

姜黄素固体分散体抗肿瘤的药理学研究

梅雪婷¹, 许东晖^{1*}, 何雪妮², 陆永昌²

(1. 中山大学生命科学学院中药与海洋药物实验室, 广东 广州 510275; 2. 广东中大绿原生物科技有限公司, 广东 广州 510275)

摘要 目的: 评价姜黄素固体分散体抗肿瘤的药理学作用。方法: 采用专利技术制备姜黄素固体分散体, 开展姜黄素固体分散体对多种肿瘤细胞 SCG-7901、BEL-7402、S-180、艾氏腹水瘤进行细胞学及整体动物学抗肿瘤评价, 以及与抗肿瘤药物顺铂联合使用的药效评价。结果: 实验证明姜黄素固体分散体对多种肿瘤具有明显的抗肿瘤效果, 与顺铂联合使用具有提高抗肿瘤疗效的作用。结论: 姜黄素固体分散体对多种肿瘤具有明显的抗肿瘤效果, 同时能够提高顺铂抗肿瘤药物的疗效, 可作为肿瘤患者的辅助用药。

关键词 : 姜黄素; 固体分散体; 抗肿瘤; 顺铂; 辅助用药

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2012)10-1645-05

Pharmacological Researches of Curcumin Solid Dispersions in Treatment of Cancer

MEI Xue-ting¹, XU Dong-hui¹, HE Xue-ni², LU Yong-chang²

(1. Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Marine Drugs, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China; 2. Guangdong Zhongda Greenfield Bio-tech. Co. Ltd., Guangzhou 510275, China)

Abstract Objective: To investigate the anticancer effect of curcumin Solid Dispersions(SDs). Methods: Curcumin SDs were prepared by patent technology. The anticancer effect of curcumin SDs were investigated by *vivo* and *in vitro* tests of SCG-7901, BEL-7402, S-180 and Ehrlich ascites tumor models. Results: The results showed that Curcumin SDs had markedly anticancer effect and could improve the anticancer effect of cisplatin. Conclusion: Curcumin SDs could be developed into one kind of adjuvant drug for anticancer as it has markedly anticancer effect and could improve the anticancer effects of cisplatin.

Key words Curcumin; Solid Dispersions; Anticancer; Cisplatin; Adjuvant drug

近年来, 肿瘤的发病率呈不断上升的趋势。世界卫生组织国际癌症研究中心公布的研究报告指出, 根据目前癌症的发病趋势, 到 2020 年全世界癌症发病率将比现在增加 50%, 全球每年新增癌症患者人数达到 1 500 万人⁽¹⁾。目前, 临床使用的抗肿瘤化学药物存在毒副作用大的缺点, 在杀伤肿瘤细胞的同时对患者体内正常细胞、组织器官也造成极大的损伤。因此, 开发抗肿瘤效果确切、有效控制肿瘤的发展、毒副作用低、可长期服用的抗肿瘤药物, 改善肿瘤患者的生存质量, 让肿瘤得到有效控制、作为一种慢性病治疗的模式, 已逐步成为开发新型抗肿瘤药物的思路。

姜黄(*Curcumin longa* L.) 是一种传统中药材, 在中国及印度已使用有上千年, 收载于《中华人民共和国药典》。总姜黄素(一般称为姜黄素)是从姜黄分离获得的主要活性成分, 包括姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的混合物, 三者比例为 7:2:1。

自 1949 年《自然》杂志首次报道姜黄素抗菌作

用以来, 随后的 20 年间超过 8 000 篇的研究报道, 揭示了姜黄素在抗氧化、抗肿瘤、抗溃疡、抗辐射等多方面的药理作用⁽²⁾。姜黄素存在水溶性差、口服吸收差、生物利用度低等缺点, 对姜黄素在临床上的应用造成障碍⁽³⁾。美国开展姜黄素抗肿瘤的临床试验, 患者每天必须服用 10 g 姜黄素才检测到姜黄素进入人体血液中, 大剂量服用姜黄素造成患者腹泻等症状⁽⁴⁾。本项目组利用药用辅料聚乙烯吡咯烷酮-K30(PVP-K30) 制备姜黄素固体分散体, 提高水溶性 870 倍, 在常温水中最大溶解溶性从 0.007 mg/L 提高到 6.088 mg/L⁽⁵⁾, 并大大提高其生物利用度⁽⁶⁾, 解决其水溶性低、口服吸收差、生物利用度低等缺点, 并已应用在抗溃疡、抗抑郁方面⁽⁵⁾, 已获得国家发明专利授权⁽⁷⁾。本研究将利用专利技术开展姜黄素固体分散体对多种肿瘤细胞系的体外及体内抗肿瘤评价研究。

1 材料与仪器

1.1 实验动物 4~6 周龄 SPF 级雄性 BALB/Cpi-nu 裸鼠, 体质量 18~20 g, 第一军医大学裸鼠实验

收稿日期: 2012-01-09

作者介绍: 梅雪婷(1975-), 女, 博士, 讲师, 主要从事中药与海洋药物的研究; Tel: 020-84036637, E-mail: lssmxt@mail.sysu.edu.cn。

* 通讯作者: 许东晖, Tel: 020-84113651, 13826212327, E-mail: donghuixu007@163.com。

室提供, 许可证号: SCXK(粤) 2006-0015; 6~8 周龄 SPF 级雄性 NIH 小鼠, 体质量 18~20 g, 由广东省实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(粤) 2008-0002。

1.2 细胞株 SCG-7901 人胃黏液腺癌细胞株、BEL-7402 人肝癌细胞株、S₁₈₀ 肉瘤细胞、艾氏腹水瘤, 均由华南肿瘤学国家重点实验室提供。

1.3 药物与试剂 姜黄素固体分散体胶囊(广东中大绿原生物科技有限公司生产, 批号: 20100618); 顺铂(齐鲁制药公司生产, 批号: H37021358); RPMI-1640 培养基(Invitrogen 公司); 胰蛋白酶(广州市威佳科技有限公司, 批号: 0747B514); 四甲基偶氮唑盐(MTT, Sigma 公司, 批号: 1093); DMEM 培养基(Invitrogen 公司, 批号: 1121008); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30, BASF 公司, 批号: G91877PT0)。

2 方法

2.1 细胞培养样品配制 将姜黄素固体分散体用含有胎牛血清的 RPMI-1640 和 DMEM 培养液稀释到需要的浓度。以同质量的聚乙烯吡咯烷酮-K30(PVP-K30)、顺铂, 用含有胎牛血清的 RPMI-1640 和 DMEM 培养液稀释到需要的浓度, 分别作为空白对照、阳性对照。

2.2 细胞复苏 将 SCG-7901、BEL-7402、S₁₈₀、艾氏腹水瘤细胞株分别于 37℃ 恒温水箱中快速复苏, 洗涤离心数次, 分别于 RPMI-1640 培养基及 DMEM 培养基中扩大培养备用。

2.3 MTT 法测定细胞存活率 经 0.25% 胰蛋白酶消化 5 min 成单细胞悬液, 台盼蓝染色计数活细胞数, 调整活细胞浓度为 5×10^4 /mL 加于 96 孔培养板, 每孔 100 μ L, 培养 24 h 后, 再分别加入不同浓度药物, 置 37℃, 体积分数为 5% CO₂ 培养 24 h, 于结束前 4 h 加入 MTT 20 μ L/孔, 4 h 后弃上清液, 加入二甲亚砜(DMSO) 100 μ L/孔, 振荡 10 min 左右, 置酶标仪测定光密度 $D(\lambda)$ 值, 波长为 450 nm。按下列公式计算存活率, 评价受试物对肿瘤细胞抑制作用。

$$\text{存活率}(\%) = \frac{D(\lambda)_{\text{加药孔}}}{D(\lambda)_{\text{对照孔}}} \times 100\%$$

2.4 对小鼠 S₁₈₀ 移植瘤的影响 在无菌条件下抽取小鼠腹腔保种 7~9 d 生长旺盛的移植性瘤株(S₁₈₀), 用生理盐水稀释成 6.4×10^7 /mL 的细胞混悬液, 于每只小鼠右腋皮下接种瘤细胞悬液 0.2 mL, 小鼠随机分成 5 组, 每组 12 只, 分别为模型组(每天灌为胃给予制剂辅料 PVP 640 mg/kg)、姜黄素固体分散体制剂低、中、高剂量组(分别每天口服给予含姜黄素 20、40、80 mg/kg 的制剂), 阳性对照

(顺铂)组(每周注射顺铂 5 mg/kg), 每组 12 只, 连续给药 2 w。末次给药后 10 h 断椎处死, 称量质量, 解剖剥离肿瘤, 称瘤质量, 取胸腺和脾脏, 计算脏器系数及抑瘤率。

2.5 对小鼠艾氏腹水癌移植瘤的作用 采用雄性 NIH 小鼠, 体质量 22~26 g, 在无菌条件下抽取小鼠腹腔保种 10 天生长旺盛的移植性瘤株(艾氏腹水癌), 用生理盐水稀释成 1.57×10^8 /mL 的细胞混悬液, 于每只小鼠右腋皮下接种瘤细胞悬液 0.2 mL 后随机分成 5 组, 分别为模型组(每天灌为胃给予制剂辅料 PVP-K30 640 mg/kg)、姜黄素固体分散体制剂低、中、高剂量组(分别每天口服给予含姜黄素 20、40、80 mg/kg 的制剂), 阳性对照(顺铂)组(每周注射顺铂 5 mg/kg), 每组 12 只, 连续给药 2 W。末次给药后 10 h 处死, 称量质量, 解剖剥离肿瘤, 称瘤质量, 取胸腺和脾脏, 计算脏器系数及抑瘤率。

2.6 对人肝癌实体瘤(BEL-7402)裸鼠的作用 取 6~8 周龄 BALB/Cpi-nu 雄性裸鼠 60 只, 体质量 (24 ± 2) g, 准备接种人肝癌实体瘤(BEL-7402)实体瘤块。另取 2 只荷人肝癌实体瘤的裸鼠种鼠, 用酒精消毒肿瘤块的四周, 将眼科剪、眼科镊在酒精灯上消毒后, 剪下肿瘤, 去除皮下的结缔组织及坏死的肿瘤组织, 用无菌生理盐水冲洗干净后将肿瘤切成 1 mm³ 大小的肿瘤块, 再反复冲洗干净。然后将 60 只裸鼠做如下处理: 于每只裸鼠的背部右侧剪个小孔, 用剪刀伸进皮下略作皮下组织的分离, 把切好的小肿瘤块用眼科镊送入裸鼠右耳的下缘处, 距离剪口 1 cm 左右。待植入小肿瘤块 8~10 d 后, 视瘤块生长情况将裸鼠分为 5 组, 分组及给药剂量同上, 连续给药 2 周。末次给药后 10 h 处死, 称量质量, 解剖剥离肿瘤, 称瘤质量, 计算抑瘤率。

2.7 对胃黏液腺癌瘤株 SCG-7901 裸鼠模型的作用 收集培养的低分化胃黏液腺癌瘤株 SCG-7901 细胞悬液, 调整细胞浓度为 1.2×10^7 /mL, 取 0.2 mL 细胞悬液用 1.0 mL 一次性注射器皮下接种于 BALB/Cpi-nu 裸鼠背部, 注射后 2 w 左右形成明显肿块, 至第 3 周肿瘤在局部大量增殖, 形成皮下移植瘤模型。当接种部位肿瘤长至最大直径 4~5 mm 时, 裸鼠随机分为 5 组, 每组 12 只; 分组及给药剂量同上, 连续给药 2 w。末次给药后 10 h 处死, 称量质量, 解剖剥离肿瘤, 称瘤质量, 计算抑瘤率。

2.8 统计学处理 实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计, 运用单因素 ANOVA 进行方差分析, 采用 LSD 法分析各组间差异, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3 结果

3.1 对 SCG-7901 人胃癌、BEL-7402 人肝癌细胞的抑制作用 结果如表 1、2 所示,姜黄素固体分散体在细胞培养液中含姜黄素 3.0、6.0、12.0、24.0 mg/L 的浓度,能够有效抑制 SCG-7901 人胃癌、BEL-7402 人肝癌的生长,与空白对照组比较差异显著 ($P < 0.01$),与顺铂(1.5 mg/L)联合作用,能够显著提高对 SCG-7901 人胃癌、BEL-7402 人肝癌的杀伤作用,与顺铂单独给药组比较差异显著 ($P < 0.01$)。

表 1 姜黄素固体分散体、顺铂联用对 SCG-7901 人胃腺癌细胞的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=5$)

姜黄素固体分散体 (含姜黄素 mg/L)	顺铂/ (mg/L)	492 nm 光密度	抑制率/ %
-	-	0.690 ± 0.030	-
0.5	-	0.650 ± 0.019	5.8
3.0	-	0.580 ± 0.018 **	15.9
6.0	-	0.558 ± 0.036 **	19.1
12	-	0.463 ± 0.021 **	32.9
24	-	0.390 ± 0.017 ***	43.5
-	1.5	0.433 ± 0.028 **	37.2
1.5	1.5	0.386 ± 0.032 *** #	44.1
3.0	1.5	0.286 ± 0.031 *** ##	58.6
6.0	1.5	0.229 ± 0.028 *** ##	66.8
12.0	1.5	0.187 ± 0.032 *** ##	72.9
24	1.5	0.166 ± 0.022 *** ##	75.9

注:与空白对照组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 联合给药组与顺铂组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 3 姜黄素固体分散体对 S-180 实体瘤的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=12$)

组别	剂量/(mg/kg)	脾脏指数/(mg/10g)	胸腺指数/(mg/10g)	瘤质量/g	抑瘤率/%
模型组	-	41.52 ± 9.39	9.75 ± 1.38	1.93 ± 0.42	-
姜黄素低剂量组	20	40.10 ± 9.71	10.76 ± 2.04	0.94 ± 0.20 ***	51.3
姜黄素中剂量组	40	51.43 ± 10.25 *	13.24 ± 1.75 **	0.72 ± 0.27 ***	62.7
姜黄素高剂量组	80	58.22 ± 9.01 ***	15.26 ± 3.74 **	0.63 ± 0.21 ***	67.4
顺铂对照组	5 /week	35.49 ± 6.49	5.89 ± 1.31 **	0.51 ± 0.22 ***	73.6

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

3.3 姜黄素固体分散体对艾氏腹水癌移植瘤的抑制作用 结果如表 4 所示,与模型组比较,每天口服给予姜黄素固体分散体(含姜黄素 20、40、80 mg/kg)对艾氏腹水癌小鼠移植瘤的抑瘤率为 47.3%、56.0%、66.3% ($P < 0.001$),中、高剂量能够提高荷

表 2 姜黄素固体分散体、顺铂联用对 BEL-7402 人肝癌细胞的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=5$)

姜黄素固体分散体 (含姜黄素 mg/L)	顺铂/ (mg/L)	492nm 光密度	抑制率/ %
-	-	0.763 ± 0.032	-
1.5	-	0.735 ± 0.021	3.7
3.0	-	0.690 ± 0.025 **	9.6
6.0	-	0.612 ± 0.027 **	19.8
12	-	0.567 ± 0.013 **	25.7
24	-	0.385 ± 0.014 ***	49.5
-	1.5	0.484 ± 0.015 **	36.6
1.5	1.5	0.421 ± 0.013 *** #	44.8
3.0	1.5	0.394 ± 0.019 *** ##	48.4
6.0	1.5	0.318 ± 0.024 *** ##	58.3
12.0	1.5	0.281 ± 0.019 *** ##	63.2
24	1.5	0.194 ± 0.010 *** ##	74.6

注:与空白对照组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 联合给药组与顺铂组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3.2 姜黄素固体分散体对 S₁₈₀ 实体瘤的抑制作用

结果如表 3 所示,与模型组比较,每天口服给予姜黄素固体分散体(含姜黄素 20、40、80 mg/kg)对小鼠 S₁₈₀ 移植瘤的抑瘤率为 51.3%、62.7%、67.4% ($P < 0.001$),中、高剂量能够提高荷瘤小鼠的胸腺指数及脾脏指数,具有显著性差异 ($P < 0.05$),提示姜黄素具有抗肿瘤及提高机体的免疫功能。每周腹腔注射阳性药顺铂 5 mg/(kg · week) 的抑瘤率为 73.6% ($P < 0.001$),但降低胸腺指数 ($P < 0.05$),提示对机体的免疫功能有抑制作用。

瘤小鼠的胸腺指数及脾脏指数 ($P < 0.05$),提示姜黄素具有抗肿瘤及提高机体的免疫功能。每周腹腔注射阳性药顺铂 5 mg/(kg · w) 的抑瘤率为 73.4% ($P < 0.001$),但降低胸腺指数以及脾脏指数 ($P < 0.05$) 提示对机体的免疫功能有抑制作用。

表 4 姜黄素固体分散体对艾氏腹水癌移植瘤的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=12$)

组别	剂量 (mg/kg)	脾脏指数 (mg/10g)	胸腺指数 (mg/10g)	瘤质量/g	抑瘤率/%
模型组	-	43.25 ± 10.13	10.46 ± 1.29	1.84 ± 0.37	-
姜黄素低剂量组	20	41.15 ± 8.04	11.24 ± 1.98	0.97 ± 0.32***	47.3
姜黄素中剂量组	40	52.43 ± 8.47*	14.56 ± 1.83**	0.81 ± 0.35***	56.0
姜黄素高剂量组	80	59.40 ± 9.50***	16.22 ± 2.24**	0.62 ± 0.29***	66.3
顺铂对照组	5 /week	36.33 ± 5.28*	6.62 ± 1.56**	0.49 ± 0.26***	73.4

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$

3.4 姜黄素固体分散体对人肝癌实体瘤(BEL-7402)裸鼠的抑制作用 结果如表5所示,与模型组比较,每天口服给予姜黄素固体分散体(含姜黄素20、40、80 mg/kg),对人肝癌实体瘤(BEL-7402)的抑瘤率为56.3%、58.6%、65.6% ($P < 0.001$)。每周腹腔注射阳性药顺铂5 mg/(kg·week)的抑瘤率为83.3% ($P < 0.001$)。

表 5 姜黄素固体分散体对人肝癌实体瘤(BEL-7402)裸鼠的抑瘤作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=12$)

组别	剂量/(mg/kg)	瘤质量/g	抑瘤率/%
模型组	-	2.15 ± 0.61	-
姜黄素低剂量组	20	0.94 ± 0.43***	56.3
姜黄素中剂量组	40	0.89 ± 0.31***	58.6
姜黄素高剂量组	80	0.74 ± 0.33***	65.6
顺铂对照组	5 /week	0.36 ± 0.32***	83.3

注:与模型组比较,*** $P < 0.001$

3.5 姜黄素固体分散体对胃黏液腺癌(SCG-7901)裸鼠模型的抑制作用 结果如表6所示,与模型组比较,每天口服给予姜黄素固体分散体(含姜黄素20、40、80 mg/kg),对胃黏液腺癌(SCG-7901)裸鼠的抑瘤率为42.7%、53.0%、58.9% ($P < 0.001$)。每周腹腔注射阳性药顺铂5 mg/(kg·w)的抑瘤率为73.5% ($P < 0.001$)。

表 6 姜黄素固体分散体对胃黏液腺癌(SCG-7901)裸鼠的抑瘤作用 ($\bar{x} \pm s$ $n=12$)

组别	剂量/(mg/kg)	瘤质量/g	抑瘤率/%
模型组	-	1.85 ± 0.63	-
姜黄素低剂量组	20	1.06 ± 0.49***	42.7
姜黄素中剂量组	40	0.87 ± 0.42***	53.0
姜黄素高剂量组	80	0.76 ± 0.39***	58.9
顺铂对照组	5 /week	0.49 ± 0.37***	73.5

注:与模型组比较,*** $P < 0.001$

4 讨论

2006年起,世界卫生组织(WHO)已把不治之症的癌症重新定义为可以治疗、控制、甚至治愈的慢性病。美国每年新增癌症患者100万左右,现有1000多万癌症幸存者,美国公布的癌症患者5年生存率为70%~80%。在上海,1400万人口每年新患癌症数在4.2万左右,现有幸存者13.4万人。上海地区癌症患者的5年生存率稍高于30%,造成这一巨大的差距,当然不是抗癌药物使用的差别,因为许多美国上市的抗癌药物在国内也有使用。国际肿瘤治疗界反对无休止的大剂量化放疗,而是主张适度放疗,而国内为追求短期的抑瘤效果而过度放疗,是造成国内癌症患者生存率低的主要原因。

姜黄素能够抑制几乎所有类型肿瘤细胞增殖与生存的观点,已经得到国际超过4400篇研究报道证明。姜黄素可通过抑制NF- κ B激活作用的形成,从而抑制前列腺癌、骨髓癌、膀胱癌、黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌、胶质母细胞癌和肺癌等30多种癌细胞的增殖。姜黄素在肿瘤细胞中的细胞吸收要高于正常细胞。姜黄素可特异性分布在肿瘤细胞的细胞膜与细胞核中,导致细胞中H₂O₂含量增加,可选择性的杀死肿瘤细胞和非正常细胞,而对正常细胞没有影响,是姜黄素最大的特点和优势。姜黄素还是一种对抗肿瘤细胞的有效化疗增敏剂和放射致敏剂。

在美国,姜黄素已被FDA批准用于恶性肿瘤的预防研究,并已进入II期临床抗肿瘤试验^[8]。大量体内外临床前和临床研究表明姜黄素对多种类型恶性肿瘤具有良好的治疗前景,其中包括:白血病和淋巴瘤;胃肠道恶性肿瘤,泌尿生殖系统恶性肿瘤,乳腺癌,卵巢癌,头颈癌鳞状细胞癌,肺癌,黑色素瘤,神经系统恶性肿瘤以及恶性肉瘤等。

本研究结果表明,与空白对照组相比,姜黄素固体分散体对SCG-7901人胃癌、BEL-7402人肝癌的生长具有作用明显的抑制作用;与顺铂药物联合使用,能够显著提高抗肿瘤的效果,与单用顺铂组相比。与模型组比较,口服中药姜黄素固体分散体

(含姜黄素 20、40、80 mg/kg) 对 S-180 实体瘤、艾氏腹水癌移植瘤、BEL-7402 人肝癌实体瘤裸鼠、SCG-7901 人胃黏液腺癌裸鼠肿瘤的生长具有明显的抑制作用,同时,能够提高荷瘤小鼠的免疫功能。

姜黄素一直作为食品添加剂(编号 08.321)被广泛使用,具有很好的安全性。I 期临床实验中志愿者连续应用姜黄素剂量高达 8 g/d,连用 3 个月,结果显示姜黄素对人体无毒性,提示姜黄素具有很高的安全性^[8]。姜黄素作为食品添加剂,2010 年 8 月卫生部将姜黄素作为食品添加剂,成年人每天使用量从 0.2 g/kg 提高 0.7 g/kg。本研究表明利用专利技术可开发出疗效确切、毒副作用低、价格低廉、可长期服用的姜黄素抗肿瘤辅助药物,适应我国日益增多的肿瘤患者用药需求,具有较高的市场开发价值。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国卫生部. 2010 中国卫生统计年鉴 [M]. 2010: 66.

[2] 张丽娟, 陆茵. 姜黄素抗肿瘤机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志 2008, 15(4): 100-101.

[3] Johnson JJ, Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer [J]. *Cancer Letters* 2007, 255(2): 170-181.

[4] Tønnesen HH, Måsson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability [J]. *International Journal of Pharmaceutics* 2002, 244(1): 127-135.

[5] 许东晖, 王胜, 梅雪婷, 等. 聚乙烯吡咯烷酮 K30 对姜黄素的增溶作用研究 [J]. 中药材, 2008, 31(3): 438-442.

[6] Donghui Xu, Xueting Mei, Sheng Wang *et al.* Dissolution and absorption researches of curcumin in solid dispersions with the polymers PVP, Asian [J]. *Pharmacodynamics & Pharmacokinetics* 2006, 6(4): 343-349.

[7] 许东晖. 姜黄素固体分散体及其制备方法与应用 [P]. CN: 1709228, 2005-12-21.

[8] Cheng AL, HSu CH, Lin JK *et al.* Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesion [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(4B): 2895-2900.

丹皮不同提取物对子宫内膜异位症模型大鼠血液流变学及细胞因子的影响

王桐生^{1,2}, 王艳华^{1,2}, 吴德玲^{1,2*}, 刘向国^{1,2}, 宣自华^{1,2}, 韩 岚^{1,2}, 方成武^{1,2}, 萧 伟³

(1. 安徽中医学院, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230031; 3. 江苏康缘药业股份有限公司/中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

摘要 目的: 观察丹皮不同提取物对子宫内膜异位症(endometriosis, EMS) 模型动物血液流变学、血清 IL-1、IL-6 含量以及病理组织的影响, 以期探讨丹皮治疗的 EMS 的物质基础及部分作用机制。方法: 采用手术移植法制备大鼠子宫内膜异位症模型, 并随机分成模型组、桂枝茯苓胶囊组、丹皮水提取物组、丹皮酚组、丹皮多糖组、丹皮总苷组, 并设假手术组。连续给药 30 d 后, 麻醉动物, 腹主动脉采血, 测定血液流变学指标; 分离血清, 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定血清 IL-1、IL-6 含量。摘取异位子宫内膜组织, 10% 中性福尔马林固定, HE 染色进行病理学检查。结果: 模型动物的全血粘度、血浆粘度以及血清中 IL-1、IL-6 含量均较假手术组显著增加 ($P < 0.05$); 不同丹皮提取物均能改善模型动物异位子宫内膜的病理组织学改变, 抑制基质细胞的增生; 对血液粘度均有一定的改善作用, 但与模型组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。丹皮酚、丹皮总苷能显著降低模型动物血清 IL-1、IL-6 含量 ($P < 0.05$)。结论: 丹皮不同提取物对 EMS 有一定的治疗作用, 其机制可能与降低 IL-1、IL-6 含量, 减轻炎症反应有关, 其物质基础可能为丹皮酚及丹皮总苷。

关键词 丹皮; 子宫内膜异位症; 血液流变学; 细胞因子

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2012)09-1649-04

收稿日期: 2011-01-29

基金项目: 康缘中医药科技创新基金(KYCX201002); 国家支撑计划项目(2011BAI04B05)

作者简介: 王桐生(1972-), 男, 博士, 副教授, 主要从事复方效应机制研究, E-mail: wtsyl@163.com。

* 通讯作者: 吴德玲, Tel: 0551-5169227, E-mail: dlwu7375@sina.com。