

# 姜黄素与类风湿性关节炎的相关实验研究进展

涂燕华<sup>1,2</sup>, 孙连娜<sup>2\*</sup>

(1. 福建中医药大学药学院生药学教研室, 福州 350108;  
2. 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 对姜黄素在类风湿性关节炎方面的相关研究进行综述,为姜黄素在类风湿性关节炎方面进一步应用和研究提供参考。对1992-2012年CNKI数据库以题名或关键字为“姜黄素”和/或“类风湿性关节炎”,以及PubMed数据库系统以题名或关键字“curcumin”或“rheumatoid arthritis”进行检索,整理近10年来姜黄素在类风湿性关节炎方面的相关研究。在类风湿性关节炎的病程进展中,姜黄素可针对性地影响滑膜成纤维细胞、细胞因子、基质金属蛋白酶和炎症信号通路。从文献来看,目前尚缺乏姜黄素与类风湿性关节炎相关性的系统总结,为此,作者从多个方面分析并总结两者的相关性,以期姜黄素在类风湿性关节炎的应用提供依据。

**[关键词]** 姜黄素; 类风湿性关节炎; 细胞因子; 滑膜成纤维细胞; 基质金属蛋白酶; 信号通路

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0310-05

## Advances on Curcumin in Treatment of Rheumatoid Arthritis

TU Yan-hua<sup>1,2</sup>, SUN Lian-na<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** To summarize the relevant research on curcumin in treatment of rheumatoid arthritis and provide useful references for the further research. Literatures were collected inform CNKI and PubMed databases from 1992 to 2012. In the pathological process of rheumatoid arthritis, curcumin could influence synovial fibroblasts, cell factor, matrix metalloproteinases and signal pathways. Up to now, there is no systemic summary on the relation between curcumin and rheumatoid arthritis, this paper provides a foundation for the application of

**[收稿日期]** 20120511(013)

**[第一作者]** 涂燕华, Tel: 15005936710, E-mail: tutuxiaohutu\_1988@163.com

**[通讯作者]** \* 孙连娜, Tel: 021-81871308, E-mail: sssnmr@yahoo.com.cn

[11] 黄静, 何文, 李秀芳, 等. 天麻素纳米脂质体的研制及其脑靶向性的初步研究[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(4): 345.

[12] 张海燕, 陈晓燕, 万娜, 等. 壳聚糖修饰栀子苷聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备及经鼻入脑的靶向性[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(6): 448.

[13] 王利胜, 郭琦, 韩坚, 等. 川芎嗪在小鼠血、脑和肝中的药动学研究[J]. 中草药, 2009, 40(6): 935.

[14] 赖宝林, 王利胜, 夏祖猛, 等. 微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1906.

[15] 蔡铮, 侯世祥, 杨兆祥, 等. 天麻素鼻用原位凝胶脑靶向性研究[J]. 四川大学学报, 2008, 39(3): 438.

[16] 李楠, 叶英杰, 杨明, 等. 鼻用黄芩苷磷脂复合物原位凝胶脑靶向性研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(16): 1254.

[17] 李思佳, 杨俊, 陈锋, 等. 经鼻脑靶向给药研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 289.

[18] 邬伟魁, 张海燕, 宋伟, 等. 中药经鼻腔给药研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 288.

[责任编辑 邹晓翠]

curcumin in treatment pd rheumatoid arthritis.

[Key words] curcumin; rheumatoid arthritis; cytokine; synoial fibroblast; matrix metalloproteinases; signal path

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以致残性关节病变为主的风湿病,其病理特征主要表现为滑膜细胞异常增殖和炎性细胞浸润,累及周身关节滑膜炎及血管翳形成,严重时可导致滑膜增厚,形成侵袭性血管翳,侵蚀软骨与骨导致关节破坏<sup>[1]</sup>。RA 在世界范围内的平均患病率约 1%,我国的发病率为 0.32% ~ 0.36%<sup>[2]</sup>,是一种致残率较高的疾病,严重影响患者的生活质量。美国医务工作者将此病以五“D”描述之,即痛苦 (discomfort)、死亡 (death)、残疾 (disability)、经济损失 (dollar loss) 及药物中毒 (drug toxicity)。本病具体的病理机制至今未明,尚缺乏有效的治疗策略。姜黄素 (curcumin) 是一种植物多酚,来源于姜黄、郁金、莪术、石菖蒲等的根茎,具抗炎<sup>[3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup>、清除氧自由基等多方面药理作用,国外研究者<sup>[5-6]</sup>已初步证实姜黄素能预防 RA。近年来就其与 RA 的相关机制进行了大量的实验性研究,本文拟就其与 RA 的相关性实验研究进展作一整理。

## 1 姜黄素的性质

姜黄素化学式为  $C_{21}H_{20}O_6$ , 相对分子质量 368.37。其化学结构对称,含有 2 个酚羟基、2 个不饱和的羰基和 1 个活泼的亚甲基,这些基团都是与生物大分子结合的潜在位点。对姜黄素类成分构效关系的研究表明,姜黄素母核结构中  $\beta$ -二酮把两端的不饱和和结构连接起来,降低了分子的极性,增加了对细胞膜的渗透性,对于其活性也是十分必要的<sup>[7]</sup>。结构中的酚性羟基,能直接捕获和清除氧自由基或通过增加机体多种抗氧化酶如谷胱甘肽还原酶 (glutathionereductase, GSR), 铜/锌超氧化物歧化酶 (Cu/Zns 即 superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等的活性,而增强这些抗氧化酶清除氧自由基的能力<sup>[8-11]</sup>。在抗炎方面,母核中的  $\beta$ -二酮所连接的长链不饱和结构对于其活性具有重要意义<sup>[12]</sup>。Nurfina<sup>[13]</sup>合成了一系列对称结构的姜黄素衍生物,研究了其对炎症的抑制活性,结果发现 4-羟基的存在是姜黄素抗炎活性的功能基团。

## 2 姜黄素与 RA 相关的实验研究

### 2.1 姜黄素对滑膜成纤维细胞的影响

滑膜成纤维细胞 (synoial fibroblast, SF) 包括 B 型滑膜细胞和成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synovial cell, FLS), 在正常关节滑膜中产生细胞外基质和关节液,保持关节内环境稳定,而在 RA 病程中,由 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎性细胞因子的刺激,FLS 呈类肿瘤样异常增殖,另外 FLS 在异常增殖的同时,还通过释放 VEGF 和 I L-6 等细胞因子参与滑膜血管翳的形成,促进炎症发展,进一步侵蚀关节软骨基质<sup>[14]</sup>。因此 FLS 在 RA 的发病中,除了被动地反应于免疫系统以外,更多的是对免疫反应起了维持和放大的作用。

姜黄素可以抑制滑膜细胞的增殖和扩散<sup>[15]</sup>,朱丽艳

等<sup>[16]</sup>通过体外培养胶原诱导性关节炎 (CIA) 大鼠的滑膜细胞,应用 MTT 法检测了姜黄素对 CIA 大鼠滑膜细胞增殖活性的影响。实验发现,10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  姜黄素作用 24 h 后出现抑制效应,且随着姜黄素浓度的升高,抑制率随之升高;在药物作用 48, 72 h 时间范围内细胞抑制状态也逐渐加强,细胞存活率逐渐降低,72 h 时 160  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  姜黄素对滑膜细胞增殖抑制率达到 78.64%,姜黄素能明显抑制 CIA 大鼠滑膜细胞的增殖并呈时间、剂量依赖性改变。邢国胜等<sup>[17]</sup>证实了姜黄素可调节体外培养类风湿患者滑膜细胞 Bcl-2, Bax mRNA 的表达,使 Bax/Bcl-2mRNA 增高,且存在剂量依赖关系,由此认为姜黄素诱导滑膜细胞凋亡的作用途径之一与其上调 Bax/Bcl-2mRNA 的表达有关。同时也进一步论证了 RA 滑膜细胞的增殖可能与 Bcl-2 的过量表达有关,且滑膜组织 Bcl-2、增加 Bax 蛋白的表达,降低 Bcl-2/Bax 的比例,可能是其延缓关节病理损伤的机制之一<sup>[18]</sup>。蔡辉等<sup>[19]</sup>研究姜黄素对佐剂性关节炎 (AA) 大鼠滑膜血管新生的影响,结果显示姜黄素能有效降低 AA 大鼠血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平,抑制滑膜血管新生和血管内皮生长因子及其受体的表达。商玮等<sup>[20]</sup>进一步的研究发现姜黄素对 AA 大鼠的 FLS 的增殖和分泌白细胞介素-6 (IL-6)、VEGF 具有抑制作用,而且随着药物浓度的增加和作用时间的延长,该抑制作用表现得更为明显。血管新生在 RA 慢性炎症的发生和持续的病理过程中处于核心位置,抑制 RA 滑膜血管新生可能会成为未来治疗的有效策略和研究趋势<sup>[21]</sup>,姜黄素抗 RA 滑膜血管生成效应为此提供了研究的方向。

### 2.2 姜黄素对细胞因子的影响

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和 VEGF 在 RA 的发病过程中起着极为关键的作用<sup>[22]</sup>。研究表明, TNF- $\alpha$  参与 RA 多种病理过程,如炎性细胞的聚集和激活、滑膜细胞的增殖、诱导滑膜成纤维细胞产生多种细胞因子和蛋白酶等。在滑膜中, IL-1 可以诱导成纤维细胞增生,刺激滑膜细胞合成 IL-6 和 GM-CSF,并使成纤维细胞产生更多胶原酶。IL-6 可诱导 B 淋巴细胞分化为浆细胞,合成 C 反应蛋白、类风湿因子和其他免疫复合物;另外, IL-6 还可以增加、放大 IL-1、肿瘤坏死因子等炎性因子的生物效应<sup>[23]</sup>。最近有研究检测了 148 例 RA 患者的血清 IL-6 水平,结果表明 IL-6 的水平变化不仅与 RA 免疫炎症及骨质破坏有关,其水平高低还反映了 RA 的病情活动变化<sup>[24]</sup>。VEGF 是目前已知作用最强的促血管新生的细胞因子<sup>[25]</sup>,在 RA 血管新生的过程中起关键作用。

蔡辉等<sup>[26]</sup>以 AA 模型大鼠为研究对象,采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测经姜黄素治疗后大鼠关节液和血清 TNF- $\alpha$ , I L-1 $\beta$  的水平,结果姜黄素组大鼠关节液和血清 TNF- $\alpha$ , I L-1 $\beta$  水平均低于模型组,表明姜黄素能抑制 AA 大

鼠异常升高的 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  水平,抑制 B 细胞增殖和自身抗体的产生并阻止效应性 T 细胞的功能,达到减轻炎症的作用。进一步的研究显示姜黄素不仅具有抑制 AA 大鼠 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  的异常分泌的作用,还可以降低 AA 大鼠胸腺质量,但对脾脏指数无明显作用,表明姜黄素可以通过抑制细胞免疫来发挥免疫调节作用<sup>[27]</sup>。高玮等<sup>[20]</sup>研究了姜黄素对 AA 大鼠成纤维样滑膜细胞分泌 VEGF 及 IL-6 的影响,结果姜黄素治疗 RA 的作用机制可能与其抑制成纤维样滑膜细胞释放 VEGF, IL-6 有关。有研究<sup>[28]</sup>表明姜黄素可以显著抑制由外源性糖基化终末产物 (AGEs) 诱导软骨细胞 TNF- $\alpha$  表达的增多,从而起到保护软骨的功能。

**2.3 姜黄素对酶的影响** 基质金属蛋白酶是近年来发现的一类能够降解细胞外基质的蛋白酶,存在于正常人体,参与软骨基质的降解。随着对基质金属蛋白酶 (MMP) 和 RA 研究的进一步深入,目前大多数学者认为 MMP-1, 13 同 RA 的关节软骨病理性降解关系最为密切<sup>[29]</sup>。MMP-13 不但可以降解 II 型胶原,同时还可消化吸收蛋白多糖和破坏细胞外基质的软骨。Lee Y J<sup>[30]</sup>等发现 MMP-13 在 RA 关节软骨中的表达要远远高于正常关节软骨。国外研究证实姜黄素可以抑制胶原酶和基质分解质的表达<sup>[5]</sup>。杨青山等<sup>[28]</sup>研究了姜黄素对 100 mg·L<sup>-1</sup> AGEs 诱导的软骨细胞 MMP-13 表达的影响,结果显示 10, 25, 50  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 的姜黄素与软骨细胞预孵育 2 h 后,可以浓度依赖性的抑制由 AGEs 诱导的 MMP-13 mRNA 增多,且以 50  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 的姜黄素作用最为明显,其机制可能与抑制 ROS 和 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

国外学者观察 RA 患者中样本血清碱性磷酸酶 (ALP) 活性,检测出约 30% 的患者中血清 ALP 偏高<sup>[31]</sup>。REHMAN 等<sup>[32]</sup>在观察 RA 患者中偶尔有合并高磷酸酶症,并提出血清 ALP 水平与该疾病的活动有关。此外, HUNGL 等<sup>[33]</sup>报道, AA 大鼠比正常大鼠有着显著较高的血清生化指标 [谷草转氨酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和碱性磷酸酶 (ALP)], 提示大鼠佐剂性关节炎中炎症的发展过程可能与肝酶的生化变化有关。谢建祥等<sup>[34]</sup>以 AA wistar 大鼠为研究对象,探讨姜黄素对其炎血清肝酶活性的影响,采用血清生化学检测 ALT, AST, ALP 含量,结果表明姜黄素具有消炎、消肿的作用,也可降低血清 ALT, AST, ALP 的水平。同时也发现在消炎的效果方面评估,中剂量姜黄素比消炎痛远期效果好。另外高剂量姜黄素降低 ALP 效果优于消炎痛。其原因可能与姜黄素的抗炎作用有关,在国内对姜黄素对大鼠佐剂性关节炎研究中,多围绕姜黄素的抗炎、镇痛及免疫调节等整体效应展开,对血清肝酶活性影响的报道可能对 RA 的治疗提供了一个新的作用点。

**2.4 姜黄素对细胞内炎症信号通路的影响** NF- $\kappa$ B 调节 150 多条基因的转录,涉及免疫、炎症、凋亡、细胞增殖和 NF- $\kappa$ B 信号负反馈等, RA 病理生理学的众多细胞因子和细胞黏附分子的激活,都受到 NF- $\kappa$ B 的转录调控。如细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , GM-CSF), 细胞黏附分子 (如选择蛋白, VCAM-1, ICAM-1), 化学增殖素 (如

IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, RANTES, 嗜酸细胞活化趋化因子), 基质金属蛋白酶 (MMP-1, MMP-3, MMP-13), 受体 (如 MHC) 和诱导酶 (如环 COX-1, iNOS)<sup>[35]</sup>。

姜黄素可通过抑制 AGEs 受体 (RAGE), 抑制活性氧 (ROS) 的生成,进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,抵抗 AGEs 所致软骨细胞损伤<sup>[24]</sup>,有报道将姜黄素加入破骨细胞前体细胞培养基中,结果发现其可明显抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,阻止破骨细胞的成熟及抑制骨吸收<sup>[36]</sup>。姜黄素的同类化合物 (furosin) 能够抑制 AP-1 的活性从而抑制破骨细胞的分化成熟<sup>[37]</sup>。近年来姜黄素抑制转录因子如 NfB, AP1 的激活及通过对 NF- $\kappa$ B, AP-1, MAPK 通路活化而抑制下游相关靶点的调节作用也逐渐被报道<sup>[38-39]</sup>。以上结果提示,在 TLR4 信号通路中,姜黄素可能通过干预 NF- $\kappa$ B 上游相关调控因子进而对 NF- $\kappa$ B 以及下游炎症因子进行调控<sup>[40]</sup>,关于姜黄素抑制 NF- $\kappa$ B 的活化的机制,目前的研究认为是多个阶段多层次的。首先,姜黄素抑制 NF- $\kappa$ B 的部分激活信号或降低信号效应,如细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8 等)、脂多糖 (LPS)、佛波脂 (PMA) 及凝血酶等;其次,抑制 NF- $\kappa$ B 活化途径中的一些关键酶如 PKC<sup>[41]</sup>, JNK, Src 激酶等;然后,在 I $\kappa$ B 磷酸化及 NF- $\kappa$ B 核内移位级联反应过程中,姜黄素可抑制 MEKK-1, NIK 阻止 IKKs 的磷酸化,并可直接与 IKKs 复合物结合抑制其活性,还可直接改变 NF- $\kappa$ B 亚单位 N 端的 Rel 同源域 (RDH),抑制其移位并暴露 RDH 的 I $\kappa$ B 结合残端,使 NF- $\kappa$ B 易与 I $\kappa$ B 结合从而被阻止活化此外,姜黄素还可抑制促进 NF- $\kappa$ B 转录的 Egr-1 基因的表达<sup>[42]</sup>。这些研究均显示姜黄素对细胞内信号通路有影响,与 RA 的发病机制存在一定的相关性。

### 3 结语

中医认为,姜黄性温,味辛、苦,归脾、肝经,具有破血行气、通经止痛的作用;临床用于胸胁刺痛、闭经、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛,而姜黄色素是姜黄的主要活性成分,其中姜黄素约占姜黄色素的 70%。姜黄素的药理活性主要集中在抗炎、抗氧化、抗肿瘤,与中医对姜黄的论述“破血行气、通经止痛,用于胸胁刺痛、经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛”基本一致。RA 的发病因素十分复杂,至今不完全清楚,但在 RA 的病程进展中, FLS、细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1, VEGF)、MMP-1, 13、NF- $\kappa$ B 信号通路等几个关键点很重要;综上所述,姜黄素可针对性的影响这些关键点,随着在细胞因子水平及分子水平对姜黄素免疫调节作用的进一步阐明,再加之其在多种疾病如慢性溃疡和疱疹、前列腺肥大、高血脂、忧郁症等疾病的治疗的运用中都未表现出明显的副作用<sup>[43-47]</sup>,且毒性较低 (小鼠灌胃的 LD<sub>50</sub> > 2 g·kg<sup>-1</sup>)<sup>[48]</sup>,因而姜黄素对 RA 的治疗前景将十分光明。

### [参考文献]

- [1] 蒋明,朱立平,林孝义. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社,1995:815.
- [2] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出

- 版社,2004:886.
- [ 3 ] 覃葆,谢金鲜,杨海玲,等.不同炮制方法对广西莪术姜黄素成分及镇痛抗炎的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):35.
- [ 4 ] 郑芳,巩红岩,秦元旭,等.姜黄素预处理对体外循环大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护与抗氧化作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):148.
- [ 5 ] Funk J L, Oyarzo J N, Frye J B, et al. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis[J]. *J Natprod*, 2006, 69(3):351.
- [ 6 ] Ahmed S, Anuntiyo J, Charles J, et al. Biological basis for the use of botanicals in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2005, 2:301.
- [ 7 ] Kim D S, Kim, J Y. Total synthesis of calebin-A, preparation of its analogues, and their neuronal cell protectivity against b-amyloid insult [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11:2541.
- [ 8 ] Samuhasaneeto S, Thong-Ngam D, Kulaputana O, et al. Curcumin decreased oxidative stress inhibited NF-kappaB activation and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 6:981963.
- [ 9 ] Hemeida R A, Mohafez O M. Curcumin attenuates methotrexate-induced hepatic oxidative damage in rats [J]. *J Egy Pt Natl Cane Inst*, 2008, 20:141.
- [ 10 ] 万小华,李毓雯,罗小平.铜负荷大鼠肝脏脂质过氧化和凋亡损伤及姜黄素的保护作用[J].中华儿科杂志,2007,45:604.
- [ 11 ] Shen S Q, Zhang Y, Xiang J J, et al. Protective effect of curcumin against liver warm isehemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13:1953.
- [ 12 ] Claeson P, Pongprayoon U, Sematony, et al. Non-phenolic linear diaryl heptanoids from curcuma xanthorrhiza: A novel type of topical anti-inflammatory agents: Structure activity relationship [J]. *Planta Medica*, 1996, 62:236.
- [ 13 ] Jankun J, Aleem A M, Malgorzewicz S, et al. Synthetic curcuminoids modulate the arachidonic acid metabolism of human platelet 12-lipoxygenase and reduce sprout formation of human endothelial cells, mol [J]. *Cancer Ther*, 2006, 5, 1371.
- [ 14 ] Noss E H, Brenner M B. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2008, 223:252.
- [ 15 ] Jackson J K, Higo T, Hunter W L, et al. The antioxidants curcumin and quercetin inhibit inflammatory processes associated with arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2006, 55:168.
- [ 16 ] 朱丽艳,李颖,王建辉,等.姜黄素对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞增殖的影响[J].青岛医药卫生,2010,42(3):161.
- [ 17 ] 刑国胜,赵文君,张凯,等.姜黄素对类风湿关节炎患者滑膜细胞增殖与凋亡的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(11):872.
- [ 18 ] 陈燕,李世刚.中药多糖防治类风湿性关节炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):202.
- [ 19 ] 蔡辉,商玮,郭郡浩,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜血管新生的影响[J].中国微循环,2009,13(6):497.
- [ 20 ] 商玮,赵凌杰,赵智明,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞分泌 VEGF 及 IL-6 的影响[J].现代中西医结合杂志,2010,19(25):3159.
- [ 21 ] 郭炜,刘春芳,林娜.类风湿性关节炎滑膜血管新生与中医药研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):389.
- [ 22 ] 蒋明, David Y U, 林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:708.
- [ 23 ] Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(12):2.
- [ 24 ] 陆亚岚,余向东. RA 患者血清 IL-6 水平及其基因多态性研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(8):725.
- [ 25 ] Ho Q T, Kuo C J. Vascular endothelial growth factor: Biology and therapeutic applications [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 39:1349.
- [ 26 ] 蔡辉,郑召岭,商玮,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠关节液和血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白细胞介素-1 $\beta$ 的影响[J].医学研究生学报,2008,21(11):1158.
- [ 27 ] 蔡辉,郑召岭,商玮,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和免疫器官质量的影响. [J] *中华中医药学刊*, 2009, 27(9):1803.
- [ 28 ] 杨青山,王万春.姜黄素对 AGEs 诱导软骨细胞 TNF- $\alpha$  及 MMP-13 表达的抑制作用及机制探讨 [D].长沙:中南大学,2010.
- [ 29 ] Klatt A R, Klinger G, Neumller O, et al. TAK1 downregulation reduces IL-1beta induced expression of MMP-13, MMP-1 and TNF-alpha [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(2):55.
- [ 30 ] Lee Y J, Lee E B, Kwon Y E, et al. Effect of estrogen on the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Rheumatol Int*, 2003, 23(6):282.

- [31] AIDA S. Relation between alkaline phosphatase isoenzymes and disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Acta Med Biol*,1992,40(3):79.
- [32] REHMAN Q, LANE N E, Bone loss. Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis[J]. *Arthritis Res*,2001,3(4):221.
- [33] HUNG D Y, SIEBERTL G A, CHANG L P, et al. Hepatic pharmacokinetics of propranolol in rats with adjuvant-induced systemic inflammation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2):G343.
- [34] 谢建祥,黄敏,黄国栋,等. 姜黄素对大鼠佐剂性关节炎血清肝酶活性的影响[J]. *广东医学*,2010,31(22):2892.
- [35] Romanblas J A, Jimenez S A. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Osteo Arthritis Cartilage*, 2006, 14(9):839.
- [36] Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes; inhibition of IL-1 beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009,11(4):165.
- [37] Schulze-Tanzil G, Mobasheri A, Sendzik J, et al. Effect of curcumin ( diferuloylmethane ) on nuclear factor kappaB signaling in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes[J]. *Am NY Sci*, 2004,1030:578.
- [38] Biswas S K, McCluro D, Jimenez L A, et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF- $\kappa$ B activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells;mechanism of free radical scavenging activity[J]. *Atioxid Redox Signal*,2010,57(1/2):32.
- [39] Nanji A A, Jokelainen K, Tipoe G L, et al. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B dependent genes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(2):321.
- [40] Nahid M A, Paulev K M, Satoh M, et al. miR-146a is critical for Endotoxin-induced tolerance; Implication in innate immunity [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(50):34590.
- [41] 韩飞,荆志伟,于亚南,等. 中药有效成分治疗血管性痴呆的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,18(7):273.
- [42] Beeatti M, Prignano F, Fiorillo C, et al. The involvement of Smac/DIABLO, P53, NF- $\kappa$ B and MAPK pathways in apoptosis of keratinocytes from perilesional vitiligo skin: protective effects of curcumin and capsaicin [J]. *Antioxid Redox Signal*,2010,13(9):1309.
- [43] Chainani W N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin; a component of turmeric ( *Curcuma longa* ) [J]. *Altern Complement Med*, 2003, 9:161.
- [44] Sharma R A, Ireson C R, Verschyle R D, et al. Effects of dietary curcumin on glutathione s-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa;relationship with drug levels [J]. *Clin Cancer Res*,2001,7:1452.
- [45] Perkins S, Verschoyle R D, Hill K, et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of Curcumin in the Min/+ mouse, a model for familial adenomatous [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002,11:535.
- [46] Ganiger S, Malleshappa H N, Krishnappa H, et al. A two generation reproductive toxicity study with curcumin turmeric yellow, in wistar rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007,45:64.
- [47] Sharma R A, Euden S A, Platton S L, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin ; biomarkers of systemic activity and compliance [J]. *Clin cancer Res*, 2004, 10:6847.
- [48] Gafner S, Lee S K, Cuendet M, et al. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems [J]. *Phytochemistry*, 2004,65(21):2849.

[责任编辑 邹晓翠]