

提升姜黄素疗效的策略及技术研究进展

陈榕^{1,2}, 颜焯^{1,2}, 何梓炫^{1,2}, 黄小红^{1,2*}, 林昭妍^{1,2*}

1. 福建农林大学动物科学学院, 福建 福州 350002

2. 中西医结合与动物保健福建省高校重点实验室/福建省兽医中药与动物保健重点实验室, 福建农林大学, 福建 福州 350002

摘要: 姜黄素是从姜黄 *Curcuma longa* 中提取出的多酚类天然化合物, 其医疗价值已被发掘超过 30 年。低剂量的姜黄素就能在抗肿瘤、抗炎、抗氧化等方面发挥显著的作用, 但是由于其水溶性差、生物利用率较低, 其临床疗效还有待提升。因此, 如何有效提升姜黄素的生物利用度与靶向性, 使其更稳定地发挥治疗或保健功能, 是目前研究者迫切需要解决的关键问题。通过对近年来姜黄素的相关文献资料进行归纳总结, 对姜黄素的体内代谢途径进行概括, 并对提高姜黄素疗效的相关策略及技术研究进行综述, 为姜黄素的进一步研究和开发提供参考。

关键词: 姜黄素; 递药系统; 纳米制剂; 固相分散体; 自微乳给药系统; 前体药; 姜黄素类似物

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)15-5315-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.030

Research progress on strategies and techniques for improving therapeutic effect of curcumin

CHEN Rong^{1,2}, YAN Ye^{1,2}, HE Zixuan^{1,2}, HUANG Xiaohong^{1,2}, LIN Zhaoyan^{1,2}

1. College of Animal Sciences, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China

2. University Key Laboratory for Integrated Chinese Traditional and Western Veterinary Medicine and Animal Healthcare in Fujian Province/Key Laboratory for Integrated Chinese Traditional Veterinary Medicine and Animal Healthcare in Fujian Province, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China

Abstract: Curcumin is a natural polyphenolic compound extracted from *Curcuma longa*, its medical value has been discovered for over 30 years. Curcumin could emerge great effect in anti-tumor, anti-inflammation, antioxidant, and other medical aspects in a small amount. Nevertheless, the therapeutical effect of curcumin remains to be improved due to the poor water solubility and low bioavailability. How to effectively improve the bioavailability and targeting of curcumin to meet the need of playing a more stable therapeutic or health function, is a key issue that researchers urgently need to solve. This article summarized the relevant literature on curcumin in recent years, combined with the *in vivo* metabolic process of curcumin, and reviewed the strategies and technologies on improving the therapeutical effect of curcumin, then providing reference for further research on the development of curcumin.

Key words: curcumin; administration system; nano formulations; solid phase dispersion; self-microemulsion drug delivery system; prodrug; curcumin analogue

姜黄是一种多年生草本姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 断面金黄, 有蜡样光泽, 香气独特, 味辛、苦, 广泛用于给食物添加颜色和风味, 被国家卫计委列入药食同源药材之列^[1]。姜黄喜温暖湿润的气候条件, 主要分布在亚洲热带和亚热带

地区, 在我国主产于四川、云南、贵州、广西、台湾、福建等地^[2]。姜黄素为姜黄中的有效成分, 具有抗炎^[3]、抗氧化^[4]、调节脂质代谢^[5]、抗肿瘤^[6]、抗纤维化^[7]、器官保护^[8]等功效。虽然姜黄素的药效得到了国内外的普遍认可, 但是其溶解性低、稳定性

收稿日期: 2024-02-01

基金项目: 2021 福建省科技厅重大专项专题项目 (2021NZ029008)

作者简介: 陈榕, 女, 博士研究生, 研究方向为兽医中药与动物保健。E-mail: 917562533@qq.com

*通信作者: 黄小红, 女, 教授, 博士生导师, 从事兽医中药与动物保健研究。E-mail: 984158392@qq.com

林昭妍, 女, 讲师, 从事兽医中药与动物保健研究。E-mail: Lynn_1209@qq.com

低和生物利用率低等缺点,限制了姜黄素的临床应用。目前,关于姜黄素的前沿研究提出了多种提升姜黄素疗效的策略及技术,如对姜黄素进行递药搭载^[9]、分子修饰^[10]、药物联用^[11]等,充分发挥姜黄素的优异药效。本文针对近年来的相关文献进行综述,为姜黄素进一步研究与开发提供参考。

1 姜黄素的体内代谢与局限性

1.1 结构特点

一般而言,姜黄素类化合物是姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素的混合物,这些物质具有相同的庚烷长链和双苯环结构,区别在于苯环上的甲氧基数目不同。在姜黄提取物中,姜黄素占 61.69%,去甲氧基姜黄素占 16.06%,双去甲氧基姜黄素占 12.32%^[12]。姜黄素分子中含有 α,β -不饱和二酮基,且在 2 个苯环上分别含有酚羟基和甲氧基^[13],酮-烯醇部分可与金属螯合,能够清除由金属离子产生的活性自由基,使姜黄素可以成为氢离子的供体或受体,这是姜黄素抗氧化、抗炎症、抗凋亡能力的来源^[14]。

1.2 稳定性

姜黄素在水中的溶解度小于 50 $\mu\text{mol/L}$ ^[15],但极易溶于有机溶剂^[16],其溶解度和稳定性与溶剂的种类和 pH 值相关。在高相对介电常数或极性的溶液中以 β -二羰基形式存在,在低相对介电常数的溶液如环己烷和四氯化碳中以烯醇形式存在。在姜黄素的 β -二酮链上存在分子内氢原子转移,导致其在溶剂中存在酮和烯醇互变异构的构象:在酸性和中性溶液中稳定存在,呈亮黄色;而在碱性条件下姜黄素无法保持稳定,分解反应的产物中四氢二阿魏酰甲烷会迅速形成缩合产物,呈现棕红色或棕褐色^[17]。姜黄素还是一种光敏性物质,将姜黄素溶于乙醇,在 24 h 强光照射后会被完全降解,溶液由黄色转变为无色^[18]。

1.3 体内代谢过程

生物制药分类系统按照水溶性和肠道渗透性将药品归为 4 类,而姜黄素因其水溶性差、通过胃肠上皮的渗透性可忽略不计的特点被归于第 4 类药物。虽然各种动物模型和临床试验都证实了姜黄素的安全性^[19-20],但过去 30 年来,与姜黄素吸收、分布、代谢和排泄相关的研究表明,血药浓度低、组织分布局限、转化速度快和代谢周期短等因素限制了其应用^[21]。姜黄素的最高口服耐受剂量可达 12 g/d,有报道指出,即使摄入姜黄素 10~12 g,人体

内姜黄素最高血浆浓度仍然低于 160 nmol/L^[22]。

目前临床姜黄素剂型主要为注射液及原料药,给药途径主要为 *po*、*iv* 及 *ip*。姜黄素在体内的吸收代谢及分布情况一直以来被广泛研究,研究对象包括小鼠、大鼠及人体(表 1)。绝大部分姜黄素未经小肠消化直接进入结肠部位,只有少量姜黄素可以被上皮细胞吸收,并在肝脏和血浆中分布。汪小珍^[40]对比了姜黄素不同给药方式在大鼠体内生物利用度的变化,结果显示 *ip* 姜黄素的生物利用度(35.07%)比 *ig* (4.13%) 更高,表明姜黄素在肠道内的吸收效率较低。

消化道以回肠-盲肠为分界点,口腔、胃、十二指肠、空肠和回肠通常被统称为上消化道,盲肠、结肠、直肠被称为下消化道。姜黄素在上消化道主要发生氧化、还原和共轭反应。氧化反应生成双环戊二酮衍生物,其有 2 种产生途径:(1)姜黄素发生自氧化,(2)通过脂肪氧化酶和环氧合酶的催化作用产生,母链上羟基的氢脱去并发生环化和氧合产生醌甲基,随后继续发生水合和重排反应,最终姜黄素转化成双环戊二酮衍生物。还原反应是姜黄素在上消化道中发生的更为普遍的反应,姜黄素结构中存在多个双键,可根据发生氧化双键的个数向二氢、六氢、八氢姜黄素转换^[41-42];姜黄素和其还原型代谢物易发生共轭反应,包括单葡萄糖醛酸共轭、单硫酸盐醛酸共轭及葡萄糖醛酸和硫酸盐醛酸混合共轭。葡萄糖醛酸共轭是主要的共轭形式,六氢姜黄素的葡萄糖醛酸共轭产物是姜黄素在体内外代谢的主要代谢物^[43]。

姜黄素经下消化道肠道菌群代谢所发生的反应包括甲基化、去甲基化、羟基化、去羟基化、还原和去甲氧基化等反应途径,而不同反应可以相互叠加,从而产生一些含量水平较低、结构更为复杂的次级代谢产物^[44-45]。在大鼠上的研究表明,*ig* 姜黄素大部分经由粪便形式排出体外,只有少量经肾脏随尿液排出^[46]。

1.4 吸收率差的原因

姜黄素吸收率差的原因主要有:(1)生物活性成分被小肠上皮细胞吸收前需先经过一层静态的胃肠壁水化层,然而姜黄素在水化层中的溶解度低,难以透过水化层被小肠上皮细胞吸收^[47];(2)肠道上皮表面的黏液层中含有带负电荷的糖蛋白、黏蛋白,这是一道高湿度的物理屏障,可以抑制姜黄素的扩散^[48],且肠上皮细胞的紧密连接限制了姜黄素

表 1 不同给药途径后姜黄素的体内分布水平

Table 1 Distribution levels of curcumin *in vivo* after different routes of administration

对象	给药方法	剂量	上消化道吸收分布量				文献
			血浆	肝脏	小肠	尿液	
人	口服	10 g	30 ng·mL ⁻¹ (1 h)				23
人	口服	1 774.2 mg	(0.5±0.1) ng·mL ⁻¹				24
人	口服	3.6 g	11.1 nmol·L ⁻¹				25
人	口服	8 g	22~41 ng·mL ⁻¹				26
人	口服	2 g·kg ⁻¹	0.006 ng·mL ⁻¹				27
大鼠	ig	50 μmol·kg ⁻¹	(91±5) ng·mL ⁻¹				28
大鼠	ig	1 g·kg ⁻¹				少量	75%
大鼠	ig	5 g·kg ⁻¹	(0.44±0.01) μg·mL ⁻¹	(0.499±0.200) μg·mL ⁻¹	(2.96±0.25) μg·mL ⁻¹		29
大鼠	ig	500 mg·kg ⁻¹		(330.04±3.74) ng·g ⁻¹			30
大鼠	iv	10 mg·kg ⁻¹	(0.36±0.05) μg·mL ⁻¹				31
大鼠	ig	500 mg·kg ⁻¹	(0.06±0.01) μg·mL ⁻¹				32
大鼠	ig	340 mg·kg ⁻¹	16.1 ng·g ⁻¹	3 671.8 ng·g ⁻¹	1.4 mg·g ⁻¹	2.0 ng·kg ⁻¹	32
大鼠	iv	2 mg·kg ⁻¹	6.6 μg·mL ⁻¹				33
大鼠	iv	10 mg·kg ⁻¹	(1 967.56±351.77) μg·L ⁻¹				34
小鼠	iv	25 mg·kg ⁻¹		125.72 μg·g ⁻¹			35
小鼠	iv	20 mg·kg ⁻¹		(18.50±4.99) mg·kg ⁻¹			36
小鼠	ip	1 g·kg ⁻¹	<5 μg·mL ⁻¹	<0.01%		65%~85%	37
小鼠	iv	100 mg·kg ⁻¹		6.40 μg·g ⁻¹			38
小鼠	ig	1.0 g·kg ⁻¹	0.22 μg·mL ⁻¹				39
小鼠	ip	0.1 g·kg ⁻¹	2.25 μg·mL ⁻¹				39

的吸收^[49]; (3) 胃酸、胆汁和各种消化酶构成的化学屏障引起姜黄素降解^[50]; (4) 姜黄素口服后可被细胞色素 P450 3A4 酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶等酶类快速代谢^[51], 使进入血液循环的姜黄素锐减; (5) P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是一种跨膜的 ATP 依赖性药物外排泵, 可限制多种药物的吸收^[52], 肠上皮细胞内的 P-gp 可将姜黄素从上皮细胞中排出到肠腔, 从而影响药物的吸收。因此, 姜黄素入血困难的瓶颈亟待突破^[53-54]。如何克服这些不利因素, 提高姜黄素的生物利用率, 从而更好地发挥其药理作用, 是近年来国内外研究者所关注的热点。

1.5 提高姜黄素疗效的方法

目前关于提高姜黄素药效的策略主要从 2 方面入手: (1) 提升生物利用度, 如对姜黄素结构进行改造, 与抑制姜黄素失活或增加其缓释性的其他药物联用等; (2) 改善姜黄素的体内分布, 增强药物靶向性, 如搭载高效的递药系统, 从而改变姜黄素的血清水平、组织分布、代谢和半衰期等。这些方法能够使姜黄素在不同的医学领域发挥更高疗效,

本文对上述方法的多项研究报道进行了归纳总结 (图 1), 为进一步的研究提供参考。

2 提升姜黄素的生物利用度

2.1 姜黄素固体分散体 (curcumin solid dispersion, CUR-SDs)

SDs 是药物以分子、胶体或超细粒子状态高度分散于惰性载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统, 可以使具有一定晶型的药物变为无定形, 从而提高药物的溶解性^[55], 该技术正好对应姜黄素难溶于水的特性, CUR-SDs 在抗肿瘤^[56]、抗炎^[57]、肝脏保护^[58]、胃肠道保护^[59]方面均有应用。

不同的制造工艺和基质对姜黄素的溶解度、生物利用度等具有不同的影响。共沉淀法、微波淬冷法、冷冻干燥法等为 SDs 常用的制备工艺^[60]。壳聚糖、聚乙二醇 6000、聚乙烯吡咯烷酮为常用基质, 其中聚乙烯吡咯烷酮应用更为广泛^[61], 随着材料科学的发展, 一些新材料和方法已经运用到固体分散体的制备中。热熔挤出技术 (hot-melt extrusion, HME) 是近年来用于制备 SDs 的新型技术, 其不使

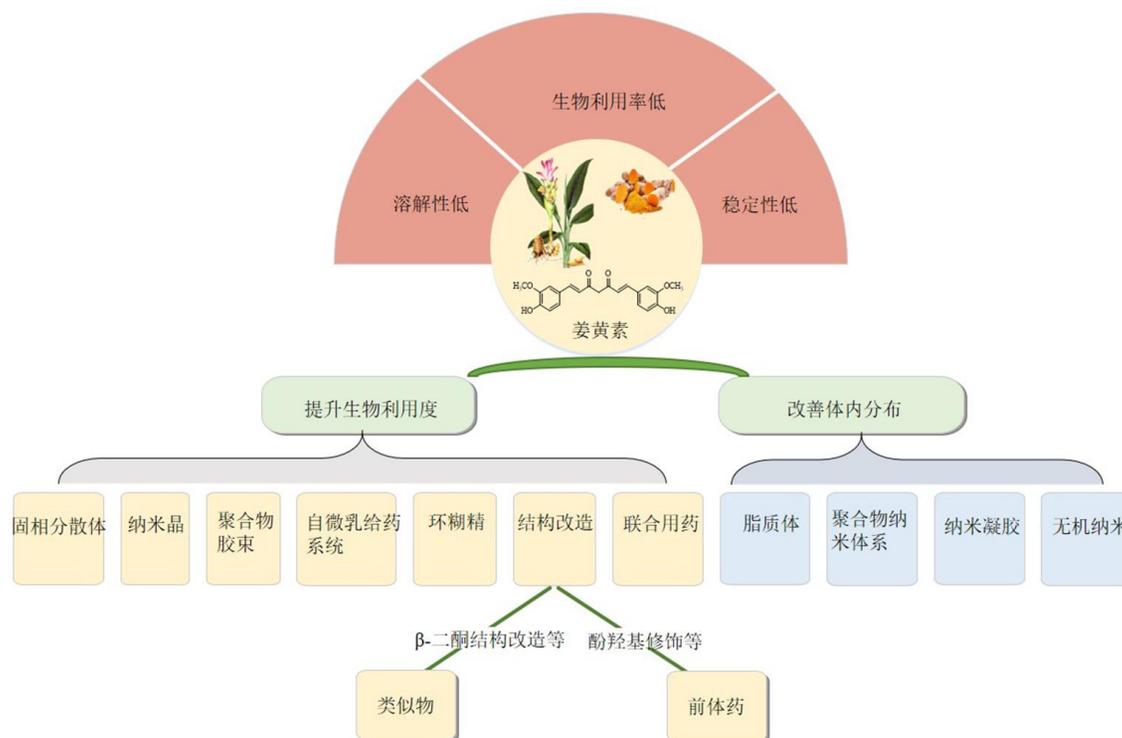


图1 提高姜黄素疗效的方法

Fig. 1 Methods to improve therapeutic effect of curcumin

用溶剂，药物分散效果好，但热熔挤出过程中存在加热的环节，而姜黄素的熔点较高，这为熔融法和HME制备热敏性CUR-SDs增加了难度。徐艳等^[62]利用载体聚丙烯酸树脂（eudragit epo, EPO）的增溶作用，同时筛选了制备工艺参数使姜黄素更易分散在载体中，所制备的CUR-EPO-SDs将姜黄素的饱和溶解度提高5倍，45 min溶出度提高1倍，克服了熔融法和HME制备CUR-SDs的劣势。

Kato等^[63]指出不同粒径的CUR-SDs对姜黄素生物利用度和抗炎活性不同，在大鼠模型中，ig姜黄素的生物利用度随着CUR-SDs粒径的减小而增加；而在iv姜黄素时，其血药浓度随着粒径的增加而增加，且较大粒径的CUR-SDs更能抑制姜黄素转为姜黄素葡糖苷酸的代谢过程，提示通过调节CUR-SDs的粒径可以控制姜黄素的代谢转化；另外，体外实验表明，小粒径的CUR-SDs会通过网格蛋白、小窝蛋白介导的内吞作用，提升小鼠单核巨噬细胞白血病RAW264.7细胞对姜黄素的吸收效率^[63]。

目前对于不同分散系统制备CUR-SDs的研究较多，但在外界环境改变或其他药物作用等多重影响之下，细胞或机体对CUR-SDs的摄取作用是否发生改变，及CUR-SDs在体内应用的生物安全性等方面研究报道较少，未来可开展多方向、多角度

研究。

2.2 姜黄素纳米晶

纳米晶是通过物理或化学的方法，将药物颗粒的粒径尺寸缩减到小于1 000 nm的纳米晶体，借助少量表面活性剂或高分子材料的稳定性形成的多分散体系，也称为纳米混悬液^[64]。纳米晶既可以作为最终产品，也可以作为一种中间体，进一步加工成口服制剂或注射剂。目前纳米晶的制备方法主要分为自上向下法、自下向上法和二者联用的组合技术，其中自上向下法里的介质研磨法由于操作简单、易于扩大生产且制得的纳米晶粒径分布窄等优点，是目前上市纳米晶药物最常用的制备方法^[65-66]。

彭一凡等^[67]优化姜黄素纳米晶处方工艺，制得的姜黄素纳米晶粒度和 ζ 电位均维持稳定，且研磨前后晶型无显著变化；将姜黄素制成200 nm的纳米晶可显著提高体外溶出速率和溶出度，其大鼠体内峰浓度和血浆药物浓度曲线下面积均显著提高，相对生物利用度可达461%。罗开沛等^[68]利用反溶剂沉淀法制备的姜黄素-水飞蓟宾共载纳米晶（curcumin and silybin co-loaded nanosuspension, CUR-Sil-Np）可分别将姜黄素和水飞蓟宾的体外累积溶出率从游离药物的23.3%和15.1%提高至82.7%和70.9%，且发现静电斥力是CUR-Sil-Np的

稳定机制之一。Wang 等^[69]制备了姜黄素纳米晶自稳定 Pickering 乳液的冻干粉,其疏松多孔的网络结构可以显著改善姜黄素在体内的累积释放,增加 RAW264.7 细胞和人结肠癌 Caco-2 细胞对其的摄取,显著抑制脂多糖和 γ 干扰素诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型和卵白蛋白诱导的小鼠哮喘模型中炎症因子的表达,具有治疗呼吸道炎症的潜力。

姜黄素纳米晶不仅可增加姜黄素的溶解度,还可改善姜黄素稳定性差和体内代谢快的问题。需要注意的是,注射用纳米晶存在物理稳定性问题,如颗粒沉降、聚集和晶型改变等,可能会影响药物的安全性和有效性。因此,需要选择合适的制备方法和稳定剂保证姜黄素纳米晶的疗效。

2.3 胶束

胶束是表面活性剂磷脂分子分散在液体中的聚集体形成的胶体悬浮液^[70]。将胶束作为姜黄素的包载材料,可以避免姜黄素直接与胃肠内容物接触,减少其在胃肠中的化学降解和代谢,在增溶的同时控制药物的释放^[71-72]。

与纳米混悬剂及水凝胶类相比,聚合物胶束 (polymeric micelles, PMs) 形式多样,运用范围更广^[73]。PMs 是一种自主装、纳米化 (5~100 nm) 结构,是指一类由两亲性高聚物在溶液中通过自组装形成的核-壳型结构或一定分子形状的分子聚集体,一端为亲水端,另一端为疏水端^[74]。其外壳结构决定了胶束的亲水性、粒子表面电荷及对其表面进行功能化修饰等作用^[75],且胶体外壳还能够提供一种“隐身”特性,使胶体不容易被网状内皮系统识别,增加药物在血液中的长循环时间^[76]。目前较实用的制备 PMs 的方法有:薄膜分散法、溶剂挥发法、透析法、直接溶解法等^[77-78]。近年来为了提升纳米颗粒的富集、释放效果,一些特殊响应型的 CUR-PMs 应运而生。如光响应型^[79]、pH 响应型^[80-81]、温度响应型^[82]、超声响应型^[83]、氧化还原响应型^[84]等,研究领域涉及抗菌、抗炎、抗肿瘤等。胶束还可以与其他制剂技术进行联用,如自胶束化固体分散体^[85]、环糊精聚合物胶束等^[86]。

2.4 自微乳给药系统 (self-microemulsion drug delivery system, SMEDDS)

微乳是具有纳米级小球的透明或微乳色光学各向同性乳液。尽管用于递药的微乳易于制造,且具有较高的物理稳定性,但所需的大量表面活性剂仍然是一个严重的限制。SMEDDS 是将药物溶于油

相、表面活性剂及助表面活性剂、少量水中形成的均相液体剂型,不同于纳米乳剂,其可以在水介质中自发地形成水包油型纳米乳,且生产耗能小^[87]。与固体分散体、脂质体和纳米颗粒等其他新型药物递送系统相比,SMEDDS 制作的简易性和放大作用是其特有的优势^[88]。

CUR-SMEDDS 具有巨大的比表面积,可增加姜黄素在黏膜上皮细胞中的溶解度和通透性,其低表面张力和高亲水性容易通过肠黏膜上层的水化层,直接接触肠黏膜上皮细胞,从而促进药物的吸收^[89-90]。此外,SMEDDS 中的表面活性剂可以有效抑制 P-gp 对姜黄素的外排作用,其中脂质成分可以促进肠道内乳糜颗粒的形成,促进药物淋巴循环,克服首过效应和肠道酶系统的代谢,在乳滴中的姜黄素也具有更好的稳定性,可以抵抗外部环境的不利影响,增加姜黄素的吸收和生物利用度^[91]。

近年来,针对 CUR-SMEDDS 的研究不断增加,研究层面也从单体药物转向了药物共载。韩华等^[92]筛选共载姜黄素/小檗碱的 SMEDDS (CUR/BER-SMEDDS),制成自微乳后,姜黄素在人工肠液、人工胃液中的累积溶出度均明显高于原料药。体外抗肿瘤实验结果显示 CUR/BER-SMEDDS 对人前列腺癌 PC-3 和 DU-145 细胞的半数抑制浓度均显著低于姜黄素、小檗碱单药。姜黄素自乳化纳米递药系统也出现了从单一的口服自微乳液到混悬剂、复乳片剂、微丸、滴丸等不同剂型的研究^[93]。

2.5 姜黄素环糊精包合物

环糊精是由一系列 6 (α -环糊精)、7 (β -环糊精) 或 8 (γ -环糊精) D-葡萄糖单体构成的环状低聚糖,以 α -1-4-糖苷键连接的水溶性环状低聚糖化合物,具有环状三维结构,形成“锥筒”状疏水空腔^[94],因其制备工艺简单、易于获取的优点,成为药物包合材料的研究热点^[95]。姜黄素分子极性较低、疏水性较大,而 β -环糊精是一个外部亲水、内部疏水的空腔结构,因此,将 β -环糊精作为姜黄素的递药载体具有化学结构上的优势,姜黄素分子能够自发进入 β -环糊精的空腔内^[96],通过自组装形成递药体系^[97]。但是由于 β -环糊精本身水溶性较差,单纯使用 β -环糊精作为姜黄素的载体,在效果上也不尽人意,因此,可通过在母体环糊精上键入合适的取代基,对环糊精的表面进行修饰,提高其在水中的溶解度^[98]。

近年来研究者探索了多种 β -环糊精衍生物对药物的递载,其中最为成熟的有 3 种:羧甲基- β -环糊

精、羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精^[99]。其中羟丙基- β -环糊精衍生物具有较高的溶解度和相对较高的包合能力，且对口服给药、iv、皮内注射，及非胃肠道给药都具有较好的耐受性^[100]，是美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）批准的可 iv 的第 1 个环糊精衍生物^[101]。以 β -环糊精及其衍生物作为基质制备的姜黄素递药载体在灭菌^[102]、调血脂^[103]、神经保护^[104]、抗肿瘤^[105]、眼病保护^[106]等方面均有研究。以 β -环糊精及其衍生物不仅增加了姜黄素的水溶性和稳定性，而且延长了姜黄素在胃肠内的停留时间^[107-108]，有效提高其生物利用度。

2.6 姜黄素的结构改造

2.6.1 姜黄素类似物 姜黄素类似物主要通过以下方法进行合成：改变 β -二酮结构、活泼亚甲基的取代、苯环的修饰、金属离子螯合、微生物代谢工程菌合成等^[109]。通过对姜黄素进行适当的结构改造或合成结构相似的类似物，以寻找稳定性、水溶性更好、生物利用度更高、活性更强的结构。

姜黄素在体内的代谢与其 β -二酮的结构有关。 β -二酮结构是导致姜黄素不稳定、代谢过快和生物利用度低的主要原因之一，因此对 β -二酮结构进行改造，不仅可以增加姜黄素稳定性，还可以显著改善其药理活性^[110]。改变 β -二酮结构的类姜黄素又包括单羰基姜黄素类似物和 β -二酮结构的取代，如把姜黄素的双羰基结构改造成五元氮杂环，在此基础上改变苯环上的取代基，或在杂环或碳链上添加取代基，最终得到一系列结构新颖的姜黄素类似物^[111-112]。Caldarelli 等^[113]通过改变两侧苯环上羟基和甲氧基的位置，获得了一系列结构非对称的姜黄素类似物，测定其体外活性，发现苯环取代基排布与姜黄素一致的类似物活性最高。Chakraborti 等^[114]不仅合成了带有吡唑环的姜黄素类似物，还合成了带有异恶唑环的化合物，由于 2 类化合物的结构相似，所以其在生物活性方面也与姜黄素极为相似，且表现出比姜黄素更强的自由基清除活性。姜黄素类似物具有较好的生物活性，但用于临床还任重道远，仍需要通过类器官或动物实验对所合成类似物的药动学和药效学及安全性进行探究。

2.6.2 姜黄素前体药 前体药是药理学上的无活性衍生物，通过生物转化或酶反应后得到活性药物。对姜黄素前体药的研究，常用的方法是将其结构式中的酚羟基进行修饰，包括形成酯、醚、脎和二硫

键等^[115]。Hirano-Kusuda 等^[116]合成了姜黄素的 *N,N*-二甲基氨基酸酯前体药，水溶性大于 200 mmol/L，且由微粒体酯酶裂解酯键后，可重新转化为姜黄素，且该前体药可显著性减弱脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞炎症。

姜黄素衍生物也可以设计为前体药形式，并通过与纳米递药系统进行搭载，实现综合提升姜黄素的口服生物利用度。Guo 等^[117]通过含有单个硫/二硫键/碳键的不同键合成了姜黄素衍生物 C210 的 3 种前体药，且只需极少量的磷脂-甲氧基聚乙二醇作为稳定剂就可以在水溶液中自组装形成具有高载药能力的纳米颗粒。其中单硫键-姜黄素衍生物纳米粒子对肿瘤细胞内氧化还原水平变化最敏感，对肿瘤细胞的毒性也最强；小鼠肿瘤模型中，该纳米粒表现出比 C210 或其他前药纳米粒子都更强的抗肿瘤活性。新型前体药自组装氧化还原响应纳米递送平台能够提高姜黄素衍生物 C210 的生物利用度和抗肿瘤活性，为姜黄素及其衍生物的进一步临床应用奠定了基础。

目前，对于姜黄素前体药的研究大多数处于发现和研究的早期阶段，姜黄素前体药的生物学评价大部分围绕体外抗肿瘤特性，近年来也出现了抗肝纤维化^[118]、抗炎^[119]、抗氧化^[120]、抗菌^[121]、调节肠道菌群^[122]等方面的研究。但姜黄素前体药在体内模型中可能缺乏生物活性，且一些姜黄素前体药需要在特定 pH 条件下才能释放药物，或是特定的酶或内源化合物来水解，由于酯酶的类型和底物存在特异性，应当在姜黄素前体药的临床前研究中确定前体药的作用条件和酯酶的种类。此外，体外研究仅测定前体药的理化性质，尚未进行血浆和肝组织代谢稳定性、代谢物测定、血浆蛋白结合、酶诱导/抑制等的研究，因此，有必要加强姜黄素前体药的临床前开发，以预测机体药动学、药效学、服用剂量和药物相互作用等^[123]。

2.7 联合用药

药物的联合疗法是指同时应用 2 种或 2 种以上的药物，利用药物间的协同作用，达到更好的治疗预期。协同作用可能通过二者（或多者）药物的直接相互作用引起，也可能通过一系列的体内反应过程达成，如具有不同分子机制的药物联用来放大疗效，或一种药物改变另一种药物的体内代谢过程等。

姜黄素具有用于联合疗法的潜力^[124-125]，利用一些植物提取物或中药单体，如胡椒碱、槲皮素、

水飞蓟宾、白藜芦醇、黄芩苷等和姜黄素联用，可通过调节代谢酶和肠道吸收等提高姜黄素的生物利用度，从而增加治疗效果。目前关于姜黄素与其他药物联用的研究涉及抗肿瘤^[126]、抗炎^[127]、调脂^[128]、神经保护^[129]等方面。

胡椒碱是目前被认为最好的姜黄素生物功能放大器，具有良好的配伍特性。Jantarat 等^[130]研究胡椒碱在姜黄素透皮给药系统中的影响时指出，含有 7.41%胡椒碱的复合膜可使姜黄素的渗透率提高约 1.89 倍。目前关于胡椒碱增加姜黄素药理作用的机制主要涉及 2 个方面：抑制转运蛋白 P-gp；抑制药物转运酶（如细胞色素 P450、非微粒体酶、葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶、磺基转移酶和乙酰基转移酶等）^[11,131]。胡椒碱还具有改变肠道刷状缘超微结构^[132]，刺激小肠黏膜中甘氨酸-甘氨酸二肽酶、亮氨酸氨基肽酶、g-谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶等刷状缘膜酶活性^[133]的作用，但此作用与其提升姜黄素生物利用度间的关系还有待厘清。

联合用药可提高姜黄素的生物利用度，但姜黄素的体内半衰期短仍是待解决的问题，需要寻找更加优质的用药途径。因此将姜黄素与其他植物提取物共同装载于纳米载体、脂质体、自微乳等载体中^[134]，研制

更具备安全性和靶向性的复方姜黄素制剂是未来进一步提高姜黄素药理作用的研究趋势。

3 改善姜黄素在体内的分布

除改善生物利用度外，改变姜黄素的体内分布，增强其靶向性也是提升姜黄素疗效的有效手段。姜黄素靶向剂型大致可以分为 3 类：被动靶向、主动靶向、物理化学靶向。被动靶向是根据载体的粒径和表面性质（电荷、疏水性、表面张力）决定药物体内靶向分布；主动靶向是根据配体-受体、抗原-抗体结合原理制备的药物载体，具有专一性和更好的生物相容性；物理化学靶向则是一些特殊材料，如 pH 敏感性材料、特异性小分子、磁性纳米材料等制剂，利用其特殊性质在靶向运载方面显示出巨大优势^[135-136]。其中，纳米材料具有非常小的粒径，可携带药物在细胞内释放，具有靶向和缓控释放双重效果，且能够减少胃肠道环境对姜黄素带来的破坏与影响，有效提高药物的递送效率^[137]。不同的递药系统各具特色与优缺点（表 2），是近年来的研究热点。

3.1 姜黄素脂质体

脂质体是一种包含磷脂双分子层结构的药物递送系统，主要由具有亲水特性头部和疏水特性尾部的两性分子形成的人工膜。当两性分子如磷脂和鞘

表 2 姜黄素不同递药载体的比较

Table 2 Comparison of different delivery carriers of curcumin

剂型/制剂	制备技术	优点	缺点
脂质体	薄膜超声分散法、冻融法、乙醇注入法	改善药物溶解度、降低溶血风险、具有两亲性、良好的生物相容性和生物安全性、具有增强渗透滞留效应	缺乏特异性和选择性、药物渗漏、脂质的氧化水解、粒子聚集等会造成脂质体结构上出现改变，导致其性能下降
环糊精包合物	饱和水溶液法、研磨法、超声法、冷冻干燥法、喷雾干燥法	防止挥发性药物成分逸失、使液体药物粉末化、减少药物胃肠道刺激性、掩盖药物不良气味、毒性低	酸性条件下不稳定、受药物分子大小及形状的限制、环糊精自身溶解度较低、分解后在体内的环糊精转化为葡萄糖不宜糖尿病患者使用
胶束等聚合物纳米体系	乳液聚合法、悬浮聚合法、分散聚合法、两步复合法、自组合法、物理诱导和模板辅助法	粒径小、具有良好成囊/成膜性能、可生物降解、较好的生物相容性	复合材料的性能需要精准调控
纳米凝胶	聚合物前驱体自组合法、非均相单体聚合法	水凝胶和纳米粒子的双重特性、具有生物相容性且可生物降解性、粒径可调控性、载药量大、靶向性、表面可修饰，提高在体内含量和循环时间	制备过程中添加的如表面活性剂和稳定剂具有一定毒性、聚合物治疗药物的毒性及聚合物生物降解性的研究还不够深入
功能化无机纳米材料	真空物理吸附法、 π - π 堆积作用法、 β -环糊精嵌插法	制备简便、价格低廉、易修饰、表面积大、吸附能力强、生物相容性好	分子水平分析纳米材料的作用机制不够深入、活体中的毒性考察、代谢情况及纳米材料的长期生物毒性等仍需要进一步研究探讨

脂分散于水相时,分子的疏水尾部倾向于聚集在一起,避开水相,而亲水头部暴露在水相,形成具有双分子层结构的封闭囊泡,因此脂质体有利于改善难溶性药物的溶解度^[138]。其另一个特点是具有缓释作用,在肿瘤部位也具有较好的增强渗透滞留效应^[139],这种缓释作用能够明显改善药物的疗效,降低药物的毒性。脂质体还具有显著的包封能力,对于两性药物具有保护作用:脂质体可以将水溶性药物包裹在双分子层内部,保护其不受外界环境影响;脂溶性药物则被包裹在磷脂双分子层内,作为双分子层的一部分进入体内。传统脂质体缺乏特异性和选择性,可以在各种富含网状内皮细胞的组织中发挥作用,而作用范围过大会使药物的潜在不良反应随之增加^[140],因此研究针对性更强、更具靶向性的脂质体是提升姜黄素生物利用度的重要方向。

转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)是常见的与靶向给药相关的生物受体。TfR分布范围广,尤其是在增殖力强和代谢快的细胞表面呈现出高表达状态。Tf与肿瘤细胞表面TfR的亲合力是正常细胞表面的10~100倍,故将Tf作为靶向功能基团与脂质体相连,可有效实现抗肿瘤的靶向治疗作用^[141]。赵志刚等^[142]构建Tf-姜黄素纳米粒子,该纳米体系在有效增溶的同时,还可显著降低溶血风险。季珂等^[143]制备的Tf修饰的姜黄素脂质体,与非靶向姜黄素脂质体相比具有更高的平均包封率与载药量,相比于游离姜黄素具有一定缓释效果;细胞活力实验显示Tf修饰的姜黄素脂质体对DU-145细胞的抑制作用显著高于游离姜黄素。

作为重要的肿瘤标志物之一,在肿瘤上过度表达的叶酸受体(folic acid receptor, FAR)也可以作为脂质体的靶向功能基团。叶酸修饰的纳米载体可通过FAR介导的内吞作用来提高细胞对抗癌药物的摄取,从而靶向抗肿瘤。Wang等^[144]开发了新型叶酸修饰的姜黄素脂质体,在4或25℃可以稳定保存,能够成功靶向人宫颈癌HeLa细胞的FAR,促进HeLa细胞对姜黄素的摄取,对HeLa细胞具有良好的抗增殖作用。pH敏感性材料也可以与叶酸联合修饰姜黄素构建双重靶向制剂,刘小芳等^[145]用叶酸偶联壳聚糖作为高分子材料,对姜黄素-pH敏感脂质体进行包覆,制得的新型叶酸偶联壳聚糖-姜黄素-pH敏感脂质体,在不同pH释放介质中提升了姜黄素的48h累积释放率,对人乳腺癌MCF-7细胞和人肺癌A549细胞具有较强的增殖抑制作用。

赋予脂质体pH敏感性能,不仅避免了脂质体过早释药,也降低了药物对正常组织的不良反应。

除TfR与FAR外,还存在其他受体配体-受体靶向(脂蛋白受体、细胞因子受体、凝集素受体)、特异抗原靶向、特异性小分子靶向、特殊材料(温感或磁性)等靶向的脂质体。心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I),仅在心脏损伤时才会特异性表达,是心肌梗死的黄金标准标志物。扈丹丹等^[146]将抗cTn I抗体偶联的磷脂衍生物嵌入到姜黄素脂质体,体内结果显示,所制备的复合体可以有效地靶向缺血心肌,显著提高心肌梗死大鼠的治疗效果。Wang等^[147]将能与高亲和上皮细胞黏附分子特异性结合的抗微生物肽-1(epinecidin-1, Epi-1),通过酰胺化反应与磷脂聚乙二醇活性酯共轭修饰于表阿霉素/姜黄素脂质体的表面,经Epi-1修饰的表阿霉素/姜黄素脂质体对人卵巢癌SKOV3细胞的抑制效果强于未修饰脂质体,增强了药物对细胞的相容性和主动靶向性。Zhao等^[148]利用聚乙二醇长链的“隐藏作用”,将狂犬病毒糖蛋白的衍生肽修饰姜黄素脂质体,制备了具有脑靶向作用的长循环姜黄素脂质体,这种修饰可减少血浆蛋白与脂质体的相互作用,避免脂质体被网状内皮系统吞噬,延长其在体内的循环时间。黄威^[149]以磁性 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 异质体纳米管作为负载姜黄素的载体,用脂质体对材料进行包封,构建出新型磁性智能药物释放系统,该系统具备pH敏感性和缓释的特点,磁性纳米复合物中姜黄素的有效浓度及胶体稳定性均可有效维持5d;该纳米复合物可引发乳腺癌细胞产生氧化应激,诱导肿瘤细胞凋亡,且具有良好的生物相容性和生物安全性,具有临床应用潜力。

具有靶向作用的姜黄素纳米脂质体可有效改善姜黄素溶解度低的问题,并显著改善其体内分布,具备良好的应用前景。目前的研究主要集中于对姜黄素的递药靶向性、溶解度、缓释性的提升,距离实际临床应用尚有一定距离,靶向制剂在人体内的生物相容性、不良反应、代谢过程还需要进一步研究。根据姜黄素的理化、药理学特性,及靶标组织的差异,依据不同的靶向机制,设计多重靶向的姜黄素脂质体,且对其药动学和药理作用机制进行进一步研究和完善,是未来姜黄素靶向脂质体相关的研究重点之一。

3.2 姜黄素聚合物纳米体系

由天然或合成高分子材料制备的聚合物纳米粒

子具有来源广泛、粒径小、可生物降解、较好的生物相容性等优势,以其独特的特性占据着姜黄素新型递药系统开发的中坚地位。用于药物传递的聚合物纳米粒子通常是由具有疏水结构的嵌段共聚物和亲水结构域自组装而成^[150]。目前关于姜黄素聚合物的研究材料主要包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)^[151]、壳聚糖^[152]、蛋白质^[153]、多糖^[154]、海藻酸钠^[155]和果胶^[156]等。其中蛋白质-多糖复合、海藻酸钠、果胶纳米颗粒则在食品工程中应用更为广泛,主要用于包埋、保护和递送食品功能性成分。

PLGA 由乳酸和羟基乙酸单体按所需比例聚合而成,具有良好的生物相容性和成囊、成膜性能且无毒,获得了 FDA 的认证,被广泛用于药物递送领域^[157]。黄华婷等^[158]制备了平均粒径为 (224.10±7.06) nm 的姜黄素和 IR780 碘化物的 PLGA 纳米粒,该纳米粒能够被人肝癌 HepG2 细胞有效摄取,经 808 nm 激光照射后产生光热效应,发挥化疗-光热联合抗肿瘤作用。席宁等^[159]利用 3-苯羧基-三苯基溴化磷 (3-carboxypropyl-triphenylphosphonium bromide, TPP) 的线粒体靶向性,制备了姜黄素-TPP-聚乙二醇-PLGA 共聚物,能将药物的半衰期延长 3 倍,生物利用度提高 4 倍,并且具有良好的线粒体靶向功能。基于 PLGA 已被认证的生物安全性,与其相关的姜黄素纳米聚合物相比于其他前沿药物更具临床研究潜力。除抗肿瘤领域外,其在抗氧化、抗炎、调整脂质代谢、抗菌等领域的应用也十分可期。

壳聚糖是唯一的天然阳离子动物性多糖^[160],可以和表面带有负电荷的姜黄素通过乳液法在离子盐诱导和静电作用的条件下形成纳米颗粒^[161]。Castellano 等^[162]采用静电纺丝法制备了具有良好的热稳定性及透气性的姜黄素-复合壳聚糖-胶原纳米纤维垫,延长了姜黄素的释药时长,改善角质形成细胞和成纤维细胞在所制纤维垫贴片中附着和存活/增殖率,并有效增强抑菌能力。

目前,姜黄素聚合物的研究较为热门,且囊括了多种材料的聚合,研究者不仅聚焦于不同生物功能的材料,也兼顾聚合材料的安全性,但目前适用于临床的有效聚合物还较少,未来的研究应着眼于验证姜黄素聚合物的临床有效性与安全性,致力于推动姜黄素聚合物研究的临床转化。

3.3 姜黄素纳米凝胶

纳米凝胶是一种理想的递药载体,具有水凝胶

和纳米粒子的双重特性。纳米凝胶在结构上具有羟基、羧基、磺基等亲水性官能基团,具有较高的生物相容性、溶胀性和负载能力。常见的姜黄素纳米凝胶制备方法有 2 种:基于物理相互作用的聚合物前驱体自组装聚合法,及基于化学交联反应的非均相单体聚合法^[163]。相对于其他纳米材料,纳米凝胶作为药物载体具有提高药物稳定性、减缓药物降解、增强药物溶解性和改善药动学、可控释放等优势,同时可复合其他生物活性物质,进一步放大疗效,这也使纳米凝胶被认为是理想的姜黄素输送载体之一^[164]。姜黄素纳米凝胶的应用领域十分广泛,在抗肿瘤^[165]、抗炎^[166]、伤口敷料^[167]、眼科^[168]方面均有应用。

张晨等^[169]将优化后的姜黄素纳米乳加至复合了泊洛沙姆 188、407 的凝胶基质中,制备出姜黄素纳米乳温敏水凝胶,在大鼠离体皮肤模型中可以显著提升姜黄素的 24 h 累积透过量 and 稳态透皮速率。值得一提的是,在 2,4-二硝基氯苯建立的慢性湿疹小鼠模型中,纳米乳温敏水凝胶与市售地塞米松治疗效果无显著差异,此产品有望替代激素类药物成为新型皮炎治疗药物。

目前,姜黄素纳米凝胶在不同生物医学领域的应用研究仍处于起步阶段,其体内研究和临床试验有限,在未来同样需要对姜黄素纳米凝胶的代谢途径、药动学、降解动力学、药理和毒理作用进行进一步的研究。值得一提的是,将靶向技术与纳米凝胶结合是进一步的研究趋势,不仅可以控制药物在特定位置释放,还可将其设计为 pH 值、氧化还原、光和温度敏感等形式,使具有多种药效的姜黄素发挥最大临床应用,更好地满足更多样化的实际需求。

3.4 姜黄素功能化无机纳米材料

无机纳米颗粒包括纳米大小的量子点、磷酸锰纳米颗粒、贵金属、碳纳米管和磁性纳米颗粒等,在催化、传感、环境、医学等领域扮演重要角色,具有与尺寸相关的物理特性,还具有良好的抗微生物性和贮藏性能^[170],如银纳米材料具有广谱抑制病原微生物的特性,而氧化石墨烯具有制备简便、价格低廉、易修饰、表面积大等优点^[171]。杨晓溪^[172]利用这 2 种无机纳米材料,分别制备了姜黄素包被的银纳米颗粒及功能化石墨烯负载姜黄素的复合材料,前者对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的耐药菌株具有良好的抗菌效果,最小抑菌浓度达到 0.016 nmol/L;而经过磺酸基功能化的石墨烯负载姜黄素复合物有

模拟细胞膜上的硫酸肝素糖蛋白的作用,可高效地负载姜黄素进入细胞,抑制呼吸道合胞病毒的复制和出胞过程,发挥抗病毒作用。这2种姜黄素功能化无机纳米材料拓宽了纳米材料在生物医学领域的应用,有望发展成新型抑菌剂和抗病毒制剂。

埃洛石纳米管(halloysite nanotubes, HNTs)是一种具有独特中空管状结构的天然无机纳米材料,具有吸附能力强、生物相容性好及易于表面修饰等优势^[173]。王寒剑等^[174]通过HNTs表面接枝叶酸,再通过真空物理吸附的方法负载姜黄素,增强了FAR过表达MCF-7细胞的放射增敏性,经过该制剂的联合放疗对小鼠肿瘤生长抑制率达56.75%。此研究有效降低了姜黄素的实验浓度并且避免了使用有机溶剂带来的生物毒性,为姜黄素在肿瘤放疗增敏中的应用提供了一种新思路。

微生物体系合成的无机纳米材料具有环境友好、成本低廉、生物相容性好等优点,正成为纳米材料科学的一个重要研究领域^[170]。然而,尽管姜黄素无机纳米颗粒具有各种重要应用的潜力,但在分子水平分析纳米材料的作用机制还不够深入和透彻,在活体中的毒性考察及代谢情况及纳米材料的长期生物毒性方面仍需要进一步研究探讨。

姜黄素纳米制剂的应用还存在一些问题亟待解决,如姜黄素与纳米载体的结合可能不够牢固,导致载体材料不适当的持续释放或体内降解不足;纳米粒子的小粒径导致其较容易进入细胞膜及生物屏障,存在健康风险;基于物理化学性质和非生物渗透模型的体外吸收模型并不能够完全模拟机体对于姜黄素纳米制剂的摄取与代谢过程,将其用于临床之前,仍需要大量实验对其安全性与毒性进行评估。

4 结语与展望

姜黄素优异的生物学活性已经得到了确证,更充分发挥其疗效是近年来的研究热点。研究者从提高其生物利用度和改善其体内分布2个方面提出了多种策略,并取得了一定的进展。值得一提的是,复合不同的制剂/递药技术,如pH响应型的胶束体系、特异性受体搭载的脂质体、药物联用配合递药系统等,是进一步提升姜黄素疗效的新方向。目前新型姜黄素制剂被广泛用于抗肿瘤、抗炎、抗氧化的研究中,但对其发挥作用机制的报道尚少,而剂型的改变是有可能改变药物的体内代谢和作用机制的,未来应对此进行进一步探究和验证。同时,新策略通常存在一定的实际问题,如新产品稳定性较

差、费用昂贵、体内代谢过程难以掌控等。因此,仍需通过进一步的试验寻求兼顾药效、安全性与稳定性,同时可广泛应用于临床的姜黄素新产品。

综上,多种新策略和新技术能够有效提升姜黄素的生物利用度和改善体内分布,有望增加姜黄素的临床适用性,但其增效的具体机制、新剂型的体内代谢过程及安全性还需进一步的研究完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 264.
- [2] 郭芳, 顾哲, 贾训利, 等. 药用植物姜黄的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2022, 50(16): 14-19.
- [3] 李宏龙, 王明明, 金子恒, 等. 基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2172-2178.
- [4] Chuysinuan P, Pengsuk C, Lirdpramongkol K, et al. Turmeric herb extract-incorporated biopolymer dressings with beneficial antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory properties for wound healing [J]. *Polymers*, 2023, 15(5): 1090.
- [5] Kasprzak-Drozd K, Oniszczyk T, Gancarz M, et al. Curcumin and weight loss: Does it work? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 639.
- [6] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1440-1445.
- [7] 赵利灿, 聂雨, 徐禹, 等. 姜黄素防治急性胰腺炎的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1266-1271.
- [8] 阿文丽, 张衡颀, 胡吉蕾, 等. 姜黄素高热环境下器官保护作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2362-2367.
- [9] Afzal O, Yusuf M, Ahsan M J, et al. Chemical modification of curcumin into its semi-synthetic analogs bearing pyrimidinone moiety as anticancer agents [J]. *Plants*, 2022, 11(20): 2737.
- [10] Racz L Z, Racz C P, Pop L C, et al. Strategies for improving bioavailability, bioactivity, and physical-chemical behavior of curcumin [J]. *Molecules*, 2022, 27(20): 6854.
- [11] 鲍宁, 陈子超, 赵春芹, 等. 黄芪-莪术药对及其活性成分抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5101-5111.
- [12] 史晶晶, 冯素香, 郝蕊, 等. 姜黄提取物中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量测定 [J]. 中医学报, 2015, 30(6): 853-855.
- [13] Sanaei M J, Shirzad H, Soltani A, et al. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 expression is associated

- with the risk of gastritis and peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(1): 43-54.
- [14] Gupta S C, Prasad S, Kim J H, *et al.* Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies [J]. *Nat Prod Rep*, 2011, 28(12): 1937-1955.
- [15] Mohanty C, Das M, Sahoo S K. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(11): 1347-1364.
- [16] 聂思焱, 聂会军, 程兰, 等. 姜黄素的化学成分分析及药理作用研究进展 [J]. 特产研究, 2023, 45(2): 169-174.
- [17] 石立旺, 张楠, 杜超, 等. 氨基叔丁酯基八甘醇的制备及改善姜黄素溶解性 [J]. 石油化工, 2023, 52(12): 1669-1675.
- [18] 陶慧, 余楚钦, 黄劲恒, 等. 姜黄素的增溶及稳定性研究 [J]. 食品与发酵工业, 2016, 42(8): 160-165.
- [19] 程振田, 袁祥萍, 戴晓莉, 等. 姜黄素在动物体内的安全性研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(36): 3-4.
- [20] 李然, 刘晓红, 孔天, 等. 姜黄素的安全性毒理学评价 [J]. 卫生研究, 2011, 40(6): 747-749.
- [21] 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.
- [22] Bhatt H D, McClain S A, Lee H M, *et al.* The maximum-tolerated dose and pharmacokinetics of a novel chemically modified curcumin in rats [J]. *J Exp Pharmacol*, 2022, 14: 73-85.
- [23] Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2147.
- [24] Purpura M, Lowery R P, Wilson J M, *et al.* Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(3): 929-938.
- [25] Cheng A L, Hsu C H, Lin J K, *et al.* Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(4B): 2895-2900.
- [26] Dhillon N, Aggarwal B B, Newman R A, *et al.* Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4491-4499.
- [27] Shoba G, Joy D, Joseph T, *et al.* Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers [J]. *Planta Med*, 1998, 64(4): 353-356.
- [28] 程继, 赵华才, 王志刚, 等. 高效液相色谱-质谱联用法测定姜黄素在大鼠体内的分布 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(6): 991-995.
- [29] Wahlström B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat [J]. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1978, 43(2): 86-92.
- [30] 张一唱, 龚元, 方慧琼, 等. 姜黄胶囊中姜黄素在大鼠体内药动学和组织分布 [J]. 中国药师, 2018, 21(1): 65-68.
- [31] 李娇, 阮志国, 李江, 等. 引经药柴胡对姜黄素在大鼠体内组织分布的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(14): 1-7.
- [32] 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 Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 853(1/2): 183-189.
- [33] Marczylo T H, Steward W P, Gescher A J. Rapid analysis of curcumin and curcumin metabolites in rat biomatrices using a novel ultraperformance liquid chromatography (UPLC) method [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(3): 797-803.
- [34] Sun J B, Bi C, Chan H M, *et al.* Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged *in vitro* antitumour activity, cellular uptake and improved *in vivo* bioavailability [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 111: 367-375.
- [35] 童俊, 王俊俊, 陈勇. 麝香酮对姜黄素在大鼠体内药动学及脑分布的影响 [J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2018, 40(6): 609-614.
- [36] 俞婷婷, 郑英, 丁志山, 等. 新型姜黄素纳米粒在小鼠体内组织分布的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(3): 261-268.
- [37] 余学进. 姜黄素及代谢物在小鼠体内的药代动力学及组织分布研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2016.
- [38] 温彩霞, 许建华, 黄秀旺, 等. 姜黄素在荷瘤小鼠体内各组织的分布及药物动力学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3): 219-221.
- [39] Pan M H, Huang T M, Lin J K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(4): 486-494.
- [40] 汪小珍. 姜黄素在大鼠体内生物利用度研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2011.
- [41] 张立康, 汪小珍, 李婉姝, 等. 姜黄素在大鼠体内药代动力学和生物利用度研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10): 1458-1462.
- [42] Pandey A, Chaturvedi M, Mishra S, *et al.* Reductive metabolites of curcumin and their therapeutic effects [J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05469.
- [43] Asai A, Miyazawa T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate

- conjugates in rat plasma [J]. *Life Sci*, 2000, 67(23): 2785-2793.
- [44] 冯生光. 姜黄素的稳定性、降解产物及大鼠粪便中代谢产物研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [45] Xu J, Qian D W, Jiang S, *et al.* Application of ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry to determine the metabolites of orientin produced by human intestinal bacteria [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 944: 123-127.
- [46] 赵雨鑫, 孔凡博, 孙艺洋, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠脂质代谢的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(22): 5562-5565.
- [47] 郑杰耿. 纳米乳液搭载姜黄素衍生物提高生物可接受度的研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [48] 王浩楠, 邱哲瀚, 田文妮, 等. 姜黄素体内吸收代谢及与肠道菌群互作研究进展 [J]. *中国食品学报*, 2023, 23(2): 353-364.
- [49] Antunes F, Andrade F, Ferreira D, *et al.* Models to predict intestinal absorption of therapeutic peptides and proteins [J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(1): 4-20.
- [50] Dong Q G, Zhang Y, Wang M S, *et al.* Improvement of enzymatic stability and intestinal permeability of deuterohemin-peptide conjugates by specific multi-site N-methylation [J]. *Amino Acids*, 2012, 43(6): 2431-2441.
- [51] Bansal S S, Goel M, Aqil F, *et al.* Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention [J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(8): 1158-1171.
- [52] 孙强, 何曼, 张梦, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 603-612.
- [53] Chan L M S, Lowes S, Hirst B H. The ABCs of drug transport in intestine and liver: Efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 21(1): 25-51.
- [54] Xie X X, Tao Q, Zou Y N, *et al.* PLGA nanoparticles improve the oral bioavailability of curcumin in rats: Characterizations and mechanisms [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(17): 9280-9289.
- [55] 包海蓉, 陈百科. 固体分散体的制备及其在保健食品中的应用 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(16): 397-403.
- [56] Park S B, Joo Y H, Kim H, *et al.* Biodegradation-tunable mesoporous silica nanorods for controlled drug delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 50: 64-73.
- [57] Zhang J Y, Shi X B, Tao W. Curcumin amorphous solid dispersions benefit from hydroxypropyl methylcellulose E50 to perform enhanced anti-inflammatory effects [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 252: 126507.
- [58] 俞媛洁, 谭诗云. 姜黄素对非酒精性脂肪性肝病的作用研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(10): 1107-1109.
- [59] 陈鹏, 唐进先, 吴冬寒. 胃溃疡患者应用质子泵抑制剂的远期风险研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(9): 615-617.
- [60] 任莉莉, 陈静, 李先君, 等. 姜黄素固体分散体高效制备工艺优选 [J]. *食品与药品*, 2022, 24(4): 300-303.
- [61] 刘曙玮, 邓月义. 姜黄素固体分散体研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(9): 1345-1348.
- [62] 徐艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 热熔挤出技术制备热敏性姜黄素固体分散体的研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4014-4021.
- [63] Kato C, Itaya-Takahashi M, Miyazawa T, *et al.* Effects of particle size of curcumin solid dispersions on bioavailability and anti-inflammatory activities [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 724.
- [64] 王远苹. 姜黄素纳晶复方胶囊的制备及生物利用度考察 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [65] 岳鹏飞, 刘阳, 谢锦, 等. 药物纳米晶体制备技术30年发展回顾与展望 [J]. *药科学报*, 2018, 53(4): 529-537.
- [66] 张军. 基于微流控技术制备姜黄素纳米晶及其口服生物利用度研究 [D]. 大理: 大理大学, 2022.
- [67] 彭一凡, 王增明, 王荣荣, 等. 姜黄素口服纳米晶胶囊的制备及体内外评价 [J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(2): 211-218.
- [68] 罗开沛, 严春梅, 杨露, 等. 以甘草酸为稳定剂的姜黄素-水飞蓟宾共载纳米混悬剂的制备及体外评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 4823-4831.
- [69] Wang X L, Liao Z G, Zhao G W, *et al.* Curcumin nanocrystals self-stabilized Pickering emulsion freeze-dried powder: Development, characterization, and suppression of airway inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 245: 125493.
- [70] Paul B K, Moulik S P. Microemulsions: An overview [J]. *J Dispers Sci Technol*, 1997, 18(4): 301-367.
- [71] Narang A S, Delmarre D, Gao D C. Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions [J]. *Int J Pharm*, 2007, 345(1/2): 9-25.
- [72] Tima S, Okonogi S, Ampasavate C, *et al.* FLT3-specific curcumin micelles enhance activity of curcumin on FLT3-ITD overexpressing MV4-11 leukemic cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(3): 498-505.
- [73] 冀素平. 姜黄素聚合物胶束的制备及体外抗乳腺癌细胞活性研究 [D]. 湛江: 广东医科大学, 2019.
- [74] Misra R, Acharya S, Sahoo S K. Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(19/20): 842-850.
- [75] Kishimura A, Liamsuwan S, Matsuda H, *et al.* pH-

- dependent permeability change and reversible structural transition of PEGylated polyion complex vesicles (PICsomes) in aqueous media [J]. *Soft Matter*, 2009, 5(3): 529-532.
- [76] Qiu N, Du X Y, Ji J B, *et al.* A review of stimuli-responsive polymeric micelles for tumor-targeted delivery of curcumin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(6): 839-856.
- [77] La S B, Okano T, Kataoka K. Preparation and characterization of the micelle-forming polymeric drug indomethacin-incorporated poly(ethylene oxide)-poly(β -benzyl *L*-aspartate) block copolymer micelles [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(1): 85-90.
- [78] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. Micelles self-assembled from poly(ethylene oxide)-block-poly(*N*-hexyl stearate *L*-aspartamide) by a solvent evaporation method: Effect on the solubilization and haemolytic activity of amphotericin B [J]. *J Control Release*, 2001, 77(1/2): 155-160.
- [79] 曹茜楠, 杨丽军, 肖萌, 等. 利用负载吡啶菁绿/姜黄素的聚合物胶束进行光热-化学联合抗菌可行性研究 [J]. *生物医学工程与临床*, 2022, 26(4): 399-406.
- [80] Qian T B, Li Z X, Shang L J, *et al.* pH/temperature responsive curcumin-loaded micelle nanoparticles promote functional repair after spinal cord injury in rats via modulation of inflammation [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2023, 20(6): 879-892.
- [81] Rashidzadeh H, Rezaei S J T, Zamani S, *et al.* pH-sensitive curcumin conjugated micelles for tumor triggered drug delivery [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, 32(3): 320-336.
- [82] 寇宗亮, 关欣, 蓝丽红, 等. 温度敏感型淀粉基聚合物载体的制备、表征及性能分析 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(11): 72-78.
- [83] 吴鹏英. 超声响应型聚合物胶束靶向递送姜黄素抑制乳腺癌增殖研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- [84] 王济, 党婷婷, 赵慧雯, 等. 包载姜黄素的白及多糖载药胶束的活性氧响应性、抗炎作用及肝靶向性研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5759-5767.
- [85] 许洁, 蒋岩, 董扬扬, 等. 姜黄素自胶束化固体分散体制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1397-1403.
- [86] 朱玘玘. 两性亲 β -环糊精聚合物的制备及其胶束对姜黄素负载特性的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
- [87] 柯秀梅, 杨荣平, 郭响香, 等. 自乳化释药系统 (SEDDS) 对姜黄素类组分增溶作用的研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(7): 935-941.
- [88] Kim J S, Din F U, Lee S M, *et al.* Comparative study between high-pressure homogenisation and Shirasu porous glass membrane technique in sildenafil base-loaded solid SNEDDS: Effects on physicochemical properties and *in vivo* characteristics [J]. *Int J Pharm*, 2021, 592: 120039.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] Date A A, Desai N, Dixit R, *et al.* Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2010, 5(10): 1595-1616.
- [92] 韩华, 梁绿圆, 季珂, 等. 共载姜黄素/小檗碱自微乳给药系统的制备及评价 [J]. *中国药房*, 2022, 33(20): 2487-2492.
- [93] 杨志欣, 张蕾, 王鑫, 等. 自乳化药物递送系统研究概述 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(3): 563-569.
- [94] Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1743-1754.
- [95] 李宁. 姜黄素-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及药代动力学研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [96] Chun J Y, Jo Y J, Bjrappa P, *et al.* Antimicrobial effect of α - or β -cyclodextrin complexes with *trans*-cinnamaldehyde against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *Dry Technol*, 2015, 33(3): 377-383.
- [97] Davis M E, Brewster M E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1023-1035.
- [98] 王斐. 环糊精衍生物与 Fe_3O_4 复合物的制备及性能研究 [D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [99] 魏妍婷, 马三梅. 姜黄素衍生物及复合物抗肿瘤的研究 [J]. *生命科学*, 2017, 29(4): 386-392.
- [100] Sagiraju S, Jursic B S. NMR spectroscopic study of cyclodextrin inclusion complexes with A-007 prodrugs [J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(7): 1180-1190.
- [101] Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 36(1): 17-28.
- [102] 鲍悦忻, 陈艳红, 马钰, 等. 羟丙基- β -环糊精-姜黄素包合物的制备及其光动力杀灭沙门氏菌的机制 [J]. *食品工业科技*, 2024, 45(12): 75-84.
- [103] 温伟添, 邹永东. β 环糊精姜黄素对人体降血脂功能的

- 疗效观察 [J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 135-138.
- [104] 马歇尔·凯劳德, 亚历克西斯·德斯穆利埃, 法布里斯·比雷特, 等. 纤维素-环糊精-姜黄素纳米晶体在治疗周围神经病方面的治疗潜力: CN 114173770 A [P]. 2022-03-11.
- [105] 吴江青. 叶酸靶向 β -环糊精共聚物载姜黄素纳米粒的制备及其抗肿瘤研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2019.
- [106] 赵雯, 刘睿, 孙璐, 等. 3种环糊精对姜黄素角膜渗透性影响研究 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 201-206.
- [107] 罗见春, 郭绮, 张敏, 等. 单向灌流法研究姜黄素羟丙基- β -环糊精包合物的大鼠在体肠吸收 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(6): 957-962.
- [108] 王胜男, 高博闻. 类姜黄素化合物的合成和药理活性的研究进展 [J]. 人参研究, 2018, 30(6): 53-62.
- [109] 肖文杰, 任淑慧, 万屏南, 等. 单羧基姜黄素类似物的结构改造及药理作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2217-2221.
- [110] 肖文杰. 含二茂铁基的新型环状不对称单羧基姜黄素类似物的合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [111] 吴建章. 单羧基姜黄素类 FGFR1 激酶抑制剂及抗炎药物的设计、合成、筛选及药理活性研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2014.
- [112] 贾锡荣. 基于 AIE 效应的姜黄素类探针化合物的合成及制剂研究 [D]. 沈阳: 辽宁大学, 2022.
- [113] Caldarelli A, Penucchini E, Caprioglio D, *et al.* Synthesis and tubulin-binding properties of non-symmetrical click C5-curcuminoids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(17): 5510-5517.
- [114] Chakraborti S, Dhar G, Dwivedi V, *et al.* Stable and potent analogues derived from the modification of the dicarbonyl moiety of curcumin [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(42): 7449-7460.
- [115] Ratnatilaka Na Bhuket P, El-Magboub A, Haworth I S, *et al.* Enhancement of curcumin bioavailability via the prodrug approach: Challenges and prospects [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(3): 341-353.
- [116] Hirano-Kusuda M, Setoguchi S, Koga M, *et al.* Cationic ester prodrugs of curcumin with *N,N*-dimethyl amino acid promoieties improved poor water solubility and intestinal absorption [J]. *Pharm Res*, 2023, 40(5): 1299-1310.
- [117] Guo X, Wu M, Deng Y P, *et al.* Redox-responsive lipidic prodrug nano-delivery system improves antitumor effect of curcumin derivative C210 [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1546.
- [118] Xiao S, Deng Y H, Shen N, *et al.* Curc-mPEG454, a PEGylated curcumin derivative, as a multi-target anti-fibrotic prodrug [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108166.
- [119] Jithavech P, Suwattananuruk P, Hasriadi, *et al.* Physicochemical investigation of a novel curcumin diethyl γ -aminobutyrate, a carbamate ester prodrug of curcumin with enhanced anti-neuroinflammatory activity [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265689.
- [120] Hu J B, Li S J, Kang X Q, *et al.* CD44-targeted hyaluronic acid-curcumin prodrug protects renal tubular epithelial cell survival from oxidative stress damage [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 193: 268-280.
- [121] Yakub G, Manolova N E, Rashkov I B, *et al.* Pegylated curcumin derivative: Water-soluble conjugates with antitumor and antibacterial activity [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(41): 36403-36414.
- [122] Khadka S, Omura S, Sato F, *et al.* Curcumin β -D-glucuronide modulates an autoimmune model of multiple sclerosis with altered gut microbiota in the ileum and feces [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 772962.
- [123] 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.
- [124] Raj Dwivedi G, Khwaja S, Singh Negi A, *et al.* Design, synthesis and drug resistance reversal potential of novel curcumin mimics Van D: Synergy potential of curcumin mimics [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 106: 104454.
- [125] Alqahtani A M, Chidambaram K, Pino-Figueroa A, *et al.* Curcumin-celecoxib: A synergistic and rationale combination chemotherapy for breast cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(4): 1916-1927.
- [126] 刘晶晶. 姜黄素和白藜芦醇对小鼠恶性黑色素瘤自杀基因疗法的增效作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [127] 王晓霞. 姜黄素联合黄芩苷对乙醇诱导的大鼠肝脏损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [128] Hosseini H, Ghavidel F, Panahi G, *et al.* A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effect of the curcumin and piperine combination on lipid profile in patients with metabolic syndrome and related disorders [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(3): 1212-1224.
- [129] Ahmad S, Hafeez A. Formulation and development of curcumin-piperine-loaded S-SNEDDS for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(2): 1067-1082.
- [130] Jantarat C, Sirathanarun P, Boonmee S, *et al.* Effect of piperine on skin permeation of curcumin from a bacterially derived cellulose-composite double-layer membrane for

- transdermal curcumin delivery [J]. *Sci Pharm*, 2018, 86(3): E39.
- [131] 梁宇飞, 张欣欣, 赵丽艳, 等. 从姜黄素的代谢特点探讨姜黄素与胡椒碱的联合应用 [J]. *神经药理学报*, 2019, 9(6): 47-57.
- [132] Prakash U N S, Srinivasan K. Beneficial influence of dietary spices on the ultrastructure and fluidity of the intestinal brush border in rats [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(1): 31-39.
- [133] Johri R K, Thusu N, Khajuria A, *et al.* Piperine-mediated changes in the permeability of rat intestinal epithelial cells. The status of gamma-glutamyl transpeptidase activity, uptake of amino acids and lipid peroxidation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43(7): 1401-1407.
- [134] Grill A E, Koniar B, Panyam J. Co-delivery of natural metabolic inhibitors in a self-microemulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of curcumin [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(4): 344-352.
- [135] Vitaglione P, Barone Lumaga R, Ferracane R, *et al.* Curcumin bioavailability from enriched bread: The effect of microencapsulated ingredients [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(13): 3357-3366.
- [136] 毕文杰, 穆小静, 祖丽皮艳·阿布力米特, 等. 姜黄素新型靶向制剂研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(4): 323-329.
- [137] 曹佳勇, 刘媛, 周杰, 等. 姜黄素纳米载体的制备与应用研究进展 [J]. *食品工业*, 2023, 44(8): 187-192.
- [138] Shah S, Dhawan V, Holm R, *et al.* Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 154/155: 102-122.
- [139] 吴艳婷, 郭思旖, 时军, 等. 穿膜肽 TAT 修饰载丹酚酸 B 脂质体的制备及其抑制人皮肤成纤维细胞增殖与迁移初步研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(1): 59-68.
- [140] Lu Y, Ding N, Yang C, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of a folate-linked liposomal curcumin formulation [J]. *J Liposome Res*, 2012, 22(2): 110-119.
- [141] 杨克鑫, 刘一萌, 赵天南, 等. 转铁蛋白受体对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响及其作用机制 [J]. *山东医药*, 2023, 63(16): 17-21.
- [142] 赵志刚, 曹燕丽, 高茗, 等. 姜黄素诱导转铁蛋白纳米载体体系的组装及其抗肿瘤靶向作用 [J]. *东南国防医药*, 2023, 25(2): 160-163.
- [143] 季珂, 韩华, 韩冰, 等. 转铁蛋白修饰的姜黄素脂质体的制备及体外抗肿瘤活性 [J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5649-5656.
- [144] Wang W Y, Cao Y X, Zhou X, *et al.* Delivery of folic acid-modified liposomal curcumin for targeted cervical carcinoma therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2205-2213.
- [145] 刘小芳, 吴仪君, 石玮玮, 等. 叶酸壳聚糖姜黄素 pH 敏感脂质体的制备及靶向性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(19): 2315-2321.
- [146] 扈丹丹, 杨志浩, 高亚丽, 等. 载姜黄素靶向脂质体对心肌梗死的治疗研究 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(1): 5-8.
- [147] Wang Y J, Tang L, Lu X H, *et al.* Efficacy of epi-1 modified epirubicin and curcumin encapsulated liposomes targeting-EpCAM in the inhibition of epithelial ovarian cancer cells [J]. *J Liposome Res*, 2023, 33(2): 197-213.
- [148] Zhao M, Zhao M N, Fu C, *et al.* Targeted therapy of intracranial glioma model mice with curcumin nanoliposomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1601-1610.
- [149] 黄威. 磁性 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 异质体纳米管负载姜黄素靶向传递系统的构建及其对 MCF-7 细胞的凋亡机制 [D]. 镇江: 江苏大学, 2021.
- [150] Jawahar N, Meyyanathan S N. Polymeric nanoparticles for drug delivery and targeting: A comprehensive review [J]. *Int J Health Allied Sci*, 2012, 1(4): 217.
- [151] Feltrin F D S, Agner T, Sayer C, *et al.* Curcumin encapsulation in functional PLGA nanoparticles: A promising strategy for cancer therapies [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 300: 102582.
- [152] Hu Q B, Luo Y C. Chitosan-based nanocarriers for encapsulation and delivery of curcumin: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 179: 125-135.
- [153] Okagu O D, Abioye R O, Udenigwe C C. Curcumin-induced stabilization of protein-based nano-delivery vehicles reduces disruption of zwitterionic giant unilamellar vesicles [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1941.
- [154] 贾前生, 刘远洋. 乳铁蛋白基姜黄素纳米载体颗粒的制备及其对大鼠抗疲劳能力的影响 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(13): 26-32.
- [155] 倪芳芳. 海藻酸钠-明胶水凝胶珠对植物乳杆菌和姜黄素的共包埋机制研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2022.
- [156] 徐紫嫣, 姜洋, 刘学涛, 等. 果胶/壳聚糖姜黄素微胶囊制备及其体外人工胃肠道耐受性研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(6): 2312-2320.
- [157] Su Y, Zhang B L, Sun R W, *et al.* PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: Recent advances in research and application [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1397-1418.
- [158] 黄华婷, 吴念, 蔡梦如, 等. 共载姜黄素和 IR780 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及其体外抗肿瘤评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 498-508.

- [159] 席宁, 王永辉, 王丽森, 等. 线粒体靶向性的姜黄素 TPP-PEG-PLGA 脂质体的制备及促肝癌细胞凋亡研究 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(17): 1438-1446.
- [160] 余林金. 壳聚糖涂层的辅酶 Q10 与姜黄素共包裹脂质体的制备和性能研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2022.
- [161] Bhunchu S, Rojsitthisak P, Rojsitthisak P. Effects of preparation parameters on the characteristics of chitosan-alginate nanoparticles containing curcumin diethyl disuccinate [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, 28: 64-72.
- [162] Castellano M, Doderio A, Scarfi S, *et al.* Chitosan-collagen electrospun nanofibers loaded with curcumin as wound-healing patches [J]. *Polymers*, 2023, 15(13): 2931.
- [163] Preman N K, Barki R R, Vijayan A, *et al.* Recent developments in stimuli-responsive polymer nanogels for drug delivery and diagnostics: A review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 157: 121-153.
- [164] Su W W, Yin J J, Wang R, *et al.* Self-assembled natural biomacromolecular fluorescent hydrogels with tunable red edge effects [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2021, 612: 125993.
- [165] Song X Y, Feng Z J, Peng Y Y, *et al.* Nanogels co-loading paclitaxel and curcumin prepared *in situ* through photopolymerization at 532 nm for synergistically suppressing breast tumors [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(8): 1798-1807.
- [166] 孙艺洋, 彭子熠, 赵雨鑫, 等. 姜黄素抗炎作用在疾病治疗中的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(27): 181-184.
- [167] Algahtani M S, Ahmad M Z, Nourein I H, *et al.* Co-delivery of imiquimod and curcumin by nanoemugel for improved topical delivery and reduced psoriasis-like skin lesions [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 968.
- [168] Liu R, Sun L, Fang S M, *et al.* Thermosensitive *in situ* nanogel as ophthalmic delivery system of curcumin: Development, characterization, *in vitro* permeation and *in vivo* pharmacokinetic studies [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(5): 576-582.
- [169] 张晨, 杨雪, 李维达, 等. 姜黄素纳米乳温敏水凝胶的制备及其在慢性湿疹治疗中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(6): 909-918.
- [170] 王文杰, 陈玉霞, 梁玲, 等. 基于微生物体系合成无机纳米材料的研究进展 [J]. 无机化学学报, 2020, 36(5): 777-794.
- [171] 房迅, 王嘉伟, 吴迎花, 等. 银纳米颗粒的制备、抑菌机制及应用的研究进展 [J]. 化工技术与开发, 2023, 52(8): 33-37.
- [172] 杨晓溪. 姜黄素功能化无机纳米材料的合成及其抗原微生物活性分析 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [173] Mohamed Haneef I N H, Mohd Shaffiar N, Buys Y F, *et al.* Recent advancement in polymer/halloysite nanotube nanocomposites for biomedical applications [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(11): 2574-2588.
- [174] 王寒剑, 韩栋梁, 危文祥, 等. 叶酸修饰埃洛石纳米管负载姜黄素对乳腺癌细胞及移植瘤的放射增敏作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(13): 2379-2384.

[责任编辑 赵慧亮]