



姜黄素神经保护作用研究进展

赵丽艳¹ 余秀娟¹ 韩天云² 张万明¹

1. 河北北方学院药理学系, 张家口, 075000, 中国
2. 河北省保定市第二医院药剂科, 保定, 071051, 中国

【摘要】 姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属植物的根茎中提取出来的一种黄色植物多酚,具有抗炎、抗氧化等多种药理作用,可以改善癌症、糖尿病和脑外伤等多种疾病症状。近年来随着对姜黄素的深入研究,发现其在神经系统疾病中也有较好的效果,如阿尔茨海默病、帕金森病、神经疼痛和神经系统肿瘤等。该文综述了姜黄素神经保护效应及其机制。

【关键词】 姜黄素;神经保护;神经退行性疾病;脑缺血再灌注;神经细胞瘤

【中图分类号】 R961 **【文献标识码】** A **文章编号:** 2095-1396(2012)02-0058-007

Research Progress on Neuroprotective Effects of Curcumin

ZHAO Li-yan¹, YU Xiu-juan¹, HAN Tian-yun², ZHANG Wan-ming¹

1. Department of Pharmacy, Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, China
2. Department of Pharmacy, The NO.2 Hospital of Baoding, Baoding, 071051, China

【ABSTRACT】 Curcumin is a low molecular weight polyphenol compound derived from the rhizome of the plant *Curcuma longa*. Curcumin was reported to have anti-inflammation, anti-oxidant, anti-cancer and other pharmacological effects. In recent years, curcumin has also been shown to be effective in several neurological disorders, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neuropathic pain and neuroblastoma. This paper reviewed the neuroprotective effects and the potential therapeutic mechanisms of curcumin.

【KEY WORDS】 curcumin; neuroprotective; neurodegenerative disease; I/R; neuroblastoma

姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄、莪术、郁金等的根茎中提取出来的一种黄色小分子植物多酚^[1],其化学结构如图1所示。姜黄素药理作用广泛,除了传统的抗炎、抗氧化等作用,对癌症^[2]、糖尿病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、关节炎、中风、外周神经病、肠炎和脑外伤等多种疾病有效^[3-4]。近年来研究发现,姜黄素在神经保护效应中有较高的应用价值,比如,在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病中的

神经保护效应。姜黄素神经保护作用涉及多种机制,包括影响脑内神经递质、调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、上调神经营养因子水平或增加神经再生,其最终可能通过调节脑内多种信号级联,促发一系列保护反应,如提高神经元的活力,促进神经元分化,抑制神经元凋亡等。现就近年来姜黄素在神经退行性疾病、癫痫、脑缺血再灌注损伤等疾病中神经保护效应及其机制作一综述。

基金项目: 河北省教育厅基金资助项目(No. Z2008106);河北北方学院基金资助项目(No. 2001017)

作者简介: 赵丽艳,女,硕士,助教;E-mail: ahaoli_86@163.com

通讯作者: 张万明,男,教授,硕士生导师;研究方向:神经药理学,中药药理;E-mail: zwm19650228@163.com

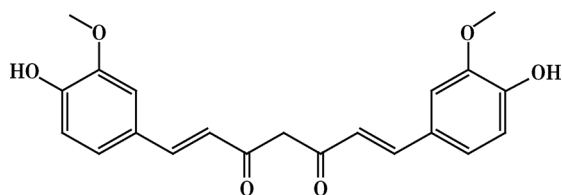


Fig.1 The chemical structure of curcumin

1 抗神经退行性疾病

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是一种高发病率、高死亡率的疾病,目前尚无有效治疗方法。神经退行性疾病主要包括:阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)等。研究表明,这是一类由于中枢神经系统被阻断,导致神经元功能丧失,从而使中枢神经系统功能被抑制的一类疾病。阿尔茨海默病和帕金森病是两种最为常见的老年性神经退行性疾病。

1.1 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病,又叫老年性痴呆,是一种与年龄高度相关的、以进行性认知功能障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。认知和记忆障碍的解剖学基础是海马萎缩,功能基础主要为胆碱能神经系统功能低下,海马和额叶皮层神经元数目减少等^[5]。神经炎症会使细胞因子、趋化因子以及活性氧等过度产生,在神经退行性疾病中,特别是在AD中有重要的作用。在脑中,星形胶质细胞和小胶质细胞释放趋化因子,调节T细胞表达和分泌的趋化因子(regulated on activation normal T expressed and secreted, RANTES),可能有神经保护作用。Lin MS等^[6]用孕鼠培养原代大脑皮质神经元,0~2 d的SD大鼠培养星形胶质细胞,研究证实姜黄素通过PI-3K和MAPK信号传导途径,增加RANTES在星形胶质细胞中的表达,从而产生神经保护作用。姜黄素还可以抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)在星形胶质细胞的活性,而产生神经保护作用。

除了神经炎症,脑组织中 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的沉积可能是AD发生、发展的中心环节,体内、外实验研究表明,A β 具有神经毒性作用,它可诱导活性氧自由基损伤,诱发细胞凋亡,并刺激中枢神经系统发生炎症反应。A β 诱导产生的活性氧自由基可破坏细胞膜,造成脂质过氧化和膜蛋白损伤。因此阻止或减少脑内A β 的数量,可能直接作用于AD的病理过程。还有证据表明,A β 通过线粒体功能障碍导致神经细胞凋亡,而A β 导致的线粒体障碍与氧化还原紊乱相关。

姜黄素可以抑制A β 导致的线粒体膜去极化,从而抑制A β 诱导的凋亡相关蛋白(如,细胞色素C、caspase-3和Bax等)的变化。姜黄素使细胞抗氧化酶正常活化和表达,以降低A β 诱导的细胞氧化应激水平。在姜黄素预处理的细胞中,总的糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)和磷酸化-Ser9-GSK-3 β (phospho-Ser9 GSK-3 β , pSer9-GSK-3 β)表达下调,证明了姜黄素可以通过对抗A β 导致的线粒体代谢缺陷和改变氧化应激异常,从而达到神经保护作用^[7]。

1.2 抗帕金森病

帕金森病是中枢神经系统常见的一种退行性疾病,是影响中老年人生活质量的主要原因之一,其主要临床特点为:静止性震颤、肌强直、步态姿势障碍和运动迟缓。中脑黑质多巴胺能神经元的进行性变性、死亡是PD的主要病理改变。但到目前为止,PD的发病机制尚不明确。目前的氧化应激学说、兴奋性氨基酸学说、钙的细胞毒性学说以及A9区多巴胺能神经元特异蛋白的表达,均从不同角度解释PD的发病原因。姜黄素具有抗氧化、抗炎和抗细胞增殖的作用,PD也进入了姜黄素的药学研究领域,天然多酚抗氧化物质姜黄素对半胱氨酸(homocysteine, Hcy)导致的神经毒性具有保护作用。在动物模型中,脑室内注射(intracerebroventricular, icv)Hcy(2 $\mu\text{mol}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)5 d后,免疫组化和运动活性测试,结果表明Hcy脑室内注射可能导致大脑病变,连续10 d腹腔注射姜黄素(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗,能够促进运动功能恢复,对抗Hcy产生的神经毒性^[8]。

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)可选择性损伤黑质多巴胺能神经元。MPTP进入大脑之后,会被神经胶质细胞产生的单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAO-B)代谢成具有毒性的阳离子MPP⁺, MPP⁺能够损伤大脑中黑质致密部的多巴胺能神经元。在MPTP诱导的PD模型中,多巴胺(dopamine, DA)和3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenyl acetic acid, DOPAC)的消耗随着MAO-B活性的增加而增加。四氢姜黄素是姜黄素的代谢产物,有较强的生物活性,姜黄素(80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和四氢姜黄素(60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可以有效抑制MAO-B的活性,逆转MPTP导致的DA和DOPAC的消耗,说明姜黄素和其代谢产物四氢姜黄素均具有神经保护作用^[9-10]。在6-羟多巴胺导致的PD模型中,6-羟多巴胺对右纹状体损害3周后,行为学、神经化学和免疫组织化学的研究结果显示姜黄素对破坏性的神经紊乱有治疗效应^[11]。

2 抗脑缺血再灌注损伤

缺血性脑血管病(ischemic cerebral vascular disease, ICVD)是威胁人类健康与生存的主要疾病之一,治疗中重建血流或增强血供是损伤修复的必需条件。脑缺血再灌注时的炎症反应促进了继发性脑损害,是脑缺血再灌注(ischemia and reperfusion, I/R)损伤的主要原因之一。目前,细胞信号转导在脑缺血再灌注损伤中的作用日趋受到重视。姜黄素通过多种机制抵抗缺血再灌注损伤,已用于重要器官缺血性疾病的治疗^[12]。在制备的 I/R 模型中,庄荣等^[13]采用姜黄素($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)预处理短暂性全脑缺血大鼠,发现海马 CA1 区 70% 细胞边界基本清楚,核形状基本规则,很显然姜黄素具有保护神经细胞和减轻脑组织缺血再灌注损伤的作用。另外,应用姜黄素治疗后,缺血再灌注各时间点海马区调节和控制核转录因子 kappa-B (nuclear transcription factor kappa-B, NF- κ B) 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达水平均明显低于相应时间点缺血再灌注组及溶剂对照组,表明全脑缺血再灌注后,姜黄素对海马区神经元的保护作用可能与抑制 NF- κ B 和 ICAM-1 的表达进而抑制炎症反应及细胞凋亡有关。王晓静等^[12]在脑缺血大鼠模型中,通过 Western blot 法研究姜黄素对 I/R 的作用,结果表明,姜黄素可以抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、C-Jun 氨基末端/应激化蛋白激酶(JNK/SAPK)和 ERK1/2 信号转导通路,达到抗脑缺血再灌注损伤的作用。武静茹等^[14]发现,缺血前腹腔注射姜黄素,可明显提高缺血再灌注后大鼠海马 CA1 区神经细胞的存活数量,且缺血再灌注后 JNK 磷酸化程度显著降低,说明姜黄素可能通过抑制 JNK 激活,对脑缺血再灌注损伤后海马神经细胞产生保护作用。

脑缺血可诱导基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达,通过促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解和再灌注后血脑屏障开放,引起脑出血、脑水肿和白细胞浸润,最终导致神经功能损伤。徐芳等^[15]通过动态观察大鼠 I/R 及姜黄素处理对血脑屏障通透性和 MMP-9 表达的影响,发现姜黄素可降低血脑屏障通透性、抑制 MMP-9 表达而发挥对脑 I/R 损伤的保护作用。

3 抗神经细胞瘤

神经母细胞瘤(neuroblastoma)是一个交感神经系统攻击性的恶性肿瘤,发病后患者预后情况普遍较差^[16],5 年无瘤存活率只有 25%~35%^[17]。1985 年印度学者 Kuttan 首次提出姜黄素的抗肿瘤作用之后,姜黄素受到国内外学者的广泛关注。由于姜黄素可以抑制多种肿

瘤细胞的生长,预防多种化学性和放射性肿瘤的形成,对神经母细胞瘤、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、胃癌、肝癌、口腔上皮细胞癌、胰腺癌和前列腺癌等癌症细胞的产生、增殖、转移均有抑制作用^[18]。姜黄素可显著减少肿瘤数目、缩小瘤体体积,美国国立肿瘤研究院已经将其列为第三代抗癌化学药物。国外利用姜黄素对多种癌症的治疗研究已处于临床实验阶段,如胰腺癌临床 II 期^[19],乳腺癌临床 I 期^[20]。姜黄素的抑瘤机制,目前普遍认为可能通过调控抑癌基因、癌基因及其蛋白的表达,诱导细胞周期停滞及调控细胞凋亡信号等途径,诱导肿瘤细胞凋亡。姜黄素还能抑制肿瘤细胞侵袭与转移,抑制肿瘤血管生成,抑制金属蛋白酶与 NF- κ B 活性及抑制细胞黏附和运动等作用。Orr WS 等用脂质体包覆姜黄素,研究发现姜黄素通过抑制 NF- κ B 的活性,抑制肿瘤细胞的增殖,减小肿瘤组织的体积^[17]。将姜黄素制备成载脂蛋白 E3(ApoE3)介导的聚丁基氰基丙烯酸酯(PBCA)纳米粒(ApoE3-C-PBCA),提高了姜黄素在水中的溶解度,增加了粒子通过血脑屏障的效率,降低了 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞的增殖。抗癌活性检测后,认为细胞死亡的可能性机制是姜黄素导致 SH-SY5Y 细胞编程性死亡^[21]。

有研究表明,姜黄素能将乳腺癌等肿瘤细胞周期阻滞于 S、G2/M 期,通过下调 Bcl-2 水平和上调 Bax 水平促进细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞增殖^[22-23]。秦怀洲等^[24]以人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 为研究对象,发现姜黄素能明显抑制 SH-SY5Y 的生长,显著降低细胞存活率。Hoechst 33258 荧光染色结果也表明,姜黄素可促进 SH-SY5Y 细胞的凋亡,并使细胞出现形态学改变。Transwell 细胞侵袭能力试验发现,随着姜黄素作用浓度的增加,肿瘤细胞的侵袭能力逐渐下降,这与近期国外一项研究显示的姜黄素能降低结肠癌的侵袭能力一致^[25],说明姜黄素具有减少神经母细胞瘤转移复发的作用。在鼠脑部制备 B16-F10 肿瘤模型,注射给予的姜黄素可以穿越血脑屏障,降低脑内肿瘤的形成,并清除脑内的肿瘤细胞。体外 MTT 分析,给予姜黄素后细胞活力降低。进一步的研究发现,姜黄素有效地抑制 CyclinD1、NF- κ B 和 VEG 等活性,有效地抑制了 B16-F10 细胞的增殖、存活和在大脑入侵的功能^[2]。

4 抗癫痫

癫痫是大脑神经元突发性异常放电,导致大脑功能短暂障碍的一种慢性疾病,世界范围内约有 5 000 万人受它的困扰^[26]。癫痫的临床表现多种多样,其典型的临床表现为癫痫持续状态(status epilepticus, SE)。癫痫患者可能出现记忆力下降等认知功能障碍。癫

痫发病机制复杂,治疗手段有限,疗效难以令人满意。近年来研究发现姜黄素具有抗惊厥与抗癫痫作用,这主要是与姜黄素的神经保护作用有关,其机制涉及姜黄素的抗氧化、抗炎等作用。癫痫模型包括红藻氨酸(kainic acid, KA)诱导的急性癫痫发作模型、氯化锂-匹罗卡品制备的癫痫持续状态模型、电刺激诱导的癫痫模型和铁离子诱导的外伤性癫痫模型等。

用氯化锂-匹罗卡品癫痫持续状态模型研究姜黄素对癫痫大鼠认知功能障碍的预防作用及其可能机制。Noor NA等^[27]给Wistar大鼠腹腔注射匹罗卡品,22 d后可形成癫痫模型。在形成的癫痫模型中,给予姜黄素治疗21 d后,大鼠大脑皮层和海马中有氨基酸神经递质改变和组织学的改变。将姜黄素与丙戊酸、苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平等常规抗癫痫药物联合用药,结果显示,联合用药有效地增加了潜伏期到肌阵挛期的时间;降低抗癫痫剂的剂量,不降低药物的抗癫痫效果。因此,姜黄素可以作为一个辅助剂添加到常规的抗癫痫剂中,降低常规药物的剂量,从而降低毒副作用,增加抗癫痫剂的疗效^[28]。孟伟等从功能水平及电生理水平证实姜黄素可改善CD-1小鼠的认知功能障碍,其机制可能是通过减轻海马区的氧化应激反应、减轻海马区的损伤,从而实现认知功能改善^[29]。近期研究发现腹腔注射姜黄素(300 mg·kg⁻¹)能有效防治癫痫持续状态下大鼠海马神经元的丢失和程序化死亡,具有良好的神经保护作用^[30-31]。

在戊烯四唑(pentylenetetrazole, PTZ)诱发的癫痫模型中,姜黄素的抗癫痫效果具有剂量依赖性。口服姜黄素(300 mg·kg⁻¹),可以有效地延长潜伏期到肌阵挛性抽搐、阵挛性癫痫到全身的强直阵挛性癫痫的时间,降低肌阵挛抽搐的次数。姜黄素可以逆转PTZ诱导的癫痫产生的氧化应激和认知缺陷,且呈现剂量依赖性。说明在阻止癫痫和保护癫痫导致的认知缺陷上,姜黄素有潜在的应用价值^[32]。口服姜黄素(50、100和200 mg·kg⁻¹),发现姜黄素可以抑制脑中丙二醛的浓度和增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)的浓度,说明姜黄素是通过氧化应激途径对癫痫产生保护作用^[33]。

铝、钴、铁、锌等金属离子导致的慢性实验性癫痫与人类外伤性癫痫很相似。在FeCl₃导致的癫痫模型中,短期食补姜黄素(1 500 ppm w·w⁻¹),可以有效的减少离子导致癫痫中Ⅲ和Ⅳ期的发病率。低剂量的姜黄素(500 ppm w·w⁻¹)不能有效的抑制Ⅲ期癫痫,但是可以减慢癫痫的发展速度^[34]。

5 抗神经病理性疼痛

神经病理性疼痛是由神经系统原发性损害和功能

障碍所激发或引起的疼痛。病因主要有病毒感染、神经系统损伤、外伤刺激、代谢或营养性疾病等。曹红等通过一系列研究发现,姜黄素可以减轻大鼠坐骨神经慢性压迫性损伤(CCI)模型的热痛觉过敏和机械异常性疼痛,缓解大鼠糖尿病神经病理性疼痛^[35]。脊髓免疫炎症反应是神经病理性疼痛的主要病理生理改变之一,趋化因子受体1在脊髓免疫和炎症发生中起重要作用,并直接参与神经病理性疼痛的发展。曹红等发现姜黄素可以下调脊髓背角和背根节趋化因子受体11表达,减轻大鼠CCI导致的神经病理性疼痛^[36]。

糖尿病神经病理性疼痛是糖尿病常见的慢性并发症之一,其特点是自发性疼痛以及轻微刺激即可引起剧烈的疼痛。Joshi RP等研究姜黄素对糖尿病神经病理性痛的影响,探讨姜黄素对糖尿病大鼠痛觉过敏的影响及其分子机制^[37]。研究发现在糖尿病大鼠的脊髓背角中TNF-α水平升高,经过2周灌服姜黄素治疗,大鼠脊髓背角TNF-α水平下降,这一趋势与痛阈值升高时间上相一致,说明姜黄素下调TNF-α可能是其缓解糖尿病性疼痛过敏的机制之一。姜黄素对糖尿病相关的并发症有效,但是其非常低的生物利用度限制了应用。于是制备并表征了姜黄素的自组装纳米乳药物转运系统(self nano emulsifying drug delivery system, SNEDDS),增加姜黄素的生物利用度,并对姜黄素-SNEDDS在糖尿病性神经病变中的效应参数进行评估,比如神经功能(nerve function)和运动知觉(sensorimotor perception)与炎症因子(如: NF-κB, IKK-β, COX-2, iNOS, TNF-α和IL-6等),结果发现姜黄素-SNEDDS组有高的生物利用度和更好的神经保护作用。

6 其他作用

神经病学疾病多种多样,以脑的退行性障碍和细胞死亡为特征,近年来,这些疾病已经被认为是世界范围的问题。细胞GSH的消耗,可以导致氧化应激,是神经退行性疾病发生的预兆^[38]。减弱细胞内的神经毒性和氧化应激是本类疾病的治疗方案之一。姜黄素口服吸收很差,且在体内容易代谢消除,将姜黄素与谷氨酸偶联,可以提高姜黄素的生物利用度。研究发现姜黄素与谷氨酸的偶联物可以对抗GSH消耗而导致的氧化应激,从而产生神经保护作用,且其作用强于姜黄素单独应用^[39]。在喹啉酸导致的神经毒性模型中,Carmona-Ramírez等研究转录因子Nrf2对细胞的抗氧化保护作用,发现姜黄素(400 mg·kg⁻¹)可以增加转录因子Nrf2的抗氧化能力^[40]。姜黄素的保护效应可能是由于其酚羟基和β二酮的结构使纹状体内核Nrf2

水平增加,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化酶活性水平升高,从而保护喹啉酸导致的神经毒性。Xu Y 等发现姜黄素通过 5-HT 受体-cAMP-PKA-CREB 信号通路,阻止皮质酮导致的神经毒性和反常的神经重构,如增加神经元胞体的大小,树突的分枝和树突灰质的密度,提高突触囊泡膜蛋白在皮质神经元的表达^[41]。姜黄素还可以恢复琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase)的活性,有效地降低 3-硝基丙酸(3-NP)导致的氧化应激,减少 3-NP 导致的认知损害,具有神经保护作用^[42]。

姜黄素保护重金属导致的神经毒性和组织损伤。姜黄素可以与钙和铅形成螯合物, Daniel 等用硫代巴比妥酸(thiobarbituric acid, TBA)测定钙和铅导致的脂质过氧化程度。研究发现给予姜黄素后,姜黄素与钙和铅形成的螯合物,可对抗金属导致的脂质过氧化,降低神经毒性和组织损伤^[43]。在砷中毒 Wistar 大鼠模型中,给予姜黄素后,在海马、额皮质中儿茶酚胺及其代谢产物的浓度增加、NO 的浓度降低,对砷导致的神经毒性产生保护作用^[44]。

姜黄素是天然的抗氧化剂,姜黄素与锰的复合物(Cp-Mn)和二乙酰姜黄素与锰的复合物(diacytcurcumin, DiAc-Cp-Mn)体外研究表明具有 SOD 类似活性^[45-46]。NO 在脑中有多种用途,但是过度产生的 NO 可以导致神经毒性。Cp-Mn 和 DiAc-Cp-Mn 通过抑制 NO 的活性,增加复合物对 NO 的清除,对抗 KA 导致的神经细胞死亡^[47]。

姜黄素在中枢神经系统具有广泛的作用靶点,其神经保护作用涉及 Bax/Bcl-2、Nrf2 等多种机制,调节脑内多种信号级联,促发一系列保护反应。神经退行性疾病(如 PD、AD)和精神紊乱性疾病往往涉及多种复杂机制,至今尚不特别清楚。因此,姜黄素是否还通过其他生物分子或信号网络对上述疾病产生保护作用,仍需要更多体内、外实验的深入研究。姜黄素水中溶解度差,不易通过血脑屏障,生物利用度较低,这些缺点在一定程度上限制了姜黄素的应用。通过筛选方法,利用先进制剂技术将其制成具有高生物利用度的制剂,可能是今后研究姜黄素的一个重要方面。如聚合物胶束^[48],纳米粒^[49],自微乳^[50]等;还可以在粒子表面进行靶向修饰,比如叶酸^[51]、RGD 等,以增加粒子的主动靶向性;在粒子表面包覆吐温 80^[52]、采用鼻腔给药^[53]等,可以使药物更好地透过血脑屏障,增加姜黄素在神经保护方面的应用。另外,姜黄素的代谢产物四氢姜黄素以及姜黄素与其他物质偶联产物,已经证明有活性^[46-47],姜黄素代谢产物或衍生物的研究,也是姜黄素研究的另一个重要方面。姜黄素的神经保护作用目前还处于

动物实验的基础研究阶段,将其运用到人体临床治疗的水平还有待进一步的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Zhao Xin, Xu Ying, Zhao Qing, *et al.* Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: Descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62 (2): 843-854.
- [2] Sudarshana Purkayastha, Alexandra Berliner, Suraj Shawn Fernando, *et al.* Curcumin blocks brain tumor formation [J]. *Brain Res*, 2009, 1266: 130-138.
- [3] Bharat B. Aggarwal, Kuzhuvelil B. Harikumar. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41 (1): 40-59.
- [4] Aynun N Begum, Mychica R Jones, Giselle P Lim, *et al.* Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326 (1): 196-208.
- [5] 李高文, 徐英, 库宝善, 等. 姜黄素的中枢药理作用研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2011, 1 (2): 48-58.
- [6] Muh-Shi Lin, Hung Kuo-Sheng, Chiu Wen-Ta, *et al.* Curcumin enhances neuronal survival in N-methyl-D-aspartic acid toxicity by inducing RANTES expression in astrocytes via PI-3K and MAPK signaling pathways [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35 (4): 931-938.
- [7] Huang Han-chang, Xu Ke, Jiang Zhao-feng. Curcumin-mediated neuroprotection against amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction involves the inhibition of GSK-3 β [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32 (4): 981-996.
- [8] Mansouri Zahra, Sabetkasaei Masoumeh, Moradi Fatemeh, *et al.* Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of Parkinson [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47 (2): 234-242.
- [9] Rajeswari A. Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10 (4): 157-161.
- [10] Rajeswari A, Sabesan M. Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice [J].

- Inflammopharmacology, 2008, 16 (2): 96-99.
- [11] Gulrana Khuwaja, Mohd Moshahid Khan, Tauheed Ishrat, *et al.* Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: behavioral, neurochemical and immunohistochemical studies [J]. Brain Research, 2011, 1368 (12): 254-263.
- [12] 王晓静, 吴华璞, 李子广, 等. 姜黄素抗脑缺血再灌注损伤作用与 MAPK 信号通路的相关性分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8 (6): 711-713.
- [13] 庄荣, 林孟相, 宋秋英, 等. 姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤时 NF- κ B、ICAM-1 的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29 (6): 1153-1155.
- [14] 武静茹, 张励才, 李军, 等. 姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 山东医药, 2007, 47 (16): 24-25.
- [15] 徐芳, 魏桂荣. 姜黄素对脑缺血再灌注模型大鼠的神经保护作用及其机制 [J]. 微循环学杂志, 2011, 21 (3): 17-18.
- [16] 秦怀洲, 张治国, 吴琳, 等. 姜黄素对人神经母细胞瘤细胞作用的体外试验研究 [J]. 中国药房, 2012, 23 (15): 1367-1369.
- [17] Wayne S. Orr, Jason W. Denbo, Karim R. Saab, *et al.* Liposome-encapsulated curcumin suppresses neuroblastoma growth through nuclear factor-kappa B inhibition [J]. Surgery, 2012, 151 (5): 736-744.
- [18] Tae Hyung Kim, Hai Hua Jiang, Yu Seok Youn, *et al.* Preparation and characterization of water-soluble albumin-bound curcumin nanoparticles with improved antitumor activity [J]. Int J Pharm, 2011, 403 (1-2): 285-291.
- [19] Navneet Dhillon, Bharat B Aggarwal, Robert A Newman, *et al.* Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (14): 4491-4499.
- [20] Bayet-Robert Mathilde, Kwiatkowski Fabrice, Leheurteur Marianne, *et al.* Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9 (1): 8-14.
- [21] Rohit S. Mulik, Jukka Mönkkönen, Risto O. Juvonen, *et al.* ApoE3 mediated polymeric nanoparticles containing curcumin: apoptosis induced *in vitro* anticancer activity against neuroblastoma cells [J]. Int J Pharm, 2012, 437 (1-2): 29-41.
- [22] Matthew S Squires, E Ann Hudson, Lynne Howells, *et al.* Relevance of mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/PKB) pathways to induction of apoptosis by curcumin in breast cells [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65 (3): 361-376.
- [23] Ruby John Anto, Asok Mukhopadhyay, Kate Denning, *et al.* Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl [J]. Carcinogenesis, 2002, 23 (1): 143-150.
- [24] 秦怀洲, 张治国, 吴琳, 等. 姜黄素对人神经母细胞瘤细胞作用的体外试验研究 [J]. 中国药房, 2012, 23 (15): 1367-1369.
- [25] Jyoti Nautiyal, Sanjeev Banerjee, Shailender S Kanwar, *et al.* Curcumin enhances dasatinib-induced inhibition of growth and transformation of colon cancer cells [J]. Int J Cancer, 2011, 128 (4): 951-961.
- [26] Adriana Monserrath Orellana-Paucar, Ann-Sophie K. Serruys, Tatiana Afrikanova, *et al.* Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of Curcuma longa in zebrafish and mouse seizure models [J]. Epilepsy Behav, 2012, 24 (1): 14-22.
- [27] Neveen A. Noor, Heba S. Aboul Ezz, Abdel Razik Faraag, *et al.* Evaluation of the antiepileptic effect of curcumin and Nigella sativa oil in the pilocarpine model of epilepsy in comparison with valproate [J]. Epilepsy Behav, 2012, 24 (2): 199-206.
- [28] K.H. Reeta, Jogender Mehla, Monika Pahuja, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of valproate, phenytoin, phenobarbitone and carbamazepine with curcumin in experimental models of epilepsy in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 99 (3): 399-407.
- [29] 孟伟, 杨锦青, 鞠培新, 等. 姜黄素对癫痫小鼠海马脑损伤的保护作用 [J]. 解剖科学进展, 2012, 18 (4): 323-325.
- [30] 黄志凌, 肖波, 王蓉, 等. 姜黄素对癫痫持续状态后海马内质网应激相关分子表达的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14 (3): 141-145.
- [31] 黄志凌, 肖波, 谭利明, 等. 姜黄素对癫痫持续状态致大鼠海马神经元程序化死亡的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21 (7): 590-592.
- [32] Jogender Mehla, K.H. Reeta, Pooja Gupta, *et al.* Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model [J]. Life Sci, 2010, 87 (19-22): 596-603.
- [33] Nidhi Bharal Agarwal, Seema Jain, Nitin K. Agarwal, *et al.* Modulation of pentylenetetrazole-induced kindling and oxidative stress by curcumin in mice [J]. Phytomedicine, 2011, 18 (8-9): 756-759.
- [34] Amar Jyoti, Pallavi Sethi, Deepak Sharma. Curcumin

- protects against electrobehavioral progression of seizures in the iron-induced experimental model of epileptogenesis [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14 (2): 300-308.
- [35] 李旭, 曹红, 连庆泉, 等. p-ERK、p-CREB、c-fos 在姜黄素抗大鼠神经病理性痛中的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2009, 25 (3): 418-422.
- [36] 郑晋伟, 郑昌健, 曹红, 等. 姜黄素下调神经病理性疼痛大鼠脊髓背角和背根节 CX3CR1 的表达 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36 (18): 2252-2256.
- [37] Rayanta P. Joshi, Geeta Negi, Ashutosh Kumar, *et al.* SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: An insight into its mechanism for neuroprotection [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9 (6): 776-785.
- [38] Thomas L. Perry, Voon Wee Yong. Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients [J]. *Neurosci Lett*, 1986, 67 (3): 269-274.
- [39] G. Harish, C. Venkateshappa, Rajeswara Babu Mythri, *et al.* Bioconjugates of curcumin display improved protection against glutathione depletion mediated oxidative stress in a dopaminergic neuronal cell line: Implications for Parkinson's disease [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18 (7): 2631-2638.
- [40] Iván Carmona-Ramírez, Abel Santamaría, Julio C. Tobón-Velasco, *et al.* Curcumin restores Nrf2 levels and prevents quinolinic acid-induced neurotoxicity [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24 (1): 14-24.
- [41] Xu Ying, Li Shan, Matthew M Vernon, *et al.* Curcumin prevents corticosterone-induced neurotoxicity and abnormalities of neuroplasticity via 5-HT receptor pathway [J]. *J Neurochem*, 2011, 118 (5): 784-795.
- [42] Kumar P, Padi S S V, Naidu P S, *et al.* Possible neuroprotective mechanisms of curcumin in attenuating 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007, 29 (1): 19-25.
- [43] Daniel Sheril, Janice L Limson, Amichand Dairam, *et al.* Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain [J]. *J Inorg Biochem*, 2004, 98 (2): 266-275.
- [44] Rajesh S. Yadav, Rajendra K. Shukla, Madhu Lata Sankhwar, *et al.* Neuroprotective effect of curcumin in arsenic-induced neurotoxicity in rats [J]. *Neurotoxicology*, 2010, 31 (5): 533-539.
- [45] Opa Vajragupta, Preecha Boonchoong, Hiroshi Watanabe, *et al.* Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35 (12): 1632-1644.
- [46] Opa Vajragupta, Preecha Boonchoong, Lawrence J Berliner. Manganese complexes of curcumin analogues: evaluation of hydroxyl radical scavenging ability, superoxide dismutase activity and stability towards hydrolysis [J]. *Free Radic Res*, 2004, 38 (3): 303-314.
- [47] Yaowared Sumanont, Yukihisa Murakami, Michihisa Tohda, *et al.* Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin [J]. *Life Sci*, 2006, 78 (16): 1884-1891.
- [48] Zhao Li-yan, Du Jian-chao, Duan Yu-wei, *et al.* Curcumin loaded mixed micelles composed of Pluronic P123 and F68: Preparation, optimization and *in vitro* characterization [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, 97 (1): 101-108.
- [49] Song Zhi-mei, Feng Run-liang, Sun Min, *et al.* Curcumin-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles: Preparation, pharmacokinetics and distribution *in vivo* [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 354 (1): 116-123.
- [50] Zhang Lin, Zhu Wei-wei, Yang Chun-fen, *et al.* A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 151-162.
- [51] Jing Cui, Bo Yu, Yu Zhao, *et al.* Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2009, 371 (1-2): 148-155.
- [52] Sun Min, Gao Yan, Guo Chen-yu, *et al.* Enhancement of transport of curcumin to brain in mice by poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticle [J]. *J Nanopart Res*, 2010, 12 (8): 3111-3122.
- [53] Wang Shuang, Chen Ping, Zhang Lin, *et al.* Formulation and evaluation of microemulsion-based in situ ion-sensitive gelling systems for intranasal administration of curcumin [J]. *J Drug Target*, 2012, 20 (10): 831-840.