

姜黄素治疗溃疡性结肠炎及其微纳米粒传递系统研究进展

杨 慧, 童 雨, 廖正根*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、易复发性和使人衰弱的、多因素导致的复杂炎症性疾病, 其发病具体原因尚不清楚, 目前治疗 UC 的药物主要包含合成药物和单克隆抗体, 然而长期使用这些药物可能会产生严重的不良反应。姜黄素是从姜科植物中提取的天然活性成分, 具有显著的抗炎作用, 可能与多种炎症细胞通路靶点相互作用有关, 是治疗 UC 的候选药物。通过对近年来姜黄素治疗 UC 的机制及其微纳米传递系统抗 UC 研究进行归纳, 并进一步讨论姜黄素抗炎制剂的开发与临床应用存在的局限性和可能的解决方法, 为姜黄素在 UC 防治中的深入研究及其制剂开发应用提供一定的思路。

关键词: 姜黄素; 溃疡性结肠炎; 免疫细胞; 氧化应激; 肠道菌群; 微纳米粒传递系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)11-3696-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.031

Research progress on curcumin in treatment of ulcerative colitis and its micro-nanoparticle delivery system

YANG Hui, TONG Yu, LIAO Zheng-gen

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a chronic, recurrent and debilitating, multifactorial complex inflammatory disease, the specific cause of which is not clear, the current treatment of UC drugs mainly include synthetic drugs and monoclonal antibodies, but long-term use of these drugs may produce serious adverse reactions. Curcumin is a natural active ingredient extracted from Zingiberaceae family. A large number of *in vivo* and *in vitro* researches have suggested that curcumin, which may be related to multiple inflammatory cell pathway and target interactions, has significant anti-inflammatory effects, so it is the drug candidate for treatment of UC. This article summarizes the mechanism of curcumin's treatment of UC and its micro-nano delivery system anti-UC research, and further discusses the limitations and possible solutions in development and clinical application of curcumin. In order to provide certain ideas for the in-depth research of curcumin in prevention and treatment of UC and development and application of its preparations.

Key words: curcumin; ulcerative colitis; immune cells; oxidative stress; intestinal flora; micro-nanoparticle delivery system

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 已成为世界上第 3 大常见疾病^[1], 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是 IBD 主要形式之一, 也是诱发结肠癌的主要因素之一。UC 可使结肠肠道菌群紊乱和肠道屏障功能严重破坏, 虽然已有研究对其病理生理机制进行阐述, 但确切的发病原因尚不清楚, 且无完全治愈的方法^[2]。氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫抑制剂和抗生素等药物已被广泛

用于治疗 UC, 然而, 长期摄入这些药物会对患者产生严重的不良反应^[3-4], 如急性胰腺炎、肠道菌群失衡和骨质疏松症等^[5-6]。因此, 迫切需要开发有较高疗效且不良反应较小的靶向治疗药物和方法。

姜黄素 (curcumin) 是一种提取于姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 干燥根茎的多酚类脂溶性化合物, 其化学结构如图 1 所示。大量研究证明, 姜黄素具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、抗氧化应激等多

收稿日期: 2023-01-30

基金项目: 江西中医药大学中药制剂技术与装备创新团队 (CXTD22006); 江西中医药大学校级创新创业训练计划 (x202310412247)

作者简介: 杨 慧 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 18228548353 E-mail: 2316359352@qq.com

*通信作者: 廖正根 (1967—), 男, 博士生导师, 教授, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

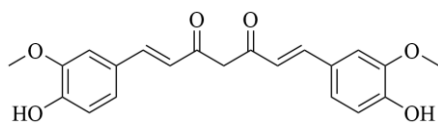


图 1 姜黄素的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of curcumin

种生物活性，然而在临床应用中，姜黄素的抗炎作用并不理想，由于其疏水性强，肠道代谢率高，胃肠道不稳定及从体内快速排泄，导致其在 UC 治疗中的应用受到严重限制，尚未作为治疗药物上市^[7]。

近年来，姜黄素及其制剂关于治疗 UC 的研究蓬勃发展，大量研究表明，其对 UC 治疗具有一定的优势，有望将其开发为抗 UC 制剂药物。本文通过对姜黄素治疗 UC 的机制、姜黄素微纳米递药系统抗 UC 制剂研究进行综述，为姜黄素制剂抗 UC 研究提供理论依据。

1 姜黄素治疗 UC 的机制

1.1 对信号通路的影响

IBD 的治疗重点是控制炎症，从而改善症状，目前抗炎或免疫抑制药物的临床效果并不理想，姜黄素被认为是治疗 IBD 的潜在药物之一。UC 特点之一是肠道屏障的破坏，肠屏障的破坏通常归因于核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径激活肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 γ -干扰素等促炎因子的过度表达^[8]。姜黄素通过抑制 NF- κ B 活化、细胞核形成，起到治疗肠道炎症性疾病的作用^[9]。此外，姜黄素可抑制 Toll 样受体 (Toll-like receptors-4, TLR4)，并增强转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的生成，尤其是在肠屏障破坏的炎症区域^[10-11]。环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是一种由 NF- κ B 和 AP-1 信号诱导的炎症酶，在肠道炎症性疾病中其表达上调^[12-13]。Kang 等^[14]研究表明姜黄素可通过减少 AP-1 和 NF- κ B 信号传导消除 COX-2 基因的表达。此外，姜黄素还可通过下调磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 诱导的趋化作用^[15]、JNK 途径^[16]及抑制 JAK 途径^[17]实现抗 UC 作用。

1.2 对炎症因子的影响

UC 具有复发性，如果治疗不充分，可导致肠道的持续损伤，增加患结直肠癌的风险。在 UC 中，上皮组织的损伤导致黏膜对腔内病原体的通透性增加，肠道免疫系统的潜在刺激增加，进而导致 TNF- α 、IL-12 和 IL-13 等促炎因子的产生^[18]。这些促炎因子通过 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 转导信息，进一步增强淋巴细胞的活化和增殖^[19-20]。在 AP-1 信号传导中，姜黄素可以直接或间接抑制 MAPK，从而限制炎症靶基因的转录^[21-22]。姜黄素通过信号通路及炎症因子介导抗炎作用见表 1。

表 1 姜黄素抗 UC 信号通路及炎症因子机制

Table 1 Curcumin anti-UC signaling pathway and inflammatory factor mechanism

信号通路	作用效果	文献	炎症因子	作用效果	文献
AP-1	激活	8	TNF- α	下调	18
MAPK	抑制	8,21	IL-6、IL-1 β	下调	8
NF- κ B	抑制	9,14	IL-10	上调	19
TLR4	抑制	10	IL-12	下调	18
PI3K-Akt	抑制	15	γ -干扰素	下调	8
JNK 途径	抑制	16	IL-17	下调	18
JAK 途径	抑制	17,20	TGF- β	上调	10-11

1.3 对免疫细胞的影响

UC 的发病机制往往与结肠上皮细胞和肠道免疫细胞密切相关。在 UC 的发病过程中，T 细胞被炎症因子激活，成熟树突状细胞的活化和敏感性也增加，发生炎症级联反应，表明这些细胞在产生炎症中具有重要作用^[22]。

1.3.1 树突状细胞 树突状细胞可表达大量的 TLR，通过病原体的识别模式激活多种转录因子，从而引发炎症级联反应^[23]。姜黄素通过抑制吲哚胺 2,3-双加氧酶，进而抑制树突状细胞分化与成熟，其抗炎作用类似于皮质类固醇^[24]。

1.3.2 T 细胞 姜黄素已被证明可抑制 T 细胞介导

的免疫功能,在治疗慢性肠道炎症疾病中发挥重要作用^[25],Chamani等^[26]研究表明姜黄素可降低淋巴细胞的增殖反应,其机制可能是由于姜黄素的抗氧化特性,抑制与活性氧相关的淋巴细胞增殖,及抑制在细胞的合成与分化的周期中至关重要的核糖核苷酸还原酶和DNA聚合酶的激活。

1.3.3 巨噬细胞 研究表明,姜黄素治疗可增强巨噬细胞的吞噬活性^[27]。姜黄素可以通过抑制巨噬细胞产生IL-12来阻断Th1细胞亚类的产生,同时也可以增强Th2细胞亚类的增殖^[28]。Zhang等^[27]在三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠模型中,姜黄素30 mg/kg可增强Th2细胞的合成并抑制Th1细胞的增殖,从而减少炎症反应。

1.4 抗氧化应激反应

过度氧化应激在肠道炎症性疾病中起着致病作用^[29],主要破坏结肠部位细胞组织的紧密连接^[30]。肠道炎症性疾病的特征是中粒细胞募集和激活到达损伤部位,这一过程为黏膜和上皮细胞的损伤提供了活性氧的主要来源^[31]。Larmonier等^[32-33]通过炎症小鼠模型和细胞实验研究表明姜黄素通过下调NF- κ B和PI3K/Akt的作用及减少超氧化物释放,防止中性粒细胞募集。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是单核细胞和中性粒细胞的一种成分,可产生高水平的活性氧。MPO在临床上常被用作中性粒细胞浸润到肠黏膜的标志物^[34]。Jiang等^[13]在三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎模型中,发现姜黄素可降低与肠道炎症相关的MPO活性,从而限制氧化组织损伤。生理水平的一氧化氮可保护肠黏膜^[35],但在肠道炎症疾病进展过程中,通过一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)释放的大量一氧化氮可导致组织损伤和坏

死^[36]。Mouzaoui等^[37]证明了姜黄素能够减少中性粒细胞肠道浸润,从而降低MPO活性,并通过抑制一氧化氮合酶和减少炎症细胞浸润将一氧化氮水平恢复到基线水平。此外,在大鼠甲氨蝶呤结肠炎模型中,姜黄素可通过降低肠道MPO活性、清除自由基、增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平^[38],达到治疗UC的作用。

1.5 对肠道微生物菌群的影响

人类肠道微生物群构成了体内最大的微生物集合,含有超过35 000种细菌^[39-40]。Frank等^[41]通过16S rRNA测序发现UC患者肠道微生物组成与健康人群截然不同。肠道微生物菌群是免疫系统和肠道稳态发育不可或缺的一部分,在防御和耐受机制间存在协同关系^[42]。微生物群组成与宿主健康的各个方面存在关联,包括生理发育、新陈代谢和免疫反应,为促进自身的健康,机体需要在致病菌群和共生菌群间取得平衡。然而,UC患者肠道微生物群发生紊乱,具体表现为:细菌多样性减少,厚壁菌门的比例降低,促炎肠杆菌科的比例升高^[43]。厚壁菌是肠道微生物群中主要菌种之一,是具有抗炎特性的短链脂肪酸代谢物的生产者,而短链脂肪酸是结肠细胞的唯一能量来源,表明肠道微生物群在脂质代谢中具有重要作用。De Filippo等^[44]研究表明姜黄素可以调节产生短链脂肪酸的细菌数量,这些细菌可以提供肠黏膜保护并抑制肠道炎症。此外姜黄素通过减少细菌移位和炎症加强肠道屏障,进而对肠道上皮细胞和免疫系统发挥作用^[45]。Ungaro等^[46]研究表明肠道微生物群可通过TLR信号通路在UC的发展中发挥作用,而姜黄素已被证明可抑制TLR的激活。

UC的发病机制如图2所示。

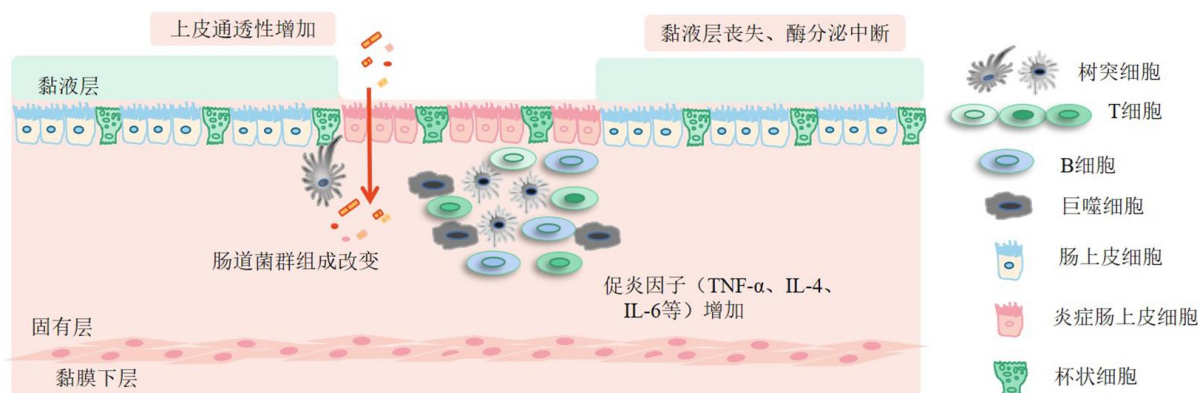


图2 UC的发病机制

Fig. 2 Pathogenesis of UC

2 姜黄素抗 UC 微纳米递药系统

姜黄素具有显著的抗炎作用,在治疗 UC 方面具有广阔的应用前景,并且美国食品药品监督管理局将姜黄素视为“公认安全”的化合物^[47]。但姜黄素是一种强疏水性化合物,溶解度约为 11 ng/mL^[48],限制了其在结肠组织的吸收与分布。Chen 等^[49]研究表明姜黄素 12 g/d 被认为是其最大的安全剂量,由于肝脏的首过效应导致一些姜黄素在肠黏膜和肝脏中代谢,使其在结肠病变部位的吸收减少^[50-51]。溶解度低、快速代谢及缺乏靶向传递是姜黄素在结肠病变部位药效作用低的主要原因,基于此,通过结肠靶向药物剂型设计策略改善药物的吸收、分布、代谢和排泄是其开发的重要途径。

2.1 纳米粒

随着纳米技术的进步,纳米粒由于其独特的优点而成为药物递送的潜在载体,包括:增加药物溶解度、延长结肠滞留时间、促进炎症部位的药物积累、药物动力学特性的调节、将药物递送至所需细胞或细胞器的能力^[52]。纳米粒因其尺寸小使其渗透性增加,有利于穿过肠上皮细胞膜。因此,口服纳米药物递送系统(oral nanomedicine delivery system, ODS)可最大限度地提高药物的治疗效率,同时减轻其不良反应,已被认为在炎症性肠病治疗中有前途的药物载体^[53]。

Luo 等^[54]合成了一种以鞣酸包载的京尼平交联人血清白蛋白包衣来封装姜黄素的纳米颗粒(TA/CURNPs)。该纳米颗粒可增强姜黄素的结肠黏附,并提高了其在人结直肠腺癌 Caco-2 细胞中的摄取。此外,TA/CURNPs 可阻断与 TLR4 相关的 NF- κ B 信号传导,有效改善葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎症状。Sharma 等^[55]采用固体二元脂质纳米粒(solid binary lipid nanoparticles, SBLN)封装姜黄素,提高制剂的稳定性、负载效率、细胞摄取及姜黄素的治疗特性。对此,以二元脂质为载体,采用溶剂乳化蒸发法合成了负载姜黄素的 SBLN。由此产生的姜黄素-SBLNs 显著增强炎症组织中细胞的摄取和定位。结果表明,在 DSS 诱导的结肠炎模型中,口服姜黄素-SBLNs 可减少 TNF- α 的浸润、氧化应激和分泌。Kesharwani 等^[7]使用纳米共沉淀法通过亲水性聚合物 Eudragit® S100 开发 Ora-姜黄素-S 纳米粒(Ora-curcumin-S, Ora-CUR-S)。然后对制剂进行药动学特性研究。结果表明, Ora-CUR-S 可增加姜黄

素的溶解度和稳定性。同时在肠腔结肠组织中显示出精确靶向的潜力。Ora-CUR-S 通过下调 TLR-4 的表达,有效阻断了细胞炎症活性发展,对 UC 小鼠模型的体内研究进一步证实 Ora-CUR-S 对结肠炎和相关损伤的显著治疗作用。Qiao 等^[56]制备并表征了亲水性聚乙二醇和通过二硫键连接的姜黄素纳米粒。所得聚乙二醇-姜黄素(polyethylene glycol-curcumin, PCUR)颗粒在肠道炎症病变部位具有更好的溶解性、聚集性及缓释特性。Mutalik 等^[57]详细介绍了适用于靶向结肠的药物(负载姜黄素的接枝共聚物纳米颗粒)的开发,合成了一种新型 pH 敏感的聚丙烯酰胺接枝黄原胶(PAAm-g-XG)负载姜黄素纳米颗粒(CURNPs),在大鼠乙酸诱导的结肠炎症模型中, CURNPs 的吸收效果比姜黄素单体更好,同时, CURNPs 降低了骨髓过氧化物酶和亚硝酸盐水平,使结肠部位炎症损伤减弱。Beloqui 等^[58]采用自发乳化溶剂扩散法,将聚乳酸-羟基乙酸和聚甲基丙烯酸聚合物结合起来开发姜黄素纳米颗粒,结果表明,与姜黄素单体相比,姜黄素纳米颗粒可导致其在细胞膜中的渗透性增加,体内实验表明,姜黄素纳米粒可减少中性粒细胞浸润和 TNF- α 分泌。Huang 等^[59]采用双乳液溶剂蒸发法将泊洛沙姆 407(pluronic F127, PF127)聚合物和过氧化氢酶(catalase, CAT)封装姜黄素,制备用于治疗 UC 的多功能 P-CAT/姜黄素纳米颗粒,结果表明在 NPs 中引入 PF127 和 CAT 可以提高其黏液穿透能力,并显著缓解 DSS 诱导的小鼠模型中 UC 的症状。为了提高抗炎药在结肠炎组织中的渗透性、聚集性和靶向性,Chen 等^[60]使用改进的双乳液溶剂蒸发技术制备纳米粒,将 PF127 和 PLGA 对纳米颗粒的表面进行多孔功能化研究,以得到多孔 PF127-CURNPs,研究结果表明,经 PF127 修饰的多孔姜黄素纳米颗粒在小鼠溃疡性结肠炎组织部位具有更高的渗透性和靶向性。这些研究均揭示姜黄素纳米粒在 UC 临床治疗中有较大的运用前景。

2.2 微粒

微粒递药系统 1~1000 μ m 具有避免药物过早降解、控制释放等优势,研究表明,微粒系统可减少药物在小肠上的吸收,并延长其通过结肠区域的时间,因此,此类系统也可特异性靶向递送药物来增强其在肠道组织的治疗效果,减少全身副作用^[61]。

Xiao 等^[62]使用乳液溶剂蒸发方法来制备具有 pH 敏感的 Eudragit S-100(ERS100)和 PLGA 的微

粒包载姜黄素,制备了一种 pH 敏感的 Eudragit S100 (ERS100)/PLGA 微粒,用于结肠炎特异性药物的输送。体内实验表明,与姜黄素单体相比,口服姜黄素微粒(curcumin-microparticles, CUR-MPs)在缓解 UC 小鼠模型结肠炎方面具有更高的治疗效率。Zhang 等^[63]通过同轴电喷雾制备具有核壳结构的玉米蛋白微粒,其中含有虫胶涂层(shellac@CUR-MPs),制备的 CUR-MPs 具有较高的包封率和载药量,使用虫胶作为外壳材料不仅可以用作 pH 敏感材料,保护药物的胃肠道输送,还可以用作防分解剂,避免姜黄素氧化分解,有利于制剂的保存,且结果表明 CUR-MPs 的抗 UC 能力显著增强。Sareen 等^[64]采用乳液交联法制备了 Eudragit S-100 包覆的壳聚糖姜黄素微粒,可防止姜黄素的早期释放,并在 Higuchi 模型中表现出长达 12 h 的缓释。相比之下,未包被的姜黄素-壳聚糖微粒在 4 h 后出现突然释放。此外,在乙酸诱导的小鼠结肠炎模型中进行的体内研究证实,与游离姜黄素相比,载姜黄素微粒的结肠损伤程度和数量显著降低,组织病理学分析进一步证明了这一点。Blanco-García 等^[65]通过喷雾干燥法使用玉米蛋白、pH 敏感的聚丙烯酸树脂、Gantrez™ AN 聚合物制备载有姜黄素的微粒。结果表明载姜黄素的微粒对脂多糖诱导的巨噬细胞中的细胞因子(即 TNF- α 和 COX-2)活性产生了抑制作用,有较强的抗炎特性,是肠道输送抗炎剂的有利候选物。Chen 等^[66]使用乳液溶剂蒸发法构建载有姜黄素的碗状微粒(bowl-shaped MPs, BMP),口服负载姜黄素的 BMP 显示出良好的治疗效果,并改善 DSS 诱导的小鼠模型中 UC 的症状。

2.3 微粒包载纳米粒

将纳米粒子封装于微粒中作为结肠药物口服递送系统备受关注,避免纳米粒子在胃和小肠中的过早降解或吸收,这种新的递送方法相较于纳米粒和微粒递药系统具有更强的结肠靶向特异性与药物聚集性^[67-68]。在单个药物递送系统中可同时结合纳米和微粒系统固有的优点,聚合多种功能,更好地控制药物释放速率,减少爆裂效应,增强对药物的保护和稳定性,及增强靶向定位组织细胞的能力。

Xu 等^[69]使用己烷-1,6-二丙烯酸酯和 4-氨基 1-丁醇单体通过迈克尔加成实验聚合合成 pH 敏感的线性骨架聚(β -氨基酯)[poly(β -amino esters), PBAE],

并通过琥珀酸酐连接剂在 PBAE 侧链上接枝活性氧响应 PAPE,以获得新型 pH/活性氧双敏感/响应纳米载体(PBAE-SA-PAPE),同时,硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)修饰 PBAE-SA-PAPE,再通过纳米沉淀法制备具有 pH/ROS 双重敏感能力 CS-CUR-NPs-Gel,结果表明 CS-CUR-NPs-Gel 可以靶向巨噬细胞并在结肠周围滞留更长时间,是针对 UC 的靶向巨噬细胞药物递送的潜在方向。Oshi 等^[70]使用超声波辅助抗溶剂结晶和逐层静电自组装(layer by layer electrostatic self-assembly, LBL)涂层技术,以壳聚糖包载的姜黄素纳米晶体(CUNCs)为核,以壳聚糖/海藻酸钠/醋酸纤维素邻苯二甲酸酯的 pH 响应聚电解质多层为壳,开发了结肠靶向核壳结构姜黄素纳米粒子(CAP₁AG₄CH₅@CUNCs),成功制备了结肠靶向核壳纳米粒子,可以特异性的将药物递送至结肠炎组织。其原理是通过利用纳米颗粒周围多层膜的表面电荷反转特性来增强姜黄素在炎症结肠组织中的积聚。结果表明该聚电解质能够根据 pH 的变化将壳的表面电荷从胃肠道中的负电荷改变为结肠中的正电荷,这种表面电荷反转作用使得粒子能在结肠组织炎症部位发生黏附和聚集,可与黏膜中带负电的蛋白相互作用达到治疗 UC 效果。

2.4 胶束

胶束是大量表面活性剂在溶液中“自组装”自由结合形成的胶体溶液。纳米胶束是由一个亲水基团和一个疏水基团在溶液中形成的共聚物自由结合而形成的纳米级核-壳样胶束。Wang 等^[71]通过酯化反应成功制备海藻酸盐-姜黄素(Alg-CUR)胶束,其在 RAW264.7 细胞中发挥有效的抗炎作用。DSS 诱导的结肠炎小鼠模型结果表明,92.32%的 Alg-CUR 到达结肠部位,酯键被共生厌氧菌群产生的酯酶迅速剪切,释放出姜黄素小分子被迅速吸收,从而减少促炎因子的表达和释放,有效缓解 UC 的症状。

2.5 脂质体

脂质体系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的超微球形载体制剂^[72],具有改善药物溶解性、提高药物稳定性、增强体内靶向性等优点。Wang 等^[73]采用乙醇注射法成功制备姜黄素脂质体(curcumin-liposomes, CUR-LPs)。在 DSS 诱导结肠炎动物模型实验中, CUR-LPs 可防止结肠缩短、炎症细胞浸润和黏膜损伤,特别是显著抑制淋巴细胞

浸润, 从而减少组织病理学损伤。

2.6 小结

姜黄素微纳米递药系统制剂抗 UC 研究见表 2。

目前, 治疗溃疡性结肠炎存在几个关键挑战, 主要与结肠定位困难以及药物向疾病部位的无效递送有关, 因此, 需要寻找靶向递送药物的方法, 同时降低靶外毒性、增加药物疗效。微纳米递药系统的开发提供了一种可能性, 其选择性地针对结肠的

炎症区域, 并保护药物在胃肠道内的运转过程中不被降解, 具有缓释、控释等方面的作用, 目前结肠靶向药物递送系统已被确定为最有前景的药物递送策略。但是, 研究者还应考虑溃疡性结肠炎生理和病理条件, 其主要与屏障功能丧失、黏膜损伤、细胞/组织损伤和微生物菌群变化有关, 表明需要设计更科学的药物传递系统, 以达到靶向、高效、特异性递送药物的目的。

表 2 姜黄素制剂微纳米递药系统抗溃疡性结肠炎研究

Table 2 Anti-ulcerative colitis studies with curcumin formulation micro-nano drug delivery system

制剂	名称	方法	药效评价	文献
纳米粒	TA/CURNPs	水包油制备单乳液溶剂蒸发法	阻断与 TLR4 相关 NF- κ B 信号传导, 有效降低 DSS 诱导的小鼠模型中的结肠炎症	54
	姜黄素-SBLNs	溶剂乳化蒸发法	口服 CUR-SBLNs 可减少 TNF- α 的浸润、氧化应激和分泌	55
	Ora-CUR-S	纳米共沉淀法	增加姜黄素的溶解度和稳定性、肠腔结肠组织中显示出精确靶向的潜力、有效阻断细胞炎症活性的发展	7
	PCUR	缩合聚合反应	PCUR 颗粒具有更好的溶解性, 在肠道炎症部位更好的聚集, 且有较好的控释作用	56
	CURNPs	自由基聚合法, 碱性水解法和溶剂蒸发交联技术	CURNPs 降低了骨髓过氧化物酶和亚硝酸盐水平, 防止体重减轻和结肠炎症减弱	57
	姜黄素纳米颗粒	自发乳化溶剂扩散法	姜黄素纳米粒可减少中性粒细胞浸润和 TNF- α 分泌	58
	P-CAT/姜黄素纳米颗粒	双乳液溶剂蒸发法	在 NPs 中引入 PF127 和 CAT 可以提高其黏液穿透能力, 并显著缓解 DSS 诱导的小鼠模型中 UC 的症状	59
	PF127-CURNPs	双乳液溶剂蒸发技术	多孔姜黄素负载纳米颗粒 (多孔纳米颗粒) 更高的细胞摄取率, 且对小鼠溃疡性结肠炎的有较好的治疗效果	60
	姜黄素 MPs	乳液溶剂蒸发方法	与姜黄素单体相比, 口服 MPs 在缓解 UC 小鼠模型结肠炎方面具有更高的治疗效率	62
微粒	CUR/MPs	同轴电喷雾	制备的 CUR-MPs 具有较高的封装效率和药物负载量, 抗 UC 能力显著增强	63
	壳聚糖姜黄素微粒	乳液交联法	具备缓释效果、小鼠结肠炎模型结果表明载姜黄素微粒的结肠损伤程度和数量显著降低	64
	玉米蛋白等载姜黄素的微粒	喷雾干燥法	载姜黄素的微粒对脂多糖刺激的巨噬细胞中的细胞因子 (即 TNF- α 和 COX-2) 活性产生抑制作用	65
	载有姜黄素的碗状微粒 BMP	乳液溶剂蒸发法	口服负载姜黄素的 BMP 显示出良好的治疗效果, 并改善了 DSS 诱导的 UC 小鼠模型	66
纳米粒包载微粒	CS-CUR-NPs-Gel	迈克尔加成实验聚合、纳米沉淀法	CS 包裹的 CURNP 可以靶向巨噬细胞并在结肠周围滞留更长时间, 是针对 UC 的靶向巨噬细胞药物递送的潜在方向	69
	CAP1AG4CH5@CUNCs	超声波辅助抗溶剂结晶和 LBL 涂层技术	可特异性地将药物递送到溃疡性结肠炎部位	70
胶束	Alg-CUR	酯化反应	Alg-CUR 胶束有效降低了促炎细胞因子的表达, 可有效改善 UC 症状	71
脂质体	CUR-LPs	乙醇注射法	CUR-LPs 可防止结肠缩短、炎症细胞浸润和黏膜损伤, 特别是显著抑制淋巴细胞浸润, 从而减少组织病理学损伤	73

3 结语与展望

UC 属于炎症性肠病, 是一种以黏液脓血便、腹痛、里急后重为主要临床表现, 以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症分布为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[74]。遗传、免疫、肠道黏膜屏障功能、环境、心理等因素被认为是该病发病机制^[75-76], 但该疾病的确切机制仍不清楚, 由于其发病率不断增加, 已成为沉重的社会负担。慢性的肠道炎症将导致免疫系统失调, 免疫调节剂经常会在健康组织中产生严重的不良反应, 如淋巴瘤的发展。如果没有靶向传递, UC 治疗药物可能会经过体循环到健康组织, 导致不良反应增加。目前, 微纳米药物递送系统已被广泛应用于疏水药物的装载^[77], 具有改善药物溶解性、提高药物稳定性等优点, 用于治疗 UC、结肠癌等疾病, 这种新型的靶向给药系统可以将药物直接传递到结肠并释放, 具有炎症靶向和提高药效的作用, 有望使全身不良反应最小化。

姜黄素是一种毒性较低、安全性较好的天然化合物, 也是治疗 UC 的潜在候选药物, 姜黄素主要通过抑制 NF- κ B、AP-1、TLR 和 MAPK 等信号通路发挥治疗作用; 对于 UC 细胞因子谱的变化, 姜黄素可抑制树突状细胞表达促炎因子、抑制 T 细胞介导的免疫功能、增强巨噬细胞的吞噬活性; 抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 等促炎因子的表达; 对于过度氧化应激, 姜黄素可以有效清除过量的一氧化氮, 防止中性粒细胞募集, 从而降低 MPO 活性; UC 的特点之一是肠道菌群失调, 姜黄素还可以从整体上调节肠道微生物群, 维持产生短链脂肪酸细菌的数量, 减少细菌移位, 从而达到抗 UC 的作用。

大量体内外实验研究均表明姜黄素在 UC 治疗中的有效性, 但由于其溶解性差, 结肠部位生物利用度低限制了其应用。对此, 研究者可通过将姜黄素封装到纳米、微粒系统中改善其溶解性、生物利用度、稳定性和药效作用。虽然姜黄素微纳米制剂在治疗 UC 方面受到越来越多研究者的关注, 但还需要进一步的对照临床试验, 这些姜黄素制剂的实验研究大多是在临床前动物模型及细胞模型上进行的, 并没有在临床中开展研究, 由于 UC 病理生理学的复杂性, 动物模型远不能模拟人类的疾病, 比如小鼠和人类的肠道微生物群、pH 值、细胞中受体、黏液通过时间、黏液生长速度和厚度也有所不同, 未来还需要开发出模拟人类肠道疾病的精确动物模型, 如开发人源化小鼠模型或大型哺乳动物模型。

制备这些纳米制剂所选用的材料与制备过程不尽相同, 制备过程中选择的辅料在临床应用前必须对其潜在毒性进行严格评估, 在人体中的适应性与安全性应该引起研究者的重视; 同时, 不同材料的组合可能影响彼此之间的稳定性, 应科学的选择辅料组合, 以确定此组合材料能够有效递送药物; 另一方面尽管这些以 UC 症状为靶点的纳米给药系统取得了很好的靶向和治疗结果, 但存在个体间和个体内差异, 因此, 在设计结肠靶向给药系统时, 研究人员应考虑个体炎症状态, 以便更好地治疗 UC。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen F Q, Liu Q, Xiong Y, *et al.* Current strategies and potential prospects of nanomedicine-mediated therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 4225-4237.
- [2] 王佳俊, 陈青垚, 王建, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探究含黄连方剂治疗溃疡性结肠炎的配伍规律及作用机制 [J]. *中草药*, 2021, 52(19): 5984-5995.
- [3] Cottone M, Renna S, Modesto I, *et al.* Is 5-ASA still the treatment of choice for ulcerative colitis? [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(10): 1396-1405.
- [4] Pithadia A B, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(3): 629-642.
- [5] Godat S, Fournier N, Safroneeva E, *et al.* Frequency and type of drug-related side effects necessitating treatment discontinuation in the swiss inflammatory bowel disease cohort [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(6): 612-620.
- [6] Ma X W, Hu Y C, Li X, *et al.* *Periplaneta americana* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats by Keap1/Nrf-2 activation, intestinal barrier function, and gut microbiota regulation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 944.
- [7] Kesharwani S S, Ahmad R, Bakkari M A, *et al.* Site-directed non-covalent polymer-drug complexes for inflammatory bowel disease (IBD): Formulation development, characterization and pharmacological evaluation [J]. *J Control Release*, 2018, 290: 165-179.
- [8] Bischoff S C, Barbara G, Buurman W, *et al.* Intestinal permeability: A new target for disease prevention and therapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 189.
- [9] Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 1998, 42(4): 477-484.

- [10] Boozari M, Butler A E, Sahebkar A. Impact of curcumin on toll-like receptors [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12471-12482.
- [11] Mani H, Sidhu G S, Kumari R, *et al.* Curcumin differentially regulates TGF- β 1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing [J]. *BioFactors*, 2002, 16(1/2): 29-43.
- [12] Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo J M, *et al.* Curcumin, a *Curcuma longa* constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(3): 333-342.
- [13] Jiang H. Curcumin-attenuated trinitrobenzene sulphonic acid induces chronic colitis by inhibiting expression of cyclooxygenase-2 [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(24): 3848.
- [14] Kang G, Kong P J, Yuh Y J, *et al.* Curcumin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression by inhibiting activator protein 1 and nuclear factor κ B bindings in BV2 microglial cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94(3): 325-328.
- [15] Ghoneim A I, Abdel-Naim A B, Khalifa A E, *et al.* Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain [J]. *Pharmacol Res*, 2002, 46(3): 273-279.
- [16] Topcu-Tarladacalisir Y, Akpolat M, Uz Y H, *et al.* Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: The roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *J Med Food*, 2013, 16(4): 296-305.
- [17] Liu L, Liu Y L, Liu G X, *et al.* Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 314-320.
- [18] Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [19] Epstein J, Docena G, MacDonald T T, *et al.* Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1 β and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(6): 824-832.
- [20] Danese S, Grisham M, Hodge J, *et al.* JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3): G155-G162.
- [21] Shishodia S, Singh T, Chaturvedi M M. Modulation of transcription factors by curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 127-148.
- [22] Hart A L, Al-Hassi H O, Rigby R J, *et al.* Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(1): 50-65.
- [23] Zhang F X, Kirschning C J, Mancinelli R, *et al.* Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor- κ B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(12): 7611-7614.
- [24] Kim G Y, Kim K H, Lee S H, *et al.* Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF- κ B as potential targets [J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 8116-8124.
- [25] Gao X H, Kuo J, Jiang H, *et al.* Immunomodulatory activity of curcumin: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production *in vitro* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(1): 51-61.
- [26] Chamani S, Moossavi M, Naghizadeh A, *et al.* Immunomodulatory effects of curcumin in systemic autoimmune diseases [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(4): 1616-1632.
- [27] Zhang M, Deng C S, Zheng J J, *et al.* Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(8): 1071-1077.
- [28] Kang B Y, Chung S W, Chung W J, *et al.* Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated macrophages by curcumin [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 384(2/3): 191-195.
- [29] Aceti A, Beghetti I, Martini S, *et al.* Oxidative stress and necrotizing enterocolitis: Pathogenetic mechanisms, opportunities for intervention, and role of human milk [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1-7.
- [30] Tanida S, Mizoshita T, Mizushima T, *et al.* Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48(2): 112-116.
- [31] Martín A R, Villegas I, La Casa C, *et al.* Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(7): 1399-1410.
- [32] Larmonier C B, Midura-Kiela M T, Ramalingam R, *et al.* Modulation of neutrophil motility by curcumin: Implications for inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm*

- Bowel Dis*, 2011, 17(2): 503-515.
- [33] Larmonier C B, Uno J K, Larmonier N, *et al.* Protective effects of dietary curcumin in mouse model of chemically induced colitis are strain dependent [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(6): 780-793.
- [34] Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho J K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(27): 4280-4288.
- [35] Lundberg J O N, Lundberg J M, Alving K, *et al.* Greatly increased luminal nitric oxide in ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 1994, 344(8938): 1673-1674.
- [36] Wallace J L, Miller M J S. Nitric oxide in mucosal defense: A little goes a long way [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(2): 512-520.
- [37] Mouzaoui S, Rahim I, Djerdjouri B. Aminoguanidine and curcumin attenuated tumor necrosis factor (TNF)- α -induced oxidative stress, colitis and hepatotoxicity in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 302-311.
- [38] Song W B, Wang Y Y, Meng F S, *et al.* Curcumin protects intestinal mucosal barrier function of rat enteritis via activation of MKP-1 and attenuation of p38 and NF- κ B activation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12969.
- [39] Dave M, Higgins P D, Middha S, *et al.* The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions [J]. *Transl Res*, 2012, 160(4): 246-257.
- [40] Jandhyala S M, Talukdar R, Subramanyam C, *et al.* Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [41] Frank D N, St Amand A L, Feldman R A, *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(34): 13780-13785.
- [42] Lathrop S K, Bloom S M, Rao S M, *et al.* Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota [J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 250-254.
- [43] Nagalingam N A, Lynch S V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(5): 968-984.
- [44] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(33): 14691-14696.
- [45] Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, *et al.* Curcumin and intestinal inflammatory diseases: Molecular mechanisms of protection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1912.
- [46] Ungaro R, Fukata M, Hsu D, *et al.* A novel Toll-like receptor 4 antagonist antibody ameliorates inflammation but impairs mucosal healing in murine colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(6): G1167-G1179.
- [47] Metzler M, Pfeiffer E, Schulz S I, *et al.* Curcumin uptake and metabolism [J]. *BioFactors*, 2013, 39(1): 14-20.
- [48] Peng Y, Ao M Y, Dong B H, *et al.* Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021, 15: 4503-4525.
- [49] Chen Y, Lu Y, Lee R J, *et al.* Nano encapsulated curcumin: And its potential for biomedical applications [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 3099-3120.
- [50] Ipar V S, Dsouza A, Devarajan P V. Enhancing curcumin oral bioavailability through nanoformulations [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(4): 459-480.
- [51] Ma Z, 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.
- [52] Xiao B, Merlin D. Oral colon-specific therapeutic approaches toward treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(11): 1393-1407.
- [53] Mudshinge S R, Deore A B, Patil S, *et al.* Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery [J]. *Saudi Pharm J*, 2011, 19(3): 129-141.
- [54] Luo R F, Lin M S, Zhang C, *et al.* Genipin-crosslinked human serum albumin coating using a tannic acid layer for enhanced oral administration of curcumin in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Food Chem*, 2020, 330: 127241.
- [55] Sharma M, Sharma S, Wadhwa J. Improved uptake and therapeutic intervention of curcumin via designing binary lipid nanoparticulate formulation for oral delivery in inflammatory bowel disorder [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 45-55.
- [56] Qiao H Z, Fang D, Chen J, *et al.* Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 233-242.
- [57] Mutalik S, Suthar N A, Managuli R S, *et al.* Development and performance evaluation of novel nanoparticles of a grafted copolymer loaded with curcumin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 86: 709-720.
- [58] Beloqui A, Coco R, Memvanga P B, *et al.* pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease [J]. *Int J Pharm*, 2014,

- 473(1/2): 203-212.
- [59] Huang Y M, Canup B S B, Gou S Q, *et al.* Oral nanotherapeutics with enhanced mucus penetration and ROS-responsive drug release capacities for delivery of curcumin to colitis tissues [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(6): 1604-1615.
- [60] Chen Q, Gou S Q, Ma P P, *et al.* Oral administration of colitis tissue-accumulating porous nanoparticles for ulcerative colitis therapy [J]. *Int J Pharm*, 2019, 557: 135-144.
- [61] Nidhi, Rashid M, Kaur V, *et al.* Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis: A brief review [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(4): 458-472.
- [62] Xiao B, Si X Y, Zhang M Z, *et al.* Oral administration of pH-sensitive curcumin-loaded microparticles for ulcerative colitis therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 135: 379-385.
- [63] Zhang C, Chen Z J, He Y N, *et al.* Oral colon-targeting core-shell microparticles loading curcumin for enhanced ulcerative colitis alleviating efficacy [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 92.
- [64] Sareen R, Jain N, Rajkumari A, *et al.* pH triggered delivery of curcumin from Eudragit-coated chitosan microspheres for inflammatory bowel disease: Characterization and pharmacodynamic evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(1): 55-62.
- [65] Blanco-García E, Otero-Espinar F J, Blanco-Méndez J, *et al.* Development and characterization of anti-inflammatory activity of curcumin-loaded biodegradable microspheres with potential use in intestinal inflammatory disorders [J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1/2): 86-104.
- [66] Chen Q B, Gou S Q, Huang Y M, *et al.* Facile fabrication of bowl-shaped microparticles for oral curcumin delivery to ulcerative colitis tissue [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169: 92-98.
- [67] Ma Y M, Fuchs A V, Boase N R, *et al.* The *in vivo* fate of nanoparticles and nanoparticle-loaded microcapsules after oral administration in mice: Evaluation of their potential for colon-specific delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 94: 393-403.
- [68] Imperiale J C, Sosnik A. Nanoparticle-in-microparticle delivery systems (NiMDS): Production, administration routes and clinical potential [J]. *J Biomat Tissue Engng*, 2013, 3(1): 22-38.
- [69] Xu H T, Luo R F, Dong L L, *et al.* pH/ROS dual-sensitive and chondroitin sulfate wrapped poly (β -amino ester)-SA-PAPE copolymer nanoparticles for macrophage-targeted oral therapy for ulcerative colitis [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2022, 39: 102461.
- [70] Oshi M A, Lee J, Naeem M, *et al.* Curcumin nanocrystal/pH-responsive polyelectrolyte multilayer core-shell nanoparticles for inflammation-targeted alleviation of ulcerative colitis [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(9): 3571-3581.
- [71] Wang Y N, Li Y N, He L Y, *et al.* Commensal flora triggered target anti-inflammation of alginate-curcumin micelle for ulcerative colitis treatment [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 203: 111756.
- [72] Bhavsar D, Subramanian K, Sethuraman S, *et al.* 'Nano-in-nano' hybrid liposomes increase target specificity and gene silencing efficiency in breast cancer induced SCID mice [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119: 96-106.
- [73] Wang C F, Han Z L, Wu Y H, *et al.* Enhancing stability and anti-inflammatory properties of curcumin in ulcerative colitis therapy using liposomes mediated colon-specific drug delivery system [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 151: 112123.
- [74] 龚立平, 鲜于俊杰, 朱晓敏, 等. 溃疡性结肠炎-辨治方药功效特征与药理机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2618-2635.
- [75] Gilbert J A, Blaser M J, Caporaso J G, *et al.* Current understanding of the human microbiome [J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392-400.
- [76] Sun Y, Duan B, Chen H, *et al.* A novel strategy for treating inflammatory bowel disease by targeting delivery of methotrexate through glucan particles [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(6): e1901805.
- [77] 鲜静, 张晨, 钟雪梅, 等. 中药活性成分口服结肠靶向纳米系统治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(6): 1816-1826.

[责任编辑 赵慧亮]