

· 论著 ·

姜黄素纳米乳的制备和药动学及药效学研究

骆锦前, 王 婷, 尤本明, 陈方剑 (海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433)

[摘要] 目的 探究姜黄素纳米乳在大鼠体内的药动学特性和对大鼠高脂血症的药效作用。方法 建立大鼠血浆中姜黄素的高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)含量测定方法, 考察纳米乳的体内药动学过程。建立 SD 大鼠高脂血症动物模型, 初步考察姜黄素纳米乳对高脂饮食诱导的大鼠高脂血症的药效作用。结果 体内药动学研究结果表明, 以姜黄素原料药为参比制剂, 姜黄素纳米乳的相对生物利用度为 313.47%; 以市售片剂为参比制剂, 姜黄素纳米乳的相对生物利用度为 279.52%。纳米乳组的 $C_{\max}$ 为原料药组的 201.48%, 为片剂组的 193.02%, 且比原料药组及片剂组具有更高的 MRT 值(为原料药组的 183.52%, 是片剂组的 154.21%)。药效学研究结果表明姜黄素纳米乳口服给药系统能显著降低模型大鼠的血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDLc), 缓解高脂饮食给模型大鼠造成的肝脏脂质沉积及肝损伤。结论 姜黄素纳米乳口服给药系统能够有效改善姜黄素的生物利用度, 具有良好的降血脂作用, 并能够控制高脂血症大鼠体重增长和改善由脂质代谢紊乱造成的肝脏系数变化。

[关键词] 姜黄素; 纳米乳; 高脂血症; 药代动力学; 药效学

[文章编号] 2097-2024(2023)07-0416-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202209084

Preparation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin nano emulsion

LUO Jinqian, WANG Ting, YOU Benming, CHEN Fangjian (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the pharmacokinetic properties of curcumin nano emulsion and its pharmacodynamic effects on hyperlipidemia in rats. **Methods** The method for determination of curcumin was established by HPLC-MS. The pharmacokinetics characteristics of curcumin nano emulsion oral administration system were investigated. SD rats were used as model animals to establish hyperlipidemia animal models, and the pharmacodynamic effects of curcumin nano emulsion on hyperlipidemia induced by high fat diet was preliminarily investigated. **Results** The results of pharmacokinetic studies *in vivo* showed that the relative bioavailability of curcumin nano emulsion was 313.47% with bulk drug group as the reference preparation. The relative bioavailability of curcumin nano emulsion was 279.52% with tablets as reference preparation. $C_{\max}$ of curcumin nano emulsion group was 201.48% of that of bulk drug group and 193.02% of that of tablet group, and had higher MRT value (183.52% of that of bulk drug group and 154.21% of that of tablet group) than bulk drug group and tablet group. Pharmacodynamics research results showed that curcumin nano emulsion oral administration system could significantly reduce the levels of triglyceride and LDL-c in serum of model rats, and relieve liver lipid deposition and liver injury caused by high-fat diet in model animals. **Conclusion** The oral administration system of curcumin nano emulsion could effectively improve the bioavailability of curcumin, which has a good hypolipidemic effect. It also could control the weight gain of hyperlipidemia rats and improve the changes of liver coefficient caused by lipid metabolism disorder.

[Key words] Curcumin; Nano emulsion; Hyperlipidemia; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

高脂血症是指血液中脂质水平异常, 通常表现为总胆固醇 (TC) 和/或甘油三酯 (TG) 升高, 高密度

脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低^[1]。高脂血症是心脑血管疾病的重要危险因素, 可诱发动脉粥样硬化, 导致冠心病、脑卒中、心肌梗死, 增加心脑血管疾病的发病率和病死率。因此, 预防和控制高脂血症具有重要意义^[2]。国内外研究和临床实践证明, 血脂异常是可以预防 and 控制的。胆固醇水平降低可显著减少心肌梗死、缺血性卒中事件、心血管死亡, 提高心血管病患者的生活质量, 有效减轻疾病带来的负担^[3]。

[基金项目] 上海市科委生物医药领域科技支撑项目 (16401901900)

[作者简介] 骆锦前, 本科, 药师, 研究方向: 药物新制剂新技术研究, Email: jinqianluo1990@163.com

[通信作者] 陈方剑, 本科, 主管药师, 研究方向: 药物新制剂新技术研究, Email: ngchenfangjian@126.com

据统计全球每年约有 3 000 万人死于高脂血症等脂代谢紊乱疾病,且呈逐年增长趋势^[4]。

姜黄素是从姜科植物姜黄的干燥根茎中提取的一种多酚类物质^[5]。它被认为是姜黄中最重要一类活性成分,具有一系列药理活性,如抗氧化、抗癌、抗炎、细胞保护和降低血脂等^[6]。有研究表明,姜黄素对氧化应激、抑制癌症和炎症的进展有显著疗效^[7]。此外,姜黄素的降脂作用也被广泛研究。综上所述,姜黄素可作为一种潜在的候选药物用于控制高脂血症所诱导的疾病,如动脉粥样硬化。众所周知,他汀类药物是一种临床常用的治疗高胆固醇血症和相关动脉粥样硬化疾病的处方药,而目前姜黄素已被证明在降低血浆总胆固醇和甘油三酯方面与他汀类药物疗效相当。然而姜黄素存在溶解度低和渗透差的问题,从而导致其口服给药时药物生物利用度低,对于高脂血、动脉粥样硬化等需要达到一定血药浓度为疗效前提的病症来说,姜黄素的传统剂型与市售剂型均无法达到理想的治疗效果。

本研究前期成功构建了姜黄素纳米乳口服给药系统,改善了姜黄素水溶性差的特性。基于此,本文继续探究了姜黄素纳米乳在大鼠体内的药动学特性,观察其对高脂血症模型大鼠的治疗作用,为姜黄素的临床应用提供更多的理论依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

101A-2 型干燥箱(上海实验仪器总厂);AG285 十万分之一电子分析天平(瑞士 MettlerToledo 公司);SB100D 超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司);Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);EPPENDORF5804R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 有限公司);DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂);Agilent 6410 Triple Quad LC/MS(美国 Agilent 科技有限公司);全自动生化分析仪 Chemray 240(深圳雷杜生命科技有限公司);微型旋涡混合器(上海沪西分析仪器厂有限公司)。

1.2 药品与试剂

姜黄素原料药(批号 XC20190521,西安小草生物科技有限公司);姜黄素对照品(批号 1108135-201412,纯度>99.8%,中国食品药品检定研究院);1,2-丙二醇(批号 20190418,上海凌峰化学试剂有限公司);Tween-80(批号 2018161,上海凌峰化学试剂有限公司);丙二醇单辛酸酯(Capryol 90,批号

18139,上海嘉法狮贸易有限公司);高脂饲料(批号 20036219,常州鼠一鼠二生物科技有限公司);姜黄素片(批号 20190925,美国自然之宝®股份有限公司);辛伐他汀片(SV,批号 J20190011,舒降之®杭州默沙东制药公司);TG 试剂盒(批号 2020012)、TC 试剂盒(批号 2020006)、HDL-c 试剂盒(批号 2020003)、LDL-c 试剂盒(批号 2020010,长春汇力生物技术有限公司);SOD 试剂盒(批号 20200617);MDA 试剂盒(批号 20200720);肝脏匀浆 TG 试剂盒(批号 20200810);肝脏匀浆 TC 试剂盒(批号 20200411,南京建成有限公司);乌来糖(国药集团化学试剂有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,美国 TEDIA 有限公司);水为重蒸水。

1.3 实验动物

雄性 SD 大鼠,SPF 级,体重(180±20)g,海军军医大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(沪)2019-0004。温度:20~25℃;相对湿度:40%~70%;饮用水:高压灭菌,符合 SPF 级动物饮用水标准;光照条件:人工光线,12 h 照射,12 h 黑暗。

2 方法与结果

2.1 姜黄素纳米乳的制备

姜黄素纳米乳的处方如下:油相 Capryol 90 在体系中占比为 33.10%,表面活性剂 Tween-80 为 34.16%,助表面活性剂 1,2-丙二醇为 17.21%,水相占比为 15.52%。制备方法为:精密称取处方量油相 Capryol 90、表面活性剂 Tween-80 和助表面活性剂 1,2-丙二醇,混合置于锥形瓶中,于 45℃ 恒温搅拌至全溶,称取适量姜黄素原料药,搅拌至原料药完全溶解于上述体系中,冷却至室温后向体系中缓慢滴加蒸馏水至体系变为透明均匀的液体,即得姜黄素纳米乳,测得载药量为 0.919 mg/g。对姜黄素纳米乳进行特性表征,结果表明所制备的纳米乳粒径分布范围窄且呈正态分布,平均粒径为 (123.5±1.2)nm, PDI 为 (0.204±0.07),表明该制剂的粒径分布及均匀性均符合纳米乳制剂要求。最优处方制备的纳米乳的透射电镜如图 1 所示。结果表明,纳米乳呈圆整均一的球体或类球体,具明显层状结构,粒径大小约为 123.5 nm。

2.2 血浆中姜黄素的 LC/MS 含量测定方法的建立

2.2.1 色谱质谱条件^[8]

色谱条件:色谱柱:Dikma Inspire C₁₈ 柱(2.1 mm×100 mm, 3 μm);流动相:乙腈-0.1%(V/V)甲酸水溶液(70:30);流速:0.3 ml/min;进样量:5 μl;柱温:35℃。

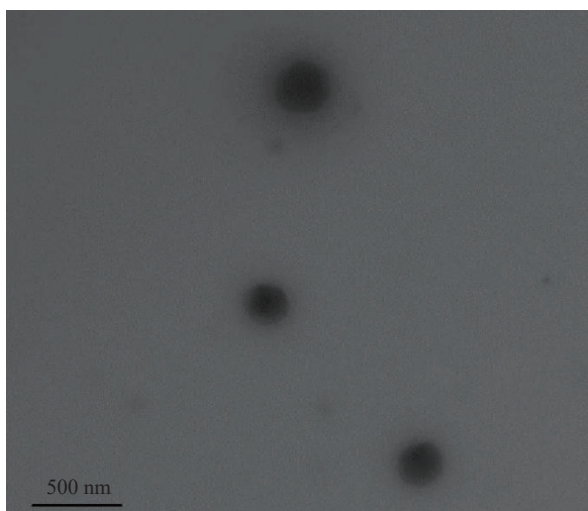


图 1 最优处方纳米乳的透射电镜图

质谱条件: ESI 离子源, 正离子化模式, 扫描方式为多反应监测(MRM 模式), 干燥气温度: 350 °C, 干燥气流速: 10 L/min, 雾化压力: 35 psi, 裂解电压 145 eV, 碰撞能量 30 eV, 定量离子对为 $m/z=369.3 \rightarrow 286.4$ 和 $m/z=369.3 \rightarrow 177.0$ 。

2.2.2 方法学考察

取 7 份大鼠空白血浆, 每份 600 μL , 分别加入各浓度姜黄素标准品溶液 600 μL , 涡旋震荡 2 min, 再加入 1 000 μL 甲醇及 2 000 μL 乙腈沉淀蛋白, 涡旋震荡 5 min, 于 4 °C 12 000 r/min 离心 15 min。上清液用氮气吹干, 1 000 μL 甲醇复溶, 过 0.22 μm 针式微孔滤膜, 所得滤液即加药血浆样品。同法处理空白血浆。按 2.2.1 项下条件进样测定, 记录色谱图及峰面积。方法学考察表明, 血浆中姜黄素在 2.00 ~ 500.00 ng/ml 浓度范围内线性关系良好, 回归方程为: $Y = 411.32 X + 2071.88 (r = 0.999 9)$ 。专属性考察结果表明, 血浆内源物质对姜黄素的含量测定没有干扰, 方法专属性良好(结果如图 2)。低、中、高 3 个浓度的姜黄素-血浆溶液的日内精密密度分别为 0.54 %、1.21 %、0.93 %, 日间精密密度分别为 0.91 %、0.76 %、0.42 %。3 个浓度血浆中的姜黄素提取回收率分别为 72.9.2%、78.3%、80.2%, 表明该方法可用于血浆中姜黄素的含量测定。

2.3 姜黄素纳米乳的药动力学研究

2.3.1 给药方案

18 只大鼠随机分为 3 组(姜黄素原料药组、姜黄素片剂组、姜黄素纳米乳组), 每组 6 只, 适应性饲养 3 d 后, 禁食不禁水 12 h。3 组大鼠分别给予姜黄素原料药混悬液(62.8 mg/kg, 以姜黄素含量计算)、姜黄素片剂粉末混悬液(62.8 mg/kg, 以姜黄素

含量计算)各 1 ml, 姜黄素纳米乳(31.4 mg/kg, 以姜黄素含量计算)2 ml。于灌胃给药后的 0、1、2、4、8、12、16、24、30、36 h 时眼球后静脉丛取血 1 ml, 置预肝素化离心管中, 上下颠倒混匀后 3 000 r/min 离心 15 min, 上清液即为含药血浆样品。吸取含药血浆样品 600 μL , 照“2.2.2”项下方法处理, 上清液照“2.2.1”项下色谱条件进样测定。

2.3.2 药动力学参数计算

药动力学参数计算通过软件 Kinetica 5.0 对数据进行分析处理得到, 计算结果如图 3 及表 1 所示。结果表明, 与原料药相比, 片剂的相对生物利用度为 112.10 %, 纳米乳的相对生物利用度为 313.47 %。与纳米乳组相比, 原料药组的 c_{max} 为 201.48 %, 片剂组的 c_{max} 为 193.02 %, 且平均滞留时间(MRT)比原料药组及片剂组更高(为原料药组的 183.52 %, 是片剂组的 154.21 %), 表明纳米乳组具有延缓药物吸收的效果, 从而在更大程度上发挥稳定血药浓度, 提高药物生物利用度的作用。

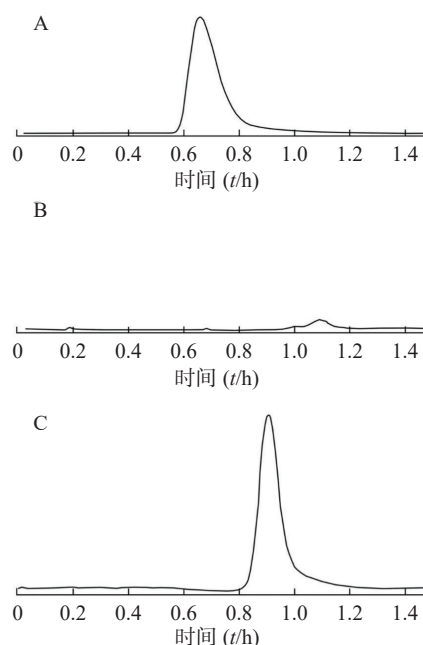


图 2 姜黄素血浆样品的专属性

A. 含药血浆; B. 空白血浆; C. 姜黄素对照品

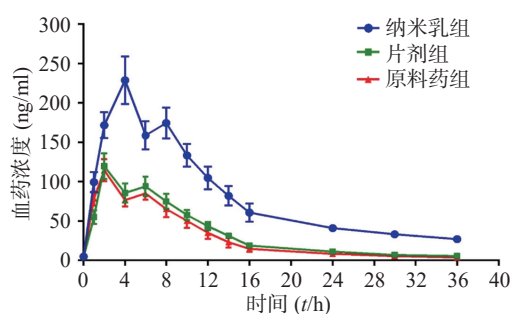
图 3 各给药组姜黄素的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表 1 各给药组姜黄素的药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

	原料药组	片剂组	纳米乳组
$C_{\max}$ (ng/ml)	116.18 $\pm$ 11.33	121.27 $\pm$ 12.12	234.08 $\pm$ 17.55
$T_{\max}$ (t/h)	2.00 $\pm$ 0.00	2.00 $\pm$ 0.00	4.00 $\pm$ 0.00
$AUC_{0 \rightarrow 36}$ (ng·h/ml)	1151.12 $\pm$ 125.77	1341.34 $\pm$ 103.59	2914.42 $\pm$ 323.15
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·h/ml)	1202.71 $\pm$ 115.28	1348.77 $\pm$ 131.39	3770.15 $\pm$ 333.28
$t_{1/2}$ (t/h)	6.66 $\pm$ 0.33	7.52 $\pm$ 0.51	12.17 $\pm$ 0.35
MRT(t/h)	9.89 $\pm$ 0.59	11.77 $\pm$ 0.31	18.15 $\pm$ 0.38

2.4 药效学研究

2.4.1 动物分组、造模及给药

取 SD 大鼠 56 只, 进行为期一周的适应性饲养后随机分为空白对照组 ($n=8$) 和模型组 ($n=48$), 空白组饲喂正常饲料, 模型组饲喂定制高脂饲料 (饲料含 2-硫氧嘧啶 0.2 %, 可可脂 17.18 %, 胆固醇 1.25 %, 蔗糖 12.5 %, 胆盐 0.22 %)。整个造模周期为 16 d, 造模期间每日观察各组大鼠的精神、活动、食量、排便量变化等。结束造模后, 所有大鼠禁食不禁水 12 h, 于眼球后静脉丛取血 1 ml, 室温静置 30 min, 3 000 r/min 离心 20 min, 取上层血清检测各项生化指标 (TC、TG、HDL-c、LDL-c)^[9,10]。

造模成功后将上述模型组大鼠再随机分为模型组、姜黄素片剂组、阳性药 (SV) 组和姜黄素纳米乳低、中、高剂量组, 每组 8 只。空白组 (A 组) 及模型组 (B 组) 给予生理盐水 5 ml/ (kg·d); 阳性药组 (C 组) 给与辛伐他汀 20 mg/ (kg·d) (以辛伐他汀含量计); 姜黄素片剂组 (D 组) 给与姜黄素片 62.8 mg/ (kg·d) (以姜黄素的含量计); 姜黄素纳米乳低 (E 组)、中 (F 组)、高 (G 组) 3 组给药剂量分别为 15、30、60 mg/ (kg·d) (以姜黄素的含量计), 连续 21 天灌胃给药。第 21 天给药结束后, 各组大鼠禁食不禁水 12 h, 于第 22 天眼球后静脉丛取血 1 ml 离心取血清待测。

2.4.2 统计学处理

实验所得数据采用 SPSS Statistics 22.0 统计软件进行处理, 方差齐性检验后, 采用单因素方差分析, 其中组间比较采用 LSD 法, 两两比较采用独立样本 t 检验; 若方差不齐, 采用非参数检验。实验结果均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P<0.01$ 表示具极显著性差异, $P<0.05$ 表示具显著性差异。采用 GraphPad Prism 6 绘制图表。

2.4.3 肝脏指数

大鼠颈椎脱臼处死, 称定体重后解剖取肝脏, 冰 PBS 洗净血迹, 称定肝脏湿重并记录, 计算肝脏指数; 肝脏指数=肝脏湿重/体重 $\times$ 100 %。

图 4 为给药前后各组大鼠的体重变化。结果

表明, 给药 3 周后, 与空白组相比, 各组均存在极显著性差异 ($P<0.001$)。给药的前 2 周纳米乳组的体重均表现出正向增长趋势, 而模型组、阳性药组以及姜黄素片剂组体重则呈现负增长情况; 给药第 3 周时, 仅姜黄素纳米乳高剂量组的体重出现正向增长, 阳性药组以及姜黄素纳米乳低、中剂量组大鼠体重降低幅度略有缩小但仍呈下降趋势。

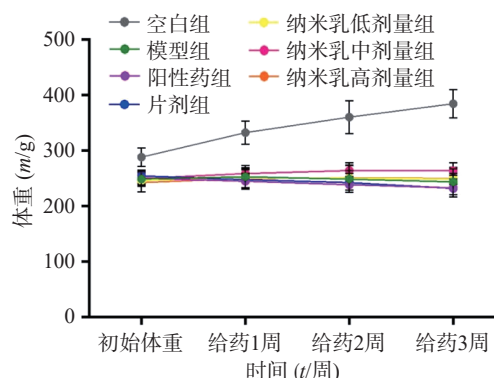


图 4 给药前后大鼠体重变化

实验结束后剖取大鼠肝脏, 肉眼观察到空白组大鼠的肝脏呈现出鲜红色且有光泽, 边缘清晰锐利, 质地软, 与周围组织无明显黏连; 模型组大鼠的肝脏肥大, 色泽偏黄, 边缘圆钝, 质地稍硬, 且表面的白色沉积明显, 与周围组织黏连明显。各给药组大鼠的肝脏比空白组略大, 颜色呈不同程度的泛黄白带红, 其中以姜黄素纳米乳中剂量组肝脏的颜色与空白组最为接近。

肝脏湿重: 如图 5 所示, 除空白组外, 各给药组与模型组间均无显著差异, 但各给药组肝脏湿重与空白组均具极显著性差异 ($P<0.001$);

肝脏指数: 如图 5 所示, 除姜黄素纳米乳低剂量组外, 其他各给药组与模型组之间均存在显著性差异, 表明肝脏指数的降低与药物剂量间存在依赖性。阳性药组和片剂组肝脏指数尚未恢复到正常水平, 推测原因可能是阳性药和片剂的给药周期还不能完全抵消造模导致的肝脏增重所致。

2.4.4 HE 染色、油红 O 染色及病理切片

取肝脏左、右外叶上端分别于多聚甲醛中固定, 脱水, 切片, 染色后置于光镜下观察。图 6 为肝脏的 HE 染色切片。其中 A 组肝细胞排列整齐, 呈索状, 内壁边界清晰, 无中性粒细胞浸润, 仅有零星小泡性脂肪病变; B 组视野内可见明显的弥漫性大泡性脂肪病变, 肝细胞肿胀, 胞浆基质疏松, 淡染, 存在严重的气球样病变, 可见 Mallory 小体, 肝小叶边界不清, 汇管区肿大, 呈现中性粒细胞浸润, 存在重度的肝细胞脂变率; C 组和 D 组以中轻度脂肪病

变为主,脂肪细胞占比显著减少;E 组汇管区细胞排列比 C、D 两组更为整齐,肝细胞整体肿胀程度减轻,大泡性脂肪病变仅存在于Ⅲ带,炎性浸润程度减轻,水样病变减轻;F 组和 G 组以小泡性脂变为主,少见大泡性脂变。

图 7 为油红 O 染色切片。A 组大鼠肝细胞结构完整,细胞核颜色明显;B 组肝细胞存在大片鲜艳脂滴,细胞核萎缩、色浅,存在重度脂肪病变;C 组和 D 组仍存在大片连续脂滴,但汇管区附近脂滴颜色明显变淡;E 组Ⅲ带脂滴色浅且小;F 组和 G 组视野内所见均为浅色小脂滴,细胞核体积趋向空白组细胞核体积。

2.4.5 血清中 TC、TG、HDL-c、LDL-c 的表达水平

第 21 天给药结束后,所有大鼠禁食不禁水 12 h,于第 22 天眼球后静脉丛取血 1 ml,室温静置 2 h 后 3 000 r/min 离心 15 min 取血清,按试剂盒操作说明检测血清中 TC、TG、HDL-c、LDL-c 的表达水平。

给药 3 周后,大鼠血清中各生化指标变化如表 2 所示。与模型组相比,姜黄素纳米乳低、中、高 3 个剂量组对 TC 降低效果均有统计学意义 ($P<0.001$),其中,以中剂量组为佳,低剂量组对 LDL-c 的改善效果更为明显。对于血清中 TG、TC 的改善情况,与阳性药组相比,纳米乳低、中、高 3 个剂量组之间差异无统计学意义 ($P<0.05$);中、

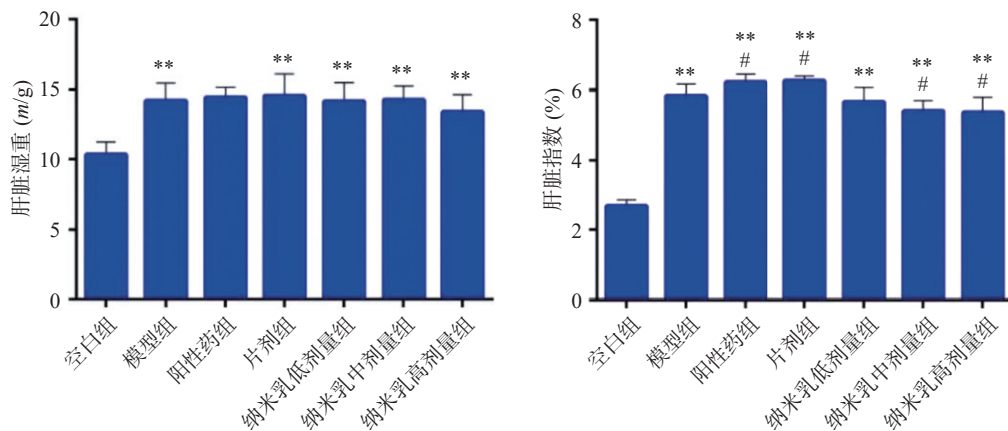


图 5 肝脏湿重以及肝脏指数变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

* $P<0.05$, ** $P<0.001$, 与空白比较; # $P<0.05$, ## $P<0.001$, 与模型组比较。

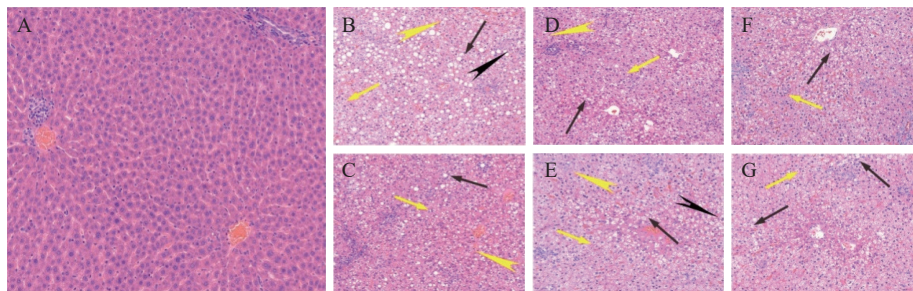


图 6 各组大鼠肝脏病理切片 H&E 染色 (200×)

A.空白组;B.模型组;C.阳性药组;D.姜黄素片剂组;E.姜黄素纳米乳低剂量组;F.姜黄素纳米乳中剂量组;G.姜黄素纳米乳高剂量组;黑色箭头指大泡样脂肪病变,黄色箭头指小泡样脂肪病变,黄色无柄箭头指气球样病变,黑色无柄箭头指 Mallory 小体。染色结果:空泡为脂滴,细胞核为蓝紫色,细胞质为紫红色。

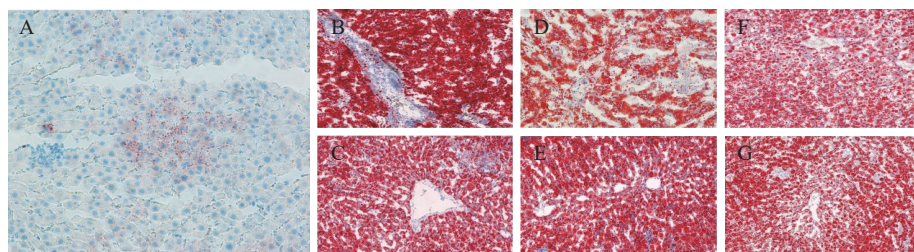


图 7 各组大鼠肝脏病理切片油红 O 染色 (200×)

A.空白组;B.模型组;C.阳性药组;D.姜黄素片剂组;E.姜黄素纳米乳低剂量组;F.姜黄素纳米乳中剂量组;G.姜黄素纳米乳高剂量组;染色结果:脂滴呈橘红色至鲜红色,细胞核呈蓝色。

高剂量组 TC 与 HDL 比值的降低具有统计学意义 ($P<0.05$), 表明血脂比存在纳米乳剂量依赖性。

2.4.6 肝脏中 TC、TG、MDA、SOD 的表达水平

将肝脏分为 4 份, 一份置于 -80°C 冷冻保存, 一份按如下步骤处理后待测: 冰 PBS 冲洗肝组织表面血迹→研磨后制成 10 % 匀浆→离心→取上清液→测定各生化指标。

给药 3 周后大鼠肝脏匀浆中各生化指标表达

水平如表 3 所示。结果表明, 模型组肝脏匀浆中 TG、TC 表达水平的增幅与空白组相比具有统计学意义 ($P<0.001$); 给药 3 周后, 阳性药组和纳米乳低、中剂量组的 TG、TC 表达水平与模型组相比均有统计学差异 ($P<0.001$), 姜黄素纳米乳低、中、高 3 个剂量对大鼠肝脏中 TG、TC 表达水平的降低均具有统计学意义 ($P<0.05$), 其中, 低剂量组效果最佳, 这也与血清中 TC 水平变化趋势相一致。

表 2 大鼠血清中 TG、TC、HDL-c、LDL-c 的表达水平及 TC/HDL-C 的变化趋势 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	TC/HDL
空白组	1.34±0.09	2.90±0.44	0.31±0.10	1.88±0.17	9.35±0.41
模型组	2.88±0.51	12.45±0.13	1.84±0.10	3.56±0.66	6.77±1.14
阳性药组	1.41±0.25 ^{##}	10.81±0.36 ^{##}	3.03±0.53 [#]	2.87±0.20 ^{##}	3.57±0.47
姜黄素片剂组	1.79±0.22 ^{##}	11.24±1.21	3.42±0.42 [#]	4.08±0.32	3.29±0.89
姜黄素纳米乳低剂量组	1.29±0.20 ^{##}	8.88±0.73 ^{##}	2.39±0.62 ^{##}	2.85±0.33 [#]	3.72±0.57 [#]
姜黄素纳米乳中剂量组	1.44±0.04 ^{##}	7.68±0.34 ^{##}	1.94±0.78 ^{##}	2.57±0.82	3.96±0.36 [#]
姜黄素纳米乳高剂量组	1.38±0.28 ^{##}	8.89±0.64 ^{##}	1.83±0.34 ^{##}	2.85±0.67	4.86±0.49 ^{##}

* $P<0.05$, ** $P<0.001$, 与空白组比较; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.001$, 与模型组比较

表 3 大鼠肝脏匀浆中 TG、TC、SOD 以及 MDA 的变化趋势 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	SOD(U/mgprot)	MDA(nmol/mgprot)
空白组	0.42±0.16	0.11±0.03	956.31±142.64	0.47±0.06
模型组	0.69±0.05 ^{**}	0.09±0.02 ^{**}	769.26±141.64 ^{***}	1.98±0.26 ^{**}
阳性药组	0.50±0.11 ^{*##}	0.7±0.01 ^{*##}	988.25±168.90 ^{##}	0.64±0.15 ^{##}
姜黄素片剂组	0.66±0.10 ^{**#}	0.04±0.01 ^{*##}	933.99±103.39 [#]	0.79±0.11 ^{**}
姜黄素纳米乳低剂量组	0.64±0.07 ^{**##}	0.06±0.02 ^{*##}	972.23±142.10 ^{##}	0.80±0.03 ^{**#}
姜黄素纳米乳中剂量组	0.58±0.05 ^{**##}	0.07±0.02 ^{**##}	916.55±117.32 [#]	0.59±0.09 ^{##}
姜黄素纳米乳高剂量组	0.54±0.13 ^{##}	0.10±0.03 ^{**}	799.81±121.85 ^{**}	0.70±0.23 ^{**##}

* $P<0.05$, ** $P<0.001$, 与空白组比较; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.001$, 与模型组比较

超氧化物歧化酶(SOD)是机体内重要的抗氧化酶, 能催化自由基清除反应, 保护细胞免受自由基的攻击, 明显改善肝肾等组织的氧化损伤, 能直观的反映体内抗氧化酶的活性^[11]。MDA 是脂质过氧化反应的产物, 反映了自由基的活跃程度, 可用于评价机体内脂质过氧化的程度^[12]。因此, 选择 SOD 和 MDA 作为评价高脂血症大鼠肝功能损伤程度的指标。

给药 3 周后, 与模型组相比, 阳性药组及姜黄素纳米乳低剂量组均能够上调大鼠肝脏中 SOD 的表达水平 ($P<0.001$), 姜黄素纳米乳中剂量组对其表达水平也有正向影响 ($P<0.05$); 此外, 实验中发现, 与姜黄素纳米乳低、中剂量组相比, 高剂量组对体内 SOD 的表达呈现出抑制, 推测此现象与姜黄素的双向调节机制有关; 对于 MDA 的表达水平, 与模型组相比, 阳性药组和姜黄素纳米乳各剂量组

对其表达的抑制作用均具有统计学意义 ($P<0.001$), 但效果仍以中剂量组为佳。

3 讨论

姜黄素是一种被广泛研究的中药多酚类物质, 具有抗氧化、抗炎和降血脂的药理活性。已有报道将他汀类与姜黄素对于改善血脂的功效进行了比较。他汀类药物是治疗高胆固醇血症和高脂血症的一线药物。研究表明, 姜黄素在降低甘油三酯 (TG) 方面最有效, 而他汀类药物在降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 方面最有效。姜黄素影响血浆脂质改变的途径与他汀类药物相似^[13]。几乎所有胆固醇运输的途径都会受到药物制剂的影响, 包括胃肠道对膳食中胆固醇的吸收、肝细胞对血浆胆固醇的清除、胆固醇逆向运输的介质以及从外周组织中清除

(下转第 436 页)

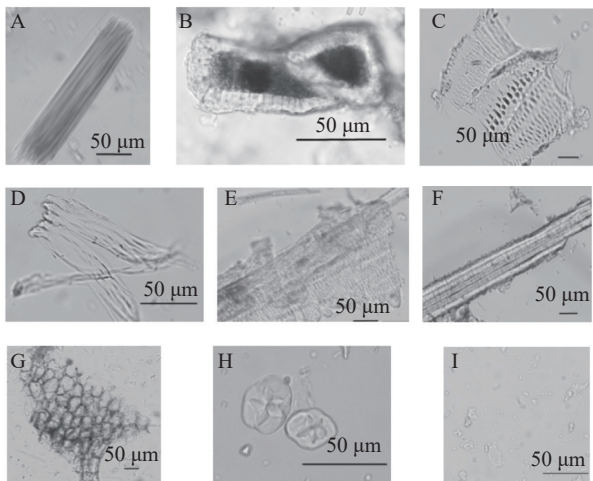


图 4 中华猕猴桃根粉末显微特征

A: 草酸钙针晶; B: 石细胞管; C: 网纹导管; D: 具缘纹孔导管;
E: 螺旋导管; F: 木纤维; G: 木栓细胞; H: 草酸钙簇晶;
I: 散在淀粉粒。

表 3 4 种猕猴桃属植物的鉴定表

植物	草酸钙结晶	淀粉粒	螺旋导管
软枣猕猴桃	簇晶丛	单粒, 类圆形	无
对萼猕猴桃	簇晶状	单粒, 支链形	无
中华猕猴桃	束状, 类球状针晶丛	单粒, 类圆形	有
大籽猕猴桃	无	无	无

特征进行详细观察总结,同时横向比较了 4 种植物根的粉末显微鉴定结果,总结以草酸钙结晶的种类和数量、淀粉粒的形态和排列方式、螺旋导管为其鉴定的主要差异点,编制检索表,可用于鉴定此 4 种药用植物根。后续拟收集更多材料,进行深入研究,发展更为全面,行之有效的显微鉴定方法。

【参考文献】

- [1] 李佳, 陈广云, 陈小红, 等. 猫人参质量标准研究 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(3): 198-203.
- [2] 吴怀恩, 甄汉深, 钟振国. 猕猴桃属植物的研究进展 [J]. 中药材, 2004(1): 59-63.
- [3] 翟延君, 冯夏红, 康廷国, 等. 软枣猕猴桃根的生药鉴定 [J]. 中药材, 1993(3): 19-21.
- [4] 王忠壮, 宋熾, 胡晋红, 等. 藤梨根与猫人参的性状鉴别及其临床应用 [J]. 药学服务与研究, 2005(2): 134-137.
- [5] 林柳悦, 贾敏, 蒋益萍, 等. 中药猫人参高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 612-614.
- [6] 夏德豪. 猕猴桃根生药学研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(10): 718-720.
- [7] 丁丽丽, 王顺春, 王峥涛. 猫人参化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007(18): 1893-1895.

【收稿日期】 2021-11-01 【修回日期】 2022-12-12

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 421 页)

胆固醇。此外,姜黄素的活性氧 (ROS) 清除能力降低了脂质过氧化的风险,而脂质过氧化物会引发炎症反应,导致心血管疾病 (CVD)和动脉粥样硬化^[14]。综上所述,姜黄素或可作为一种安全且耐受性良好的他汀类药物辅助药物,更有效控制高脂血症。

【参考文献】

- [1] ZORRILLA E, DELPILAR VALENCIA M, SERRANOP A. Evaluation of a screening test for hyperlipidemia[J]. JAMA, 1974, 228(5): 589-590.
- [2] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. Am J Manag Care, 2017, 23(9 Suppl): S139-S148.
- [3] STONEN J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl2): S1-S45.
- [4] LI G, HAN R X, CAO W C, et al. Outcome reporting variability in trials of Chinese medicine for hyperlipidemia: a systematic review for developing a core outcome set[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8822215.
- [5] GOEL A, KUNNUMAKKARAA B, AGGARWAL B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(4): 787-809.

- [6] NAGANUMA M, SARUWATARI A, OKAMURA S, et al. Turmeric and curcumin modulate the conjugation of 1-naphthol in Caco-2 cells[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(7): 1476-1479.
- [7] TAKEMOTO M, LIAO K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(11): 1712-1719.
- [8] 李占彬, 杨昌彪, 谭红, 等. 高效液相色谱仪串联三重四级杆质谱法快速测定姜茶中的姜黄素 [J]. 分析仪器, 2014(2): 65-68.
- [9] 翁路安, 苏洁, 吴雯琰, 等. 三七细粉与破壁粉对高脂血症模型大鼠药效对比研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 86-92.
- [10] 沙子珺, 黎彩凤, 唐仕欢, 等. 新资源药材辣木叶抗高脂血症的药效与作用机制探析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3465-3477.
- [11] 延琪瑶, 闫朝阳, 王浩峰, 等. 两种莪术类药用植物姜黄素提取物对小鼠抗氧化活性研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1): 225-231.
- [12] 周燕红, 刘毅飞. 姜黄素对溃疡性结肠炎脂质过氧化损伤大鼠的保护作用 [J]. 咸宁学院学报 (医学版), 2005, 19(4): 280-282.
- [13] 姚国贤, 傅静波, 韩刚. 姜黄素与辛伐他汀降血脂及抗氧化作用比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(3): 204-206.
- [14] 高丽芳, 邵文. 番茄红素与姜黄素联用对急性乙醇氧化损伤小鼠的抗氧化作用 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(1): 89-93.

【收稿日期】 2022-09-30 【修回日期】 2023-05-05

【本文编辑】 李睿旻