

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.19.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.0949.008.html\(2020-06-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.0949.008.html(2020-06-29))

## 姜黄素对骨关节炎的防治作用及机制的研究进展\*

度 伟,周 霖,曹 洪 综述,禹志宏<sup>△</sup> 审校

(十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院创伤骨科,湖北十堰 442000)

**[摘要]** 姜黄素能抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$ 等细胞因子对关节炎的致炎作用。姜黄素可抑制氧化酶、清除自由基,从而达到抗氧化作用,进而抑制关节炎的发生和进展。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)激活单核细胞、巨噬细胞释放溶菌酶的作用,姜黄素能够抑制MCP-1的作用。临床研究已经提示姜黄素及其衍生物对关节炎患者和关节疼痛均有改善,但高浓度姜黄素可能存在细胞毒性作用。姜黄素经济安全、不良反应小,能安全有效地治疗早、中期骨关节疾病。

**[关键词]** 姜黄素;骨关节炎;信号通路

**[中图分类号]** R684.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)19-3284-04

## Research progress on curative effect and mechanism of curcumin on osteoarthritis\*

TUO Wei,ZHOU Lin,CAO Hong,YU Zhihong<sup>△</sup>

(Department of Traumatology Orthopedics, People's Hospital of Shiyan City/Hubei Province People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medical, Shiyan, Hubei 442000, China)

**[Abstract]** Curcumin can inhibit the inflammatory response of cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  to arthritis. Curcumin inhibits oxidase and scavenges free radicals, thereby achieving anti-oxidation and inhibiting the occurrence and development of arthritis. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activates monocytes, macrophages and releases lysozyme, which inhibits the action of MCP-1. Clinical studies have shown that curcumin and its derivatives can improve arthritis and joint pain, but high concentrations of curcumin may have cytotoxic effects. Curcumin is economical, safe, and has few side effects. It can treat bone and joint diseases safely and effectively in the early and middle stages.

**[Key words]** curcumin; osteoarthritis; signaling pathway

骨关节炎(OA)是一种以关节软骨损伤为主,关节周围骨质增生为特征的慢性退行性骨关节病,其主要临床表现为关节僵硬、疼痛、肿胀、畸形等功能障碍<sup>[1]</sup>。持续的软骨细胞损伤、骨质破坏可使OA患者病情进行性加重<sup>[2]</sup>,OA发病时血液及关节液中多种炎性介质,如白细胞介素-1(IL-1)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等水平明显升高,炎性因子的浸润贯穿于关节炎病变过程中。传统药物非甾体类药物不良反应较多,姜黄素类药物的出现引起了科研人员的兴趣。虽然现代科学还没有完全研究出姜黄素及其衍生物的治疗机制,但已有研究证明姜黄素能够发挥抗炎、抗氧化、抗酸中毒、抗糖尿病、抗肿瘤等多方面的作用<sup>[3]</sup>。近年来,姜黄素对OA的防治作用和机制的研究愈发深入,本文主要就姜黄素对OA治疗机制进行综述。

### 1 姜黄素对抑制OA的作用及相关机制

**1.1 姜黄素可通过酪氨酸蛋白激酶2/信号转导子和转录激活子3(JAK2/STAT3)信号通路保护软骨细胞**

JAK2/STAT3信号通路是一条与细胞生长、分化、增殖关系十分紧密的信号通路,近年来,越来越多的国内外学者研究此信号通路的机制及其影响,尤其是JAK2/STAT3信号通路在抑制炎症反应过程中的重要作用<sup>[4]</sup>。IL-6、干扰素(IFN)、IL-15、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子的释放和JAK2/STAT3信号通路紧密相关<sup>[5]</sup>,姜黄素可有效地提升JAK2/STAT3信号通路的作用,增强软骨细胞抗氧化能力,减少软骨细胞的凋亡。

**1.2 姜黄素及其衍生物可通过降低p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)活性抑制炎症反应**

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81602867);湖北省自然科学基金面上项目(2018CFB524);湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2018110)。 作者简介:度伟(1994—),住院医师,在读硕士,主要从事骨与关节疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:yuzhi1965@126.com。

p38MAPK 是 TNF- $\alpha$  的主要调节蛋白, TNF- $\alpha$  是类风湿关节炎(RA)的关键介质。TNF- $\alpha$  的过度表达是 RA 的主要炎症级联反应。这种级联反应导致细胞因子如 IL-1、IL-6 和 IL-10 的过度表达, 进而导致持续性炎症和关节破坏<sup>[6]</sup>。姜黄素及其衍生物是一种重要的 p38MAPK 抑制剂, 其调节 TNF- $\alpha$  的表达, 从而起到治疗炎症的作用<sup>[7]</sup>。姜黄素衍生物(CNB-001)可以显著抑制脂多糖诱导的 p38 增殖蛋白激酶的磷酸化, 从而抑制氧化酶的生成, 发挥抗炎的作用<sup>[8]</sup>。

### 1.3 姜黄素可通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性保护软骨细胞

NF- $\kappa$ B 是触发软骨破坏、滑膜炎和骨吸收等多种基因表达的关键因素<sup>[9]</sup>, 姜黄素可能通过上调转录共激活因子(CITED2)抑制 NF- $\kappa$ B 活性发挥其软骨保护作用<sup>[10]</sup>。姜黄素可以阻断软骨细胞中 NF- $\kappa$ B 系统的核因子激活, 通过阻止 NF- $\kappa$ B 基因磷酸化和将 NF- $\kappa$ B 复合物的 p65 亚基转移到细胞核。有越来越多的证据表明活性氧(ROS)和 NF- $\kappa$ B 激活之间的关系, ROS 主要通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化导致其泛素化降解而激活 NF- $\kappa$ B 通路, 姜黄素可降低 ROS 的产生<sup>[11]</sup>, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 因此, 姜黄素可能通过抑制骨骼肌细胞中的 ROS 的产生而抑制炎症反应。此外, 姜黄素衍生物(双乙氧基姜黄素)通过抑制 NF- $\kappa$ B 和有丝分裂原活化蛋白激酶信号通路抑制 TNF、IL-8 和 IL-6 的表达<sup>[12]</sup>, 进而抑制炎症反应。

### 1.4 姜黄素可通过调节软骨细胞中的主要蛋白酶保护软骨细胞

姜黄素可抑制环氧化酶(COX)、MMP 等酶的活性, 从而发挥保护软骨细胞的作用。姜黄素被认为发挥其抗炎作用是通过减少 COX-143、COX-244 和微粒体前列腺素 E2 合成酶(PGEs)的表达, 进而抑制前列腺素 E2 的释放<sup>[13]</sup>。金属蛋白酶(MMP)是引起软骨组织细胞外基质降解的主要酶系, 其可以降解胶原蛋白和蛋白聚糖, 吸收基质成分, 抑制细胞外基质的修复, 与 OA 关节退行性病变有直接而紧密的联系。姜黄素可明显减少 MMP-13 的产生<sup>[14]</sup>, MMP-13 可直接降解软骨基质中的 II 型胶原纤维, 是最为有效的 II 型胶原降解酶, 姜黄素对 II 型胶原和 MMP-13 表达水平的抑制作用最强的浓度为 50  $\mu$ mol/L<sup>[15]</sup>。MMP-2 能够有效地降解胶原纤维及基底膜 IV 型胶原和弹性蛋白, 破坏基底膜、促进炎症细胞的迁移和细胞外基质的重建<sup>[16]</sup>, 姜黄素可明显降低 MMP-2 的表达, 抑制 MMP-2 对胶原纤维的作用<sup>[17]</sup>, 达到保护软骨细胞的作用。

### 1.5 姜黄素可通过抑制 IL-1 $\beta$ 在 OA 中发挥重要作用

姜黄素对 OA 的治疗作用已经得到了很好的证

实, 已有临床实验证明了这一点<sup>[18]</sup>, 研究表明, 通过免疫印迹和电子显微镜检测, 姜黄素能够抑制 IL-1 $\beta$  刺激人软骨细胞的凋亡, 改善 IL-1 $\beta$  诱导的自噬抑制、细胞活力下降和细胞凋亡<sup>[19]</sup>。此外, 还有研究发现, IL-1 $\beta$  通过抑制合成代谢活性、刺激关节软骨分解代谢、增加炎症介质和 ROS 的产生改变软骨细胞的稳态平衡<sup>[20]</sup>, 因此姜黄素具有一定的软骨细胞保护能力。

### 1.6 姜黄素通过抑制 MCP-1 发挥抗炎作用

MCP-1 是 CC 趋化因子家族的成员, 是调节单核细胞/巨噬细胞迁移和组织浸润的关键趋化因子之一。其在多种炎症性疾病的病理生理学中的作用已被广泛认可, 从而使抑制 MCP-1 表达成为抗感染治疗的可能。LIN 等<sup>[21]</sup> 研究表明, OA 患者滑液中 MCP-1 水平升高, 其结果还表明, MCP-1 可通过 CC 化学因子受体 2(CCR2)增加人骨关节炎滑膜成纤维细胞(OASFs)中的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达。MCP-1 通过 CCR2、蛋白激酶 C(PKC)和 p38MAPK 通路发挥作用, 增强人 OASFs 中 VCAM-1 的表达。该研究结果还显示, MCP-1 诱导的 VCAM-1 表达通过姜黄素(3  $\mu$ mol/L)预处理 30 min 而抑制。研究表明姜黄素可以降低不同细胞系中 MCP-1 的产生, 动物研究还表明姜黄素能减弱 MCP-1 的表达并改善一系列炎症性疾病<sup>[22]</sup>。

## 2 姜黄素治疗骨关节炎的临床研究

NAKAGAWA 等<sup>[2]</sup> 临床研究发现, 在治疗 8 周后, 姜黄素组的关节疼痛评分明显低于安慰剂组, 而且在治疗过程中姜黄素没有明显的不良反应。PAN-AHI 等<sup>[23]</sup> 研究发现骨关节炎患者在接受姜黄素治疗时, 其在视觉模拟评分、骨关节炎指数和 Lequesne 功能指数等方面较安慰剂对照组明显下降, 在疼痛、膝关节功能改善等方面较安慰剂对照组明显好转。RAHIMNIA 等<sup>[24]</sup> 研究显示, 姜黄素类受试者 OA 临床症状的显著改善不能归因于姜黄素类药物的全身抗炎作用, 更合理的是, 姜黄素类药物的主要作用是由于其在软骨组织中的局部抗炎作用。因此, 未来的研究推荐测量姜黄素治疗 OA 后滑液中的 IFN-炎症介质的浓度。ZHANG 等<sup>[10]</sup> 发现, 口服姜黄素能显著降低 OA 病情进展, 但对 OA 疼痛缓解无明显影响, 与口服姜黄素相反, 局部应用姜黄素纳米颗粒减轻了 OA 相关的疼痛, 如减少触觉超敏和改善运动行为。尽管姜黄素及其衍生物已被用于治疗关节炎, 但没有系统的回顾和 Meta 分析的随机临床试验(RCT)来评价研究的强度。DAILY 等<sup>[18]</sup> 系统地评价姜黄素提取物和姜黄素治疗 OA 症状的 RCT, 以阐明姜黄素减轻 OA 症状的功效, 其发现, 姜黄素有强烈的抗炎和减轻疼痛的作用。KUPTNIRATSAIKUL 等<sup>[25]</sup> 研究发现, 姜黄素在治疗 OA 时有和布洛芬一样有效的作用, 而且其比布洛芬的胃肠道不良反应要少。因此,

姜黄素及其衍生物是治疗 OA 的有效药物。

### 3 姜黄素在临床应用中的优缺点

姜黄素类药物在疗效方面与非甾体抗炎药相比无统计学差异,接受姜黄素类药物的患者不易发生胃肠道不良反应。研究结果表明,姜黄素类和乳香制剂可以减轻 OA 的症状,同时降低安全风险,是一种有效的药物<sup>[26]</sup>。姜黄素类药物对膝关节骨性关节炎患者的膝关节疼痛和生活质量有一定的改善作用,然而与布洛芬相比,其在减轻疼痛方面的效果较差<sup>[27]</sup>。AMALRAJ 等<sup>[28]</sup>发现,在治疗 RA 时以 250 mg 和 500 mg 高生物利用度姜黄素制剂每天 2 次、连续 90 d 的应用下,两种剂量均耐受性良好,无不良反应。姜黄素虽有治疗多种疾病的潜力,包括癌症在内的疾病,但其生物利用度差、吸收能力差、代谢迅速和机体清除快限制了其疗效<sup>[29]</sup>。姜黄素的安全性能很高,耐受性高达 8 g/d,但剂量 0.9~3.6 g/d,连续应用 1~4 个月具有不良反应,包括恶心、腹泻、乳酸脱氢酶和血清碱性磷酸酶水平升高<sup>[30]</sup>。姜黄素也缺乏明确的作用机制、化学稳定性、吸收、分布、代谢、排泄和毒理学指标<sup>[31]</sup>。研究发现,当姜黄素浓度大于 25  $\mu\text{mol/L}$  时,用姜黄素处理单层软骨细胞 2 d 或 5 d,会导致软骨细胞死亡<sup>[32]</sup>。

### 4 展 望

姜黄素相对分子质量小、结构简单,是临床常用的一种中草药。近几年研究证明,姜黄素具有多种药理活性,姜黄素不仅可以降低肿瘤细胞活性、保护软骨细胞,而且还具有抗炎和抗氧化的作用。因此,姜黄素在治疗肿瘤、OA 方面具有良好的临床研究价值。但姜黄素生物利用度低限制了其临床应用,为了有效提升姜黄素的生物利用度,近年来有学者发现可以通过改变药物剂型和用药途径来提升姜黄素的生物利用度。为了更好地改善 OA 患者的病情,需要进一步地开展姜黄素治疗 OA 的临床高质量研究。

### 参考文献

- [1] KRAUS V B, KILFOIL T M, HASH T W, et al. Atlas of radiographic features of osteoarthritis of the ankle and hindfoot[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(12): 2059-2085.
- [2] NAKAGAWA Y, MUKAI S, YAMADA S, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study[J]. *J Orthop Sci*, 2014, 19(6): 933-939.
- [3] AMALRAJ A, PIUS A, GOPI S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules

- from turmeric and their derivatives—a review [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 7(2): 205-233.
- [4] LUAN H F, ZHAO Z B, ZHAO Q H, et al. Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(10): 898-905.
- [5] 李旭升, 陈慧, 甄平, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导姜黄素在骨性关节炎软骨细胞代谢中的影响[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(12): 1104-1109.
- [6] FU M, CHEN L H, ZHANG L M, et al. Cyclocurcumin, a curcumin derivative, exhibits immune-modulating ability and is a potential compound for the treatment of rheumatoid arthritis as predicted by the MM-PBSA method [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(5): 1164-1172.
- [7] NEWTON R. Inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase: potential as anti-inflammatory agents in asthma? [J]. *Bio Drugs*, 2003, 17(2): 113-129.
- [8] AKAISHI T, ABE K. CNB-001, a synthetic pyrazole derivative of curcumin, suppresses lipopolysaccharide-induced nitric oxide production through the inhibition of NF-kappa B and p38 MAPK pathways in microglia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 819: 190-197.
- [9] RIGOGLOU S, PAPAVALASSIOU A G. The NF-kappa B signalling pathway in osteoarthritis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(11): 2580-2584.
- [10] ZHANG Z, LEONG D J, XU L, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 128-139.
- [11] SADEGHI A, ROSTAMIRAD A, SEYYEDEBRAHIMI S. Curcumin ameliorates palmitate-induced inflammation in skeletal muscle cells by regulating JNK/NF- $\kappa$ B pathway and ROS production[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(5): 1265-1272.
- [12] KONG R, KANG O H, SEO Y S, et al. MAPKs and NF- $\kappa$ B pathway inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on phorbol-12-myristate-13-acetate and A23187-induced inflammation in human mast cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 630-635.
- [13] CLUTTERBUCK A L, ALLAWAY D, HAR-



- RIS P, et al. Curcumin reduces prostaglandin E<sub>2</sub>, matrix metalloproteinase-3 and proteoglycan release in the secretome of interleukin 1 $\beta$ -treated articular cartilage[J]. *F1000Res*, 2013,2:147.
- [14] 宋永周,童九辉,李明,等. 姜黄素对骨关节炎软骨细胞氧化应激和基质金属蛋白酶 13、白细胞介素-6 分泌的影响[J]. *河北中医*, 2016,38(9):1344-1347.
- [15] WANG J, MA J, GU J H, 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.
- [16] CHEN F, DENG J, LIU X, et al. HCRP-1 regulates cell migration and invasion via EGFR-ERK mediated up-regulation of MMP-2 with prognostic significance in human renal cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2015,5:13470-13482.
- [17] JIA X H, DU Y, MAO D, et al. Zoledronic acid prevents the tumor-promoting effects of mesenchymal stem cells via MCP-1 dependent recruitment of macrophages [J]. *Oncotarget*, 2015,6(28):26018-26028.
- [18] DAILY J W, YANG M, PARK S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and Meta-Analysis of randomized clinical trials[J]. *J Med Food*, 2016,19(8):717-729.
- [19] ZHANG G, CAO J, YANG E, et al. Curcumin improves age-related and surgically induced osteoarthritis by promoting autophagy in mice [J]. *Biosci Rep*, 2018,38(4):BSR20171691.
- [20] ABOREHAB N M, EL BISHBISHY M H, REFAIY A A. A putative Chondroprotective role for IL-1 beta and MPO in herbal treatment of experimental osteoarthritis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017,17(1):495-503.
- [21] LIN Y M, HSU C J, LIAO Y Y, et al. The CCL2/CCR2 axis enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human synovial fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2012,7(11):e49999-50008.
- [22] KARIMIAN M S, PIRRO M, MAJEED M A. Curcumin as a natural regulator of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017,33:55-63.
- [23] PANAHI Y, RAHIMNIA A R, SHARAFI M, et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized Double-Blind Placebo-Controlled trial [J]. *Phytother Res*, 2014,28(11):1625-1631.
- [24] RAHIMNIA A R, PANAHI Y, ALISHIRI G, et al. Impact of supplementation with curcuminoids on systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis: findings from a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Drug Res*, 2015,65(10):521-525.
- [25] KUPTNIRATSAIKUL V, DAJPRATHAM P, TAECHAARPORNKUL W, et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study [J]. *Clin Interv Aging*, 2014,9:451-458.
- [26] BANNURU R R, OSANI M C, AL-EID F. Efficacy of curcumin and boswellia for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018,48(3):416-429.
- [27] ONAKPOYA I J, SPENCER E A, PERERA R A. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017,20(4):420-433.
- [28] 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.
- [29] ANAND P, KUNNUMAKKARA A B, NEWMAN R A. Bioavailability of curcumin: Problems and promises [J]. *Mol Pharm*, 2007,4(6):807-818.
- [30] SHEHZAD A, QURESHI M, ANWAR M N, et al. Multifunctional curcumin mediate multi-therapeutic effects [J]. *J Food Sci*, 2017,82(9):2006-2015.
- [31] NELSON K M, DAHLIN J L, BISSON J, et al. The essential medicinal chemistry of curcumin [J]. *J Med Chem*, 2017,60(5):1620-1637.
- [32] 张锐,刘世清. 姜黄素保护关节软骨抑制骨关节炎的作用和机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2015,19(2):277-282.