

- Chinese patients with congenital cardiac septal defects [J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(1): 85-89.
- [20] PU W T, ISHIWATA T, JURASZEK A L, et al. GATA4 is a dosage-sensitive regulator of cardiac morphogenesis [J]. *Dev Biol*, 2004, 275(1): 235-244.
- [21] EPSTEIN J A, PARMACEK M S. Recent advances in cardiac development with therapeutic implications for adult cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2005, 112(4): 592-597.
- [22] LUUBE, TESSIER S N, DUFORD D L, et al. The regulation of troponins I, C and ANP by GATA4 and Nkx2-5 in heart of hibernating thirteen-lined ground squirrels, *Ictidomys tridecemlineatus* [J]. *PLoS one*, 2015, 10(2): e0117747.
- [23] YANG Y Q, GHARIBEH L, LI R G, et al. GATA4 loss-of-function mutations underlie familial tetralogy of fallot [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(12): 1662-1671.
- [24] WANG J, FANG M, LIU X Y, et al. A novel GATA4 mutation responsible for congenital ventricular septal defects [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4): 557-564.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2017-01-04 修回日期:2017-04-13)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 05. 020

• 综述 •

儿童结核性脑膜炎并发脑积水的治疗进展

欧少苹 综述,陈军华 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725. 1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)05-0061-04

Therapy Progress of Tuberculous Meningitis with Hydrocephalus in Children

Ou Shaoping, Chen Junhua (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是可引起儿童死亡的结核病型,其病死率高,幸存者往往遗留神经系统后遗症。结核性脑膜炎并发脑积水(tuberculous meningitis hydrocephalus, TBMH)是儿童 TBM 最常见的并发症,发生率达 85%,严重性高于成人,常发生在病程第 4~6 周,但也可发生在疾病早期阶段^[1],并且是导致 TBM 不良预后的一个重要因素。目前 TBM 的治疗,特别是儿童 TBM,尚无统一标准。由于结核感染与脑积水同时存在,使 TBMH 的治疗更加困难。对于儿科医师及神经外科医师来说,仍具有挑战。本文将对儿童结核性脑膜炎并发脑积水的治疗进展进行综述。

1 内科药物治疗

目前药物治疗是 TBM 并发交通性脑积水的首选治疗方式。有文献报道,通过药物治疗,70%~92% 的交通性脑积水可以得到改善^[2]。

1.1 脱水治疗药物

脑积水可导致颅内高压。甘露醇是一种高渗性脱水剂,是目前最常用、最有效的降颅压药物,起效快、作用强,可使颅内压降低 40%~60%^[3],但使用 3~5 d 后易发生反跳现象,降颅压效果降低,且单用剂量大,易引起肾功能损害和电解质紊乱。许光芬^[4]认为,在改善颅内高压症状、减轻脑积水方面,甘露醇与甘油果糖联合交替使用治疗小儿 TBMH 的效果明显优于单用甘露醇。甘油果糖也是高渗溶液,在体内代谢产生 CO₂ 和水,配方中含有一定

量的氯化钠,故不会增加肾脏负担、引起电解质丢失,且不会引起反跳现象。因此,甘露醇同甘油果糖联合使用,既可迅速降低颅内压、改善症状,又可减轻肾脏负担,减少电解质紊乱以及单用甘露醇时所引起的反跳现象。

1.2 减少脑脊液分泌药物

乙酰唑胺是一种利尿剂,是目前药物治疗脑积水的一线药物,它是通过抑制碳酸酐酶活性来减少脑脊液产生。动物试验表明,乙酰唑胺可使脑脊液分泌减少 46%~50%^[5]。另一种利尿剂呋塞米(速尿)也可抑制脑脊液生成,还可抑制钠离子进入脑皮质和脑脊液,减轻脑水肿,其脱水降颅压作用起效快,但持续时间短,仅维持 1~2 h,所以单用呋塞米无法达到 24 h 持续脱水降颅压的效果(若 q 2 h 使用可导致严重脱水后果),且易引起水电解质平衡紊乱。故目前多提倡乙酰唑胺与呋塞米联合使用,可通过降低脑脊液生成率来降低颅内压。有文献^[6]表明,TBM 合并交通性脑积水患儿给予乙酰唑胺[100 mg/(kg·d)]和速尿[1 mg/(kg·d)],每次 6~8 h,经过 1 个月的治疗后,80% 的患儿颅内压可恢复正常。

1.3 抗结核药物

与肺结核不同,TBM 的抗结核治疗原则来自于观察性研究和临床经验,而不是来自于对照试验^[7]。目前很少有研究数据可以用来指导临床医师治疗儿童 TBM。目前的 TBM 治疗方案是从肺结核的治疗方案演变而来,推荐方案为强化阶段予以 4 种抗结核药物治疗,若治疗效果良好,随后给予 2 种抗结核药物巩固治疗。由于 TBM 病变

部位的特殊性,选择抗结核药物时需考虑它们对血脑屏障的渗透作用。

目前推荐治疗儿童 TBM 的一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素或乙胺丁醇。其中异烟肼可迅速透过血脑屏障,且具有较强的早期杀菌活性;利福平进入脑脊液较少,脑脊液浓度最多约为血浆的 30%,但是利福平耐药 TBM 的高病死率决定了它在化疗方案中的重要地位^[8];吡嗪酰胺口服吸收好,脑脊液浓度高,虽然其早期杀菌活性低,但治疗一段时间后,它与异烟肼、利福平具有同等疗效^[9];第 4 种抗结核药物可选用乙胺丁醇或链霉素,但哪种疗效更好,目前并没有对照研究提供循证依据。因此,临床一般选用乙胺丁醇,虽然乙胺丁醇透过血脑屏障有限,杀菌作用较弱,但是它可减少其他抗结核药物耐药性的发生率^[10]。但由于乙胺丁醇及链霉素透过血脑屏障能力均差,且均具有严重不良反应,特别是对于肾功能损害的患者。因此,南非一些研究者主张使用乙硫异烟胺,它既可以透过正常的血脑屏障,又可以透过炎症的血脑屏障,并且比链霉素或乙胺丁醇安全^[7]。目前,关于小儿 TBM 最佳的抗结核疗程仍不明确,尚无随机对照试验可作为参考。考虑到疾病严重程度不确定、中枢神经系统药物浓度、未发现的药物耐药性、患儿依从性等方面的问题,多数学者建议 TBM 疗程至少 12 个月^[8]。2014 年 WHO 儿童结核病管理指南^[11]也推荐 TBM 治疗总疗程为 12 个月。2015 年 11 月意大利儿童结核病研究组制定的小儿结核病一线治疗建议中推荐 TBM 化疗方案为 4 种药物治疗 2 个月,然后异烟肼和利福平治疗 9~12 个月^[12]。

耐多药结核病 (multi-drug resistance tuberculosis, MDR-TB) 被定义为对异烟肼及利福平同时产生耐药性的结核病。目前,MDR-TB 患者数量正在增加。2015 年 WHO 全球结核病报告^[13]显示,估计 2014 年全球有 MDR-TB 新发病例 48 万人,其中死亡病例约 19 万人。耐药结核病形势依然严峻。Jenkins H E 等^[14]认为,许多儿童结核病和耐药结核病未被发现,所以实际情况可能更为严重,他们估计在 2010 年大约 999 792 例儿童发生耐药,其中 MDR-TB 31 948 例。而 MDR-TB 的有效治疗首先应建立在正确诊断药物敏感性试验耐药模式的基础上,但这在儿童并不常见。目前大多数儿童治疗指南^[15]建议:结核患儿若对异烟肼和利福平只有一种药物耐药,可用氟喹诺酮类药物取代耐药药物,留下未耐药药物加上一种可注射药物,如果需要可再增加一种二线口服药物。对于儿童 MDR-TB,WHO 建议根据药敏结果,在治疗方案中至少包含 4~6 种抗结核药物^[11]。具体需注意以下几点:(1)在整个治疗期间可以持续使用任何可能有效或基本有效的一线抗结核药物,如乙胺丁醇和吡嗪酰胺。(2)根据药敏结果和治疗效果,加入 1 种注射类药物,包括阿米卡星、卡那霉素和卷曲霉素,至少使用 6 个月,且在脑脊液培养转阴后继续使用 4 个月。优先使用氨基糖苷类药物,如阿米卡星。由于链霉素耐药菌株的耐药率较高,且易致耳毒性,除非卡那霉素和卷曲霉素均不可用时,不用链霉素。(3)在治疗过程中可根据药敏结果和治疗效果,加入 1 种氟喹诺酮类药物。左氧氟沙星和莫西沙星治疗效果优于

氧氟沙星。(4)若治疗方案中未包含至少 4 种可能敏感的药物,应在治疗过程中加入二线口服药物。由于二线药物的药敏试验目前尚未进行标准化,应根据治疗反应、不良反应和经济成本进行取舍。(5)若从上述几组药物中未能选取出 4 种有效药物来制定治疗方案,那么应在征求 MDR-TB 专家的建议后,考虑加入至少 2 种疗效不确定的三线药物治疗。

1.4 糖皮质激素

尽管目前糖皮质激素在 TBM 治疗中的重要性以及具体作用机制并不十分明确,但其用于治疗 TBM 已有 50 多年的历史。目前认为,TBM 的高病死率和致残率与颅内的炎症反应严重程度有关。糖皮质激素可能可以减轻脑实质和脑膜的炎症反应,特别是蛛网膜下腔,从而减轻脑水肿以及颅内压,以减轻随之而来的死亡风险^[16]。最近一项系统评价纳入 9 个随机对照试验,共 1 337 名 TBM 患者,包括儿童及成人。在艾滋病病毒阴性的受试者中,氢化可的松、地塞米松、泼尼松能降低患者的死亡风险。在 3~18 个月的随访期中,可减少 1/4 的患者死亡 [$RR = 0.75, 95\% CI(0.65, 0.87), n = 1\ 337$],但是激素对幸存者出现神经系统后遗症的影响并不明显 [$RR = 0.92, 95\% CI(0.71, 1.20)$]。由此看来,虽然激素可能对降低幸存者神经系统后遗症风险的影响不大,但激素可减轻 TBM 的死亡风险,尤其是降低短期病死率^[17],还是支持激素的使用。目前已常规使用激素辅助治疗 TBM,但激素的最佳给药方案仍不清楚。目前尚无数据比较地塞米松[儿童 $0.6\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]与泼尼松[儿童 $2 \sim 4\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]之间的相对有效率,因此二者在 TBM 治疗中均可使用。治疗时间一般为 4 周,随后在 2~4 周内逐渐减量至停用^[6]。

1.5 脑脊液置换联合鞘内注射给药

脑脊液置换联合鞘内注射给药是近年来临床用于治疗 TBM 的一种有效手段。脑脊液置换不仅可将一部分含有较高蛋白的病变脑脊液排出,降低颅内压,缓解头痛、呕吐等颅内高压症状,置入生理盐水还可促进脑脊液循环,缓解或防止蛛网膜粘连,减少后遗症。鞘内注药可避开血脑屏障,使药物直接进入中枢神经系统,提高脑脊液药物浓度,从而更有效地治疗 TBM。具体操作方法目前尚未统一,无论是腰椎穿刺,还是鞘内置管,均是在放出一定量的脑脊液后将置换液(一般是生理盐水,也可以是人工脑脊液)缓慢鞘内注入,如此反复。每次注入量需根据颅内压调整,尽量不使颅内压发生剧烈变化。置换完毕后予以鞘内缓慢注入药物,一般用 25~50 mg 异烟肼和 1 mg 地塞米松。操作完成后让患者去枕平卧 6 h。操作过程中需注意无菌操作,防止医源性感染。另外颅内高压、脑疝为腰穿的禁忌症。

2 外科手术治疗

对于药物治疗无效的 TBMH 患者,以及 TBM 并发梗阻性脑积水的患者,应及早进行外科手术干预。目前国内治疗 TBMH 的外科手术方式包括:侧脑室外引流术 (external ventricular drain, EVD) 或 ommaya 囊植入外引流

术、脑室腹腔分流术(ventriculoperitoneal shunting, VPS)、内镜下第三脑室造瘘术(endoscopic third ventriculostomy, ETV)等。

2.1 侧脑室外引流术或 ommaya 囊植入外引流术

由于 TBMH 患者同时存在结核感染和脑积水,处于急性期或抗结核治疗不充分等脑脊液结核性炎症未得到控制的情况下,VPS、ETV 等方式均不适用。故近年来有学者采用 EVD 或 ommaya 囊植入外引流术治疗急性期、进展性脑积水患者。传统的 EVD 引流管留置时间较短(一般 2 周),若延长置管时间,有引起继发性颅内感染可能。LIN J 等^[18]发现,改良脑室外引流术(侧脑室-腹部皮下外引流)方法治疗 TBM 伴梗阻性脑积水患儿,可延长引流管留置时间,且不易感染,部分患儿脑积水好转后拔除外引流管,避免了分流管永久性植入。Ommaya 囊由一个埋在头皮下的储液囊和一根植入侧脑室前角的引流管相接而成,其治疗 TBM 具有以下优点:(1)囊壁由特殊材料制成,可以定期或持续穿刺引流。(2)位于皮下,有一定封闭性,可减少感染发生。(3)可经囊给药,使药物避开血脑屏障,直接进入脑室,在基底池形成高浓度,提高疗效。(4)治疗中可方便、重复抽取脑脊液,操作方便、患儿痛苦少,特别适用于腰椎穿刺配合困难的儿童。目前,ommayaya 囊植入外引流术已经成为神经外科医师治疗颅内感染出血肿瘤等疾病的新方法。

两种外引流术哪种效果更好,目前尚无对照研究提供依据,视患儿具体情况而定。林坚等^[19]认为,ommayaya 囊植入外引流术可能更适合于轻中度脑积水且预计短期内脑积水可缓解的患儿。而重度梗阻性脑积水Ⅲ级及以上患儿更适合予以改良的脑室外引流或 VPS 进行持续引流^[20]。

2.2 脑室腹腔分流术(VPS)

目前,国内外对 TBMH 的手术治疗多以 VPS 为主。因为从脑积水发病机制来看,无论是交通性脑积水还是梗阻性脑积水,行 VPS 都可以减轻脑水肿,减少并发症以及提高治愈的可能性。分流效果视患儿病情严重程度而定。Palur 分级良好的患者(Ⅰ~Ⅲ)行 VPS 的效果较好^[21];Palur 分级较差的患者(Ⅳ),通常预后不良,并且具有高病死率,行 VPS 的效果目前具有争议性^[1,22],但尚未否定其作用。目前并没有研究表明,VPS 可增加病死率及发病率。因此,对于Ⅳ级患儿来说,VPS 是可以选择的一种治疗方式。

VPS 可导致并发症,如分流管堵塞、感染、过度分流等。VPS 术后最常见的并发症是分流管堵塞,多发生在腹腔端。术前脑脊液蛋白含量较高一直被认为可增加分流管堵塞的风险。最近的文献也表明^[23],术前脑脊液蛋白含量低于 1 000 mg/L,术后发生堵管的风险将降低。因此,为减少脑室腹腔分流术后的堵管率,术前应尽可能的使脑脊液蛋白含量及细胞数降低,甚至接近正常水平。术后感染是 VPS 术后的严重并发症^[24],不仅可导致分流失败,严重者甚至可导致死亡。植入分流装置过程是引起感染的主要原因,因此,术中应注意严格的无菌操作。有研究表明,预防性使用抗菌药物可使脑积水患者分流术后感

染发生风险降低 50% 以上^[25]。

2.3 内镜下第三脑室造瘘术(ETV)

由于 VPS 受并发症影响,经常需要多次换管手术。随着医疗技术的不断进步,ETV 逐渐成为外科治疗脑积水的另一选择。该手术可避开脑室系统远端的中脑导水管及第四脑室出口的梗阻,在第三脑室底部与脚间池之间形成通道,使脑室内的脑脊液进入蛛网膜下腔,有利于脑脊液的吸收和循环。理论上分析,ETV 更适用于梗阻性脑积水,并且行 ETV 重建的脑脊液循环通路更符合生理循环,不会出现过度引流。与 VPS 相比,行 ETV 后没有异物留在体内,从而避免了因分流装置所带来的并发症和后遗症,并且儿童患者不受生长发育影响,避免多次换管手术。因此,ETV 最常用于多次分流失败的患者^[2]。但有时由于 TBM 时第三脑室底增厚而较难穿透,底面的结核结节病灶不利于造瘘位置的选择以及脑室、脑池内的炎性渗出物妨碍术中正常结构的辨认等,行 ETV 可能无法完成手术,也容易损伤基底动脉及其分支,增加出血的风险。因此,部分 ETV 失败的患者仍需行 VPS^[26]。

儿童 TBMH 病情危重,其致残率及病死率较高,需早期发现、早期诊断和早期治疗。内科治疗主要是在充分抗结核治疗基础上,辅以糖皮质激素、脱水剂等治疗。耐药结核病情形势依然严峻,但目前其治疗已取得一定进展。急性期进展性脑积水可先予以脑室外穿刺引流术或 ommaya 囊植入外引流术;交通性脑积水首选药物治疗,若药物治疗无效可选择 VPS;梗阻性脑积水可首选 ETV,若 ETV 失败再行 VPS。

参考文献:

- [1] RAJSHEKHAR V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis [J]. Neurol India, 2009, 57(4): 368-374.
- [2] BHAGWATI S, MEHTA N, SHAH S. Use of endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus of tubercular origin [J]. Childs Nerv Syst, 2010, 26(12): 1675-1682.
- [3] 何芳, 彭镜, 尹飞. 儿童中枢神经系统感染性疾病致颅高压及脑积水的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 549-553.
- [4] 许光芬. 甘油果糖与甘露醇联合治疗小儿结核性脑膜炎并脑积水 22 例[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(1): 148.
- [5] 杨效光, 林爱清, 张道福. 结核性脑膜炎并发脑积水的诊治进展及脑室镜的应用[C]. 2011 年山东防痨协会学术年会论文汇编[C], 2011: 4.
- [6] DOANLD P R, VAN TOORN R. Use of corticosteroids in tuberculous meningitis [J]. Lancet, 2016, 387(10038): 2585-2587.
- [7] THWAITES G E, VAN TOORN R, SCHOEMAN J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 999-1010.
- [8] THWAITES G, FISHER M, HEMINGWAY C, et al. British infection society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. J Infect, 2009, 59(3): 167-187.
- [9] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children [J]. Tuberculosis (Edinb), 2012, 92(5): 377-383.

- [10] DONALD P R. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults [J]. Tuberculosis (Edinb), 2010, 90(6): 375-392.
- [11] WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [12] PRINCIPI N, GALLI L, LANCELLA L, et al. Recommendations concerning the first-line treatment of children with tuberculosis [J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(1): 13-23.
- [13] WHO. Global tuberculosis report 2015 [M]. Geneva: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015.
- [14] JENLINS H E, TOLMAN A W, YUEN C M, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates [J]. Lancet, 2014, 383(9928): 1572-1579.
- [15] GALLI L, LANCELLA L, GARAZZINO S, et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis [J]. Pharmacol Res, 2016, 105: 176-182.
- [16] SHAH I, MESHRAM L. High dose versus low dose steroids in children with tuberculous meningitis [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 761-764.
- [17] PRASAD K, SINGH M B, RYAN H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4: CD002244.
- [18] LIN J, ZHANG N, SHENG H S, et al. Modified external ventricular drainage in pediatric tuberculous meningitis: is it possible to avoid ventriculoperitoneal shunt placement? [J]. Pediatr Neurosurg, 2011, 47(2): 108-112.
- [19] 林坚, 周辉, 许尚虞, 等. 儿童结核性脑膜炎脑积水 Ommaya 囊内注药外引流治疗的体会[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(8): 597-599.
- [20] 林坚, 张弩, 盛汉松, 等. 改良侧脑室外引流术治疗儿童结核性脑膜炎伴脑积水的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(35): 2488-2490.
- [21] SRIKANTHA U, MORAB J V, SASTRY S, et al. Outcome of ventriculoperitoneal shunt placement in Grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus: a retrospective analysis in 95 patients. Clinical article [J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 4(2): 176-183.
- [22] PENG J, DENG X, HE F, et al. Role of ventriculoperitoneal shunt surgery in grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(2): 209-215.
- [23] AMBEKAR S, DWARAKANATH S, CHANDRAMOULI B A, et al. Does CSF composition predict shunt malfunction in tuberculous meningitis? [J]. Indian J Tuberc, 2011, 58(2): 77-81.
- [24] 王凯, 郝淑煜, 张莹, 等. 脑室-腹腔分流术常见并发症原因分析[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(12): 1246-1248.
- [25] 徐规化. 脑积水分流术后常见并发症及防治措施分析[J]. 河南外科学杂志, 2013, 19(4): 97.
- [26] CHUGH A, HUSAIN M, GUPTA R K, et al. Surgical outcome of tuberculous meningitis hydrocephalus treated by endoscopic third ventriculostomy: prognostic factors and postoperative neuroimaging for functional assessment of ventriculostomy [J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 3(5): 371-377.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2016-11-29 修回日期:2017-02-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.021

• 综述 •

姜黄素及其衍生物抗菌抗炎作用研究进展

余璐, 李海燕 综述, 李昌崇 审校 (温州医科大学附属第二医院/育英儿童医院, 浙江温州 325000)

[中图分类号] R961

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0064-03

Research Progress on Anti-Bacterial and Anti-Inflammatory Effect of Curcumin and Curcuminoids

Yu Lu, Li Haiyan, Li Changchong (The 2th Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

近年来随着抗生素的不合理使用,出现了越来越多的耐药菌,多重耐药菌已成临床感染性疾病治疗的难题,尤其是对于儿童患者。研发新型抗菌药物阻止耐药菌的产生及传播已迫在眉睫。姜黄及其多酚类化合物姜黄素具有广谱抗菌抗炎作用,近年来受到广泛关注。研究证实,姜黄素及其衍生物对细菌的生长繁殖有抑制作用,并能通过与体内不同分子靶标相互作用在细菌介导的感染性疾病中发挥重要作用^[1]。

1 姜黄素及其衍生物

姜黄素是从姜科植物根茎中提取出来的一种黄色色素,是具有多种生物学活性的多酚类化合物。自 1910 年首次从姜黄根茎中分离提取出其活性成分后,许多研究者对其广泛的药理作用进行了深入的研究。姜黄在古亚洲被用作香料、食用色素、食品保存剂及传统药物已有上百年的历史。数十年前有学者指出,姜黄素及其衍生物具有