莪术中姜黄素在大鼠体内的药动学研究

陆兔林，毛春芹，卞慧敏，宋 申，腾建东*
（南京中医药大学，江苏 南京 210029）

摘 要：目的 研究莪术中姜黄素在大鼠体内的药动学。**方法** 采用高效液相色谱法测定姜黄素的血药浓度。色谱柱：Lichrospher-5-C_{18}（250 mm×4.6 mm，5 μm）；柱温：25 ℃；流动相：乙腈-5%醋酸水（45∶55）；体积流量：1 mL/min；检测波长：420 nm。**结果** 姜黄素在 6.5～104 μg/mL 与峰面积呈良好的线性关系（r=0.999 5）。平均回收率为 98.5%，RSD 为 2.41%（n=5）。采用药动学计算程序处理，姜黄素的药动学参数：k_a 为 0.53/h、k_e 为 0.10/h、$t_{1/2ka}$为 1.32 h、$t_{1/2k}$为 6.89 h、t_{peak}为 3.89 h、C_{max}为 93.15 ng/mL、AUC 为 1 369.38 ng/mL。**结论** 本法稳定、简单、可靠，可用于姜黄素的血药浓度分析及其药动学研究。

关键词：莪术；姜黄素；药动学；高效液相色谱
中图分类号：R284.02；R285.61 **文献标识码**：B **文章编号**：0253-2670(2005)08-1157-02

Pharmacokinetic studies on curcumin in *Curcuma phaeocaulis* in rats *in vivo*

LU Tu-lin, MAO Chun-qin, BIAN Hui-min, SONG Shen, TENG Jian-dong
(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Objective To study pharmacokinetics of curcumin in *Curcuma phaeocaulis* in rats *in vivo*. **Methods** HPLC method was used to determine the curcumin in rat plasma. The conditions were column: Lichrospher-5-C_{18} (250 mm×4.6 mm, 5 μm); column temperature: 25 ℃; mobile phase: CH_3CN-5% HAc water solution (45∶55); flow: 1 mL/min; detection wavelength: 420 nm. **Results** The calibration curve was liner (r=0.999 5) at the range of 6.5—104 μg/mL. The average recovery was 98.5%. RSD was 2.41% (n=5). The pharmacokinetic parameters of curcumin were as follows: k_a was 0.53/h, k_e was 0.10/h, $t_{1/2ka}$ was 1.32 h, $t_{1/2k}$ was 6.89 h, t_{peak} was 3.89 h, C_{max} was 93.15 ng/mL, AUC was 1 369.38 ng/mL. **Conclusion** This method is stable, simple, and reliable, which can be applied for the determination of curcumin in plasma and pharmacokinetic studies.

Key words: *Curcuma phaeocaulis* Val.; curcumin; pharmacokinetics; HPLC

莪术为姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的根茎，味辛、苦，性温，具有行气破血、消积止痛的功效，主治血气心痛，饮食积滞，脘腹胀痛，血滞经闭，痛经，徵瘕痞块，跌打损伤。莪术含有挥发油、姜黄素、胡萝卜苷以及锌、铁、钛、镍等微量元素[1]。莪术具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗早孕、抗菌、升高白细胞、对心血管、胃肠平滑肌的作用、保肝、对急性肾功能衰竭的作用、抑制血小板聚集和抗血栓形成等作用。莪术可以治疗冠心病、消化性溃疡、宫颈糜烂、宫颈癌、真菌性阴道炎、婴幼儿秋季腹泻、小儿急性上呼吸道感染、皮肤溃疡以及预防放射性皮肤烧伤[2]。莪术醇及姜黄素均为莪术中主要活性成分，莪术醇口服吸收迅速、完全，大鼠服用后 5 min 血中即可测出，15 min 达高峰，可维持 1 h 左右，半衰期 $t_{1/2\alpha}$为 33 min，$t_{1/2\beta}$为 12.5 h[1]。而莪术中姜黄素具有抗血小板聚集、调节血液流变学及降血脂等生理活性[2]。本实验对莪术中姜黄素进行药动学研究，为莪术的临床应用及阐明其作用机制提供依据。

1 材料与仪器

SD 大鼠，250 g 左右，雌雄各半，由南京中医药大学实验动物中心提供。姜黄素对照品由中国药品生物制品检定所提供（批号 0823-9802），肝素钠注射液（江苏万邦生化医药股份有限公司），色谱纯甲醇，其余试剂均为分析纯。蓬莪术购自四川省双流县，经本校鉴定教研室陈建伟教授鉴定。

TGL—16G 离心机（上海安亭科学仪器厂），Waters515 高效液相色谱仪（美国 Waters 公司），SZ—1 型快速混匀器（江苏金坛市金城国胜实验仪器厂），PPP 自动平衡电脑血小板聚集仪及血黏度测定仪（上海医科大学仪器厂）。

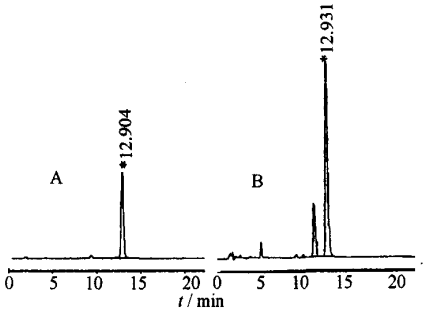
收稿日期：2004-10-13
基金项目：国家“十五”攻关课题（2001BA701A11）
* 本校药学院 98 级实习生

2 方法与结果

2.1 药液的制备：取莪术饮片，粉碎成粗粒，95%乙醇回流提取 3 次，2 h/次。醇提液回收乙醇后，用麻油、聚山梨酯-80、蒸馏水按体积比 1∶1∶8 配成乳化剂，使含生药 5 g/mL，备用。

2.2 血浆样品的提取分离：取血浆 1.0 mL，置于肝素化的 Eppendorf 管中，用甲醇提取，充分沉淀蛋白，用旋涡混合器振荡 2 min，使与血浆结合的姜黄素因蛋白变性而充分释放。3 000 r/min 离心 5 min，合并甲醇提取液，蒸干，残留物用 0.8 mL 甲醇溶解，旋涡混合 5 min，离心，即得。

2.3 色谱条件[3]：色谱柱：Lichrospher-5-C_{18}（250 mm×4.6 mm，5 μm）；柱温：25 ℃；流动相：乙腈-5%醋酸水（45∶55）；体积流量：1 mL/min；检测波长：420 nm；进样量：20 μL。色谱图见图 1。



*-姜黄素

*-curcumin

图 1 姜黄素对照品（A）和含姜黄素血样（B）的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of curcumin reference substance (A) and plasma sample with curcumin (B)

2.4 标准曲线的制备：取空白大鼠血浆 1.0 mL，精密加入不同量的姜黄素对照品溶液，按照“血浆样品的提取分离”项下操作，使最终质量浓度为 6.5、13.0、26.0、52.0、104.0 ng/mL，分别进样，测定，记录峰面积。以峰面积（A）对质量浓度（C）作直线回归，结果姜黄素 6.5～104 μg/mL 与峰面积呈良好线性关系，回归方程为 $A=79.301\ 3\ C-88.041\ 7$，$r=0.999\ 5$。

2.5 最低检测限的确立：取对照品溶液用流动相稀释 100 倍，再逐步稀释，分别取 10 μL 进样测定。当对照品溶液质量浓度为 0.1 μg/mL 时，S/N=3，故最低检测限为 1 ng。

2.6 精密度试验：用空白血浆配制含姜黄素 26 ng/mL 的对照品血样，提取分离，连续进样 5 次，测定峰面积，其 RSD 为 2.89%。

2.7 回收率试验：空白血浆中加入姜黄素，配制含姜黄素 26 ng/mL 的血样，提取分离，进样，测定 5 份，平均回收率为 98.5%，RSD 为 2.41%（$n=5$）。

2.8 姜黄素在大鼠体内药动学研究：SD 大鼠 10 只，体重（250±20）g，给药前禁食 12 h，全程不禁饮水，取药液，按 0.5 g/kg ig 给药，在不同时间点于眼底取血 1.0 mL，放于肝素化的 Eppendorf 管中，3 000 r/min，离心 15 min，分离得到大鼠血浆，处理，进样测定，结果见图 2。采用中国药理学会 3P87 实用药代计算程序处理，自动进行推算、模型、权重选择，拟合的姜黄素的体内过程符合单室模型一级吸收，有关药动学参数见表 1。

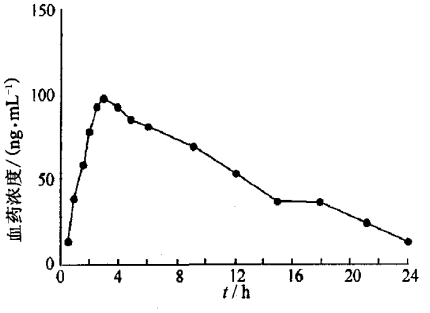


图 2 姜黄素的血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Blood concentration-time curve of curcumin

表 1 药动学参数（$n=5$）

Table 1 Pharmacokinetic parameters ($n=5$)

参 数	单 位	数 值
k_a（吸收速率常数）	h^{-1}	0.53
k_e（消除速率常数）	h^{-1}	0.10
$t_{1/2k_a}$（吸收半衰期）	h	1.32
$t_{1/2k}$（消除半衰期）	h	6.89
t_{peak}（达峰时间）	h	3.89
C_{max}（药峰浓度）	ng/mL	93.15
AUC（曲线下面积）	ng/mL	1 369.38

3 讨论与小结

实验测得姜黄素的吸收半衰期为 1.32 h，消除半衰期为 6.89 h，达峰时间为 3.89 h，药峰质量浓度 93.15 ng/mL。本实验建立了血浆中姜黄素的测定方法，共存组分不干扰、出峰时间合适和方法灵敏度高。研究结果对莪术的临床合理应用、提高疗效提供了有价值的实验数据，对进一步的临床药理研究和药动药效学结合研究具有较大指导意义。

References:

[1] Su C Y, Liu J Y, Xu H X, *et al*. The metabolism of ^{3}H-curcumol in normal rats and tumour bearing mice [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1980, 15 (5): 257-262.

[2] Han T, Mi H M. Advances in research of chemical constituents and pharmacological activities of curcumin [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学学报), 2001, 17(2): 95-97.

[3] Liu T Z, Qian Z Y. Pharmacokinetics of crocetin in rats [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2002, 37 (5): 367.