

کاربردهای درمانی کورکومین

دکتر بهاره امین، دکتر عباس جعفریان دهکردی
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

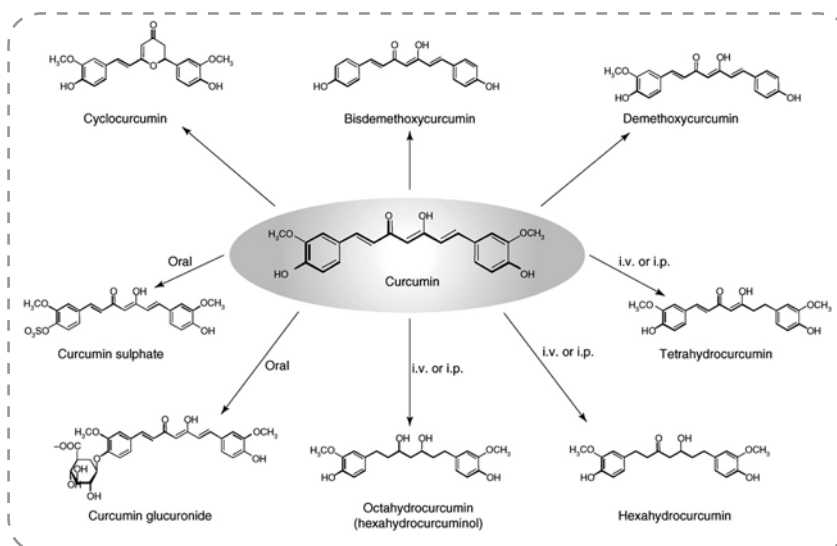
خلاصه

کورکومین (دی فرولویبل متان)، ماده اصلی زردرنگ در ادویه زردچوبه برای قرن‌ها در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی استفاده شده است. تحقیقات بسیار گسترده در دو دهه گذشته نشان داده *curcumin* اثرات خود را از طریق کاهش بروز فاکتورهای نسخه برداری التهابی مثل فاکتور هسته ایکاپا - بی ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) آنزیم‌هایی مثل سیکلواکسیژناز ۲، لیبواکسیژناز و سایتوکین‌هایی مثل فاکتور نکروز توموری ($\text{TNF-}\alpha$) اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶ انجام می‌دهد. به دلیل نقش مهم التهاب در اکثر بیماری‌های مزمن اثر این ماده در بیماری‌های مختلف متابولیک، قلبی - عروقی، ریوی، نورودژنراتیو و نئوپلاستیک مورد ارزیابی قرار گرفته است. شواهد زیادی براساس مطالعات حیوانی و انسانی وجود دارد که نشان می‌دهد *curcumin* در پیشگیری و درمان بیماری‌های التهابی مؤثر بوده است. با توجه به کم بودن عوارض جانبی و هزینه پایین این ماده گیاهی، با تهیه فرمولاسیون‌های مناسب از آن جهت افزایش فراهمی زیستی، ترکیب همزمان آن همراه با سایر داروها در آینده نزدیک می‌تواند یک روش درمانی مناسب و مؤثر در پیشگیری و درمان این بیماری‌ها باشد.

■ مقدمه

وجود دارد. وجه مشترک عمده مبتلایان به بیماری‌های مزمن (بیماری‌های قلبی - عروقی، نوروژنراتیو، دیابت، سرطان‌ها و بیماری‌های تنفسی) حدود ۴۶ درصد کل بیماری‌ها را شامل می‌شوند و مسؤول حدود ۵۹ درصد موارد مرگ می‌باشند. مطالعات متعدد ارتباط بین بیماری‌های مزمن (ChDs) و شرایط جدید نحوه زندگی از قبیل استرس، فقدان ورزش و فعالیت، سوء مصرف تنباکو و الکل و تغییر رژیم غذایی از محصولات طبیعی فرآوری نشده به محصولات فرآوری شده و غنی از کالری را نشان داده است. همچنین ارتباط بسیار قوی و نزدیکی بین بیماری‌های مزمن و کاهش مصرف فیبرهای غذایی و آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی

وجود دارد. وجه مشترک عمده مبتلایان به بیماری‌های مزمن، وجود درجاتی از التهاب است که عموماً ناشی از همین شیوه نادرست زندگی است. مشتقات گیاهی که اغلب به‌عنوان مواد پیشگیری‌کننده در نظر گرفته می‌شوند، نقش مهمی در کنترل التهاب ایفا می‌کنند. گیاهان شامل پلی‌فنل‌های متعددی هستند که باعث کاهش التهاب و در نتیجه افزایش مقاومت در برابر بیماری‌ها می‌شوند. از چنین پلی‌فنل‌هایی باید به ایزوتیوسیانات‌ها در کلم بروکلی، اپلی‌گلوکاتچین (epigallocatechin) در چای سبز، کاپسایسین در فلفل قرمز، روتین، نارینجین و چالون‌ها (Chalones) در سیب و کورکومین (Curcumin) / کورکومینوئیدها در زردچوبه اشاره کرد. این مواد



شکل ۱ - ساختمان کورکومین، آنالوگ‌های طبیعی و متابولیت‌های آن

جدول ۱ - اثرات اصلی کورکومین

↓ اکسیداسیون LDL، پایداری غشای سلولی، ↑ غلظت آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما	آترواسکلروز
القای آپوپتوز، مهار متاستاز	سرطان
↓ گلوکز، ↓ هموگلوبین گلیکوزیله، ↑ حفاظت آنتی‌اکسیدانی	دیابت
↓ تجمع چربی، ↓ بیان ژن وابسته به NFκB، ↓ بیان مولکول‌های التهابی، ↓ اکسیداسیون	بیماری‌های کبدی
↓ رشد گونه‌های هلیکوباکتر، ↓ پاسخ میتوژنیک، ↓ NFκB، خواص ضدقارچی	بیماری‌های گوارشی
↓ شاخص‌های اکسیداتیو، ↓ تجمع β آمیلوئید، از بین بردن رادیکال‌های آزاد	بیماری‌های نورودژنراتیو
↓ فیبرینوژن، ↓ شاخص‌های التهابی	بیماری‌های تنفسی

اکثر مناطق دنیا کشت می‌شود. کورکومین برای اولین بار در سال ۱۸۱۵ از زردچوبه جدا شد و در سال ۱۸۷۰ شکل کریستالی آن به دست آمد. در سال ۱۹۱۰ ساختمان فرولوبیل متان آن توسط Lampe سنتز شد. این ترکیب در آب نامحلول است ولی در اتانول، دی‌متیل سولفوکسید و استون حل می‌شود. علاوه بر مصرف غذایی این ماده به‌عنوان رنگ‌دهنده و نگهدارنده، زردچوبه در پزشکی سنتی هندوستان (Ayurveda) در بهبود علائم بیماری‌های مختلفی مثل ناراحتی گوارشی، نفخ، اسهال خونی، زخم، یرقان، آرتريت عفونت‌های مختلف پوستی و چشمی استفاده می‌شود. مطالعات مختلف حیوانی و بالینی ارزش درمانی این ترکیب را علیه اکثر بیماری‌های مزمن نشان داده‌اند.

■ هدف‌های سلولی کورکومین

NF-κB نقش مهمی در مسیرهای مختلف سیگنالینگ درگیر در بیماری‌های مزمن التهابی

نه تنها ارزان هستند، بلکه به راحتی در دسترس بوده و سمیت بسیار کمی دارند. در سال‌های اخیر کورکومینوئیدها در ادویه زردچوبه به دلیل توانایی بالایی حفاظتی آن‌ها و همچنین مشخص شدن مکانیزم دقیق اثر و اهداف سلولی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند.

کورکومین (دی فرولوبیل متان)، یک پلی‌فنول و ماده اصلی «*curcuma longa*» معروف به زردچوبه است. قسمت زرد رنگ زردچوبه حاوی کورکومینوئیدها است که شامل دی فرولوبیل متان (curcumin I) در حدود ۷۷ درصد، دمتوکسی کورکومین (curcumin II) حدود ۱۷ درصد، بیس دمتوکسی کورکومین (curcumin III) حدود ۳ درصد و سیکلوکورکومین می‌باشد (شکل ۱).

نام‌های دیگر زردچوبه در زبان‌های مختلف عبارتند از: زعفران هندی، ریشه زرد، زنجبیل زرد (زرد طبیعی)، اوکون (Ukon) و اگرچه زردچوبه عمدتاً در هند، چین، آسیای جنوب شرق و مناطق گرمسیری دیده می‌شود اما امروزه در

مثل آسم و آرتریت و سرطان‌های مختلف دارد. بیان ژن‌های مختلفی مانند سیکلواکسیژناز ۲ (Cox-2)، لیپواکسیژناز (Lox)، ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9)، نیتریک اکسید سنتتاز القاپذیر (iNOS)، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، اینترلوکین ۸ (IL-8)، ائوتاکسین مولکول‌های چسبنده سطح سلولی و پروتئین‌های آپوپتوز توسط NF-KB کنترل می‌شود. Cox-2 در شرایط نرمال فیزیولوژیک به ندرت قابل اندازه‌گیری است اما در پاسخ به میانجی‌های التهابی به سرعت افزایش می‌یابد که خود باعث تولید $PG E_2$ و $PG F_2-\alpha$ می‌شود که در التهاب تورم و درد نقش دارند. NOS القاپذیر توسط NF- κ B فعال شده و نقش مهمی در التهاب به‌خصوص به همراهی Cox-2 دارد. کورکومین نه تنها مهارکننده iNOS و Cox-2 می‌باشد بلکه همچنین یک القاکننده قوی پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) نیز می‌باشد. این ترکیب همچنین لیپواکسیژنازها و لکوترین‌هایی مثل LBT_4 را نیز مهار می‌کند توانایی تداخل و خنثی کردن پیش‌اکسیدان‌ها و کارسینوژن‌هایی مثل ROS (سوپراکسید، پراکسیل، رادیکال‌های هیدروکسیل) و NOS (نیتریک اکسید، پراکسی نیتریت) را دارد؛ همچنین یک مهارکننده قوی فاکتور رشد بافتی به نام $TGF-\beta$ و فیبروز است و به همین دلیل می‌توان اثرات مفید آن را در بیماری‌هایی مثل فیبروز کلیه و ریه، سیروز کبد و بیماری کرون (Crohn's) انتظار داشت. همچنین کورکومین در بیماری‌های ایمنی وابسته به Th1 مؤثر است. به دلیل مهار پروفایل Th1 در سلول‌های

مثال آسم و آرتریت و سرطان‌های مختلف دارد. بیان ژن‌های مختلفی مانند سیکلواکسیژناز ۲ (Cox-2)، لیپواکسیژناز (Lox)، ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9)، نیتریک اکسید سنتتاز القاپذیر (iNOS)، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، اینترلوکین ۸ (IL-8)، ائوتاکسین مولکول‌های چسبنده سطح سلولی و پروتئین‌های آپوپتوز توسط NF-KB کنترل می‌شود. Cox-2 در شرایط نرمال فیزیولوژیک به ندرت قابل اندازه‌گیری است اما در پاسخ به میانجی‌های التهابی به سرعت افزایش می‌یابد که خود باعث تولید $PG E_2$ و $PG F_2-\alpha$ می‌شود که در التهاب تورم و درد نقش دارند. NOS القاپذیر توسط NF- κ B فعال شده و نقش مهمی در التهاب به‌خصوص به همراهی Cox-2 دارد. کورکومین نه تنها مهارکننده iNOS و Cox-2 می‌باشد بلکه همچنین یک القاکننده قوی پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) نیز می‌باشد. این ترکیب همچنین لیپواکسیژنازها و لکوترین‌هایی مثل LBT_4 را نیز مهار می‌کند توانایی تداخل و خنثی کردن پیش‌اکسیدان‌ها و کارسینوژن‌هایی مثل ROS (سوپراکسید، پراکسیل، رادیکال‌های هیدروکسیل) و NOS (نیتریک اکسید، پراکسی نیتریت) را دارد؛ همچنین یک مهارکننده قوی فاکتور رشد بافتی به نام $TGF-\beta$ و فیبروز است و به همین دلیل می‌توان اثرات مفید آن را در بیماری‌هایی مثل فیبروز کلیه و ریه، سیروز کبد و بیماری کرون (Crohn's) انتظار داشت. همچنین کورکومین در بیماری‌های ایمنی وابسته به Th1 مؤثر است. به دلیل مهار پروفایل Th1 در سلول‌های

■ محدودیت‌های مصرف کورکومین

مطالعات مختلف انسانی و حیوانی نشان داده است که curcumin حتی در دوزهای بالا عوارض جانبی نداشته و به خوبی تحمل شده است. در مطالعه‌ای روی انسان درمان با curcumin در طول سه ماه در دوزهای بالا از ۵۰۰-۸۰۰۰ mg در روز هیچ عارضه جانبی گزارش نشد. با وجود این یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های کاربرد این ترکیب فراهمی زیستی پایین آن است، این مسأله به دلیل جذب پایین و همچنین متابولیسم سریع کبدی آن است که از طریق کونژوگاسیون و احیا در کبد و روده صورت می‌گیرد. تلاش‌های زیادی در جهت افزایش فراهمی زیستی کورکومین صورت گرفته است، از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- استفاده از ادجوانت‌هایی مثل فلفل سیاه (piperine) که جلوی متابولیسم کورکومین را می‌گیرد.
- استفاده از فرمولاسیون‌های لیپوزوم، میسل و کمپلکس‌های فسفولیپیدی.
- تهیه نانو ذرات (nanoparticle) با ایجاد نفوذ بهتر به غشای سلولی.

■ استفاده از آنالوگ‌های ساختمان مانند مشتقات گلیکوزیده که فراهمی زیستی بهتری دارند. مسأله دیگر که در مصرف کورکومین باید مدنظر داشت، نقش آن در مهار آنزیم سیتوکروم

جدول ۲ - تعدادی از مطالعات بالینی با کورکومین در بیماری‌های گوناگون

Disease	Dose/frequency	Patients	End point modulation
Safety trials			
Phase 1	2000 mg/day ¹	10	Piperine enhanced bioavailability by 2000%
Phase-I	500-12,000 mg/day × 90 days	25	Histologic improvement of precancerous lesions ⁴
Phase 1	500-12,000 mg/day	24	Safe, well-tolerated even at 12 g/day
Efficacy trials			
Rheumatoid arthritis	1200 mg/day × 14 days	18	Improved symptoms
Postoperative inflammation	400 mg; 3×/day × 5 days	46	Decrease in inflammation
External cancerous lesions	1% ointment × several months	62	Reduction in smell in 90% patients, reduction of itching in all cases, dry lesions in 70% patients reduction in lesion size and pain in 10% patients
Cardiovascular	500 mg/day × 7 days	10	Decreased serum lipid peroxidase (33%), increased HDL cholesterol (29%), decreased total serum cholesterol (12%)
Atherosclerosis	10 mg; 2×/day × 28 days	12	Lowered LDL and apoB, increased HDL and ApoA
HIV	625 mg; 4×/day × 56 days	40	Well tolerated
Gall bladder function	20 mg, single dose (2 h)	12	Decreased gall bladder volume by 29%
Gall bladder function	20-80 mg, single dose (2 h)	12	Decreased gall bladder volume by 72%
Chronic anterior uveitis	375 mg; 3×/day × 84 days	32	Eighty-six percent decrease in chronic anterior uveitis
Idiopathic Inflammatory Orbital Pseudotumors	375 mg; 3×/day × 180-660 days	8	Four patients recovered completely One patient showed decrease in swelling, no recurrence
Psoriasis	1% curcumin gel	40	Decreased PhK ² , TRR ³ , parakeratosis, and density of epidermal CD8+ T cells
Colorectal cancer	36-180 mg/day × 120 days	15	Lowered GST
Colorectal cancer	450-3600 mg/day × 120 days	15	Lowered inducible serum PGE2 levels
Irritable bowel syndrome	72-144 mg/day × 56 days	207	Reduced symptoms
Liver metastasis of CRC	450-3600 mg/day × 7 days	12	Low bioavailability
Colorectal cancer	450-3600 mg/day × 7 days	12	Decreased M1G DNA adducts
Cadaveric renal transplantation	480 mg; ×1-2/day × 30 days	43	Improved renal function, reduced neurotoxicity
Tropical pancreatitis	500 mg/day × 42 days	20	Reduction in the erythrocyte MDA levels Increased erythrocyte GSH levels
Ulcerative proctitis	550 mg; × 2-3/day × 60 days	5	Improved symptoms
Crohn's disease	360 mg; ×3/day × 30 days; ×4 for 60 days	5	Improved symptoms
Ulcerative colitis	2000 mg/day × 180 days	89	Low recurrence; improved symptoms
Familial adenomatous polyposis	480 mg; ×3/day × 180 days	5	Decrease in the number of polyps was 60.4% Decrease in the size of polyps was 50.9%
Improves cognitive function	-	1010	Better MMSE score ⁵
Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) ¹	-	24	
Helicobacter pylori infection ²	300 mg/day × 7 days	25	Significant improvement of dyspeptic symptoms

(CYP450) کبدی و در نتیجه تداخل با سایر داروها و افزایش فراهمی زیستی آنها است. جدول زیر تعدادی از انواع مطالعات بالینی انجام شده را در بیماری‌های مختلف نشان می‌دهد.

■ بحث و نتیجه‌گیری

استفاده از یک ترکیب به‌عنوان پیش‌گیری‌کننده شیمیایی (Chemopreventive) بر این اساس استوار است که برای افراد سالم غیر سمی باشد در مصرف خوراکی فراهمی زیستی خوبی داشته باشد، دارای کارایی (Efficacy) بالا، مکانیسم عمل مشخص و هزینه پایینی داشته و برای اکثر افراد جامعه قابل دسترسی باشد. مطالعات مختلف حیوانی و بالینی نشان داده کورکومین عمده ویژگی‌های ذکر شده را دارا می‌باشد. در حال حاضر، مطالعات مختلف بالینی بر روی فرمولاسیون‌های مختلف کورکومین در حال انجام است که هنوز در مراحل اولیه تحقیق به سر می‌برند و در مواردی از قبیل سرطان پانکراس، التهاب بعد از عمل جراحی و ... نتایج اولیه امیدوارکننده بوده است. در نهایت، با وجود شواهد فراوان در تأیید اثرات مفید کورکومین در بیماری‌های مختلف، انجام مطالعات بالینی کنترل شده جهت بررسی اثرات مفید و به ویژه عوارض جانبی و سمی این ترکیب ضروری به نظر می‌رسد.

منابع

1. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30(2):85-94.
2. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as 'Curecumin': from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:787-809.
3. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(1):40-59.
4. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(11):1590-611.
5. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett* 2008; 269(2):199-225.
6. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1967-80.
7. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic. *J Agric Food Chem* 2005; 53:959-63.

