

# 姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

王 颖<sup>1\*</sup>, 郭兰萍<sup>2</sup>, 黄璐琦<sup>2</sup>, 杨丰庆<sup>1#</sup>, 夏之宁<sup>1</sup>(1.重庆大学化学化工学院, 重庆 400044; 2.中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

中图分类号 R285;R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3338-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.24

**摘 要** 目的:比较姜黄、莪术和郁金的化学成分及药理作用的差异。方法:查阅国内、外关于3种中药材的研究文献,从其化学成分、药理作用等方面进行总结分析。结果与结论:3种中药材在化学成分及药理作用方面有相似之处,也存在一定差异。需要对3种中药材进行进一步系统的化学成分比较研究,及药理作用与化学成分的相关性研究,从而对其进行区分,以便更好地指导临床合理用药。

**关键词** 姜黄; 郁金; 莪术; 化学成分; 药理作用

姜黄、莪术、郁金都是常用的传统中药材,均来源于姜科姜黄属植物(见表1)。虽然它们在形态、性状、成分、功效及作用方面有某些相似之处,但由于来源及药用部位不同,使得三者之间存在明显的差异。姜黄是姜科植物姜黄的干燥根茎;郁金为姜科姜黄植物温郁金、姜黄、广西莪术、蓬莪术的干燥块根;莪术则为姜科姜黄属植物温郁金、广西莪术、蓬莪术的干燥根茎<sup>[1]</sup>。由此可见,3种中药材之间既存在相关性又具有差异性。为了更好地利用3种中药材资源,确保临床用药的安全性及有效性,笔者分别从其化学成分及药理作用方面进行了比较。

表1 姜黄、莪术和郁金药材的来源比较

| 植物名称 | 拉丁学名                                             | 药用部位  | 药材名称       | 主产地 |
|------|--------------------------------------------------|-------|------------|-----|
| 温郁金  | <i>Curcuma wenyujing</i> Y.H.Chen et C.Ling      | 块根    | 郁金(或称温郁金)  | 浙江  |
|      |                                                  | 根茎    | 温莪术        |     |
|      |                                                  | 根茎纵切片 | 片姜黄        |     |
| 姜黄   | <i>Curcuma longa</i> L.                          | 块根    | 郁金(或称黄丝郁金) | 四川  |
|      |                                                  | 根茎    | 姜黄         |     |
| 广西莪术 | <i>Curcuma kwangsiensis</i> S.G.Lee et C.F.Liang | 块根    | 郁金(或称桂郁金)  | 广西  |
|      |                                                  | 根茎    | 广西莪术       |     |
| 蓬莪术  | <i>Curcuma phaeocaulis</i> Val.                  | 块根    | 郁金(或称绿丝郁金) | 四川  |
|      |                                                  | 根茎    | 蓬莪术        |     |

## 1 化学成分

姜科姜黄属植物主要含有姜黄素类和挥发油类物质,还有糖类、树脂类、生物碱和微量元素等<sup>[2]</sup>。其中,主要的活性成分是姜黄素类和挥发油类<sup>[3]</sup>。由于种属相近,姜黄、莪术、郁金中均含有姜黄素类和挥发油类物质,但因产地、种源或药用部位不同,致使其含量上存在差异,如姜黄素类成分在姜黄根茎中含量较高(>2%),而在其块根黄丝郁金中的含量则较低(0.03%左右)<sup>[4]</sup>。除了姜黄素、去甲氧基姜黄素及双去甲氧基姜黄素等姜黄素类成分外,姜黄、莪术、郁金中还有一些主要的挥发性化学成分。姜黄、莪术、郁金的主要化学成分比较见

表2。

表2 姜黄、莪术和郁金的主要化学成分统计

| 中药材名称 | 主要化学成分                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 姜黄    | 姜黄酮 <sup>[5]</sup> 、 $\alpha$ -姜烯 <sup>[6]</sup> 、龙脑 <sup>[6]</sup> 、姜烯 <sup>[6]</sup> 、芳姜黄酮 <sup>[6]</sup> 、 $\beta$ -没药烯 <sup>[6]</sup> 、 $\beta$ -倍半水芹烯 <sup>[5]</sup> 、 $\beta$ -蒎烯 <sup>[7]</sup> 、柠檬烯 <sup>[7]</sup> 、1,8-桉叶素 <sup>[6]</sup> 、樟脑 <sup>[7]</sup> 、 $\beta$ -榄香烯 <sup>[7]</sup> 、 $\beta$ -石竹烯 <sup>[6]</sup> 、莪术烯醇 <sup>[7]</sup> 、表蒎烯醇 <sup>[6]</sup> 、 $\alpha$ -姜烯 <sup>[11]</sup> 、新莪术二酮 <sup>[7]</sup> 、吉马酮 <sup>[7]</sup> 、莪术二酮 <sup>[7]</sup> 、新姜黄二酮 <sup>[12]</sup> 、芹子烯 <sup>[12]</sup> 、降脂树脂素 <sup>[12]</sup> 、L-香芹醇 <sup>[13]</sup> 、姜黄二酮 <sup>[14]</sup> 、 $\beta$ -姜烯 <sup>[14]</sup> 、 $\gamma$ -榄香烯 <sup>[15]</sup> |
| 郁金    | 郁金二酮 <sup>[16]</sup> 、郁金烯醇 <sup>[16]</sup> 、 $\beta$ -榄香烯 <sup>[17]</sup> 、 $\gamma$ -榄香烯 <sup>[18]</sup> 、龙脑 <sup>[19]</sup> 、异龙脑 <sup>[19]</sup> 、樟脑 <sup>[19]</sup> 、桉叶素 <sup>[17]</sup> 、脱氢-1,8-桉叶素 <sup>[20]</sup> 、 $\delta$ -榄香烯 <sup>[18]</sup> 、莪术烯 <sup>[17]</sup> 、郁金二酮 <sup>[21]</sup> 、异郁金二酮 <sup>[21]</sup> 、环氧泽泻烯 <sup>[22]</sup> 、原莪术醇 <sup>[22]</sup> 、异原郁金醇 <sup>[24]</sup> 、蓬莪术二烯 <sup>[16]</sup> 、莪术二酮 <sup>[25]</sup> 、二氢莪术二酮 <sup>[16]</sup> 、新莪术二酮 <sup>[16]</sup> 、吉马酮 <sup>[26]</sup>                                                                                                                                          |
| 莪术    | 莪术醇 <sup>[25]</sup> 、莪术酮 <sup>[26]</sup> 、新莪术二酮 <sup>[25]</sup> 、莪术二酮 <sup>[25]</sup> 、异莪术醇 <sup>[25]</sup> 、呋喃二烯醇 <sup>[25]</sup> 、吉马酮 <sup>[26]</sup> 、莪术烯 <sup>[26]</sup> 、呋喃二烯 <sup>[25]</sup> 、 $\beta$ -榄香烯 <sup>[25]</sup> 、 $\beta$ -蒎烯 <sup>[26]</sup> 、蓬莪术环氧醇 <sup>[27]</sup> 、 $\beta$ -姜烯 <sup>[28]</sup> 、莪术烯醇 <sup>[28]</sup> 、异莪术烯醇 <sup>[28]</sup> 、蓬莪术环二烯 <sup>[27]</sup> 、蓬莪术环二烯醇 <sup>[27]</sup> 、异蓬莪术环二烯醇 <sup>[28]</sup> 、蓬莪术烯醇 <sup>[28]</sup> 、表莪术酮 <sup>[26]</sup> 、姜黄二酮 <sup>[14]</sup> 、姜黄环氧萜烯醇 <sup>[29]</sup> 、姜黄二酮 <sup>[29]</sup> 、对-甲氧基内桂酸乙酯 <sup>[30]</sup> 、姜黄醇 <sup>[30]</sup>                                        |

## 2 药理作用

### 2.1 抗肿瘤作用

莪术中倍半萜类物质榄香烯具有抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>,并且是官方指定的抗肿瘤药之一。其中, $\beta$ -榄香烯具有广谱抗肿瘤活性,对多部位肿瘤具有治疗作用。早期有研究指出, $\beta$ -榄香烯能有效抑制卵巢癌细胞的活性<sup>[32]</sup>。另有研究发现, $\beta$ -榄香烯对肿瘤细胞增殖的抑制作用主要是通过诱导细胞周期阻滞实现的<sup>[33]</sup>。李艳芳<sup>[34]</sup>进一步研究表明,莪术挥发油能将人卵巢癌SKOV3细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,从而明显抑制SKOV3细胞的增殖;对于传统的化疗药物紫杉醇/卡铂(TC),莪术挥发油能增强TC对人卵巢癌SKOV3的抑制作用,二者联用可减少TC单用在化疗过程中给患者带来的毒副作用。除此之外,莪术挥发油能使顺铂耐药细胞株SKOV3/DDP对顺铂的敏感性在一定程度上得到提高。在莪术挥发油抗肿瘤的作用机制方面,多为莪术挥发油通过选择性地调控某些基因的表达,从而抑制恶性肿瘤细胞的增殖或引起其凋亡。杨美春等<sup>[35]</sup>通过以不同浓度的莪术挥发油作用于人卵巢癌SKOV3细胞,并用免疫组化方法观察基因的表达,透射电镜计算细胞凋亡指数,研究了Bcl-2基因表达对SKOV3细胞的影响。结果发现,在一定范围内,随着莪术挥发油浓度的增大,Bcl-2基因表达下调,SKOV3细胞的凋亡指数增大。由此提示,莪术挥发油影响Bcl-2基因表达下调可能是抑制卵巢癌的作用机制之一。宋爱

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家中医药管理局项目课题(No.201107009)

\* 硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:023-65106615。

E-mail:wyjenny0106@hotmail.com

# 通信作者:副教授,硕士研究生导师。研究方向:药物化学、药物分析。电话:023-65106615。E-mail:ysfhqx@hotmail.com

莉等<sup>[36]</sup>通过制造大鼠乳腺癌病变模型,对空白对照组和病变模型组以莪术挥发油高、中、低3种剂量分别给药,结果发现莪术挥发油能降低癌变组织中血管内皮生长因子(VEGF)mRNA的表达强度,使细胞阳性率下降,从而抑制血管生成,可能是其阻断乳腺癌发生的作用机制。

姜黄的抗肿瘤作用主要依赖于姜黄素。姜黄素对胃癌、前列腺癌、鼻咽癌、结肠癌等均有治疗效果,被美国国立肿瘤研究所列为第3代肿瘤化学预防药物。其抗肿瘤机制多是通过调控肿瘤细胞表达基因或信号通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖实现的。基于众多人类肿瘤的发生与核转录因子(NF- $\kappa$ B)信号通路的激活有密切关系<sup>[37]</sup>,田芳等<sup>[38]</sup>通过研究姜黄素对体外食管鳞癌细胞的影响,发现姜黄素可下调IkB $\alpha$ 蛋白的磷酸化,同时下调cyclin D1蛋白的表达,进而阻断活化的NF- $\kappa$ B信号通路,抑制食管鳞癌细胞的增殖,因此姜黄素可作为食管癌的辅助用药。孙秀燕等<sup>[39]</sup>成功分离和鉴定了3个具有抗肿瘤活性的成分,包括姜黄酮、 $\alpha$ -姜黄酮和 $\beta$ -姜黄酮。

郁金在抗肿瘤方面的药理作用报道较少,目前发现其对胃癌有一定的预防和治疗效果。徐磊等<sup>[40]</sup>通过研究温郁金由水蒸气蒸馏法得到的提取物对化学致癌剂*N*-甲基-*N'*-硝基-亚硝基(MNNG)诱导的大鼠胃癌模型的影响,发现温郁金对胃癌有一定的预防和治疗效果,其机制可能为温郁金可上调胃肠道生长抑素的分泌,抑制胃癌细胞IGF- I 和IGF- II 的分泌,并下调VEGF和环氧合酶2(Cox-2)选择性抑制剂的表达,从而降低胃癌的发生率。并且在实验中,大鼠未出现消化道出血和其它器官的明显损伤,说明温郁金在胃癌的治疗方面毒副作用较小。

## 2.2 抗炎作用

很多炎症的形成都与炎症因子的产生有关,炎症因子持续存在并损伤组织是发生炎症的根本原因。因此,减少炎症因子成为抗炎作用的一个重要机制。郁金有抗炎作用<sup>[41]</sup>,在研究中选择人胃腺癌细胞系SGC7901,通过脂多糖(LPS)诱导SGC7901细胞产生炎症细胞模型,LPS使NF- $\kappa$ B通路激活,NF- $\kappa$ B处于活化状态可产生大量的炎症介质如TNF- $\alpha$ 等,介导炎症损伤。郁金中的二萜类化合物能拮抗LPS的致炎作用,通过增加抑制因子的表达而抑制NF- $\kappa$ B的活化,从而减少炎症介质的分泌量,起到抗炎的作用。郁金在抗炎的同时还有镇痛作用。林国彪等<sup>[42]</sup>研究了桂郁金的镇痛抗炎作用,通过醋酸和热对小鼠致痛,给药1周后计算小鼠的扭体反应抑制率和测量痛阈值。结果发现,桂郁金醇提物和水提物能明显抑制对醋酸引起的疼痛,镇痛效果随剂量的增加而增强,但对物理热致痛无明显的抑制效果,提示桂郁金对化学刺激引起的疼痛有镇痛效果。抗炎实验方面,桂郁金醇提物高剂量组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀和棉球肉芽增生有明显的抑制作用,提示桂郁金对早期炎症和晚期炎症及急性炎症有抑制作用,并呈现一定的量效关系。

莪术也有抗炎镇痛的药理作用。孙秀燕等<sup>[43]</sup>对温莪术中提取的5个环氧倍半萜类化合物蓬莪术环二烯、莪术二酮、莪术烯、莪术双环烯酮、(4*S*,5*S*)大牻牛儿酮4,5-环氧化物进行体外抗炎实验,发现蓬莪术环二烯和莪术烯对THP21细胞分泌TNF- $\alpha$ 炎症因子有明显的抑制作用,其他3个化合物无明显效果。

姜黄中的姜黄素对关节炎等由免疫引起的炎症有较明显

的疗效<sup>[44]</sup>。有研究通过建立胶原诱导性大鼠关节炎模型,姜黄100%的水煎液对大鼠灌胃14 d,利用病理切片观察关节肿胀程度并计算肿胀率。结果发现,姜黄能减轻大鼠的滑膜炎症反应,表现为滑膜组织充血减少、炎性细胞浸润减少<sup>[45]</sup>。姜黄素的抗炎作用也可能是通过减少炎症因子的表达来实现的。有研究用三硝基苯磺酸复制大鼠结肠炎模型,姜黄素可通过减少结肠黏膜Th1细胞炎症因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ),表现为对促炎症作用的减弱和抑制炎症作用的相对增强<sup>[46]</sup>。此外,在抗结肠炎方面,姜黄素能明显抑制TNF- $\alpha$ 的表达,且增加IL-10的表达,减轻坏死性小肠结肠炎组织损伤,对小肠结肠炎有一定效果<sup>[47]</sup>。姜黄素还对多种炎症有抑制作用,能有效改善急性肺损伤大鼠肺组织的病理状况<sup>[48]</sup>,并能降低丙二醛的含量和肺泡灌洗液中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的含量,以及增加大鼠血红素加氧酶HO-1的活性,促进其mRNA和蛋白表达。HO-1活性的上调是姜黄素改善急性肺损伤的指标,其作用机制可能为HO-1通过降低肺泡灌洗液中IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平来保护肺组织实现的。

## 2.3 对心血管系统作用

郁金和莪术是传统的活血化瘀中药,可行血停滞,通过降低血液黏稠度、减少血小板聚集,促进血液循环。郁金中的莪术二酮有抗血小板聚集和抗凝血作用<sup>[49]</sup>。在一定浓度范围内,莪术二酮优先抑制血小板活化因子(PAF)和凝血酶引起的血小板聚集,在高浓度范围内,莪术二酮抑制由二磷酸腺苷和花生四烯酸引起的血小板聚集,莪术二酮也抑制PAF中P选择素的表达。并由此得出结论,莪术二酮在抗血小板聚集方面的作用机制是提高了环磷酸腺苷(cAMP),进而抑制了细胞内Ca<sup>2+</sup>的转运,增加了血管舒张。这一实验结果显示,莪术二酮可能是郁金中发挥行血停滞的主要活性物质。进一步研究表明,莪术二酮可有效抗血栓和血小板聚集,其抗凝血作用是通过内源性凝血途径实现的,而其抗血栓作用可能与改善血液流变学和抑制血小板功能有关<sup>[50]</sup>。莪术二酮对PAF诱导血小板聚集作用最明显,其作用机制与其抑制血小板细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放、胞外Ca<sup>2+</sup>内流和升高cAMP水平有关。另有实验表明,莪术二酮能抑制体内血栓形成,明显延长小鼠的凝血时间、部分活化凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)值,从而发挥抗凝血作用<sup>[51]</sup>。

高血脂症是心血管系统主要的病症表现,姜黄素对血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平无明显的作用,但能显著提高高密度脂蛋白水平<sup>[52]</sup>,转录蛋白因子(NF- $\kappa$ B)、细胞黏附因子(ICAM-1)、细胞浆蛋白(CD68)的表达低于阳性药阿托伐他汀。姜黄素具有抗载脂蛋白E(ApoE)基因敲除小鼠早期动脉粥样硬化的作用,其机制可能是通过上调PPAR- $\gamma$ 、增加超氧化物歧化酶(SOD),减少氧化应激,进而干预NF- $\kappa$ B通路实现的。姜黄可降低动脉粥样硬化家兔的血浆TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤溶酶原激活抑制物1(PAI-1)水平和PAI-1/组织型纤维酶原激活物(t-PA)的比值,从而降低血浆TC水平,改善血管内皮功能<sup>[53]</sup>。双脱甲氧基姜黄素也能降低血浆TC水平和TG含量<sup>[54]</sup>,提高高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平,并能提高脂蛋白脂酶(LPL)和肝脂酶(HL)的活性,促进脂质代谢,继而达到降血脂和抗脂质过氧化的作用。

## 2.4 抗氧化作用

姜黄属植物具有的抗氧化作用主要依赖于其有效成分姜黄素。Benqmark S等<sup>[55]</sup>认为,姜黄素抗氧化效应强于常规维生

素类物质。有研究<sup>[60]</sup>表明,姜黄素优于维生素E清除超氧化物和过氧化物的能力。姜黄素的抗氧化作用主要通过清除自由基和增强抗氧化酶的活性来实现。姜黄素是一个自由基清除剂和氢供体,具有亲氧化剂和抗氧化剂双重活性。陈莉敏等<sup>[57]</sup>利用缩合反应,合成了4个姜黄素类似物,并研究了其体外抗氧化活性,结果发现抗氧化性均高于姜黄素,其活性可能与酚羟基密切相关。此外,Priyadarsini KI等<sup>[58]</sup>研究发现,姜黄素的抗氧化活性依赖于酚性基团,而甲氧基的存在增加了其抗氧化活性。Miriayala S等<sup>[59]</sup>进一步研究认为,姜黄素的抗氧化活性来源于双烯系统,是酚性基团和甲氧基团与1,3-二酮结合的结果。

## 2.5 其他药理作用

除上述药理活性之外,姜黄还具有降血糖的作用。有研究<sup>[60]</sup>认为,血糖和炎症作用有一定关系,部分具有抗炎作用的中药都具有降糖作用,姜黄中的姜黄素具有抗炎作用的同时也具有降糖作用。郁金有抗抑郁作用,且其抗抑郁活性成分主要在石油醚和乙酸乙酯部分<sup>[61]</sup>。最新研究<sup>[62]</sup>显示,温郁金水提液可促进大鼠海马区VEGF及其受体FLK-1的表达,可改善卒中后期抑郁症(PSD)大鼠的自发探索行为,提高大鼠对奖赏行为的反应性。郁金还有利胆的功效<sup>[63]</sup>。姜黄素还对帕金森及阿尔兹海默病的神经元具有保护作用<sup>[64]</sup>。姜黄素也对人前列腺增殖细胞具有抑制作用<sup>[65]</sup>。此外,姜黄、郁金、莪术还对消化系统有一定作用,并且还具有抗癫痫、抗早孕等药理活性<sup>[66-68]</sup>。综合来看,姜黄以抗氧化作用居多;郁金以心血管作用方面为主;莪术则以抗肿瘤作用为主。

## 3 结语

姜黄、郁金、莪术是传统中药材,分布于我国东南及西南地区大部,有着广泛的应用价值和开发前景,是一类重要的药用植物。由于三者同属姜科姜黄属,基源相近,因此化学成分相似。古时中医用药并无明确的区分,随着科学研究的进步,已有越来越多的资料对其进行区分,但目前尚无明确、统一的质量标准对三者进行评价。尽管已有对各种姜黄属植物的鉴定和化学成分的分析报道,但缺乏系统的研究和统一的标准。

中药的药理作用来源于中药所含的具有特定活性的化学物质。目前,分别有人研究姜黄、郁金、莪术的化学成分和药理作用,但对其化学成分和药理作用的相关性及药效发挥作用的机制研究甚少,而且对姜黄属中药多数药理作用的研究多停留在体外活性方面。因此,明确药理活性和化学成分对于姜黄属药用植物的开发、指导合理用药有着重要意义。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:186.
- [2] 王琰,王慕邵. 姜黄属常用中药的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(2):80.
- [3] Bhide SV, Se D, Azuine MA, et al. Chemoprevention of mammary tumor virus-induced and chemical carcinogen-induced rodent mammary tumors by natural plant products[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1994, 30(3):233.
- [4] 夏文娟,肖小河,苏中武,等. 国产姜黄属植物的化学成分分析[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(7):423.
- [5] 赵秀玲. 姜黄的化学成分、药理作用及其资源开发的研究进展[J]. 中国调味品, 2012, 37(5):9.

- [6] 胡永狮,杜青云,汤秋华. 气相色谱-质谱法测定姜黄挥发油化学成分[J]. 色谱, 1998, 16(6):528.
- [7] 汤敏燕,汪洪武,孙凌峰. 中药姜黄挥发油化学成分研究[J]. 江西师范大学学报:自然科学版, 2000, 24(3):274.
- [8] 周欣,李章万,王道平,等. 姜科姜黄属植物有效成分的研究[J]. 分析测试学报, 2004, 23(6):53.
- [9] 张萍,张桂芝,樊晴月,等. GC-MS法分析姜黄饮片挥发油的特征性化学成分[J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(3):41.
- [10] 黄惠芳,梁立娟,黎萍,等. 广西几个姜黄品种姜黄油GC-MS分析[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(2):199.
- [11] 吴宏伟,李洪梅,唐仕欢,等. 姜黄药效物质基础研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(2):104.
- [12] 蒋永和,袁继承,沈志滨. 姜黄属植物化学成分的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(2):124.
- [13] 孙秀燕,郑艳萍,刘志峰,等. 温莪术环状含氧倍半萜类化学成分的研究[J]. 分析测试学报, 2006, 25(6):27.
- [14] 蒋建兰,丁洪涛,苏鑫,等. 基于组效关系的姜黄挥发油抗肿瘤活性成分辨析研究[J]. 分析化学, 2012, 40(10):1488.
- [15] 刘红星,陈福北,黄初升,等. 从姜黄及姜黄浸膏中提取的挥发油化学成分研究[J]. 分析测试学报, 2007, 26(9):146.
- [16] 王利霞,邓志威,黄可新,等. 温郁金茎叶化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(7):785.
- [17] Dang YY, Li XC, Zhang QW, et al. Preparative isolation and purification of six volatile compounds from essential oil of *Curcuma wenyujin* using high performance centrifugal partition chromatography[J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(11):1658.
- [18] Xie CY, Yang W, Li M, et al. Cell apoptosis induced by  $\delta$ -elemene in colorectal adenocarcinoma cells via a mitochondrial-mediated pathway[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2009, 129(11):1403.
- [19] 郭永泐,初学魁,陈玉仁,等. 温莪术成分的研究[J]. 药学通报, 1980, 15(4):251.
- [20] 刘晓宇,楼燕,胡丹,等. 温郁金挥发油的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(11):682.
- [21] Lou Y, Zhao F, He H, et al. Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric-oxide production[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(8):737.
- [22] 楼燕,何昊,魏星川,等. 温郁金中倍半萜类成分的分离和鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(3):195.
- [23] Lou Y, Zhao F, Wu ZH, et al. Germacrane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin*[J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92(8):1665.
- [24] 王晓华,朱华,陈旭,等. 郁金化学成分及其质量控制研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10):5873.
- [25] Yang FQ, Wang YT, Li SP. Simultaneous determination of 11 characteristic components in three species of *Curcuma* rhizomes using pressurized liquid extraction and high-

- performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1134(1/2):226.
- [26] 刘娜,余德顺,代明权,等.蓬莪术挥发油提取技术的研究及其化学成分分析[J].西南师范大学学报:自然科学版, 2002,27(3):430.
- [27] 朱凯,李军,罗桓,等.广西莪术化学成分的分离与鉴定[J].沈阳药科大学学报,2009,26(1):27.
- [28] 罗春兰,吴爱琴.不同品种莪术挥发油成分GC-MS分析[J].广东药学,2005,15(2):10.
- [29] 陈佩东,陆兔林.莪术的化学成分研究[J].中药材,2006, 29(7):675.
- [30] 向铮.基于代谢组学的莪术类药材的质量控制[D].杭州: 浙江大学,2012.
- [31] Lu JJ, Dang YY, Huang M, *et al.* Anti-cancer properties of terpenoids isolated from *Rhizoma Curcumae*-A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(2):406.
- [32] Li X, Wang G, Zhao J, Ding H, *et al.* Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(7/8):894.
- [33] Li QQ, Wang G, Huang F, *et al.* Antineoplastic effect of beta-elemene on prostate cancer cells and other types of solid tumour cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(8): 1018.
- [34] 李艳芳.莪术油对人卵巢癌SKOV3细胞及顺铂耐药细胞 SKOV3/DDP的影响以及联合TC方案化疗的价值[D]. 石家庄:河北医科大学,2012.
- [35] 杨美春,方刚,李林,等.莪术油注射液对人卵巢癌 SKOV3细胞凋亡及Bcl-2表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2009,16(10):34.
- [36] 宋爱莉,许振国.莪术油对大鼠乳腺癌癌前病变组织中 VEGF mRNA表达的影响[J].中华中医药学刊,2012,30 (4):679.
- [37] Tharakan ST, Inamoto T, Sung B. Curcumin potentiates the antitumor effects of gemcitabine in an orthotopic model of human bladder cancer through suppression of proliferative and angiogenic biomarkers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2):218.
- [38] 田芳,柴玉荣,江亚南,等.姜黄素通过下调IkB $\alpha$ 磷酸化抑制食管鳞癌细胞的体外增殖[J].基础医学与临床, 2011,31(7):767.
- [39] 孙秀燕,李秀琴,王金辉,等.姜黄挥发油抗癌活性成分研究[J].中草药,2006,37(7):982.
- [40] 徐磊,吕宾,俞林峰.温郁金提取液对化学致癌剂致大鼠胃癌的预防作用[J].世界华人消化杂志,2007,15(4): 2589.
- [41] 盛桂琴,吕宾,金海峰.温郁金二萜类化合物C对脂多糖所致人胃腺癌SGC-7901细胞NF- $\kappa$ B活化和炎症因子分泌的影响[J].中国临床药理学和治疗学,2012,17(6): 616.
- [42] 林国彪,苏姜羽,杨秀芬.桂郁金提取物的抗炎镇痛作用 [J].中国实验方剂学杂志,2011,16(17):171.
- [43] 孙秀燕,郑艳萍,刘志峰,等.温莪术环状含氧倍半萜类化学成分的研究[J].分析测试学报,2006,25(6):27.
- [44] Miyazaki T, Wada M, Kawahara H. Dynamic load at base line can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(7):617.
- [45] 胡晨霞,刘戈,何嘉琪,等.姜黄属常用中药对实验性RA大鼠滑膜炎的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(1): 95.
- [46] Zhang M, Deng CS, Zheng JJ. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27 (8):1071.
- [47] 贾升华,韦红,余加林.姜黄素对新生大鼠坏死性小肠结肠炎的保护作用[J].中国当代儿科杂志,2010,12(2): 132.
- [48] 刘玉斌.姜黄素对急性肺损伤大鼠HO-1表达及前炎症因子产生的影响[D].长沙:中南大学,2011.
- [49] Xia Q, Wang X, Xu DJ, *et al.* Inhibition of platelet aggregation by curdione from curcuma wenyujin essential oil [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3):409.
- [50] 王秀.莪术二酮抗血栓和抗血小板聚集作用研究[D].合肥:安徽医科大学,2012.
- [51] 王秀,夏泉,许杜娟,等.莪术中莪术二酮抗凝血和抗血栓作用的实验研究[J].中成药,2012,34(3):550.
- [52] 陈敏.姜黄属中药及姜黄素活血化瘀抗动脉粥样硬化的文献整理及实验研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [53] 林梅瑟,杨德业,赵志光,等.姜黄素对动脉粥样硬化兔血脂和血管内皮功能的影响[J].心脑血管病防治,2007,7 (2):89.
- [54] 洪行球,黄燕芬,符敏敏,等.二脱甲氧基姜黄素的降血脂和抗脂质过氧化作用[J].中国天然药物,2006,4(2):121.
- [55] Benqmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NF-kappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30 (1):45.
- [56] Ak T, Gulciu I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin[J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 174(1): 27.
- [57] 陈莉敏,康建军,刘洋,等.姜黄素类似物的合成及体外抗氧化活性研究[J].天然产物研究与开发,2011,23(4): 722.
- [58] Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, *et al.* Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reaction and antioxidant activity of curcumin[J]. *Free Rad Biol Med*, 2003, 35(5):475.
- [59] Miriyala S, Panchatcharam M, Rengarajulu P. Cardioprotective effects of curcumin[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007 (595):359.
- [60] Xie W, Du L. Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines[J]. *Diabetes*

# 中药单体逆转肿瘤多药耐药研究进展<sup>Δ</sup>

蔡江霞\*,陈思颖,张蔚鹏,孙金钊,王陶陶,董亚琳<sup>#</sup>(西安交通大学医学院第一附属医院药学部临床药学室,西安 710061)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3342-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.25

**摘要** 目的:为逆转肿瘤多药耐药研究及寻找高效低毒耐药逆转剂提供参考。方法:查阅国内、外相关文献,综述近年来已报道的中药单体成分逆转肿瘤多药耐药研究现状,从逆转多药耐药的经典、非经典及多靶点作用的角度阐述中药单体的肿瘤耐药逆转作用。结果与结论:许多低毒高效的中药单体成分具有逆转肿瘤多药耐药的作用,正成为近年来的研究热点。中药单体逆转肿瘤多药耐药主要是通过下调膜转运蛋白表达、影响酶转移系统及抑制抗凋亡通路激活和抗凋亡基因表达而实现。

**关键词** 肿瘤;中药;多药耐药;逆转剂

近年来,随着诊断方法和治疗技术(如手术切除、激素治疗、放疗、辅助化疗等)的进步,早期局部肿瘤的治愈率已显著提高。但是,对于侵袭性、转移性的晚期肿瘤,化疗仍然是主要的治疗手段。然而,随着化疗的进行,肿瘤对化疗药物产生多药耐药性(Multidrug resistance, MDR),成为化疗失败的主要原因。

肿瘤MDR是指肿瘤细胞接触某种化疗药物后,不仅对该药物产生耐药性,而且对其他一些未曾接触的、与之化学结构和作用机制完全不同的药物也产生交叉耐药的现象<sup>[1]</sup>。许多中药单体因其多靶点、高效低毒等特点,被越来越多的研究者所青睐。研究中药有效成分逆转肿瘤多药耐药作用,对于提高肿瘤的化疗效果、改善患者的生活质量有重要意义。肿瘤多药耐药机制主要与膜转运蛋白、酶转移系统、细胞凋亡相关因子及通路等有关。本文拟从中药有效成分抑制膜转运蛋白功能、影响酶转移系统、抑制抗凋亡通路激活及抗凋亡基因表达几方面对其逆转机制进行探讨。

## 1 抑制膜转运蛋白功能

细胞膜上的一些ATP结合盒(ATP-binding cassette transporters, ABC)转运体蛋白,如多药耐药相关蛋白(Multidrug resistance associated protein, MRP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein,

BCRP)的过度表达,会使细胞内的化疗药物部分被排出细胞外,使细胞内的药物浓度达不到有效治疗浓度,从而导致化疗失败。逆转肿瘤MDR,可通过抑制这些膜转运蛋白的功能或表达来实现。

### 1.1 抑制P-gp功能

P-gp受MDR1基因调控,是细胞膜上的跨膜蛋白,它具有药泵的作用,能增强化疗药物的外排,是产生多药耐药的主要机制之一,其表达程度与耐药程度呈正相关<sup>[2-3]</sup>。中药逆转乳腺癌MDR的研究也主要围绕下调P-gp表达方面开展,这些中药有效成分大多与经典的钙离子拮抗药维拉帕米具有相似的功能,通过下调P-gp的表达,或直接抑制其药泵作用来起到逆转MDR的作用。

川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)是从伞形科植物川芎根茎中提取的一种有效成分,具有抗氧化和钙离子拮抗效应。Zhang Y等<sup>[4]</sup>研究发现,非细胞毒性剂量的TMP(100、200、300 mg/L)能显著降低人乳腺癌阿霉素(Adriamycin, ADR)耐药细胞MCF-7/ADR的IC<sub>50</sub>值,逆转倍数分别为2.5、6.5、30.6倍,并呈剂量依赖性,流式细胞术的结果显示细胞内的ADR浓度显著增加。其逆转机制与TMP抑制P-gp的ATP激酶活性有关,同时抑制P-gp的表达从而达到逆转MDR的作用。

黄芩苷是从黄芩根茎中提取的一种皂苷类化合物,具有

- ~~~~~
- Obes Metab*, 2011, 13(4):289.
- [61] 赵铮蓉,张萍,吴月国,等.温郁金抗抑郁活性部位的筛选[J].中华中医药杂志,2011,26(8):1 868.
- [62] 钱海兵,王毅,黄国钧.温郁金水提物对卒中后抑郁大鼠行为及血管新生的影响[J].时珍国医国药,2012,23(7):1 709.
- [63] 汪龙德,李红芳.单味郁金对离体兔奥狄氏括约肌、胆囊和十二指肠平滑肌活动的影响[J].甘肃中医学院学报,

- 2002,19(2):14.
- [64] 于嵩.姜黄素对帕金森病及阿尔茨海默病神经元保护作用实验研究[D].沈阳:中国医科大学,2010.
- [65] 陈志强,莫曾楠.姜黄素抑制人前列腺增生细胞BPH1增殖的研究[J].中国药房,2008,19(6):404.
- [66] 魏兰福,邹百仓,魏睦新.莪术对大鼠胃动力影响的实验研究[J].湖南中医杂志,2003,19(3):58.
- [67] 王砚,赵小京.莪术油抗癫痫作用的实验研究[J].中药药理与临床,2004,20(3):11.
- [68] 王社利,安秀群.姜黄、郁金、莪术的比较[J].陕西中医,2004(5):454.

(收稿日期:2013-03-15 修回日期:2013-06-15)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30973673)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:029-85323241。E-mail:caijiangxia1988@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:临床药学。电话:029-85323241。E-mail:dongyalin@mail.xjtu.edu.cn