

## • 药剂与工艺 •

## 姜黄素固体脂质纳米粒和微胶囊的制备、表征及体内药动学的比较研究

张心洁, 廖洋洋, 廖婉\*, 李锐\*

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

**摘要:** 目的 探究固体脂质纳米粒和微胶囊 2 种制剂方法对姜黄素理化表征的影响, 并对其在 SD 大鼠体内的药动学行为进行定性定量研究。方法 分别采用薄膜-超声分散法和均质乳化-喷雾干燥法制备姜黄素固体脂质纳米粒(curcumin solid lipid nanoparticles, Cur-SLN)和姜黄素微胶囊(curcumin microcapsules, Cur-MC), 并对其外观形态、粒度分布、 $\zeta$  电位、包封率、载药量和体外释放度进行表征; 通过超高效液相色谱串联飞行时间质谱(UPLC-QTOF-ESI-MS/MS)法鉴定 ig 后大鼠血浆中的代谢产物, 采用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱(UPLC-ESI-MS/MS)法测定血药浓度, 比较药动学参数和生物利用度。结果 2 种制剂方法均可显著降低姜黄素的粒径, 使其均匀分布, Cur-SLN 和 Cur-MC 的平均粒径分别为  $(184.3 \pm 7.9)$ 、 $(415.3 \pm 10.3)$  nm,  $\zeta$  电位分别为  $(-48.1 \pm 0.9)$ 、 $(-16.4 \pm 0.4)$  mV, Cur-SLN 和 Cur-MC 可将姜黄素的体外释药率从原料药的 51.12% 分别提高至 87.79% 和 83.02%。ig 后大鼠血浆代谢物主要为姜黄素及其葡萄糖醛酸化代谢物(curcumin glucuronide, Cur-glu), 与游离姜黄素(free curcumin, Cur-F)组相比, 2 种水溶姜黄素制剂的药时曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)、达峰浓度( $C_{\max}$ )等药动学参数显著提高, Cur-SLN 组姜黄素和 Cur-glu 的相对生物利用度分别增加 4.31 和 4.63 倍, Cur-MC 组分别增加 3.19 和 2.73 倍。结论 2 种制剂均可显著提高姜黄素的口服吸收生物利用度, 且固体脂质纳米粒优于微胶囊。

**关键词:** 姜黄素; 葡萄糖醛酸化代谢物; 固体脂质纳米粒; 微胶囊; 药动学; 薄膜-超声分散法; 均质乳化-喷雾干燥法; 超高效液相色谱串联飞行时间质谱; 超高效液相色谱串联三重四级杆质谱; 生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1386-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.005

## Curcumin solid lipid nanoparticles and microcapsules: Comparative study on preparation, characterization and pharmacokinetics

ZHANG Xin-jie, LIAO Yang-yang, LIAO Wan, LI Rui

State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of solid lipid nanoparticles and microcapsules on the characterization of curcumin, and qualitatively and quantitatively study their pharmacokinetics in SD rats. **Methods** Curcumin solid lipid nanoparticles (Cur-SLN) and curcumin microcapsules (Cur-MC) were prepared by film-ultrasonic dispersion method and homogenization emulsification-spray drying method, respectively. And then their appearance morphology, particle size distribution,  $\zeta$  potential, entrapment efficiency, drug-loading capacity and *in vitro* release were characterized. The metabolites in the plasma of SD rats were identified by ultra-high performance liquid chromatography-tandem time-of-flight mass spectrometry (UPLC-QTOF-ESI-MS/MS). And then the plasma concentration was determined by ultra-high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole rod mass spectrometry (UPLC-ESI-MS/MS) to compare pharmacokinetic parameters and bioavailability. **Results** Both methods can significantly reduce the particle size of curcumin and make it evenly distributed. The mean particle size of Cur-SLN and the Cur-MC respectively were  $(184.3 \pm 7.9)$  and  $(415.3 \pm 10.3)$  nm, and the  $\zeta$  potential were  $(-48.1 \pm 0.9)$  and  $(-16.4 \pm 0.4)$  mV, respectively. Cur-SLN and Cur-MC

收稿日期: 2022-08-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073994); 四川省科技厅科技项目(2020JDJQ0049)

作者简介: 张心洁, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学有效成分与质量标准应用研究。E-mail: 1195194816@qq.com

\*通信作者: 廖婉, 女, 博士, 教授, 主要从事中药炮制工艺与机制、中药药剂研究。E-mail: liaowan@cdutcm.edu.cn

李锐, 男, 博士, 教授, 主要从事中药化学分析、质量控制及体内代谢研究。E-mail: lirui@cdutcm.edu.cn

can increase the *in vitro* release rate of curcumin from 51.12% of suspension to 87.79% and 83.02%. The plasma metabolites of rats after ig are mainly curcumin and curcumin glucuronide (Cur-glu). Compared to free curcumin (Cur-F) group, the pharmacokinetic parameters of area under curve ( $AUC_{0-t}$ ) and maximum concentration ( $C_{max}$ ) of experimental group were significantly improved. And the relative bioavailability of curcumin and Cur-glu of Cur-SLN was increased by 4.31 and 4.63 times, and that of Cur-MC was increased by 3.19 and 2.73 times, respectively. **Conclusion** Both formulations can observably enhance the oral absorption bioavailability of curcumin, and Cur-SLN is superior to Cur-MC.

**Key words:** curcumin; curcumin glucuronide; solid lipid nanoparticles; microcapsules; pharmacokinetics; film-ultrasonic dispersion; homogenization emulsification-spray drying; UPLC-QTOF-ESI-MS/MS; UPLC-ESI-MS/MS; bioavailability

姜黄为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 姜黄素是姜黄的主要活性成分之一, 是一种以 1,7-二芳基庚二烯为基本骨架的多酚类化合物<sup>[1]</sup>, 具有抑菌抗炎、抗氧化、抗肿瘤、护肝利胆、抗阿尔兹海默症和免疫调节肠道菌群等药理作用<sup>[2-9]</sup>, 且无明显不良反应, 可广泛应用于医药领域和食品产业。然而, 由于姜黄素水溶性差、口服吸收少、首过效应强、生物利用度低等缺陷<sup>[10-11]</sup>, 严重限制其临床应用与产品开发。因此, 研制新型给药系统、开发前体药和联合佐剂<sup>[12]</sup>, 以期提高姜黄素口服吸收率和生物利用度, 是近年来姜黄素的研究热点。

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是以天然或合成的固体脂质为载体材料, 采用薄膜-超声分散、乳化蒸发-低温固化、高压均质等制备方法, 将生理相容性较好的药物包裹或内嵌于类脂核中, 制成粒径在 1~1000 nm 的固态胶粒<sup>[13-14]</sup>; 微胶囊是采用复凝聚、界面聚合、喷雾干燥等方法, 将芯材物质包裹在天然或合成高分子材料的壁材中, 形成具有半透性或密封性囊膜的药库型微粒<sup>[15-16]</sup>。这 2 种制剂方法都能较高程度地避免药物与外界环境的接触, 提高药物的稳定性和水溶性, 增加药物的靶向性和缓释性, 是目前解决姜黄素等难溶性药物生物利用度低的重要手段。

本研究采用薄膜-超声分散法制备姜黄素固体脂质纳米粒(curcumin SLN, Cur-SLN), 采用均质乳化-喷雾干燥法制备姜黄素微胶囊(curcumin microcapsules, Cur-MC), 通过比较 2 种姜黄素制剂的理化表征和 SD 大鼠体内药动学行为, 综合评价 2 种制剂方法, 对提高姜黄素生物利用度的作用, 为姜黄素制剂方法选择提供依据。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

FA2204 型电子分析天平, 上海衡平仪器仪表厂; YRE-201D 型旋转蒸发仪, 予华仪器有限公司; SB-5200DT 型超声波清洗器、XHF-DY 型高速分散

器, 宁波新芝生物科技有限公司; TX-10 型超高压微射流均质机, 加拿大 ATS 有限公司; B-290 型喷雾干燥机, 瑞士 Buchi 有限公司; Regulus-8100 型场发射扫描电子显微镜(SEM)、H-7800 型透射电子显微镜(TEM), 日本日立公司; Litesizer 500 型激光粒度仪, 奥地利 Anton Paar 公司; Ultimate 3000 型高效液相色谱仪, 美国 Thermo 公司; 3H16RI 型冷冻离心机, 湖南赫西仪器有限公司; QL-901 型涡旋混合机, 其林贝尔仪器公司; DN-12A 型氮吹仪, 上海比朗仪器有限公司; X500R QTOF 型质谱仪、Triple Quad™ 3500 型质谱仪, 美国 Sciex 公司; UPLC LC-30A 型超高效液相色谱仪, 日本岛津公司; Acquity UPLC H-Class 型超高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司。

### 1.2 药品与试剂

姜黄素, 质量分数≥95%, 批号 C12811019, 成都麦克林生物科技有限公司; 姜黄素对照品, 质量分数≥99%, 批号 201902AD, 成都普思生物科技有限公司; 马钱苷对照品, 批号 DSTDM003802, 质量分数≥98%, 成都德思特生物科技有限公司; Cur-glu 对照品, 质量分数 96.63%, 批号 LY-CH-20220217, 广州珑莹生物科技有限公司; 硬脂酸、大豆卵磷脂、二氯甲烷、丙酮、聚山梨酯-80、无水乙醇, 分析纯, 成都市科隆化学品有限公司; 抗坏血酸钠棕榈酸酯、辛烯基琥珀酸淀粉钠、麦芽糊精, 食品级, 浙江一诺生物科技有限公司; 乙腈、甲醇和甲酸, 色谱纯, 美国 Sigma 公司; 反渗透(reverse osmosis, RO)水, 易普易达 PLUS-E2-20TJ 纯水机制备。

### 1.3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 6 周龄, 体质量 200~220 g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK(川)2020-030。饲养环境温度 20~25 °C, 相对湿度 40%~50%。动物实验由成都中医药大学动物伦理委员会标准, 伦理批准号 SYXK(川)2020-124。

## 2 方法与结果

### 2.1 Cur-SLN、Cur-MC 的制备与工艺对比

**2.1.1 Cur-SLN 的制备** 称取 0.6 g 姜黄素溶于 35 mL 丙酮, 超声溶解, 另取 2.4 g 大豆卵磷脂和 1.2 g 硬脂酸溶于 50 mL 二氯甲烷, 将 2 种溶液混合均匀, 于 40 °C 水浴旋转蒸发除去有机溶剂, 待瓶壁形成均匀薄膜后, 加入 60 mL 1% 聚山梨酯-80 溶液, 超声 40 min, 即得 Cur-SLN 混悬液<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 Cur-MC 的制备** 称取 2.0 g 姜黄素和 0.1 g 抗坏血酸棕榈酸酯溶于 20 mL 无水乙醇, 超声溶解, 于 50 °C 水浴旋蒸挥去溶剂, 得到姜黄素-抗坏血酸

棕榈酸酯共晶体, 另取 4.0 g 新烯基琥珀酸淀粉钠和 3.0 g 麦芽糊精, 溶于 50 mL RO 水, 65 °C 水浴搅拌至溶解, 冷却至 40 °C, 加入共晶体, 以 6000 r/min 高速乳化 20 min 得到初乳, 100 MPa 高压均质 5 min, 均质乳经喷雾干燥处理 (进风温度为 195 °C, 出风温度为 95 °C), 即得 Cur-MC 固体粉末<sup>[18-19]</sup>。

**2.1.3 2 种制备工艺的对比** Cur-SLN 和 Cur-MC 制备工艺的对比见表 1, 其中, 辅料的分类与最大添加量参考 GB 2760-2014《食品安全国家标准食品添加剂使用标准》规定。

表 1 Cur-SLN、Cur-MC 制备工艺的对比

Table 1 Comparison of preparation techniques of Cur-SLN and Cur-MC

| 项目      | Cur-SLN                                                                                                                 | Cur-MC                                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 制备方法    | 薄膜-超声分散法                                                                                                                | 高压均质-喷雾干燥法                                                                                                |
| 成品状态    | 液态                                                                                                                      | 固态                                                                                                        |
| 关键仪器设备  | 真空旋转蒸发仪、超声波清洗机                                                                                                          | 超高压微射流均质机、喷雾干燥机                                                                                           |
| 辅料 分散溶剂 | 丙酮 (食品工业用加工助剂, 残留量不需限定)、二氯甲烷 (非食品加工用化学品, 成品中不得检出)、聚山梨酯-80 (食品添加剂, 成品中质量分数不超过 0.5 g·kg <sup>-1</sup> )、水 (食品配料, 按生产需要添加) | 乙醇 (食品工业用加工助剂, 残留量不需限定)、水 (食品配料, 按生产需要添加)                                                                 |
| 乳化剂载体   | 大豆卵磷脂 (食品配料, 按生产需要适量添加)、硬脂酸 (食品添加剂, 成品中质量分数不超过 1.2 g·kg <sup>-1</sup> )                                                 | 抗坏血酸钠棕榈酸酯 (食品添加剂, 成品中质量分数不超过 0.2 g·kg <sup>-1</sup> )、辛烯基琥珀酸淀粉钠 (食品添加剂, 按生产需要适量使用)、麦芽糊精 (食品配料, 按生产需要适量添加) |

### 2.2 HPLC 法测定 Cur-SLN 和 Cur-MC 中姜黄素

**2.2.1 供试品溶液的制备** 将“2.1.2”项下制备得到的 Cur-MC 按质量比 1:25 加入 RO 水搅拌溶解, 得到 Cur-MC 复原乳。精密量取 Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳各 1 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加入乙腈破乳并定容至刻度, 摇匀, 精密吸取上述溶液 1 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加乙腈定容, 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得供试品溶液。

**2.2.2 色谱条件** 色谱柱为 YMC-Pack ODS-A 分析柱 (250 mm×4.6 mm, 12 nm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈 (52:48); 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 425 nm; 进样量 10 μL。在该检测条件下, 姜黄素色谱峰峰形稳定, 无干扰, 专属性佳。

**2.2.3 线性关系考察** 精密称取经干燥处理的姜黄素对照品适量, 溶于 50 mL 乙腈, 即得质量浓度为 443.8 μg/mL 的姜黄素对照品储备液。

取姜黄素储备液适量, 配制系列质量浓度为 177.50、88.75、44.38、22.19、11.09、5.55 μg/mL 的

对照品溶液, 按“2.2.2”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行线性回归分析, 得回归方程为  $Y=1.4305X+2.0473$ ,  $R^2=0.9992$ , 结果表明姜黄素在 5.55~177.50 μg/mL 线性关系良好。

**2.2.4 精密度试验** 取质量浓度为 44.38 μg/mL 的对照品溶液, 连续测定 6 次, 姜黄素峰面积的 RSD 为 1.74%, 表明仪器精密度良好。

**2.2.5 稳定性试验** 取 Cur-SLN 和 Cur-MC, 按“2.2.1”项下方法处理, 分别制备 Cur-SLN 和 Cur-MC 供试品溶液, 于室温放置 0、2、4、8、12、24 h 后进样测定, 结果姜黄素峰面积的 RSD 分别为 1.32% 和 1.45%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.6 重复性试验** 分别取 Cur-SLN 和 Cur-MC, 按照“2.2.1”项方法平行制备 Cur-SLN 和 Cur-MC 供试品溶液各 6 份, HPLC 法测定姜黄素含量, 结果显示 Cur-SLN 和 Cur-MC 中姜黄素含量的 RSD 分别为 1.83% 和 2.24%, 表明该方法重复性良好。

**2.2.7 加样回收率试验** 分别取 Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳各 0.5 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 以制剂中姜黄素含量的 50%、100%、150% 加入姜黄素对照品后, 按“2.2.1”项下方法处理, 测定姜黄素含量, 计算回收率, 结果显示 Cur-SLN、Cur-MC 的平均加样回收率分别为 99.68%、98.69%, RSD 分别为 1.15%、1.27%, 表明该方法准确度良好。

### 2.3 Cur-SLN 和 Cur-MC 的性状表征

**2.3.1 外观形态的观察** 取姜黄素原料药、Cur-SLN (经干燥处理)、Cur-MC 适量, 使用双面碳胶带将样品粘到样品台, 吹去多余粉末后金属镀膜,

在加速电压为 15 kV 的 SEM 下观察并拍照; 另取姜黄素原料药、Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳适量, 加 RO 水稀释 30 倍后, 滴加于覆盖碳膜的铜网上, 采用 1.0% 磷钨酸负染 2 min, 静置晾干, 在加速电压为 120 kV 的 TEM 下观察并拍照记录。SEM 结果见图 1-A, 姜黄素原料药多为柱状或块状结晶, Cur-SLN 多黏附聚集成不规则形状, Cur-MC 多呈表面光滑的圆球状, Cur-SLN 和 Cur-MC 中均无姜黄素晶体的存在, 表明姜黄素存在状态改变; TEM 结果见图 1-B, 游离姜黄素 (free curcumin, Cur-F) 无定形, 大多聚集成团, 分布不均, Cur-SLN 呈球状, 形

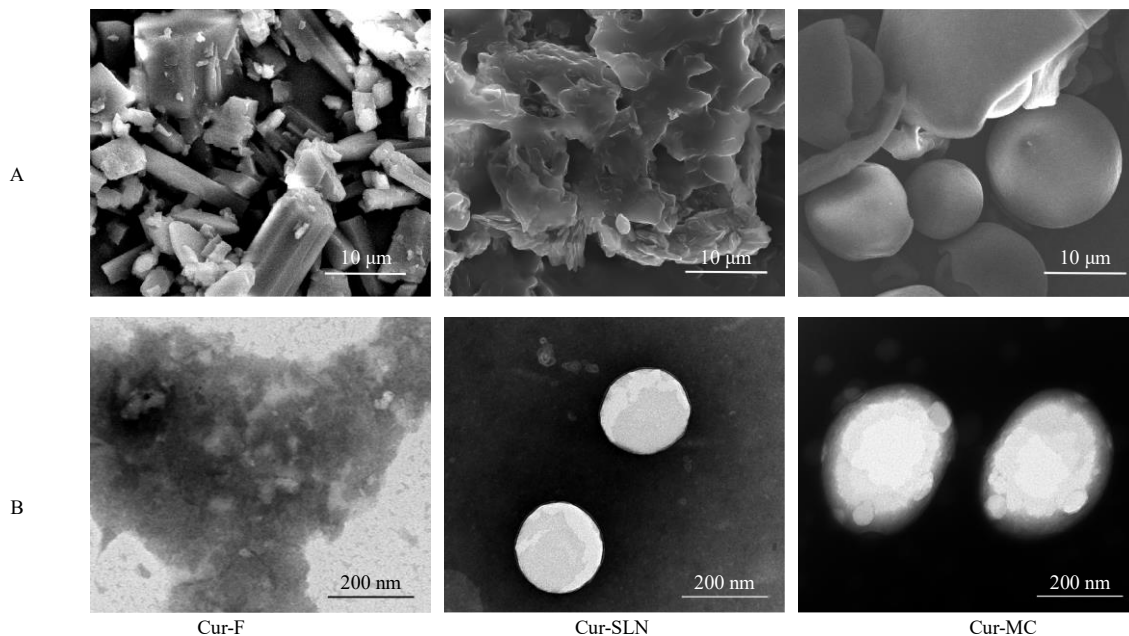


图 1 Cur-F、Cur-SLN 和 Cur-MC 的 SEM 图 ( $\times 2500$ , A) 与 TEM 图 ( $\times 50\,000$ , B)

Fig. 1 SEM image ( $\times 2500$ , A) and TEM image ( $\times 50\,000$ , B) of Cur-F, Cur-SLN and Cur-MC

态圆整, Cur-MC 呈椭球状, 外层可见囊壁结构, 相较于 Cur-F, 二者粒子分散均匀, 无聚集黏结现象。

**2.3.2 粒径、 $\zeta$  电位的测定** 按照“2.1”项下方法制备 Cur-SLN 和 Cur-MC, 各 3 批, RO 水溶解稀释 30 倍后, 测定 Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳的粒径分布及  $\zeta$  电位。Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳的粒度分布见图 2-A, Cur-SLN 的平均粒径为  $(184.3 \pm 7.9)$  nm, 多分散指数 (polydispersity index, PDI) 为  $0.223 \pm 0.036$ , Cur-MC 复原乳的平均粒径为  $(415.3 \pm 10.3)$  nm, PDI 为  $0.181 \pm 0.030$ ; Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳的  $\zeta$  电位分布见图 2-B, Cur-SLN 的  $\zeta$  电位平均值为  $(-48.1 \pm 0.9)$  mV, Cur-MC 复原乳的  $\zeta$  电位平均值为  $(-16.4 \pm 0.4)$  mV。根据结果可知, Cur-SLN 体系的稳定性优于 Cur-MC。

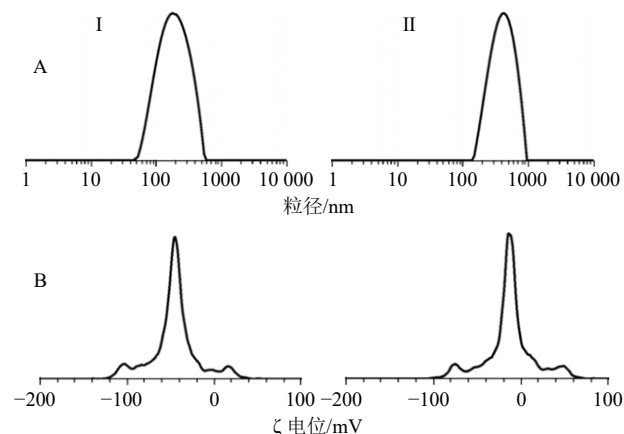


图 2 Cur-SLN (I)、Cur-MC (II) 的粒径分布 (A) 与  $\zeta$  电位 (B)

Fig. 2 Particle size distribution (A) and  $\zeta$  potential (B) of Cur-SLN (I) and Cur-MC (II)

**2.3.3 包封率、载药量的测定** 精密量取 Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳各 2 mL, 置于超滤离心管, 8000 r/min 离心 (离心半径为 9.21 cm) 20 min, 取滤液 1 mL 置于 10 mL 量瓶, 加乙腈定容至刻度, 测定游离姜黄素的含量 ( $W_{\text{游离}}$ ); 另取 Cur-SLN 和 Cur-MC 复原乳各 1 mL, 按“2.2.1”项下方法处理, 采用 HPLC 法测定姜黄素的总含量 ( $W_{\text{总}}$ ), 计算包封率和载药量。经测定, Cur-SLN 和 Cur-MC 的包封率和载药量结果见表 2, Cur-SLN 和 Cur-MC 的平均包封率分别为  $(92.33 \pm 1.04)\%$  和  $(97.79 \pm 0.45)\%$ , 平均载药量分别为  $(10.03 \pm 0.40)\%$  和  $(19.97 \pm 0.12)\%$ , 结果表明, Cur-MC 的包封率和载药量均大于 Cur-SLN。

$$\text{包封率} = (W_{\text{总}} - W_{\text{游离}}) / W_{\text{总}}$$

$$\text{载药量} = (W_{\text{总}} - W_{\text{游离}}) / (W_{\text{载体}} + W_{\text{总}} - W_{\text{游离}})$$

表 2 Cur-SLN 和 Cur-MC 的包封率和载药量 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
Table 2 Entrapment efficiency and drug-loading capacity of Cur-SLN and Cur-MC ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 剂型      | 批次 | 包封率/%        | 载药量/%        |
|---------|----|--------------|--------------|
| Cur-SLN | 1  | 91.19 ± 0.56 | 9.59 ± 0.25  |
|         | 2  | 93.23 ± 0.62 | 10.14 ± 0.31 |
|         | 3  | 92.57 ± 0.60 | 10.37 ± 0.11 |
| Cur-MC  | 1  | 98.30 ± 0.26 | 20.10 ± 0.05 |
|         | 2  | 97.43 ± 0.24 | 19.88 ± 0.06 |
|         | 3  | 97.64 ± 0.29 | 19.92 ± 0.09 |

**2.3.4 Cur-SLN 和 Cur-MC 在水中溶解度的测定** 采用平衡法考察 Cur-SLN、Cur-MC 和姜黄素原料药在水中的溶解度。量/称取 Cur-SLN、Cur-MC 和姜黄素原料药过量, 分别加入 RO 水适量, 形成过饱和溶液, 于  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  搅拌溶解, 直至溶解平衡, 静置后取上清液, 照“2.2.1”项下破乳处理后经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 采用 HPLC 法测定姜黄素含量。经测定, Cur-SLN 和 Cur-MC 在水中姜黄素的溶解度分别为  $(0.23 \pm 0.02)$ 、 $(0.17 \pm 0.01)$  g/L, 而姜黄素原料药在水中几乎不溶, HPLC 无法检出姜黄素, Tabanelli 等<sup>[20]</sup>研究发现姜黄素的溶解度约为 11  $\mu\text{g/L}$ , 表明 Cur-SLN、Cur-MC 可显著提高姜黄素的水溶性。

## 2.4 体外释药性能的考察

采用透析法考察 Cur-SLN 和 Cur-MC 的释药特点, 以含 40%乙醇的生理盐水作为释放介质, 温度为  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ , 转速为 150 r/min。精密量/称取 Cur-

SLN、Cur-MC 和姜黄素原料药适量 (姜黄素含量均为 5 mg), 加入等量释放介质混匀后, 分别装入预处理好的透析袋 (截留相对分子质量 12 000) 内, 置于 200 mL 释放介质中, 于 1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、60、72 h 分别取样 5 mL, 并及时补充空白介质 5 mL。HPLC 法测定姜黄素含量, 计算累积释放率, 绘制体外释药曲线。

结果见图 3, 姜黄素原料药在 12 h 内快速释药, 此后释放介质中药物浓度无明显变化, 累积释放率为 51.12%, 这可能是由于姜黄素混悬液中姜黄素主要以大颗粒形态存在, 与释放介质的接触面积小, 难以溶出。而 Cur-SLN 和 Cur-MC 在 72 h 内的药物累积释放率分别为 87.79%、83.02%, 前 12 h 释药迅速, 累积释放率分别为 68.69%、59.73%, 属于突释阶段, 这可能与制剂中存在少量游离姜黄素有关, 12 h 后释药速率减慢, 属于缓释阶段; 采用零级、一级和 Higuchi 释药模型对 Cur-SLN、Cur-MC 的体外释药行为进行拟合, 发现二者的体外释过程均符合一级释药模型, Cur-SLN 的拟合方程为  $M_t = 83.911 2 (1 - e^{-0.115 5 t})$  ( $R^2 = 0.987 4$ ), Cur-MC 的拟合方程为  $M_t = 76.894 8 (1 - e^{-0.109 4 t})$  ( $R^2 = 0.986 6$ )。

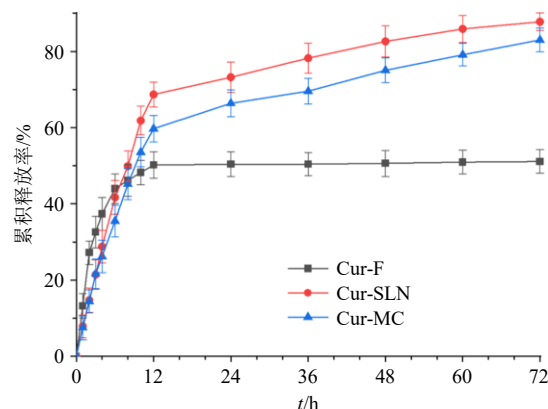


图 3 Cur-F、Cur-SLN 和 Cur-MC 的体外释药曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 3 In vitro release curve of Cur-F, Cur-SLN and Cur-MC ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

## 2.5 动物给药、血样采集与预处理

将 SD 雄性大鼠随机分为 3 组, 每组 8 只。采用 RO 水稀释姜黄素原料药、Cur-SLN 和 Cur-MC, 按 200 mg/kg 的给药剂量 (以姜黄素含量计), 3 组大鼠分别 ig Cur-F、Cur-SLN 和 Cur-MC 后, 于给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48 h 经眼眶后静脉丛取血 0.5 mL, 血样置于 1%肝素钠生理盐水离心试管, 于  $4^\circ\text{C}$ 、10 000 r/min 离心 (离心半径为

8.5 cm) 6 min, 取上清液,  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。

## 2.6 体内代谢产物的结构鉴定 (定性分析)

**2.6.1 血浆样品的处理** 取 9 个时间点的血浆各 50  $\mu\text{L}$  混合均匀, 加入 2 mL 乙腈沉淀蛋白, 涡旋振荡 2 min, 10 000 r/min 离心 (离心半径为 8.5 cm) 6 min, 取上层有机相, 于  $30^{\circ}\text{C}$  氮气吹干, 加入 200  $\mu\text{L}$  甲醇, 涡旋振荡 1 min, 超声处理 2 min, 10 000 r/min 离心 (离心半径为 8.5 cm) 3 min, 取上清液进行检测。

### 2.6.2 UPLC-QTOF-ESI-MS/MS 分析条件

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Perkin Elmer  $\text{C}_{18}$  分析柱 ( $50\text{ mm}\times 2.1\text{ mm}$ ,  $1.9\text{ }\mu\text{m}$ ); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~3 min, 10%~30% 乙

腈; 3~6 min, 30%~50% 乙腈; 6~9 min, 50%~70% 乙腈; 9~12 min, 70%~90% 乙腈; 12~13 min, 90% 乙腈; 13~14 min, 90%~10% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温  $35^{\circ}\text{C}$ ; 检测波长 425 nm; 进样量 5  $\mu\text{L}$ 。

(2) 质谱条件: 电喷雾离子源 (ESI); 负离子模式; 离子源温度  $330^{\circ}\text{C}$ ; 气帘气 172.369 kPa (25 psi); 离子化电压 -4500 V; 离子源气体 1 344.738 kPa (50 psi); 离子源气体 2 344.738 kPa (50 psi); 碰撞气体 48.263 kPa (7 psi)。

**2.6.3 姜黄素及其代谢产物 Cur-glu 的质谱裂解与结构鉴定** 姜黄素及其代谢产物 Cur-glu 的提取离子流、二级质谱图与推测的裂解途径见图 4, 鉴定

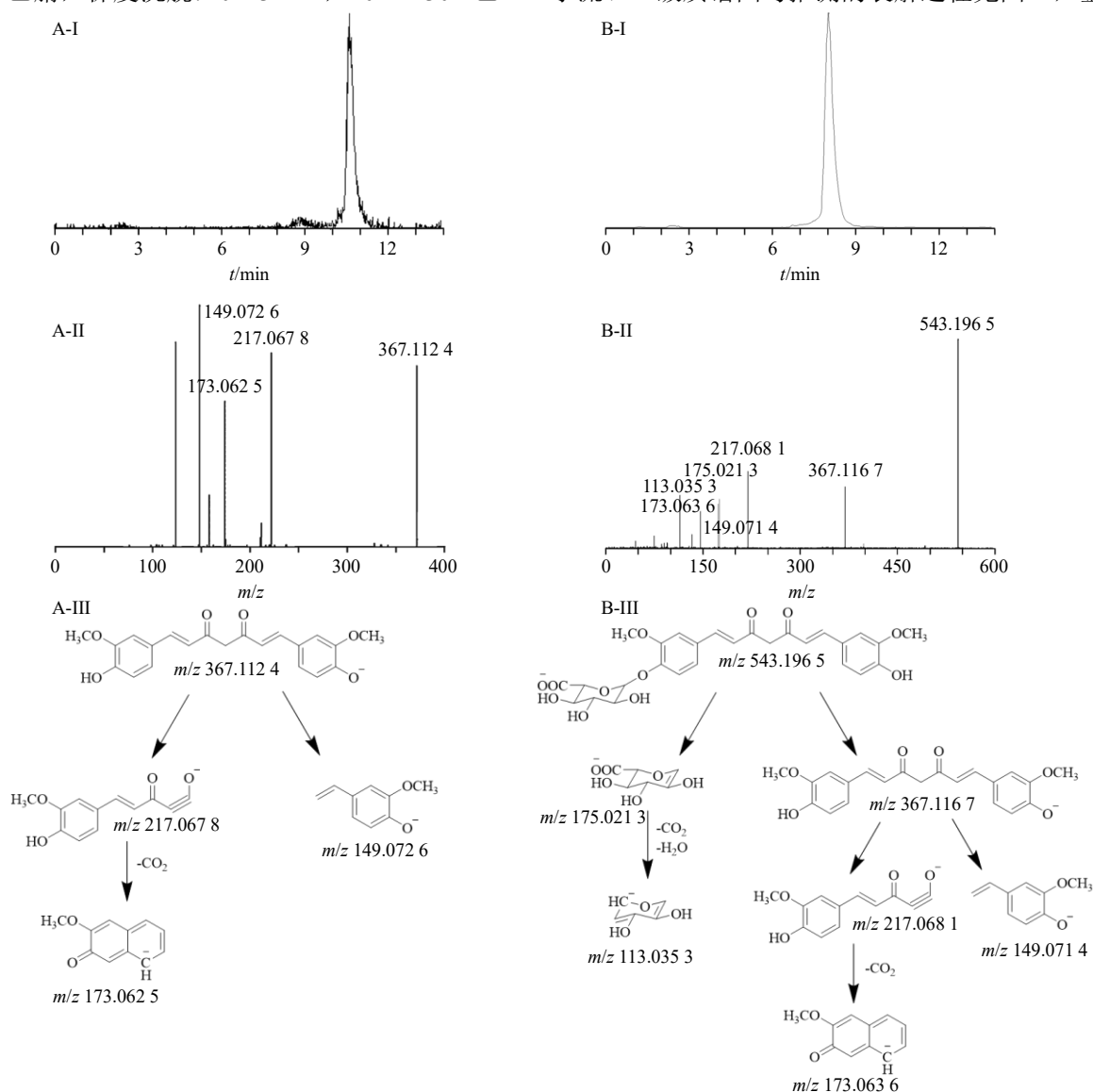


图 4 姜黄素 (A) 与 Cur-glu (B) 的提取离子流 (I)、二级质谱 (II) 和裂解途径分析 (III)

Fig. 4 XIC chromatograms (I), secondary mass spectrum (II) and fragmentation pathways analysis (III) of curcumin (A) and Cur-glu (B)

发现在该分析条件下,姜黄素的特征碎片离子为  $[M-H]^- m/z$  367.112 4、217.067 8、149.072 6, Cur-glu 的特征碎片离子为  $[M-H]^- m/z$  543.196 5、367.116 7、217.068 1。结合对照品的特征裂解质谱图分析鉴定,表明大鼠血浆代谢物中含有姜黄素原型成分及其 II 相葡萄糖醛酸代谢化产物 Cur-glu。

## 2.7 血浆中血药浓度的检测(定量分析)

**2.7.1 对照品与内标储备液的制备** 分取姜黄素对照品、Cur-glu 对照品和马钱苷对照品适量,精密称定,甲醇溶解,配制成姜黄素储备液(63.40  $\mu\text{g/mL}$ )、Cur-glu 储备液(425.50  $\mu\text{g/mL}$ )和内标储备液(32.34  $\mu\text{g/mL}$ )。分取姜黄素储备液和 Cur-glu 储备液稀释成质量浓度为 0.20、0.40、0.79、1.58、3.17、6.34、12.68  $\mu\text{g/mL}$  的系列姜黄素对照品溶液和 0.83、3.32、13.30、26.60、53.19、106.38、212.75  $\mu\text{g/mL}$  的系列 Cur-glu 对照品溶液;姜黄素和 Cur-glu 质控溶液的高、中、低质量浓度分别为 10.14、2.03、0.40  $\mu\text{g/mL}$  和 170.20、17.02、1.70  $\mu\text{g/mL}$ 。

**2.7.2 血浆样品的处理** 取 210  $\mu\text{L}$  血浆,加入 20  $\mu\text{L}$  内标溶液(3.23  $\mu\text{g/mL}$ ),涡旋振荡 2 min,超声处理 1 min,加入 1 mL 乙腈沉淀蛋白,10 000 r/min 的转速离心(离心半径为 8.5 cm)6 min,取上层有机相,于 30  $^{\circ}\text{C}$  氮气吹干,加入 100  $\mu\text{L}$  甲醇,涡旋振荡 1 min,超声处理 2 min,10 000 r/min 离心(离心半径为 8.5 cm)3 min,取上清液检测。

### 2.7.3 UPLC-ESI-MS/MS 分析条件

(1) 色谱条件:色谱柱为 Analytical DB C<sub>18</sub> 色谱柱(50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.9  $\mu\text{m}$ );流动相为 0.1%甲酸水溶液-乙腈,梯度洗脱:0~2 min, 5%~30%乙腈;2~3 min, 30%~40%乙腈;3~5 min, 40%~50%乙腈;5~7 min, 50%~95%乙腈;7~8 min, 95%~5%乙腈;8~9 min, 5%乙腈;体积流量 0.3 mL/min;柱温 40  $^{\circ}\text{C}$ ;检测波长 425 nm;进样量 5  $\mu\text{L}$ 。

(2) 质谱条件:ESI 源;负离子模式扫描;离子源温度 330  $^{\circ}\text{C}$ ;气帘气 241.317 kPa (35 psi);离子化电压-4500 V;离子源气体 1 110.316 kPa (16 psi);离子源气体 2 124.106 kPa (18 psi);碰撞气体 48.263 kPa (7 psi);定量分析的离子反应对为姜黄素  $m/z$  367.1 $\rightarrow$ 217.1,碰撞能-20 V;Cur-glu  $m/z$  543.0 $\rightarrow$ 217.1,碰撞能-27 V;马钱苷  $m/z$  389.1 $\rightarrow$ 226.7,碰撞能-15 V。

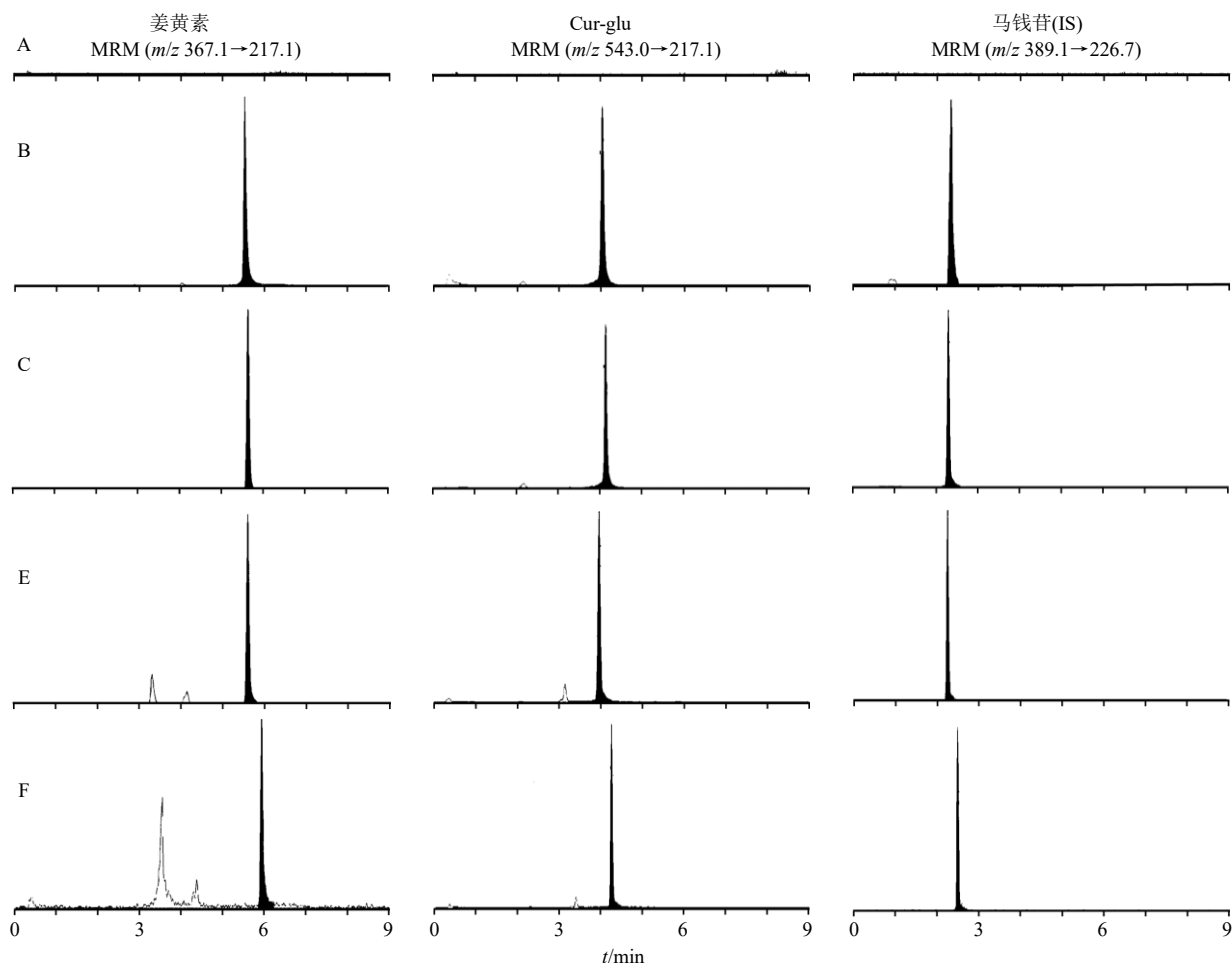
### 2.7.4 方法学考察

(1) 专属性:将适量姜黄素、Cur-glu 和马钱苷对照品溶液加入空白血浆样品中作为加标样品,在多反应监测(multi-reaction monitoring, MRM)模式下检测,通过对比空白血浆样品、加标血浆样品与给药组血浆样品的质谱图,确定分析方法的专属性。结果见图 5,2 个待测物与内标物相互之间无检测干扰,且血浆基质不会对检测造成内源性干扰,表明分析方法的专属性良好。

(2) 线性关系考察与定量限:取 210  $\mu\text{L}$  血浆,加入“2.7.1”项下系列对照品溶液各 10  $\mu\text{L}$ ,按“2.7.2”项下方法处理,制备分别含 0.02、0.04、0.08、0.16、0.32、0.63、1.27  $\mu\text{g/mL}$  姜黄素和 0.08、0.33、1.33、2.66、5.32、10.64、21.28  $\mu\text{g/mL}$  Cur-glu 以及 3.23  $\mu\text{g/mL}$  马钱苷内标物的血浆样品,以待测物与内标物的峰面积比值为横坐标( $X$ ),待测物的质量浓度为纵坐标( $Y$ ),进行线性回归分析;另取姜黄素、Cur-glu 对照品溶液逐渐稀释,按“2.7.2”项下方法处理后进样测定,以信噪比为 10 的质量浓度作为定量限。得到姜黄素的标准曲线回归方程为  $Y=0.088\ 6\ X-0.025\ 0$ ,  $R^2=0.995\ 1$ ,表明姜黄素在 0.02~1.27  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,定量限为 19.81 ng/mL;Cur-glu 的标准曲线回归方程为  $Y=0.140\ 3\ X-0.065\ 8$ ,  $R^2=0.998\ 8$ ,表明 Cur-glu 在 0.08~21.28  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,定量限为 20.78 ng/mL。

(3) 精密度与准确度:取 210  $\mu\text{L}$  空白血浆和 10  $\mu\text{L}$  质控溶液,按“2.7.2”项下方法处理,制备高、中、低 3 个质量浓度的质控样品(姜黄素:1.01、0.20、0.04  $\mu\text{g/mL}$ ;Cur-glu:17.02、1.70、0.17  $\mu\text{g/mL}$ ),各质量浓度平行制备 6 份,分别在 1、3 d 内连续测定,结果见表 3,待测物的日内精密度和日间精密度的均小于 15%,准确度在 $\pm 15\%$ 以内,符合生物样品的分析要求,该方法适用于大鼠血浆中姜黄素和 Cur-glu 的含量测定。

(4) 加样回收率和基质效应:按“2.7.2”项下方法处理制备高、中、低质量浓度的质控样品(A);取空白血浆按“2.7.2”项下方法处理后取上清液,每 90  $\mu\text{L}$  上清液加入 10  $\mu\text{L}$  质控溶液,制备高、中、低质量浓度质控样品(B);取甲醇制备与质控样品等质量浓度的质控溶液(C)。计算 A 与 C 溶液、B 与 C 溶液的峰面积比值,分别确定回收率和基质效应。姜黄素各质量浓度的回收率为 89.65%~96.27%,RSD 小于 9.34%,基质效应为 86.28%~97.52%,RSD 小于 5.68%;Cur-glu 各质量浓度的回



A-空白血浆 B-空白血浆+待测物(姜黄素、Cur-glu)和内标(马钱苷) C-Cur-F 给药后 2 h 的血浆样品 D-Cur-SLN 给药后 2 h 的血浆样品 E-Cur-MC 给药后 2 h 的血浆样品  
A-blank plasma B-blank plasma spiked with curcumin, Cur-glu and loganin C-plasma sample after intragastric administration of Cur-F D-plasma sample after intragastric administration of Cur-SLN E-plasma sample after intragastric administration of Cur-MC

图 5 姜黄素、Cur-glu 和马钱苷的提取离子色谱图

Fig. 5 MRM ion chromatograms of curcumin, Cur-glu and loganin

表 3 姜黄素和 Cur-glu 的日内、日间精密度和准确度 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Intra- and inter-day precision and accuracy of curcumin and Cur-glu ( $\bar{x} \pm s$ )

| 待测物     | 质量浓度/<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 日内 ( $n=6$ )                             |       |       | 日间 ( $n=3$ )                             |       |       |
|---------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-------|-------|------------------------------------------|-------|-------|
|         |                                               | 平均值/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 准确度/% | 精密度/% | 平均值/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 准确度/% | 精密度/% |
| 姜黄素     | 0.04                                          | $0.041 \pm 0.004$                        | 2.08  | 8.68  | $0.039 \pm 0.003$                        | -3.33 | 7.47  |
|         | 0.20                                          | $0.205 \pm 0.008$                        | 2.50  | 4.12  | $0.204 \pm 0.009$                        | 1.83  | 4.46  |
|         | 1.01                                          | $1.033 \pm 0.031$                        | 2.24  | 3.02  | $0.990 \pm 0.032$                        | -1.98 | 3.27  |
| Cur-glu | 0.17                                          | $0.172 \pm 0.011$                        | 1.47  | 6.43  | $0.176 \pm 0.007$                        | 3.33  | 4.00  |
|         | 1.70                                          | $1.727 \pm 0.076$                        | 1.57  | 4.41  | $1.653 \pm 0.081$                        | -2.75 | 4.89  |
|         | 17.02                                         | $17.197 \pm 0.333$                       | 1.04  | 1.94  | $16.823 \pm 0.631$                       | -1.16 | 3.75  |

收率为 91.73%~98.15%, RSD 小于 6.96%, 基质效应为 90.59%~97.36%, RSD 小于 4.21%, 符合生物样品分析对回收率和基质效应的要求。

(5) 稳定性: 平行制备高、中、低质量浓度的

质控样品各 6 份, 分别于室温储存 6 h、-80 °C 储存 30 d、-20 °C 至室温反复冻融 3 次后进样分析, 计算各成分的质量浓度, 进行短期、长期和冻融稳定性的考察。3 个质量浓度的姜黄素和 Cur-glu 质控样



品短期稳定性的准确度为 $-6.57\% \sim 1.53\%$ , 长期稳定性的准确度为 $-6.21\% \sim 2.34\%$ , 冻融稳定性的准确度为 $-11.89\% \sim 0.56\%$ 。准确度均在 $\pm 15\%$ 范围内, 表明样品稳定性好, 符合生物样品分析要求。

**2.7.5 体内药动学研究** 取 Cur-F 组、Cur-SLN 组和 Cur-MC 组的血浆样品, 照“2.7.2”项下方法处理后进行含量测定, 绘制血药浓度-时间曲线见图 6, 采用 PK Solver 2.0 软件对所得数据进行非房室模型进行分析, 计算得出相关的药动学参数, 并对各组主要的药动学参数应用 SPSS 26.0 进行独立样本  $t$  检验, 结果见表 4。

与 Cur-F 组相比, Cur-SLN 组与 Cur-MC 组姜黄素的达峰浓度 ( $C_{\max}$ ) 分别由  $(0.20 \pm 0.01) \mu\text{g/mL}$  显著提高至  $(0.51 \pm 0.05)$ 、 $(0.46 \pm 0.05) \mu\text{g/mL}$ , 且半衰期 ( $t_{1/2}$ )、平均滞留时间 ( $\text{MRT}_{0 \sim \infty}$ ) 显著延长, 达峰时间 ( $t_{\max}$ ) 由 4 h 提前至 2 h, 相对生物利用度分别提高了 4.31 和 3.19 倍; 与 Cur-F 组相比, Cur-SLN 组与 Cur-MC 组 Cur-glu 的  $C_{\max}$  分别由  $(3.78 \pm 0.54) \mu\text{g/mL}$  显著提高至  $(17.81 \pm 1.62)$ 、 $(9.31 \pm 1.05) \mu\text{g/mL}$ ,  $\text{MRT}_{0 \sim \infty}$  显著增加, Cur-SLN 组的  $t_{1/2}$  显著延长, 而 Cur-MC 组的  $t_{1/2}$  有所延长, 但无显著性差异, 口服相对生物利用度分别增加 4.63 和 2.73 倍。

### 3 讨论

姜黄素作为中药姜黄含量丰富的有效成分, 药

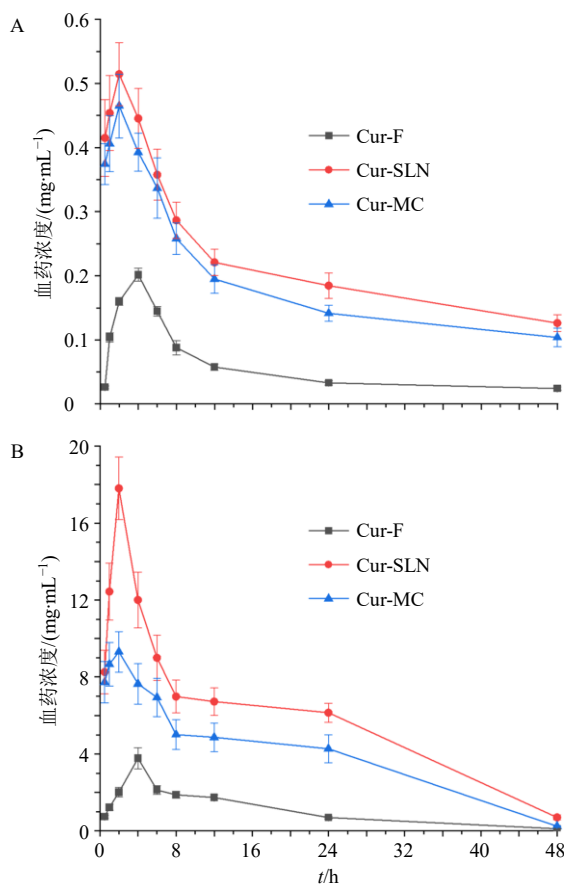


图 6 ig 后大鼠血浆中姜黄素 (A) 和 Cur-glu (B) 的血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig 6 Concentration-time curves of curcumin (A) and Cur-glu (B) in rat plasma after ig ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

表 4 ig 后大鼠血浆中姜黄素和 Cur-glu 的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 4 Pharmacokinetic parameters of curcumin and Cur-glu in rat plasma after ig ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

| 参数                           | 单位                                                  | 姜黄素              |                       |                       | Cur-glu          |                         |                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
|                              |                                                     | Cur-F            | Cur-SLN               | Cur-MC                | Cur-F            | Cur-SLN                 | Cur-MC                  |
| $\text{AUC}_{0 \sim t}$      | $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$   | $2.63 \pm 0.18$  | $10.39 \pm 1.04^{**}$ | $8.77 \pm 0.91^{**}$  | $49.50 \pm 4.83$ | $275.97 \pm 27.93^{**}$ | $187.27 \pm 27.94^{**}$ |
| $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ | $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$   | $3.48 \pm 0.22$  | $18.48 \pm 2.04^{**}$ | $14.60 \pm 1.82^{**}$ | $51.05 \pm 4.89$ | $287.56 \pm 30.38^{**}$ | $190.56 \pm 27.81^{**}$ |
| $\text{MRT}_{0 \sim \infty}$ | h                                                   | $31.88 \pm 1.83$ | $59.36 \pm 2.15^{**}$ | $52.11 \pm 3.77^{**}$ | $14.43 \pm 0.30$ | $16.98 \pm 0.22^{**}$   | $15.53 \pm 0.24^{**}$   |
| $t_{1/2}$                    | h                                                   | $24.65 \pm 2.85$ | $44.42 \pm 1.62^{**}$ | $38.93 \pm 3.42^{**}$ | $9.27 \pm 0.50$  | $11.36 \pm 0.30^{**}$   | $9.46 \pm 0.42$         |
| $t_{\max}$                   | h                                                   | 4.00             | 2.00                  | 2.00                  | 4.00             | 2.00                    | 2.00                    |
| $C_{\max}$                   | $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$                  | $0.20 \pm 0.01$  | $0.51 \pm 0.05^{**}$  | $0.46 \pm 0.05^{**}$  | $3.78 \pm 0.54$  | $17.81 \pm 1.62^{**}$   | $9.31 \pm 1.05^{**}$    |
| CL/F                         | $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ | $57.69 \pm 3.92$ | $10.93 \pm 1.18^{**}$ | $13.88 \pm 1.68^{**}$ | $3.95 \pm 0.38$  | $0.70 \pm 0.08^{**}$    | $1.07 \pm 0.16^{**}$    |

与 Cur-F 组比较:  $^{**}P < 0.01$

$^{**}P < 0.01$  vs Cur-F

理作用广泛、安全范围大, 医药、大健康及食品产业等领域对其的需求日益增加, 然而受制于溶解度差、生物利用度低等缺陷, 姜黄素相关产品的开发与应用十分有限<sup>[21]</sup>, 因此, 寻求有效提高姜黄素水溶性和生物利用度的方法是推动姜黄素产业发展亟

待解决的关键。

采用薄膜-超声分散法制备得到的 Cur-SLN 微粒圆整均一、分布均匀, 粒径在 200 nm 左右, 可显著提高姜黄素在水溶液中的溶解度, 体外释药行为符合一级释药模型, 具有一定的缓释效果; SD 大鼠

给药 Cur-SLN 后,相较于游离姜黄素,血浆中姜黄素及葡萄糖醛酸代谢物 Cur-glu 的药动学参数有了显著提升,姜黄素的口服相对生物利用度提高了 4.31 倍, Cur-glu 提高了 4.63 倍。采用均质乳化-喷雾干燥法制备得到的 Cur-MC 微粒表面光滑、囊壁无破损皱缩,复原乳粒径在 400 nm 左右,可有效提高姜黄素的水溶性,体外释药行为同样符合一级释药模型且具有缓释效果;口服给药后,SD 大鼠血浆中姜黄素与 Cur-glu 的相关药动学参数,较 Cur-F 组均显著提高,相对生物利用度分别增加了 3.19 和 2.73 倍。

依据药物溶出度和肠道渗透性原理,生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)将姜黄素归于低溶解性、低渗透性的第 IV 类药物,姜黄素水溶性差、代谢快,能与多药耐药蛋白转运体相结合致使药物外排<sup>[22]</sup>,从而导致其口服生物利用度低,药效难以发挥。Cur-SLN 和 Cur-MC 通过降低姜黄素颗粒粒径达到纳米级,增加比表面积,提高其在水中的溶解度,还能提高在黏膜上皮细胞中的溶解度和通透性,促进胃肠道吸收进入机体循环,从而提高姜黄素的口服生物利用度;此外, Cur-SLN 的表面活性剂可抑制 P-糖蛋白的外排作用,脂质成分可促使肠道内形成乳糜颗粒<sup>[23-24]</sup>,进一步提高姜黄素的生物利用度。

2 种制剂方法均能显著提高姜黄素的溶解度和生物利用度,其中, Cur-SLN 的制备方法简单便捷,对设备仪器的需求不高,但该方法使用丙酮、二氯甲烷作为分散溶剂,存在有机残留的风险,安全性难以保证,且载药量较低,目前难以实现单分散产品的商业化生产,多适用于实验室阶段的小试试验。Cur-MC 的制备选用乳化性和成膜性俱佳的辛烯基琥珀酸淀粉钠作为壁材,辅以麦芽糊精改善其氧化稳定性<sup>[19]</sup>,绿色环保、安全性高,成品为固体粉末,载药量较高,具有性质稳定、可长期储存、运输携带方便等优势,且喷雾干燥法操作简单、成本低廉,易于实现工业自动化连续生产<sup>[25-26]</sup>。

综上所述,固体脂质纳米粒和微胶囊均能显著改善姜黄素水溶性和生物利用度,且固体脂质纳米粒略优于微胶囊,是目前实验室初步试验的优选,但由于其辅料的安全性、制剂的局限性等多重因素的限制,还需进一步改善制备方法以适应食品健康行业的大生产。姜黄素微胶囊的辅料安全性高、载药量大,可优化其工艺条件以减小粒径,进而更好

地提高姜黄素的生物利用度。

**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] Voulgaropoulou S D, van Amelsvoort T A M J, Prickaerts J, *et al.* The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies [J]. *Brain Res*, 2019, 1725: 146476.
- [3] Song L, Li M, Feng C, *et al.* Protective effect of curcumin on zebrafish liver under ethanol-induced oxidative stress [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2022, 258: 109360.
- [4] Salah N, Dubuquoy L, Carpentier R, *et al.* Starch nanoparticles improve curcumin-induced production of anti-inflammatory cytokines in intestinal epithelial cells [J]. *Int J Pharm X*, 2022, 4: 100114.
- [5] Li P H, Pu S M, Lin C, *et al.* Curcumin selectively induces colon cancer cell apoptosis and S cell cycle arrest by regulates Rb/E2F/p53 pathway [J]. *J Mol Struct*, 2022, 1263: 133180.
- [6] Hong T, Jiang X, Zou J, *et al.* Hepatoprotective effect of curcumin against bisphenol A-induced hepatic steatosis via modulating gut microbiota dysbiosis and related gut-liver axis activation in CD-1 mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 109: 109103.
- [7] Hatipoglu D, Keskin E. The effect of curcumin on some cytokines, antioxidants and liver function tests in rats induced by Aflatoxin B1 [J]. *Heliyon*, 2022, 8(7): e09890.
- [8] Cusicanqui Méndez D A, Cardenas Cuéllar M R, Feliz Pedrinha V, *et al.* Effects of curcumin-mediated antimicrobial photodynamic therapy associated to different chelators against *Enterococcus faecalis* biofilms [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 35: 102464.
- [9] Cao Z, Gao J S, Huang W Y, *et al.* Curcumin mitigates deoxynivalenol-induced intestinal epithelial barrier disruption by regulating Nrf2/p53 and NF-κB/MLCK signaling in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 167: 113281.
- [10] Sabet S, Rashidinejad A, Melton L D, *et al.* Recent advances to improve curcumin oral bioavailability [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2021, 110: 253-266.
- [11] Ma Z W, Wang N, He H B, *et al.* Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application [J]. *J Control Release*, 2019, 316: 359-380.

- [12] 任金妹, 李曼, 谢宁, 等. 提高姜黄素口服生物利用度方法的研究进展 [J]. 中国药房, 2018, 29(23): 3303-3308.
- [13] 杨娟, 尚曙玉, 贾安, 等. 木犀草素固体脂质纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2281-2286.
- [14] Bakshi V, Amarachinta P R, Chettupalli A K. Design, development and optimization of solid lipid nanoparticles of rizatriptan for intranasal delivery: *In vitro* & *in vivo* assessment [J]. *Mater Today Proc*, 2022, 66: 2342-2357.
- [15] 陈琳, 李荣, 姜子涛, 等. 微胶囊化方法对紫苏油包埋性能的比较研究 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(20): 176-180.
- [16] Essifi K, Brahmi M, Berraaouan D, *et al.* Development and characterization of alginate@montmorillonite hybrid microcapsules for encapsulation and controlled release of quercetin: Effect of clay type [J]. *Mater Today Proc*, 2023, 72: 3280-3286.
- [17] 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.
- [18] 李宏龙, 金子恒, 李林正, 等. 一种高生物利用度水溶姜黄素及其制备方法以及应用: 中国, CN 113208109 A [P]. 2021-08-06.
- [19] 张玲云, 张敏, 杨心怡, 等. 大黄鱼鱼卵油微胶囊制备工艺及其性质表征 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(7): 126-132.
- [20] Tabanelli R, Brogi S, Calderone V. Improving curcumin bioavailability: Current strategies and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1715.
- [21] 苟梦星, 卢安琪, 翟江洋. 姜黄素的功能特性及其在食品领域的应用现状 [J]. 食品科技, 2021, 46(11): 264-268.
- [22] 孙丰钰. 姜黄素自乳化纳米药物传递系统的制备及评价 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2022.
- [23] 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.
- [24] Rehman F U, Shah K U, Shah S U, *et al.* From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(11): 1325-1340.
- [25] Zhang L, Liao W Y, Wei Y, *et al.* Fabrication, characterization and *in vitro* digestion of food-grade  $\beta$ -carotene high loaded microcapsules: A wet-milling and spray drying coupling approach [J]. *LWT*, 2021, 151: 112176.
- [26] Yin M, Yuan Y, Chen M, *et al.* The dual effect of shellac on survival of spray-dried *Lactobacillus rhamnosus* GG microcapsules [J]. *Food Chem*, 2022, 389: 132999.

[责任编辑 郑礼胜]