

姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤大鼠氧化应激的影响

韩刚, 姚国贤, 原海忠, 董月

■背景资料

姜黄素是从姜科植物姜黄(*curcuma longa* L.)的根茎中提取的有效成分, 具有抗炎、抗氧化、清除自由基、降血脂、抗癌等多种药理作用。姜黄素对肝损伤的保护作用已有报道, 但姜黄素难溶于水, 生物利用度低, 不能充分发挥其药理活性。固体分散技术可以提高难溶药物的溶解度, 从而提高其生物利用度。

韩刚, 原海忠, 董月, 华北煤炭医学院药理学系 河北省唐山市 063000

姚国贤, 丰润区人民医院药剂科 河北省唐山市 064000

中国煤矿尘肺治疗基金资助项目, No. 2006-11

作者贡献分布: 韩刚与姚国贤对此文所作的贡献均等; 此课题由韩刚与姚国贤设计; 研究过程由姚国贤与原海忠操作完成; 数据处理由董月完成; 本文写作由韩刚完成。

通讯作者: 韩刚, 063000, 河北省唐山市, 华北煤炭医学院药理学系。tsyxhg@163.com

电话: 0315-3726303

收稿日期: 2008-12-28 修回日期: 2009-01-20

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-02-18

Effects of curcumin solid dispersion on oxidative stress of alcoholic hepatic injury in rats

Gang Han, Guo-Xian Yao, Hai-Zhong Yuan, Yue Dong

Gang Han, Hai-Zhong Yuan, Yue Dong, Pharmaceutical Science, North China Coal Medical University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Guo-Xian Yao, Department of Pharmacy, Fengrun People's Hospital Tangshan 064000, Hebei Province, China

Supported by: the China Coal Miner Pneumoconiosis Treatment Foundation, No. 2006-11

Correspondence to: Gang Han, Pharmaceutical Science, North China Coal Medical University, Tangshan 063000, Hebei Province, China. tsyxhg@163.com

Received: 2008-12-28 Revised: 2009-01-20

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-02-18

Abstract

AIM: To prepare curcumin solid dispersion and to investigate the effects of curcumin solid dispersion on oxidative stress of alcoholic hepatic injury in rats.

METHODS: Fifty Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups ($n = 10$): control group, model group, Bifendate group and two curcumin solid dispersion treatment (100, 200 mg/kg, respectively) groups. The SD rats were administrated with liquor and fat emulsion for 6 weeks to establish the alcoholic hepatic injury model, at the same time the rats were administrated Bifendate and curcumin solid dispersion. The content of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) in serum and the activity or content of superoxide dismutase

(SOD) and malondialdehyde (MDA) in liver were measured to evaluate hepatic injury and oxidative stress.

RESULTS: Compared with control group, the value of liver weight/body weight was significantly increased (3.74 ± 0.38 vs 2.25 ± 0.13 ; $P < 0.01$); the serum ALT and AST were significantly increased (76.24 ± 9.14 vs 30.13 ± 4.99 ; 98.85 ± 10.50 vs 39.02 ± 6.79 ; $P < 0.01$) but the activity of SOD was significantly decreased (395.39 ± 28.26 vs 258.18 ± 22.18 , $P < 0.01$) and the content of MDA was significantly increased (27.00 ± 1.08 vs 12.31 ± 1.26 , $P < 0.01$) in the model group. However, in comparison with those in model group, the serum AST and ALT were significantly decreased (Bifendate 29.01 ± 9.24 , 41.69 ± 3.67 ; Low dose 55.92 ± 5.49 , 57.17 ± 10.88 ; High dose 40.94 ± 4.54 , 52.59 ± 10.17) in the two treatment groups. For low dose and high dose curcumin solid dispersion groups, activity of SOD was significantly increased (Low dose 340.50 ± 36.26 , High dose 365.20 ± 36.18 , $P < 0.01$) and content of MDA was significantly decreased (Low dose 15.76 ± 0.68 , High dose 13.19 ± 0.72 , $P < 0.01$) in liver, but there was no significant change in Bifendate group.

CONCLUSION: The curcumin solid dispersion protects alcoholic hepatic injury and reduces oxidative stress in rats.

Key Words: Curcumin; Solid dispersion; Alcohol; Hepatic injury; Oxidative stress

Han G, Yao GX, Yuan HZ, Dong Y. Effects of curcumin solid dispersion on oxidative stress of alcoholic hepatic injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(5): 500-503

摘要

目的: 探讨姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤大鼠氧化应激的影响。

方法: 将50只SD大鼠随机分为5组: 对照组、模型组、联苯双酯阳性药物组(100 mg/kg)、姜黄素固体分散体低、高剂量组(100、200

■同行评议者

管冬元, 副教授, 上海中医药大学基础医学院实验中医教研室

mg/kg), 每组10只. 除对照组给予等量生理盐水外, 其余灌胃给予白酒与脂肪混合乳剂建立酒精性肝损伤模型, 造模的同时给予联苯双酯, 姜黄素固体分散体等药物干预. 给药6 wk后, 测定大鼠血清中ALT, AST活性, 测定肝组织中MDA含量, SOD活性, 用以评价肝损伤程度及氧化应激反应程度.

结果: 与对照组比较, 模型组大鼠肝质量/体质量值显著升高(3.74 ± 0.38 vs 2.25 ± 0.13 , $P < 0.01$); 血清中ALT, AST水平显著升高(76.24 ± 9.14 vs 30.13 ± 4.99 , 98.85 ± 10.50 vs 39.02 ± 6.79 , 均 $P < 0.01$); 肝组织中SOD活性显著降低(395.39 ± 28.26 vs 258.18 ± 22.18 , $P < 0.01$); MDA含量显著升高(27.00 ± 1.08 vs 12.31 ± 1.26 , $P < 0.01$). 与模型组比较, 各治疗组血清AST, ALT水平(AST: 29.01 ± 9.24 , 55.92 ± 5.49 , 40.94 ± 4.54 ; ALT: 41.69 ± 3.67 , 57.17 ± 10.88 , 52.59 ± 10.17)均显著降低($P < 0.01$). 给予姜黄素固体分散体低、高剂量组肝组织中SOD活性显著升高(340.50 ± 36.26 , 365.20 ± 36.18 , 均 $P < 0.01$), 而MDA含量明显下降(15.76 ± 0.68 , 13.19 ± 0.72 , 均 $P < 0.01$), 而Bifendate组无显著性变化.

结论: 姜黄素固体分散体对酒精诱导大鼠肝损伤具有保护作用, 并能降低肝损伤大鼠氧化应激反应.

关键词: 姜黄素; 固体分散体; 酒精; 肝损伤; 氧化应激

韩刚, 姚国贤, 原海忠, 董月. 姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤大鼠氧化应激的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(5): 500-503
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/500.asp>

0 引言

近年来, 酒精在我国消费人群中的摄入量不断增加, 与酒精有关的各种疾病也急剧上升. 酒精是一种能引起细胞内氧化应激的物质, 酒精在肝脏中代谢过量时, 肝细胞就会产生过量的自由基, 导致肝损伤^[1]. 寻找抑制酒精性肝损伤和抑制氧化应激反应的药物日益受到人们的关注^[2-3].

姜黄素是从姜科植物姜黄(*curcuma longa* L.)的根茎中提取的有效成分, 具有抗炎、抗氧化、清除自由基、降血脂、抗癌等多种药理作用^[4]. 姜黄素对肝损伤的保护作用已有报道^[5-6], 但姜黄素难溶于水, 生物利用度低, 不能充分发挥其药理活性. 固体分散技术可以提高难溶药

物的溶解度, 从而提高其生物利用度^[7]. 本实验以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备了姜黄素固体分散体, 研究姜黄素固体分散体对酒精所致肝损伤大鼠氧化应激的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级SD大鼠; 姜黄素、胆固醇、丙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(K30): 北京化学试剂公司; 56度白酒: 北京红星二锅头酒厂; 联苯双酯滴丸、丙基硫氧嘧啶: 浙江医药股份有限公司; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒: 南京建成生物工程研究所.

1.2 方法

1.2.1 动物分组与给药: SD大鼠50只, 适应性喂养1 wk后, 随机分为5组(每组10只), 对照组、酒精性肝损伤模型组、联苯双酯阳性药物对照组、姜黄素固体分散体低剂量组、姜黄素固体分散体高剂量组. 对照组灌胃给予10 mL/kg生理盐水, 其余4组给予白酒与脂肪混合乳剂10 mL/kg, 连续ig 6 wk, 造模的同时给药干预, 给药剂量分别为: 联苯双酯组100 mg/kg、姜黄素固体分散体高、低剂量组分别为200 mg/kg、100 mg/kg. 固体分散体给药剂量均换算成纯姜黄素的质量.

1.2.2 姜黄素固体分散体的制备: 采用溶剂法制备姜黄素固体分散体, 将姜黄素和聚乙烯吡咯烷酮按质量比1:4比例溶于适量无水乙醇中, 超声消泡后转入旋转蒸发仪中70℃除去乙醇, 得姜黄素固体分散体^[8].

1.2.3 白酒与脂肪混合乳剂的制备: 猪油50 g, 胆固醇10 g, 胆酸钠3.3 g, 丙基硫氧嘧啶0.1 g, 丙二醇15 mL, 吐温-80适量, 蒸馏水20 mL, 配制均匀乳剂, 取上述乳剂与白酒按体积比3:2混匀, 形成乳白色奶状乳剂, 即为白酒与脂肪混合乳剂^[9-10].

1.2.4 测定指标: 末次ig后禁食15 h, 大鼠称质量, 颈动脉取血, 3000 r/min离心15 min, 得血清. 摘取肝脏, 滤纸吸干, 称质量, 计算肝质量/体质量. 取肝左叶, 用生理盐水制成100 g/L的肝组织匀浆. 按试剂盒要求检测各项指标.

统计学处理 所有实验数据均采用SPSS11.5软件进行处理, 数据用mean±SD表示, 各组均数间比较采用单因素方差分析.

2 结果

2.1 姜黄素固体分散体对肝质量/体质量的影响

■应用要点
姜黄素固体分散体降血脂、抗氧化作用显著优于姜黄素. 进一步进行毒理学、药效学研究, 姜黄素聚乙烯吡咯烷酮固体分散体有望开发成新一代降血脂新药.

■名词解释

固体分散体:是将固体药物高度分散在固体(基质)中形成的体系.通常是将一种难溶性药物以分子、微晶或无定形状态,分散在水溶性载体材料中;也可将可溶性药物分散在难溶性载体材料中.

表 1 固体分散体对大鼠肝质量/体质量的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	剂量 (mg/kg)	体质量 (g)	肝质量 (g)	肝质量/体质量(%)
对照组	-	328.00 ± 61.72	8.32 ± 0.19	2.25 ± 0.13
模型组	-	257.00 ± 13.45	8.74 ± 1.66	3.74 ± 0.38 ^b
联苯双酯组	100	248.65 ± 42.61	8.59 ± 1.35	2.80 ± 0.31 ^d
低剂量组	100	249.70 ± 28.49	7.67 ± 0.84	2.82 ± 0.27 ^d
高剂量组	200	269.33 ± 16.80	8.02 ± 0.44	2.37 ± 0.19 ^d

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 模型组.

表 2 固体分散体对大鼠血清ALT、AST的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)
对照组	-	39.02 ± 6.79	30.13 ± 4.99
模型组	-	98.85 ± 10.50 ^b	76.24 ± 9.14 ^b
联苯双酯组	100	41.69 ± 3.67 ^d	29.01 ± 9.24 ^d
低剂量组	100	57.17 ± 10.88 ^d	55.92 ± 5.49 ^d
高剂量组	200	52.59 ± 10.17 ^{df}	40.94 ± 4.54 ^{df}

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^fP<0.01 vs 联苯双酯组

与对照组比较,模型组肝质量/体质量显著升高(P<0.01).与模型组比较,联苯双酯组肝质量/体质量明显降低(P<0.01),姜黄素固体分散体高、低剂量组肝质量/体质量显著降低(P<0.01),其中以高剂量组最为明显.结果见表1.

2.2 姜黄素固体分散体对大鼠血清ALT和AST活性的影响 与对照组比较,模型组ALT、AST显著升高(P<0.01);与模型组比较,联苯双酯组、姜黄素固体分散体高、低剂量组ALT、AST活性显著降低(P<0.01),姜黄素固体分散体高剂量组与联苯双酯组比较,有显著性差异,联苯双酯组对ALT、AST活性的降低更显著.结果见表2.

2.3 姜黄素固体分散体对大鼠肝组织中SOD活性和MDA含量的影响 与对照组相比,模型对照组SOD活性明显降低(P<0.01),MDA含量明显升高(P<0.01).与模型对照组比较,联苯双酯组SOD活性和MDA含量无显著性差异(P>0.05),说明,联苯双酯对酒精性肝损伤引起的氧化应激无显著性的影响.姜黄素固体分散体高、低剂量组SOD活性明显升高(P<0.01),MDA含量明显降低(P<0.01),因此姜黄素固体分散体可提高大鼠抗氧化能力,抑制酒精性肝损伤大鼠的氧化应激反应.结果见表3.

表 3 固体分散体对大鼠肝组织中SOD活性和MDA含量的影响 (mean ± SD, n = 10)

分组	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg prot)	MDA (nmol/mg prot)
对照组	-	395.39 ± 28.26	12.31 ± 1.26
模型组	-	258.18 ± 22.18 ^b	27.00 ± 1.08 ^b
联苯双酯组	100	274.86 ± 27.20	26.50 ± 0.52
低剂量组	100	340.50 ± 36.26 ^d	15.76 ± 0.68 ^d
高剂量组	200	365.20 ± 36.18 ^{df}	13.19 ± 0.72 ^{df}

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^fP<0.01 vs 联苯双酯组.

3 讨论

氧化应激是指机体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,产生大量氧化中间产物.酒精经胃肠道黏膜迅速吸收进入血液,经肝脏代谢成为毒性很强的乙醛^[11].乙醛进入血液,通过黄嘌呤氧化酶转变成为超氧化物,导致脂质过氧化,破坏细胞膜,导致肝损伤.酒精还能诱导肝脏P450酶活性增高,在肝脏代谢过程中产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),引发脂质过氧化^[12],破坏肝细胞的结构和功能.研究表明,抗氧化剂可以减缓氧化应激带来的危害.姜黄素是良好的自由基清除剂,但其不溶于水,在体内不易被吸收,将姜黄素制成固体分散体增大了姜黄素的溶解度,提高了生物利用度,使其更好地发挥药效.

实验结果显示,给予白酒与脂肪混合乳剂的大鼠6 wk后,血清中ALT、AST活性升高,说明酒精可以诱导大鼠肝损伤;肝脏中SOD活性下降,MDA含量升高,说明大鼠体内出现氧化应激反应^[13].

大鼠给予联苯双酯、姜黄素固体分散体药物干预后,大鼠血清中ALT、AST活性明显降低,说明联苯双酯、姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤有保护作用.

大鼠给予姜黄素固体分散体药物干预后,肝脏中SOD活性升高,MDA含量下降,而与模型组比较,给予联苯双酯组大鼠肝组织中SOD活性和MDA含量没有显著性差异.说明姜黄素固体分散体对酒精诱导的大鼠肝损伤产生的氧化应激反应起到了抑制作用,而联苯双酯没有这种抑制作用.

随着人们饮食结构的变化长期过量饮酒引起机体产生氧化应激反应,造成机体损伤.这种长时间的氧化应激状态可诱发多种疾病,引起胰岛功能受损^[14]或造成肝损伤等^[15].姜黄素虽然

有保肝作用, 但由于姜黄素难溶于水体内不易吸收, 生物利用度低. 以聚乙烯吡咯烷酮为载体将姜黄素制成固体分散体增大了姜黄素的溶解度. 实验结果显示姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤有较好的防治作用.

4 参考文献

- 1 吴娜, 蔡光明, 何群. 氧化应激与肝脏损伤. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3310-3315
- 2 周晓蓉, 龚作炯, 袁光金, 张频. 绿茶多酚对实验性酒精性肝损伤大鼠的治疗作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 50-56
- 3 Srivastava A, Shivanandappa T. Hepatoprotective effect of the aqueous extract of the roots of *Decalepis hamiltonii* against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Hepatol Res* 2006; 35: 267-275
- 4 汪海慧, 成杨. 姜黄素的药理作用的研究进展. 上海中医药大学学报 2007; 21: 73-76
- 5 Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Thomas P, Dannenberg AJ. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-kappa B-dependent genes.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284: G321-G327

- 6 刘永刚, 陈厚昌, 蒋毅萍. 姜黄素对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 中国中药杂志 2003; 28: 756-758
- 7 韩刚, 张永, 孙广利, 于永明. 姜黄素滴丸的制备及体外溶出研究. 中成药 2006; 28: 1832-1833
- 8 韩刚, 王传胜, 张永, 金光灿. 固体分散体提高姜黄素溶出度的研究. 中国中药杂志 2007; 32: 637-638
- 9 李舒丹, 厉有名, 虞朝晖. 大鼠慢性酒精性肝损伤观察. 中国公共卫生 2004; 20: 195-196
- 10 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞. 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1189-1192
- 11 Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006; 43: S63-S74
- 12 Irshad M, Chaudhuri PS, Joshi YK. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. *Hepatol Res* 2002; 23: 178-184
- 13 Masalkar PD, Abhang SA. Oxidative stress and antioxidant status in patients with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 61-65
- 14 孙秀发. 酒精与糖尿病的关系. 世界华人消化杂志 2005; 13: 290-293
- 15 陈晓超, 刘树滔, 陈躬瑞, 饶平凡. 酒精性肝炎的治疗进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1130-1136

■同行评价

本研究结果证明了姜黄素固体分散体能有效地解决姜黄素在机体内的吸收与利用, 其研究方法具有一定的创新性.

编辑 史景红 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第二十一次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2009-07-23/26在南宁市召开第二十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为功能性胃肠病、炎症性肠病和消化内镜新技术临床应用演示)新技术新理论继续教育学习班. 学习班招收对象: 中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等. 参加学习班者授予国家级1类继续教育学分; 大会论文报告者另授继续教育学分6分.

1 征稿内容

功能性胃肠病、炎症性肠病中西医结合基础与临床治疗研究; 幽门螺杆菌相关疾病的中西医结合基础与治疗研究; 脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中中西医结合基础与临床研究; 消化系统肿瘤中西医结合诊疗; 脾胃学说及其临床应用; 其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等.

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编. 稿件请附800字论文摘要, 尽可能以电子信件的形式将稿件传送, 截稿日期: 2009-06-30.

3 联系方式

袁海峰, 朱永苹, 530011, 广西壮族自治区南宁市市华东路10号广西中医学院瑞康医院, 电话: 0771-2188107; 13597004049; 13077766271, 传真: 0771-2411156, rkxhnc@sina.com或czs.xiaohua@163.com