

姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展

张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓*, 陈苏宁

中国医科大学附属盛京医院 中医科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: 姜黄素 (curcumin) 是从姜黄中提取的多酚化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等广泛的药理活性, 但其溶解度低、生物利用度差、药动学差, 限制了该药的临床应用。近年来, 基于纳米技术的药物递送系统 (主要包括纳米颗粒、脂质体、胶束、聚合物、纳米凝胶等) 有效改善了姜黄素的生物利用度和溶解性, 提高了体内药物活性。就姜黄素纳米制剂在消化系统肿瘤 (胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌和食管癌) 中的应用进行综述, 旨在为姜黄素纳米制剂的进一步研究与利用提供参考。

关键词: 姜黄素; 消化系统肿瘤; 纳米颗粒; 脂质体; 胶束; 聚合物; 纳米凝胶

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 07-1440-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.028

Pharmacological progress of curcumin nanoparticles against tumor of digestive system

ZHANG Xiqin, FAN Yuanyuan, LIANG Jingjing, CHEN Suning

Department of Traditional Chinese Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Curcumin, a polyphenol compound extracted from *Curcuma longa* L., has a wide range of pharmacological properties such as anti-tumor, anti-inflammatory and antibacterial. However, its low solubility, poor bioavailability and poor pharmacokinetics which limit its therapeutic application. In recent years, the drug delivery system based on nanotechnology has effectively improved the bioavailability and solubility of curcumin, and improved the activity of this natural drug, mainly including nanoparticles, liposomes, micelles, polymers, and nanogels. This article reviews the application of curcumin nanoparticles in digestive system tumors (gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer and esophageal cancer), aiming to provide reference for further research and utilization of curcumin.

Key words: curcumin; digestive system tumor; nanoparticles; liposomes; micelles; polymers; nanogels

2020年, 中国消化系统肿瘤约占新发肿瘤总数的41.5%, 占癌症致死总数的49%^[1], 是一类发病率高、侵袭性强、预后差的常见病, 目前常规治疗手段仍然以手术治疗、放疗、化疗、免疫治疗为主, 但均可导致一些不良反应, 影响预后, 因此当务之急是寻找安全、有效的抗肿瘤药物。姜黄素是从姜黄根茎中提取的疏水性多酚化合物, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 具有广泛的药理活性, 如抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤等^[2-4], 可用于治疗胃癌、肝癌、结直肠癌^[5-7]等多种消化系统肿瘤。

尽管姜黄素有广泛的应用前景, 但其溶解性差、生物利用度低、渗透性差和代谢活性较高等^[8-9]

局限性阻碍其开发为有效抗癌药。纳米技术的出现带来制剂技术的变革, 医药工作者利用纳米技术改善姜黄素的溶解度和生物利用度, 自纳米乳给药系统能够改变姜黄素原料药的晶体结构, 显著提高其体外释放度和肠吸收^[10]。目前, 姜黄素的纳米制剂主要包括纳米粒、脂质体、胶束、聚合物、纳米凝胶^[11]等, 可有效改善其生物利用度和水溶性, 增强药效并降低对正常细胞的毒性, 目前在治疗肝癌、结直肠癌等方面取得了显著疗效^[12-13]。笔者就姜黄素纳米制剂在消化系统肿瘤 (胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌和食管癌) 中的应用进展进行总结, 旨在为姜黄素纳米制剂的进一步研发提供参考。

收稿日期: 2022-03-14

第一作者: 张惜琴(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail: 2096422454@qq.com

*通信作者: 梁靓靓, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail: liangjj@sj-hospital.org

1 抗胃癌

1.1 纳米粒

程潜峰^[14]用超声法制备负载姜黄素的红细胞膜纳米粒子(Cur-RBC-NPs),在透射电镜下为较规则的圆球形,平均粒径(274.9 ± 2.6) nm,包封率为(64.7 ± 2.1)%,载药率(5.24 ± 0.21)%,具有良好的药物缓释特性。在人胃癌细胞株MKN45裸鼠皮下瘤模型体内实验中,姜黄素原药瘤周注射给药组肿瘤体积为(1.69 ± 0.15) mm³,Cur-RBC-NPs瘤周注射给药组肿瘤体积为(1.20 ± 0.33) mm³,可见后者抑制肿瘤能力更强。体外细胞毒性实验证实Cur-RBC-NPs保留了姜黄素的药理活性,有显著的杀肿瘤细胞能力。

1.2 脂质体

Jiang等^[15]采用溶剂注射技术制备载依托泊苷(ETP)和姜黄素的纳米结构脂质体(ETP-CUR-NLCs),粒径114 nm,EPT载药量83%,姜黄素载药量82%。在体内人胃癌细胞SGC7901荷瘤BALB/c裸鼠模型中,ETP和姜黄素在ETP+姜黄素组动物体内主要分布在心脏和肾脏,而在ETP-CUR-NLCs组主要分布在肿瘤组织中,这样可以减少肿瘤治疗过程中的不良反应;此外,ETP-CUR-NLCs组的肿瘤抑制率(90.02%)明显高于ETP组(29.61%)、姜黄素组(25.17%)和ETP+姜黄素组(55.87%),展现出显著的抗肿瘤效果。

1.3 金纳米粒

孙冬冬等^[16]合成的新型姜黄素纳米金棒(Cur@Au NRs)长度为40 nm,宽度为10 nm,长径比为4.0,大大增加了姜黄素的水溶性,体外细胞毒性实验表明Cur@Au NRs对人胃癌细胞SGC7901的抑制能力较姜黄素强,其半数抑制浓度(IC₅₀)可以达到(10.5 ± 4.7) μg·mL⁻¹;另外,经不同浓度Cur@Au NRs作用的SGC-7901细胞,随着时间、浓度的增加,IC₅₀值逐渐下降,肿瘤细胞生长被抑制。在体内毒性实验中,经ip Cur@Au NRs溶液(剂量按2 mg·kg⁻¹)15、20 d的HE染色结果表明与空白对照组并无明显差异,说明Cur@Au NRs无毒性。

2 抗肝癌

2.1 纳米粒

高若玲等^[17]合成姜黄素-血红蛋白(Cur@Hb)纳米颗粒,证明250 μg·mL⁻¹ Cur@Hb可明显抑制人肝癌SMMC7721细胞增殖和迁移能力,促进细胞凋亡。在裸鼠移植瘤模型中,分别尾iv给药磷酸盐缓

冲液(PBS)、Hb 10 mg·mL⁻¹、姜黄素 1 mg·mL⁻¹、Cur@Hb 10 mg·mL⁻¹ 12 h后,隔天给予或不给予3次X射线,第20天时Hb组、姜黄素组、Cur@Hb的抑瘤率分别为21.61%、33.62%、38.02%,纳米制剂明显抑制裸鼠移植瘤生长。

方燕斐^[18]制备中空介孔二氧化硅-姜黄素纳米粒子(HMS-CUR),研究其对人肝癌SMMC-7721细胞和HepG2细胞增殖和凋亡的影响,结果HMS-CUR对肝癌细胞有增殖抑制作用,且具缓释效应;能诱导肝癌细胞凋亡,且可上调凋亡相关蛋白cleaved-PARP、cleaved-Caspase-3的表达,同时激活了肝癌细胞的自噬;Western blotting分析结果显示HMS-CUR处理肝癌细胞后,自噬微管相关蛋白轻链3(LC3)-I向LC3-II的转化率增加,自噬相关蛋白Beclin1表达上调。

Chen等^[19]采用乳化法和溶剂蒸发法制备的载姜黄素纳米粒(CPTN)包封率为(83.2 ± 2.7)%,载药量为(10.1 ± 1.5)%。在人肝癌HepG2细胞中,游离姜黄素的IC₅₀为32.2 μmol·L⁻¹,CPTN的IC₅₀为16.3 μmol·L⁻¹。动物体内实验结果表明CPTN不仅能延长药物在体内的滞留时间,而且能增加药物在肝脏的浓度,且CPTN的体内抗肿瘤作用优于游离姜黄素。

2.2 脂质体

顺铂/姜黄素共载脂质体(CDDP/CUR-Lip)可实现对肝癌细胞的协同作用。与游离药物或包封单药治疗相比,CDDP/CUR-Lip显示了更高的体外抗肿瘤活性。此外,CDDP/CUR-Lip还在肝癌细胞治疗期间增加了细胞内活性氧(ROS)水平。此外,与单一药物制剂相比,CDDP/CUR-Lip在小鼠肝癌H₂₂细胞和人肝癌HepG2细胞异种移植模型中保留时间延长,抗肿瘤效果增强,且副作用减少^[20]。

2.3 胶束

Zhang等^[21]制备了一种新型的纳米胶束(PPNMs),包封率为96.7%,可以通过氧化还原反应控制姜黄素前体药物的释放。此外,PPNMs在人肝癌HepG2细胞中显示出与游离姜黄素相似的细胞毒活性,但在1 mmol·L⁻¹谷胱甘肽(GSH)预处理后细胞毒活性显著增强。随着培养时间的延长和GSH的加入,HepG2细胞对PPNMs的细胞摄取逐渐增加,在6 h超过了游离姜黄素。此外,PPNMs表现出良好的生物相容性,其半衰期($t_{1/2}$)和生物利用度显著高于游离姜黄素(分别为10.6、107倍)。这些结果表明PPNMs是一种很有前景的药物输送

系统。

Zhang 等^[22]开发了对酸碱度敏感的纳米胶束,用于联合递送阿霉素(DOX)和姜黄素,即(D+C)/NPs,可通过降低线粒体膜电位诱导人肝癌SMMC7721细胞凋亡。此外,与游离姜黄素和DOX相比,(D+C)/NPs在体外和体内均表现出更强的抗血管生成作用,包括抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖、迁移、侵袭和调节微管形成介导的血管内皮细胞生长因子(VEGF)途径。

3 抗结直肠癌

3.1 纳米粒

Xiao 等^[23]探讨了聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)负载喜树碱(CPT)和姜黄素(CUR)的共递送协同效应,在研究期间,这些纳米颗粒对两种药物均表现出同步持续释放,质量比为4:1的阳离子CPT/CUR纳米颗粒在抗凋亡Bcl-2表达和诱导细胞凋亡方面表现出有效的抗癌活性。该作者^[24]还进行了1项类似的研究,用透明质酸代替壳聚糖,透明质酸-喜树碱/姜黄素纳米粒子(HA-CPT/CUR-NPs)具有优异的结肠癌细胞靶向能力,并对小鼠结肠癌Colon-26细胞表现出明显的协同作用,(HA-CPT/CUR-NPs)能够渗透并在结肠肿瘤中积累,但不能在邻近的健康结肠组织中积累,可作为结肠癌靶向联合化疗的有效制剂。

姜黄素纳米颗粒Cur@HKUST-1@PVP与结肠癌内高表达的硫化氢(H₂S)反应生成硫化铜并释放姜黄素,从而实现结肠癌的体内化疗/光热协同治疗;小鼠体内实验中,相比于PBS对照组、均苯三甲酸铜(HKUST-1)组、姜黄素组,Cur@HKUST-1@PVP组肿瘤细胞凋亡率为79.21%,远高于其他3组,且在体内没有产生明显的毒性^[25]。

3.2 脂质体

陈仕红^[26]将DOX和CUR-CD共载进脂质体,并在表面修饰上靶向基团叠氮-聚乙二醇-环肽(cRGD),得到cRGD-(CUR-CD+DOX)-LPs(2:1)。此脂质体不仅可将人结直肠癌HCT-8/TAX细胞阻滞于有丝分裂的G₂/M期,有明显的促细胞凋亡作用,还具有一定的逆转多药耐药作用,为开发结肠癌纳米递送系统提供了实验依据。

3.3 胶束

壳寡糖是一种纳米载体运输小分子药物,SN38是化疗药物伊立替康(CPT-11)的活性代谢产物,将壳寡糖与姜黄素和SN38化学连接应用到小鼠炎症相关性肠癌(CAC)的防治中,取得了与传统药物相

比更好的疗效,减轻了不良反应,提高了药物的安全性和耐受性,为改善CAC的疗效提供了实验依据^[27]。

CSO-SA/Cur胶束在水溶液中具有良好的溶解能力,且能保持相对稳定。在体外,CSO-SA/Cur胶束不仅可抑制大肠癌细胞球的形成,还可杀伤大肠癌干细胞(CSCs)。而CSO-SA/Cur胶束静脉给药不仅能抑制大肠癌移植瘤的生长,更可选择性地杀伤CSCs,而且对活体动物的毒性较低^[28]。

Yang 等^[29]合成姜黄素的甲氧基聚乙二醇(MPEG)胶束,发现该胶束对小鼠结肠癌CT26细胞的摄取增加,引起细胞毒活性效应并诱导体外凋亡增加。此外,在体内姜黄素胶束对CT26细胞的生长抑制作用更强,主要与抑制肿瘤的增殖和血管生成,促进细胞凋亡有关。

3.4 纳米凝胶

Madhusudana 等^[30]制备了互穿聚合物网络-硝酸甘油(IPN-NGs)纳米凝胶,并成功将疏水姜黄素加载到IPN-NGs中,载姜黄素的纳米凝胶表现出对pH值敏感的特性,而这种特性使纳米凝胶在生理酸碱度下(pH 7.4)具有更好的稳定性,从而允许更多的姜黄素释放。此外,负载姜黄素的IPN-NGs在体外对人结肠癌HCT116细胞显示出优良的抗癌活性,表明新开发的载姜黄素的IPN-NGs可用于大肠癌的药物传递。

3.5 金纳米颗粒

Au-CRC-TRC-NPs为包有姜黄素的金纳米颗粒,其表现出对姜黄素的受控释放和诱导癌细胞凋亡。此外,肿瘤定位研究显示Au-CRC-TRC-NPs在肿瘤中保留1周,提供了射频辅助癌症治疗的潜在新途径^[31]。

4 抗胰腺癌

4.1 脂质体

脂质体姜黄素在人胰腺癌MiaPaCa-2细胞移植小鼠模型中的最小有效剂量为20 mg·kg⁻¹、每天1次、每周给药3次,以达到最佳的肿瘤生长抑制。这是在大鼠和狗模型中确定脂质体姜黄素的安全性和耐受性的临床前研究中推荐的剂量^[32]。

Mahmud 等^[33]制备了不同类型的负载姜黄素的长循环脂质体,发现所有含姜黄素的脂质体均显著诱导ROS水平并上调caspase-3、caspase-7表达,导致对人胰腺癌AsPC-1细胞和BxPC-3细胞有较强的抗癌活性,但对正常细胞株的毒性较小。在体外,脂质体姜黄素通过下调核转录因子-κB(NF-κB),从

而抑制人胰腺细胞生长并诱导其凋亡,在动物体内则观察到其有抗肿瘤和抗血管生成作用^[34]。

4.2 胶束

SMA-CDF 纳米胶束具有优异的水溶性、稳定性、良好的血液相容性和药物缓释特性,对人胰腺癌 MiaPaCa-2 细胞和 AsPC-1 细胞产生了显著的抗肿瘤作用^[35]。此外,已证实过表达 CD44 受体是导致胰腺癌多药耐药的主要因素之一。因此,使用基于透明质酸的主动靶向策略靶向杀死表达 CD44 的肿瘤细胞可能有利于根除多药耐药胰腺癌。HA-SMA-CDF 纳米胶束特异性抑制 CD44⁺ 细胞中的 NF- κ B,从而减轻其增殖和侵袭,表明 CD44 靶向纳米胶束是治疗胰腺癌的有前途的方法^[36]。

4.3 聚合物

Bisht 等^[37]设计了一种聚合物纳米颗粒包裹的姜黄素制剂(NanoCurc),体外给药时,该制剂可显著提高生物利用度。在人胰腺癌裸鼠异种移植模型中,注射 NanoCurc 可显著抑制皮下和原位肿瘤的生长,对胰腺癌的抑制作用与 NF- κ B 显著减少,以及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)的减少有关。与单一药物相比,NanoCurc 与吉西他滨联合使用可增强肿瘤生长抑制率,这种联合用药完全消除了原位胰腺癌异种移植模型的全身转移。

4.4 磁性纳米颗粒

一种新型的载姜黄素磁性纳米颗粒制剂(MNP-CUR)可有效抑制人胰腺癌 HPAF-II 细胞和 Panc-1 细胞的增殖和集落形成,通过延迟肿瘤生长提高小鼠存活率。此外,与游离姜黄素相比,MNP-CUR 可使姜黄素在小鼠血清中的生物利用度提高 2.5 倍,且未显示血液毒性^[38]。

5 抗食管癌

姜黄素纳米粒 PEG-TE10@PLGA@DOX-Cur NPs(PMPNs)可直接靶向人食管癌 TE10 细胞和 TE10/DOX 细胞或 TE10/DOX 异种移植瘤,通过联合给药阿霉素和姜黄素来克服食管癌多药耐药,有效抑制食管癌的生长。此外,PMPNs 具有较高的生物安全性^[39]。

Niu 等^[40]制备了姜黄素纳米粒 rHGFI-Cur 可以促进姜黄素的释放并增加其水溶性,包封率为 $(13.27 \pm 0.87)\%$,载药量为 $(4.11 \pm 0.27)\%$,体外细胞毒性实验结果显示,随着游离姜黄素和 rHGFI-Cur 浓度的增加,人食管癌 TE-1 细胞的活性分别从 85.2% 下降到 46.75% 和 85.63% 下降到 38.57%,可

见 rHGFI-Cur 对人食管癌 TE-1 细胞的细胞毒活性明显高于游离姜黄素。

6 结语

姜黄素因为其溶解性差、生物利用度低,导致在肠道吸收差,在血浆和肝脏代谢快,阻碍了其成为一种强效抗癌药物的进一步应用。多项实验已证明姜黄素纳米制剂很大程度上可以提高姜黄素的溶解性和生物利用度,在治疗消化道肿瘤方面表现出显著的抗癌效果。

虽然纳米制剂可以在一定程度上改善姜黄素的治疗效果,但仍有以下 4 方面问题亟待解决:(1)缺乏对信号通路的研究:大量文献更侧重于证实将姜黄素包封到纳米材料中来提高生物利用度等以改善姜黄素自身的缺陷,尚未注重内在机制研究,因此需要进一步探索姜黄素纳米制剂抗肿瘤的完整作用机制。(2)缺乏靶向性:纳米制剂不仅可以携带的药物输送到癌细胞,同时也输送到正常组织和细胞中,因此需要进一步研究靶向纳米制剂来提高药效。(3)缺乏对姜黄素纳米制剂对人体安全的了解:虽然大部分纳米材料是可生物降解的且无毒,但在其制备过程中添加的一些试剂可能对人体造成一定损害,例如某些金属氧化物就显示出剂量相关的毒性^[41],因此需要进行深入研究,以全面了解毒性范围,进一步通过大小队列及 I 或 II 期临床试验来评估姜黄素纳米制剂的药理学和毒理学效果。(4)简化制剂工艺:大多数纳米制剂制备工艺比较复杂,难以大规模投入生产,且载药系统的稳定性、质量控制等仍需要进一步深究。

尽管存在诸多不足,但就目前来看,姜黄素纳米制剂在消化系统肿瘤治疗中仍然具有较好的发展潜力和应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
Liu Z C, Li Z X, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of global cancer statistics 2020 [J]. J Multid Cancer Man: Elec Ver, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] Mun S, Joung D, Kim Y, et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Phytomedicine, 2013, 20(8): 714-718.
- [3] Chauhan G, Rath G, Goyal A K. In-vitro anti-viral screening and cytotoxicity evaluation of copper-curcumin

- complex [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2013, 41(4): 276-281.
- [4] Ghasemi F, Shafiee M, Banikazemi Z, et al. Curcumin inhibits NF- κ B and Wnt/beta-catenin pathways in cervical cancer cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152556.
- [5] Zhang X, Zhang C, Ren Z, et al. Curcumin affects gastric cancer cell migration, invasion and cytoskeletal remodeling through Gli1-beta-catenin [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3795-3806.
- [6] Ren B, Luo S, Tian X, et al. Curcumin inhibits liver cancer by inhibiting DAMP molecule HSP70 and TLR4 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 895-901.
- [7] Calibasi-Kocal G, Pakdemirli A, Bayrak S, et al. Curcumin effects on cell proliferation, angiogenesis and metastasis in colorectal cancer [J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1482-1487.
- [8] Jakubek M, Kejik Z, Kaplanek R, et al. Strategy for improved therapeutic efficiency of curcumin in the treatment of gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109278.
- [9] Yang K Y, Lin L C, Tseng T Y, et al. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2007, 853(1/2): 183-189.
- [10] 陈绪龙, 梁新丽, 刘欢, 等. 姜黄素自纳米乳分散后药物存在形式对肠吸收的影响 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4637-4645.
Chen X L, Liang X L, Liu H, et al. Effect of existing form of curcumin on intestinal absorption after Cur-SNEDDS dispersion [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(18): 4637-4645.
- [11] Yallapu M M, Nagesh P K B, Jaggi M, et al. Therapeutic applications of curcumin nanoformulations [J]. *AAPS J*, 2015, 17(6): 1341-1356.
- [12] Zhang J, Li J, Shi Z, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles for co-delivery of doxorubicin and curcumin to treat cancer via enhanced pro-apoptotic and anti-angiogenic activities [J]. *Acta Biomater*, 2017, 58: 349-364.
- [13] Hu Y, He Y, Ji J, et al. Tumor Targeted curcumin delivery by folate-modified MPEG-PCL self-assembly micelles for colorectal cancer therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 1239-1252.
- [14] 程潜峰. 负载姜黄素的红细胞膜纳米粒子的制备及抗肿瘤作用评价 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
Cheng Q F, Qian H Q, Zhang D H, et al. Evaluation for preparation and anticancer efficacy *in vitro* of drug-loaded nanoerythrocytes [J]. *Nanjing: Nanjing University*, 2016.
- [15] Jiang H, Geng D, Liu H, et al. Co-delivery of etoposide and curcumin by lipid nanoparticulate drug delivery system for the treatment of gastric tumors [J]. *Drug delivery*, 2016, 23(9): 3665-3673.
- [16] 孙冬冬, 朱梦瑶, 魏雨婷, 等. 姜黄素修饰的纳米金棒抑制胃癌细胞 SGC-7901 的作用 [J]. *安徽农业大学学报*, 2016, 43(6): 976-981.
Sun D D, Zhu M Y, Wei Y T, et al. The inhibitory effect of gold nanorods through reduction with curcumin on human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. *J Anhui Agric Univ*, 2016, 43(6): 976-981.
- [17] 高若玲. Cur@Hb 纳米颗粒对乏氧肝癌细胞放射敏感性的影响及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
Gao R L. Effect of Cur@Hb nanoparticles on the radiosensitivity of hypoxic Hepatocellular carcinoma cells and its [D]. *Suzhou: Suzhou University*, 2020.
- [18] 方燕斐. 中空介孔二氧化硅-姜黄素纳米制剂的制备及其对肝癌细胞增殖、凋亡和自噬的影响 [D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
Fang Y F. Preparation of hollow mesoporous silica-curcumin nanoparticles and its effect on proliferation, apoptosis and autophagy of hepatoma cancer cells [D]. *Zhenjiang: Jiangsu University*, 2017.
- [19] Chen X P, Li Y, Zhang Y, et al. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA-TPGS nanoparticles for liver cancer treatment [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3569-3578.
- [20] Cheng Y, Zhao P, Wu S, et al. Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 261-273.
- [21] Zhang H Y, Sun C Y, Adu-Frimpong M, et al. Glutathione-sensitive PEGylated curcumin prodrug nanomicelles: Preparation, characterization, cellular uptake and bioavailability evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2019, 555: 270-279.
- [22] Zhang J, Li J, Shi Z, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles for co-delivery of doxorubicin and curcumin to treat cancer via enhanced pro-apoptotic and anti-angiogenic activities [J]. *Acta Biomater*, 2017, 58: 349-364.
- [23] Xiao B, Si X, Han M K, et al. Co-delivery of camptothecin and curcumin by cationic polymeric nanoparticles for synergistic colon cancer combination chemotherapy [J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(39): 7724-7733.
- [24] Xiao B, Han M K, Viennois E, et al. Hyaluronic acid-functionalized polymeric nanoparticles for colon cancer-targeted combination chemotherapy [J]. *Nanoscale*, 2015,

- 7(42): 17745-17755.
- [25] 汪晓东. 基于内源性 H₂S 原位反应的铜基纳米材料用于结肠癌的诊治[D]. 上海: 上海师范大学, 2020.
- Wang X D. In situ sulfidation of Copper-based nanomaterials by endogenous H₂S for colon cancer diagnosis and treatment [D]. Shanghai: Shanghai Normal University, 2020.
- [26] 陈仕红. 姜黄素和阿霉素双载药靶向脂质体的制备及抗肿瘤活性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- Chen S H. Preparation and antitumor activity of co-assembly of curcumin and doxorubicin targeted liposomes [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2019.
- [27] 李依然. 壳寡糖连接姜黄素与 SN38 对小鼠炎症相关性肠癌的防治作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- Li Y R. Effect of chitosan oligosaccharides connected to curcumin and SN38 on the prevention and treatment of colitis associated colon cancer in mice [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.
- [28] 王科. 新型 CSO-SA 复合抗癌药物纳米胶束研制及杀伤大肠癌干细胞的作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- Wang K. Novel CSO-SA anticancer drug micelle formulations for eliminating colorectal cancer stem cells [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [29] Yang X, Li Z, Wang N, et al. Curcumin-encapsulated polymeric micelles suppress the development of colon cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Sci Rep, 2015, 5: 10322.
- [30] Madhusudana R K, Krishna R K, Ramanjaneyulu G, et al. Curcumin encapsulated pH sensitive gelatin based interpenetrating polymeric network nanogels for anti-cancer drug delivery [J]. Int J Pharm, 2015, 478(2): 788-795.
- [31] Sanoj R N, Thomas R G, Muthiah M, et al. Anti-cancer, pharmacokinetics and tumor localization studies of pH-, RF- and thermo-responsive nanoparticles [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 74: 249-262.
- [32] Mach C M, Mathew L, Mosley S A, et al. Determination of minimum effective dose and optimal dosing schedule for liposomal curcumin in a xenograft human pancreatic cancer model [J]. Anticancer Res, 2009, 29(6): 1895-1899.
- [33] Mahmud M, Piwoni A, Filipczak N, et al. Long-circulating curcumin-loaded liposome formulations with high incorporation efficiency, stability and anticancer activity towards pancreatic adenocarcinoma cell lines *in vitro* [J]. PLoS One, 2016, 11(12): e167787.
- [34] Li L, Braiteh F S, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin: *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis [J]. Cancer, 2005, 104(6): 1322-1331.
- [35] Kesharwani P, Banerjee S, Padhye S, et al. Parenterally administrable nano-micelles of 3, 4-difluorobenzylidene curcumin for treating pancreatic cancer [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 132 :138-145.
- [36] Kesharwani P, Banerjee S, Padhye S, et al. Hyaluronic acid engineered nanomicelles loaded with 3, 4-difluorobenzylidene curcumin for targeted killing of CD44⁺ stem-like pancreatic cancer cells [J]. Biomacromolecules, 2015, 16(9): 3042-3053.
- [37] Bisht S, Mizuma M, Feldmann G, et al. Systemic administration of polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (NanoCurc) blocks tumor growth and metastases in preclinical models of pancreatic cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(8): 2255-2264.
- [38] Yallapu M M, Ebeling M C, Khan S, et al. Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(8): 1471-1480.
- [39] Gao Y, Zhu Y, Xu X, et al. Surface PEGylated cancer cell membrane-coated nanoparticles for codelivery of curcumin and doxorubicin for the treatment of multidrug resistant esophageal carcinoma [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 688070.
- [40] Niu B, Li M, Jia J, et al. Hydrophobin-enhanced stability, dispersions and release of curcumin nanoparticles in water [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2020, 31(14): 1793-1805.
- [41] Beyene A M, Moniruzzaman M, Karthikeyan A, et al. Curcumin nanoformulations with metal oxide nanomaterials for biomedical applications [J]. Nanomaterials, 2021, 11(2): 460.

[责任编辑 李红珠]