

• 药剂与工艺 •

青稞可溶性膳食纤维与姜黄素复配后增溶及促吸收作用研究

李 锐^{1,2}, 张 倩^{1#}, 孙良堃³, 李岭慧¹, 张心洁¹, 朱宗萍¹, 廖洋洋¹, 侯曙光^{1*}, 周 睿^{4*}, 廖 婉^{1*}

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都植宇生物科技有限公司, 四川 成都 610041

3. 太极集团四川太极制药有限公司, 四川 成都 610225

4. 成都东唐智行信息技术有限公司, 四川 成都 610041

摘要: 目的 青稞 *Hordeum vulgare* var. *nudum* 可溶性膳食纤维 (soluble dietary fiber of *Hordeum vulgare* var. *nudum*, HV-SDF) 对姜黄素的增溶与促吸收作用研究。方法 利用紫外分光光度法 (ultraviolet spectrophotometry, UV) 比较 HV-SDF 与姜黄素复配前后姜黄素在体外的溶出速率; 利用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱仪 (UPLC-ESI-MS/MS) 测定 HV-SDF 与姜黄素复配前后大鼠血浆中姜黄素及其葡萄糖醛酸化代谢产物 (curcumin glucuronide, Cur-O-glu) 的含量。结果 HV-SDF 和姜黄素复配物 (HV-SDF-Cur) 组的姜黄素的体外溶出度达到 62.96%, 而姜黄素组的体外溶出度只有 26.42%, 结果表明, HV-SDF 复配姜黄素后可使姜黄素的体外累积溶出率明显增高; 测定 HV-SDF-Cur 组大鼠血浆中姜黄素及 Cur-O-glu 的含量发现, 其结果明显高于姜黄素组。结论 HV-SDF 与姜黄素复配后可以增加姜黄素的水溶性和生物利用度; 同时可为中药难溶性成分的临床应用提供新思路。

关键词: 姜黄素; 青稞; 可溶性膳食纤维; 复配; 增溶; 促吸收作用; 溶解度; 生物利用度; UPLC-ESI-MS/MS

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)02-0349-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.007

Study on solubilization and absorption enhancement of mixed soluble dietary fiber from *Hordeum vulgare* var. *nudum* and curcumin

LI Rui^{1,2}, ZHANG Qian¹, SUN Liang-kun³, LI Ling-hui¹, ZHANG Xin-jie¹, ZHU Zong-ping¹, LIAO Yang-yang¹, HOU Shu-guang¹, ZHOU Rui⁴, LIAO Wan¹

1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources with Southwestern Characteristics, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu Zhiyu Biological Technology Co., Ltd., Chengdu 610041, China

3. Taiji Group Sichuan Tai Chi Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610225, China

4. Chengdu Dongtang Zhixing Information Technology Co., Ltd., Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To study the solubilization and absorption-promoting effect of soluble dietary fiber of *Hordeum vulgare* var. *nudum* (HV-SDF) on curcumin. **Methods** The dissolution rate of curcumin and HV-SDF-Cur was compared by ultraviolet

收稿日期: 2020-09-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82073994); 四川省科技厅科技项目 (2020JDJQ0049); 四川省科技厅科技项目 (2016KZ0037); 四川省科技厅科技项目 (2017NFP0038); 农业部杂粮加工重点实验室开放课题 (2019CC02); 成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划 (XSGG2019005); 成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划 (QNXZ2018026); 教育部春晖计划 (20191083-127); 四川省中医药管理局中医药开发专项 (2018KF001); 四川省科技厅国际合作项目 (2018HH0122); 成都市科技局国际科技合作项目 (2017-GH02-00054-HZ)

作者简介: 李 锐, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药的化学分析、质量控制及体内代谢研究。E-mail: lirui@cdutcm.edu.cn

***通信作者:** 侯曙光, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新药研发与药剂学研究。E-mail: shuguang.hou@scpurity.com

周 睿, 男, 硕士研究生, 从事医药信息数据处理与分析工作。E-mail: 18816997@qq.com

廖 婉, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事新制剂、新剂型及中药炮制工艺与机制研究。

Tel: 13880602527 E-mail: liaowan2011@126.com

#共同第一作者: 张 倩, 女, 博士研究生, 从事中药药剂学、中药及天然药物的分析与研究工作。E-mail: 2576780380@qq.com

spectrophotometry (UV). The content of curcumin and curcumin glucuronide (Cur-*O*-glu) in rat plasma of curcumin group and HV-SDF-Cur group was determined by ultra high performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometer (UPLC-ESI-MS/MS). **Results** Dissolution rate of curcumin in the HV-SDF-Cur group reached 62.96%, while the curcumin group was only 26.42%. The cumulative dissolution rate of curcumin was significantly increased in HV-SDF-Cur group. The content of curcumin and Cur-*O*-glu in the plasma in the HV-SDF-Cur group was determined to be significantly higher than that of the curcumin group. **Conclusion** The soluble dietary fiber from *H. vulgare* var. *nudum* (HV-SDF) can increase the solubility and bioavailability of curcumin. This study can also provide new ideas for the clinical application of insoluble active ingredients of traditional Chinese medicine.

Key words: curcumin; *Hordeum vulgare* L. var. *nudum* Hook. f.; soluble dietary fiber; formulation; solubilization; absorption-promoting effect; solubility; bioavailability; UPLC-ESI-MS/MS

姜黄是姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 作为中国传统的大宗药材之一有着上千年的使用历史。《唐本草》中首次记载了中药姜黄, 列其为中品, 称其: “味辛, 苦, 温, 归脾、肝经, 有破血行气、通经止痛之功”^[1]。姜黄素 (curcumin, Cur) 是中药姜黄的主要生理活性成分, 是一种具有 1,7-二芳基庚二烯结构的多酚类化合物, 2 个相邻的羰基常常出现酮式-烯醇式异构, 主要以烯醇式结构存在^[2-3], 其结构见图 1。随着对姜黄素临床研究的不断深入, 研究学者们发现姜黄素在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、调血脂、治疗阿尔茨海默症等疾病方面均有一定疗效^[4-10], 特别是其抗肿瘤活性,

近年来引起广泛的关注。同时其临床安全性极高、不良反应少, 很多临床试验已经证实成人每日口服 12 g 剂量的姜黄素并未出现明显的毒性反应^[11], 但姜黄素水溶性差、口服给药后在胃肠道吸收少, 故大多以姜黄素原型形式随粪便排出体外, 少量被吸收的姜黄素在体内代谢快且易失活, 葡萄糖醛酸化代谢产物 (curcumin glucuronide, Cur-*O*-glu) 是姜黄素在体内的主要代谢产物之一, 结构见图 1。即使加大口服给药剂量, 姜黄素在体内的血药浓度仍然较低。以上原因导致其生物利用度低^[12-13], 使得姜黄素在食品和医药领域的应用发展上都受到了极大的限制。

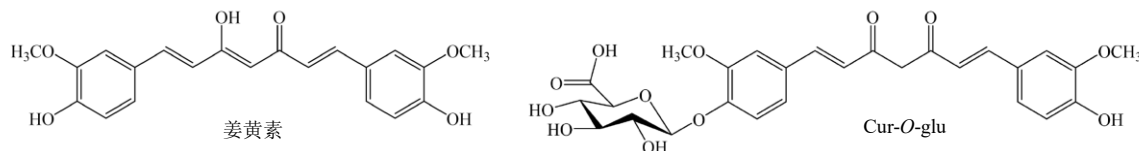


图 1 姜黄素和 Cur-*O*-glu 的化学结构

Fig.1 Chemical structure of curcumin and Cur-*O*-glu

为提高姜黄素的水溶性和生物利用度, 现已研究出多种方法改善其在体内的药动学特性。开发出姜黄素前体药、联合佐剂以及研制新给药系统^[14-18], 对改善姜黄素的溶解性和生物利用度问题具有重要现实意义, 这也是目前姜黄素的研究热点问题。

青稞 *Hordeum vulgare* L. var. *nudum* Hook. f. 是世界上已知谷类作物中 β -葡聚糖含量最高的一种作物^[19-21]。 β -葡聚糖^[22-28]属于可溶性膳食纤维 (soluble dietary fiber, SDF), SDF 的化学结构中含有很多亲水基团和活性基团, 有强吸水性、高保水性以及良好膨胀性。在 Tian 等^[29]、Li 等^[30]、Zhang 等^[31]、Huang 等^[32]的研究中论证了中药复方中发挥作用不仅只有单个成分, 更主要为活性成分之间复配形成的超分子结构, 该结构可增加中药活性成分的溶解度、改善其体内吸收, 提高生理活性。综上, 结合

可溶性膳食纤维的特性及相关文献的报道, 推测 SDF 可能具有与中药活性成分复配后形成超分子结构而增加其溶解度与体内吸收的作用。因此, 本实验以青稞为原料提取 β -葡聚糖, 将其称为青稞可溶性膳食纤维 (soluble dietary fiber of *Hordeum vulgare* L. var. *nudum* Hook. f., HV-SDF), 将其与姜黄素联合给药, 研究二者复配后对姜黄素的增溶、促吸收作用。本实验运用紫外光谱 (UV) 测定姜黄素在青稞可溶性膳食纤维-姜黄素复配物 (HV-SDF-Cur) 和姜黄素中的体外溶解度, 并绘制姜黄素的体外溶出度曲线图, 进而比较 HV-SDF 与姜黄素复配前后姜黄素的溶解度; 再利用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱 (UPLC-ESI-MS/MS) 比较 HV-SDF 与姜黄素复配前后大鼠血浆中 Cur-*O*-glu 和原型姜黄素的含量, 从而比较二者的生物利用度差异。

1 仪器与材料

1.1 仪器

AC 450 小型中药粉碎机, 广州旭朗机械设备有限公司; L5S 型紫外分光光度仪, 上海仪电分析仪器有限公司; M1-L253A 型微波炉, 美的集团; BSA 124S 型电子分析天平, 北京赛多利斯科学仪器有限公司; Acquity 超高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; Analytical DB C₁₈ 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.9 μm), 日本岛津公司; Triple Quad™ 3500 质谱仪, 美国 SCIEX 公司; KQ-250 DB 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; TBW-18C 型台式高速离心机, 浙江易达科学仪器厂; B-40CE 型旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; MD 200 型氮吹仪, 杭州奥盛仪器有限公司; Millipore Milli-Q 超纯水仪, 西安优普仪器设备有限公司。

1.2 药品与试剂

姜黄素, 质量分数>99%, 成都普思生物科技有限公司, 生产批号 201902AD; 青稞, 产地青海省大通县, 经成都中医药大学药学院药物分析教研室李锐副教授鉴定为禾本科大麦属植物青稞 *Hordeum vulgare* L. var. *nudum* Hook. f. 的干燥种子。马钱苷, 批号 MUST-12052813, 质量分数>98%, 成都曼思特生物科技有限公司; Cur-O-glu 对照品, 批号 2756-089A5, 质量分数>98%, 南京梯尔希药物研发有限公司; 高效液相色谱 (HPLC) 级乙腈、甲醇、甲酸, 美国 Sigma 公司; 去离子水, Milli-Q 超纯水仪制备。

1.3 试验动物

20 只健康 SD 大鼠, 体质量约 200 g, 重庆医科大学实验动物中心提供, 许可证编号: SCXK (渝) 2019-0003。允许实验大鼠在试验期间在鼠笼里自由活动, 自由饮用去离子水, 试验前禁食 12 h。所有动物实验遵循成都中医药大学有关实验动物管理和使用的规定, 均符合 3R 原则。

2 方法与结果

2.1 UV 测定体外溶出度

2.1.1 微波法提取 HV-SDF 取适量青稞原料粉碎, 取 140 目筛上物经石油醚回流脱脂, 干燥后即得脱脂青稞粉末。称取脱脂青稞粉末 20 g, 加入一定量去离子水, 调 pH 值至 7.5, 使用 600 W 微波炉提取 60 s, 真空浓缩后加入 4 倍量体积的 80% 乙醇静置 12 h, 离心干燥, 即得 HV-SDF^[33]。

2.1.2 体外溶出度试验 称取 10 mg 姜黄素, 20 mg 青稞可溶性膳食纤维-姜黄素复配物 (HV-SDF-Cur,

质量比 1:1, 相当于姜黄素 10 mg), 平行 3 份, 置于 1000 mL 溶出介质 (pH 7.4 的生理盐水) 中, 在 37 °C 下以 100 r/min 离心, 分别于 3、5、10、20、30、45、60 min 时取上清液 10 mL, 同时补加同温等量溶出介质, 利用 UV 测定上清液中姜黄素含量, 计算其累积溶出率并绘制体外溶出曲线。

溶出的总姜黄素的量=当前取样点姜黄素浓度×取样体积+之前取样点姜黄素浓度×取样体积

累积溶出率=溶出的总姜黄素量/总加入的姜黄素量

2.1.3 体外溶出曲线评价 图 2 结果显示, 在生理盐水 (pH 7.4) 中, 前 10 min 内 HV-SDF-Cur 组和姜黄素组的释药速度基本一致; 但 1 h 内 HV-SDF-Cur 组的姜黄素的体外溶出度达到 62.96%, 而姜黄素组的体外溶出度只有 26.42%。以上结果表明, HV-SDF-Cur 可以改善姜黄素的体外释药行为, HV-SDF 对姜黄素有明显的增溶作用。

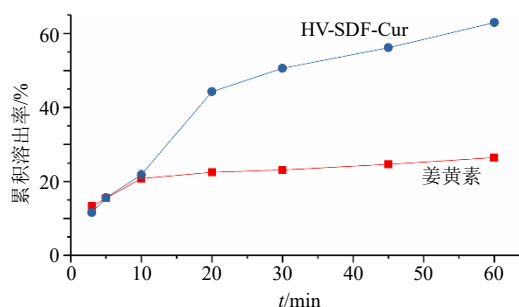


图 2 姜黄素累积溶出曲线

Fig. 2 Curcumin cumulative dissolution curve

2.2 UPLC-ESI-MS/MS 测定体内生物利用度

2.2.1 对照品溶液与内标物溶液的制备 精确称取 0.800 mg 姜黄素, 用甲醇溶解, 并在 100 mL 量瓶中定容, 即得姜黄素对照品储备液 (8.000 μg/mL); 精确称取 1.075 mg Cur-O-glu 对照品, 用甲醇溶解, 并在 100 mL 量瓶中定容, 得到 Cur-O-glu 对照品储备液 (10.750 μg/mL); 精确称取 0.480 mg 马钱苷内标物, 用甲醇溶解, 并在 100 mL 量瓶中定容, 配制质量浓度为 4.800 μg/mL 的内标储备液。所有储备溶液均在 4 °C 保存。

2.2.2 给药样品的制备 称取 0.500 g 姜黄素和 1.000 g HV-SDF-Cur (质量比 1:1), 用无水乙醇定容至 100 mL, 即得 5 mg/mL 的姜黄素溶液和 5 mg/mL (以姜黄素计, 下同) 的 HV-SDF-Cur 溶液。

2.2.3 血浆样品的处理 将 20 只健康 SD 大鼠随机分为 2 组, 分别 ig 给药相同剂量 (45 mg/kg) 的姜黄素溶液和 HV-SDF-Cur 溶液, 在给药后的 0.5、1、

2、4、6、8、12、24、48 h 的一系列时间点中从大鼠眼眶后静脉丛处收集 0.5 mL 血液浸入 1% 肝素钠盐水的离心管中, 10 000 r/min 离心 6 min, 分离上清液即得血浆, 在 -20 °C 条件下保存, 备用。

取 320 μ L 血浆, 加入 20 μ L 内标溶液, 在涡旋振荡器上以 3000 r/min 的转速振荡 2 min, 超声 1 min, 加入 1360 μ L 乙腈沉淀蛋白, 10 000 r/min 离心 5 min, 分取上层有机相, 弃去下层沉淀, 有机层于 35 °C 氮气吹干, 加入 150 μ L 甲醇溶液, 3000 r/min 振荡 1 min, 超声 2 min, 10 000 r/min 离心 3 min, 经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过, 即得血浆样品。

2.2.4 UPLC-ESI-MS/MS 条件

(1) 超高效液相色谱条件: 色谱柱为 Analytical DB C₁₈ 柱 (50 mm×2.1 mm, 1.9 μ m); 柱温 30 °C; 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~3 min, 25% 乙腈; 3~6 min, 25%~45% 乙腈; 6~9 min, 45%~65% 乙腈; 9~11 min, 65%~90% 乙腈;

11~13 min, 90%~70% 乙腈; 13~15 min, 70%~25% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 内标物为马钱苷; 检测波长 425 nm; 进样量 5 μ L。

(2) 三重四级杆质谱条件: Triple Quad™ 3500 质谱仪, 美国 SCIEX 公司, 配有电喷雾离子源 (ESI), ESI 为负离子模式扫描; 毛细管温度 330 °C; 气帘气 241.32 kPa; 离子化电压 -4500 V; 离子源气体 1 427.47 kPa; 离子源气体 2 441.26 kPa; 碰撞气体 193.05 kPa。质谱仪用多反应监测 (MRM) 模式扫描, 并优化姜黄素、Cur-O-glu 的离子裂解方式如图 3, MRM 参数见表 1。

2.2.5 方法学考察

(1) 特异性考察: 在 3 个空白血浆样品中分别加入姜黄素、Cur-O-glu 和马钱苷, 将空白血浆样品的质谱图与 2 组大鼠血浆样品的质谱图进行对比, 发现分析方法的特异性良好。

(2) 线性关系的考察: 将姜黄素、Cur-O-glu 对

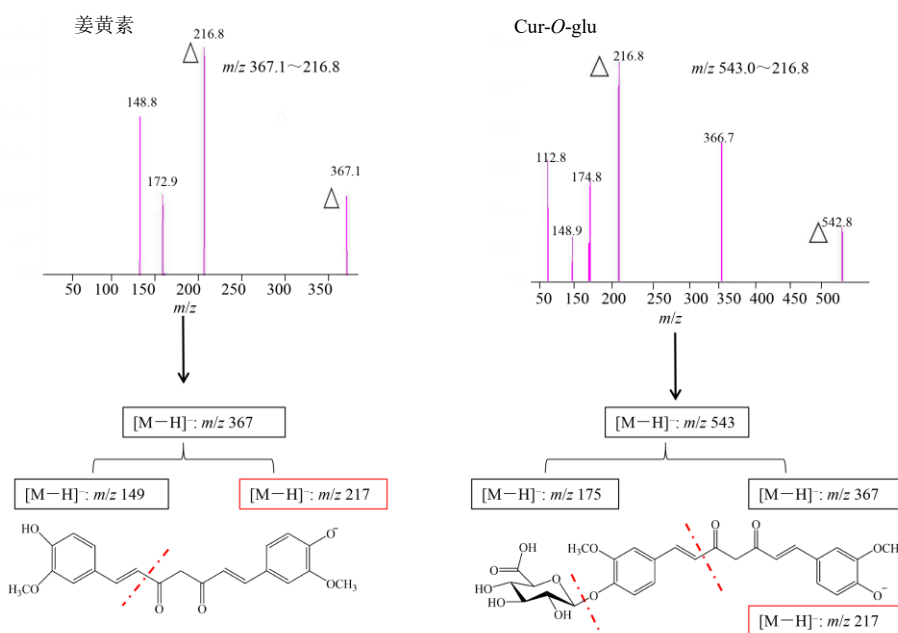


图 3 姜黄素、Cur-O-glu 的质谱裂解图

Fig. 3 Mass spectrum of curcumin and Cur-O-glu

表 1 姜黄素、Cur-O-glu 和内标物 (IS) 的 MRM 优化参数
Table 1 Optimized MRM parameters for curcumin, Cur-O-glu, BCE, and loganin (IS)

分析物	母离子 (<i>m/z</i>)	子离子 (<i>m/z</i>)	碰撞 电压/V	碰撞 能量/V
姜黄素	367.1	216.8	-20.00	-80.00
Cur-O-glu	543.0	216.8	-27.00	-7.00
内标物 (IS)	389.1	226.7	-15.00	-62.00

照品储备液分别稀释 2 倍制成 7 个梯度质量浓度的对照品溶液, 经 “2.2.3” 项下血浆样品处理方法处理后, 按 “2.2.4” 项色谱条件进样, 以被测物与内标物的峰面积比为纵坐标 (Y), 被测物的质量浓度为横坐标 (X), 计算回归方程, 获得姜黄素和 Cur-O-glu 标准曲线。其回归方程方程式分别为姜黄素 $Y=0.0175X+0.0511$, $R^2=0.9947$; Cur-O-glu $Y=0.4321X+0.0276$, $R^2=0.9932$; 结果表明姜黄素

在 0.125~8.000 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好, Cur-*O*-glu 在 0.168~10.750 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(3) 精密度试验: 分别取高、中、低 3 个质量浓度的姜黄素 (0.250、4.000、8.000 $\mu\text{g/mL}$)、Cur-*O*-glu (0.220、3.440、10.750 $\mu\text{g/mL}$) 对照品溶液作为质控 (QC) 样品, 每一质量浓度平行 3 份, 按“2.2.3”项下方法处理后进样分析。每一质量浓度 1 d 内各测定 6 次, 计算日内精密度和准确度; 每一

质量浓度 1 d 内测定 1 次, 连续 3 d 测定, 计算日间精密度和准确度。该方法的准确度计算如下: 准确度=(测得的质量浓度-标称质量浓度)/标称质量浓度。RSD 的准确度和精密度可接受值如下: 准确度在 $\pm 15\%$ 以内, 精确度小于 15%。测定结果见表 2, 可知姜黄素和 Cur-*O*-glu 的日内和日间精密度和准确度均良好。

(4) 加样回收率试验: 等量的已知姜黄素、Cur-

表 2 姜黄素和 Cur-*O*-glu 的日内、日间精密度和准确度

Table 2 Intra-day precision and inter-day precision of curcumin and Cur-*O*-glu

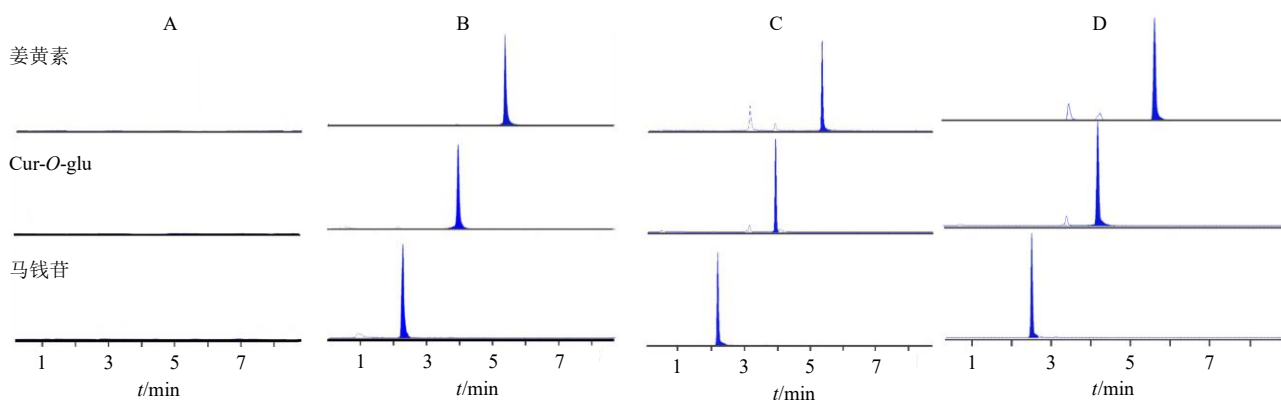
待测物	加入质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内精密度 ($n=6$)			日间精密度 ($n=3$)		
		平均值/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	精密度/%	准确度/%	平均值/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	精密度/%	准确度/%
姜黄素	0.250	0.248 $\pm$ 0.006	4.7	-2.7	0.252 $\pm$ 0.009	3.5	0.8
	4.000	4.005 $\pm$ 0.076	3.5	3.4	3.961 $\pm$ 0.085	2.2	-1.0
	8.000	8.018 $\pm$ 0.069	2.1	0.4	8.033 $\pm$ 0.119	1.5	0.4
Cur- <i>O</i> -glu	0.220	0.216 $\pm$ 0.009	2.4	-1.7	0.224 $\pm$ 0.008	3.5	1.8
	3.440	3.452 $\pm$ 0.057	5.2	1.2	3.322 $\pm$ 0.088	2.7	-3.4
	10.750	10.693 $\pm$ 0.127	3.1	-1.1	10.511 $\pm$ 0.142	1.4	-2.2

O-glu 质量浓度的血浆样品溶液, 按“2.2.3”项下方法处理后进样分析, 得出姜黄素高、中、低 3 个质量浓度的平均加样回收率为 100.6%、99.5%、101.5%, RSD 分别为 2.7%、1.1%、1.8%; Cur-*O*-glu 高、中、低 3 个质量浓度的平均加样回收率为 98.8%、101.2%、99.3%, RSD 分别为 3.1%、1.7%、2.1%, 该结果符合生物样品的分析要求。

(5) 基质效应: 取空白血浆与水溶液按样品处理方法进行处理, 分别提取空白血浆基质与水溶液基质。在基质中分别加入 100 μL 高、中、低 3 个质

量浓度的 QC 样品。于涡旋振荡器上以 3000 r/min 振荡 60 s 混匀后再超声提取 30 s, 最后过 0.22 μm 滤膜后, 自动进样器吸取 5 μL 分别进入液质联用仪检测, 记录图谱^[34]。其中, 空白血浆基质样品的峰面积记为 A, 水溶液基质样品的峰面积记为 B。将 A 与 B 进行比较, 确认血浆基质对样品检测的影响。结果证明 A 与 B 没有显著差异, 表明该分析方法无基质效应干扰。

2.2.6 体内生物利用度考察 采用 UPLC-ESI-MS/MS 对血浆样品进行检测分析, 得图 4 为 HV-SDF-



A-空白血浆 B-用 2 个分析物和 IS 加标的空白血浆 C-HV-SDF-Cur 给药 2 h 后获得的血浆 D-姜黄素给药 2 h 后获得的血浆样品
A-blank plasma B-blank plasma spiked with the two analytes and IS C-a plasma sample from a healthy SD rat 2 h after intragastric administration of HV-SDF-Cur at a dose of 45 mg/kg D-a plasma sample from a healthy SD rat 2 h after intragastric administration of Cur at a dose of 45 mg/kg

图 4 姜黄素、Cur-*O*-glu 和马钱苷 (IS) 的代表性 MRM 色谱图

Fig. 4 Representative MRM chromatograms of curcumin, Cur-*O*-glu, and loganin (IS)

Cur 和姜黄素分别给药 2 h 后的血浆样品和空白血浆的代表性 MRM 色谱对比图, 表 3 为 2 组大鼠分别给药后在一系列取血时间点的姜黄素原型和葡萄糖醛酸化代谢物的含量。

由表 3 的结果可知 HV-SDF-Cur 组血浆中姜黄

素和 Cur-O-glu 的最高血药浓度均高于姜黄素组。综上所述, HV-SDF 对姜黄素有一定促吸收的作用。对数据进行拟合分析, 得血药浓度曲线见图 5 以及参数见表 4, 由药动学结果可知, HV-SDF-Cur 组姜黄素和 Cur-O-glu 的最大血药浓度 ($C_{\max}$) 均大于姜

表 3 血浆样品中姜黄素和 Cur-O-glu 的含量测定

Table 3 Plasma samples of curcumin and Cur-O-glu content determination

t/h	姜黄素		HV-SDF-Cur	
	姜黄素/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Cur-O-glu/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	姜黄素/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Cur-O-glu/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
0.5	0.103±0.002	2.575±0.228	0.384±0.016	6.793±0.191
1	0.148±0.004	3.745±0.051	0.388±0.010	8.411±0.418
2	0.162±0.009	3.288±0.094	0.449±0.011	7.639±0.162
4	0.112±0.010	2.546±0.142	0.395±0.009	6.289±0.322
6	0.087±0.011	1.927±0.177	0.389±0.009	5.040±0.063
8	0.057±0.003	1.337±0.083	0.381±0.012	4.393±0.271
12	0.033±0.003	0.875±0.052	0.365±0.021	3.715±0.014
24	0.028±0.002	0.375±0.039	0.364±0.014	3.277±0.241
48	0.026±0.001	0.126±0.016	0.351±0.013	0.746±0.039

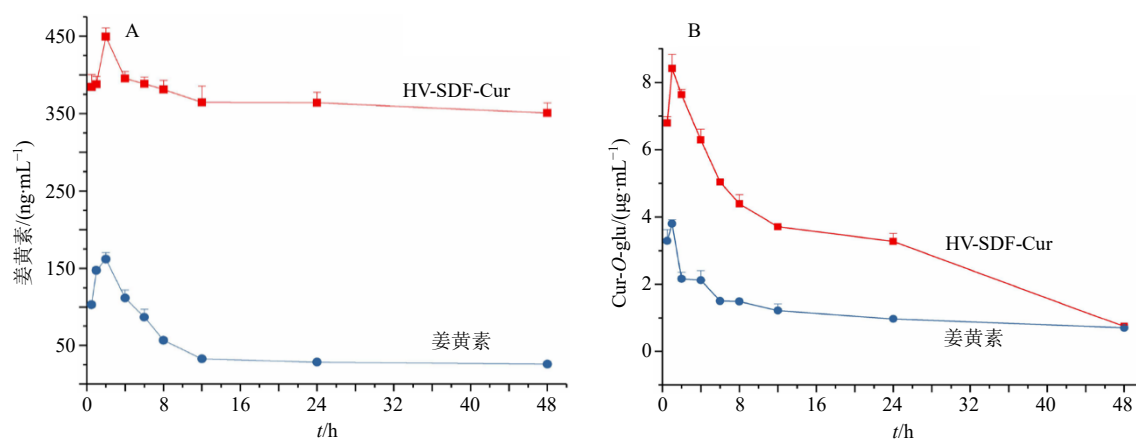


图 5 HV-SDF-Cur 和姜黄素 ig 后大鼠血浆中原型成分 (姜黄素) 质量浓度-时间曲线 (A) 以及血浆中葡萄糖醛酸化代谢物 (Cur-O-glu) 的质量浓度-时间曲线 (B)

Fig 5 Concentration-time curves of prototype components (A) and glucuronidation metabolites (B) in rat plasma after intragastric administration of HV-SDF-Cur and curcumin respectively

黄素组, 达峰时间 ($t_{\max}$) 相同。

3 讨论

姜黄素具有多方面的药理活性, 同时, 其临床安全性极高、不良反应少, 属于抗癌热点研究化合物^[35-36]。但其难溶于水、生物利用度低限制了姜黄素的应用。现常用于解决姜黄素该问题的方法包括固体脂质体, 胶束、自微乳、固体分散体、磷脂体等方法^[37], 这些方法多步骤繁琐, 同时在制备时多使用有机溶剂, 如二氯乙烷、己烷、丙酮、醋酸乙酯、甲醇、异丙醇等, 而从分离的姜黄素中完全去

除有机溶剂难以实现, 因此, 安全性难以保证。

本实验基于青稞可溶性膳食纤维具有强吸水性、高保水性及良好膨胀能力的物理特性, 采用青稞可溶性膳食纤维与姜黄素复配后开展体外水溶性实验以及药动学研究, 表明复配物 (HV-SDF-Cur) 的体外溶解度以及生物利用度相较游离姜黄素均有明显提高。结合 Tian 等^[29]已报道的研究文献, 本课题组认为 HV-SDF 和姜黄素复配后的增溶和促吸收作用可能通过相互之间形成的超分子结构实现。但其具体的作用机制和体内安全性评价还有待进一

表 4 HV-SDF-Cur 和姜黄素 ig 后大鼠血浆中姜黄素和 Cur-O-glu 的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of curcumin and Cur-O-glu in rat plasma after intragastric administration of HV-SDF-Cur and curcumin respectively

参数	单位	姜黄素组		HV-SDF-Cur 组	
		姜黄素	Cur-O-glu	姜黄素	Cur-O-glu
AUC _{0~t}	h·μg·L ⁻¹	2.05	37.25	17.29	148.76
AUC _{0~∞}	h·μg·L ⁻¹	6.14	39.45	188.56	165.55
MRT _{0~t}	h	16.63	10.94	23.89	16.46
MRT _{0~∞}	h	144.69	13.99	490.74	21.94
t _{1/2}	h	111.54	12.18	339.48	15.59
t _{max}	h	2.00	1.00	2.00	1.00
C _{max}	μg·L ⁻¹	0.16	3.74	0.45	7.64

步研究确证。本实验的研究方法可应用于解决其他水溶性差、生物利用度低中药有效成分的共性问题，为其增溶与促吸收作用研究提供思路和借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 崔语涵, 安潇, 王海峰, 等. 姜黄化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1074-1078.
- [2] Anand P, Kunnumakkara A B, Newman R A, *et al.* Bioavailability of curcumin: Problems and promises [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 807-818.
- [3] 徐春明, 刘亚, 陈莹莹, 等. 姜黄素生理活性、代谢以及生物利用度的研究进展 [J]. 中国食品添加剂, 2016(9): 203-210.
- [4] 李伟锋, 蒋建兰. 姜黄素药理作用的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 957-960.
- [5] Singh A, Lavkush, Kureel A K, *et al.* Curcumin loaded chitin-glucan quercetin conjugate: Synthesis, characterization, antioxidant, *in vitro* release study, and anticancer activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 234-244.
- [6] Howells L M, Sale S, Sriramareddy S N, *et al.* Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(2): 476-486.
- [7] 吴雄健, 朱海燕. 姜黄素对大鼠肝纤维化防治作用 [J]. 上海医药, 2015, 36(3): 72-75.
- [8] 金姝娜. 基于组合 LC-MS/MS 技术的中药姜黄调节脂代谢紊乱活性及其成分姜黄素类化合物的全面表征和分离 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [9] Huang Y D, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-1222.

- [10] 孟亚, 张晓雯, 刘玉国. 姜黄素通过调控 miR-7641/PTPN14 分子轴抑制乳腺癌发展进程的分子机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 42-51.
- [11] Li R, Qiao X, Li Q Y, *et al.* Metabolic and pharmacokinetic studies of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in mice tumor after intragastric administration of nanoparticle formulations by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(26): 2751-2758.
- [12] 王涵东, 梁维邦. 姜黄素的研究进展 [J]. 江苏医药, 2014, 40(10): 1193-1194.
- [13] Dempe J S, Scheerle R K, Pfeiffer E, *et al.* Metabolism and permeability of curcumin in cultured Caco-2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1543-1549.
- [14] 吴雪梅, 刘茂柏, 方令平, 等. 姜黄素与胡椒碱复方自乳化给药系统的处方优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 933-938.
- [15] 涂永元, 徐先祥, 邱飞. 姜黄素前药的研究进展 [J]. 有机化学, 2012, 32(5): 852-859.
- [16] Wu X M, Xu J H, Huang X W, *et al.* Self-microemulsifying drug delivery system improves curcumin dissolution and bioavailability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(1): 15-23.
- [17] 梁淇, 王一茹, 邓月义. HPMCAS/姜黄素无定型态固体分散体增强姜黄素的溶出和化学稳定性 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3305-3311.
- [18] Prasad S, Tyagi A K, Aggarwal B B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1): 2-18.
- [19] 刘新红. 青稞品质特性评价及加工适宜性研究 [D]. 西宁: 青海大学, 2014.
- [20] 臧靖巍, 阚建全, 陈宗道, 等. 青稞的成分研究及其应用现状 [J]. 中国食品添加剂, 2004(4): 43-46.
- [21] 朱睦元, 张京. 大麦 (青稞) 营养分析及其食品加工 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2015: 5-21.
- [22] 陈晨, 何蒙蒙, 吴泽蓉, 等. 青稞 β-葡聚糖的研究现状与展望 [J]. 中国食品添加剂, 2020(2): 172-177.
- [23] 张倩芳, 李敏, 栗红瑜, 等. 不同加工方式对青稞膳食纤维组成及功能性质的影响 [J]. 粮食与油脂, 2020, 33(2): 91-94.
- [24] 王彪. 青稞膳食纤维的改性及其应用研究 [D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2019.
- [25] 李耀冬, 叶静, 肖美添. 复方海藻膳食纤维对糖尿病小鼠降血糖作用的研究 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 341-345.
- [26] Slavin J. Impact of the proposed definition of dietary fiber on nutrient databases [J]. *J Food Compos Anal*, 2003,

- 16(3): 287-291.
- [27] 王艳丽, 刘凌, 孙慧, 等. 膳食纤维的微观结构及功能特性研究 [J]. 中国食品添加剂, 2014(2): 98-103.
- [28] Zhang H J, Cao X R, Yin M, *et al.* Soluble dietary fiber from Qing Ke (highland barley) brewers spent grain could alter the intestinal cholesterol efflux in Caco-2 cells [J]. *J Funct Foods*, 2018, 47: 100-106.
- [29] Tian X H, Wang P L, Li T, *et al.* Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1784-1795.
- [30] Li T, Wang P, Guo W, *et al.* Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6770-6781.
- [31] Zhang C Z, Zhao R, Yan W Q, *et al.* Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-du-Tang [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1094.
- [32] Huang X, Wang P, Li T, *et al.* Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 12(1): 227-237.
- [33] 王若兰, 姚玮华. 青稞膳食纤维微波法提取工艺的研究 [J]. 食品科学, 2005, 26(6): 169-174.
- [34] Li R, Qiao X, Li Q Y, *et al.* Metabolic and pharmacokinetic studies of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in mice tumor after intragastric administration of nanoparticle formulations by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(26): 2751-2758.
- [35] 常娜, 王巧侠, 王小平, 等. 姜黄素抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 生物学杂志, 2018, 35(1): 97-100.
- [36] 李苗, 任正刚, 崔杰峰. 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(17): 1043-1049.
- [37] 张玉潜, 李德军, 翟光喜. 姜黄素纳米制剂的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(4): 316-319.

[责任编辑 郑礼胜]