



评论

姜黄素对住院新冠肺炎患者预后的有效性：一项临床试验的系统评价

Amir Vahedian-Azimi¹, Mitra Abbasifard^{2,3,*}, Farshid Rahimi-Bashar⁴, Paul C. Guest⁵, Muhammed Majeed⁶, Asadollah Mohammadi⁷, Maciej Banach^{8,9,*}, Tannaz Jamialahmadi¹⁰和Amirhossein Sahebkar^{11, 12, 13, 14,*}



¹ 伊朗德黑兰Baqiyatallah医科大学护理系创伤研究中心, 邮编: 1435916471; amirvahedian63@gmail.com

² 拉夫桑詹基础医学研究所传染病免疫学研究中心
伊朗Rafsanjan 7718175911医科大学

³ 伊朗拉夫桑詹医科大学医学院Ali-Ibn ABI-Talib医院内科, 拉夫桑詹 7718175911

⁴ 哈马丹医科大学医学院麻醉学和重症监护科
科学, 哈马丹6515917495, 伊朗; fr_rahimibashar@yahoo.com

⁵ 神经蛋白质组学实验室, 生物化学和组织生物学系, 生物研究所, 坎皮纳斯大学 (Unicamp), 坎皮纳斯 13083-862, 巴西; paulcguest@yahoo.com

⁶ 萨宾萨公司, 美国新泽西州东温莎, 邮编08520; mmjd52@hotmail.com

⁷ 细胞和分子研究中心, 健康发展研究所, 库尔德斯坦医科大学, 伊朗Sanandaj 6617713446; asadollah.Mohammadi@muk.ac.ir

⁸ 罗兹医科大学高血压系, 肾脏病学和高血压主席,
93-338罗兹, 波兰

⁹ 心血管研究中心, 杰洛纳戈拉大学, 65-046杰洛纳戈拉, 波兰

¹⁰ 马什哈德医科大学医学院营养系, 马什哈德9177948564, 伊朗; jamiat931@gmail.com

¹¹ 马什哈德医科大学应用生物医学研究中心, 伊朗马什哈德9177948564

¹² 马什哈德医科大学制药技术研究所生物技术研究中心, 伊朗马什哈德91177948954

¹³ 西澳大利亚大学医学院, 澳大利亚珀斯6009

¹⁴ 马什哈德医科大学药学院生物技术系, 马什哈德9177948954, 伊朗

*通信: dr.mabbasifard@gmail.com (M.A.); maciej.banach@icloud.com (M.B.); amir_saheb2000@yahoo.com (A.S.)



引用: Vahedian-Azimi, A.; 阿巴斯法德, M. 拉希米-巴沙尔客人, P.C.; 马吉德, M. 穆罕默迪A.; 巴纳赫, M.; 贾米亚勒阿赫马迪Sahebkar, A. 姜黄素对住院新冠肺炎患者预后的有效性: 临床试验的系统评价。营养素2022, 14, 256。https://doi.org/10.3390/nu14020256

学术编辑: Roberta Masella和 Evelyn Parr

收到: 2021年11月29日

接受: 2022年1月6日

发布时间: 2022年1月7日

出版者注: MDPI在出版地图和机构附属关系的管辖权主张方面保持中立。



版权: ©2022作者所有。被许可方MDPI, 瑞士巴塞尔。本文是根据知识共享署名 (CC BY) 许可协议的条款和条件发布的开放获取文章https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

摘要: 尽管疫苗接种工作正在进行, 但仍迫切需要安全有效的治疗方法来帮助遏制新冠肺炎的衰弱效应。本系统综述旨在研究补充姜黄素治疗对新冠肺炎患者临床结果和炎症相关生物标志物的疗效。我们搜索了PubMed、Scopus、Web of Science、EMBASE、ProQuest和Ovid数据库, 直到2021年6月30日, 以查找评估姜黄素相关化合物对轻度至重度新冠肺炎患者的影响的研究。六项研究表明, 补充姜黄素可显著减少常见症状、住院时间和死亡。此外, 所有这些研究表明, 干预导致细胞因子风暴效应的改善, 而细胞因子风暴效应被认为是严重新冠肺炎病例的驱动力。这被认为是显著的 ($P < 0.05$)。促炎细胞因子如IL-1 β 和IL-6减少, 同时抗炎细胞因子 (包括IL-10、IL-35和TGF- α) 显著增加 ($P < 0.05$)。总之, 这些研究结果表明, 姜黄素通过至少部分恢复促炎/抗炎平衡发挥其有益作用。总之, 补充姜黄素可能为改善新冠肺炎预后提供一种有效且安全的选择。我们强调的一点是, 未来对新冠肺炎的临床研究应该在不同的临床环境中采用更大的患者队列, 并使用姜黄素相关化合物的标准化制剂。

关键词: 新冠肺炎; SARS-CoV-2; 症状; 细胞因子风暴; 姜黄素; 系统评价

1. 介绍

由SARS-CoV-2病毒引起的持续的新冠肺炎疫情在世界上大多数国家引发了多波病例，目前已感染了超过3.4%的全球人口[1]。尽管超过56%的全球人口已经接种了至少一剂新冠疫苗，但仍有大量人群未接种疫苗，这不足以阻止病毒的进一步传播[2]。几种SARS-CoV-2变异体的出现，改变了病毒的特性，如传播性和毒力，使结束或控制大流行的努力变得更加复杂。此外，这些变体中的一些甚至可能能够逃避疫苗的保护作用[3]。即使是感染SARS-CoV-2的无症状个体仍可传播病毒，“长COVID”已成为慢性衰弱性疾病的一个原因[4]。

轻度新冠肺炎的常见症状主要是发热、干咳和疲倦。在中度至重度疾病中，患者可能会出现呼吸困难、胸痛和缺氧，这可能会发展为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、全器官衰竭和死亡[5]。尽管新冠肺炎的发病机制仍在研究中，但宿主免疫反应的改变似乎起着关键作用[5]。感染和病毒复制过程可导致免疫系统激活和促炎介质的分泌，称为“细胞因子风暴”。反过来，这会引起急性炎症、超免疫反应、凝血病和血栓栓塞后遗症，导致对宿主的破坏性影响[6, 7]。

在疫苗能够广泛使用之前，世界仍然需要有效的治疗方法来改善患者的结果并减少新冠肺炎的传播。这包括使用Remdesivir等抗病毒药物破坏病毒复制[8]，使用托珠单抗和地塞米松等抗炎药物减轻细胞因子风暴效应[9]，使用肝素等抗凝剂减少凝血功能障碍和血栓栓塞并发症[10]。此外，几种具有免疫调节特性的营养补充剂和天然产品已被测试为对抗新冠肺炎的潜在治疗佐剂[11]。

天然香料姜黄素最近在治疗涉及免疫系统紊乱和炎症反应的疾病方面受到关注，如新冠肺炎[12–15]。姜黄素和其他类姜黄素是姜黄（*Curcuma longa*）的主要生物活性成分。由于其抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗糖尿病和神经保护特性，它们已在多种文化的传统药物中使用了数千年[16–25]。姜黄素类化合物已获得美国食品和药物管理局（FDA）的批准，这些化合物具有良好的耐受性和安全性[26]。此外，它们已经在针对各种疾病的临床试验中取得了一些成功[27–30]。

在这里，我们对临床试验进行了系统回顾，这些试验评估了补充姜黄素对轻度、中度和重度新冠肺炎患者的各种结果指标的影响，包括症状、死亡率和炎症生物标志物水平。

2. 方法

2.1. 设置和搜索策略

本研究的方案根据系统评价和荟萃分析（PRISMA）声明的首选报告项目进行[31]。我们搜索了PubMed、Scopus、Web of Science、EMBASE、ProQuest和Ovid数据库，直到2021年6月30日，以查找所有研究姜黄素和相关化合物在治疗住院患者轻度至重度新冠肺炎中的作用的研究。此外，搜索Google Scholar（GS）的前30页以查找相关文章。对于搜索策略，使用了以下MESH术语和关键词：“新型冠状病毒”或“新型冠状病毒2019”或“武汉冠状病毒”或“武汉肺炎”或者“Covid-

19”或”SARS-CoV-2”和”姜黄素”或”纳米姜黄素”或”类姜黄素 (curcuminoid) 或”类姜黄素 (curcuminoid) ”。搜索策略的全部细节在补充文件S1中给出。为了进一步确定潜在的相关研究，还回顾了主要文章的参考文献。

2.2. 资格标准

2.2.1. 纳入标准

符合以下所有纳入标准的研究均可入选：(a) 随机或非随机对照试验 (RCT)、随机交叉研究或随机分组试验；(B) 基于呼吸道样本的阳性实时逆转录PCR (实时RT-PCR) 分析，或高度怀疑新冠肺炎的影像学发现 (例如，胸部X光检查中的毛玻璃样)，纳入新冠肺炎患者；(C) 纳入患者的年龄范围为18–85岁；以及 (d) 根据国家诊断和治疗指南，患者患有轻度至重度疾病[32]。

2.2.2. 排除标准

排除以下研究：(a) 纳入孕妇或哺乳期妇女的参与者；(B) 患者对姜黄或姜黄素化合物有过敏史；(C) 患者有严重肾衰竭 (估计肾小球滤过率<30 mL/min)、肝衰竭 (Child-Pugh评分B或C)、心力衰竭 (射血分数<40%)、慢性肺病、活动性恶性肿瘤、自身免疫性疾病、免疫系统损伤 (如人类免疫缺陷病毒)、胆囊结石或活动性胃肠道出血等疾病史；(d) 报告是会议文章、摘要或议定书；(e) 文章以非英语或非波斯语发表。

2.3. 研究选择

文章的选择由两位作者分三步完成。首先，对所有六个科学数据库的产出进行评估，并删除重复的论文。两名研究人员分别按标题和摘要筛选研究，以找出看似相关的文章进行第二次筛选。在此之后，两名研究人员独立检查了其余论文的完整文本，并确定了符合审查纳入和排除标准的研究。两位研究人员之间的分歧通过讨论得到了解决。如果仍然存在分歧，第三位作者将审查该研究并做出最终决定。为了提高评论的质量，使用了一种隐藏期刊和作者姓名的盲法。

2.4. 数据提取

从每项研究中提取的信息包括第一作者的姓名、研究年份、国家、干预组和对照组中纳入的患者人数、年龄 (平均值)、男性 (%)、研究类型、干预和主要发现。

2.5. 质量鉴定

纳入文献的方法学质量由两位作者使用随机对照试验的Jadad评定量表独立评估[33]。该量表是一个三项、有效且可靠的评分工具，侧重于相关研究的随机化、盲法和退出/退出。使用这种方法，研究的总分为0至5分，5分为最高分，3分为高质量。研究人员之间的分歧如上所述得到了解决。

3. 结果

3.1. 搜索结果

搜索策略总共产生了141篇候选文章。在根据筛选的标题和摘要删除重复和不相关的研究后，保留了78篇文章。通过全文评估筛选，72条记录因不符合CRI-

≥

3. 结果

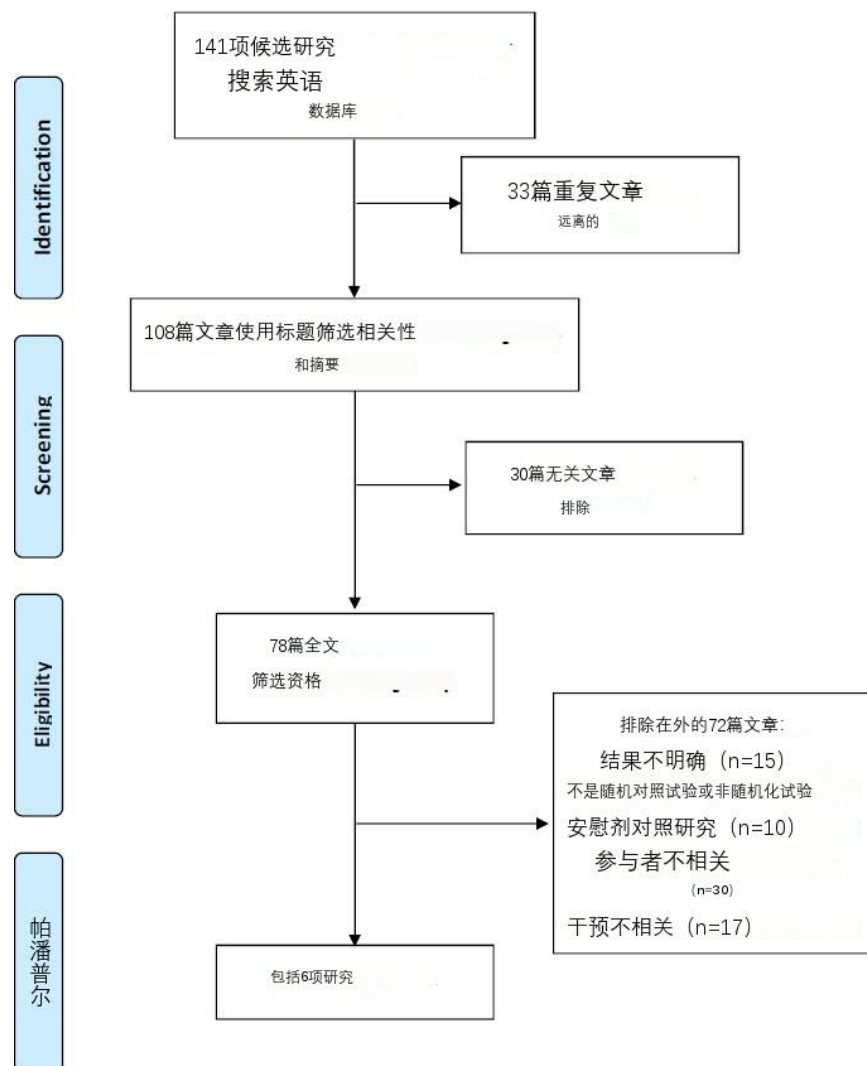
3.1. 搜索结果

第4页,

营养素2022, 14, 256
共14页

搜索策略总共产生了141篇候选文章。删除重复项后

以及基于筛选标题和摘要的不相关研究,保留了78篇文章。通过全文评估进行筛选,排除了72个记录,因为它们不符合sEhR)IA里特EIAE, .XtCLhU)D不包括A露R克莱斯ICLESaE, I128)H)ADU)N)LeROUTC西帕0aMEoS联合技术公司=m1hEy15W),ERhE)NOwT R00C)TSosURDIES (sN图=迪迪1115) 0128)), hEyDIDN)OT InLuD (FT132) ERELEVAN)TP (FT115) ART ((0aRuH3E0Y), DoIDr-tNh0tyUdSiEdAnRoE) Et)LeRVvAeNnF166)NnE(RwE=N, IO7n). (NF=n1a7 (Ft175)) (Ft176) (Ft177) F (Tt178) inix全部u, LLS-It)X前Ft)LaL-rTt》EixceASRsICELEReW在中EcRLeuIN (F163) CdLudnEDTHIenSTH图EdSyu[D3Y4-[34] (3F9伊格(FRieGur-E 1) heTCHeaCrHaAcR特CTERiCTICOSfOTHFeTH东南ESSE图STduid埃斯IESraERE美国大兵GvIevnEN在中INTbAB198) LE1i.TThheESStTuUdDiIESSbBY AH-MmADdIE, , tA, (Ft228) L.[3344]]ANDdSSABERr-MmOOGgHhAMmEtAL. ([3355])WwERrEFfRrOoMmTtH (F247) E (F231) M (F244) A (F228) S (F251) H (F247) H) DdUUNIVvERrSITtYyOoFfMmEDdI230) CALS240) CIENCES。TTh他EeUuSsEdDdIiSf259)NnCCTTsF232)U乌德YyFfOoRrMm妈TTSWwI它HhDdIiFffEeRrEeN新台币OoUuTtPpUuTtSsFfRrOoMmTtHhEeSsAaMmEe cCLLiInNiIcCaALtrrI (FT207) AaLl (I0RRCCT20020000 (FT274) 440, 99NON1) !).ThTehSsuSD图YdBYy VYALVIZaA!D伊兹EahdeehAL等[3h6!A3N6D]tTwUpO-sI图SLPiYe)AbHyMTaashmPriaSte)AlLi[e]7E3A8SumEdEADsI!rEe)RdEndtieFFNe))DrPnOt)Ine)MPhSEfS:A:M:E:)T:R:)AL-:Th:)e:)T:A:B:R:It. 351)H319)T320)A321))B322)R323)UN324)IVER325)SIT321))Y326)O327)328)M329)ED330)I331)A332)L330)S321)336) (I337)R338)T325)B339)Z340)M341)E339)D342)R343)E344)C345)I343) 3344) 9343) 8346) 1 (FT 347) 314 (FT 348)) T 349) The350)C (FL 351) L (FL 332) I327)I328)C329)AL S336)352) U353)D326)Y354) (CCTrRI/220)02)20)0/0550 “/” 2 “0 (“ (5”) 2cS阿尔A;ReRdIEduU[329) Se0利ELbyBPY噢aWreRaE1.A湖。9[3:9]MInM哈A.H.A嘘ATR,TIA, (F326) I (F351) N (F328)



PRISMA (PREERRedReP0396) R402) TINGITEMSORSYSTEMATICREIEWSANDMETA-A404) NaLYSI (FT407) s) FLOWCHART DEtaAI1LINgth HED423) IS (P0428) SON0428) SCREENF422) ANDEXCUDE

表1。研究的特点包括。

提及。	研究类型	样本量		年龄（平均值）	男的 (%)	干预*	结论	质量 评估
		干预	控制					
艾哈迈迪, 伊朗, 2020 年 [34]	随机三盲安慰剂对照 临床试验 [IRCT20200408046990N1]\n 治疗时间: 2周 随访: 治疗后2周	30轻度至 中度 新冠肺炎患者	27轻度至中度 新冠肺炎患者	43.15 ± 11.58	58.3%	西那姜黄素®软凝胶40毫克 - 干预组每天早餐后和晚餐后各服 用2粒软胶囊, 持续2周。 - 安慰剂软凝胶由同一公司制备, 外观相同, 含有除姜黄素外的 所有药物软凝胶成分, 剂量相 同（每日2次, 饭后2次）。	姜黄素治疗的积极效果。 治疗组除咽痛外的所有症状 均较快缓解, 差异显著的是 寒战、咳嗽和嗅觉/味觉障碍。 两周后, 治疗组的血清CRP水 平较低, 而干预组的淋巴细 胞计数明显较高	5
Sabermoghadd am, 伊朗, 2020年[35]	开放标签非随 机 安慰剂对照临床试验 [IRCT20200408046990N1]\n 治疗时间: 2周 随访: 治疗后2周	21轻度至 中度 新冠肺炎患者	20轻度至中度 新冠肺炎患者	55.9 ± 15.16	65.9%	- 西那姜黄素®软凝胶40毫克 - 干预组每天早餐后服用2粒软 胶囊, 晚餐后服用2粒软胶囊, 持续2周。 - 对照组每天饭后两次服用2片 软凝胶安慰剂	姜黄素治疗的积极效果。 干预组的症状缓解明显更快。 治疗组补充O ₂ 的使用时间和住 院时间也较短	3
						- 西那姜黄素®软凝胶40毫克 - 干预组给予160mg纳米姜黄素, 每日4粒, 每粒40mg。 14天。 - 对照组接受安慰剂胶囊+	姜黄素治疗的积极效果。 纳米姜黄素, 作为抗 炎药 草药为基础的代理, 可能能 够调节增加的速度 炎性细胞因子 (尤其是IL-1β和IL-6 mRNA表达和细胞因子分泌), 这可能导致临床表现和总体 恢复的改善。	3
						两组均接受: 每隔一天皮下 注射300μg倍他隆, 直至第5 天, 每8小时服用8 mg溴己新 片剂, 以及阿托伐他汀 每日40毫克。		
瓦利扎德, 伊 朗, 2020 年 [36]	随机、双盲、安慰剂对照 临床试验 [IR. TBZMED. REC. 1398. 1314] 治疗时间: 2周	20新冠肺炎 病人	40名健康受试者 + 病人	51.5 ± 8.2	76.2%			

表1。续。

提及。	研究类型	样本量		年龄（平均值）	男的 （%）	干预*	结论	质量 评估
		干预	控制					
2020年，伊朗塔赫马塞比[37]	随机、双盲、安慰剂对照 临床试验 [IR. TBZMED. REC. 1398. 1314] 治疗时间：3周	40名轻度和重度新冠肺炎患者	40轻度和重度新冠肺炎患者 + 40名健康受试者	54.2 ± 9.1	60%	Sinacurcumin® (EXIR Nano) 80 mg-干预组接受80 mg胶囊2粒每天次数（每12小时）21天。 - 安慰剂组服用安慰剂胶囊，每日两次（每12小时一次），共21天	姜黄素降低了Th17细胞的频率和相关炎症因子。 轻度和重度新冠肺炎患者。因此，它可以被认为是改善患者炎症的潜在调节化合物在轻度和重度新冠肺炎患者中，	5
2021年，伊朗塔赫马塞比[38]	随机、双盲、安慰剂对照 临床试验 [IR. TBZMED. REC. 1398. 1314] 治疗时间：3周	40名轻度和重度新冠肺炎患者	40名轻度和重度新冠肺炎患者 + 40名健康受试者	54.2 ± 9.1	60%	- 西那姜黄素® (EXIR Nano) 80 mg - 干预组服用80mg胶囊，每日两次（每12小时一次），共21天。 - 安慰剂组服用安慰剂胶囊，每日两次（每12小时一次），共21天	纳米姜黄素上调Treg细胞的频率， FOXP3的表达水平， IL-10、IL-35和TGF-β，如治疗组血清细胞因子水平明显下降。	4
帕瓦尔，印度，2020 [39]	随机双盲安慰剂对照 临床试验 [CTRI/2020/05/025482] 治疗时间：2周	70轻度至重度新冠肺炎患者；轻度 (n=30) 中度 (n=25)，重度 (n=15) -轻度： (SpO2>94%) -中等： (SpO2, 介于90–94%之间) -严重： (SpO2<90%)	70轻度至重度新冠肺炎患者；轻度 (n=30)、中度 (n=25) 和重度 (n=15)	范围 (18–85)	70.7%	- 姜黄素与胡椒碱合用 - 干预组接受姜黄素 (252 mg) 复合物® (Samidirect, 印度) 饮食和 (2.5 mg) Bioperine® (Samidirect, 印度)，每天两次 - 自入院之日起14天。对照组接受一剂益生菌 (Nutrolin B Plus, 含有乳酸菌和维生素B; ciplamed) 一天两次 14天。	姜黄素治疗的积极效果。显示早期症状恢复并可以 大幅降低在干预组中观察到的中度至重度症状患者的住院时间和较少的死亡	5

*在所有试验中，患者接受了基于国家新冠肺炎指南的标准护理。表中列出了调查干预措施。

3.2. 质量评估

五篇描述随机、双盲、安慰剂对照临床研究的论文[34, 36–39]和一篇非随机安慰剂对照研究[35]使用Jadad评定量表[33]进行评估。所有这些研究都具有良好的质量(得分3), 其中三项研究的最高得分为5[34, 37, 39]。补充文件S2中给出了使用Jadad评定量表将纳入研究进行方法学质量评估的全部细节。

3.3. 姜黄素治疗新冠肺炎临床表现的疗效

在所有六项研究中, 比较了姜黄素干预组和安慰剂对照组之间与新冠肺炎感染相关的各种症状的缓解时间[34–39]。在所有研究中, 与对照治疗相比, 口服姜黄素治疗导致所有与新冠肺炎相关的症状更快消失。在Ahmadi等人的研究中, 与对照组相比, 干预组的咳嗽($P=0.043$)、寒战($P=0.013$)、肌痛($P=0.043$)、味觉和嗅觉障碍($P=0.032$)症状减轻, 淋巴细胞计数增加($P<0.05$)。[34] (表1和2)。同样, Saber-Moghadam等人[35]研究发现, 与对照组相比, 治疗组的发热($p=0.047$)、咳嗽($p=0.002$)、呼吸急促($P=0.031$)、寒战($P=0.004$)和肌痛($P=1.009$)症状的缓解时间显著缩短, 淋巴细胞计数显著增加($P\leq 0.048$)。此外, 与对照组相比, 治疗组在1周后($P=0.022$)和出院时($P<0.001$)的血氧饱和度(SpO_2)显著升高。与此一致的是, Alizadeh等人结果显示, 纳米姜黄素治疗可显著减少大多数临床表现, 包括发热($P<0.0001$)、咳嗽($P<0.0001$)和呼吸短促($P<0.0001$) [36]。在Tahmasebi等人的两项研究中, [37, 38], 纳米姜黄素治疗导致发热显著改善($p<0.05$), 与安慰剂组相比, 纳米姜黄素治疗组的咳嗽和呼吸困难 (表1和2)。此外, Pawar等人发现与安慰剂组相比, 姜黄素/胡椒碱治疗组的呼吸困难、肺纤维化和住院时间显著减少($P<0.05$) [39] (表1和2)。

3.4. 姜黄素治疗对新冠肺炎患者死亡率的影响

4项研究报告了死亡率, 共包括214名参与者。同样, Valizadeh等人结果发现, 姜黄素组的死亡率在干预组中为4/20, 在安慰剂组中为8/20 [36]。在Tahmasebi等人对轻度患者的研究中, 姜黄素组的死亡率为0/20, 安慰剂组的死亡率为1/20 [37]。同一研究显示, 在重症患者中, 干预组的死亡率为1/20, 安慰剂组为5/20。Tahmasebi等人的第二项研究[38]显示, 与安慰剂组相比, 姜黄素组在轻度和重度新冠肺炎中的死亡率显著降低($p<0.05$)。最后, 由Pawar等人进行的随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究。轻度干预组和中度干预组无死亡[39]。然而, 轻度对照组30例中死亡1例, 中度对照组25例中死亡5例。此外, 重度干预组15例患者中有2例死亡, 而重度对照组15例患者中有5例死亡 (表1和2)。

表2。纳入研究的主要临床和实验室发现。

	Saber-Moghaddam等人[35]			瓦利扎德等人[36]			Ahmadi等人[34]			Tahmasebi等人[37]姜黄素			Tahmasebi等人[38]			Pawar S等人[39]		
	安慰剂	P值	姜黄素	安慰剂	P值	姜黄素	安慰剂	P值	姜黄素	安慰剂	p- 值	姜黄素	安慰剂	P值	姜黄素	安慰剂	P值	
发热 (° C) <37	0.62 ± 0.74	1.15 ± 1.35	0.047	37.5%	66.7%	<0.0001	2.86 ± 1.65	3.6 ± 3.3	0.373	轻度 (0) 重度 (10%)	轻度 (30%) 严重 (39.6%)	< 1.05	轻度 (0) 重度 (10%)	轻度 (30%) 严重 (39.6%)	<0.05	80.0%	60.0%	NS
氧饱和度水平%	94.33 ± 4.01	74.28 ± 22.1	0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肌痛, n (%)	1.9 ± 0.83	3.44 ± 1.33	0.009	-	-	-	3.08 ± 2.75	4.38 ± 3.01	0.043	-	-	-	-	-	-	20.0%	33.3%	NS
咳嗽, n (%)	1.62 ± 0.8	3.89 ± 1.54	0.002	12.5%	50%	<0.0001	4.84 ± 4.29	6.96 ± 3.87	0.043	轻度 (5%) 严重 (10%)	轻度 (20%) 严重 (47%)	< 1.05	轻度 (5%) 严重 (10%)	轻度 (20%) 严重 (47%)	<0.05	73.3%	73.3%	NS
冷颤, n (%)	1.14 ± 1.31	2.55 ± 1.57	0.004	-	-	-	1.93 ± 0.46	2.6 ± 0.99	0.013	-	-	-	-	-	-	-	-	NS
呼吸困难	1.14 ± 0.85	1.85 ± 1.39	0.031	6.25%	8.33%	<0.0001	8.37 ± 3.92	8.62 ± 2.88	0.887	轻度 (1%) 严重 (5%)	轻度 (5.2%) 严重 (15%)	<0.05	轻度 (1%) 严重 (5%)	轻度 (5.2%) 严重 (15%)	<0.05	40.0%	80.0%	<0.05
嗅觉和味觉	1.62 ± 1.07	1.44 ± 1.59	0.769	-	-	-	3.56 ± 2.01	5.14 ± 3.37	0.032	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺纤维化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.3%	93.3%	<0.05
住院天数 (天)	5.05 ± 1.36	9.15 ± 4.28	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80.0%	33.3%	<0.05
淋巴细胞计数	18.76 ± 6.75	11.99 ± 6.01	0.048	35%	75%	<0.0001	5.440 ± 62.22	2.198 ± 948	0.05	轻度 (45%)	轻度 (52%)	<0.05	轻度 (45%)	轻度 (52%)	<0.05	-	-	-
血清TNF-α (PG/ml)	-	-	-	* 0.94 ± 0.41	1.09 ± 0.24	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清IL-1β (PG/ml)	-	-	-	* 0.56 ± 0.31	1.16 ± 0.27	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清IL-6 (PG/ml)	-	-	-	* 0.58 ± 0.25	1.15 ± 0.32	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清IL-10 (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 46.1 ± 20.8 S: 38.2 ± 18.2	M:43 ± 16.6 S:19.21 ± 9.4	0.0094 0.0009	-	-	-
血清IL-17 (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 0.69 ± 0.21 S: 0.76 ± 0.11	M: 0.92 ± 0.1 S: 0.95 ± 0.1	NS NS	-----					
血清IL-18 (PG/ml)	-	-	-	* 0.93 ± 0.35	1.07 ± 0.35	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清IL-21 (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M:0.54 ± 0.31 S: 0.87 ± 0.18	M: 1.01 ± 0.16 S: 0.94 ± 0.11	0.02 NS	-	-	-	-	-	-
血清IL-23 (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 0.79 ± 0.23 S: 0.82 ± 0.21	M: 0.91 ± 0.15 S: 0.97 ± 0.1	NS NS	-----					
血清IL-35 (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 718.6 ± 473 S: 225.5 ± 118.3	M:526.6 ± 398 S: 182.9 ± 97.4	>0.05 >0.05	---		
血清TGF-β (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M:64.8 ± 32.7 S: 87.7 ± 50.3	M:61.7 ± 27.3 S:66.9 ± 54.44	>0.05 >0.05	---		
血清GM-CSF (PG/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 0.45 ± 0.23 S: 0.77 ± 0.15	M: 0.98 ± 0.15 S: 0.98 ± 0.12	0.02 NS	-----					
辅助性T细胞17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 2.68 ± 1.04 S: 3.26 ± 1.11	M: 4.25 ± 1.54 S: 4.98 ± 1.53	<0.001 <0.001	-----					
RORvt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M: 0.67 ± 0.18 S: 0.87 ± 0.14	M: 1.18 ± 0.13 S: 1.03 ± 0.13	0.002 NS	-----					
死亡率	-	-	-	4/20 (20%)	8/20 (40%)	编号	-	-	-	轻度0/20, 重度1/20 (5%)	轻度1/20 (5%) 5/20 (25%) 英寸非常严重的	<0.0001	轻度0/20, 重度1/20 (5%)	轻度1/20 (5%) 5/20 (25%) 英寸非常严重的	<0.0001	轻度0/30, 中度0/25, 中度2/15 (13.4%) 。 在严重的	1/30 (3.4%) 轻度5/25 (8%) , 中度5/15 (33.4%) 。 在严重的	编

NR: 未报告, NS: 不显著, *根据实时PCR; 粗体表示显著的p值。

3.5. 姜黄素治疗对mRNA表达和促炎细胞因子分泌的影响

Valizadeh等人的研究[36]显示,与健康对照组相比,新冠肺炎患者白细胞介素(IL)-1 β 、IL6、TNF α 和IL18的mRNA表达和分泌显著增加。基于实时PCR,与对照组相比,干预组中IL6 ($P<0.0001$)和IL1 β ($P<0.0001$)的表达和分泌显著降低。然而,干预对IL18mRNA表达和TNF α 浓度没有显著影响。此外,ELISA评估显示相似的结果,干预组和对照组之间IL1 β ($p=0.0004$)和IL6 ($p<0.0001$)显著降低,IL18或TNF α 水平无显著差异(表1和2)。

3.6. 姜黄素治疗对辅助性T细胞(Th) 17细胞频率及Th17细胞相关因子mRNA表达的影响

Tahmasebi等人的研究分析了ICU收治的40名重症新冠肺炎患者和40名轻度新冠肺炎患者[37]。他们发现,与安慰剂治疗组相比,纳米姜黄素治疗组的轻度($P=0.0001$)和重度($P<0.0001$)患者的Th17介导因子的mRNA水平在干预后存在显著差异。此外,RAR相关的孤儿受体 γ T ($P=0.002$)、IL-21 ($P=0.020$)和GM-CSF ($P=0.002$)在轻度患者中显著降低,而在重度组中这些因素均无显著变化(表1和2)。

3.7. 姜黄素治疗对调节性T细胞(Treg)频率和Treg转录因子叉头框P3基因表达的影响

Tahmasebi等人进行的第二项临床研究评估了姜黄素对80例重度($n=40$)或轻度($n=40$)新冠肺炎患者的疗效[38]。在干预组和安慰剂组中,使用ELISA测定轻度和重度感染患者血清样本中Treg细胞的频率、转录因子Treg叉头框P3(Foxp3)和细胞因子(IL-10、IL-35和TGF- β)的基因表达以及血清细胞因子水平。在轻度患者中,与治疗前相比,姜黄素治疗导致血清IL-10 ($P=0.016$)、IL-35 ($P=0.011$)和TGF- β 水平显著升高。在安慰剂组中,这些因素中的任何一个都没有显著变化。同时,TGF- β 和IL-35的分泌水平无显著差异(718.6473 vs. 526.6398, $P>0.05$)。在纳米姜黄素组和安慰剂组中,在治疗期后。在严重病例中,与治疗前相比,纳米姜黄素治疗后纳米姜黄素组的血清IL-10 ($P=0.0018$)、IL-35 ($P=0.0013$)和TGF- β 水平显著升高。此外,与安慰剂治疗组相比,纳米姜黄素治疗组的IL-10水平显著增加($P=0.0009$),而安慰剂组治疗后与治疗前相比,IL-10、IL-35 ($P=0.581$)和TGF- β 水平无显著差异。此外,在纳米姜黄素治疗组和安慰剂治疗组之间未发现血清IL-35或TGF- β 水平的显著差异(表1和2)。

没有一项研究报告了姜黄素治疗的副作用。因此,无法对此进行分析。

4. 讨论

这是第一篇系统综述,以证明补充姜黄素治疗在轻度、中度和重度新冠肺炎患者组中改善一般SARS-CoV-2感染症状和死亡率结果的有效性。益处包括几种常见新冠肺炎症状的缓解时间缩短,包括咳嗽、寒战、肌痛、呼吸急促、嗅觉丧失和淋巴细胞计数改善。此外,姜黄素治疗降低了一些(但不是全部)参与细胞因子风暴效应的促炎细胞因子的mRNA表达和分泌[36]。

Tahmasebi等人的研究显示了与细胞因子风暴相关的其他参数的变化，包括轻度和重度新冠肺炎患者中姜黄素干预组的Th17细胞数量、Th17细胞相关因子和Th17细胞相关细胞因子的减少[37]。从另一个角度来看，Tahmasebi等人的第二项研究。结果显示，姜黄素治疗导致抗炎因子的变化，包括抑制性Treg细胞的频率增加，转录因子Foxp3、IL10、IL35和TGF- β 水平升高，以及抗炎细胞因子的分泌增加[38]。这一点很重要，因为先前的研究已经证明，新冠肺炎中抗炎途径的这些成分水平降低[40–43]。因此，姜黄素治疗后这些参数水平的增加可能表明促炎和抗炎途径之间平衡的恢复。对于轻度至重度新冠肺炎患者，干预组的死亡率明显低于对照组。

SARS-CoV2感染的特征是免疫系统失衡，Th1和Th17细胞过度活化，促炎细胞因子产生增加[44, 45]。这些影响可导致细胞因子风暴，这与更严重的新冠肺炎结局和死亡率增加有关[46–49]。值得注意的是，Valizadeh等人的研究显示纳米姜黄素制剂有效调节新冠肺炎患者的炎性细胞因子[36]。这些结果与其他研究的结果一致，这些研究测试了纳米姜黄素对Th17细胞介导的炎症在其他疾病中的作用，这些疾病以过度炎症或自身免疫反应为特征，如多发性硬化症[50, 51]、类风湿性关节炎[52, 53]和阿尔茨海默病[54–56]。也有越来越多的证据表明，姜黄素治疗可以调节由炎性细胞因子过度产生引起的细胞因子级联反应和细胞因子风暴[57, 58]。

这种特性似乎是通过抑制核因子(NF)- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导而发生的，其驱动细胞因子的产生[15, 59, 60]。

另一方面，抗炎Treg细胞的表达由多种转录因子驱动，包括Foxp3、GATA3、E4BP4和MAF[61, 62]。在Tahmasebi等人的研究中，作者发现Foxp3转录因子的表达增加与抗炎细胞因子(如IL-10)的产生增加有关[38]。尽管免疫应答负责宿主对各种病原体(如病毒)的防御，但促炎级联反应的过度应答可导致对宿主的严重损害。

在这里，我们已经证明，姜黄素治疗——作为一种辅助疗法——有助于恢复促炎和抗炎途径之间的平衡，同时，减少常见新冠肺炎症状的持续存在并降低死亡率。总之，这些发现支持姜黄素制剂作为辅助治疗，以减少新冠肺炎患者的过度炎症效应，并改善患者的预后。然而，姜黄素在临床应用中尚未作为单一药物治疗，主要是由于其药代动力学的局限性。天然形式的姜黄素生物利用度较低，在血液和肠外组织中的浓度较低或检测不到，这是由于其吸收较差、化学不稳定、代谢迅速和全身消除迅速[63, 64]。然而，姜黄素的类似物和制剂如佐剂、纳米颗粒、脂质体、胶束磷脂复合物已用于提高其生物利用度[63]。

在解释这些结果时，应考虑几个限制。首先，研究的数量很少，只有六篇论文来自三个不同的临床试验。其次，测试了不同的姜黄素制剂，这不允许在研究中进行直接比较。其中五项研究使用了两种不同剂量的西那姜黄素(40 mg胶囊，每日四次，持续两周[34–36]；和80mg胶囊，每日两次，持续三周[37, 38])，其中一人使用片剂形式的姜黄素(525mg)-胡椒碱(2.5mg)组合，每日给药两次[39]。此外，安慰剂组和姜黄素补充组之间的死亡率差异需要进一步的试验，并在逐个研究的基础上进行审查，以确定其他潜在的

调查结果的因素。然而，考虑到关键人口统计学变量、疾病严重程度和剂量方案的充分对照研究将解决这一问题。因此，进一步的研究应该解决最有效的剂量问题，以最大限度地减少潜在的副作用，并考虑人口统计学因素和疾病严重程度的影响。这些研究应包括标准化配方和剂量方案，以便对结果进行直接比较。

5. 结论

这篇综述确定了六项研究，这些研究表明，在不同疾病严重程度的新冠肺炎患者中，使用不同姜黄素制剂的辅助治疗可减少典型症状、住院时间和死亡。同时，姜黄素治疗通过减少促炎因子和刺激抗炎途径改善了细胞因子风暴的表现。因此，这些研究结果表明，姜黄素治疗可能通过恢复促炎和抗炎平衡来缓解新冠肺炎症状。此外，Pawar等人的研究表明补充姜黄素-胡椒碱可减少新冠肺炎感染恢复后的血栓栓塞事件[39]。考虑到剂量递增研究已证明姜黄素给药长达三个月的安全性[65]，我们建议，应在住院期间和住院后以及疫苗接种后阶段对这种天然化合物作为补充剂的治疗进行评估，以降低血栓栓塞事件的风险。然而，我们强调的一点是，未来对新冠肺炎的循证临床研究应采用标准化和充分表征的姜黄素相关化合物制剂。此外，需要在门诊、住院和COVID-19后环境中使用更大的患者队列进行进一步研究，以确定补充姜黄素是否是改善COVID-19疾病结果的有效和安全的选项。

补充材料：以下证明材料可从以下网址下载：<https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14020256/s1>，补充文件S1。搜索策略的详细信息；补充文件S2。随机对照试验的方法学质量评估包括使用Jadad评定量表的研究。

作者贡献：A. V. -A.，A. S. 和M. B. 构思了这项研究。P. C. G.、A. V. -A.、F. R. -B. 和A. M. 编写了原始草案。M. A.、M. M.、T. J.、M. B. 和A. S. 修订了原草案。所有作者都已阅读并同意手稿的出版版本。

资金：本研究未收到任何资金。**机构审查委员会声明：**不适用。

知情同意声明：不适用。

数据可用性声明：不适用。

利益冲突：MM是Sami-Sabinsa集团公司的创始人。MB—演讲局：雅培/迈兰、雅培血管、阿特维斯、AKCEA、安进、BioFarm、KRKA、默沙东、Polpharma、赛诺菲安万特、施维雅和Valeant；Abbott Vascular、Akcea、Amgen、Daichii Sankyo、Esperion、Freia Pharmaceuticals、Lilly、MSD、Polfarmex、Resverlogix、Sanofi-Aventis的顾问；赛诺菲和Valeant的资助。Zr收到了赛诺菲-安万特和诺华的酬金。

参考文献

1. 约翰霍普金斯冠状病毒资源中心。新冠肺炎仪表板。2021。在线提供：<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>（2021年12月16日访问）。
2. 我们的数据世界。冠状病毒（COVID-19）疫苗。2021。在线提供：<https://ourworldindata.org/covid-接种疫苗>（2021年12月16日访问）。
3. 努里，M. Nejadghaderi公司；阿尔希，S. 卡森-恰赫胡德安萨林，K. 科拉希；Safiri，S. BNT162B2和mRNA-1273疫苗诱导的抗严重急性呼吸综合征-CoV-2变异的中和抗体的效力：体外研究的系统综述。修订版Med. 维罗尔。2021，E2277，先于印刷在线。[\[交叉引用\]](#) [\[公共医学\]](#)