

· 综述 ·

姜黄素抗新型冠状病毒肺炎潜在机制的研究进展^{*}尤梅桂^{1,2} 兰兴鹏¹

摘 要 目的:总结姜黄素抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)潜在机制的研究概况。方法:通过查阅古籍与近几年期刊文献,概述总结姜黄素抗 COVID-19 的潜在机制。结果:姜黄素可能通过阻止病毒进入细胞、抑制病毒复制、调节细胞信号通路、调控细胞因子风暴以及减少细胞损伤等发挥抗 COVID-19 的作用。结论:姜黄素可通过多种机制发挥抗 COVID-19 的作用,为进一步临床应用姜黄素抗 COVID-19 提供有价值的理论依据。

关键词 姜黄素;COVID-19;SARS-CoV-2;机制;研究进展

新型冠状病毒肺炎的病原体是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)。SARS-CoV-2 传播迅速,致死率高,迫切需要寻找安全、有效的治疗药物。天然化合物中的生物活性成分在近二十年来的病毒防控事件中发挥了一定的作用,这为 COVID-19 的预防和治疗提供了思路。姜黄素是姜黄的主要活性成分,具有降血脂、抗凝、抗氧化、利胆以及抗癌等作用^[1]。且姜黄素还能够提高机体免疫力,在对抗 COVID-19 中发挥重要作用,研究^[2]表明,姜黄素可以有效地发挥抗病毒作用。计算机模拟实验表明,姜黄素与 SARS-CoV-2 之间存在相互作用。本文概述了姜黄素抗 SARS-CoV-2 感染的潜在作用靶标,以期姜黄素的临床前和临床研究提供帮助。

1 姜黄素与冠状病毒

姜黄素对猪瘟病毒、马立克病毒、人巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒以及呼吸道流感病毒等均有作用^[3-6]。实验^[7]证明,姜黄素会阻碍 SARS 冠状病毒的复制。SARS-CoV-2 与 SARS 冠状病毒、中东呼吸综合征冠状病毒的基因组高度相似(>80%)^[8],这提示姜黄素可能对 COVID-19 也是有效的。计算机模拟实验建立姜黄素预防和治疗 COVID-19 的病理生理学数据^[9],将为姜黄素在 COVID-19 的应用提供有用依据。

^{*}基金项目 福建省中青年教育科研项目(No.JT180653);机能与临床转化福建省高校重点实验室开放课题(No.XMMC-FCTM202005);2021 年厦门医学院大学生创新训练项目(No.202112631054)

• 作者单位 1. 厦门医学院基础医学部(福建 厦门 361023);2. 机能与临床转化福建省高等学校重点实验室(福建 厦门 361023)

2 姜黄素抑制 SARS-CoV-2 进入细胞

SARS-CoV-2 通过刺突蛋白(S蛋白)与人体细胞表面的 ACE2 蛋白结合进入细胞^[10]。姜黄素可阻断 SARS-CoV-2 S1 亚基与 ACE2 的结合^[11]。SARS-CoV-2 进入细胞还需要 CatB/L 和 TMPRSS2 两种蛋白酶参与,研究表明姜黄素可减少 TMPRSS-2 的表达^[12]。液泡 ATP 酶(V-ATPase)会促使 H⁺ 释放,内环境酸化会触发 SARS-CoV-2 的 CatB/L 蛋白酶激活,导致病毒 RNA 释放并促进病毒复制。姜黄素可抑制 V-ATPase 的表达^[13]。CatB/L 还会引发病毒颗粒从胞内释放到胞浆中。研究表明,姜黄素也能直接调节 CatB/L 的表达^[14]。SARS-CoV-2 病毒还通过 basigin 新途径进入细胞。姜黄素能与 basigin 产生作用,从而抑制病毒的入侵。冠状病毒进入细胞的另外一种受体是氨肽酶 N/CD13。通过抗体竞争测定法和表面等离子共振分析,表明姜黄素在体内外能不可逆地与氨肽酶 N/CD13 结合在一起,阻止 SARS-CoV-2 进入细胞^[15]。综上,可以看出姜黄素通过各种途径可抑制 SARS-CoV-2 进入宿主细胞。

3 姜黄素抑制 SARS-CoV-2 复制

RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)和主要蛋白酶(MPro;也称为 3c 样蛋白酶)是 SARS-CoV-2 复制的关键酶^[16]。姜黄素被证明可以抑制宿主细胞释放病毒颗粒。且姜黄素还能与 SARS-CoV-2 RdRp 和 MPro 结合防止病毒复制^[17]。

4 姜黄素调节 ACE 相关通路

ACE 是血管紧张素 II(Ang II)生成的关键酶,表

达于细胞表面^[18]。ACE2 的水平减少会导致 Ang II 的积累, Ang II 的升高与 COVID-19 引起的急性肺损伤有关。Ang II 水平升高刺激血管紧张素 AT1 受体引起血管收缩、炎症反应、纤维化和氧化应激反应, 导致急性呼吸道窘迫综合征 (ARDS)^[19]。已有报道显示, 姜黄素可以促进 ACE2 表达, 使 Ang II 失活, 从而阻止

Ang II 引起的一系列细胞信号转导及病理损伤^[20]。研究表明, 姜黄素通过调节肾素-血管紧张素系统 (包括 ACE1、ACE2、Ang II 和血管紧张素 AT1 / AT2 受体), 可以改善高血压和炎症反应, 从而防止 COVID-19 患者的细胞以及组织发生损伤。见图 1。

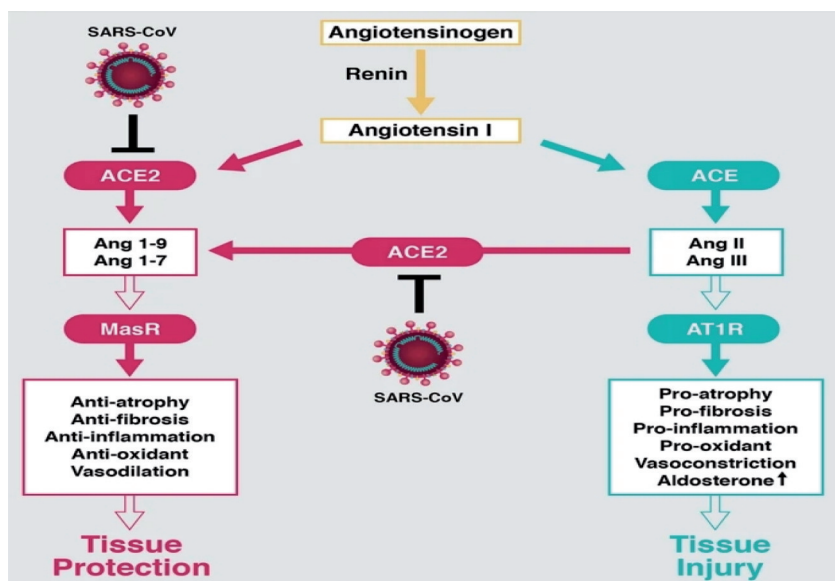


图 1 姜黄素调节 ACE 相关通路

5 姜黄素调节细胞信号通路

Ang II 刺激血管紧张素 AT1 受体激活相应的信号通路是 SARS-CoV-2 感染引发病理后果的基础^[21]。血管紧张素 AT1 受体通过 G 蛋白偶联, 激活 NADPH 氧化酶, 进而激活 NF- κ B。NF- κ B 的活化及其核易位引起炎症介质的表达。已证实姜黄素可以抑制 NF- κ B 信号传导, 减轻流感病毒引起的肺部炎症^[22]。血管紧张素 AT1 受体信号转导也会激活 RhoA / Rho 激酶并诱导单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1), 促进炎症的发生^[23]。而姜黄素对 MCP-1 也有抑制作用^[24]。

血管紧张素 AT1 受体与 Ang II 的结合也触发了整合素和金属蛋白酶 17 (ADAM17) 的激活, ADAM17 可激活 EGFR 及其通路, 引起 sIL-6R 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 释放。姜黄素被证明可以通过 miR145 抑制 ADAM17 的活性, 从而抑制 EGFR 介导的信号传导改善 COVID-19^[25]。

Georgepm 等^[26]报道了 mTOR 在 COVID-19 的潜在作用, 并主张其抑制剂可以用于治疗 COVID-19。姜黄素被认为是 mTOR 抑制剂, 且已证实姜黄素介导的 mTOR 抑制作用可以改善 SARS-CoV-2 感染的老年患

者的预后^[27]。

6 姜黄素抑制细胞因子风暴

SARS-CoV-2 被机体免疫细胞上的受体识别后, 通过一系列信号转导, 释放大量细胞因子, 从而激活更多的免疫细胞来参与病毒的清除, 以至于越来越多的免疫细胞和细胞因子聚集引发细胞因子风暴。一旦形成细胞因子风暴, 免疫系统不一定能杀死病毒, 但是肯定会杀死大量正常肺细胞, 严重破坏肺的换气功能, 患者会呼吸衰竭, 直至缺氧死亡^[28]。

Liu Z 等^[29]阐明了姜黄素抑制细胞因子风暴的能力及其潜力, 为治疗包括冠状病毒在内的病毒性疾病提供依据。总之, 姜黄素可以防止细胞因子风暴的发生, 对 SARS-CoV-2 感染患者具有巨大贡献。

7 姜黄素改善细胞损伤

SARS-CoV-2 感染 II 型肺泡 (AT II) 导致肺泡 AT II 细胞的死亡和供血不足, 使再生气体交换障碍。大量细胞死亡和炎症导致弥漫性肺泡损伤。反复感染、细胞死亡和进行性的组织损伤促进 ARDS 的发展。

姜黄素在炎症性肺损伤模型中证实对肺泡 AT II 细胞具有保护作用^[30]。此外,姜黄素还可修复肺泡 AT II 细胞,阻止肺细胞癌变^[30]。血氧合酶 1(HO-1)在预防血管炎症中起关键作用。Ke 等^[32]证明了姜黄素具有调节鼠类系统中的 HO-1,保护肺泡干细胞。

骨髓来源的抑制细胞水平与 COVID-19 的严重程度有关^[33]。已有报道显示,姜黄素对骨髓抑制的鼠类动物模型具有改善作用。乳酸脱氢酶升高与 COVID-19 患者器官损伤和免疫抑制有关。姜黄素被证明具有保护器官组织免受乳酸危害的作用^[34]。

综上,姜黄素具有改善 SARS-CoV-2 对靶细胞和组织的损伤作用。

8 安全性和局限性

临床和临床前研究显示姜黄素几乎没有任何明显的毒性作用。Burgos-Mor'on 提出,姜黄素副作用包括 DNA 损伤,诱导活性氧产生,抑制药物代谢酶^[35]。例如姜黄素对谷胱甘肽-S-转移酶和细胞色素 P450 的影响,当姜黄素与其他药物一起使用会使它们的毒性增加。但是,Kurien 等人^[36]进行一系列实验表明,在生理浓度下姜黄素没有直接的 DNA 毒性。Dou 等^[37]证实姜黄素增加了胶原诱导性关节炎大鼠模型的心律变异性。但是,大多数调查报告显示姜黄素没有心脏毒性,甚至研究还表明姜黄素具有心脏保护作用。Kunnumakkara 等^[38]通过提高姜黄素生物利用度有助于其在临床上应用推广。

9 小结与展望

姜黄素可以干预 SARS-CoV-2 进入宿主细胞,控制病毒复制和通过分子级联反应调节 COVID-19 的病理生理反应。尽管没有直接的证据(体外和体内实验)证明姜黄素对 SARS-CoV-2 有效,但先前的实验证据表明其在呼吸系统疾病(包括流感和其他冠状病毒感染)、炎症性疾病和凝血病均有效,因此,其可以作为治疗 COVID-19 的候选药物之一。姜黄素保护和预防器官组织损伤的能力以及改善免疫细胞的功能将为 COVID-19 患者的健康带来益处。概括姜黄素抗 SARS-CoV-2 感染的潜在作用靶标,可为其临床研究提供重要的理论依据。本课题组长期从事姜黄素抗酒精性肝损伤的研究,已发现其肝保护的相关作用机制,并与厦门大学附属第一医院检验科合作建立 xMAP 液态芯片多重快速检测新冠病毒(2019-nCoV)和儿童呼吸道感染冠状病毒 NL63、-HKU1、-OC43、-

229E、HMPV、HBoV 的检测法,因此姜黄素抗新型冠状病毒肺炎潜在机制的研究也将成为本课题组接下来研究的方向。

参考文献

- [1]刘红艳,王海燕,叶松等.姜黄素药理作用及其机制研究进展[J].中国现代医学杂志,2012,22(6):48-51.
- [2]范世珍,王文杰,于波海.姜黄素抗病毒作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(24):2734-2736.
- [3]高雅,李晓晗,孙睿聪等.姜黄素对猪瘟病毒复制的抑制作用[J].畜牧与兽医,2021,53(6):116-121.
- [4]冯春,杨帆,乔丹丹等.姜黄素抑制马立克氏病病毒在 CEF 细胞中的复制[J].中国动物传染病学报,2020,28(2):72-79.
- [5]贾阳杰,吕亚丽,刘丽宏.姜黄素对人巨细胞病毒感染人胚肺成纤维细胞后细胞凋亡的影响[J].中国医药导报,2018,15(34):4-9,22.
- [6]张锋镭,卢洪洲.姜黄素抗人类免疫缺陷病毒等作用研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(5):487-490.
- [7]WEN CC,KUO YH,JAN JT,et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome-coronavirus[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(17):4087-4097.
- [8]LU R,ZHAO X,LI J,et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 395(10224):565-574.
- [9]CHEN L,HU C,HOOD M,et al. A novel combination of vitamin C, curcumin and glycyrrhizic acid potentially regulates immune and inflammatory response associated with coronavirus infections: a perspective from system biology analysis[J]. Nutrients, 12(4):1193.
- [10]HOFFMANN M, KLEINWEBER H, SCHROEDERS, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2):271-280.
- [11]MAURYAVK, KUMARS, PRASADAK, et al. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor[J]. Virus Disease, 2020, 31(2):179-193.
- [12]AHLAMES, MARIANAK, LISEV, et al. Curcumin inhibits the TGF- β 1-dependent differentiation of lung fibroblasts via PPAR γ -driven upregulation of cathepsins B and L[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):491-506.
- [13]HUANGPK, LINSR, CHANGCH, et al. Natural phenolic compounds potentiate hypoglycemia via inhibition of Dipeptidyl peptidase IV[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):1-11.
- [14]SUNJ, CHENY, FANX, et al. Advances in the possible treatment of COVID-19: A review[J]. European journal of pharmacology, 2020, 88(3):173372.
- [15]江明金,温金华,潘德城,等.新型冠状病毒刺突蛋白及其受体的结构与功能[J].中国药理学通报,2020,36(11):1497-1501.
- [16]KANDELM, AL-NAZAWIM. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease[J]. Life Science, 2020, 25(1):117627.
- [17]ENMOZHISK, RAJAK, SEBASTINEI, et al. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach[J]. J Biomol Struct Dynam, 2020, 45(6):1-7.
- [17]DU T, FANG L, LU J, et al. Multi-site inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin[J]. ACS Applied Nano Materials, 2018, 1(10):5451-5459.
- [18]SHANG J, WAN Y, LUO C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2[J]. Proceeding of National Academy of Sciences, 2020, 117(21):11727-

11734.

- [19] ENMOZHISK, RAJAK, SEBASTINEI, et al. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach[J]. Journal of Biomolecular Structure Dynamics, 2021, 39(9):3092-3098
- [20] 孙 萌, 高永红. 姜黄素对老年高血压大鼠肾脏血管紧张素转化酶/血管紧张素转化酶2平衡的调节作用[J]. 中国临床医师杂志, 2015, 9(11):2169-2173.
- [21] HIRANOT, MURAKAMIM. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome[J]. Immunity, 2020, 52(5):731-733.
- [22] VISHVAKARMA, NK. Novel antitumor mechanisms of curcumin: implication of altered tumor metabolism, reconstituted tumor microenvironment and augmented myelopoiesis[J]. Phytochemistry Reviews, 2014, 13(9):717-724.
- [23] MATTSO NP, MAUDSLEYS. Live longer sans the AT1A receptor[J]. Cell Metabol, 2009, 9(5):403-405.
- [24] KUNNUMAKKARAAB, BORDOLOID, PADMAVATHIG, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. British Journal Pharmacology, 2017, 174(11):1325-1348.
- [25] YU CC, TSAI LL, WANG ML, et al. MiR145 targets the SOX9/ADAM17 Axis to inhibit tumor-initiating cells and IL-6-mediated paracrine effects in head and neck cancer[J]. Cancer Research, 2013, 73(11):3425-3440.
- [26] GEORGE PM, WELLSAU, JENKINSRG, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy[J]. The Lancet, Respiratory medicine, 2020, 8(8):807-815.
- [27] KOTHARR, LUTHRIADL. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects[J]. Molecules, 2019, 24(16):29-30.
- [28] 刘 通, 林 玮, 张燕丽. 冠状病毒肺炎的细胞因子风暴与治疗研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(3):351-356
- [29] LIU Z, YING Y. The inhibitory effect of curcumin on virus-induced cytokine storm and its potential use in the associated severe pneumonia[J].

Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8(1):1-14.

- [30] 施婵妹, 黄琨伦, 闵婧琦, 等. 姜黄素对肺部疾病的作用研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(2):15-18.
- [31] TITTO M, ANKITT, SAUMYAB, et al. Curcumin prophylaxis refurbishes alveolar epithelial barrier integrity and alveolar fluid clearance under hypoxia[J]. Respiratory Physiology Neurobiology, 2020, 27(4):103336.
- [32] KE S, ZHANG Y, LAN Z, et al. Curcumin protects murine lung mesenchymal stem cells from H2O2 by modulating the Akt/Nrf 2/HO-1 pathway[J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(4):1-11.
- [33] AGRATIC, SACCHIA, BORDONIV, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19)[J]. Cell Death & Differentiation, 2020, 27(11):3196-3207.
- [34] 李京洋, 姚毅章, 赵国廷, 等. 姜黄素对变异链球菌产酸、耐酸能力的影响[J]. 口腔医学, 2020, 40(8):707-710.
- [35] BOSCH-BARRERA J, MARTIN-CASTILLO B, BUXO, et al. Silibinin and SARS-CoV-2: dual targeting of host cytokine storm and virus replication machinery for clinical management of COVID-19 patients[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(6):1770-1782.
- [36] KURIENBT, DILLON SP, DORRIY, et al. Curcumin does not bind or intercalate into DNA and a note on the gray side of curcumin[J]. International Journal of Cancer, 2011, 128(1):242-245.
- [37] DOU Y, LUO J, WU X, et al. Curcumin attenuates collagen-induced inflammatory response through the "gut-brain axis" [J]. Journal of Neuroinflammation, 2018, 15(1):1-15.
- [38] KUNNUMAKKARAAB, HARSHAC, BANIKK, et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2019, 15(9):705-733.

(收稿日期: 2021-11-02)

(本文编辑: 黄明愉)

(上接第53页)

启动炎症反应的关键因子, 主要由单核巨噬细胞产生^[8], 对盆腔炎早期诊断具有重要意义。TNF- α 是由活化的单核巨噬细胞和其他多种细胞产生, 具有广泛的生物活性, 参与炎症反应和免疫应答^[9]。消积颗粒能够显著降低模型组大鼠血清IL-6、TNF- α 含量。由于PID时盆腔组织长期炎症侵蚀可引起增生、局部充血肿胀, 产生炎性粘连和阻塞, 从而引起子宫微循环的局部障碍, 压迫神经纤维, 引发腹痛等症状^[10], 消积颗粒能够显著降低TXB₂/PGF_{1 α} 比值, 改善血瘀相关指标及微循环障碍。本实验研究发现, 消积颗粒具有改善体征和体重, 降低子宫系数、减轻炎症反应的作用, 其作用机理涉及降低炎症因子、减轻血瘀、改善血液循环等多个环节。实验结果表明, 消积颗粒具有抗苯酚致大鼠慢性盆腔炎的作用, 为临床研究消积颗粒治疗SPID提供了理论依据, 也为新药开发奠定了基础。

参考文献

- [1] 何延浩, 李冀红, 肖云芳, 等. 康妇炎胶囊治疗大鼠盆腔炎性疾病后遗症的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(12):1139.
- [2] 万庆芝, 郭纪芬, 张晓甦. 消积颗粒治疗湿热瘀结型盆腔炎性疾病

后遗症58例临床观察[J]. 江苏中医药, 2013, 45(5):41-42.

- [3] 向绍杰, 孟 莉, 乔 敏, 等. 盆炎净颗粒对苯酚胶浆所致大鼠盆腔炎性疾病后遗症动物模型的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8):241-242.
- [4] 刘 虹, 沈正龙, 郑学刚. 延黄妇炎清片对盆腔炎性疾病后遗症大鼠血浆中TXB₂、6-Keto-PGF_{1 α} 的影响及意义[J]. 湖北民族学院学报, 2014, 31(3):19-21.
- [5] 孙 兰, 李家春, 宗绍波, 等. 参蒲盆炎颗粒对苯酚胶浆诱导子宫内膜炎大鼠核因子- κ B信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(13):1928-1929.
- [6] 向海燕, 侯连兵, 黄嗣航, 等. 金刚藤分散片对大鼠慢性盆腔炎的药效学研究[J]. 中药材, 2007, 30(4):450-451.
- [7] 余晓晖, 邵 晶, 王志旺, 等. 复方当归妇微灌肠剂抗炎镇痛作用研究[J]. 解放军药理学学报, 2018, 34(4):301-304, 312.
- [8] 刘金龙, 李 华, 陈恒安, 等. 中药降低血清白细胞介素6水平的临床应用分析[J]. 中华诊断学电子杂志, 2018, 6(4):268-271.
- [9] 费红梅. 慢性盆腔炎患者血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-4及T淋巴细胞亚群分布变化[J]. 山东医药, 2015, 55(38):60-61.
- [10] 丁燕燕, 王昊珏. 坤复康胶囊改善盆腔炎性疾病后遗症患者子宫微循环、炎症细胞浸润的临床效果[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(12):935-939.

(收稿日期: 2022-03-01)

(本文编辑: 蒋艺芬)