

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001938

姜黄素醇质体的体外释放及在体胃肠吸收研究

赵 静¹, 李 媛², 李开玲¹, 余忠姝¹, 张景劼¹

(1. 重庆医科大学药学院重庆高校药物工程研究中心, 重庆 400016; 2. 四川省成都市双流县中医医院药剂科, 成都 610200)

【摘要】目的:探究姜黄素醇质体(curcumin ethosomes, CMET)的体外释放特征及在体胃肠吸收情况。**方法:**文中分为姜黄素(curcumin, CM)、姜黄素脂质体(curcumin liposome, CMLP)和 CMET 3 组, 采用动态透析法考察体外释放特征; 建立大鼠在体单向灌注模型, 分别给予 CM、CMLP 和 CMET, 考察胃和各肠段中 CM 的吸收情况。**结果:**CMET 在释放介质(pH 1.2 HCl, pH 6.8 PBS)中的累积释放率分别为 $(87.77 \pm 0.20)\%$ 和 $(84.72 \pm 0.53)\%$, 分别是 CM 的 2.25 倍和 2.26 倍, 释放曲线均符合 Weibull 模型。CMET 在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠等各肠段的吸收速率常数分别是 11.28 、 5.24 、 6.12 、 5.93×10^{-2} L/min, 分别为 CM 的 1.9、1.1、1.6、2.6 倍, CMET 在四肠段的有效渗透率值分别是 9.15 、 4.21 、 5.11 、 6.41×10^{-3} cm/s, 分别为 CM 的 2.4、1.3、1.8、3.2 倍。统计分析结果提示, CMET 在胃、十二指肠、回肠、结肠的吸收速率常数与 CM 差异有统计学意义(P 分别为 0.006、0.007、0.001、0.004)。CMET 在十二指肠、空肠、回肠、结肠的有效渗透率与 CM 差异有统计学意义(P 分别为 0.000、0.028、0.000、0.005)。**结论:**CMET 能改善药物的体外释放行为, 促进小肠对 CM 的吸收。

【关键词】姜黄素; 醇质体; 体外释放; 胃肠吸收; 吸收百分率

【中图分类号】944.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-09-14

In vitro release and *in vivo* gastrointestinal absorption of curcumin ethosomesZhao Jing¹, Li Yuan², Li Kailing¹, Yu Zhongshu¹, Zhang Jingjie¹

(1. Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, College of Pharmacy, Chongqing Medical University; 2. Department of Pharmacy, Shuangliu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu City, Sichuan Province)

【Abstract】Objective: To investigate the *in vitro* release characteristics and *in vivo* gastrointestinal absorption of curcumin ethosomes (CMET). **Methods:** Curcumin (CM) group, curcumin liposome (CMLP) group, and CMET group were established in this study. The dynamic dialysis method was used to evaluate *in vitro* release characteristics. A rat model of *in vivo* single-pass perfusion was established and CM, CMLP, and CMET were administered, respectively, to investigate the absorption of CM in the stomach and intestinal segments. **Results:** The cumulative release rates of CMET in the release media (pH 1.2 HCl, pH 6.8 PBS) were $(87.77 \pm 0.20)\%$ and $(84.72 \pm 0.53)\%$, respectively, which were 2.25 and 2.26 times those of CM, respectively, and the release curves were consistent with the Weibull model. The absorption rate constants (K_a) of CMET in the duodenum, the jejunum, the ileum, and the colon were 11.28×10^{-2} , 5.24×10^{-2} , 6.12×10^{-2} , and 5.93×10^{-2} L/min, respectively, which were 1.9, 1.1, 1.6, and 2.6 times those of CM; the effective permeability (P_{eff}) values of CMET in these four intestinal segments were 9.15×10^{-3} , 4.21×10^{-3} , 5.11×10^{-3} , and 6.41×10^{-3} cm/s, respectively, which were 2.4, 1.3, 1.8, and 3.2 times those of CM. The statistical analysis showed that there were significant differences between CMET and CM in K_a in the duodenum, the jejunum, the ileum, and the colon ($P=0.006$, 0.007 , 0.001 , and 0.004 , respectively) and P_{eff} in these four intestinal segments ($P=0.000$, 0.028 , 0.000 , and 0.005 , respectively). **Conclusion:** CMET can improve the *in vitro* release behavior of CM and promote the absorption of CM in the small intestine.

【Key words】curcumin; ethosome; *in vitro* release; gastrointestinal absorption; absorption percentage

作者简介: 赵 静, Email: 381161134@qq.com,

研究方向: 药物新剂型与新技术研究。

通信作者: 张景劼, Email: zjqrae01@163.com。

基金项目: 重庆市科委资助项目 (编号: cstc2015jcyjBX0027)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181129.1703.002.html>

(2018-11-30)

姜黄素(curcumine, CM)是一种具有抗癌、抗氧化、抗炎^[1]、抗菌、清除自由基等多种药理作用的低毒性天然活性成分。近年来 CM 的抗肿瘤作用得到了广泛的关注与研究^[2-4],但由于其水溶性差、口服生物利用度低等缺点,CM 在临床上的应用受到限制^[5-6]。因此,通过纳米技术^[7-8]提高 CM 的生物利用度成为研究热点。醇质体是一种含醇的新型脂质体^[9],作为良好的经皮给药载体得到广泛研究^[10],但关于口服递送领域的研究报道极少。本文制备的姜黄素醇质体(curcunmin ethosomes, CMET)与传统脂质体相较,具有渗透性好、毒性极低、包封率高等特点。已有较多文献报道姜黄素脂质体(curcunmin liposomes, CMLP)可提高 CM 的生物利用度,而 CMET 的口服吸收研究报道极少,因此本实验对比考察了 CMET 和 CMLP 的体外释放特征,并首次考察了 CMET 的大鼠在体胃肠吸收情况。通过吸收速率、有效渗透率和吸收百分率等参数初步判断 CMET 是否能促进 CM 吸收,为进一步研究 CMET 口服递送奠定基础。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

CM(西安帅诺生物科技有限公司,纯度:>99.0%,规格:10 mg,分子量:368.37,批号:20141027);CMET(实验室自制,平均粒径约为 148.5 nm,多分散系数为 0.155,平均 zeta 电位约为 -7.69 mV,包封率约为 89%,批号:20141105);CMLP(实验室自制,平均粒径约为 264.4 nm,多分散系数为 0.195,平均 zeta 电位约为 -16.2 mV,包封率约为 70%,批号:20141106);透析袋(截留相对分子质量 8 000~14 000,美国联合碳化物公司);乙醇等其他试剂均为色谱纯,实验用水均为超纯水。

1.2 仪器与动物

T-6 新世纪紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司);AB204S 电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 仪器公司);TGL-16G 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂);Nano-ZS90 型马尔文粒径测定仪(英国马尔文公司)。

健康 SD 大鼠,雄性,体质量(230 ± 20) g,重庆医科大学动物实验中心提供,动物许可证编号:SYXK(渝)2014-0001。所有动物在(25 ± 3) °C 的温度和(70 ± 5)%的相对湿度下自由摄取饮食和水,同时在给药前 18 h 禁食,自由饮水。实验结束后将浸有乙醚的棉球连同大鼠一起密封于玻璃容器内

麻醉处死。所有动物实验均按照重庆医科大学实验动物委员会批准的方案进行。

1.3 实验试液的配制

Krebs-Ringer 小肠营养液:分别称取 NaCl 6.92 g, KCl 0.35 g, CaCl₂ 0.35 g, KH₂PO₄ 0.16 g, MgSO₄·7 H₂O 0.29 g, NaHCO₃ 2.1 g, 葡萄糖 2.0 g, 加蒸馏水溶解并定容至 1 L, 混匀备用。

CM、CMLP 和 CMET 肠灌液:取 1.5 mL CM、CMLP 和 CMET, 用 Krebs-Ringer 液定容至 100 mL, 分别配制成 CM 肠灌液, CMLP 肠灌液和 CMET 肠灌液, CM 浓度均为 15 μg/mL。

CM、CMLP 和 CMET 胃灌液:取 1.5 mL CM、CMLP 和 CMET, 用 pH 1.2 HCl 定容至 100 mL, 分别配制成 CM 胃灌液, CMLP 胃灌液和 CMET 胃灌液, CM 浓度均为 15 μg/mL。0.9%生理盐水:称取 NaCl 9.0 g, 加蒸馏水溶解并定容至 1 L, 备用。

1.4 体外释放

1.4.1 体外释放实验 采用动态透析法^[11]考察 CM、CMLP 和 CMET 的体外释药特征。取等浓度(CM 浓度均为 1 mg/mL) CM、CMLP 和 CMET 各 1 mL 置于预处理过的透析袋中, 分别投入两种释放介质(pH 1.2 HCl, pH 6.8 PBS)中。释放介质温度为 37 °C, 转速 100 r/min。分别于不同时间点取出 1 mL 释放介质, 同时补充等温等体积的释放介质, 重复试验 3 次。用紫外分光光度法测定并计算所取释放介质中的 CM 含量, 计算累积释放率。计算公式如下:累积释放率= $Q_t/Q \times 100\%$, 式中 Q_t 为 t 时药物释放量, Q 为投药总量。以取样时间为横坐标, 以药物累积释放率为纵坐标, 绘制体外释放曲线。

1.4.2 体外释放模型拟合 分别用零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 模型、Hixson-Crowell 模型、Ritger-peppas 模型、Weibull 模型对 CM、CMLP 和 CMET 的体外释放曲线进行拟合, 求出符合该曲线的方程, 并用 R^2 判断拟合优度。

1.4.3 相似因子法评价溶出曲线 采用相似因子法^[12], 计算相似因子, 评价 CM、CMLP 和 CMET 在不同介质中的释放行为。当相似因子的值介于 0~50, 说明 2 条释放曲线有统计学差异; 其值介于 50~100, 说明 2 条释放曲线之间无统计学差异, 即释放行为相似; 其值越接近 100, 2 条释放曲线的相似程度就越高^[13]。

1.5 在体胃肠吸收

1.5.1 检测波长的选择 取 CM 对照品 10.00 mg, 用空白 Krebs-Ringer 液稀释配制成 CM 对照品溶液(含 CM 100 μg/mL), 用 CM 对照品溶液配制浓度为 10.0 μg/mL 的储备液。以不含药的 Krebs-Ringer 缓冲液为空白, 在 200~600 nm 范围进行紫外可见吸收波长扫描。结果显示 CM 在 426 nm 处有最大吸收, 空白在此波长处无吸收, 故选择 426 nm 为紫外分光光度法的检测波长。

1.5.2 标准曲线的绘制 分别取已配制好的储备液(100 $\mu\text{g/mL}$) 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0 mL 置于 10 mL 量瓶中,用空白 Krebs-Ringer 液稀释至刻度,摇匀用微孔滤膜(0.45 μm) 滤过。以不含药的 Krebs-Ringer 缓冲液为空白,于 426 nm 处测定吸光度 D ,重复试验 3 次,以 D 对 CM 的浓度 C 进行线性回归,得标准曲线方程为 $D=0.1468C-0.0094$, $R=0.9999$ ($n=3$)。结果表明,CM 在 0.5~8.0 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内,线性关系良好。

1.5.3 精密度与回收率试验 取 CM 对照品,分别配制成低、中、高(1、4、8 $\mu\text{g/mL}$) 3 种浓度的溶液,在 426 nm 处测定吸光度,每日测定 5 次,连续测定 5 日,计算日内和日间精密度。在已知含量的 CM 样品溶液中分别加入适量对照品溶液,配制成低、中、高 3 种浓度的溶液,在 426 nm 处测定吸光度,计算加样回收率。低、中、高浓度的日内精密度分别为 0.09%、0.22%、0.58% ($n=5$),日间精密度分别为 0.39%、0.22%、0.21% ($n=5$),平均加样回收率为 99.96%,RSD 为 0.29%,结果说明本方法的精密度良好,回收率高,符合测定方法要求。

1.5.4 稳定性试验 取 1.5 mL CMET(1 mg/mL),用空白 Krebs-Ringer 液稀释至 100 mL(15 $\mu\text{g/mL}$),在 37 $^{\circ}\text{C}$ 温水中避光孵育,分别于 0、3、6、9、12 h 测定计算溶液中 CM 的含量,重复试验 3 次。结果 12 h 内 CM 含量无明显变化,表明 CMET 在胃肠吸收实验条件下 12 h 内稳定性较好。

1.5.5 胃吸收实验 取自由饮水条件下已禁食 18 h 的 SD 健康雄性大鼠 9 只,腹腔注射水合氯醛(10 mL/kg),麻醉并固定。沿腹中线打开腹腔约 3 cm,将胃的贲门和幽门结扎,在近胃贲门处剪开一个小口插管结扎,注入 pH 1.2 HCl 洗出内容物后,再注入 4 mL CM、CMET 和 CMLP 胃灌液(相当于含 CM 60 $\mu\text{g/mL}$),缝合计时,2 h 后取出胃中灌液,用 pH 1.2 HCl 冲洗剩余灌液并定容至 10 mL,每组平行操作 3 只大鼠。

1.5.6 肠吸收实验 采用在体单向肠灌流法^[14],在体胃吸收实验缝合计时后将大鼠的各肠段分离,进行在体肠吸收实

验,每组平行操作 3 只大鼠。试验结束后剪下各肠段,测量各肠段长度(l)与内径(r)。将胃和肠段实验所得样品以 3 000 r/min 离心 10 min 后,用紫外分光光度法测定计算 CM 的含量,以灌流前后药物量的变化来计算胃及各肠段的药物吸收速率常数(K_a),有效渗透率(P_{eff})和吸收百分率(PA)。

1.5.7 实验数据处理 本试验采用将灌流后收集的液体进行体积定量并处理数据。按以下公式计算 K_a 及 P_{eff} :

$$K_a = (X_0 - X_h) / C_0 ST$$

$$P_{eff} = V \times \ln(X_a/X_b) / 2\pi rl$$

$$PA = (X_0 - X_h) / X_0 \times 100\%$$

公式中 X_0 表示药物的初始量, X_h 表示灌流液中剩余药物量, S 表示灌注药物体积, T 表示灌注时间(min), X_a 和 X_b 分别表示流入和流出的药物量, V 代表灌流速度(mL/min), l 和 r 分别表示灌流肠段的长度和内径(cm)。

1.6 统计学分析

实验结果统一用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 22.0 软件进行重复测量方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 体外释放曲线

以 CMET、CMLP 和 CM 的取样时间点和累计释放率作图,得体外释放曲线(图 1)。由图 1 可知,前 24 h 为 CMET 的快速释药期,在 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 PBS 的累积释放率不到 50%。24 h 后,CMET 持续缓慢释药,最终累积释放率均超过 80%。对 CMET、CMLP 和 CM 的最终累积释放率进行重复测量方差分析,提示 CM、CMET 与 CMLP 组间差异有统计学意义($F=16.954$, $P=0.03$),统计学结果见表 1。各时间点差异具有统计学意义($F=50.770$, $P=0.000$),统计学结果见表 2。组间和时间点没有交互作用($F=1.150$, $P=0.343$)。结果表明 CMET 可提高体外释放率,改善药物的体外释放行为。

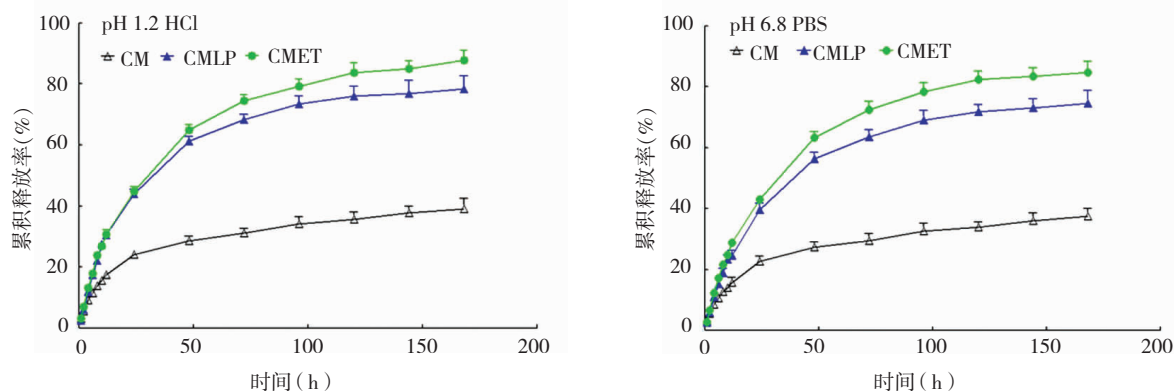


图 1 CMET、CMLP 和 CM 在 2 种介质中的体外释放

2.2 体外释放模型拟合

以横坐标时间 t 与纵坐标累积释放率 Q 进行线性回归, 确定 Q 与 t 的具体线性关系, 即确定直线方程。然后分别用零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 模型、Hixcon-Crowel

模型、Ritger-peppas 模型、Weibull 模型进行线性回归得到各自的方程及决定系数 R^2 , R^2 最趋近于 1 者, 视为最佳曲线^[15-16]。拟合方程见表 3、表 4, 结果提示 CMET、CMLP 和 CM 在 2 种释放介质中的释放行为均符合 Weibull 模型。通过 Weibull

表 1 CM、CMLP 和 CMET 的累积释放率统计学分析结果

比较组	pH1.2 HCl		pH6.8PBS	
	95%CI	P 值	95%CI	P 值
CM vs. CMET	-60.868 ~ -32.872	0.000	-62.7963 ~ -23.8769	0.002
CM vs. CMLP	-49.718 ~ -21.721	0.002	-55.2664 ~ -16.3469	0.004
CMET vs. CMLP	-2.848 ~ 25.148	0.099	-11.9297 ~ 26.9897	0.380

表 2 CM、CMLP 和 CMET 各时间点累积释放率差异统计学分析结果

比较组	pH1.2 HCl		pH6.8PBS	
	95%CI	P 值	95%CI	P 值
CM vs. CMET	-25.455 ~ -24.277	0.000	-25.117 ~ -23.907	0.000
CM vs. CMLP	-23.331 ~ -22.153	0.000	-22.641 ~ -21.431	0.000
CMET vs. CMLP	1.535 ~ 2.713	0.000	-3.081 ~ -1.871	0.000

表 3 CMET、CMLP 和 CM 在 pH 1.2 HCl 中体外释放的拟合方程

模型	拟合方程		
Fitting模型	CM	CMLP	CMET
Zero-level模型	$Q=0.195t+11.971$, $R^2=0.8321$	$Q=0.4456t+19.913$, $R^2=0.8179$	$Q=0.5024t+20.281$, $R^2=0.8477$
Level模型	$\ln(1-Q)=-0.0030t-0.1276$, $R^2=0.8707$	$\ln(1-Q)=-0.0095t-0.2151$, $R^2=0.9120$	$\ln(1-Q)=-0.0127t-0.1917$, $R^2=0.9594$
Higuchi模型	$Q=2.8892t^{1/2}+4.9266$, $R^2=0.9491$	$Q=6.6459t^{1/2}+3.5810$, $R^2=0.9432$	$Q=7.4245t^{1/2}+2.2684$, $R^2=0.9798$
Hixcon-Crowell模型	$(100-Q)^{1/3}=-0.0036t+4.4483$, $R^2=0.8582$	$(100-Q)^{1/3}=-0.0112t+4.3130$, $R^2=0.8836$	$(100-Q)^{1/3}=-0.0141t+4.3247$, $R^2=0.9600$
Ritger-peppas模型	$\ln Q=0.4478\ln t+1.5409$, $R^2=0.9506$	$\ln Q=0.6042\ln t+1.5991$, $R^2=0.9279$	$\ln Q=0.5990\ln t+1.6890$, $R^2=0.9495$
Weibull模型	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.4936\ln t-3.0740$, $R^2=0.9744$	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.7511\ln t-3.1250$, $R^2=0.9690$	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.7809\ln t-3.0850$, $R^2=0.9884$

表 4 CMET、CMLP 和 CM 在 pH 6.8 PBS 中体外释放的拟合方程

模型	拟合方程		
Fitting模型	CM	CMLP	CMET
Zero-level模型	$Q=0.1887t+11.025$, $R^2=0.8446$	$Q=0.4333t+17.083$, $R^2=0.8424$	$Q=0.4974t+18.970$, $R^2=0.8481$
Level模型	$\ln(1-Q)=-0.0025t-0.1166$, $R^2=0.8785$	$\ln(1-Q)=-0.0085t-0.1783$, $R^2=0.9202$	$\ln(1-Q)=-0.0119t-0.1839$, $R^2=0.9463$
Higuchi模型	$Q=2.7886t^{1/2}+4.2594$, $R^2=0.9567$	$Q=6.4133t^{1/2}+1.4907$, $R^2=0.9569$	$Q=7.3491t^{1/2}+1.1470$, $R^2=0.9598$
Hixcon-Crowell模型	$(100-Q)^{1/3}=-0.035t+4.4644$, $R^2=0.8678$	$(100-Q)^{1/3}=-0.0104t+4.3661$, $R^2=0.8964$	$(100-Q)^{1/3}=-0.0134t+4.3434$, $R^2=0.9178$
Ritger-peppas模型	$\ln Q=0.4470\ln t+1.4833$, $R^2=0.8678$	$\ln Q=0.6117\ln t+1.4797$, $R^2=0.9495$	$\ln Q=0.6223\ln t+1.5614$, $R^2=0.9483$
Weibull模型	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.4903\ln t-3.1327$, $R^2=0.9974$	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.7442\ln t-3.2381$, $R^2=0.9791$	$\ln \ln[1/(1-Q)]=0.7955\ln t-3.2067$, $R^2=0.9857$

模型拟合 CMET 在 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 PBS 2 种不同介质中的释药曲线(图 2),CMET 在介质中的释药情况用 Weibull 模型描述时,可见曲线拟合程度好。

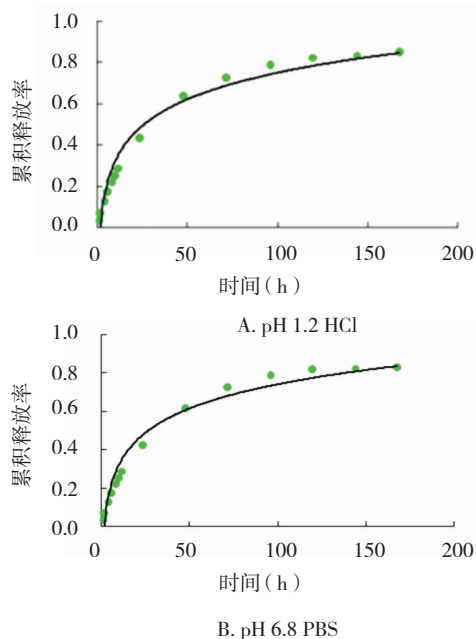


图 2 Weibull 模型模拟 CMET 在 2 种介质中的体外释放

2.3 相似因子法评价溶出曲线

经计算得到的相似因子见表 5。在 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 PBS 中,CMET 与 CM、CMLP 与 CM 的相似因子均小于 50,提示在 2 种介质中,CMET 与 CM 的药物释放行为有明显差异。在 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 PBS 中,CMET 与 CMLP 的相似因子均大于 50,提示 CMET 与 CMLP 的药物释放行为相似。

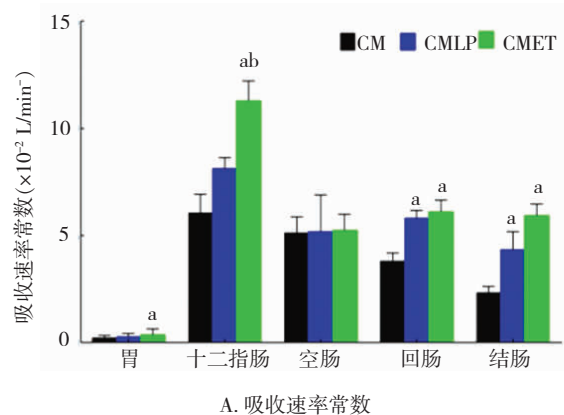
表 5 CMET、CMLP 和 CM 在不同介质中的体外释放相似因子

剂型	释放介质 1	剂型	释放介质 2	f 值
CM	pH 1.2 HCl	CMET	pH 1.2 HCl	25.76
CM	pH 1.2 HCl	CMLP	pH 1.2 HCl	29.15
CMET	pH 1.2 HCl	CMLP	pH 1.2 HCl	66.11
CM	pH 6.8 PBS	CMET	pH 6.8 PBS	25.87
CM	pH 6.8 PBS	CMLP	pH 6.8 PBS	31.03
CMET	pH 6.8 PBS	CMLP	pH 6.8 PBS	59.21
CM	pH 1.2 HCl	CM	pH 6.8 PBS	88.29
CMET	pH 1.2 HCl	CMET	pH 6.8 PBS	85.02
CMLP	pH 1.2 HCl	CMLP	pH 6.8 PBS	69.87

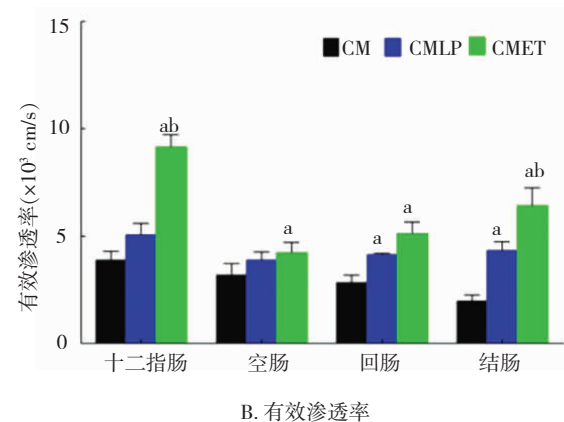
2.4 在体胃肠吸收实验结果

由测定结果计算得胃及各肠段的 K_a 、 P_{eff} 和 PA (图 3, 表 6)。CMET、CMLP 和 CM 在胃中的吸收均较小,主要吸收部位在小肠。CMET 在十二指肠、空肠、回肠、结肠四肠段的 K_a 值分别是 CM 在各肠段的 1.9、1.1、1.6、2.6 倍;CMET 在四肠段的 P_{eff} 值分别是 CM 在各肠段的 2.4、1.3、1.8、3.2 倍;CMET

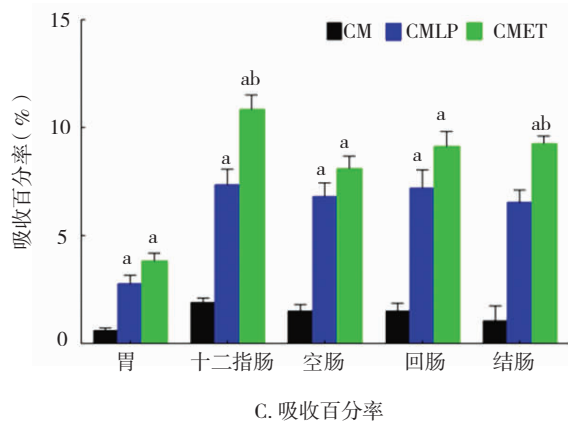
在胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠的 PA 值分别是 CM 在各肠段的 6.4、5.7、5.3、6.0、8.7 倍。统计结果显示,CMET 在十二指肠、回肠、结肠的 K_a 和 P_{eff} 与 CM 差异有统计学意义,CMET 在胃和四肠段的 PA 与 CM 均差异有统计学意义,见表 7。CMET 在各部位的吸收百分率为十二指肠>结肠>回肠>空肠>胃,说明 CMET 主要在肠段吸收,其中在十二指肠的吸收最好。与 CMLP 相比,CMET 具有更好的吸收行为,明显促进了 CM 的吸收。



A. 吸收速率常数



B. 有效渗透率



C. 吸收百分率

a: 与 CM 相比, $P < 0.05$; b: 与 CMLP 相比, $P < 0.05$

图 3 CMET、CMLP 和 CM 在体胃肠吸收参数

表 6 CM、CMLP 和 CMET 的 K_a 、 P_{eff} 和 PA ($n=3$)

肠段	CM			CMLP			CMET		
	K_a (10^{-5} L/s)	P_{eff} (10^{-5} cm/s)	PA (%)	K_a (10^{-5} L/s)	P_{eff} (10^{-5} cm/s)	PA (%)	K_a (10^{-5} L/s)	P_{eff} (10^{-5} cm/s)	PA (%)
胃	0.20 ± 0.12	—	0.60 ± 0.13	0.27 ± 0.14	—	2.79 ± 0.38	0.36 ± 0.17	—	3.83 ± 0.36
十二指肠	6.05 ± 0.86	3.86 ± 0.43	1.90 ± 0.21	8.13 ± 0.49	5.06 ± 0.52	7.35 ± 0.72	11.28 ± 0.93	9.15 ± 0.57	10.84 ± 0.66
空肠	5.12 ± 0.74	3.18 ± 0.52	1.52 ± 0.28	5.17 ± 1.73	3.89 ± 0.36	6.81 ± 0.64	5.24 ± 0.74	4.21 ± 0.48	8.11 ± 0.57
回肠	3.79 ± 0.40	2.84 ± 0.32	1.52 ± 0.34	5.81 ± 0.36	4.13 ± 0.05	7.20 ± 0.85	6.12 ± 0.53	5.11 ± 0.54	9.11 ± 0.72
结肠	2.33 ± 0.30	1.98 ± 0.26	1.06 ± 0.70	4.32 ± 0.86	4.31 ± 0.43	6.54 ± 0.56	5.93 ± 0.55	6.41 ± 0.84	9.25 ± 0.36

表 7 CM、CMLP 和 CMET 的 K_a 、 P_{eff} 和 PA 统计学分析结果 ($n=3$)

参数	比较组	胃		十二指肠		空肠	
		95%CI	P 值	95%CI	P 值	95%CI	P 值
K_a	CM vs. CMET	-0.212 1 ~ 0.054 5	0.006	-7.920 1 ~ -1.926 5	0.007	-18.201 4 ~ 51.588 0	0.286
	CM vs. CMLP	-0.128 9 ~ 0.028 8	0.171	-4.923 5 ~ 1.070 1	0.166	-18.131 4 ~ 51.658 0	0.284
	CMET vs. CMLP	0.004 5 ~ 0.162 1	0.041	-0.000 1 ~ 5.993 5	0.049	-34.824 7 ~ 34.964 7	0.996
P_{eff}	CM vs. CMET	—	—	-7.532 9 ~ -4.653 8	0.000	0.208 0 ~ 2.498 6	0.028
	CM vs. CMLP	—	—	-5.140 1 ~ -3.359 9	0.000	-2.233 8 ~ 0.633 8	0.221
	CMET vs. CMLP	—	—	-2.090 1 ~ -0.309 9	0.016	-1.053 8 ~ 1.823 8	0.530
PA	CM vs. CMET	-3.362 9 ~ -3.170 4	0.000	-10.082 9 ~ -7.203 8	0.000	-7.732 0 ~ -5.441 4	0.000
	CM vs. CMLP	-2.256 3 ~ -2.063 7	0.000	-7.532 9 ~ -4.653 7	0.000	-6.378 6 ~ -4.088 0	0.000
	CMET vs. CMLP	-0.001 5 ~ 0.161 6	0.053	1.110 5 ~ 3.989 5	0.005	-2.623 8 ~ 0.243 8	0.089

参数	比较组	回肠		结肠	
		95%CI	P 值	95%CI	P 值
K_a	CM vs. CMET	-3.198 5 ~ -1.461 5	0.001	-5.571 0 ~ -1.602 3	0.004
	CM vs. CMLP	-2.885 2 ~ -1.148 2	0.001	-3.974 4 ~ -0.005 6	0.049
	CMET vs. CMLP	-0.555 2 ~ 1.181 8	0.411	-0.387 7 ~ 3.581 0	0.097
P_{eff}	CM vs. CMET	-3.067 3 ~ -1.772 7	0.000	-7.117 8 ~ -2.035 6	0.005
	CM vs. CMLP	-0.283 9 ~ -0.789 4	0.003	-4.871 1 ~ 0.211 1	0.047
	CMET vs. CMLP	0.886 1 ~ 1.630 6	0.099	-0.294 4 ~ 4.787 8	0.044
PA	CM vs. CMET	-8.933 7 ~ -6.239 6	0.000	-10.657 2 ~ -5.722 8	0.000
	CM vs. CMLP	-7.027 0 ~ -0.433 0	0.000	-7.930 5 ~ 2.996 2	0.002
	CMET vs. CMLP	-0.559 6 ~ 3.253 7	0.054	0.259 5 ~ 5.193 8	0.035

3 讨 论

醇质体作为良好的经皮给药载体,其口服递药的研究极少见^[17-18],因此本文对醇质体的口服吸收进行初步的评价,从而发掘醇质体在口服给药领域的潜力。CMET 作为口服制剂,具有传统脂质体被动靶向、长效缓效等优点,同时 CMET 中所含的醇还能促进药物吸收。

体外释放实验结果显示,CMET 不仅能提高 CM 的释药率,改善体外释放行为,而且比 CMLP 更

有优势。CMET 体外释放优于 CMLP 的可能原因:一方面 CMET 的包封率更高,使得最后的累积释放率高于 CMLP;另一方面 CMET 中所含乙醇增加了双分子层膜的流动性,渗透性更好^[19-20],更利于被包封的药物向外释放。在体胃肠吸收考察结果与体外释放考察结果一致,CMET 促进了 CM 的吸收,较 CMLP 也有更好的吸收效果。本文探究了 CMET 的体外释放和在体吸收行为来初步评价口服吸收情况,具有一定实用性和局限性,因此需要进一步研究 CMET 在体内的药代动力学行为,通过 CMET 的药代动力学参数,计算其口服生物利用度,从而对

其进行更全面客观的评价;此外本文采用紫外分光光度法建立了 CM 的体外含量测定方法,该法选择性好,操作简单,分析快速,但高效液相色谱法具有专属性强和重复性高等优点,因此在后续研究中可用高效液相色谱法进行含量测定。

CMET 在口服递送方面具有潜力,值得进一步探究,在后续的研究中可通过超分子复合技术和新型辅料修饰制剂等方法来开发更具优势的醇质体口服递送系统,为 CM 治疗癌症提供新思路。

参 考 文 献

- [1] 黄小华,孙永,沈能,等. 双亲姜黄素衍生物减轻大鼠肝纤维化与抗炎抗氧化作用研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(4):370-375.
- [2] 张英,李冬梅,邢颖. 姜黄素的药理作用与载体研究进展[J]. 中国药房,2015,26(13):1850-1853.
- [3] Karewicz A,Bielska D,Gzyl-Malcher B,et al. Interaction of curcumin with lipid monolayers and liposomal bilayers[J]. Colloids and Surf B Biointerfaces,2011,88(1):231-239.
- [4] 吴莺,陈瑞家,吴丽贤,等. 姜黄素衍生物 C085 对 K562 细胞的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(6):870-875.
- [5] Kundu P,Mohanty C,Sahoo SK. Antiglioma activity of curcumin-loaded lipid nanoparticles and its enhanced bioavailability in brain tissue for effective glioblastoma therapy[J]. Acta Biomater,2012,8(7):2670-2687.
- [6] 项松涛,赵明,史现勋,等. RDP 多肽修饰的姜黄素隐形脂质体脑靶向作用的研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(8):1136-1141.
- [7] 李琦,金剑,许颖. 姜黄素的药理作用及其临床应用进展[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(12):1366-1368.
- [8] 毕文杰,穆小静. 姜黄素新型靶向制剂研究进展[J]. 中国药杂志,2015,50(4):323-329.
- [9] Abdel Messih HA,Ishak RA,Geneidi AS. Nanoethosomes for transdermal delivery of tropisetron HCl: multi-factorial predictive modeling, characterization, and ex vivo skin permeation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2017,43(6):958-971.
- [10] Mbah CC,Builders PF,Attama AA. Nanovesicular carriers as alternative drug delivery systems: ethosomes in focus[J]. Expert Opin Drug Deliv,2014,11(1):45-59.
- [11] Tan QY,Wang N,Yang H,et al. Characterization, stabilization and activity of uricase loaded in lipid vesicles[J]. Int J Pharm,2010,384(1-2):165-172.
- [12] 晏声蕾,胡江波,王薛,等. 吴茱萸碱水包油型复合纳米乳的体外释放和在体吸收研究[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(1):135-138.
- [13] 陈学梁,赵静,赵华,等. 溴吡斯的明纳米乳的体外释放及体内动力学研究[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(1):139-141.
- [14] 罗建春,何丹,杨梅,等. 去甲氧基姜黄素羟丙基- β -环糊精在体肠吸收特征[J]. 第二军医大学学报,2016,37(2):247-250.
- [15] 孙全,杨林,陈学梁,等. 溴吡斯的明纳米乳体外释放行为评价[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(2):132-135.
- [16] 吕凤娇,许小平. 阿霉素纳米粒体外释放模型的拟合研究[J]. 计算机与应用化学,2010,27(7):915-918.
- [17] 王煜斐,张亚洲,刘丽萍. 姜黄素纳米制剂的改善治疗应用研究进展[J]. 中药材,2018,49(4):1009-1012.
- [18] 董伟,刘辉. 姜黄素抗肿瘤新剂型研究进展[J]. 第二军医大学学报,2015,36(7):771-775.
- [19] 王云山,张洪,张晓春. 姜黄素醇质体体外透皮及其稳定性研究[J]. 中国药师,2014,17(10):1640-1642.
- [20] Yong TZ,Li NS,Zhong HW,et al. Evaluation of skin viability effect on ethosome and liposome mediated psoralen delivery via cell uptake[J]. J Pharm Sci,2014,103(10):3120-3126.

(责任编辑:唐秋姗)