

## 基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究

李宏龙, 王明明, 金子恒, 徐小松, 王 迪, 於春峰

河南中大恒源生物科技股份有限公司, 河南 漯河 462600

**摘要:** **目的** 基于斑马鱼模型探究水溶性姜黄素制剂对血栓形成和炎症消退的作用。**方法** 随机挑选受精后3 d的斑马鱼分为对照组、模型组、阳性药对照组、水溶性姜黄素制剂(姜黄素质量分数为10%, 125、250、500、1 000、2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )组、普通姜黄素(姜黄素质量分数为95%, 125、250、500、1 000、2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )组, 每组30尾。除对照组外, 其余组使用花生四烯酸、脂多糖、五水合硫酸铜分别诱导建立血栓、细菌性炎症和神经性炎症模型。通过观察分析斑马鱼红细胞染色强度和炎症部位中性粒细胞个数来评价水溶性姜黄素制剂抑制血栓形成和抗炎作用。**结果** 与对照组比较, 模型组斑马鱼心脏红细胞染色强度明显减少( $P < 0.001$ )、炎症部位中性粒细胞个数明显增多( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, 水溶性姜黄素制剂 $\geq 250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度时能显著抑制血栓形成、消退炎症, 主要表现为斑马鱼心脏红细胞染色强度显著升高( $P < 0.001$ )、炎症部位中性粒细胞个数明显减少( $P < 0.05$ 、0.01、0.001); 姜黄素在 $\geq 1 000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时能显著抑制血栓形成( $P < 0.01$ 、0.001),  $\geq 500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时能显著消退炎症( $P < 0.05$ 、0.01、0.001)。姜黄素为水溶性姜黄素制剂给药浓度2~8倍条件下, 才能达到相同的抑制血栓和炎症形成的效果。**结论** 与普通姜黄素组比较, 在相同给药浓度下, 水溶性姜黄素制剂具有更好的抑制血栓形成和抗炎作用。

**关键词:** 斑马鱼; 水溶性姜黄素制剂; 姜黄素; 抗血栓; 抗炎

**中图分类号:** 285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)10-2172-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.014

## Study on antithrombotic and anti-inflammatory activities of water-soluble curcumin based on zebrafish model

LI Honglong, WANG Mingming, JIN Ziheng, XU Xiaosong, WANG Di, YU Chunfeng

Henan Zhongda Hengyuan Biotechnology Stock Co., Ltd., Luohe 462600, China

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of water-soluble curcumin on thrombosis and inflammation regression based on zebrafish model. **Method** Zebrafish three days after fertilization were randomly selected to be divided into control group, model control group, positive drug control group, water-soluble curcumin with different concentrations experimental (curcumin mass fraction 10%, 125, 250, 500, 1 000 and 2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) groups and ordinary curcumin with different concentrations experimental (turmeric mass fraction 95%, 125, 250, 500, 1 000 and 2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) groups. Each group has 30 zebrafish. Except for the normal control group, the other experimental groups used Arachidonic acid, Lipopolysaccharide and  $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  to induce thrombosis, bacterial inflammation and neurological inflammation, respectively. By observing and analyzing the staining intensity of red blood cells and the number of neutrophils in the inflammation sites of zebrafish, the antithrombotic and anti-inflammatory effects of water-soluble curcumin were evaluated. **Results** Compared with the control group, the erythrocyte staining intensity of zebrafish heart in model control group was significantly decreased ( $P < 0.001$ ), and the number of neutrophils in the inflammation site was significantly increased ( $P < 0.001$ ). Compared with model group, water-soluble curcumin at 250  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  could significantly inhibit thrombosis and subside inflammation, which were mainly represented by increased erythrocyte staining intensity of zebrafish heart ( $P < 0.001$ ) and decreased neutrophil number at the inflammation site ( $P < 0.05$ , 0.01, 0.001). When curcumin at  $\geq 1 000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , it can significantly inhibit thrombosis ( $P < 0.01$ , 0.001), when  $\geq 500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , it can significantly reduce inflammation ( $P < 0.05$ , 0.01, 0.001). Curcumin can achieve the same inhibitory effect on thrombosis and inflammation only when administered at a concentration of 2-8 times that of water-soluble curcumin preparations. **Conclusion** Compared with the experimental groups of ordinary curcumin, the water-soluble curcumin showed better antithrombotic and anti-inflammatory effects at the same concentration.

收稿日期: 2023-03-09

基金项目: 漯河市2019年度重大科技创新专项(201901004)

第一作者: 李宏龙(1977—),男,工程师,研究方向为天然色素及功能性成分开发与应用。E-mail: lihl@hazhongda.com

**Key words:** zebrafish; water-soluble curcumin; curcumin; antithrombotic; anti-inflammatory

血栓可分为动脉血栓和静脉血栓,是导致心血管疾病的重要因素<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化,全球心血管疾病的威胁逐年增加,预防血栓形成的功能性食品和药品的需求也在加大。炎症是免疫系统对组织损伤和感染的一种防御反应,过度的炎症反应又会引起组织损伤,如果炎症长期存在,会引发慢性炎症性疾病,如自身免疫病、炎症性肠病等<sup>[2]</sup>。这类疾病具有患病率高、病程长、患病人数多等特点,对人们健康和经济都带来较大的负担。因此筛选安全性高、效果好、价格低的抑制血栓形成和消退炎症的活性成分,并将其应用在功能性食品或药品中具有重要意义。

姜黄素是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的多酚类化合物<sup>[3-4]</sup>。作为姜黄的主要功效成分,姜黄素已通过国家食品药品监督管理局、粮农组织以及世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会的安全性及毒性检测<sup>[4]</sup>,是安全性高的食品添加剂,可作为调味品、天然色素和抗菌保鲜剂使用<sup>[5]</sup>。另外姜黄素因其显著的药用价值和生物活性被国内外学者广泛关注。研究发现姜黄素具有抗肿瘤<sup>[6]</sup>、抗炎<sup>[7]</sup>、抗氧化<sup>[8]</sup>、抗肺纤维化<sup>[9]</sup>等多种药理作用。但由于姜黄素为醇溶性色素,水溶性差、不稳定、在碱性条件下易分解,口服生物利用度低及在体内吸收率低,从而限制了姜黄素在医药保健品、食品饮料等领域的应用<sup>[10]</sup>。因此,通过制剂手段保留姜黄素的生物活性的同时提升姜黄素的水溶性也一直是研究的热点。本课题组采用固体分散-微胶囊法制得水溶性姜黄素制剂(姜黄素质量分数为10%),已经申请专利<sup>[15]</sup>,专利号CN113208109A。

动物模型是研究人类疾病的重要工具,斑马鱼凭借个体小、繁殖率高、胚胎透明、成本低且拥有与人相似的组织器官和系统等优势,成为继小鼠和大鼠之后的第3大脊椎模式生物<sup>[11-12]</sup>。目前,已有许多研究者利用斑马鱼模型筛选和评价抗血栓和抗炎的药物,具有很好的反应<sup>[13-14]</sup>。本研究通过水溶给药,采用花生四烯酸、脂多糖(LPS)、五水合硫酸铜分别诱导建立斑马鱼血栓、细菌性炎症和神经性炎症模型,评价水溶性姜黄素的抗血栓和抗炎活性,以期水溶性姜黄素的开发应用提供理论参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

SZX7解剖显微镜(日本奥林巴斯公司);AZ100

电动聚焦连续变倍荧光显微镜(日本尼康公司);IM-300显微注射仪(日本Narishige公司);PC-10拉针仪(日本Narishige公司);CP214精密电子天平(美国奥豪斯公司)。

### 1.2 药物与主要试剂、耗材

姜黄素(质量分数95%,河南中大恒源生物科技股份有限公司);水溶性姜黄素制剂,根据李宏龙等的专利<sup>[15]</sup>,采用固体分散-微胶囊法制得(姜黄素质量分数10%,河南中大恒源生物科技股份有限公司);LPS(批号017M4112V)、二甲基亚砜(DMSO,批号SHBH6853)、阿司匹林(批号MKCD0957)、邻联茴香胺(批号MKBX3619V)均购自Sigma;五水合硫酸铜(批号120201,西陇化工股份有限公司);花生四烯酸(批号A1831030)、吲哚美辛(批号1108939)购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;六孔板(无锡耐思生命科技股份有限公司)。

### 1.3 实验动物

实验斑马鱼均由杭州环特生物科技股份有限公司提供,均饲养于28℃的养鱼用水中(水质:1 L反渗透水中加入200 mg速溶海盐,电导率为480~510  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ; pH值为6.9~7.2;硬度为53.7~71.6  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\text{CaCO}_3$ )。

## 2 方法

### 2.1 样品的配制

水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素均用养鱼用水配制成2  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 母液,超声10 min备用,现配现用;阿司匹林临用时用DMSO配制成25  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的母液,花生四烯酸临用时用DMSO配制成8  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的母液,吲哚美辛临用时用DMSO配制成28.6  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 母液,最终工作液中DMSO体积分数均为0.1%;LPS临用时用超纯水配制成10  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 母液。

### 2.2 斑马鱼对姜黄素耐受浓度的确定

随机选择受精后3 d(3 dpf)的斑马鱼,水溶给予125、250、500、1 000、2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素,处理4 h后,均未引起斑马鱼死亡。故确定2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素均在斑马鱼的耐受浓度内。

### 2.3 姜黄素预防血栓形成实验

随机选取390尾3 dpf黑色素等位基因突变型半透明Albino品系斑马鱼于六孔板中,每孔(实验组)均处理30尾斑马鱼。分别水溶给予水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素,质量浓度均分别为125、250、

500、1 000、2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 阳性对照药阿司匹林给药质量浓度为25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 同时设置对照组和模型组(养鱼用水处理斑马鱼), 每孔液体体积为3 mL。各组分别处理3 h后, 除对照组外, 其余组均参考文献报道<sup>[6]</sup>水溶给予花生四烯酸诱导斑马鱼血栓模型。处理结束后, 用邻联茴香胺进行染色, 染色后每个实验组随机选取10尾斑马鱼在解剖显微镜下拍照。

用NIS-Elements D 3.10高级图像处理软件进行图像分析并采集数据, 统计斑马鱼心脏红细胞染色强度( $S$ ), 并计算预防血栓率。评价2种姜黄素对花生四烯酸诱导的血小板聚集性血栓形成的预防作用<sup>[17]</sup>。

$$\text{预防血栓率} = (S_{\text{供试品}} - S_{\text{模型}}) / (S_{\text{对照}} - S_{\text{模型}})$$

## 2.4 姜黄素消退细菌性炎症实验

随机选取390尾3 dpf转基因中性粒细胞荧光斑马鱼于六孔板中, 每孔30尾。分别水溶给予水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素, 质量浓度均为125、250、500、1 000和2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 阳性对照药吲哚美辛质量浓度为28.6  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 同时设置对照组和模型组, 每孔液体体积为3 mL。各组分别处理1 h后, 除对照组外, 其余组均参考文献报道<sup>[14]</sup>注射LPS(LPS通过注射到卵黄囊的方式摄入到斑马鱼体内)建立炎症模型。各浓度组与LPS共同处理2 h后, 每组随机选取10尾斑马鱼在荧光显微镜下拍照。

统计斑马鱼卵黄囊炎症部位中性粒细胞个数( $N$ ), 计算炎症消退率<sup>[18]</sup>。

$$\text{炎症消退率} = (N_{\text{模型}} - N_{\text{给药}}) / N_{\text{模型}}$$

## 2.5 姜黄素消退神经性炎症实验

除对照组外的实验组对3 dpf转基因中性粒细胞荧光斑马鱼水溶给予五水合硫酸铜, 诱导建立斑马鱼神经性炎症模型<sup>[19]</sup>。其余实验步骤同“2.4”项。统计斑马鱼体表侧线上的中性粒细胞个数( $N$ )。

## 2.6 统计分析

使用SPSS 25.0软件对实验结果进行分析, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 用方差分析和Dunnett's  $T$ -检验进行统计学分析。

## 3 结果

### 3.1 姜黄素对血栓形成的影响

斑马鱼心脏红细胞染色结果(图1、2和表1)显示, 与对照组比较, 模型组斑马鱼心脏红细胞染色强度显著减少( $P < 0.001$ ), 表明花生四烯酸诱导的斑马鱼血栓模型建立成功。与模型组比较, 阳性对照药阿司匹林在25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时斑马鱼心脏红细胞染色强度明显增加, 对血栓形成有显著抑制作用( $P < 0.001$ ); 普通姜黄素在质量浓度 $\leq 500$   $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 未表现出抑制血栓形成的作用, 在质量浓度为1 000和2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 对血栓形成的预防作用分别为29%和48%; 而水溶性姜黄素制剂在250  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 表现出显著的抑制血栓形成作用( $P < 0.001$ ), 在质量浓度1 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 对血栓形成的抑制作用达到67%。

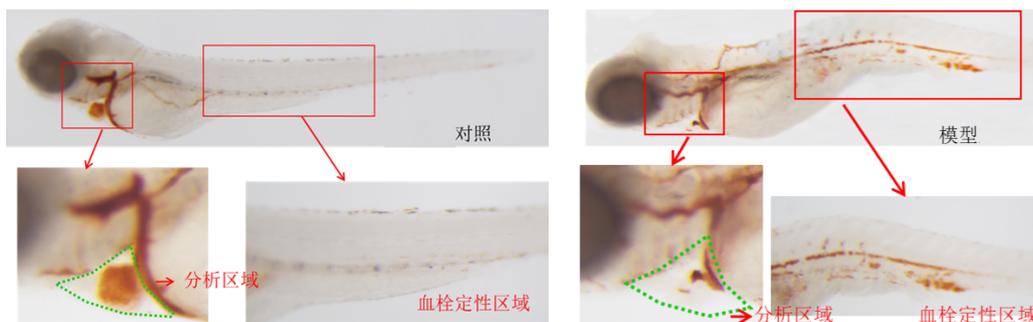


图1 邻联茴香胺染色后的斑马鱼(绿色虚线区域为红细胞分析区域)

Fig. 1 Zebrafish after o-dianisidine staining (green dotted area is red blood cell analysis area)

斑马鱼躯干红细胞染色结果(图1、3)显示, 对照组无血小板聚集, 模型组血小板聚集明显增多, 阳性对照组及水溶性姜黄素制剂 $\geq 250$   $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组、姜黄素 $\geq 1 000$   $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组聚集明显减少。

### 3.2 姜黄素对细菌性炎症消退作用的评价

如图4、表2所示, 与对照组比较, 模型组斑马鱼炎症部位中性粒细胞个数明显增多( $P < 0.001$ ), 表

明细菌性炎症模型建立成功。与模型组比较, 阳性对照药吲哚美辛组斑马鱼炎症部位中性粒细胞个数明显减少( $P < 0.01$ ), 其对斑马鱼炎症消退作用为49%; 水溶性姜黄素制剂质量浓度 $\geq 250$   $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 对LPS诱导的斑马鱼炎症有明显的消退作用( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), 抗炎作用随浓度升高而升高, 在质量浓度为2 000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时炎症消退作用达

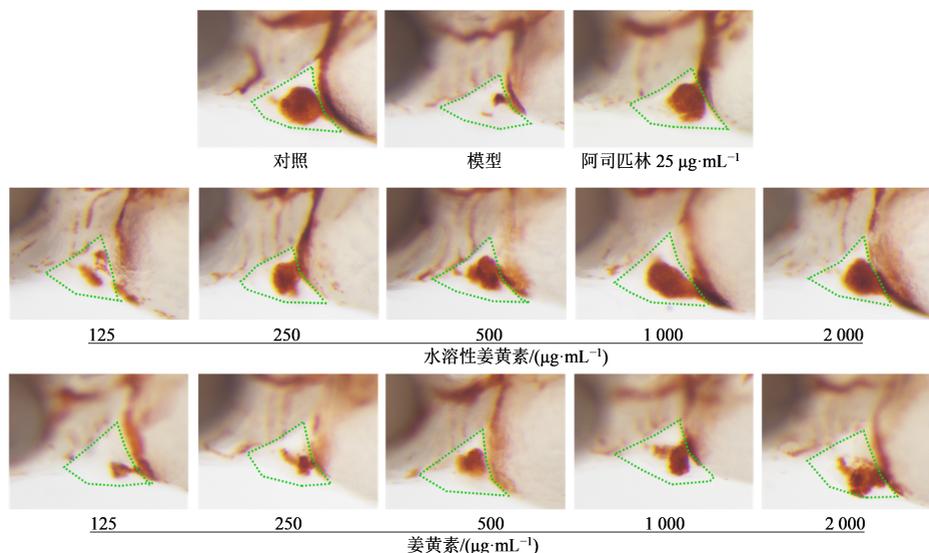


图2 斑马鱼心脏红细胞染色典型图

Fig. 2 Typical drawings of red blood cell staining in heart of zebrafish

表1 各组斑马鱼血栓形成实验结果 (n=10)

Table 1 Experimental results of zebrafish thrombosis in each group (n=10)

组别	质量浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	心脏红细胞染色 强度/像素	预防血栓率/%
对照	—	10 396±341	—
模型	—	3 021±264 <sup>###</sup>	—
阿司匹林	25	8 731±639 <sup>***</sup>	77
水溶性姜黄素制剂	125	3 909±344	12
	250	5 596±477 <sup>***</sup>	35
	500	5 735±278 <sup>***</sup>	37
	1 000	7 954±455 <sup>***</sup>	67
	2 000	7 403±331 <sup>***</sup>	59
姜黄素	125	3 382±358	5
	250	3 216±435	3
	500	3 789±449	10
	1 000	5 152±655 <sup>**</sup>	29
	2 000	6 559±549 <sup>***</sup>	48

与对照组比较:<sup>###</sup> $P<0.001$ ;与模型组比较:<sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$   
<sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$  vs model group

63%;普通姜黄素在质量浓度为 $500\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,显示有明显的抗炎作用( $P<0.05$ ),且随浓度增高抗炎作用增强,当质量浓度为 $2\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时炎症消退作用达53%。

### 3.3 姜黄素对神经性炎症消退作用的评价

采用转基因中性粒细胞荧光鱼(呈绿色),可在荧光显微镜在观察到模型组斑马鱼体表侧线上的中性粒细胞比对照组斑马鱼明显增多( $P<0.001$ ),表明神经性炎症模型建立成功(图5、表3)。与模型组比较,阳性对照药吡哆美辛组斑马鱼炎症有明显消退( $P<0.001$ ),其对斑马鱼炎症消退作用为55%;水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素的炎症消退作用均随质量浓度升高而增强,水溶性姜黄素制剂质量浓度 $\geq 250\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时作用显著( $P<0.001$ ),姜黄素 $\geq 500\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时作用显著( $P<0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ )。当水溶性姜黄素制剂质量浓度升高至 $2\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,炎症消退81%。而且水溶性姜黄素质量浓度为 $250\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,斑马鱼炎症消退作用为43%,与 $2\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的普通姜黄素炎症消退作用相当。

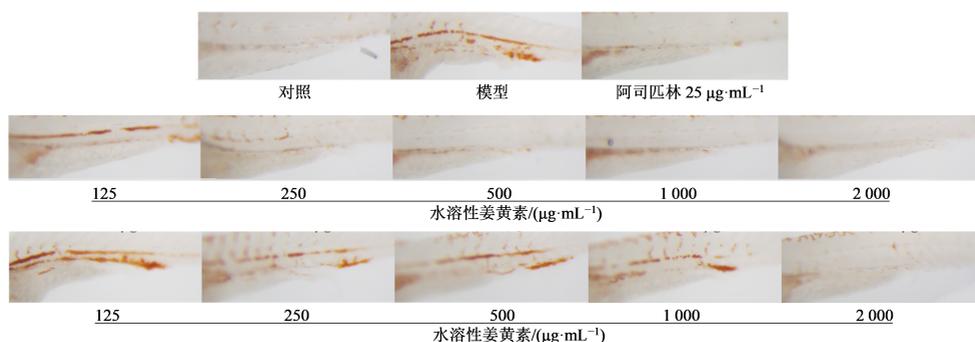
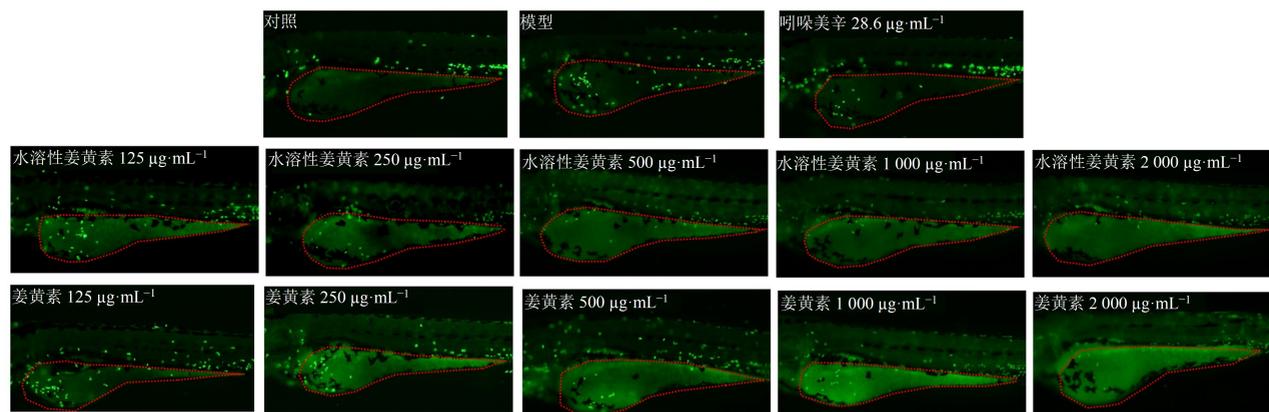


图3 斑马鱼躯干红细胞染色典型图

Fig. 3 Typical images of red blood cell staining of trunk of zebrafish



红色虚线区域-中性粒细胞分析区域  
Red dotted areas-neutrophils analysis areas

图 4 斑马鱼细菌性炎症部位中性粒细胞典型图

Fig. 4 Typical images of neutrophils in bacterial inflammation sites of zebrafish in each experimental group

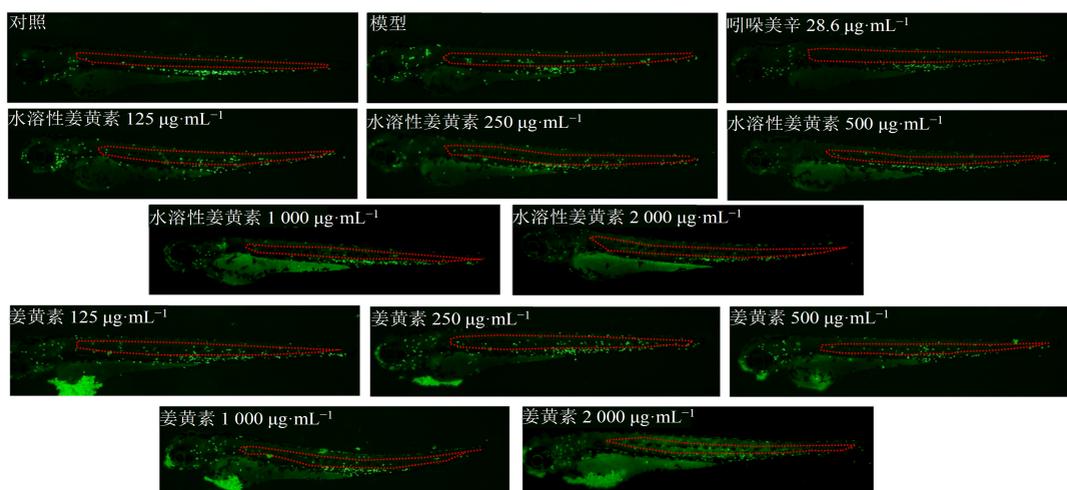
表 2 斑马鱼细菌性炎症消退情况统计 (n=10)

Table 2 Statistical analysis of bacterial inflammation regression of zebrafish (n=10)

组别	质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	炎症部位中性粒细胞个数	炎症消退率/%
对照	—	2.5±0.34	—
模型	—	18.1±1.84 <sup>###</sup>	—
吲哚美辛	28.6	9.2±1.50 <sup>**</sup>	49
水溶性姜黄素制剂	125	16.1±1.48	11
	250	11.6±2.23 <sup>*</sup>	36
	500	9.7±1.02 <sup>**</sup>	46
	1 000	7.6±1.28 <sup>***</sup>	58
	2 000	6.7±1.35 <sup>***</sup>	63
普通姜黄素	125	16.1±1.22	11
	250	15.9±1.48	12
	500	12.5±1.68 <sup>*</sup>	31
	1 000	10.4±1.74 <sup>**</sup>	43
	2 000	8.5±1.61 <sup>***</sup>	53

与对照组比较: <sup>###</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$

<sup>###</sup> $P < 0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$  vs model group



红色虚线区域-中性粒细胞分析区域  
Red dotted areas-neutrophils analysis areas

图 5 斑马鱼神经性炎症部位中性粒细胞典型图

Fig. 5 Typical images of neutrophils in neuroinflammatory sites of zebrafish

表3 斑马鱼神经性炎症消退情况统计( $n=10$ )  
Table 3 Statistical analysis of neuroinflammatory regression of zebrafish ( $n=10$ )

组别	质量浓度/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	炎症部位中性 粒细胞个数	炎症消退 率/%
对照	—	3.3±0.62	—
模型	—	28.4±1.43 <sup>###</sup>	—
吡啶美辛	28.6	12.7±0.75 <sup>***</sup>	55
水溶性姜黄素 制剂	125	23.8±1.83	16
	250	16.2±1.68 <sup>***</sup>	43
	500	13.1±0.78 <sup>***</sup>	54
	1 000	8.6±1.18 <sup>***</sup>	70
	2 000	5.3±0.96 <sup>***</sup>	81
普通姜黄素	125	28.6±1.27	-1
	250	26.7±1.21	6
	500	22.9±2.04 <sup>*</sup>	19
	1 000	21.2±1.08 <sup>**</sup>	25
	2 000	15.6±1.67 <sup>***</sup>	45

与对照组比较:<sup>###</sup> $P<0.001$ ;与模型组比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$

<sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$  vs model group

#### 4 讨论

斑马鱼的基因与人类基因的相似度达到87%,拥有凝血因子、血小板受体,免疫系统也非常类似于哺乳动物,并对临床应用的抗血栓和抗炎药物具有很好的反应。随着斑马鱼模型研究的不断深入,逐步成为防治血栓形成和抗炎药物筛选的模型生物<sup>[14,20]</sup>。

姜黄素毒性很低,且具有良好的抗凝、抗炎、抗氧化等药理作用,但由于姜黄素难溶于水中,口服姜黄素的生物利用度低,进而限制了姜黄素的应用范围<sup>[21]</sup>,改善姜黄的溶解度从而提高生物利用度就显得非常重要。本实验室通过固体分散-微胶囊法制备一种姜黄素质量分数为10%的水溶性姜黄素制剂,采用斑马鱼血栓和炎症模型考察水溶性姜黄素制剂和普通姜黄素对血栓形成和炎症消退的影响。实验结果显示,2种姜黄素在一定剂量下对斑马鱼血栓形成、细菌性和神经性炎症均具有明显抑制作用,其中姜黄素质量分数为95%的普通姜黄素的给药浓度要达到姜黄素质量分数为10%的水溶性姜黄素制剂给药浓度2~8倍条件下,才能达到相同的抑制血栓和炎症形成的效果。

通过斑马鱼模型探究水溶性姜黄素抗血栓、抗细菌性和神经性炎症的实验结果表明,两种姜黄素

均具有明显的血栓防治和抗炎作用,同等浓度下实验室制备的水溶性姜黄素制剂相比普通姜黄素表现出更强的抑制作用。这反映了通过固体分散-微胶囊法制备的水溶性姜黄素能更好地发挥姜黄素预防血栓和炎症形成的作用,在保留姜黄素本身药理活性的同时扩大姜黄素的实际应用范围,具有广阔的市场前景。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] «中国血栓性疾病防治指南»专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.  
Expert Committee on the «Prevention and Treatment Guidelines for Thrombotic Diseases in China». Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Thrombotic Diseases [J]. Natl Med J China, 2018, 98 (36): 2861-2888.
- [2] 段秀英, 马瑞娇, 张云, 等. 斑马鱼炎症模型及其在中药抗炎领域的应用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1573-1580.  
Duan X Y, Ma R J, Zhang Y, et al. Zebrafish inflammation model and its application in anti-inflammatory field of traditional Chinese medicine [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(8): 1573-1580.
- [3] 张宏亮, 白芮齐, 杨艳芹. 姜黄素的生物功能及其在动物生产中的应用现状 [J]. 新农业, 2022(24): 64-65.  
Zhang H L, Bai R Q, Yang Y Q. The biological function of curcumin and its application status in animal production [J]. Xin Nong Ye, 2022(24): 64-65.
- [4] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive [J]. EFSA J, 2010, 8(9): 1679.
- [5] 陈梦奇, 周鸣睿, 韩娅红. 姜黄素在食品中的应用研究进展 [J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(10): 292-300.  
Chen M Q, Zhou M R, Han Y H. Research progress on the application of curcumin in food [J]. China Food Addit, 2022, 33(10): 292-300.
- [6] 王莉娟, 张樱山, 张国霞, 等. 姜黄中姜黄素的提取分离及药用价值研究 [J]. 甘肃科技, 2022, 38(1): 97-101.  
Wang L J, Zhang Y S, Zhang G X, et al. Study on extraction, separation and medicinal value of curcumin from turmeric [J]. Gansu Sci Technol, 2022, 38(1): 97-101.
- [7] Zhang J, Tang L, Li G S, et al. The anti-inflammatory effects of curcumin on renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 680-686.

- [8] 崔冬月,李媛媛,肖宝平,等.姜黄素抗氧化的初步机理研究[J].食品安全导刊,2019(20):68-72.  
Cui D Y, Li Y Y, Xiao B P, et al Preliminary study on the antioxidant mechanism of curcumin [J] China Food Saf Mag, 2019(20): 68-72.
- [9] 郑蕾,黄红,吴涵,等.姜黄素抗肺纤维化作用的分子机制研究进展[J].中草药,2022,53(21):6909-6918.  
Zheng L, Huang H, Wu H, et al. Research progress on molecular mechanism of curcumin against pulmonary fibrosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(21): 6909-6918.
- [10] 余聪,方晓峰,彭盛峰.花生乳组成对姜黄素生物利用率的影响[J].江西科学,2022,40(5):848-852.  
Yu C, Fang X F, Peng S F. Effect of peanut milk composition on curcumin bioavailability [J]. Jiangxi Sci, 2022, 40(5): 848-852.
- [11] 朱成悦,张姗姗,杨飞,等.基于斑马鱼模型的蟾酥甲醇提取物抑制血管生成和抗炎活性研究[J].药物评价研究,2021,44(7):1392-1397.  
Zhu C Y, Zhang S S, Yang F, et al. Antiangiogenic and anti-inflammatory activities of methanol extract of *Bufo venenosus* based on zebrafish model [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1392-1397.
- [12] 杨亚楠,郭芳艳,王西新,等.基于斑马鱼模型评价二甲基姜黄素、黄芩苷、紫檀芪对异烟肼导致神经损伤的保护作用[J].药物评价研究,2021,44(7):1377-1384.  
Yang Y N, Wu F Y, Wang X X, et al. Evaluation of protective effects of dimethylcurcumin, baicalin and pterostilbene on nerve injury induced by isoniazid based on zebrafish model [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1377-1384.
- [13] Jiang Y J, Rong Y, Wu R X, et al. A Zebrafish thrombosis model for assessing antiplatelet drugs [J]. Int J Pharm Med Biol Sci, 2020, 9(1): 38-42.
- [14] 彭文慧.基于斑马鱼模型评价药物抗炎活性及其应用[D].广州:广东药科大学,2021.  
Peng W H. Evaluation of anti-inflammatory activity of drugs based on zebrafish model and its application [D]. Guangdong: Guangdong Pharmaceutical University, 2021.
- [15] 李宏龙,金子恒,李林正,等.一种高生物利用度水溶姜黄素及其制备方法以及应用:中国,CN113208109A[P].2021-08-06.  
Li H L, Jin Z H, Li L Z, et al. A highly bioavailable water-soluble curcumin and its preparation method and application: CN113208109A [P]. 2021-08-06.
- [16] Zhang Y, Guo S Y, Zhu X Y, et al. Arachidonic acid induced thrombosis in zebrafish larvae for assessing human anti-thrombotic drugs [J]. JSM Cell Develop Biol, 2017, 5(1): 1023.
- [17] 朱晓宇,李春启.建立斑马鱼血栓模型的方法及筛选抗栓/致栓药物的方法:中国,CN102266313A[P].2011-12-07.  
Zhu X Y, Li C Q. Method for establishing a zebrafish thrombosis model and screening for antithrombotic/thrombogenic drugs: CN102266313A [P]. 2011-12-07.
- [18] 段秀英,马瑞娇,张云,等.斑马鱼炎症模型及其在中药抗炎领域的应用[J].药物评价研究,2021,44(8):1573-1580.  
Duan X Y, Ma R J, Zhang Y, et al. Zebrafish inflammation model and its application in anti-inflammatory field of traditional Chinese medicine [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(8): 1573-1580.
- [19] Xie Y F, Meijer A H, Schaaf M J M. Modeling inflammation in zebrafish for the development of anti-inflammatory drugs [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 620984.
- [20] 莫彩莲,李杰,王加珍,等.斑马鱼血栓模型在中药活性成分筛选中的适用性[J].山东科学,2021,34(4):52-59.  
Mo C L, Li J, Wang J Z, et al. Applicability of a zebrafish thrombosis model in screening active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. Shandong Sci, 2021, 34(4): 52-59.
- [21] 任金妹,李曼,谢宁,等.提高姜黄素口服生物利用度方法的研究进展[J].中国药房,2018,29(23):3303-3308.  
Ren J M, Li M, Xie N, et al. Research progress on methods to improve oral bioavailability of curcumin [J]. China Pharm, 2018, 29(23): 3303-3308.

[责任编辑 兰新新]