

姜黄多糖为稳定剂制备口服姜黄素纳米乳及其抗炎活性研究

罗益蓉¹, 王 隽^{2#}, 朱宗萍¹, 林丽婷¹, 卿 莹¹, 陈元惠¹, 李 锐¹, 施 婷¹, 马云桐¹, 廖 婉^{1*}

1. 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/现代中药产业学院, 四川 成都 611137

2. 成都市中西医结合医院 中药剂科, 四川 成都 610041

摘要: 目的 以姜黄多糖为稳定剂制备口服姜黄素纳米乳 (curcumin nanoemulsion, Cur-NE), 并对其进行表征及抗炎活性研究。方法 采用高压均质法制备 Cur-NE; 以平均粒径、多分散系数 (polydispersity index, PDI) 和 ζ 电位为考察指标, 对比多种新型稳定剂对 Cur-NE 的稳定效果; 并以油水体积比、乳化剂种类、油相种类、均质次数和均质压力为考察因素, 采用单因素实验优化处方工艺。利用激光衍射技术和透射电子显微镜对 Cur-NE 的粒径、分布、稳定性和形态进行表征。采用 HPLC 法检测 Cur-NE 的载药量、包封率以及体外释放; 并检测 Cur-NE 的离心、酸碱、贮存稳定性。构建细胞炎症模型评价 Cur-NE 的抗炎活性。**结果** 5 种稳定剂中姜黄多糖的稳定效果最佳。优化后的处方工艺为姜黄多糖为稳定剂, 大豆油为油相, 聚山梨酯 80 为乳化剂, 油水体积比为 1:19, 均质压力为 80.0 MPa (800 bar), 均质次数为 8 次; 制备的 Cur-NE 平均粒径为 (193.28±3.79) nm, PDI 为 0.112±0.013, ζ 电位为 (-27.77±1.31) mV, 包封率为 (87.08±0.79)%, 载药量为 (0.111±0.007) mg/mL, 且具有缓释效应。Cur-NE 呈均一的圆球形, 离心稳定性、酸碱稳定性和贮存稳定性均良好。Cur-NE 可显著抑制脂多糖诱导的 RAW 264.7 细胞释放一氧化氮, 且效果优于姜黄多糖。**结论** 以姜黄多糖为稳定剂制备的 Cur-NE 性质良好, 且具有潜在的抗炎作用。

关键词: 姜黄素; 纳米乳; 姜黄多糖; 高压均质法; 抗炎; 缓释效应

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-1935-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.007

Preparation of oral curcumin nanoemulsion with polysaccharides from *Curcuma longa* as stabilizer and its anti-inflammatory activity

LUO Yirong¹, WANG Jun², ZHU Zongping¹, LIN Liting¹, QING Ying¹, CHEN Yuanhui¹, LI Rui¹, SHI Ting¹, MA Yuntong¹, LIAO Wan¹

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy/School of Modern Chinese Medicine Industry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Department of TCM Pharmacy, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To prepare oral curcumin nanoemulsion (Cur-NE) with turmeric polysaccharide as stabilizer, and characterize it as well as study its anti-inflammatory activity. **Methods** Cur-NE was prepared by high-pressure homogenization method; the average particle size, polydispersity index (PDI) and ζ potential were used as indexes to compare the stabilizing effects of several novel stabilizers on Cur-NE; and the oil-water volume ratio, emulsifier type, oil phase type, homogenization number and homogenization pressure were also examined as factors to optimize the prescription process by single factor experiment. Particle size, distribution, stability and morphology of Cur-NE were characterized by laser diffraction and transmission electron microscopy. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure the drug loading, encapsulation rate, and *in vitro* release of Cur-NE. The centrifugal stability, acid-base stability and storage stability of Cur-NE were determined. Meanwhile, a cellular inflammation model was constructed to evaluate the anti-inflammatory activity of Cur-NE. **Results** Among the five stabilizers, turmeric polysaccharide had the best stabilizing effect. The optimized process parameters were as follows: the stabilizer was turmeric polysaccharide, the oil phase was

收稿日期: 2024-10-21

基金项目: 四川省科技计划重点研发项目 (2020YFN0152)

作者简介: 罗益蓉, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制工艺与机制、中药药剂。E-mail: 2604013079@qq.com

#共同第一作者: 王 隽, 男, 副主任中药师, 从事临床中药学工作。E-mail: 423649090@qq.com

*通信作者: 廖 婉, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 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

soybean oil, the emulsifier was Tween 80, the oil-water ratio was 1:19, the homogenization pressure was 80.0 MPa (800 bar), and the homogenization number was eight times. The average particle size of Cur-NE was (193.28 ± 3.79) nm, the PDI was 0.112 ± 0.013 , the ζ potential was (-27.77 ± 1.31) mV, the encapsulation rate was (87.08 ± 0.79) %, the drug loading capacity was (0.111 ± 0.007) mg/mL, and it had a slow-release effect. Cur-NE presented a spherical shape with a uniform distribution, with the good centrifugal, acid-base and storage stability. Cur-NE significantly inhibited NO release from LPS-induced RAW 264.7 cells, and the effect was better than turmeric polysaccharide. **Conclusion** Cur-NE prepared with turmeric polysaccharide as stabilizer has good properties and potential anti-inflammatory effect.

Key words: curcumin; nanoemulsion; turmeric polysaccharide; high-pressure homogenisation; anti-inflammatory; sustained-release effect

姜黄为姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎。姜黄素 (curcumin, Cur) 和姜黄多糖 (turmeric polysaccharides, TP) 均为姜黄中的主要活性成分^[1-2]。姜黄素是一类脂溶性多酚类化合物, 为不溶于水的橙黄色结晶粉末^[3], 具有抗炎、抗血栓、抗肿瘤、抗病毒等多种药理作用^[4-13], 具备巨大的开发潜力。然而, 姜黄素的低水溶性和不稳定的生物活性使其应用受到了限制。而姜黄多糖水溶性良好, 具有抗氧化和免疫调节活性^[14], 但目前对于姜黄多糖的研究尚少, 其药理活性及应用有待进一步研究。

纳米乳 (nanoemulsion, NE) 是粒径在 20~200 nm 的一种新剂型, 具有粒径小、生物膜穿透性强和油水界面张力低等诸多优点^[15-17]。传统制剂难以有效递送水溶性差、稳定性差的药物, 纳米乳粒径小且能包载难溶性药物, 是口服脂溶性药物的理想载体。将药物制成纳米乳可在提高难溶性药物含量的同时降低药物毒性, 因此, 近年来纳米药物在多种疾病的治疗中表现出众多优势^[18-20]。纳米乳中乳化剂、稳定剂和油水相的类型、油水比等是影响乳液理化性质的重要因素^[21]。将姜黄素制备成姜黄素纳米乳 (curcumin nanoemulsion, Cur-NE), 可将其粒径减小, 提高其水溶性及稳定性。

多糖类成分通常具有丰富的羟基, 能够吸附到油水界面从而防止油滴因布朗运动等原因发生迁移和聚集, 多糖还可以提升连续相的黏度, 改变其质地属性和流变性质, 进而稳定乳液^[22-25]。黄芪胶、海藻酸盐等植物多糖及衍生物在增强乳液稳定性方面已有广泛的应用^[26]。课题组前期对姜黄多糖的提取工艺、结构表征、抗氧化活性以及免疫调节能力等进行了研究^[2,14], 发现姜黄多糖主要是由葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖等组成的杂多糖, 姜黄多糖具有良好的抗氧化和免疫调节活性, 具有潜在的功能性食品价值。姜黄多糖亲水基团与疏水基

团的存在, 亦使其具备作为纳米乳稳定剂的潜力。故本实验采用高压均质法制备可用于口服给药的 Cur-NE, 以提高姜黄素的水溶性, 并将姜黄多糖作为稳定剂, 考察姜黄多糖对 Cur-NE 的稳定效果, 初步探究姜黄多糖在纳米乳液中作为稳定剂的可能性。同时, 优化 Cur-NE 的处方和制备工艺, 对其性质进行了一系列表征并初步探究其体外抗炎活性。为制备稳定、高效的 Cur-NE 提供新思路, 为姜黄多糖作为稳定剂提供一定的科学依据, 拓展其应用范畴。

1 仪器与材料

LC-16AT 型高效液相色谱仪, 日本岛津仪器有限公司; Acclaim™ RSLC 120 C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 2.2 μm) 型液相色谱柱、FEITECNAIG2 12 型透射电子显微镜 (TEM), 赛默飞世尔科技有限公司; Litesizer 500 型激光粒度分析仪, 奥地利安东帕有限公司; HR-500 型高剪切均质乳化机, 上海沪析事业实业有限公司; AH100B 型高压均质机, 安拓思纳米技术 (苏州) 有限公司; pHs-2F 型 pH 计, 上海仪电科学仪器股份有限公司。

姜黄饮片, 批号 20201103, 购自四川新荷花中药饮片有限公司, 并经成都中医药大学裴瑾教授鉴定为姜科姜黄属植物姜黄 *C. longa* L. 的干燥根茎。姜黄多糖为按照课题组前期考察的方法^[2]提取的 TPs-0, 单糖组成为葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖等, 总糖质量分数为 (88.88 ± 1.41) %, 蛋白质质量分数为 (4.42 ± 0.21) %, 糖醛酸质量分数为 (4.54 ± 0.30) %, 相对分子质量为 116 890。

姜黄素对照品, 批号 AF9102921, 质量分数 ≥ 98.0%, 四川省维克奇生物科技有限公司; 乳清蛋白, 批号 C15370842, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 聚山梨酯 80 (批号 2023020701)、胆固醇 (批号 2020010101), 成都市科隆化学品有限公司; 甘露醇、大豆蛋白、卵磷脂、硬脂酸钠、阿拉伯胶、

辛烯基琥珀酸淀粉钠, 河南万邦化工科技有限公司; 乙腈、冰醋酸, 色谱级, 成都市科隆化学品有限公司。一氧化氮检测试剂盒, 批号 S0021S, 上海碧云天生物技术股份有限公司; DMEM 培养基, 批号 8121557, 美国 Gibco 公司; 小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 细胞, 赛百慷上海技术股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 Cur-NE 处方及制备工艺中新型稳定剂种类的考察

2.1.1 Cur-NE 的制备 精密称取姜黄素 20 mg, 溶解于 5 mL 大豆油中作为油相; 另精密称取 0.2 g 姜黄多糖及不同的药用辅料中常用的新型稳定剂 (胆固醇、甘露醇、乳清蛋白、大豆蛋白), 取 2 mL 乳化剂聚山梨酯 80, 加入 95 mL 纯水中作为水相。将水相加入油相中, 采用高速剪切机剪切 1 min 制成粗乳。再采用高压均质机以 80.0 MPa (800 bar) 均质 10 次, 即得 Cur-NE。采用以上方法制备纳米乳, 但不添加稳定剂, 得到无稳定剂的 Cur-NE。

2.1.2 粒径、多分散系数 (polydispersity index, PDI) 和 ζ 电位的测定 制备的 Cur-NE, 纯水稀释 2 000 倍, 肉眼观察有丁达尔效应, 采用激光粒度分析仪测定其粒径、PDI 和 ζ 电位, 测定 3 份样品, 取平均值。

2.1.3 外观形状观察 采用 TEM 进行 Cur-NE 的颗粒形态观察。拍摄在 600 nm 尺寸下 Cur-NE 的显微结构图。

2.1.4 稳定剂种类筛选 粒径、PDI、 ζ 电位测定结果见表 1, 微观形态结果见图 1。未加稳定剂组 Cur-NE 液滴分布存在聚集现象, 随着姜黄多糖的加入, 乳滴间无明显聚集情况, 姜黄多糖组 Cur-NE 为光滑的圆球形, 粒径小, 分布均匀, 其 PDI 值显著减小, Cur-NE 的大小分布更均匀, 其 ζ 电位的绝对值

表 1 不同稳定剂种类对 Cur-NE 粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effects of different stabilizers on particle size, PDI and ζ potential of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

稳定剂种类	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
不添加	175.97 ± 3.10	0.162 ± 0.025	-15.53 ± 1.30
姜黄多糖	190.95 ± 2.04	0.116 ± 0.015	-28.23 ± 0.55
胆固醇	208.04 ± 10.94	0.138 ± 0.081	-15.80 ± 0.53
甘露醇	225.60 ± 3.58	0.122 ± 0.021	-15.80 ± 0.10
乳清蛋白	433.80 ± 20.10	0.343 ± 0.019	-14.73 ± 0.38
大豆蛋白	505.63 ± 101.88	0.939 ± 1.075	-18.57 ± 0.42

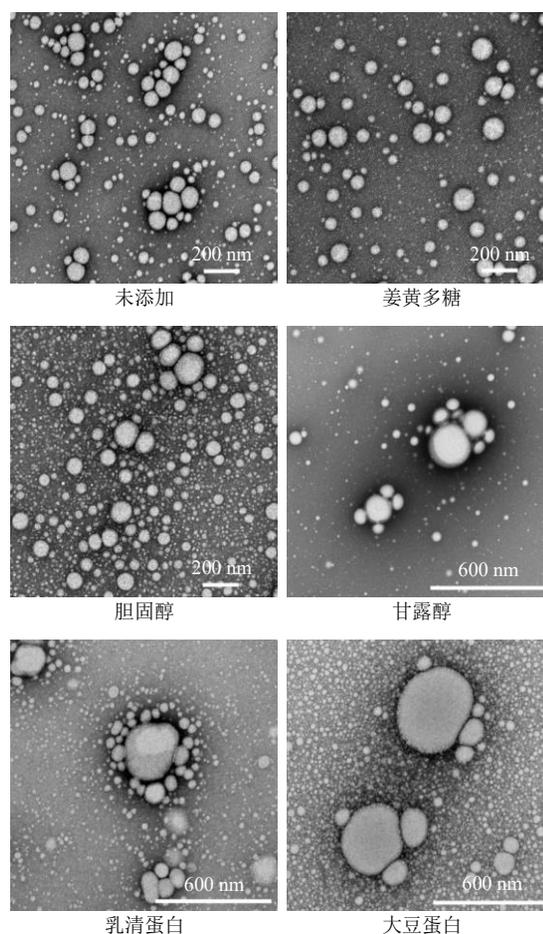


图 1 不同种类稳定剂制备的 Cur-NE 的 TEM 图

Fig. 1 TEM images of Cur-NE with different kinds of stabilizers

远大于其他稳定剂组, 反映其稳定性良好。胆固醇组粒径和 PDI 值与姜黄多糖相近, 但其 ζ 电位和其他稳定剂组一样未发生显著改变, TEM 图也显示姜黄多糖组的液滴分散性较胆固醇组更优。其原因可能是胆固醇带正电荷, 虽然加入的量不足以改变 Cur-NE 的 ζ 电位, 却导致稳定效果不如姜黄多糖。甘露醇、乳清蛋白和大豆蛋白组粒径显著增大, 且小颗粒聚集成大颗粒。其原因可能是甘露醇提高了水相的渗透压从而导致油相与水相之间的平衡被打破, 乳清蛋白和大豆蛋白稳定乳化剂的原理为覆盖在微粒表面防止液体间的碰撞, 但本实验制得的 Cur-NE 浓度较大, 且乳清蛋白和大豆蛋白的黏合性较强从而促进了液滴的聚集。以上结果显示姜黄多糖作为稳定剂制得的 Cur-NE 性状最佳, 故选择姜黄多糖作为 Cur-NE 的稳定剂。

2.2 Cur-NE 处方及制备工艺的单因素考察

精密称取姜黄素 20 mg、姜黄多糖 0.20 g, 以 Cur-NE 的平均粒径、PDI 和 ζ 电位为考察指标, 采

用单因素试验考察油水体积比、乳化剂种类、油相种类、均质压力和均质次数 5 个因素对 Cur-NE 粒径和稳定性的影响。

2.2.1 油水体积比的考察 设置大豆油和纯水体积比为 1:9、1:14、1:19、1:24、1:29, 通过前期预实验结果将其余因素固定: 乳化剂为聚山梨酯 80, 油相为大豆油, 均质次数 10 次, 均质压力 80.0 MPa (800 bar), 采用高速剪切机制得粗乳, 再采用高压均质机制得 Cur-NE, 考察油水体积比对其粒径、PDI 和 ζ 电位的影响, 结果见表 2。随着水相的增加, Cur-NE 的平均粒径减小; 油水体积比 1:19 和 1:24 组的粒径接近, 1:19 组 ζ 电位的绝对值更大, 乳液更稳定。1:29 组油相量少, 难以充分溶解姜黄素, 导致粗乳底部存在沉淀, 此外, 1:29 组 ζ 电位绝对值也较 1:19 组小。因此选择 1:19 作为制备 Cur-NE 的油水体积比。

表 2 油水体积比对 Cur-NE 平均粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effects of oil-water ratio on particle size, PDI and ζ potential of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

油水体积比	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
1:9	232.73 ± 11.55	0.126 ± 0.031	-23.67 ± 0.96
1:14	200.06 ± 3.35	0.193 ± 0.006	-23.47 ± 0.87
1:19	192.88 ± 0.61	0.106 ± 0.008	-28.20 ± 1.14
1:24	188.81 ± 2.91	0.196 ± 0.011	-22.53 ± 1.62
1:29	178.98 ± 1.63	0.130 ± 0.031	-19.73 ± 5.82

2.2.2 乳化剂种类的考察 选择 5 种常见的人造或天然乳化剂进行考察, 分别为 2 mL 聚山梨酯 80、2 g 卵磷脂、2 g 硬脂酸钠、2 g 阿拉伯胶和 2 g 辛烯基琥珀酸淀粉钠, 将油水体积比固定为 1:19, 其余因素同“2.2.1”项, 制得 Cur-NE, 考察乳化剂种类对其粒径、PDI 和 ζ 电位的影响, 结果见表 3。硬脂酸钠组与聚山梨酯 80 组相比, 粒径虽然最小, 但 PDI

表 3 乳化剂种类对 Cur-NE 平均粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of emulsifier types on particle size, PDI and ζ potential of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

乳化剂种类	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
卵磷脂	213.27 ± 4.31	0.119 ± 0.002	-6.43 ± 2.50
聚山梨酯 80	192.94 ± 5.76	0.104 ± 0.013	-28.13 ± 0.91
硬脂酸钠	125.90 ± 2.20	0.121 ± 0.011	-9.90 ± 4.98
阿拉伯胶	226.85 ± 1.92	0.121 ± 0.011	-26.73 ± 2.25
辛烯基琥珀酸淀粉钠	236.86 ± 2.59	0.119 ± 0.005	-17.53 ± 2.02

大于聚山梨酯 80 组, 且 ζ 电位绝对值也远小于聚山梨酯 80 组。因此, 选择聚山梨酯 80 作为制备 Cur-NE 的乳化剂。

2.2.3 油相种类的考察 分别选择油相为大豆油、玉米油、中链甘油三酯油 (medium chain triglycerides, MCT)、花生油和橄榄油, 将油水体积比固定为 1:19, 乳化剂种类固定为聚山梨酯 80, 其余因素同“2.2.1”项, 制得 Cur-NE, 考察油相种类对其粒径、PDI 和 ζ 电位的影响, 结果见表 4。MCT 组粒径最小, 但是 ζ 电位绝对值远小于其他组, 乳液不稳定。大豆油、玉米油和花生油组粒径接近, 但大豆油组 ζ 电位绝对值最大, 乳液稳定性好。因此选择大豆油作为制备 Cur-NE 的油相。

表 4 油相种类对 Cur-NE 平均粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effects of oil phase types on particle size, PDI and ζ potential of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

油相种类	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
大豆油	191.81 ± 1.29	0.101 ± 0.025	-28.20 ± 4.11
玉米油	190.82 ± 3.78	0.123 ± 0.028	-22.33 ± 2.30
MCT	161.38 ± 3.50	0.120 ± 0.053	-4.23 ± 1.12
花生油	195.63 ± 2.87	0.185 ± 0.009	-13.47 ± 0.67
橄榄油	213.45 ± 0.91	0.186 ± 0.017	-19.03 ± 1.33

2.2.4 均质压力的考察 将油水体积比固定为 1:19, 乳化剂种类固定为聚山梨酯 80, 油相种类固定为大豆油, 其余因素同“2.2.1”项, 分别以均质压力 40.0、60.0、80.0、100.0、120.0 MPa (400、600、800、1000、1200 bar) 制得 Cur-NE, 考察均质压力对其粒径、PDI 和 ζ 电位的影响, 结果见表 5。随着均质压力增大, Cur-NE 的平均粒径减小, 但当均质压力达到 80.0 MPa (800 bar) 以后, 继续增加均质压力, 粒径减小不显著。出于节能减耗及均质机压力升高的操作安全性等多个因素考虑, 选择 80.0 MPa

表 5 均质压力对 Cur-NE 平均粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Effects of homogenising pressure on particle size, PDI and ζ potential of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

均质压力/MPa	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
40.0	326.82 ± 1.91	0.254 ± 0.024	-14.27 ± 4.15
60.0	236.33 ± 2.13	0.114 ± 0.013	-22.37 ± 1.70
80.0	195.27 ± 2.48	0.110 ± 0.015	-27.90 ± 0.72
100.0	199.36 ± 5.25	0.108 ± 0.046	-30.20 ± 1.57
120.0	189.87 ± 4.01	0.099 ± 0.027	-29.07 ± 2.70

(800 bar) 作为制备 Cur-NE 的均质压力。

2.2.5 均质次数的考察 将油水体积比固定为 1 : 19, 乳化剂种类固定为聚山梨酯 80, 油相种类固定为大豆油, 均质压力固定为 80.0 MPa (800 bar), 分别均质 6、8、10、12、14 次制得 Cur-NE, 考察均质次数对其粒径、PDI 和 ζ 电位的影响, 结果见表 6。随着均值次数的增加, Cur-NE 的平均粒径减小, 但当均质次数达到 14 次时, 粒径反而增大, 其原因可能是多次均质使得原本达到平衡状态的纳米乳聚集从而粒径增大, 其 ζ 电位绝对也开始减小, 乳液反而不稳定。6 次组的粒径大于 200 nm, 且 ζ 电位绝对值小, 8 次和 10 次组粒径和 ζ 电位接近, 出于节能、减耗等因素考虑, 选择 8 次作为制备 Cur-NE 的均质次数。

表 6 均质次数对 Cur-NE 平均粒径、PDI 和 ζ 电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

均质次数	平均粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
6	209.37 \pm 1.22	0.136 \pm 0.027	-14.20 \pm 3.82
8	190.60 \pm 6.02	0.112 \pm 0.006	-26.23 \pm 1.02
10	190.26 \pm 2.82	0.117 \pm 0.009	-27.23 \pm 1.36
12	183.90 \pm 3.77	0.125 \pm 0.018	-22.23 \pm 1.89
14	199.32 \pm 5.11	0.146 \pm 0.048	-10.57 \pm 1.04

2.2.6 最佳处方工艺确定及验证试验 通过单因素实验优化得到 Cur-NE 处方工艺: 大豆油为油相、乳化剂为聚山梨酯 80, 油水体积比为 1 : 19, 均质压力为 80.0 MPa (800 bar)、均质次数为 8 次。以此工艺条件制得 Cur-NE, 平行 3 次。测定其粒径和 ζ 电位, 结果平均粒径为 (193.28 \pm 3.79) nm, PDI 为 0.112 \pm 0.013, ζ 电位为 (-27.77 \pm 1.31) mV, 粒径分布及 ζ 电位见图 2。阴性纳米乳的制备: 不加入姜黄素, 其余制备条件同上。

2.3 Cur-NE 包封率及载药量测定

采用 HPLC 法测定 Cur-NE 的包封率及载药量。

2.3.1 溶液配制

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取姜黄素对照品 4.5 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解, 定容至刻度, 即得对照品溶液。

(2) 供试品溶液的制备: 精密吸取 Cur-NE 2 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加适量甲醇超声 10 min (功率 600 W、频率 60 kHz) 破乳后定容, 即得 Cur-NE 供试品溶液。

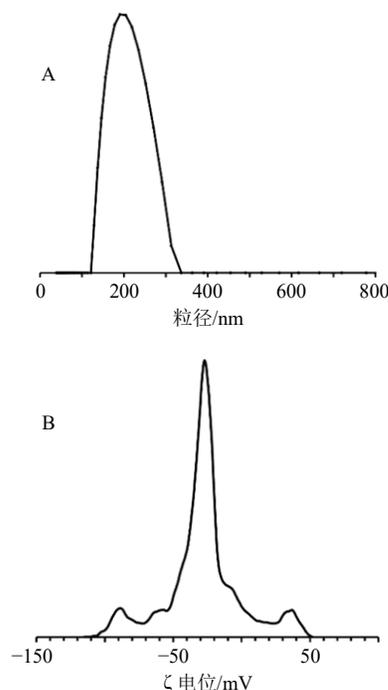


图 2 Cur-NE 的粒径分布 (A) 和 ζ 电位 (B) 图

Fig. 2 Particle size distribution (A) and ζ potential (B) of Cur-NE

(3) 阴性溶液的制备: 按供试品溶液的制备方法吸取阴性纳米乳制备阴性溶液。

2.3.2 色谱条件 色谱柱为 Acclaim™ RSLC 120 C₁₈ (100 mm \times 2.1 mm, 2.2 μ m) 柱; 流动相为乙腈-4% 冰醋酸水溶液 (48 : 52); 检测波长为 425 nm; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样体积 10 μ L^[27]。

2.3.3 专属性考察 分别取对照品溶液、供试品溶液和阴性溶液, 按照“2.3.2”项下色谱条件, 分别进样 10 μ L 进行分析, 记录各进样色谱图, 结果见图 3。姜黄素色谱峰峰形稳定, 无干扰, 专属性佳。

2.3.4 载药量和包封率的测定 精密移取 Cur-NE 2 mL 置于超滤离心管中, 于 4 $^{\circ}$ C、8 000 r/min 条件下离心 (离心半径为 10 cm) 20 min, 取滤液 1 mL 置于 5 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 测定游离姜黄素的含量 ($W_{\text{游离}}$); 另精密移取 Cur-NE 2 mL 制备供试品溶液, 测定姜黄素的总含量 ($W_{\text{总}}$), 按下列公式计算 Cur-NE 中姜黄素的载药量与包封率。经测定, 按照“2.2.6”项下最佳处方工艺制备的 Cur-NE 的包封率为 (87.08 \pm 0.79) % ($n=3$), 载药量为 (0.111 \pm 0.007) mg/mL ($n=3$)。

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

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

$W_{\text{总}}$ 指总药量, $W_{\text{游离}}$ 指游离药量, V 指纳米乳体系体积

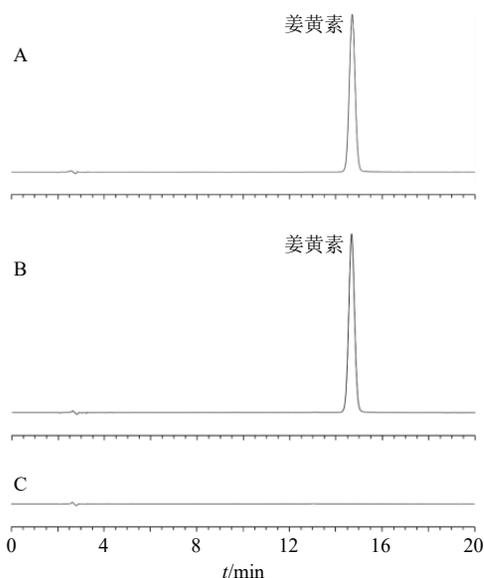


图3 姜黄素对照品 (A)、Cur-NE 样品 (B) 和阴性样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC of curcumin reference substance (A), Cur-NE sample (B), and blank sample (C)

2.4 Cur-NE 宏观与微观形态观察

观察制得的 Cur-NE 颜色与形态, 见图 4-A, 乳液为亮黄色液体, 流动性良好, 无沉淀。按“2.1”项下方法采用 TEM 进行 Cur-NE 的颗粒形态观察, 结果见图 4-B, Cur-NE 为大小均匀、光滑的圆球形, 乳滴间无明显聚集情况, 表明该方法制备的 Cur-NE 性状良好。

2.5 Cur-NE 的制剂稳定性考察

2.5.1 离心稳定性考察 取适量 Cur-NE, 分别在 6 000、8 000、10 000 r/min, 4 °C 下离心 20 min (离心半径为 10 cm), 观察 Cur-NE 离心前后外观性状、粒径及 PDI 的变化。结果如图 5 和表 7 所示, Cur-NE 未出现分层、破乳、絮凝、浑浊或者沉淀析出等现象, Cur-NE 在离心后粒径和 PDI 无显著变化, 表

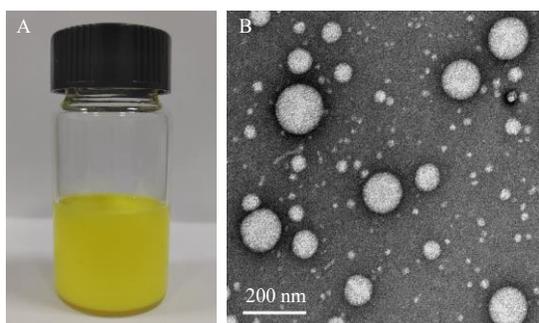
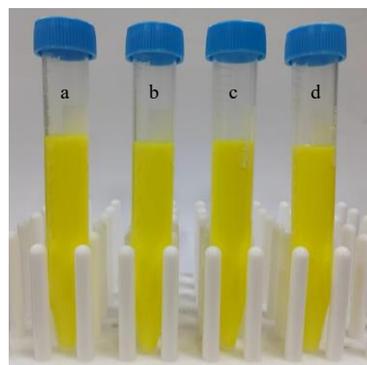


图4 Cur-NE 的外观性状 (A) 和 TEM 图 (B)

Fig. 4 Appearance character (A) and TEM image of Cur-NE (B)



a-0 r·min⁻¹; b-6 000 r·min⁻¹; c-8 000 r·min⁻¹; d-10 000 r·min⁻¹.

图5 不同转速条件下离心后 Cur-NE 外观性状

Fig. 5 Appearance character of Cur-NE after centrifugation at different rotational speeds

表7 不同转速条件下离心后 Cur-NE 的粒径和 PDI ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Particle size and PDI of Cur-NE after centrifugation at different rotational speeds ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

离心转速/(r·min ⁻¹)	平均粒径/nm	PDI
0	192.61 ± 2.31	0.148 ± 0.055
6 000	193.74 ± 1.66	0.134 ± 0.035
8 000	187.57 ± 2.97	0.152 ± 0.008
10 000	192.39 ± 3.57	0.125 ± 0.010

明 Cur-NE 的离心稳定性良好。

2.5.2 酸碱稳定性考察 取 Cur-NE 适量, 纯水稀释 100 倍, 分别用 1 mol/L 稀盐酸和氢氧化钠调 pH 值至 3 和 10, 观察 Cur-NE 外观性状、粒径及 PDI 的变化。结果如图 6 和表 8 所示, Cur-NE 未出现浑浊或者沉淀析出等现象, Cur-NE 在酸性和碱性环境下, 粒径无显著变化, PDI 仍保持在 0.2 以下, 表明 Cur-NE 的酸碱稳定性较好。

2.5.3 贮存稳定性考察 取 3 批 Cur-NE 于室温 (25 °C) 下避光贮存 30 d, 分别在第 5、10、20、30 天时测定 Cur-NE 的粒径及 PDI 变化。结果如表 9 所示,

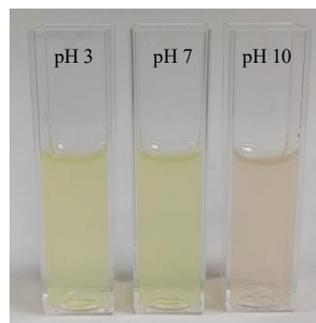


图6 不同 pH 值条件下 Cur-NE 外观性状

Fig. 6 Appearance character of Cur-NE at different pH values

表8 不同pH值条件下Cur-NE的粒径和PDI ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 8 Particle sizes and PDI of Cur-NE under different pH conditions ($\bar{x} \pm s, n=3$)

pH 值	平均粒径/nm	PDI
3	185.68 ± 5.19	0.151 ± 0.034
7	188.20 ± 6.62	0.129 ± 0.054
10	187.50 ± 0.68	0.152 ± 0.047

表9 30 d内Cur-NE粒径和PDI变化 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 9 Changes of Cur-NE particle size and PDI within 30 d ($\bar{x} \pm s, n=3$)

取样时间/d	平均粒径/nm	PDI
5	192.53 ± 1.01	0.135 ± 0.020
10	193.15 ± 2.52	0.136 ± 0.026
20	195.16 ± 0.55	0.149 ± 0.011
30	198.01 ± 1.70	0.160 ± 0.025

Cur-NE 在 30 d 内粒径无显著变化, PDI 仍保持在 0.2 以下, 表明 Cur-NE 在常温避光条件下的贮存稳定性良好。

2.6 Cur-NE 体外释放考察

将姜黄素原料药溶于 5% 二甲基亚砜中, 作为游离姜黄素组, 将游离姜黄素和 Cur-NE 加入截留相对分子质量 3 000 的透析袋中, 透析袋外为含 0.5% 聚山梨酯 80 的 PBS, 温度为 37 °C。分别在 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48 h 时间点取等量 PBS, 再用 HPLC 法测定姜黄素的体外释放量。重复实验 3 次, 测量结果取平均值。体外释放结果见图 7, 结果表明, Cur-NE 在 37 °C 条件下在 PBS 中的释放速率较游离姜黄素慢。图中游离姜黄素的释药曲线显示, 1 h 累积释放率大于 50%, 药物释放迅速, Cur-NE 的释药曲线显示, 8 h 累积释放率仅为 30%, 药物释放缓慢且最终释药量达到 64%, 表明 Cur-NE 具有一定的缓释特性。

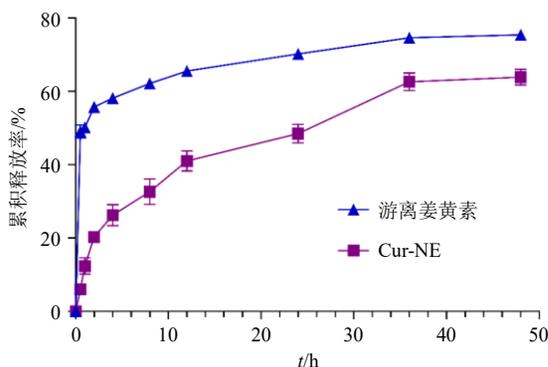


图7 Cur-NE 的体外药物释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 7 *In vitro* drug release curves of Cur-NE ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.7 Cur-NE 抗炎活性研究

2.7.1 细胞培养 RAW 264.7 细胞培养环境为 37 °C、5% CO₂、饱和湿度, 培养液为含 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素的 DMEM 完全培养液。

2.7.2 Cur-NE 对细胞活性的影响 将处于对数生长期的 RAW 264.7 细胞接种至 96 孔板中, 2 × 10⁵ 个/mL, 培养至细胞贴壁后, 分为空白组、对照组和药物组, 每组设 6 个复孔。弃培养基, 药物组分别加入 0.160、0.310、0.625、1.250、2.500 mg/L 的 Cur-NE (以姜黄素含量计), 对照组加完全培养液, 每孔 100 μL。空白组不含细胞, 加完全培养液 100 μL。培养 24 h 后, 每孔加入 100 μL 质量浓度为 0.5 mg/mL 的噻唑蓝 (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT), 2 h 后停止培养。弃 MTT, 加入二甲亚砜并振荡, 在 490 nm 波长处测量吸光度 (A), 计算细胞存活率, 结果见表 10。与对照组相比, Cur-NE 在 0.160~2.500 mg/L 无明显细胞毒性, 细胞存活率无显著差异。

$$\text{细胞存活率} = (A_s - A_b) / (A_c - A_b)$$

A_s 为药物组吸光度, A_b 为空白组吸光度, A_c 为对照组吸光度

表10 Cur-NE 对 RAW 264.7 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 10 Effects of Cur-NE on survival rate of RAW 264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n=6$)

给药质量浓度/ (mg·L ⁻¹)	存活率/%	给药质量浓度/ (mg·L ⁻¹)	存活率/%
0 (对照)	100.00 ± 0.00	0.630	103.57 ± 9.10
0.160	99.43 ± 5.56	1.250	101.43 ± 6.40
0.310	104.63 ± 5.26	2.500	101.00 ± 5.25

2.7.3 Cur-NE 对 NO 产生的抑制作用考察 具体操作同“2.7.2”项, 细胞贴壁后, 分为对照组、模型组、姜黄多糖组和 Cur-NE 组。对照组和模型组加入完全培养液进行培养; 姜黄多糖组和 Cur-NE 组分别加入不同质量浓度的姜黄多糖 (以 Cur-NE 中同等姜黄素含量计) 和 Cur-NE。预防性给药 24 h 后弃去液体, 姜黄多糖组、Cur-NE 组和模型组加入 1 μg/mL 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 溶液构建细胞炎症模型, 对照组加入完全培养液, 24 h 后停止培养, 分别吸取 50 μL 细胞上清液, 按 NO 试剂盒说明书进行检测, 结果见表 11。

与对照组相比, 模型组释放的 NO 含量增加, 差异极显著 (P < 0.001)。与模型组相比, 0.310~2.500 mg/L Cur-NE 组和 0.625~2.500 mg/L 姜黄多

表 11 Cur-NE 和姜黄多糖对 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞上清液中 NO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 11 Effects of Cur-NE and turmeric polysaccharide on NO content in LPS-induced RAW 264.7 supernatant ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	—	2.62 ± 0.34
模型	—	16.42 ± 0.83 ^{###}
Cur-NE	0.160	15.05 ± 0.56
	0.310	13.10 ± 0.57 ^{***}
	0.625	12.62 ± 0.53 ^{***}
	1.250	10.11 ± 0.57 ^{***}
	2.500	9.42 ± 1.49 ^{***}
姜黄多糖	0.160	15.85 ± 0.93
	0.310	15.74 ± 1.13 ^{ΔΔΔ}
	0.625	14.36 ± 0.54 ^{**Δ}
	1.250	13.67 ± 0.60 ^{***ΔΔΔ}
	2.500	13.66 ± 1.01 ^{***ΔΔΔ}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 与 Cur-NE 相同质量浓度组比较: ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$ 。

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$ vs same mass concentration group of Cur-NE.

糖组的 NO 水平皆有一定程度降低; 细胞在接受质量浓度为 0.310~2.500 mg/L 的 Cur-NE 培养后, 释放的 NO 含量极显著降低 ($P < 0.001$); 细胞在接受质量浓度为 0.625~2.500 mg/L 的姜黄多糖培养后, 释放的 NO 含量显著降低 ($P < 0.01, 0.001$)。与 Cur-NE 组比较, 质量浓度为 0.310、1.250、2.500 mg/L 姜黄多糖的 NO 含量有显著差异 ($P < 0.001$), 0.625 mg/L 时, 两组间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

通过预防给药, 测定姜黄多糖和 Cur-NE 对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞释放的 NO 含量的影响, 发现 Cur-NE 能较好地抑制 LPS 所诱导的细胞释放 NO, 姜黄多糖也具有抑制 NO 产生的效果, Cur-NE 中的姜黄素和姜黄多糖皆发挥了抗炎作用, Cur-NE 的药效较姜黄多糖好。为进一步阐释 Cur-NE 及姜黄多糖潜在的抗炎能力提供了一定的实验依据。

3 讨论

姜黄素作为姜黄中含量极为丰富的有效成分之一^[27], 药理作用广泛、安全范围大, 其需求在医药、食品及大健康产业等领域日益增加^[28-29]。然而受制于水溶性差、易氧化等缺点, 姜黄素相关产品的开发与应用目前为止仍十分有限。因此, 研制新型给药系统, 寻求提高姜黄素水溶性和稳定性的方法是

近年来姜黄素的研究热点之一^[30]。

在纳米乳制备和储存过程中为避免颗粒聚集和沉降, 稳定剂发挥了较大作用^[31]。稳定剂可分为传统稳定剂和新型稳定剂。传统稳定剂包括聚合物、离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂。新型稳定剂相较于传统稳定剂更安全, 胆固醇是哺乳动物细胞膜的主要组成部分, 属于两亲物质, 常作为脂质体膜材料、乳化剂等的药用辅料^[32], 甘露醇属于水溶性单糖, 乳清蛋白为动物蛋白, 大豆蛋白为植物蛋白, 它们分别属于几种不同类型的新型稳定剂。

本实验旨在确保制剂安全性的条件下改善纳米乳的稳定性, 故使用以上 4 种常见的新型稳定剂与姜黄多糖进行对比, 结果发现姜黄多糖可显著提高 Cur-NE 的 ζ 电位绝对值, 防止乳液聚集。甘露醇可增大水中的渗透压, 作为冻干保护剂的应用也得益于此, 但 Cur-NE 的稳定性会被破坏, 故甘露醇不适合作为 Cur-NE 的稳定剂。大豆蛋白和乳清蛋白组存在奥斯瓦尔德 (Oszwald) 熟化现象, 即小颗粒消溶而大颗粒继续长大, 从而使颗粒平均尺寸增大。一般而言, 相对分子质量越大, 稳定剂在微粒表面上形成的吸附层越厚, 稳定效果越好, 但是液滴密度高的 Cur-NE 不适合选取大豆蛋白和乳清蛋白作为稳定剂。植物多糖的相对分子质量、疏水基和蛋白含量等因素都会对乳液稳定性产生影响^[25], 根据稳定性考察结果可知, pH 值不会影响 Cur-NE 的稳定性, 表示其机制与静电作用无关。初步推测空间作用可能是姜黄多糖起稳定作用的机制之一, 姜黄多糖含有的疏水基团能接触并吸附在油滴表面, 而其羟基结构与水相结合, 从而增强了 Cur-NE 的稳定性, 但该机制是否真正参与了 Cur-NE 的形成, 有待进一步研究。

粒径可反映纳米乳直径; PDI 越小, 说明相对分子质量分布范围越窄, 大小越均匀; ζ 电位能度量颗粒之间相互排斥或吸引强度, ζ 电位的绝对值越高颗粒间的电荷排斥力也越大, 颗粒越不易发生凝聚。本实验以上述 3 个参数为指标, 采用单因素试验筛选了制备 Cur-NE 的油水体积比、乳化剂种类、油相种类、均质次数和均质压力, 以姜黄多糖为稳定剂所制得的 Cur-NE, 其平均粒径小于 200 nm, PDI 小于 0.150, 外观形态呈现圆整的球形, 分布均一, 乳滴间无明显聚集情况, 包封率为 (87.08 ± 0.79)%, 载药量为 (0.111 ± 0.007) mg/mL, 较大提升了其水

溶性, 贮存、酸碱和离心稳定性良好且具有缓释效应。姜黄多糖的加入使得 Cur-NE 体系均匀分散不聚集, 其稳定性得到提升。

迄今为止, 关于姜黄素药理活性的研究十分丰富, 其中大量研究表明, 姜黄素具有显著的抗炎活性, 抗炎属于姜黄素的经典药效之一^[33-36]。NO 由许多参与免疫和炎症的细胞合成, 常用 NO 的含量来检测细胞炎症的发生^[37]。因此, 本实验研究了 Cur-NE 的抗炎能力, 在确保无明显细胞毒性的浓度范围内, 初步验证了 Cur-NE 及姜黄多糖具备潜在的抗炎能力, 且 Cur-NE 的抗炎能力较姜黄多糖好。

本研究提出以姜黄多糖为天然稳定剂制备口服 Cur-NE。成功制得粒径较小, 分布均匀且包封率较高的 Cur-NE, 显著提升了姜黄素的水溶性, Cur-NE 在转速 10 000 r/min 以下离心以及 pH 值为 3 和 10 时性质稳定, 有效保护了姜黄素结构免受氧化破坏。本实验首次提出并验证了姜黄多糖作为纳米乳稳定剂的可行性, 并发现其具有一定抗炎作用, 为姜黄多糖的应用提供了新的方向和思路。本实验不仅丰富了姜黄素递送系统的开发, 也为姜黄多糖在药物载体中的应用开辟了新路径。然而, 与传统稳定剂相比, 姜黄多糖的加入是否影响姜黄素的药理活性, 姜黄多糖的稳定机制, 以及姜黄多糖的最佳添加剂量等系列问题, 还需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韦棣婷, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于传统性效及现代研究的姜黄质量标志物分析 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3830-3839.
- [2] Zhu Z P, Chen J, Chen Y, et al. Extraction, structural characterization and antioxidant activity of turmeric polysaccharides [J]. *LWT*, 2022, 154: 112805.
- [3] 孙林林, 乔利, 田振华, 等. 姜黄化学成分及药理作用研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 207-212.
- [4] Fu Y S, Chen T H, Weng L B, et al. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111888.
- [5] Zeng L T, Yang T J, Yang K L, et al. Efficacy and safety of curcumin and *Curcuma longa* extract in the treatment of arthritis: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trial [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 891822.
- [6] Ghareghomi S, Rahban M, Moosavi-Movahedi Z, et al. The potential role of curcumin in modulating the master antioxidant pathway in diabetic hypoxia-induced complications [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7658.
- [7] Zhao C Z, Zhou X E, Cao Z W, et al. Curcumin and analogues against head and neck cancer: From drug delivery to molecular mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154986.
- [8] Reddy D N K, Huang F Y, Wang S P, et al. Synergistic antioxidant and antibacterial activity of curcumin-C3 encapsulated chitosan nanoparticles [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(39): 5021-5029.
- [9] 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 Devel Ther*, 2021, 15: 4503-4525.
- [10] Bavarsad K, Riahi M M, Saadat S, et al. Protective effects of curcumin against ischemia-reperfusion injury in the liver [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 53-62.
- [11] Sheethal S, Ratheesh M, Jose S P, et al. Anti-ulcerative effect of curcumin-galactomannoside complex on acetic acid-induced experimental model by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1411-1422.
- [12] Zhang J, Ma X R, Wang W, et al. Three new sesquiterpenes from roots of *Curcuma longa* [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3): 470-474.
- [13] 刘炎清, 李瀚旻, 常明向, 等. 甘草次酸修饰的姜黄素阳离子脂质体肝靶向性和抗肝癌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 754-764.
- [14] Zhu Z P, Luo Y R, Lin L T, et al. Modulating effects of turmeric polysaccharides on immune response and gut microbiota in cyclophosphamide-treated mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(7): 3469-3482.
- [15] 张倩, 刘芳, 张芮苑, 等. 厚朴挥发油纳米乳凝胶的制备及其对溃疡性结肠炎小鼠的药效评价 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 746-756.
- [16] Peer D, Karp J M, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 751-760.
- [17] 刘冬榕, 吴欣颖, 刘锐萍, 等. 山柰挥发油自微乳化颗粒的制备与评价 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5196-5203.
- [18] Fang R H, Gao W W, Zhang L F. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48.
- [19] Liu L M, Kshirsagar P G, Gautam S K, et al. Nanocarriers for pancreatic cancer imaging, treatments, and immunotherapies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1030-1060.

- [20] Pan Q Q, Fan X, Xie L, *et al.* Nano-enabled colorectal cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 362: 548-564.
- [21] 姚碧金, 罗玺, 张俏菊, 等. 基于“药辅合一”的蜗牛黏液载丹酚酸 B 纳米凝胶制备及其表征 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 6988-6996.
- [22] Li D F, Wu Y N, Yin H R, *et al.* *Panax notoginseng* polysaccharide stabilized gel-like Pickering emulsions: Stability and mechanism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 125893.
- [23] Xu L J, Xu Y P, Hou S T, *et al.* All-natural polysaccharide and protein complex nanoparticles from *Clitocybe squamulosa* as unique Pickering stabilizers for oil-in-water emulsions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 272: 132674.
- [24] Shi M H, Deng J, Min J Y, *et al.* Synthesis, characterization, and cytotoxicity analysis of selenium nanoparticles stabilized by *Morchella sextelata* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242(Pt 3): 125143.
- [25] Shao P, Feng J R, Sun P L, *et al.* Recent advances in improving stability of food emulsion by plant polysaccharides [J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109376.
- [26] 安国在. 阿拉伯胶: 天然多糖乳化剂和稳定剂 [A] // 第十届中国国际食品添加剂和配料展览会学术论文集 [C]. 上海: 中国食品添加剂和配料协会, 2006: 148-151.
- [27] 张心洁, 廖洋洋, 廖婉, 等. 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 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1386-1396.
- [28] 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.
- [29] 姜浩, 张沐棠, 吴柳清, 等. 姜黄素药食特性及应用综述 [J]. *食品与发酵工业*, 2025, 51(4): 363-373.
- [30] 王倩, 薛舟, 王涛, 等. 姜黄素在食品包装中的应用进展 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40(7): 313-323.
- [31] Rahiman N, Markina Y V, Kesharwani P, *et al.* Curcumin-based nanotechnology approaches and therapeutics in restoration of autoimmune diseases [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 264-286.
- [32] 黄平, 毛坤军, 王雪婷, 等. 纳米混悬剂中稳定剂的研究进展 [J]. *广州化工*, 2016, 44(20): 7-9.
- [33] 陈李霞, 丁越, 沈征武, 等. 胆固醇在脂质体中作用及甾醇、皂苷对其替换的研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(24): 6396-6404.
- [34] 汪新婵, 董伟, 徐希强, 等. 姜黄素对慢性炎症性疾病抗炎作用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(10): 1028-1036.
- [35] Farhood B, Mortezaee K, Goradel N H, *et al.* Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5728-5740.
- [36] 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.
- [37] Coleman J W. Nitric oxide in immunity and inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(8): 1397-1406.

[责任编辑 郑礼胜]