

姜黄素类似物的抗氧化活性及其构效关系研究进展

田雪琪^{1,3}, 田 凯², 陈朝银^{3Δ}

(1. 文山学院, 云南文山 663000; 2. 云南民族大学, 云南昆明 650504; 3. 昆明理工大学, 云南昆明 650500)

摘要: 介绍了姜黄素的抗氧化作用机制, 及其结构与抗氧化活性的关系, 为姜黄素的进一步深入研究和开发利用提供参考。众多研究表明, 姜黄素可通过清除自由基、抑制脂质过氧化反应、增强抗氧化酶活性、抑制低密度脂蛋白的氧化损伤等方面发挥其抗氧化活性, 而其类似物的抗氧化活性与其酚羟基、 β -二酮和烷基链长度等结构相关。

关键词: 姜黄素; 抗氧化; 机制; 构效关系

中图分类号: R284.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2013)01-0094-04

姜黄素[1,7-二(4-羟基-5-甲氧基)苯基-1,6-庚二烯-3,5-二酮]是从姜科植物的姜黄中提取的一种植物多酚, 其化学结构对称, 含有 2 个酚羟基、2 个不饱和的羰基、1 个 β -二酮和 1 个活泼的亚甲基^[1], 这些基团都是与生物大分子结合的潜在位点。姜黄素的化学结构如图 1 所示。姜黄素药理作用广泛, 主要用于抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗抑郁、调节免疫等, 其中抗氧化活性尤为突出。由于其无毒副作用^[2]、安全, 具有良好的临床应用潜力, 受到国、内外广泛的关注。

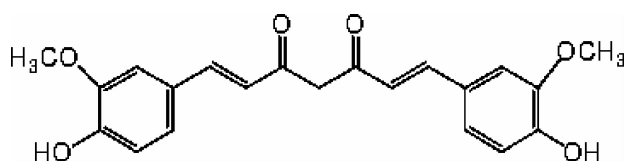


图 1 姜黄素的化学结构

1 姜黄素的抗氧化活性

1.1 清除自由基、抑制脂质过氧化反应

DPPH 是一种相对稳定的氮中心自由基, 可通过检测化合物对 DPPH·自由基的清除能力, 来评价其清除自由基的活性。生物体中所有的生物膜都含有磷脂、不饱和脂肪酸和蛋白。大量研究表明, 自由基通过攻击生物膜中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应, 进而引发细胞组织的病理改变。而丙二

醛(MDA)是脂质过氧化产物, 会引起蛋白质、核酸等生命大分子的交联聚合, 对细胞组织造成进一步的伤害, 可反映机体内脂质过氧化的程度。

Majeed M 等^[3]研究发现: 四氢姜黄素、姜黄素、双脱甲氧基姜黄素具有清除 DPPH 自由基的能力。王威^[4]的研究结果显示: 姜黄素清除 DPPH 自由基的能力强于高粱色素(黑)、可可色素、葡萄皮色素等天然色素。而进一步分析表明, 姜黄素及其衍生物都具有一定的清除 DPPH 自由基的能力。程虹等^[5]对乳鼠心肌细胞加入异丙肾上腺素造成缺血的损伤模型进行了研究, 结果显示异丙肾上腺素损伤组 SOD 活性明显降低, MDA 和自由基 NO 含量显著升高; 而姜黄素中、高剂量处理组上述指标都有不同程度的改善。作者认为姜黄素可增强细胞抗氧化作用, 减轻自由基和脂质过氧化导致的细胞膜损伤。郝宪恩^[6]等在研究姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用中发现, 姜黄素可升高模型大鼠血中超氧化物歧化酶(SOD)、6 酮前列腺素 F1 α (6 ke-to PGF1 α)、一氧化氮(NO)含量; 降血中丙二醛(MDA)、血栓素(TXB2)、内皮素(ET)含量, 脑组织钙含量。结论: 姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤具有保护作用, 此作用与增加脑血流量、抗脂质过氧化、防止钙超载有关。王舒然等^[7]研究了姜黄素对高脂血症大鼠的抗氧化作用, 结果显示姜黄素的抗氧化

收稿日期: 2012-09-24 修回日期: 2012-11-22

作者简介: 田雪琪(1979~), 女, 云南宣威人, 讲师, 研究方向: 药物分子设计。

Δ 通信作者: 陈朝银, E-mail: 1262732999@qq.com

作用表现在提高血清中总抗氧化能力(T-AOC)和SOD活性,并因而抑制了过氧化脂质对心血管的损伤。Reddy等^[8]对大鼠的体内实验表明,姜黄素可降低 Fe^{2+} 诱导的肝匀浆及血清过氧化脂质,作者认为姜黄素是通过抑制脂质过氧化而发挥抗肝细胞毒作用的。Ramsewak等^[9]就姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素对脂质过氧化反应的抑制率进行了研究,结果表明,在 $100\mu\text{g/mL}$ 剂量下,3种化合物对脂质过氧化的抑制率分别为58%、40%、22%,其中姜黄素的抑制能力仅稍弱于抗氧化剂BHT。

1.2 增强抗氧化酶活性

超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化酶等一些酶,是生物体内清除自由基的重要酶类,可抑制自由基的产生或清除自由基,从而起到抗氧化作用。姜黄色素可以增强抗氧化酶活性。Reddy等^[10]研究了服用体重的1%的姜黄素10周的雄鼠,发现超氧化物歧化酶、过氧化酶、谷胱甘肽过氧化酶活性增加,这表明姜黄色素可以增强抗氧化酶的活性。池爱平等^[11]的研究发现服用了姜黄素的大鼠,其心肌、骨骼肌、肝组织的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性都有一定的增加,自由基对大鼠组织的损伤减小。Masuda等^[12]的研究表明姜黄素能增加机体血液及组织中各种抗氧化酶如:铜/锌超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、葡萄糖-6-磷酸酶等的活性,从而有效地清除各种自由基,减轻氧化应激反应。

1.3 抑制低密度脂蛋白的氧化损伤

体内LDL被氧化修饰成为氧化LDL(OxLDL),易被巨噬细胞和合成型平滑肌细胞吞噬,大量脂质在细胞内储积后可形成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化的形成。林梅瑟等^[13]研究了姜黄素对动脉粥样硬化(AS)家兔的影响,观察两组家兔治疗前后血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的变化。结果显示姜黄素治疗组TG、TC和LDL-C均较对照组显著降低,HDL-C较对照组显著升高,其中TG降低了23.5%($P=0.024$),TC降低了21.6%($P=0.020$),LDL-C降低了30.3%($P=0.009$),HDL-C升高了16.3%($P=0.040$),从而起到治疗AS的作用。沃

兴德等^[14]用姜黄素高、低剂量组和阳性对照用血脂康、非诺贝特对高血脂大鼠进行治疗,结果表明姜黄素高、低剂量和非诺贝特能显著降低血清TG含量,增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,减少低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量。王舒然^[7]等的研究也表明姜黄素具有降低总TC、TG的作用,且降TG作用优于降TC作用;他们的研究还发现姜黄素通过降低载体蛋白B(apoB),进而减弱LDL代谢,这可能是姜黄素降血脂的机理之一。窦晓兵等^[15]试验证明姜黄素是低密度脂蛋白受体(LDL-R)基因表达促进剂,姜黄素在 $5\sim 50\mu\text{mol/L}$ 能够增强人淋巴细胞LDL-R的表达,并且具有明显的量效关系;姜黄素通过促进LDL-R表达增加对LDL的吸收,使外周血液中的TC和TG下降,起到降血脂和抗动脉粥样硬化的作用。

2 姜黄素类似物的结构与抗氧化活性的关系

2.1 酚羟基与抗氧化活性

Chen等^[16]通过研究合成的一系列姜黄素衍生物对人体低密度脂蛋白(LDL)的氧化作用,发现酚羟基对于抗氧化活性具有重要的作用,且大都是通过酚羟基氢原子发生过氧化反应,从而对LDL产生抗氧化作用。Annia^[17]等通过实验证明酚羟基与姜黄素的抗氧化活性相关联。Venkateswarlu等^[18]合成了一系列多羟基姜黄素衍生物,均发现具有较好的抗氧化活性,且酚羟基的数目和化学环境可影响其抗氧化活性,酚羟基数目越多,化学环境越有利于酚羟基氢原子的解离,则抗氧化活性越高。邓兵等^[19]通过芳香醛和环己酮催化缩合反应合成了6个姜黄素类似物,并对其清除自由基的活性进行了研究,结果表明,带有酚羟基的姜黄素类似物均对DPPH自由基表现出一定的清除能力,而没有酚羟基的姜黄素类似物则没有对DPPH自由基的清除能力。此外,如果在酚羟基邻位引入一个或两个甲氧基,可使类似物清除自由基的活性明显增强,作者认为这可能是由于供电子基团使酚羟基上的自由基更稳定,而且易于生成,从而提高了其对DPPH自由基的清除能力。杜志云等^[20]的研究也发现,带有酚羟基的姜黄素类似物均对DPPH自由基表现出一定的清除能力,而且含有邻位酚羟基的类似物的活性高于含间位酚羟基的类似物,酚羟基邻位引入供电子基

团能提高类似物的活性,若酚羟基邻位引入吸电子基团则会导致类似物活性的减弱。商现玲^[21]合成了一系列姜黄素类似物,并通过清除 DPPH 实验来评价其抗氧化活性,结果发现具有邻二羟基和邻二甲氧基结构的姜黄素类似物,比不具有此类结构的姜黄素类似物相比,其清除 DPPH 的活性较好。

2.2 β -二酮与抗氧化活性

Jovanovic 等^[22]采用激光闪光光解和脉冲辐射技术研究姜黄素的抗氧化活性,实验结果表 β -二酮中 CH₂ 基团的 C—H 键能很弱,C—H 键断裂后的自由电子可以传递给相邻的氧原子和碳原子。作者据此提出姜黄素是一个重要的氢供体,在抗氧化过程中主要提供质子的是 β -二酮中的亚甲基,其主要的活性部位为 β -二酮。朱华玲等^[23]运用 Gaussian98 软件包,采用密度泛函方法,对姜黄素晶体结构进行了量子化学计算。计算结果表明,分子中 β -二酮上的羰基氧原子在前沿轨道上具有较高的占有率,可能会向金属离子提供电子,同时,氧原子带有较大的负电荷,可以作为电子供体向受体提供电子。从而推导出姜黄素可能的主要活性部位为 β -二酮上的氧原子。

2.3 烷基链长度与抗氧化活性

Oyama 等^[24]研究了姜黄素及 5'-n-烷基姜黄素对亚油酸过氧化氢的抑制以及保护胸腺细胞免受过氧化氢诱导的氧化应激等作用,发现 5'-n-烷基姜黄素对油脂过氧化的抑制作用,随着烷基链的增长而增大,当烷基链增长到 C₁₉H₃₉,其抗氧化能力急剧下降。Shang 等^[25]报道称,在两个芳基之间保留五个碳结构的姜黄素类似物清除 DPPH 的能力,比在两个芳基之间保留七个碳结构的姜黄素类似物低,在五个碳结构的姜黄素类似物中,引入环后会进一步降低清除 DPPH 的活性。

综合以上的研究结果,可以初步认为,姜黄素的衍生物和类似物的抗氧化性能与以下结构密切相关:(1) 酚羟基是清除自由基的必要基团;(2) 在酚羟基邻位引入甲氧基或酚羟基,其清除自由基的能力显著提高;(3) 酚羟基的个数和化学环境影响其抗氧化活性;(4) β -二酮亚甲基和氧原子是氧化的可能活性部位;(5) 在两个芳基之间的碳结构数对其抗氧化活性有一定影响。

参考文献

- [1] 周欣,李章万,王道平,等. 姜科姜黄属植物有效成分研究[J]. 分析测试学报,2004(6):53-56.
- [2] 沃兴德,洪行球,高承贤,等. 姜黄素长期毒性实验[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(1):61-65.
- [3] Majeed M,Badmaev V,Shivakumar U. Curcuminoids:Antioxidant phytonutrients [M]. N. J. Nutri Science Publishers, Inc. 1995.
- [4] 王威. 常用天然色素抗氧化活性的研究 [J]. 食品科学, 2003,24(6):96-100.
- [5] 程虹,王芳,刘惟莞,等. 姜黄素对培养乳鼠心肌细胞损伤的抗氧化作用[J]. 广东药学院学报,2005,21(6):703-705.
- [6] 郝宪恩,王鑫国,李楠,等. 姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2004,20(1):7-9.
- [7] 王舒然,陈炳卿,王朝旭,等. 姜黄素降血脂及抗氧化作用的研究[J]. 中国公共卫生学报,1999,18(5):263-265.
- [8] Reddy AC,Lokesh BR. Effect of Curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats [J]. Toxicology,1996, 107(1):39-45.
- [9] Ramsewak RS,Witt D. Cytotoxicity,antioxidant and anti-inflammatory activities of Curcumins I - III from Curcuma longa[J]. Phytomedicine,2000,(7):303-308.
- [10] Reddy AC,Lokesh BR. Effect of dietary turmeric(Curcuma longa)on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver[J]. Food Chem. Toxicol. 1994,32(3):279-283.
- [11] 池爱平,熊正英,陈锦屏. 服用姜黄素对过度运动大鼠部分组织及红细胞膜损伤保护研究[J]. 中国体育科技, 2006,42(3):72-74.
- [12] Masuda T,Hidaka K,Shinohara A,et al. Chemical Studies on Antioxidant Mechanism of Curcuminoid:Analysis of Radical Reaction Products from Curcumin [J] J. Agric. Food Chem. 1999,47:72-77.
- [13] 林梅瑟,陈碧新,赵志光,等. 姜黄素对动脉粥样硬化家兔核转录因子 2JB 的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(2):95-98.
- [14] 沃兴德,崔小强,唐利华. 姜黄素对食饵性高脂血症大鼠血浆脂蛋白代谢相关酶活性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志,2003,11(3):223-236.
- [15] 窦晓兵,范春雷,洪行球,等. 姜黄素对人淋巴细胞低密度脂蛋白受体表达影响的研究 [J]. 中国药学杂志, 2005,40(13):980-983.
- [16] Chen WF,Deng SL,Zhou B,et al. Curcumin and its analogues as potent inhibitors of low density lipoprotein oxidation:H-atom abstraction from the phenolic groups and

- possible involvement of the 4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl groups [J]. Free Radical Biol Med, 2006,40 (3):526- 535.
- [17] Annia G, Ruslan AD, Maria TR et al. Role of the reacting free radicals on the antioxidant mechanism of curcumin[J]. Chemical Physics, 2009, 13(363): 13-23.
- [18] Venkateswarlu S, Ramachandra M S, Subbaraju G V. Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13 (23):6374-6380.
- [19] 邓兵, 杜志云, 唐煌, 等. 姜黄素类似物的合成及其清除自由基的研究[J]. 化学研究与应用, 2006, 18(9):1124-1126.
- [20] 杜志云, 涂增清, 张焜, 等. 不对称姜黄素类似物的合成及其清除自由基的研究 [J]. 化学研究与应用, 2011, 23 (9):1126-1131.
- [21] 商现玲. 姜黄素类似物的抗氧化活性及其构效关系研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [22] Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, et al. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin[J]. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121 (41):9677-9681.
- [23] 朱华玲, 石军, 戴龙华, 等. 姜黄素的量化计算及反应活性预测[J]. 天津农学院学报, 2009, 16(3):16-19.
- [24] Oyama Y, Mastuda T, Nakatani M, et al. Protective actions of 5'-n-alkylated curcumins on living cells suffering from oxidative stress [J]. European Journal of Pharmacology, 1998, 360(1):65-71.
- [25] Shang YJ, Jin XL, Shang XL, et al. Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: structure-activity relationship and influence of microenvironment [J]. Food Chemistry, 2010, 119(4):1435-1442.

(编辑:迟越)

(上接第 93 页)

- 松症病因病机及其治疗原则[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (12):2362-2363.
- [15] 林晓生, 王海燕, 王健, 等. 疏肝益肾汤治疗绝经后骨质疏松的中长期疗效评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 24 (12):1095-1097.
- [16] 王淑云, 刘玉蕾. 加味左归丸治疗更年期综合征 160 例 [J]. 陕西中医, 2007, 28(9):1178.
- [17] 潘小云. 加味六君子汤治疗视疲劳 40 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(2):130.
- [18] 胡志峰, 李忻, 何燕, 等. DMN 诱导的肝纤维化模型伴肾损害的实验观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16 (4):291-294.
- [19] 丁伟伟, 周富明, 韦先进, 等. 慢性肾衰患者肝脏酶谱变化与肝肾同源的临床研究 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46 (2):95-96.
- [20] Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. HGF as a renoprotective and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease[J]. Front Biosci, 2008, 13:7072-7086.
- [21] 王丽敏, 郑婵娟, 邓李玲, 等. 1,25(OH)2D3 对阿霉素肾病大鼠 HGF 表达的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35 (4):3-5.
- [22] 方爱仙, 雷涵. 糖尿病肾脏病患者血清肝细胞生长因子水平分析[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4):477-478.
- [23] 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 等. 左归丸改善 MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机制研究[J]. 湖北中医学院学报, 2001, 3(4):30-33.
- [24] 樊蔚虹, 岳广欣, 任小巧, 等. 肝肾阴虚证大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的变化及中药对其调节作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(10):21-22.
- [25] Hua Nian, Lu -Ping Qin, Qiao -Yan Zhang, et al. Antiosteoporotic activity of Er -Xian Decoction, a traditional Chinese herbal formula, in ovariectomized rats [J]. Ethnopharmacol, 2006, 108:96-102.
- [26] 刘琰, 严灿, 吴丽丽, 等. “肝肾同源”与情志调控机制的理论探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(2):43-45.
- [27] 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 等. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5):307-308.
- [28] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 骨髓形成肝细胞的基因表达谱分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(4):212-214.
- [29] 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 等. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(31), 6069-6073.
- [30] 高翔, 李瀚旻, 晏雪生, 等. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织 Wnt 信号通路的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1):29-31.

(编辑:徐建平)