

## 姜黄素药理作用、药动学及制剂开发的研究进展

马萌萌<sup>1,2</sup>, 王雪娇<sup>1,2</sup>, 姚亚轩<sup>2</sup>, 孙士玲<sup>1\*</sup>, 关徐涛<sup>1\*</sup>, 蒋立峰<sup>3</sup>, 高萍<sup>1</sup>, 李含雪<sup>2</sup>, 毕梦瑶<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学第一附属医院 血液肿瘤科, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 河南省肿瘤医院 中西医结合科, 河南 郑州 450046

**摘要:** 姜黄素是姜黄 *Curcuma Longae Rhizoma* 中的一种多酚类活性单体, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、代谢调节等药理作用。现有研究表明, 姜黄素在肿瘤疾病、炎症性疾病及代谢性疾病等领域表现出广泛的生物学潜力。然而, 其在吸收、分布、代谢和排泄等药动学过程中存在水溶性差、生物利用度低等问题, 限制了临床应用的进一步推进。针对上述不足, 国内外学者采用聚合物纳米粒、聚合物胶束、纳米乳等新剂型技术, 以提高姜黄素的溶解度、稳定性、靶向性和生物利用度。通过系统综述姜黄素的“药理-临床研究-药动-剂型”等方面最新进展, 检索中国知网、PubMed、Web of Science 等数据库中姜黄素药理作用、临床研究、药动学及制剂开发的最新研究进展进行归纳总结, 并结合新型递送系统的设计策略讨论其临床转化潜力, 为姜黄素的深入研究与应用提供参考。

**关键词:** 姜黄素; 药动学; 制剂开发; 抗肿瘤; 抗炎; 抗氧化; 代谢调节

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)06-2394-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.031

## Research progress on pharmacological effects, pharmacokinetics and formulation development of curcumin

MA Mengmeng<sup>1,2</sup>, WANG Xuejiao<sup>1,2</sup>, YAO Yaxuan<sup>2</sup>, SUN Shiling<sup>1</sup>, GUAN Xutao<sup>1</sup>, JIANG Lifeng<sup>3</sup>, GAO Ping<sup>1</sup>, LI Hanxue<sup>2</sup>, BI Mengyao<sup>2</sup>

1. Department of Hematology and Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450046, China

**Abstract:** Curcumin is a polyphenolic active compound in *Jianghuang (Curcuma Longae Rhizoma)*, exhibiting pharmacological effects such as antitumor, anti-inflammatory, antioxidant, and metabolic regulation properties. Existing research indicates that curcumin demonstrates broad biological potential in fields including tumor diseases, inflammatory diseases, and metabolic disorders. However, issues such as poor water solubility and low bioavailability during its pharmacokinetic processes—including absorption, distribution, metabolism, and excretion—have limited further advancement in clinical applications. To address these limitations, researchers worldwide have employed novel delivery technologies such as polymeric nanoparticles, polymeric micelles, and nanoemulsions to enhance curcumin's solubility, stability, targeting efficiency, and bioavailability. This systematic review summarizes the latest advances in curcumin's pharmacology, clinical research, pharmacokinetics, and formulation development by analyzing databases including CNKI, PubMed, and Web of Science. It also discusses the clinical translation potential of novel delivery systems and their design strategies, providing a reference for further research and application of curcumin.

**Key words:** curcumin; pharmacokinetics; formulation development; antitumor; anti-inflammatory; antioxidant; metabolic regulation

收稿日期: 2025-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(U1704181); 河南省高等学校重点科研项目(24A360006); 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1010); 第七批全国老中医专家学术经验继承工作及继承人(国中医药人教函[2022]76号); 河南省卫生健康委员会(2023ZY2004); 河南省本科高校青年骨干教师(2023GGJS083); 河南省科技攻关计划(252102310481)

作者简介: 马萌萌, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤疾病。E-mail: 1592141245@qq.com

\*通信作者: 孙士玲, 主任医师, 从事中西医结合防治肺癌、乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤疾病。E-mail: sunshiling@sina.com

关徐涛, 博士后, 副主任医师, 从事认知衰老相关疾病理论及中医药防治恶性肿瘤和血液系统疾病研究。E-mail: 63856333@qq.com

姜黄为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L.的干燥根茎,始载于《新修本草》,性味苦辛温,具有破血行气,通经止痛之功效,为中医常用活血药材。姜黄中含有一类小分子酸性多酚类化合物<sup>[1]</sup>,包含姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素等。姜黄素分子式为  $C_{21}H_{20}O_6$ ,相对分子质量为 368.38,结构为二芳基庚烷。其中,甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)、酚羟基(-OH)、双键和羰基为主要官能团。Milobędzka 等<sup>[2]</sup>于 1910 年首次系统阐明了姜黄素的化学结构,该化合物被认为是姜黄中最主要的活性成分之一。大量研究表明,姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、代谢调节等药理活性<sup>[3-8]</sup>。此外,多项临床研究表明,姜黄素在肿瘤疾病、炎症性疾病及代谢性疾病等领域具有一定的临床疗效与良好安全性,进一步支持其作为候选药物的应用前景<sup>[9-11]</sup>。

然而,姜黄素广泛的药理活性与其低效的的药动学特性形成了巨大反差。其在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄过程中存在多重障碍,导致水溶性差及口服生物利用度极低(通常不足 1%)<sup>[12]</sup>,严重限制了其药理作用的充分发挥及临床应用。尽管当前已有较多研究探讨姜黄素的药理作用、临床应用及药动学特性,但相关研究仍欠系统整合,特别是“药理-临床-药动-剂型”之间的关联尚缺乏全面阐释。改善姜黄素理化性质的新剂型开发(聚合物纳米粒与胶束、纳米乳、脂质体、磷脂复合物、环糊精包合物、微球、水凝胶等)可能成为突破其药动学瓶颈的关键途径。鉴于此,本文从“药理作用-临床研究-药动学特性-制剂开发”4 个层面系统综述姜黄素的研究进展,重点阐明新型递药系统在改善药动学特性从而增强药理和临床效应之间的桥梁作用,为姜黄素在多种疾病中的研究与应用提供参考。

## 1 药理作用及机制

### 1.1 抗肿瘤

姜黄素抗癌作用广泛,已有研究证实姜黄素抑癌谱中包括肺癌、结直肠癌、胃癌等,其抗肿瘤效应呈现出典型的多靶点特征,主要涉及肿瘤发生发展的关键分子网络,包括靶向核心癌症信号轴、抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、干扰癌症干细胞信号及改善免疫微环境等核心环节。

**1.1.1 靶向核心癌症信号轴** 姜黄素可同时调控多条典型致癌信号通路,形成以干预核因子- $\kappa$ B

(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等核心信号通路抗肿瘤作用实现为中心的网络。在稳态条件下,NF- $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合滞留于胞浆;刺激状态下 I $\kappa$ B $\alpha$  被 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)介导磷酸化并降解,使 NF- $\kappa$ B 入核启动靶基因表达。体内外实验结果表明,姜黄素可抑制 IKK 活化,下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) mRNA 及 VEGF 蛋白表达,从而阻断 NF- $\kappa$ B 的核转位,干扰肿瘤血管生成过程<sup>[13]</sup>。机制学研究表明姜黄素能阻止 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解并抑制 NF- $\kappa$ B p65 亚基的磷酸化,从而阻断该通路活化<sup>[14]</sup>。姜黄素可降低 PI3K 与 Akt 的转录或磷酸化水平,使下游 mTOR 信号失活,从而诱导细胞周期阻滞、凋亡或自噬。在人肺癌 A549 细胞中,姜黄素 40  $\mu$ mol/L 可显著下调 PI3K 与 Akt 的 mRNA 表达,提示其可能通过抑制该通路促进自噬性细胞死亡<sup>[15]</sup>。此外,姜黄素能差异性调节 MAPK 通路各分支活性从而调控 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的值并诱导凋亡<sup>[16]</sup>。姜黄素还可抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通路的活化及  $\beta$ -catenin 的核内累积,从而抑制下游 Cyclin D1、c-Myc 等基因表达,延缓肿瘤进展。在肝癌模型中,其抑制该通路后可使肿瘤生长明显减缓<sup>[17]</sup>。

**1.1.2 抑制 EMT** EMT 是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的关键生物学过程。研究显示,姜黄素可从多个环节干预 EMT。在炎症相关信号方面,姜黄素可抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)及其下游髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)的表达。TLR4/MyD88 活化可促进 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等通路,进而诱导波形蛋白(Vimentin)和 N-钙黏蛋白(N-cadherin)等间质表型的上调<sup>[18]</sup>。在受体酪氨酸激酶信号方面,姜黄素能够抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达或磷酸化水平,从而减少 Snail、Slug 等 EMT 相关转录因子表达。此外,姜黄素还能降低基质金属蛋白酶活性,从而减少细胞外基质降解,对细胞迁移具有一定限制作用<sup>[19]</sup>。

**1.1.3 干扰癌症干细胞信号** miR-21 是多种肿瘤中表达升高的致癌性 miRNA, 在肿瘤细胞侵袭、迁移及化疗耐药中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。研究发现, 姜黄素 20  $\mu\text{mol/L}$  处理人肝癌 HepG2 细胞后, 可显著降低 miR-21 的表达, 解除其对磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 及程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 的抑制, 从而介导姜黄素抑制肿瘤细胞转移的效应<sup>[21]</sup>。除 miR-21 调控外, 姜黄素对核受体通路亦有影响。有研究报道, 姜黄素可激活孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR), 提高 HepG2 细胞中 PDCD4 的 mRNA、水通道蛋白及多药耐药性基因 1 (multidrug resistance gene 1, MDR1)、细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 蛋白表达<sup>[22]</sup>。此外, 有研究指出姜黄素还能通过诱导细胞内活性氧积累, 激活 DNA 损伤反应并引起 G<sub>2</sub>/M 期阻滞及细胞凋亡<sup>[23]</sup>。这一效应在一定程度上削弱了癌细胞维持“干性”和自我更新的能力。

**1.1.4 改善免疫微环境** 已有研究表明, 姜黄素在调节肿瘤免疫微环境方面具有显著作用。姜黄素能够抑制肿瘤细胞及肿瘤相关巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎性介质, 降低 NF- $\kappa$ B、信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等炎症信号的活化水平, 从而减轻肿瘤组织的炎症状态<sup>[24]</sup>。在免疫细胞方面, 姜黄素可影响巨噬细胞极化, 抑制 M2 型相关表型, 增强 M1 型相关基因表达<sup>[25]</sup>。部分动物实验显示, 姜黄素处理后肿瘤组织 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润增加, 而调节性 T 细胞数量减少<sup>[26]</sup>。此外, 姜黄素可下调肿瘤细胞表面程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达, 并削弱  $\gamma$  干扰素诱导的 PD-L1 上调, 可能与其抑制 STAT3 活性有关。上述研究提示, 姜黄素通过调控炎性介质、免疫细胞表型及免疫检查点分子等多环节改善肿瘤免疫微环境, 从而增强抗肿瘤反应<sup>[27]</sup>。

综上, 现有研究表明姜黄素在多种肿瘤模型中均表现出稳定的抑制作用, 其抗肿瘤效应呈现多靶点、多通路协同调控特征。机制上, 姜黄素可调控 NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt/mTOR、MAPK 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 等关键信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 并通过干预 EMT、致癌性 miRNA 及氧化应激相关过程影响肿瘤干细胞样特征。同时, 姜黄素还能调

节炎性因子释放、免疫细胞表型及免疫检查点分子表达, 改善肿瘤免疫微环境 (图 1)。上述结果为姜黄素的抗肿瘤作用提供了实验依据, 但其关键靶点及临床转化价值仍需进一步研究。

## 1.2 抗炎

研究证实, 姜黄素通过多靶点作用发挥抗炎功效, 在脓毒症急性肺损伤大鼠中姜黄素呈剂量相关性抑制中性粒细胞数目、TNF- $\alpha$  水平及促炎介质释放, 同时上调超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平; 姜黄素 200 mg/kg 可显著降低肺泡灌洗液炎症细胞浸润和血清 IL-1 $\beta$ /IL-6 水平<sup>[28]</sup>。机制研究表明, 姜黄素通过抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK 磷酸化, 加强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 的表达实现组织中 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等炎症因子的表达抑制, 从而展现出显著的抗炎效果<sup>[29]</sup>。此外, 姜黄素能够抑制 TLR 信号通路的激活, 减少巨噬细胞的活化, 进而调控 M1/M2 极化过程及其效应功能, 使促炎因子释放的减少<sup>[30]</sup>。NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体是胆碱能抗炎途径的关键受体, 该受体在识别损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 后, 可诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 活化, 驱动 IL-1 $\beta$  与 IL-18 的成熟和释放过程<sup>[31]</sup>。姜黄素可以通过硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) - NLRP3 信号轴, 抑制 Caspase-1 表达, 下调促炎因子的转录和翻译水平, 从而抑制炎症反应<sup>[32]</sup>。

综上, 姜黄素通过调节细胞因子表达、抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK/TLR 的活化、调节 M1/M2 巨噬细胞极化等多靶点、多通路参与抗炎过程, 姜黄素用于治疗炎症作用机制复杂, 潜在的调节机制仍待研究。

## 1.3 抗氧化

活性氧是在体内重要的自由基组成成分, 当活性氧生成速率超过机体清除能力时会引发活性氧稳态失衡和过量积聚, 从而导致氧化应激现象出现<sup>[33-35]</sup>。姜黄素中的酚羟基及亚甲基等基团可作为氢供体, 直接与活性氧发生反应, 有效清除包括过氧化氢、超氧阴离子、羟自由基及单线态氧在内的多种氧化性物质<sup>[36-37]</sup>。姜黄素内部存在 2 个烯键-酮基共轭构成的迈克尔受体部分可与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1

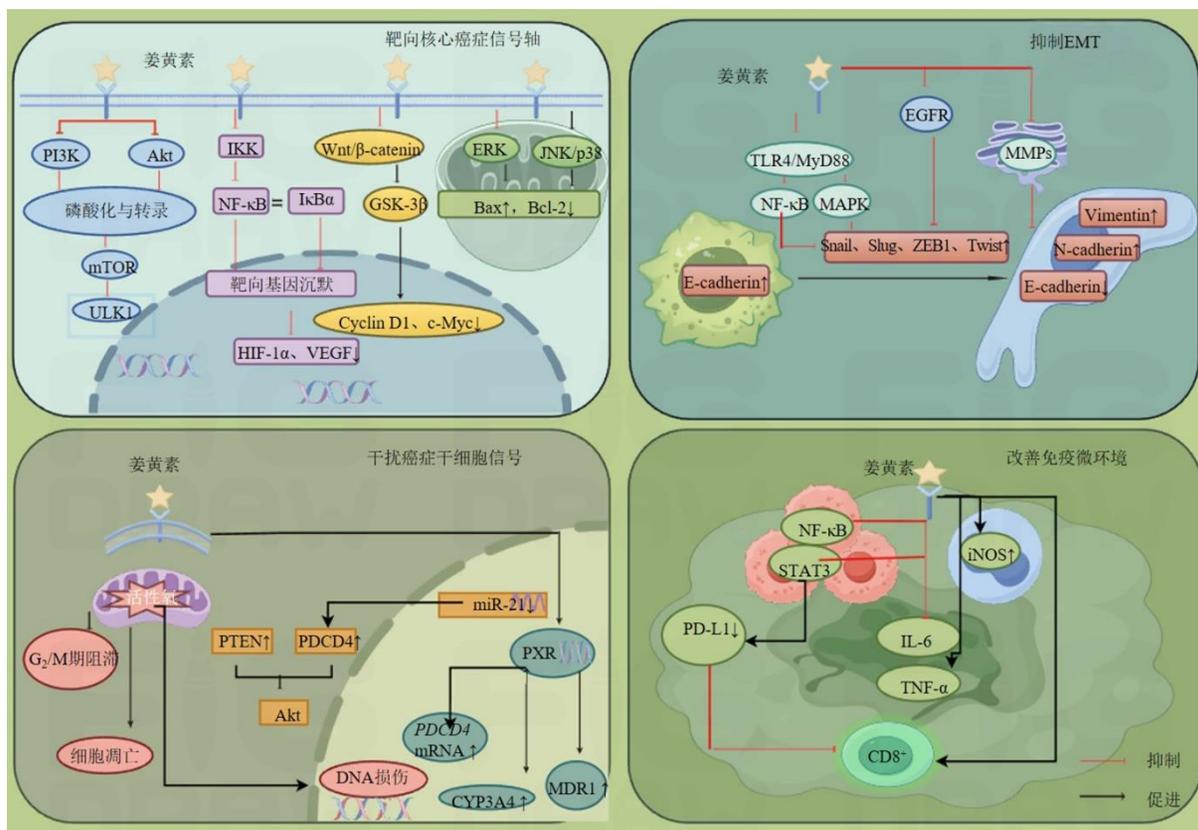


图1 姜黄素多靶向抗肿瘤机制图

Fig. 1 Schematic diagram of multitarget anticancer mechanisms of curcumin

(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 蛋白相邻的硫醇基发生相互作用进而形成共价加合物结构形式, 促使其释放 Nrf2 转录因子。增强谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px), 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等的合成水平提升, 有效缓解氧化应激损伤<sup>[38-41]</sup>。

综上, 姜黄素可直接清除自由基和间接激活 Nrf2 防御系统的“双轨制”抗氧化机制已较为明确。当前研究的焦点已不应仅限于验证该机制, 而应转向探索如何利用此特性干预氧化应激为核心驱动力的疾病, 如放射性损伤、缺血再灌注损伤、化疗不良反应管理等。同时, 需警惕长期、大剂量激活 Nrf2 通路可能存在的潜在风险。

#### 1.4 代谢调节

姜黄素可通过多靶点机制调节糖脂代谢: 其核心机制多与提高胰岛素敏感性, 抑制胰岛素信号通路关键分子的表达与激活有关。机制研究表明, 姜黄素能够提高胰岛素刺激下蛋白激酶 B 第 473 位丝氨酸 (protein kinase B Serine 473, AktSer473) 磷酸化水平, 激活 PI3K/Akt 信号通路可增强细胞对胰岛素的反应性, 有助于改善葡萄糖代谢稳定<sup>[42]</sup>。基于网

络药理学, 推测姜黄素可能通过调节 STAT3、EGFR、Bcl-2 等可能是姜黄素参与调节代谢的靶点<sup>[43]</sup>。另有研究表明, 姜黄素具有抗肥胖与抑制脂肪生产的作用, 其机制在于促使白色脂肪组织呈现棕色样转变以提升产热水平, 并且减少了脂肪生成有关基因表达量, 增加了脂肪酸氧化关键酶的含量, 从而减少体内脂肪堆积<sup>[44]</sup>。

综上, 姜黄素通过调节糖脂代谢、激活 PI3K/Akt 信号通路、调节肠道菌群等, 发挥综合代谢调节作用, 然而, 关于其减肥、调脂效果的研究多来自于动物模型, 其在人体中的效果往往因生物利用度低而大打折扣。未来临床研究的重点应集中于开展长期、大规模的随机对照试验, 并寻找可靠的中介生物标志物, 以客观评估其完善相关临床研究数据。

#### 1.5 其他

鉴于姜黄素药理作用报道广泛, 本文重点围绕其在肿瘤发生发展、炎症及代谢调节等药理作用进行阐述, 其余作用仅作概述性介绍。在神经保护方面, 在阿尔茨海默病小鼠模型中发现姜黄素可以减少 β 淀粉样蛋白 1-42 (amyloid-beta 1-42, Aβ<sub>1-42</sub>) 聚集、调节 Tau 蛋白磷酸化、减少神经原纤维缠结

形成从而改善认知功能<sup>[45]</sup>。在抗动脉粥样硬化方面,有学者发现姜黄素可以调节心脏腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化水平,下调 TXNIP 表达,减轻心肌氧化应激损伤,还可以抑制 NF- $\kappa$ B 等促炎因子,减少炎症介质释放,减缓动脉粥样硬化及心血管炎症<sup>[46-48]</sup>。在肝保护方面,姜黄素对肝脏的保护作用具体表现在抗氧化、保护肝细胞、改善肝功能、缓解肝缺血再灌注损伤等方面<sup>[49]</sup>。王锦铭<sup>[50]</sup>研究发现姜黄素通过抑制壬基酚诱导的脂质合成上调,恢复脂肪酸氧化下调,抑制活性氧活化,调节 AMPK/mTOR 通路,降低活性氧水平并激活该通路,从而抑制壬基酚诱导的 HepG2 细胞脂肪变性,改善非酒精性脂肪性肝病样病理改变。在肾保护方面,姜黄素能调节胰岛素敏感性,降低血糖、调节血脂水平,减轻高糖、高脂环境对肾脏的损伤<sup>[51]</sup>。实验表明姜黄素能够减轻肾小管病理损伤,并通过增加肾组织中内皮祖细胞的数量及促进血管内皮标志物 CD31 的表达,增强肾组织血管内皮的修复能力,从而缓解缺血再灌注所导致的肾损伤<sup>[52]</sup>。在抗纤维化方面,姜黄素在心、肺、肝、肾等纤维化疾病模型中效果较好,姜黄素抗纤维化的机制主要是抑制成纤维细胞的增殖与分化,诱导成纤维细胞凋亡,减少炎症细胞释放,减少转化生长因子- $\beta$  分泌及通路,减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积来发挥抗纤维化作用<sup>[53]</sup>。在免疫凝血作用方面,姜黄素通过抑制血小板聚集、延长凝血时间、促进血栓溶解、增强纤溶活性发挥抗凝血与抗血栓作用,同时调节多种免疫细胞功能及炎症因子以维持免疫平衡并治疗相关疾病。在体外与动物模型中,姜黄素及其姜黄素类化合物既能显著延长家兔血浆复钙时间及凝血酶时间,又能加快体外血栓及全血凝块的溶解<sup>[54]</sup>。在抗菌方面,姜黄素对于金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及幽门螺杆菌有明显的抑菌活性。以幽门螺杆菌为例,姜黄素可呈剂量相关性下调诸如细胞毒素相关基因 A/E 毒力基因,降低细菌黏附和炎症因子释放,并且还能够在胃酸环境中生存<sup>[55]</sup>。综上,姜黄素具有肝肾保护、抗纤维化、免疫凝血、抗菌等药理作用。

## 2 姜黄素的临床研究

随着姜黄素药理机制的阐明,其临床转化研究日益受到关注。近年来的循证医学证据表明,姜黄

素在肿瘤、炎症及代谢性疾病的辅助治疗中展现出较大潜力,常与常规疗法联用并可能发挥协同增效作用。然而,现有临床证据整体上仍较为分散,亟需更多设计严谨的高质量临床试验来确证其疗效与安全性。

### 2.1 肿瘤疾病

多项临床试验提示姜黄素在多种肿瘤治疗中具有良好耐受性,并可能改善疾病控制率与生活质量。姜黄素联合叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂化疗等化疗方案用于转移性或晚期结直肠癌具有良好耐受性,并可能改善疾病控制率及生活质量<sup>[56]</sup>。姜黄素可有效缓解芳香化酶抑制剂相关关节痛,提高激素受体阳性乳腺癌患者的治疗依从性与生活质量<sup>[57]</sup>。在局部放疗相关毒性管理方面,一项针对鼻咽癌及头颈部鳞状细胞癌患者随机对照试验证实,局部或口服姜黄素制剂可显著减轻口腔黏膜炎程度,缩短恢复时间,并在一定程度上改善患者顺应性<sup>[58]</sup>。此外,探索性临床研究发现,经动脉化疗栓塞术后应用姜黄素有助于改善肝功能与氧化应激水平,促进患者术后恢复<sup>[59]</sup>。尽管现有研究在多种肿瘤中呈现一定积极信号,但姜黄素在非小细胞肺癌领域的循证证据仍然薄弱,相关研究主要集中于 I 期试验和小样本探索性研究,循证等级有限。已有少量临床试验尝试将姜黄素与铂类化疗或靶向治疗联用,结果显示其安全性与可耐受性良好<sup>[60]</sup>,并具有改善炎症状态或免疫反应的潜力。然而,目前仍缺乏大样本、严格设计的随机对照试验验证其对生活质量、生存结局及系统炎症指标的明确临床获益<sup>[61]</sup>,尤其在非小细胞肺癌中尚缺乏能够支撑指南推荐的关键性临床终点研究。因此,姜黄素在非小细胞肺癌中的临床应用仍需更多高质量研究支持。

### 2.2 炎症性疾病

除肿瘤领域外,姜黄素的抗炎特性在多类炎症性疾病也显示出应用潜力。炎症性肠病方面,一项随机对照试验显示姜黄素联合美沙拉嗪较安慰剂更有效诱导临床与内镜缓解,安全性良好<sup>[62]</sup>。姜黄素原位凝胶联合舒阴汤治疗霉菌性阴道炎在改善临床症状方面及恢复阴道微生态平衡方面优于单用舒阴汤治疗,且安全性良好,不良反应发生率无显著差异<sup>[63]</sup>。姜黄素与布地奈德联用能促进过敏性鼻炎患者免疫功能的提高,且不良反应少<sup>[64]</sup>。在急性胰腺炎治疗中,与曲克芦丁联用能够减轻患者的

炎症反应,促进肠道功能恢复,对病情改善具有较好的疗效<sup>[65]</sup>。

### 2.3 代谢性疾病

多项临床试验表明,口服姜黄素联合常规降糖治疗可显著改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗,降低空腹血糖、糖化血红蛋白及胰岛素抵抗指数,并有助于调控 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平<sup>[66-67]</sup>。一项随机、双盲试验发现补充纳米化姜黄素能显著降低三酰甘油并改善胰岛  $\beta$ -细胞与部分代谢指标,提示其在综合改善代谢异常方面具有优势<sup>[68]</sup>。对非酒精性脂肪性肝病患者,联合常规治疗可显著下降丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和肝脂含量,并改善胰岛素敏感性及肝脏炎症状态,部分研究还观察到肝脏纤维化指标的改善趋势<sup>[69]</sup>。与吡格列酮联合辅助治疗能改善非酒精肝病患者的身体测量指标、血压、血脂、血糖和肝功能<sup>[70]</sup>。目前姜黄素与他汀类药物联合的直接大型随机对照试验仍有限,但多项随机对照试验与荟萃分析显示姜黄素单药或高生物利用度制剂可降低三酰甘油、总胆固醇,提示与他汀联用可能具有协同调脂潜力,但仍需专门设计的临床研究验证<sup>[71]</sup>。在前驱糖尿病与肥胖人群中,姜黄素干预亦被证实可改善糖脂代谢与氧化应激状态,延缓向糖尿病进展的风险<sup>[72]</sup>。此外,口服姜黄素可改善妊娠期糖尿病高危孕妇的 FPG、产前-孕前体质量变化及新生儿结局,提示其对妊娠期糖尿病患者的血糖有积极调节作用<sup>[73]</sup>。然而,与妊娠相关的人群研究样本量普遍较小,且孕期药物安全性需更加严格的长期随访验证,因此其结果仍需谨慎解读。

尽管上述研究显示姜黄素在多类疾病中具有一定的辅助治疗潜力,但其临床应用仍面临重要挑战。值得注意的是,部分高质量随机对照研究在健康人群中未观察到代谢或炎症指标的显著改善,提示姜黄素的疗效可能与机体存在病理状态密切相关,其在疾病背景下的炎症与氧化应激相关通路激活,与健康生理状态下的作用存在本质差异。此外,当前多数临床研究仍存在样本量有限、随访周期较短、终点异质性较大的局限性。更为关键的是,姜黄素固有的低口服生物利用度及快速代谢严重制约其临床效应的充分发挥,使其转化应用面临明显瓶颈。因此,开发新型递药系统以提高其生物利用度与靶向性,并开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,对于全面评估姜黄素的真实临床价值至

关重要。未来研究亟需在优化药动学基础上,聚焦明确临床终点,以推动其从“辅助性证据”向“循证推荐”的转化。

## 3 药动学

### 3.1 吸收

姜黄素在水性环境中溶解度极低。Shoba 等<sup>[74]</sup>发现大鼠口服给药姜黄素 2 g/kg 时,血清中药物浓度达峰时间为 0.83 h,达峰浓度仅  $(1.35 \pm 0.23)$   $\mu\text{g/mL}$ ,半衰期为  $(1.70 \pm 0.58)$  h。Bangphumi 等<sup>[75]</sup>研究显示,ig 姜黄素 40 mg/mL 于大鼠,其绝对生物利用度仅为 0.13%。Gutierrez 等<sup>[76]</sup>通过液相色谱法测定大鼠血浆中的姜黄素浓度,大鼠 ig 姜黄素 500 mg/kg 后最大血药浓度 (peak concentration,  $C_{\max}$ ) 为  $(0.06 \pm 0.01)$   $\mu\text{g/mL}$ ,消除半衰期后为  $(32.70 \pm 12.92)$  min,口服的绝对生物利用度仅有 0.47%。

综上,姜黄素吸收障碍是导致口服生物利用度低的主要原因,因此提高溶解度与肠道渗透性是剂型改良的首要目标,这直接推动了纳米乳、磷脂复合物等技术的应用。

### 3.2 分布

由于首过效应显著及自身理化性质,姜黄素口服后全身分布有限,难以在靶器官达到有效治疗浓度。相关研究表明,ip  $^{14}\text{C}$ -姜黄素 100 mg/kg 的小鼠,其多组织脏器中均存在药物分布。从分布动力学来看,药物主要富集于肠黏膜、肝脏和肾脏,心、肺次之,脑中含量最少<sup>[77]</sup>。姜黄素在大鼠体内的残留主要以组织结合形式存在,测定停药 2、4、6、8 d 时组织中姜黄素残留量发现,在组织中的消除速度为胃 > 肾脏 > 肝脏 > 肠,肝脏及肠中消除时间最长,可选择肝脏及肠作为检测姜黄素残留的最佳靶组织<sup>[78]</sup>。

综上,姜黄素分布与靶器官息息相关,改善姜黄素分布的研究核心在于提高其血药浓度和延长循环时间的基础上,赋予其主动或被动靶向特定组织的能力。

### 3.3 代谢

姜黄素代谢复杂,主要代谢途径包括肠道菌群代谢和肝脏代谢,姜黄素在肠道进行 I 相还原代谢,进入肝脏后又会经历快速的 II 相结合反应,转化为水溶性更高的代谢物。Hoehle 等<sup>[79]</sup>通过实验证实,在大鼠肝脏中,姜黄素代谢生成四氢姜黄素、六氢姜黄素与八氢姜黄素等主要还原产物。Asai 等<sup>[80]</sup>通过高效液相色谱法与液相色谱-质谱联

用分析发现,大鼠经口服给予姜黄素后,其大部分在多种酶催化下转化为葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物,这2类代谢产物均在给药后1h达到血药浓度峰值。胡琼丹等<sup>[81]</sup>iv姜黄素100mg/kg于大鼠后,采集其血浆、肝脏、尿液及粪便样本进行处理分析,共鉴定出24种代谢物,粪便中主要为姜黄素原型经脱水、加/减氢、羟基化或去甲基化后的代谢产物,仅发现了3种II相代谢产物即MC27、MC12和MC14。血液中除了姜黄素原型外,出现了8种I相代谢产物,5种II相代谢产物。肝脏中除检测出姜黄素原型外,还出现了5种I相代谢产物和4种II相代谢产物。

综上,姜黄素主要在肠道上皮细胞及肝脏中完成I相还原和II相结合反应,产生葡萄糖醛酸化和硫酸化等代谢产物。其中I相反应的代谢产物以四氢姜黄素等代谢物为主,II相反应的代谢产物以姜黄素-葡萄糖苷酸等代谢物为主。首过效应显著是导致生物利用度低的主要原因,通过磷脂复合物等剂型设计或联合代谢抑制剂可能是有效策略。

### 3.4 排泄

姜黄素及其代谢物主要通过胆汁和尿液快速排出体外。有研究测定了姜黄素经过ig给药和尾iv给药后的尿液、血浆、胆汁排泄动力学,研究发现约75%以原型经粪便排出,尿中的排泄可忽略不计。在体外实验中,当姜黄素加入到离体肝组织灌流液时,姜黄素迅速逆浓度梯度转运至胆汁,最终被代谢。离体的肝细胞悬浮液能在30min内将90%姜黄素代谢完全<sup>[82]</sup>。

综上,姜黄素的排泄是其药理学过程的最终环节,主要涉及胆汁和尿液2条途径。给药后,代谢物在数小时内即可在胆汁和尿液中达到排泄高峰且在体内滞留时间较短。

## 4 新剂型研究

姜黄素属于生物药剂学分类系统IV型药物,即低溶解性、低渗透性。其传统口服给药面临“吸收难”溶解度极低导致溶出度差;“分布与靶向差”全身分布广泛但靶组织浓度不足,且难以透过血脑屏障;“代谢快”在肠道和肝脏经历广泛的I相还原和II相结合代谢,导致首过效应显著。对姜黄素制剂的新剂型(如纳米粒、胶束、纳米乳、脂质体、磷脂复合物、糊精包合物、水凝胶等)的开发正是针对这些瓶颈而设计,旨在通过改善药理学行为来最终增强其药效。

## 4.1 纳米分散体系

**4.1.1 聚合物纳米粒与胶束** 仿生纳米载体是当前研究前沿,旨在进一步提高体内长循环和主动靶向能力。姜黄素透过血脑屏障一直是很大的挑战,为了能增加其向大脑的转运,功能化的聚合物纳米粒是人们研究的热点。聚合物纳米粒通常以生物可降解的聚合物为载体,将姜黄素包裹或吸附于其中。黄华婷等<sup>[83]</sup>采用乳化-溶剂挥发法制备了共载姜黄素和IR780的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒(Cur/IR780-NPs),通过优化处方工艺,得到了粒径均匀、包封率良好的纳米系统,体外评价显示出显著的抗肿瘤效果。此类纳米粒通过提高药物的表观溶解度和利用胃肠道黏附性延长滞留时间来改善吸收。其纳米尺寸还能通过增强的渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应实现肿瘤组织的被动靶向,从而改变分布特性。聚合物胶束则由两性嵌段共聚物在水中自组装形成,其疏水内核可高效增溶姜黄素。药理学研究结果显示,薄膜分散法制备姜黄素装载的混合聚合物胶束物的 $C_{max}$ 、药-时曲线下面积(area under the curve, AUC) $_{0-t}$ 、AUC $_{0-\infty}$ 明显增加, $t_{max}$ 显著延长, $t_{1/2}$ 缩短。提示姜黄素胶束能显著增加姜黄素的生物利用度,延长达峰时间和缩短半衰期,且该制剂载药肝细胞癌胶束表现出更高的细胞毒性和细胞摄取效率,从而增强药物的抗癌活性<sup>[84-85]</sup>。在体内实验中姜黄素可通过强黏附和纳米尺寸效应增强和改善肠道菌群有关的肝细胞癌的作用<sup>[86]</sup>。综上,该纳米系统主要通过增强肠道黏附和渗透及利用EPR效应实现被动靶向来提升姜黄素的抗肿瘤效果。

**4.1.2 纳米乳** 纳米乳将姜黄素包裹于油相核心,能显著提高其表观溶解度并防止聚集,从根本上改善吸收的第1步。离体肠吸收与体内药理学研究表明,姜黄素纳米乳能显著促进其肠道吸收,主要部位在十二指肠,并呈现吸收迅速、消除缓慢的特征,口服相对生物利用度高达313.50%。在原位结直肠癌裸鼠模型中,口服该纳米乳能有效抑制肿瘤生长,最终剥离瘤质量仅为磷酸盐缓冲液组的23.91%<sup>[87]</sup>,提示纳米乳在原位结直肠癌方面具有良好的治疗前景。

**4.1.3 脂质体** 脂质体的生物膜相似结构不仅能保护姜黄素,更重要的是能通过与细胞膜的融合促进细胞内化,改善其跨膜吸收效率。经功能化修饰后,可进一步实现主动靶向。近年来,出现了多种

类型的姜黄素脂质体,如脱氧胆酸修饰姜黄素口服脂质体、姜黄素纳米脂质体、半乳糖化壳聚糖修饰的姜黄素聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒等新型姜黄素剂型<sup>[88-89]</sup>。研究已证实,姜黄素脂质体在抗肿瘤、抗炎等应用中表现出优于游离药物的效果。吴茂伟<sup>[90]</sup>研究表明负载姜黄素的多重修饰纳米脂质体(P@NLS-Cur)可通过EPR效应和主动靶向作用,显著提高药物在肿瘤组织的富集,改变其体内分布,并延长体内循环时间,从而在保障安全性的前提下有效提高抗肿瘤疗效。

## 4.2 分子复合物

**4.2.1 磷脂复合物** 姜黄素-磷脂复合物是姜黄素与磷脂在特定条件下形成的1:1或1:2的复合物。该复合物通过显著增强姜黄素的脂溶性,使其更易透过肠上皮细胞膜,并部分通过淋巴系统转运,这一途径绕开了肝脏的首过效应,从而同时针对吸收和代谢2个关键环节进行优化。Khatik等<sup>[91]</sup>研究证实,姜黄素-磷脂复合物不仅表现出显著的抗肿瘤效果,在2 g/kg的剂量下仍显示良好的安全性,为其生物利用度和疗效的同步提升提供了有力证据。

**4.2.2 环糊精包合物** 环糊精包合物通过将姜黄素分子包封于其疏水空腔内,极大地提高了药物的水溶性和物理稳定性,直接解决了口服吸收的初始障碍。Purpura等<sup>[92]</sup>采用双盲交叉试验设计,通过测定口服后12 h内不同时间点的血浆药物浓度,结果显示,新型 $\gamma$ -环糊精姜黄素制剂的相对生物利用度显著优于普通姜黄素。另有研究报道,姜黄素-环糊精包合物在肺癌治疗中可产生协同作用:将该复合物经ig给予肺原位瘤模型小鼠后,不仅提高了姜黄素的体内暴露量,还明显抑制了肿瘤的生长<sup>[93]</sup>。

## 4.3 微球

微球系统通过将姜黄素包埋于高分子材料中,首要作用是提供物理屏障,保护药物在储存和体内递送过程中的稳定性,防止提前降解。有学者研究表明,以聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯三嵌段共聚物为载体材料的姜黄素类化合物微球,能对药物实现持续缓慢释放,这种缓释特性有助于维持相对平稳的血药浓度,延长作用时间,同时载药微球保持了良好的抗氧化活性<sup>[94]</sup>。

## 4.4 水凝胶

水凝胶作为一种局部给药载体,其核心优势在于实现局部滞留与持续释放,从而最大限度地提高局部药物浓度,避免全身系统暴露带来的快速代谢

和分布问题。段娟等<sup>[95]</sup>制备姜黄素-维生素E复合物凝胶并构建口腔黏膜炎小鼠模型,体内实验结果表明,姜黄素-维生素E复合物凝胶可以减少DNA损伤、抑制活性氧产生及抑制炎症反应。张晨等<sup>[96]</sup>以大鼠离体皮肤为模型,纳米乳温敏水凝胶中姜黄素的24 h累积透过量为 $(9.93 \pm 0.70) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,稳态透皮速率为 $0.71 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,分别是姜黄素溶液的2.5和2.6倍,提示纳米乳温敏水凝胶的药效较姜黄素溶液药效高。

## 5 结语及展望

姜黄素作为一种天然多酚类化合物,可通过多种分子机制起到抗肿瘤、抗炎、抗氧化、神经保护、代谢调节及心血管保护等药理作用,且姜黄素来源广泛,可用于多种疾病的预防与治疗中。姜黄素可通过调控PI3K/Akt/mTOR、NF- $\kappa$ B等信号通路以抑制EMT、干扰癌症干细胞信号及改善免疫微环境。此外,姜黄素在肿瘤疾病,炎症性疾病、代谢性疾病显示出良好的应用前景。

然而,姜黄素在人体临床试验中的结果仍显复杂且颇具挑战。多项小规模人体试验表明,即使使用高剂量姜黄素(最高可达12 g/d),其在血浆和组织中的原型药物浓度仍远低于体外实验有效的浓度<sup>[74]</sup>。应用制剂新技术与新剂型在一定程度上解决了姜黄素在体内吸收、分布、代谢、排泄过程中水溶性低、口服生物利用度低、体内代谢迅速及靶组织分布有限等药动学缺陷,并初步实现了药物的靶向递送与控释释放。有临床研究报告显示,使用磷脂复合物、纳米粒或 $\gamma$ -环糊精包合物等技术,能将姜黄素的相对生物利用度提升数倍至数十倍<sup>[91-92]</sup>。但目前也存在着不少的问题,首先,包封率与药物浓度是决定制剂质量及疗效的关键参数,同时制剂的稳定性对于脂质体、胶束、微乳及自乳化等递药系统也极为重要。若包封率偏低,在贮存过程中药物易发生泄漏,不利于姜黄素的稳定性和生物利用度的提高。其次,对于姜黄素的研究不同研究团队使用不同的动物模型、给药剂量、评价指标来证明其制剂生物利用度的提升,导致不同技术路线之间的数据难以直接比较和评估孰优孰劣,为技术选择造成了混乱。最后,提高血药浓度是药动学的成功,但这是否能直接、等比例地转化为药效学上的治疗优势,仍需大量临床研究来证实。

基于以上挑战,姜黄素的研究与开发需要关注以下几个方面:(1)剂型创新与优化:重点开发新

辅料、新工艺从根本上解决脂质体、胶束等体系的包封率、载药量及长期储存稳定性难题。前文提到的磷脂复合物技术能够通过增强母体药物的亲脂性来促进其跨膜吸收,从而显著提升生物利用度。采用这一技术制备姜黄素磷脂复合物,有望有效解决其水溶性差的问题。另一方面,对姜黄素分子进行直接的结构修饰,亦是改善其溶解特性与化学稳定性的有效策略。此外,姜黄素与新载体材料相结合的研究具有非常积极的意义,只是在对其进行制剂技术的研究基础上,还需关注所制备的姜黄素新剂型的体内蓄积特征及毒性作用方面的研究,服务于临床转化。(2)评价体系的标准化:建立有效的体外-体内相关性模型,并推动研究社区形成统一的评价标准,使不同技术路线的数据具有可比性,为技术选择提供科学依据。(3)推动高质量的临床研究:积极推动采用先进递送系统的、设计严谨的临床试验,验证姜黄素及其新剂型在特定疾病人群中的安全性与有效性,并探索其与现有标准疗法的联合应用潜力。通过剂型创新、机制深入、评价标准化与临床验证的有机结合,姜黄素有望在未来成为治疗肿瘤、炎症、代谢性疾病等重要疾病的有效药物,为人类健康事业作出更大贡献。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈榕, 颜焯, 何梓炫, 等. 提升姜黄素疗效的策略及技术研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5315-5330.
- [2] Milobędzka J, von Kostanecki S, Lampe V, et al. Zur Kenntniss des Curkumins [J]. *Ber Dtsch Chem*, 1910, 43(2): 2163-2170.
- [3] 王耀宇, 张雨萌, 吕天翼, 等. 姜黄素的药理作用及其在脑血管疾病与痴呆防治中的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(6): 667-669.
- [4] 蔡聪艺, 张玲玲, 张文州, 等. 姜黄对急性痛风性关节炎小鼠抗炎活性的研究 [J]. 中国食品添加剂, 2025, 36(9): 89-95.
- [5] 王琳, 潘琪霏, 龙文娟, 等. 姜黄素治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2025, 41(9): 1618-1623.
- [6] 王子怡, 毛华, 金婷婷, 等. 姜黄素对帕金森病模型小鼠的神经保护作用及其机制 [J]. 精准医学杂志, 2024, 39(3): 257-260.
- [7] 张文君, 夏江, 王昊, 等. 姜黄素对肝损伤的改善作用及其机制研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(1): 99-107.
- [8] 马展, 曹宝国, 冯杰, 等. 姜黄素治疗高血压作用机制研究进展 [J]. 河南中医, 2025, 45(2): 310-316.
- [9] 王利, 周绮云, 秦菲, 等. 姜黄素和/或有氧运动对高脂血症大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(2): 156-162.
- [10] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7933-7940.
- [11] 李蕾, 段滨红, 王丹, 等. 姜黄素作为潜在的甲基化抑制剂与2型糖尿病关系的研究进展 [J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(4): 441-444.
- [12] 温彩霞, 丁延辉, 许建华, 等. 姜黄素注射液在小鼠体内的药代动力学 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 19-20.
- [13] Li X J, Ma S J, Yang P Y, et al. Anticancer effects of curcumin on nude mice bearing lung cancer A549 cell subsets SP and NSP cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6756-6762.
- [14] Ghasemi F, Shafiee M, Banikazemi Z, et al. Curcumin inhibits NF- $\kappa$ B and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways in cervical cancer cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152556.
- [15] 刘嘉欣, 黎同明, 黄慧贤, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨姜黄素诱导A549细胞凋亡的机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2487-2491.
- [16] 田丹杏, 陈后良, 陶玉, 等. 姜黄素介导MAPK信号通路对非小细胞肺癌细胞Bcl-2、Bcl-xL及Bax蛋白表达的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(11): 1304-1307.
- [17] 苏杰琳. 姜黄素通过Bclaf1调控Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制人肝癌细胞侵袭转移机制的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- [18] Zhang L F, Tao X Y, Fu Q F, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and migration in NSCLC through a synergistic effect on the TLR4/MyD88 and EGFR pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(5): 1843-1855.
- [19] Dytrych P, Kejik Z, Hajduch J, et al. Therapeutic potential and limitations of curcumin as antimetastatic agent [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114758.
- [20] 刘新越, 范姗姗, 李晨铭, 等. 非编码RNA在前列腺上皮-间质转化调控中的作用机制及中药干预研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(7): 2039-2047.
- [21] 何玉娇, 黄茂林, 乐燕, 等. 姜黄素通过调控microRNA-21的表达来抑制肝癌细胞的转移和侵袭 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(9): 722-727.
- [22] 吕依晨, 杜旭江, 吴培轩, 等. 姜黄素激活PXR上调PDCD4抑制HepG2细胞增殖和迁移 [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(6): 722-727.
- [23] Wang C J, Song X G, Shang M, et al. Curcumin exerts cytotoxicity dependent on reactive oxygen species accumulation in non-small-cell lung cancer cells [J].

- Future Oncol*, 2019, 15(11): 1243-1253.
- [24] Wang Y Z, Lu J, Jiang B L, *et al.* The roles of curcumin in regulating the tumor immunosuppressive microenvironment [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3059-3070.
- [25] Jiang M J, Qi Y, Huang W, *et al.* Curcumin reprograms TAMs from a protumor phenotype towards an antitumor phenotype via inhibiting MAO-A/STAT6 pathway [J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3473.
- [26] Focaccetti C, Benvenuto M, Ciuffa S, *et al.* Curcumin enhances the antitumoral effect induced by the recombinant vaccinia neu vaccine (rV-neuT) in mice with transplanted salivary gland carcinoma cells [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1417.
- [27] Parker J M, Zhao L, Mayberry T G, *et al.* From spice to survival: The emerging role of curcumin in cancer immunotherapy [J]. *Cancers*, 2025, 17(15): 2491.
- [28] 王舒, 李福星, 王萌, 等. 姜黄提取物调控 Nrf2/Keap1 通路对脓毒症急性肺损伤大鼠的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(12): 2580-2584.
- [29] 赵钦欣, 杨飞亚, 陈东, 等. 番茄红素联合槲皮素、姜黄素对大鼠慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征的治疗作用以及机制的初步探讨 [J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(2): 99-105.
- [30] 范荣珍, 景永帅, 张丹参. 姜黄素治疗溃疡性结肠炎的作用及其机制研究 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 550-551.
- [31] Han X F, Lin D M, Huang W W, *et al.* Mechanism of NLRP3 inflammasome intervention for synovitis in knee osteoarthritis: A review of TCM intervention [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1159167.
- [32] 陶韬, 程洋, 徐子卿, 等. 姜黄素通过调控 TXNIP-NLRP3 信号通路缓解骨关节炎炎症损伤与细胞凋亡 [J/OL]. *辽宁中医药大学学报*, (2025-07-22) [2025-09-27]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20250722.1349.004>.
- [33] Clare K, Dillon J F, Brennan P N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD [J]. *J Clin Transl Hepato*, 2022,10(5): 939-946.
- [34] Lushchak V I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224: 164-175.
- [35] Galli F, Piroddi M, Annetti C, *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species [J]. *Contrib Nephrol*, 2005, 149: 240-260.
- [36] Farzaei M H, Zobeiri M, Parvizi F, *et al.* Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 855.
- [37] Ak T, Gülçin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 174(1): 27-37.
- [38] Rahban M, Habibi-Rezaei M, Mazaheri M, *et al.* Anti-viral potential and modulation of Nrf2 by curcumin: Pharmacological implications [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1228.
- [39] Qu Z, Sun J C, Zhang W N, *et al.* Transcription factor Nrf2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102.
- [40] Yu C, Xiao J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635460.
- [41] 何彦丰, 赖文斌, 陈文炜, 等. 姜黄素调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2/HO-1 信号通路改善草酸钙晶体诱导的小鼠肾损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(9): 1701-1708.
- [42] 刘硒碲. 姜黄素对脂多糖诱导 2 型糖尿病大鼠的作用及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [43] 李清洁, 李世环, 徐凤男, 等. 姜黄素治疗动脉粥样硬化的分析及研究 [J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2022, 36(4): 277-282.
- [44] Unhapipatpong C, Polruang N, Shantavasinkul P C, *et al.* The effect of curcumin supplementation on weight loss and anthropometric indices: An umbrella review and updated Meta-analyses of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117(5): 1005-1016.
- [45] 徐志秀, 喻超, 陈俊俊, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力、海马结构及脑脊液中 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 和 Tau 蛋白含量的影响研究 [J]. *军事医学*, 2016, 40(2): 113-116.
- [46] 宋利娜, 柳茵, 李琳, 等. 姜黄素改善糖尿病小鼠心脏抗氧化及葡萄糖摄取能力 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(8): 124-127.
- [47] 刘镬利. 姜黄素对肿瘤坏死因子诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护性实验研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- [48] Jiang S, Han J, Li T, *et al.* Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 373-383.
- [49] 麦静愔, 平键, 刘玉莉, 等. 姜黄素干预非酒精性脂肪肝的差异蛋白质组学研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(5): 76-80.
- [50] 王锦铭. 壬基酚诱导 HepG2 细胞脂肪变性及姜黄素干预作用研究 [D]. 南京: 东南大学, 2021.
- [51] 赵雪梅, 马俊花, 陆建灿, 等. 姜黄素对代谢综合征模型大鼠脂肪细胞因子及 p38 MAPK 表达影响研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(7): 33-37.

- [52] 倪琦, 林化. 姜黄素预处理对缺血-再灌注所致急性肾损伤大鼠肾组织血管内皮修复和内皮祖细胞归巢的影响 [J]. 广西医学, 2021, 43(22): 2699-2703.
- [53] 陈朝青. 姜黄素抑制UUO大鼠肾小管上皮细胞转分化作用的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [54] 张姐, 金城, 骆骄阳, 等. 姜黄素类化合物体外抗凝血与抗血栓作用研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2070-2073.
- [55] Boyanova L, Medeiros J, Yordanov D, *et al.* Turmeric and curcumin as adjuncts in controlling *Helicobacter pylori*-associated diseases: A narrative review [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2024, 77(6): ova049.
- [56] Howells L M, Iwuji C O O, Irving G R B, *et al.* Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial [J]. *J Nutr*, 2019, 149(7): 1133-1139.
- [57] Lustberg M, Fan-Havard P, Wong F L, *et al.* Randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial of nanoemulsion curcumin in women with aromatase inhibitor-induced arthropathy: An alliance/NCORP pilot trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 205(1): 61-73.
- [58] Ramezani V, Ghadirian S, Shabani M, *et al.* Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: A preliminary randomized controlled clinical trial [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 354.
- [59] Abd El Rahiem R, Ibrahim S A, Effat H, *et al.* Curcumin, piperine and taurine combination enhances the efficacy of transarterial chemoembolization therapy in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma: A pilot study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(5): 1589-1598.
- [60] Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, *et al.* Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 791.
- [61] Tang C Y, Liu J T, Yang C S, *et al.* Curcumin and its analogs in non-small cell lung cancer treatment: Challenges and expectations [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1636.
- [62] Lang A, Salomon N, Wu J C Y, *et al.* Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [63] 杨秀兰, 梁晓磊, 黄燕, 等. 舒阴汤联合姜黄素原位凝胶治疗复发性霉菌性阴道炎的疗效及对阴道微生态平衡的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(12): 191-195.
- [64] 辛华. 姜黄素联合布地奈德对过敏性鼻炎的临床疗效及免疫功能的影响 [J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科
- 学, 2021, 36(4): 60-62.
- [65] 刘宇, 王清, 严苹. 姜黄素联合曲克芦丁对急性重症胰腺炎患者的临床疗效 [J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(2): 150-153.
- [66] Yaikwawong M, Jansarikit L, Jirawatnotai S, *et al.* Curcumin extract improves beta cell functions in obese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial [J]. *Nutr J*, 2024, 23(1): 119.
- [67] Hodaei H, Adibian M, Nikpayam O, *et al.* The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind clinical trial [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 41.
- [68] Bateni Z, Rahimi H R, Hedayati M, *et al.* The effects of nano-curcumin supplementation on glycemic control, blood pressure, lipid profile, and insulin resistance in patients with the metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3945-3953.
- [69] Rahmani S, Asgary S, Askari G, *et al.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(9): 1540-1548.
- [70] Sharifi S, Bagherniya M, Khoram Z, *et al.* Efficacy of curcumin plus piperine co-supplementation in moderate-to-high hepatic steatosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6): 2217-2229.
- [71] Qin S, Huang L F, Gong J J, *et al.* Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutr J*, 2017, 16(1): 68.
- [72] Akbari M, Lankarani K B, Tabrizi R, *et al.* The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 649.
- [73] 贺美家, 龚萍, 李佳琦, 等. 姜黄素对妊娠期糖尿病高危患者血糖的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(10): 1628-1640.
- [74] 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.
- [75] Bangphumi K, Kittiviriyakul C, Towiwat P, *et al.* Pharmacokinetics of curcumin diethyl disuccinate, a prodrug of curcumin, in Wistar rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2016, 41(6): 777-785.

- [76] Gutierrez V O, Campos M L, Arcaro C A, *et al.* Curcumin pharmacokinetic and pharmacodynamic evidences in streptozotocin-diabetic rats support the antidiabetic activity to be via metabolite(s) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 678218.
- [77] Perkins S, Verschoyle R D, Hill K, *et al.* Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the Min<sup>+</sup> mouse, a model of familial adenomatous polyposis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(6): 535-540.
- [78] 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.
- [79] Hoehle S I, Pfeiffer E, Sólyom A M, *et al.* Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(3): 756-764.
- [80] 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.
- [81] 胡琼丹, 龙蕊, 刘佳, 等. 胡芦巴多糖自组装递送对姜黄素体内代谢产物及代谢途径的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 7950-7968.
- [82] 田芳, 胡晋红. 姜黄素的药动学特征及剂型改造研究进展 [J]. *药学服务与研究*, 2014, 14(6): 458-461.
- [83] 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.
- [84] 王勇平, 黄福满, 汪新婵, 等. 姜黄素装载的混合聚合物胶束物理表征、体外释放及药代动力学研究 [J]. *江西中医药大学学报*, 2025, 37(1): 82-87.
- [85] 吴胜广, 黄良辉, 张民权, 等. 姜黄素与多柔比星联用的抗肿瘤机制及其纳米递送系统的研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2024, 55(12): 1619-1627.
- [86] 谢文文. 负载姜黄素纳米胶束的制备及抗肝癌作用研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2024.
- [87] 李婧伊, 王杰, 王瑞. 姜黄素口服纳米乳的制备及其在原位结直肠癌中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(4): 554-561.
- [88] 李帅男, 赵春英, 孙长山, 等. 脱氧胆酸修饰姜黄素口服脂质体的制备及药物动力学评价 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2025, 42(7): 608-614.
- [89] 黄冕. 半乳糖化壳聚糖修饰的姜黄素 PLGA 纳米粒的构建及抗肝癌作用研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2024.
- [90] 吴茂伟. 负载姜黄素的多重修饰纳米脂质体构建及其体内抗肿瘤活性研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2024.
- [91] Khatik R, Dwivedi P, Shukla A, *et al.* Development, characterization and toxicological evaluations of phospholipids complexes of curcumin for effective drug delivery in cancer chemotherapy [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 1067-1078.
- [92] 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.
- [93] Rocks N, Bekaert S, Coia I, *et al.* Curcumin-cyclodextrin complexes potentiate gemcitabine effects in an orthotopic mouse model of lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(7): 1083-1092.
- [94] 蔡杰慧, 杨英全, 郑燕菲. 载姜黄素类化合物 PCL-PEG-PCL 微球的制备及释药性、抗氧化性研究 [J]. *现代化工*, 2022, 42(7): 201-206.
- [95] 段娟, 李可, 何睿, 等. 负载姜黄素-维生素E复合物的温敏水凝胶对放射性口腔黏膜炎小鼠的治疗效果分析 [J]. *华西医学*, 2025, 40(1): 60-67.
- [96] 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.

[责任编辑 赵慧亮]