋亡

增殖细胞核抗原 (PCNA)、Ki67 主要在细胞内合成,与细胞周期有关,在 G₁~S 期表达达到高峰,用于评估细胞增殖的活性程度^[12]。B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 是在正常组织的稳定发挥主要作用,能抑制细胞凋亡, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 是 Bcl-2 的抑制基因,能促使细胞凋亡^[13]。陈志强等^[14]通过注射丙酸睾酮建立前列腺增生大鼠模型,发现 100、200、400 mg/kg 姜黄素呈浓度相关性降低前列腺指数和前列腺湿质量,显著抑制前列腺增生组织中 Ki67、PCNA、Bcl-2 的表达,上调 Bax 的表达,证实姜黄素能通过调节凋亡相关蛋白表达和抑制增殖标志物的表达发挥抗前列腺增生的作用。陈志强等^[15]将姜黄素预处理前列腺增生间质细胞,发现 10、20、40 μ mol/L 姜黄素呈浓度相关性和时间相关性抑制间质细胞的增殖,促使间质细胞凋亡,将间质细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,促使 Bax 的表达和下调 Bcl-2 的表达,表明姜黄素能通过促进间质细胞凋亡以阻止间质细胞增殖。

3 抑制前列腺细胞上皮-间充质转化进程

脂多糖 (LPS) 作为 Toll 样受体 (TLR) 4 的受体,可以下调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂 (BAMBI),激活 TGF- β 1/Smad 信号通路,并介导前列腺增生细胞的上皮-间充质转化, BAMBI 可能在 LPS/TLR4 信号通路和 TGF- β 1/Smad 信号通路之间发挥“枢纽”作用^[16]。TLR4/BAMBI/TGF- β 1 信号通路是前列腺细胞发生上皮-间充质转化的关键信号通路^[17]。Liu 等^[18]使用 LPS 建立炎症性前列腺增生小鼠模型,经

2 mg/kg 姜黄素处理后,能显著降低细胞外基质和胶原蛋白的沉积,下调组织中 IL-6、TNF- α 的表达,有效阻止前列腺增生和炎症反应,上调 E-钙黏蛋白、BAMBI 的表达和下调 vimentin、TLR4、TGF- β 1 mRNA 的表达,显著抑制前列腺细胞的增殖,抑制上皮-间充质转化进程,表明姜黄素能通过抑制 TLR4/BAMBI/TGF- β 1 信号通路阻止上皮-间充质转化进程,以阻止前列腺增生和炎症反应进程。

4 抑制前列腺组织中生长因子的表达

雄激素受体是核性类固醇激素受体,多种生长因子能促使该受体激活,并促使正常前列腺向良性前列腺或前列腺癌转变,VEGF、TGF- β 1、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 等生长因子参与前列腺增生生长进程,血管内皮生长因子 (VEGF) 与前列腺增生的血管生成、生长有关。基质细胞外基质积累与前列腺增生有关^[19]; TGF- β 1 可能影响基质细胞外基质沉积过程和炎症信号参与增生进程^[20]; IGF-1 信号激活是前列腺增大、下尿路症状肥胖、糖尿病的重要原因^[21]。Kim 等^[22]通过注射睾酮建立前列腺增生症大鼠模型,使用 50 mg/kg 姜黄素预处理,发现姜黄素能提高丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平,降低总蛋白水平,显著降低前列腺体积和质量,有效降低前列腺组织增生和上皮层厚度等病理学改变,显著降低胰腺癌组织中 VEGF、TGF- β 1 和 IGF-1 的表达量,表明姜黄素能通过降低前列腺组织生长因子的表达以阻止前列腺增生。

5 结语

尽管目前临床上治疗前列腺良性病变的药物众多,但普遍存在抗炎效果差、药物不良反应高等缺点^[23]。姜黄素可通过抗炎、促细胞凋亡,阻止上皮-间充质转化、抑制生长因子分泌等多种途径抑制前列腺增生和减轻前列腺炎的炎症反应,有望为临床前列腺良性病变的治疗提供补充。但目前大部分姜黄素防治前列腺良性病变的研究多停留于动物实验。不过 Qiao 等^[24]将姜黄素制剂 MegaFood 超级姜黄素片用于临床良性前列腺增生症患者的治疗,250 mg 姜黄素制剂能进一步降低前列腺体积、最大流量、国际前列腺症状评分、排尿期症状评分、储尿期症状评分和改善患者生活质量、勃起功能指数,与非那雄胺发挥协同作用,从临床试验证实了姜黄素防治良性前列腺增生的临床疗效。基于此,希望广大研究者结合现有的制药工艺技术,尽早研发出以姜黄素为主要成分的药品,为临床开展更大

规模的多中心临床研究提供方便,进而明确姜黄素防治前列腺良性病变的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Egan K B. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: Prevalence and incident rates [J]. *Urol Clin N Am*, 2016, 43(3): 289-297.
- [2] Emberton M, Cornel E B, Bassi P F, et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(7): 1076-1086.
- [3] Parsons J K. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors [J]. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2010, 5: 212-218.
- [4] Patel S S, Acharya A, Ray R S, et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease [J]. *Crit Rev Food Sci*, 2020, 60(6): 887-939.
- [5] 陈志强, 莫曾南. 姜黄素在前列腺疾病治疗中的研究进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(1): 67-70.
- [6] Jang J, Song J, Lee J, et al. Resveratrol attenuates the proliferation of prostatic stromal cells in benign prostatic hyperplasia by regulating cell cycle progression, apoptosis, signaling pathways, BPH markers, and NF- κ B activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5969.
- [7] Tang C H, Lu M E. Adiponectin increases motility of human prostate cancer cells via adipoR, p38, AMPK, and NF - κ B pathways [J]. *Prostate*, 2009, 69(16): 1781-1789.
- [8] 赵亮, 陈玉琴, 程邵龙, 等. 姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠肿瘤坏死因子- α 、核因子- κ B、环氧合酶-2 表达的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(9): 910-914.
- [9] 程邵龙, 赵亮, 肖明朝. 姜黄素降低 III 型 CP/CPPS 模型鼠炎症反应因子的表达 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(4): 525-530.
- [10] 吴方昊, 肖明朝, 罗家宇, 等. 姜黄素对大鼠慢性细菌性前列腺炎的干预作用及其机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(6): 801-805.
- [11] 张庆云, 莫曾南, 刘砾砾. 姜黄素对慢性非细菌性前列腺炎大鼠 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(1): 84-88.
- [12] Zhong W D, Peng J, Wu D, et al. Ki-67 and PCNA expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia [J]. *Clin Invest Med*, 2008: E8-E15.
- [13] Wang W, Bergh A, Damber J E. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase - 2, Bcl - 2, and cell

- proliferation in the glandular epithelium [J]. *Prostate*, 2004, 61(1): 60-72.
- [14] 陈志强, 莫曾南, 揭晓. 姜黄素对前列腺增生动物模型 PCNA、Ki67、bcl-2 和 bax 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(1): 34-36.
- [15] 陈志强, 揭晓, 莫曾南. 姜黄素对人前列腺增生间质细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(16): 2022-2025.
- [16] Untergasser G, Gander R, Lilg C, *et al.* Profiling molecular targets of TGF- β 1 in prostate fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(1): 59-69.
- [17] He Y, Ou Z, Chen X, *et al.* LPS/TLR4 signaling enhances TGF- β response through downregulating BAMBI during prostatic hyperplasia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27051.
- [18] Liu Y H, Wang Z H, Gan Y, *et al.* Curcumin attenuates prostatic hyperplasia caused by inflammation via up-regulation of bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1024-1033.
- [19] Stefanou D, Batistatou A, Kamina S, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer [J]. *In Vivo*, 2004, 18(2): 155-160.
- [20] Huang X, Lee C. Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF- β [J]. *Front Biosci-Landmark*, 2003, 8(6): 740-749.
- [21] Yu S, Zhang C, Lin C C, *et al.* Altered prostate epithelial development and IGF - 1 signal in mice lacking the androgen receptor in stromal smooth muscle cells [J]. *Prostate*, 2011, 71(5): 517-524.
- [22] Kim S K, Seok H, Park H J, *et al.* Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 380.
- [23] Djavan B, Waldert M, Ghawidel C, *et al.* Benign prostatic hyperplasia progression and its impact on treatment [J]. *Curr Opin Urol*, 2004, 14(1): 45-50.
- [24] Qiao J, Yu G, Gong Y C, *et al.* Combination therapy with curcumin plus tamsulosin and finasteride in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia: A single center, randomized control study [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(8): 3432.

【责任编辑 解学星】