

## 姜黄素温敏型纳米凝胶的制备及性质研究

武毅君, 姚 静\*, 周建平\*, 倪 江

中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009

**摘要:** 目的 制备姜黄素温敏型纳米凝胶, 并考察其体外释药性能。方法 采用乳液聚合方法, 制备了聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAm) 温敏型纳米凝胶, 并以其为载体, 包载姜黄素, 对载体性质、载药量、释放度进行考察。结果 原子力显微镜法 (AFM) 观察制备的 PNIPAm 纳米凝胶, 球形完整, 粒径分布均匀; PNIPAm 纳米凝胶 (No. 5) 载药量达 27%, 24 h 体外累积释药量为 75.2%。结论 所得姜黄素 PNIPAm 温敏型纳米凝胶制备方法简便, 有望成为姜黄素的新型纳米给药系统。

**关键词:** 姜黄素; 温敏型纳米凝胶; 聚 *N*-异丙基丙烯酰胺; 载药量; 释放度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)16-2234-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.16.008

## Preparation of curcumin thermoresponsive nanogels and their characteristics

WU Yi-jun, YAO Jing, ZHOU Jian-ping, NI Jiang

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract: Objective** To prepare curcumin thermoresponsive nanogels and study its release characteristics *in vitro*. **Methods** Poly (*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAm) thermoresponsive nanogels were synthesized by emulsion polymerization method, and then curcumin loaded-PNIPAm nanogels were prepared. The characteristics of PNIPAm nanogels, the drug loading, and the drug release *in vitro* were investigated. **Results** Atomic force microscopy (AFM) observation showed that PNIPAm nanogels were spherical in shape with homogenous size. Moreover, PNIPAm No. 5 showed a high drug loading (27%). *In vitro* release study revealed that the 24 h accumulative *in vitro* release reached 75.2%. **Conclusion** The method used to prepare curcumin thermoresponsive nanogels is simple. It is expected to become a novel vehicle potentially nanoparticle drug delivery system of curcumin.

**Key words:** curcumin; thermoresponsive nanogels; poly (*N*-isopropyl acrylamide); drug loading; release degree

姜黄素 (curcumin) 是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种二酮、多酚类物质。体外研究和临床试验表明, 姜黄素具备抗炎、抗凝、抗动脉硬化、调血脂、抑制 HIV-1 整合酶活性、抗氧化、抗肿瘤等广泛的生物及药理活性, 并且具有良好的安全性, 因而近年来备受关注<sup>[1]</sup>。但是姜黄素难溶于水, 在体外易被氧化, 在体内吸收少、生物利用度低, 血药浓度低, 极大地限制了姜黄素的应用<sup>[2-4]</sup>。近年来, 提高姜黄素的生物利用度、延长作用时间, 已成为姜黄素剂型的开发研究的热点。

智能凝胶是一种新型给药系统, 由于具有随外界环境信号的刺激 (如 pH 值、温度、光和电场等) 发生体积膨胀或收缩这一特殊性能, 使其在诸多领域内有潜在的应用价值, 正成为近年来研究的热点<sup>[5]</sup>。

*N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAm) 是目前研究较多的温敏水凝胶, 其独特的物理特性使其在药物递送应用方面引起了人们极大的兴趣。高度溶胀的三维网络可提供载药, 可通过温度刺激响应调节水凝胶的收缩速度和比率, 以控制释放药物<sup>[6]</sup>。针对姜黄素水溶性差, 口服生物利用度低等问题, 本研究设

收稿日期: 2013-05-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173006, 81273469); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室资助项目 (JKGQ201107); 2012 年度江苏省高校“青蓝工程”项目

作者简介: 武毅君 (1983—), 女, 回族, 河南省人, 博士, 主要从事药物新剂型与新技术方面研究。E-mail: luck\_wyj@163.com

\*通信作者 姚 静, 女, 博士, 副教授, 主要从事靶向递药系统及新型高分子材料研究。Tel: (025)83271102 E-mail: yaoj3@163.com

周建平, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事新型高分子材料的设计及在药物递送系统中的应用研究。

Tel: (025)83271102 Fax: (025)83301606 E-mail: zhoujpcpu@126.com

网络出版时间: 2013-08-09 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130809.0850.003.html>

计并合成了一种温敏性的纳米凝胶载体,对姜黄素进行包载,并对所制备的姜黄素纳米凝胶制剂进行了药物定量测定和体外释放考察,旨在开发一种姜黄素的新剂型,至今尚未有关于姜黄素制备成温敏型纳米凝胶剂的报道。

## 1 仪器与材料

DF—1 型集热式磁力加热搅拌器(上海司乐仪器有限公司); BT25S 型电子天平(上海天平仪器厂); SHB—III 型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); JY 92—II D 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); LGJ—10 型冷冻干燥机(巩义市英峪予华仪器厂); TGL—16B 型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); Nicolet 460 型红外光谱仪(Nicolet, 美国); Nano Scope IIIa 型原子力显微镜(Veeco, 美国); TU—1800 型紫外可见分光光度仪(北京普析通用仪器有限责任公司)。

姜黄素(批号 44775)、NIPAm(批号 1104722)阿拉丁试剂; *N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA, 天津市化学试剂研究所, 批号 20110304); 过硫酸铵(APS, 批号 20110729, 上海凌峰化学试剂有限公司); 十二烷基硫酸钠(SDS, 巴斯夫药用辅料公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 聚 NIPAm (PNIPAm) 温敏型纳米凝胶的制备

采用乳液聚合法制制备纳米凝胶<sup>[7-9]</sup>。称取适量单体 NIPAm(4.76 g, 42 mmol), 表面活性剂 SDS(0.08 g), 交联剂 MBA 于装有温度计、回流冷凝管和导气装置的 500 mL 三颈烧瓶中, 置于磁力加热搅拌器上, 加水搅拌将原料溶解, 通 N<sub>2</sub> 至液面以下 30 min, 然后加热升温至 70 °C 且稳定后, 加入引发剂 APS(0.20 g), 在 N<sub>2</sub> 保护下反应 4 h 后停止加热, 得到纳米凝胶。将此纳米凝胶在超纯水中透析 7 d, 每天换 2 次水, 去除未反应的单体和其他小分子物质, 将透析液用高速离心机在 13 000 r/min 条件下离心分离 30 min, 弃去清液, 用超声波细胞粉碎机将纳米凝胶重新分散在超纯水中, 预冻 8 h 后, -50 °C 下冷冻干燥 24 h, 制得 PNIPAm 纳米凝胶冻干品备用。上述制备中, NIPAm、SDS 和 APS 的投入量相同, 而交联剂 MBA 的量分别为单体总物质的量的 1.0%、2.0%、3.0%、4.0%、5.0%, 产物分别标记为 No. 1~5。

### 2.2 PNIPAm 温敏型纳米凝胶的表征

#### 2.2.1 结构确证 取冻干的纳米凝胶样品, KBr 压

片, 采用 Nicolet 460 型红外光谱仪, 在 4 000~500 cm<sup>-1</sup> 扫描, 对制得的 PNIPAm 温敏型纳米凝胶进行结构表征。图 1 是 NIPAm、PNIPAm 的 IR 谱图。在 NIPAm 的红外谱图上可以看出, 在 3 172.19、1 620.60、1 410.34 cm<sup>-1</sup> 位置是 C-H、C=O、=CH<sub>2</sub> 的吸收峰, 这是乙烯基单体的特征峰, 而在 PNIPAm 的 IR 谱图上这个峰消失了。PNIPAm 中缔合的-NH-在 3 200~3 600 cm<sup>-1</sup> 有宽大吸收峰(N-H 伸缩振动吸收峰)。2 975.75、2 936.62、2 878.13 cm<sup>-1</sup> 处分别是 PNIPAm 中聚合物主链饱和碳氢(甲基、亚甲基及次甲基)的 C-H 振动吸收峰。1 650.41、1 543.91 cm<sup>-1</sup> 处分别是典型的酰胺 I 带(C=O 的伸缩振动峰)和酰胺 II 带(N-H 的弯曲振动峰和 C-N 伸缩振动峰)。1 462.03、1 389.28、1 369.24 cm<sup>-1</sup> 处为 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 振动吸收峰, 其中 1 389.28、1 369.24 cm<sup>-1</sup> 出现的 2 个基本相同的 C-H 振动吸收峰属于 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 基团的对称裂峰。1 174.77 cm<sup>-1</sup> 处是 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 中的 C-C 骨架伸缩振动峰。这说明单体 NIPAm 已经发生聚合。

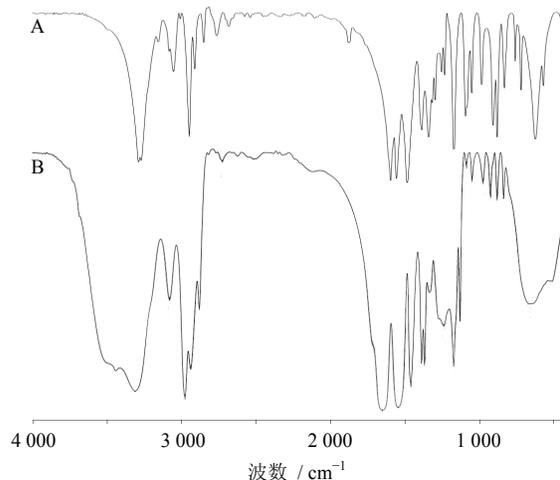


图 1 NIPAm (A)、PNIPAm (B) 的 FT-IR 谱图

Fig. 1 FT-IR spectra of NIPAm (A) and PNIPAm (B)

2.2.2 粒径考察 采用马尔文粒径仪(Malvern Zetasizer Nano-ZS90, Malvern)测定 PNIPAm 温敏型纳米凝胶颗粒在 25、40 °C 的平均粒径和分散指数(PDI)。取质量分数为 0.2% 的 PNIPAm 纳米凝胶溶液, 用去离子水稀释, 振摇均匀, 每次测量前, 样品在测量温度下至少平衡 5 min, 重复测量 3 次。表 1 显示了 PNIPAm 纳米凝胶在 25、40 °C 的粒径及其分布。可见, 随着 MBA 用量的增加, PNIPAm 纳米凝胶的粒径逐渐减小。这主要是因为随着交联剂用量的增大, 聚合物的交联点密度增大,

表 1 PNIPAm 纳米凝胶在 25、40 °C 的粒径及其分布 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Diameter and distribution of PNIPAm nanogels at 25 and 40 °C ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

样品	25 °C		40 °C	
	粒径 / nm	PDI	粒径 / nm	PDI
No. 1	425.5±3.4	0.040±0.001	241.1±2.6	0.026±0.003
No. 2	361.4±5.9	0.054±0.003	187.2±1.4	0.037±0.001
No. 3	283.8±2.7	0.062±0.004	135.1±0.5	0.034±0.004
No. 4	245.4±1.8	0.051±0.001	116.3±2.7	0.027±0.001
No. 5	153.3±1.2	0.081±0.002	95.3±1.6	0.062±0.001

交联度增大,形成的纳米凝胶微球变得紧实,密度增大,粒径变小。不同交联剂用量的纳米凝胶粒径均随温度的升高而减小,交联剂用量越低,粒径随温度的变化越显著,即温敏性越强。这是因为低度交联的纳米凝胶网络结构更疏松,对温度变化引起的溶胀、消溶胀更敏感。

**2.2.3 形态学考察** PNIPAm 温敏型纳米凝胶形态学表征采用原子力显微镜法 (AFM)<sup>[10]</sup>。取 1 滴纳米凝胶溶液滴在表面干净平整的云母片上,室温下晾干。在空气接触模式下,以 2 μm 为扫描范围,对样品进行观察。以 No. 5 为例,图 2 为观测到的 No. 5 的 AMF 平面图 (图 2-A) 和 3D 图 (图 2-B)。从图可知,制备的 PNIPAm 纳米凝胶在干燥状态下,呈现完整的球形,且其粒径分布均匀。

**2.2.4 PNIPAm 温敏型纳米凝胶的溶胀性能表征** 称取各种冷冻干燥后的 PNIPAm 温敏型纳米凝胶样品约 30 mg,分别置于 25 °C 的超纯水中,测定其溶胀情况。每隔一段时间取出纳米凝胶,迅速用滤纸吸去表面水分,称得  $t$  时纳米凝胶的湿质量,直到随着时间的变化,纳米凝胶的质量变化很小或不变为止。按下式计算纳米凝胶不同时间的溶胀率  $SR_t$ ,并作  $SR_t$  对时间  $t$  的变化曲线。

$$SR_t = (W_t - W_d) / W_d$$

$W_d$  表示纳米凝胶干质量,  $W_t$  表示纳米凝胶在 25 °C 超纯水中  $t$  时的质量

图 3 为合成时交联剂 MBA 的用量分别为 1.0%、2.0%、3.0%、4.0%、5.0% 的 No. 1~5 系列 PNIPAm 纳米凝胶在 25 °C 的超纯水中的溶胀动力学曲线。可以看出,PNIPAm 纳米凝胶的溶胀率  $SR_t$  随时间的延长递增,在溶胀的初始阶段溶胀率随溶胀时间的延长迅速增大;当时间延长到约 3.5 h 时,纳米凝胶的溶胀率基本达到平衡。为使纳米凝胶溶

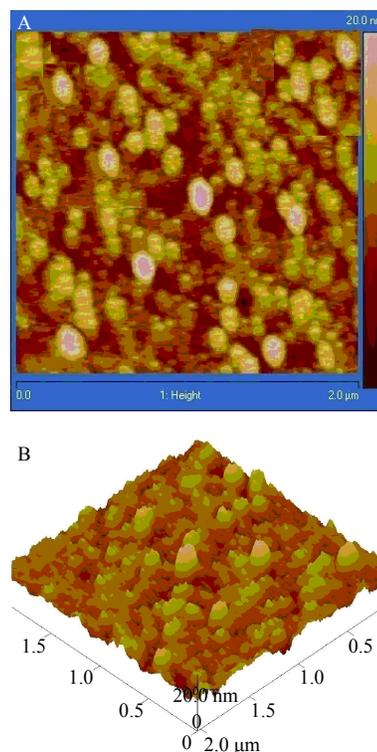


图 2 PNIPAm 纳米凝胶的 AFM 平面图 (A) 和 3D 图 (B)  
Fig. 2 2D (A) and 3D (B) AFM image of PNIPAm nanogels

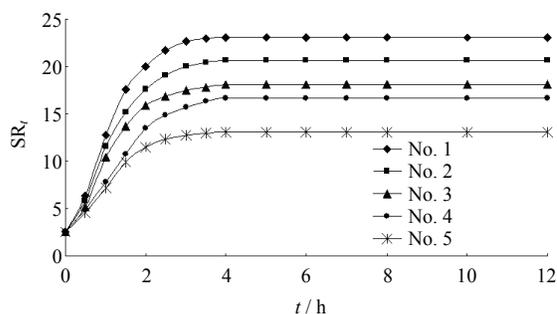


图 3 MBA 用量不同的 PNIPAm 纳米凝胶在 25 °C 下的溶胀动力学曲线

Fig. 3 Swelling kinetic curves of PNIPAm nanogels with different amounts of MBA at 25 °C

胀充分,以后的实验选择 4 h 作为其溶胀平衡的时间。同时由图 3 可知,随着交联剂 MBA 用量的增加,纳米凝胶的溶胀率依次下降,这是因为随着交联剂用量的增大,交联度增大,形成的纳米凝胶微球变得紧实,导致聚合物分子链中亲水结合点减少,从而使纳米凝胶的溶胀率下降。

**2.2.5 温敏性考察** 低临界溶解温度/最低共溶温度 (lower critical solution temperature, LCST) 为溶液的光学透射比降低到原始值的 50% 时的温度。LCST 现象的产生与该聚合物在水溶液中的氢键和疏水相互作用的温度依赖有密切关系。为验证聚合

物的温敏性质, 监测其温度敏感相转变行为, 控温循环程序以 0.5 °C/min 的速度从 25 °C 升温至 40 °C。PNIPAm 在温度低于 LCST 时, 是溶液状态, 在 600 nm 处无吸收, 当温度高于 LCST 时, 纳米凝胶收缩, 成凝胶态, 体系的浑浊度会增加, 吸光度增加。通过 TU—1800 型紫外可见分光光度仪检测 600 nm 波长下吸光度 (*A*) 值变化<sup>[11-12]</sup>。

图 4 是 PNIPAm 纳米凝胶 No. 1、3、5 随温度变化的相对吸光度变化图。PNIPAm 纳米凝胶的 LCST 值在 33 °C 左右变化, 接近人体表面温度。交联剂的用量对凝胶转变温度影响不是很显著。

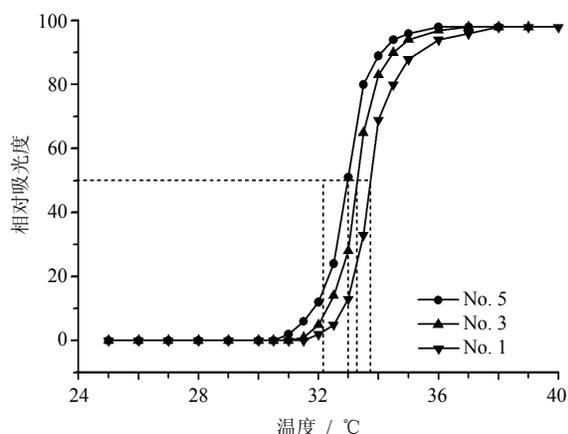


图 4 PNIPAm 纳米凝胶的相转变图

Fig. 4 Phase transition behavior of PNIPAm nanogels

### 2.3 姜黄素的定量方法

**2.3.1 姜黄素检测波长的选择** 精密称取姜黄素适量, 加无水乙醇溶解并稀释制成质量浓度约为 8 μg/mL 的姜黄素对照品溶液, 按分光光度法在波长 200~600 nm 处进行扫描, 测定其最大吸收波长为 425 nm。精密称取载体材料, 用乙醇进行适当稀释至适当质量浓度在 200~600 nm 扫描, 结果在波长 425 nm 处无吸收干扰, 故姜黄素的检测波长确定为 425 nm。

**2.3.2 线性关系考察** 准确移取姜黄素对照品溶液, 用无水乙醇分别稀释成 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6 μg/mL 溶液, 在 425 nm 处测定 *A* 值, 以质量浓度 (*X*) 对 *A* 值 (*Y*) 进行线性回归, 得回归方程为  $Y=0.1353X+0.0266$ ,  $r=0.9997$ , 表明姜黄素在 0.5~6 μg/mL 线性关系良好。

**2.3.3 精密度试验** 分别用质量浓度为 2、4、6 μg/mL 对照品溶液各 3 份, 测定 *A* 值, 计算 3 种质量浓度溶液精密度的 RSD 分别为 0.11%、0.10%、0.11%。

**2.3.4 回收率试验** 取已测定的样品液 6 份, 分别加入不同量的姜黄素对照品溶液, 测定姜黄素质量浓度, 计算加样回收率分别为 99.01%、99.16%、99.18%, RSD 分别为 0.31%、0.54%、0.55%。

### 2.4 姜黄素 PNIPAm 温敏型纳米凝胶的制备及其载药量测定<sup>[13-14]</sup>

取一定量 PNIPAm 纳米凝胶冻干品, 加纯水室温下充分溶胀 30 min, 使质量浓度达到 20 mg/mL。配制质量分数为 0.5% 的姜黄素乙醇溶液, 取 2 mL 姜黄素的乙醇溶液逐滴滴加至上述的纳米凝胶中, 使 2 种溶液混合均匀。将载药的纳米凝胶溶液置于 4 °C, 恒温静置孵育载药 24、48 h, 将载药的纳米凝胶溶液转入预先洗好的透析袋中 (截留相对分子质量 3 500), 单蒸水透析过夜。将透析液转入 50 mL 量瓶中, 用双蒸水定容至刻度。离心 30 min, 转速 3 000 r/min, 取上清液过 0.8 μm 滤膜。滤液即为姜黄素 PNIPAm 温敏型纳米凝胶, 并对其粒径考察和 AFM 观测, 结果见表 2 和图 5。取 1 mL 姜黄素温敏型纳米凝胶至 10 mL 量瓶中, 加乙醇定容至刻度, 在 425 nm 处测其 *A* 值。根据回归方程计算姜黄素质量浓度, 并根据下列公式计算出姜黄素温敏纳米凝胶的载药量。载药量及姜黄素量的测定过程中, 所有操作均在避光条件下进行。从表 2 可看出, 载药量随载药时间的延长而增加; 当交联剂的量增加时, 载药量也相应增加, 推断是因为交联度增大, 形成的纳米凝胶网状复杂结构更多, 载入的游离药物也增多。AFM 观测到载药后纳米凝胶的粒径略有减小。

$$\text{载药量} = \frac{\text{载入纳米凝胶的药物质量}}{\text{载药纳米凝胶质量}}$$

### 2.5 姜黄素 PNIPAm 温敏型纳米凝胶体外释放度测定<sup>[15-16]</sup>

#### 2.5.1 不同释放介质中姜黄素的线性关系考察 操

表 2 载药 24、48 h 时姜黄素 PNIPAm 纳米凝胶载药量  
Table 2 Drug loading of various PNIPAm nanogels at 24 and 48 h

样品	载药量 / %		粒径 / nm
	24 h	48 h	
No. 1	12.16	14.91	408.4±5.2
No. 2	13.44	15.27	342.4±1.8
No. 3	13.67	15.75	262.8±5.9
No. 4	15.83	22.64	221.6±2.9
No. 5	18.65	27.13	128.4±7.2

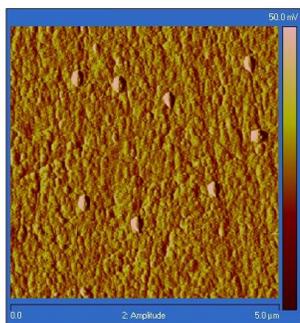


图5 姜黄素 PNIPAm 纳米凝胶的 AFM 图

Fig. 5 AFM image of curcumin PNIPAm nanogels

作方法同“2.3.2”项下，分别用20%、30%、40%、50%、70%乙醇生理盐水溶液作溶剂，于425 nm处测定A值，以A值(Y)对药物质量浓度(X)进行线性回归，得到不同释放介质的回归方程：20%乙醇生理盐水溶液  $Y=0.1516X-0.0073$ ,  $r=0.9996$ ; 30%乙醇生理盐水溶液  $Y=0.1377X-0.0095$ ,  $r=0.9997$ ; 40%乙醇生理盐水溶液  $Y=0.1476X-0.0087$ ,  $r=0.9996$ ; 50%乙醇生理盐水溶液  $Y=0.1691X-0.0138$ ,  $r=0.9998$ ; 70%乙醇生理盐水溶液  $Y=0.1488X-0.0065$ ,  $r=0.9995$ 。

**2.5.2 释放介质的考察** 精密称取载药 NO. 1、3、5，选用20%、30%、40%、50%、70%乙醇生理盐水溶液作为释放介质，按《中国药典》2010年版规定对姜黄素温敏纳米凝胶进行体外释放实验。

由图6可知，在含有50%、70%乙醇的介质中，姜黄素温敏纳米凝胶（以No. 1为例）虽然释放完全，但存在一定的突释现象；在含有20%、30%乙醇的介质中，释药只有载药量的40%~50%；在含40%乙醇的介质中，累积释药量为72.8%。据文献报道，SDS能够提高姜黄素溶解度和稳定性。在40%乙醇的基础上，再分别加入0.5%、1%、2% SDS，No. 1在含有1% SDS的40%乙醇生理盐水中，累计释放率能够达到90%左右，结果见图7，选择该溶液作为释放介质。

**2.5.3 25、37℃下不同载药凝胶的释放考察** 精密称取载药 No. 1、3、5，装入透析袋（截留相对分子质量3500）中，置200 mL溶出杯中恒温水浴振荡（100 r/min），考虑到凝胶的温敏特性，分别考察了25、37℃下的释放行为。分别在5、15、30、45、60 min，2、4、8、12、24 h 取样2 mL，取样同时补加等量的同温度的释放介质。取出的样品立即以10000 r/min离心5 min。取上清液，上清液用0.8 μm微孔滤膜滤过，以同法操作的空白凝胶为空

白，测定药物的量，计算累计释放率，对相应取样时间t作累计释放率-时间曲线，结果见图8。

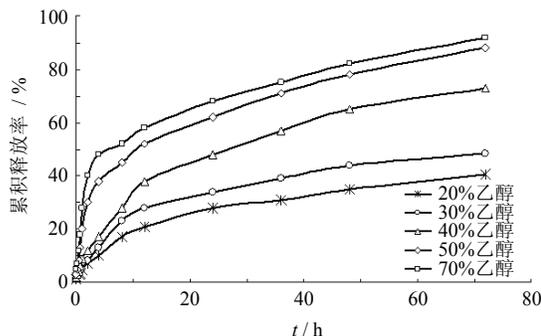


图6 载姜黄素 PNIPAm 纳米凝胶 (No. 1) 在不同体积分数的乙醇生理盐水中的累积释放曲线

Fig. 6 Accumulative release profiles of curcumin loaded PNIPAm No. 1 in ethanol saline at different concentration

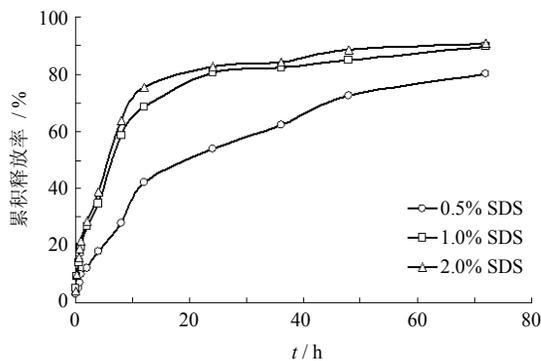


图7 载姜黄素 PNIPAm 纳米凝胶 (No. 1) 在不同质量分数的 SDS 中的累积释放曲线

Fig. 7 Accumulative release profiles of curcumin loaded PNIPAm No. 1 in SDS at different concentration

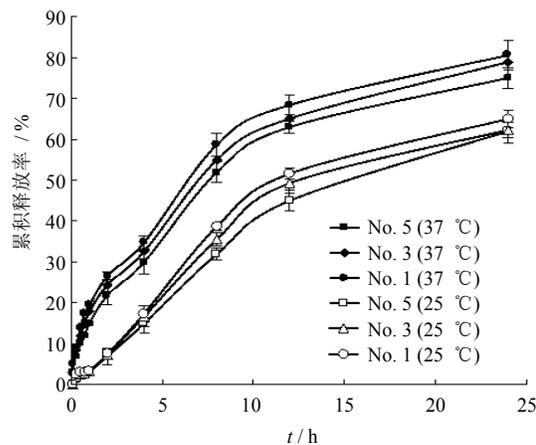


图8 载姜黄素 PNIPAm 纳米凝胶在不同温度下的药物累积释放率 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 8 Accumulative release profiles of curcumin loaded PNIPAm nanogel under different temperatures ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

在相同温度条件下,随着PNIPAm交联度增大, No. 5 累计释放量比 No. 1 略低。37 °C时,姜黄素PNIPAm纳米凝胶制剂释药速度在实验开始的12 h 相对较快,随后出现持续释药期, No. 5 在24 h 时释放达75.2%。同时在不同温度下释药行为出现明显差异,各组纳米凝胶在37 °C时的24 h 内累计药物释放量均显著高于25 °C。温度低于LCST时,体外释药行为主要取决于纳米凝胶溶胀伸展速率,而当温度高于LCST时,体外释药速率则主要取决于渗透压水平。

### 3 讨论

姜黄素是一种天然药物,药理活性十分广泛<sup>[17]</sup>,近年来对姜黄素剂型的研究也取得了一定的成果。本研究采用乳液聚合法,制备出的姜黄素PNIPAm温敏型纳米凝胶,球形完整,粒径分布均匀,具有良好的载药性能,并且能够达到缓释作用的效果,进而改善姜黄素口服吸收差等问题,为姜黄素的剂型研究提供了一个新的参考。在对载体性质的考察中,当单体浓度一定时,合成的PNIPAm纳米凝胶的粒径随着交联剂MBA用量的增大而减小,而且其溶胀性能变差。交联剂的用量还对载药量、累计释放量稍有影响。根据此性质,今后可以制备一系列NIPAm类纳米凝胶材料,从中挑选出更加适合姜黄素的载体,从而提高其疗效。本实验只对姜黄素温敏纳米凝胶的性质和体外释放做了研究,体内实验还需进一步考察。

### 参考文献

- [1] 余美荣,蒋福升,丁志山. 姜黄素的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 828-831.
- [2] 林媚,王小玲,黄艳,等. 姜黄素剂型的研究进展 [J]. 光明中医, 2011, 26(11): 2376-2379.
- [3] 王旗,王夔. 姜黄素的代谢研究 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1097-1101.
- [4] 据辉,郝存江,尹飞,等. 姜黄素固体脂质纳米粒的制备及表征 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 420-426.
- [5] Sivakumaran D, Maitland D, Oszustowicz T, et al. Tuning drug release from smart microgel-hydrogel composites via cross-linking [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2013, 392: 422-430.
- [6] 李富兰,周雪松,颜杰,等. NIPA系温敏凝胶的制备及应用研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2011, 28(7): 5-9.
- [7] Xu J J, Pelton R. A new route to poly (*N*-isopropylacrylamide) microgels supporting a polyvinylamine corona [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2004, 276(1): 113-117.
- [8] Matsumura Y, Iwai K. Thermo-responsive behavior and microenvironments of poly (*N*-isopropylacrylamide) microgel particles as studied by fluorescent label method [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2006, 296(1): 102-109.
- [9] Chai S G, Zhang J Z, Yang T T, et al. Thermoresponsive microgel decorated with silica nanoparticles in shell: Biomimetic synthesis and drug release application [J]. *Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*, 2010, 356(1/3): 32-39.
- [10] Schmidt S, Motschmann H, Hellweg T, et al. Thermoresponsive surfaces by spin-coating of PNIPAm-co-PAA microgels: A combined AFM and ellipsometry study [J]. *Polymer*, 2008, 49(3): 749-756.
- [11] Ni C H, Zhu X X, Wang Q L, et al. Studies on LCST of poly (*N*-isopropylacrylamide-co-acrylic acid-co-*N*-diacetone acrylamide) [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(1): 79-80.
- [12] 谢莎莎,张奕,柯渔,等. 温敏型P(NIPA-co-EA)线性共聚物的合成及性质 [J]. 功能材料, 2013, 4(4): 512-516.
- [13] 姜玲海,冯怡,沈岚,等. 温敏凝胶释药模式及机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 105-107.
- [14] 朱雪燕,陈明清,刘晓亚,等. 温敏性凝胶的合成与药物缓释模拟 [J]. 江南大学学报: 自然科学版, 2002, 1(2): 160-163.
- [15] 罗廷顺,李洪文,刘正文,等. 姜黄素的提取分离与药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 102-107.
- [16] 宋金春,黄薇. 姜黄素泊洛沙姆P123共聚物胶囊的制备及其释药特性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 1-4.
- [17] 张琼,李林,魏东芝,等. 胆酸盐/脂类混合胶束对疏水性姜黄素的增溶性能 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2010, 36(5): 639-644.