

姜黄素纳米凝胶的制备及其应用研究进展

蔡锦云, 钟海艺*, 李培源* (广西中医药大学药学院, 南宁 530200)

摘要: 姜黄素是从姜黄根茎中提取分离得到的黄色多酚类化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等广泛的药理活性。但由于其稳定性、水溶性差, 生物利用度低等缺点严重地限制了姜黄素的治疗应用。纳米凝胶在改善姜黄素的溶解度、生物相容性、稳定性、靶向性和治疗效果方面均表现出良好的潜力。本文对姜黄素纳米凝胶的制备方法及其在肿瘤防治、创面治愈、炎症治疗和眼部给药等领域的应用进行综述, 为姜黄素的进一步临床研究 and 应用开发提供文献参考。

关键词: 姜黄素; 纳米凝胶; 应用; 研究进展

中图分类号: R944.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)04-0562-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.04.021

引用本文: 蔡锦云, 钟海艺, 李培源. 姜黄素纳米凝胶的制备及其应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 562-568.

Research Progress on the Preparation and Application of Curcumin Nanogel

CAI Jinyun, ZHONG Haiyi*, LI Peiyuan* (College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

ABSTRACT: Curcumin is a yellow polyphenol isolated from the rhizome of *Curcuma longa* L., has a wide range of pharmacological activities including anticancer, anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant. However, its poor stability, poor water solubility and low bioavailability seriously limit the therapeutic applications of curcumin. Nanogels have demonstrated promising potential for improving the solubility, biocompatibility, stability, targeting and therapeutic efficacy of curcumin. In this paper, the preparation of curcumin nanogels and their applications in cancer therapy, wound healing, inflammation treatment and ophthalmic delivery are reviewed to provide a literature reference for the further clinical research and application development of curcumin.

KEYWORDS: curcumin; nanogel; application; research progress

姜黄素(curcumin, Cur)是从姜科、天南星科药用植物如姜黄、郁金、莪术、菖蒲等中药根茎中提取的一种相对分子质量较低的疏水性生物活性成分, 现代药理学研究证明 Cur 具有抗氧化^[1]、抗肿瘤^[2-3]、抗菌^[4]等多种药理活性, 可调控信号分子来对糖尿病、恶性肿瘤、神经炎症疾病等产生治疗作用^[5-6]。但 Cur 稳定性差、水溶性低和溶出速率慢等缺点降低了其生物利用度。因此, 需要寻找能够提高 Cur 生物利用度的技术方法。近年来, 纳米技术在药物给药系统中得到广泛应用, 如脂质体、胶束、聚合物等^[7-8]。研究表明, 纳米凝胶(nanogels, NGs)是一种理想的新型药物递送载体^[9-10], 与其他普通药物纳米载体相比, NGs 具有优良的载药能力、高稳定性、生物相容性以及可通过改变其结构特性来响应各种环境刺激(如离子强度、pH 值和温度)的能力, 可为 Cur 的进一步应用开发提供参

考^[11]。因此, 本文对载姜黄素纳米凝胶(curcumin nanogels, Cur-NGs)的制备方法以及其常见的应用进行综述。

1 Cur-NGs 的概述

天然 Cur 为不耐热的橙黄色结晶粉末, 其生物活性不稳定, 遇光、热以及氧气等都易分解变色, 在酸性和中性环境时不易溶解呈黄色, 但在碱性条件下易分解呈红褐色^[12]。实验证明, 高剂量的 Cur 毒性小, $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌兔胃未见明显不良反应^[13]。然而, Cur 水溶性差, 在水中的溶解度仅为 $11 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[14], 且存在口服给药生物利用度低、渗透性差、代谢快等缺点, 使得其临床应用受到限制, 目前大多作为注射液或片剂的应用^[15-17]。为了扩大 Cur 的应用, 科学家目前已经开发出 Cur 纳米颗粒输送系统, 纳米尺度的载体在改善疏水性药物的溶解度、增加药物蓄积等方面具有明显

基金项目: 广西科技计划项目基地和人才专项(桂科 AD20297008)

作者简介: 蔡锦云, 女, 硕士生 E-mail: cjy1809917196@163.com

李培源, 女, 博士, 正高级研究员 E-mail: lipearpear@163.com

*通信作者: 钟海艺, 男, 博士, 副教授 E-mail: zhonghy711@126.com

优势。自水凝胶出现以来,研究者们热衷于扩大其在医药与生物学领域的应用。NGs 是由物理或化学交联两亲性或亲水性聚合物形成的三维纳米网状多孔结构,有着水凝胶和纳米粒子的双重特性。网状空隙以及-OH、-COOH 或-SO₃H 等亲水性官能团使 NGs 具有较高的生物相容性、溶胀性、高负载能力的特性^[18],且纳米大小的尺寸使其具有封装小分子药物的能力。作为 Cur 的药物载体,NGs 具有明显优势,如良好的生物相容性、高稳定性、粒径可调控性、载药量大、表面可修饰等,并且通过在靶细胞或组织上附加识别同源受体的配体来实现主动靶向从而达到控释^[19-20]。NGs 亦可设计成刺激响应型,如对 pH、温度、光线和氧化还原等内部或外部刺激发生反应,使负载药物实现受控释放。其精准的靶向作用能够极大地防止药物在非靶组织积聚,使药物的不良反应发生率降至最低。此外,NGs 在提高 Cur 水溶性从而减少用药剂量的同时,还可以包裹 Cur 不被降解,提高在体内含量和循环时间,进而提高生物利用度^[21]。这些特性使得 NGs 被认为是理想的 Cur 输送载体之一,在生物学领域的应用具有广阔前景^[22]。

2 Cur-NGs 的制备方法

作为近年来备受关注的一种新型药物载体,NGs 在药物输送领域中的制备方法见图 1,可分为 2 大类:一是基于物理相互作用的聚合物前驱体自组装聚合法制备;二是基于化学交联反应的非均相单体聚合法制备^[23]。NGs 形成的关键是聚合物之间能否形成合适的物理或化学交联,其中反应时间、反应温度、引发剂用量、反应单体及交联剂单体的类型与浓度比例等因素均会影响合成

NGs 的性质^[24]。近年来,研究者们已经用不同的原料并分别通过以上 2 类制备方法合成 NGs 来负载 Cur,见表 1^[25-35]。

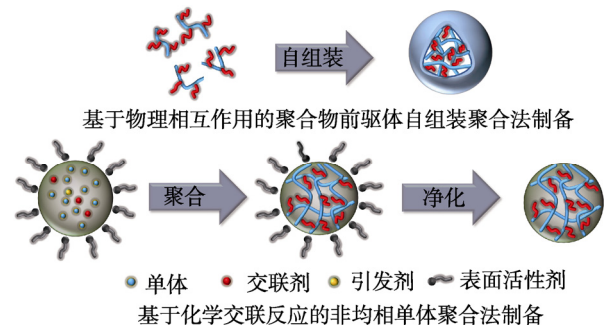


图 1 纳米凝胶的 2 种合成方法^[23]
Fig. 1 Two synthesis methods of nanogels^[23]

2.1 基于物理相互作用的聚合物前驱体自组装聚合法

自组装制备是指由结构中具有活性基团的两亲性聚合物自组装而成,在水介质中产生胶束,最终链与链之间的物理相互作用形成 NGs。聚合物之间物理相互作用包括范德华力和静电相互作用。两亲性聚合物通常是多个疏水基团接枝于亲水骨架的聚合物,其在适当的条件下可以自组装成具有核壳结构的 NGs。亲水的外壳可以作为与其他机体组织相互作用的屏障,还可保护 NGs 不被单核吞噬系统识别和吞噬,疏水的核心有利于有效地载药,从而延长药物在体内的循环时间^[36]。

Nagahama 等^[28]通过两亲性葡聚糖-Cur 偶联物的自组装,制备了新型可生物降解的 NGs 以提高 Cur 的负载量和水溶性,并发现其可有效地输送到 Hela 细胞中,成为新型的肿瘤治疗药物。Hu 等^[30]通过酰基化修饰和热诱导自组装工艺制备了

表 1 2 种方法制备载姜黄素纳米凝胶递送系统

Tab. 1 Preparation of curcumin-loaded nanogel delivery system by two methods

方法	原料	直径/nm	应用	参考文献
基于物理相互作用的聚合物前驱体自组装聚合法	肉豆蔻酸、壳聚糖	150~200	抑制 MDA-MB231 细胞增殖	[25]
	姜黄素、聚羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯	120~190	抑制淀粉样蛋白聚集	[26]
	透明质酸、聚 N-异丙基丙烯酰胺	124±2	保护皮肤	[27]
	两亲性葡聚糖、姜黄素	30~220	提高水溶性	[28]
	石莼多糖	293	提高水溶性	[29]
	卵清蛋白	155.73	提高稳定性,缓释	[30]
	壳聚糖、聚 N-异丙基丙烯酰胺、金纳米粒子	167	光热治疗和药物递送	[31]
基于化学交联反应的非均相单体聚合法	甲基丙烯酸二乙氨基乙酯、聚甲基丙烯酸乙二醇酯	51~162	协同抑制人结肠癌细胞株	[32]
	阿拉伯醛微乳、明胶微乳	452±8	乳腺癌药物载体	[33]
	天然明胶、聚丙烯酰胺乙醇胺	100	结直肠癌药物载体	[34]
	海藻酸钠、明胶	431±8	乳腺癌药物载体	[35]

酰基化卵清蛋白 NGs 作为 Cur 新型传递系统,与未经酰基化处理的天然卵清蛋白 NGs 相比,其平均粒径更小,粒径分布相对均匀[多分散性指数(polydispersity index, PDI)约为 0.28],在模拟胃肠道条件下具有更高的包封率和更慢的缓释作用,是疏水活性化合物的新型理想载体。Zhao 等^[26]将 Cur 偶联两性聚合物羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(Cur@pCB),研究 3 种不同取代度的 Cur@pCB 偶联物共轭自组装形成的 NGs 性能,实验证明了 Cur@pCB 结合物在抑制淀粉样蛋白聚集和细胞毒性方面优于分子 Cur,为制备防治阿尔茨海默病的有效淀粉样蛋白抑制剂提供了参考。乙酰化石莼聚糖是一个在纳米孔中具有疏水微区的亲水链段网络,可以作为一种自组装 NGs 来携带和传递水不溶性生物活性化合物,实验证明它可以防止 Cur 分散到介质中,并将水溶性提高 2 万倍^[29]。物理相互作用的 NGs 网络避免了使用交联剂,且保持在热力学稳定状态。但与化学交联的 NGs 相比,其机械强度和稳定性较低,在体内循环过程中可能被降解,导致药物提前释放。

2.2 基于化学交联反应的非均相单体聚合法制备

基于化学交联反应的非均相单体聚合法是利用单体中的官能团通过化学偶联形成 NGs 的方法。化学交联主要基于自由基聚合反应,包括点击化学法、席夫碱反应、酶催化交联法等。聚合物在非均相环境中聚合产生的 NGs 具有更好的生物稳定性。

采用非均相聚合制备 NGs 通常为微乳液或反相纳米乳液聚合法。Sarika 等^[33]采用反相微乳液技术,先用超声法制备阿拉伯醛微乳(GA Ald)与明胶微乳(Gel),混合交联形成 GA Ald-Gel NGs,再将 Cur 负载到其中,实验测得流体力学直径为 $(452\pm 8)\text{nm}$ 。也可采用反相微乳液技术制备海藻酸醛-明胶 NGs 来包裹 Cur^[35]。Howaili 等^[31]以甲基丙烯酸甲酯为交联剂,采用无自由基乳液聚合法,将聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)接枝到巯基壳聚糖上形成 NGs,并通过 S-H 基团的半共价键将金纳米粒子掺入 NGs 中,得到温度-pH 响应型等离子体 NGs,用于同时输送 Cur 和光热治疗的双重传递。Manzanares-Guevara 等^[32]采用基于甲基丙烯酸二乙氨基乙酯和聚甲基丙烯酸乙二醇酯无表面活性剂乳液聚合的聚合方法制备了阳离子刺激敏感 NGs,作为 Cur 纳米载体用于结肠癌的抗

肿瘤治疗。聚合物在非均相环境中聚合制备虽具生物稳定性但反应相对复杂,需要多个纯化步骤,不仅要去除用于稳定乳液的表面活性剂材料,而且还要去除未反应的单体。这些物质增加了药物的毒性且降低了生物活性,影响其负载效率。近年来,越来越多的生物相容性和生物交联反应不断出现,因此针对化学交联的非均相单体聚合制备 NGs 的方法需要进一步的安全性研究。

3 Cur-NGs 的应用领域

3.1 肿瘤防治

Cur 主要通过多靶点多通路抑制增殖、诱导凋亡等方式发挥其抗肿瘤作用^[37],目前已被美国国立癌症研究所列为第 3 代肿瘤预防药^[38],可用于包括乳腺癌^[39]、结肠癌^[40]、前列腺癌^[41]、皮肤癌^[42]等疾病的预防与治疗。NGs 通过提高 Cur 的溶解性并靶向输送于特定部位,利用“高渗透滞留效应”改善了其体内循环时间和在病变位置的蓄积^[43]。Seok 等^[44]研制新型透明质酸交联玉米醇蛋白纳米凝胶(HA-Zein NGs),用于将 Cur 有效输送到表达 CD44 的肿瘤细胞中;体外试验发现,HA-Zein-Cur NGs 对 CT26 细胞有特异性的杀伤作用,并通过流式细胞仪证实其对 CT26 细胞具有较强的抗肿瘤活性;而体内生物分布表明,HA-Zein-Cur NGs 在肿瘤部位具有较高的蓄积量,且无免疫毒性,证实 HA-Zein-Cur NGs 可以作为一种新的靶向抗肿瘤应用于多种需要长期持续性治疗的肿瘤。为了研究 Cur 对人乳腺癌细胞株的影响,Khosropanah 等^[25]制备肉豆蔻酸壳聚糖 NGs 来负载 Cur,与 Tiwari 等^[45]制备的羧甲基纤维素接枝介孔二氧化硅杂化 NGs 相同,实验均证明了合成的 NGs 较游离 Cur 具有对人乳腺癌细胞株(MDA-MB231)更优的细胞毒作用和更好的摄取能力。Wei 等^[46]将 Cur 共轭到胆固醇透明质酸(CHA)NGs 并靶向输送到表达 CD44 的耐药肿瘤细胞,与 Cur 相比,CHA-Cur 在血液中的循环时间延长,治疗耐受性良好,肿瘤抑制率高达 13 倍。

近年来,联合药物治疗已成为一种常用的肿瘤治疗策略,合适的药物联合通过不同的信号通路促进协同抗肿瘤反应,实现协同治疗效果,同时可减少药物剂量,防止耐药。利用 NGs 给药系统将 Cur 与其他抗肿瘤药物相结合是一种很有前景的治疗策略^[47]。Abedi 等^[48]用 *N*-异丙基丙烯酰胺和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(DMAEMA)合成了一

种无毒的 pH 及温度响应性的 NGs, 用于抗肿瘤药物多柔比星(doxorubicin, DOX)和 Cur 的高效可控输送, 通过体外细胞毒试验发现, DOX-Cur NGs 诱导 HT-29 结肠癌细胞凋亡的能力增强, 表现出比单药或游离药物更强的抗肿瘤效果。Javed 等^[49]合成了负载 Cur 和胡椒碱的木质素-g-p(NIPAM-co-DMAEMA)交联金纳米颗粒的 NGs, 用于治疗多形性胶质母细胞瘤, 该 NGs 具有 pH 响应性, 在 pH 为 4 时的药物释放率高于其他实验组;此外, Cur-胡椒碱复合 NGs 可通过溶酶体内吞进入胶质瘤细胞中, 诱导 caspase-3 相关的细胞凋亡进而抑制多形性胶质母细胞瘤细胞增殖, 这为克服药物在治疗胶质瘤过程中跨血脑屏障的局限性提供了实验依据。Nguyen 等^[50]则制备了肝素-普朗尼克 F127 (Hep-F127)共同递送顺铂(cisplatin, CDDP)和 Cur 的复合 NGs, 实验证明 Hep-F127/CDDP/Cur NGs 对 MCF-7 乳腺癌细胞具有显著的协同抑制增殖作用。

3.2 创面治愈

3.2.1 抗感染作用 创面部位的微生物会产生毒素和酶, 引起组织坏死、基质或胶原溶解并加重局部组织损伤, 影响伤口的愈合过程。因此, 抑制有害细菌的生长有益于创面愈合。Cur 是一种传统的多酚抗菌化合物, 可以靶向作用于细胞结构, 抑制细菌生长。与天然 Cur 相比, NGs 能够改善 Cur 在水相的溶解度、分散性以及渗透性, 进而增强 Cur 的抗菌活性。Li 等^[51]设计并制备一种具有控释性的温敏 NGs, 即采用温敏型水凝胶 PNIPAAm 包覆光热剂聚(3,4-乙 烯 二 氧 基 噻 吩)(PEDOT)纳米粒子, 通过改进的沉淀聚合法制备 NGs 来负载 Cur。在近红外光谱的激发下, 光诱导温度的升高削弱了 PNIPAAm 和 Cur 网络之间的相互作用, 实现 Cur 的可控释放。在金黄色葡萄球菌和大肠杆菌 2 种不同的生物模型中, 与对照组和纯 Cur 组相比, 激光照射下的 PEDOT@PNIPAAm-Cur NGs 菌落数最少, 抗菌性能达到 90%, 具有良好的杀菌效果。可见, Cur-NGs 能有效增强 Cur 的抗菌活性, 为创面愈合直接有效地消除细菌带来的干扰。

3.2.2 抗氧化应激作用 创面愈合过程中广泛的氧化应激通常会抑制损伤组织的修复。局部应用具有清除自由基潜力的抗氧化剂如 Cur 可以保护组织免受氧化损伤, 并显著改善组织重塑, 促进

组织中肉芽组织的产生, 包括更多的细胞含量和新的血管形成, 同时加快伤口的再上皮化过程, 达到更快的创面愈合效果^[52-53]。Li 等^[54]设计了一种新型的双药物包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)与 Cur 共负载于原位凝胶纳米颗粒/水凝胶系统(EGF-Cur-NP/H), 它不仅可以作为再生组织的支持基质, 而且可以作为 EGF 和 Cur 的持续药库。其在室温下是一种可注射的溶胶, 涂在伤口上后即变为不流动的凝胶。在全层切除创面模型上研究了其促进真皮创面愈合的治疗活性, 与 EGF-NP/H 或 Cur-NP/H 相比, EGF-Cur-NP/H 在体内通过增加肉芽组织的形成、胶原沉积和血管生成显示出优异的伤口愈合活性。可见将具有抗氧化应激作用的 Cur 与其他药物共同负载于 NGs 中, 更有益于创面愈合。

3.2.3 抗瘢痕作用 创面组织结构损伤较为严重时, 常出现瘢痕性修复。过度增生的瘢痕突出皮肤于表面, 不仅影响美观, 还可能会引起身体不适, 给患者带来心理负担与生理障碍^[55]。因此, 需考虑在创面愈合过程中防止瘢痕的生成。El-Refaie 等^[56]研制新型凝胶-核心透明质粒(GC-HS)自组装 NGs, 制备了粒径为(202.7±0.66)nm 的 Cur-GC-HS。烧伤创面愈合研究表明, 在治疗第 7 天, Cur-GC-HS 是唯一有明显改善的系统。第 11 天, 经 Cur-GC-HS 处理的创面组织学检查基本正常, 无瘢痕形成。与传统的转铁体凝胶(Cur-T-PI)相比, Cur-GC-HS 的皮肤沉积量增加了 5 倍。证实了该新型凝胶核心透明质体是具有治疗皮肤创伤和防止瘢痕生成的潜力。

3.2.4 其他作用 创面愈合是依赖于协调的信号分子的复杂多因素过程。早期创面会出现局部红肿等的急性炎症反应, 其持续的存在会使创面难以愈合。Cur 通过减少炎症反应, 可以使受损的皮肤更易进入愈合阶段, 从而优化创面修复过程。Cur-NGs 应用于创面愈合时, 可通过控制释放速率和增强皮肤渗透性来减少 Cur 即时释放引起的皮肤刺激性, 从而减少不良反应并产生更有效的治疗结果^[57]。Algahtani 等^[58]采用超声乳化技术将 Cur 包埋在纳米乳液体系中, 再加入 0.5% Carbopol®940 水凝胶体系中研制得到 Cur 纳米乳凝胶。局部涂抹于 Wistar 大鼠的体外皮肤, Cur 纳米乳凝胶表现出触变性, 与分散在传统水凝胶体系中的 Cur 相比, 其皮肤渗透特性有显著提高。

Cur-NGs 改变 Cur 较差的水溶性和皮肤角质层渗透性,并解除其在创面愈合局部应用的限制。

3.3 炎症治疗

炎症是炎症介质和转录因子相互作用的结果,其过程中损伤因子可以直接或间接损伤机体的细胞和组织。Cur 可通过抑制炎症转录因子同时协同增强糖皮质激素作用来达到抗炎效果^[59],不仅可运用于创面愈合,还可用于治疗支气管哮喘、类风湿性关节炎、牙周炎等各种炎症相关疾病^[60-61]。制成 Cur-NGs 能够提高其在体内的血药浓度,也有利于药物的蓄积和延长滞留时间,提高渗透性。González-Ortega 等^[62]在 pH 值为 7 的条件下制备了有机凝胶和 O/W 型 NGs,局部应用于小鼠耳肿胀模型。在抗炎活性评价中,NGs 显示出比有机凝胶更强的活性。Mao 等^[63]合成了一种新型两亲性聚合物 RRR- α -生育酚琥珀酸酯接枝- ϵ -聚赖氨酸共轭物(VES-g- ϵ -PLL),并将其自组装成聚合物纳米粒子并掺入丝素蛋白水凝胶中,用于局部给药。对咪喹莫特诱导的银屑病小鼠体内研究表明,可渗透纳米颗粒-凝胶系统较其他组具有更强的皮肤渗透能力和更有效的抗角化作用,能够在更大程度上抑制炎症细胞因子的表达。

3.4 眼部给药

由于眼组织具有独特的物理化学屏障,传统制剂中只有<5%的药物能穿透角膜。Cur 能抑制人晶状体上皮细胞的增殖,保护视网膜细胞、视网膜神经节细胞和角膜上皮细胞,将其制成 NGs 可以提高 Cur 的渗透性及生物利用度,改善其临床应用的限制^[64]。Liu 等^[65]研制一种阳离子纳米结构脂质载体(CNLC)与温敏性凝胶剂相结合的眼科原位 NGs(Cur-CNLC-Gel),并对其体内外性能进行评价。实验证明 Cur-CNLC-Gel 为零级释放动力学且溶液-凝胶转变温度为(34 $\pm$ 1.0) $^{\circ}$ C,其表观渗透系数是 Cur 溶液的 1.56 倍,该 NGs 显著提高了最大浓度并延长了平均停留时间。结果表明 Cur-CNLC-Gel 通过增强角膜渗透和滞留能力,解决了 Cur 水溶性差导致的眼部生物利用度低和眼部保护机制导致的药物快速损失的问题。Cur-NGs 成为提高 Cur 在房水中生物利用度的潜在制剂。

4 结论与展望

Cur 是一种天然多酚化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等广泛的药理活性。但由于 Cur 的溶解性差,生物利用度低,药动学差,导致其在

体内活性受限。相对于其他纳米材料,NGs 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。正如本文中提到的 Cur-NGs 不仅能够解除 Cur 药理功效上的一些屏障,还能显著提高其体内外药效,在肿瘤防治、炎症治疗、创面愈合和眼部给药等方面发挥作用。

目前,NGs 在不同生物医学领域的应用仍处于起步阶段,其体内研究和临床试验是有限的。在大多数情况下,用于制备 NGs 载体的材料是具有生物相容性且可生物降解的,但在制备过程中添加的如表面活性剂和稳定剂等试剂可能会对人体造成损害。影响 NGs 在体内发挥作用的因素有很多,如体内非特异性相互作用、化学稳定性、生物降解性等。因此,仍需进行化学稳定性与降解动力学研究,药理和毒理作用的评估以及临床试验的安全性评价,来保证其在患者中的安全使用。同时,还需要在规模化生产、稳定性和载药质量控制等工艺和技术上取得突破性进展,以推动基础研究向产业化的转化。而当前致力于开发靶向技术与 NGs 结合是进一步的研究趋势,如刺激响应型 NGs 对 pH 值、氧化还原、光和温度等刺激作出反应,在特定位置释放药物并具可控动力学。针对 Cur 的理化特性以及治疗目的的差异,依据不同的靶向机制,设计多重靶向的 Cur-NGs,可以使具有多种药效的 Cur 发挥最大临床应用,更好地满足更多样化的实际需求。综上所述,Cur-NGs 载药系统改善了 Cur 的溶解性和生物相容性,增加了治疗效果,是一种有前景的临床治疗策略,可为 Cur 的进一步临床研究和应用奠定基础。

REFERENCES

- [1] ABRAHAM S, HAYLETT W L, JOHNSON G, et al. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review[J]. *Neuroscience*, 2019(406): 1-21.
- [2] HE G F, MU T L, YUAN Y L, et al. Effects of Notch signaling pathway in cervical cancer by curcumin mediated photodynamic therapy and its possible mechanisms *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Cancer*, 2019, 10(17): 4114-4122.
- [3] GIORDANO A, TOMMONARO G. Curcumin and cancer[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2376.
- [4] KESKIN D, ZU G Y, FORSON A M, et al. Nanogels: A novel approach in antimicrobial delivery systems and antimicrobial coatings[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3634-3657.
- [5] LIU W, GU X Z, WU X N, et al. Research on the pharmacological actions of curcumin[J]. *West China J Pharm*

- Sci(华西药理学杂志), 2021, 36(3): 336-340.
- [6] LI G Q, YANG F B, YU Y, et al. Research progress of curcumin nanoparticles in central nervous system diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(3): 403-409.
 - [7] OLUSANYA T O B, HAJ AHMAD R R, IBEGBU D M, et al. Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs[J]. Molecules, 2018, 23(4): 907.
 - [8] GHEZZI M, PESCHINA S, PADULA C, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions[J]. J Control Release, 2021(332): 312-336.
 - [9] LI Y L, MACIEL D, RODRIGUES J, et al. Biodegradable polymer nanogels for drug/nucleic acid delivery[J]. Chem Rev, 2015, 115(16): 8564-8608.
 - [10] SONG Q L, YIN Y J, SHANG L H, et al. Tumor microenvironment responsive nanogel for the combinatorial antitumor effect of chemotherapy and immunotherapy[J]. Nano Lett, 2017, 17(10): 6366-6375.
 - [11] WU H Q, WANG C C. Biodegradable smart nanogels: A new platform for targeting drug delivery and biomedical diagnostics[J]. Langmuir, 2016, 32(25): 6211-6225.
 - [12] ZHOU A R, GE S H, KONG Z H, et al. The functional properties of curcumin and its toxicological study[J]. Food Res Dev(食品研究与开发), 2019, 40(16): 219-224.
 - [13] CHEN L L, LONG M Z, YANG J M, et al. Effect of curcumin on intima hyperplasia after vessel injury[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2003, 12(18): 1944-1945.
 - [14] YU H, HUANG Q. Improving the oral bioavailability of curcumin using novel organogel-based nanoemulsions[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(21): 5373-5379.
 - [15] ANAND P, KUNNUMAKKARA A B, NEWMAN R A, et al. Bioavailability of curcumin: Problems and promises[J]. Mol Pharm, 2007, 4(6): 807-818.
 - [16] JÄGER R, LOWERY R P, CALVANESE A V, et al. Comparative absorption of curcumin formulations[J]. Nutr J, 2014(13): 11.
 - [17] YANG L. Study on properties and preparation of curcumin analogues[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2010.
 - [18] 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.
 - [19] KUMAR P, LIU B, BEHL G. A comprehensive outlook of synthetic strategies and applications of redox-responsive nanogels in drug delivery[J]. Macromol Biosci, 2019, 19(8): e1900071.
 - [20] QIN Z Z, XU Z S. Research progress of temperature-and pH-sensitive stimulus-responsive nanogels[J]. Chin J Coll Poly(胶体与聚合物), 2021, 39(3): 146-150.
 - [21] ZHANG X L, LI Y P, LYU S W, et al. Research progress of curcumin nanocarriers and their applications[J]. Contemp Chem Ind(当代化工), 2021, 50(11): 2685-2688.
 - [22] HAJEBI S, RABIEE N, BAGHERZADEH M, et al. Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems[J]. Acta Biomater, 2019(92): 1-18.
 - [23] 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.
 - [24] AHMED E M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review[J]. J Adv Res, 2015, 6(2): 105-121.
 - [25] KHOSROPANAH M H, DINARVAND A, NEZHADHOSSEINI A, et al. Analysis of the antiproliferative effects of curcumin and nano curcumin in MDA-MB231 as a breast cancer cell line[J]. Iran J Pharm Res, 2016, 15(1): 231-239.
 - [26] ZHAO G F, DONG X Y, SUN Y. Self-assembled curcumin-poly(carboxybetaine methacrylate) conjugates: Potent nano-inhibitors against amyloid β -protein fibrillogenesis and cytotoxicity[J]. Langmuir, 2019, 35(5): 1846-1857.
 - [27] LUCKANAGUL J A, RATNATILAKA NA BHUKET P, MUANGNOI C, et al. Self-assembled thermoresponsive nanogel from grafted hyaluronic acid as a biocompatible delivery platform for curcumin with enhanced drug loading and biological activities[J]. Polymers, 2021, 13(2): 194.
 - [28] NAGAHAMA K, SANO Y, KUMANO T. Anticancer drug-based multifunctional nanogels through self-assembly of dextran-curcumin conjugates toward cancer theranostics[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(12): 2519-2522.
 - [29] BANG T H, VAN T T T, HUNG L X, et al. Nanogels of acetylated ulvan enhance the solubility of hydrophobic drug curcumin[J]. Bull Mater Sci, 2019, 42(1): 1-7.
 - [30] HU G, BATOOL Z, CAI Z X, et al. Production of self-assembling acylated ovalbumin nanogels as stable delivery vehicles for curcumin[J]. Food Chem, 2021(355): 129635.
 - [31] HOWAILI F, ÖZLISELI E, KÜÇÜKTÜRKMEN B, et al. Stimuli-responsive, plasmonic nanogel for dual delivery of curcumin and photothermal therapy for cancer treatment[J]. Front Chem, 2021(8): 602941.
 - [32] MANZANARES-GUEVARA L A, LICEA-CLAVERIE A, OROZ-PARRA I, et al. Smart nanoformulation based on stimuli-responsive nanogels and curcumin: Promising therapy against colon cancer[J]. ACS Omega, 2020, 5(16): 9171-9184.
 - [33] SARIKA P R, NIRMALA R J. Curcumin loaded gum Arabic aldehyde-gelatin nanogels for breast cancer therapy[J]. Mater Sci Eng C, 2016(65): 331-337.
 - [34] RAO K M, RAO K S V K, RAMANJANEYULU G, et al. Curcumin encapsulated pH sensitive gelatin based interpenetrating polymeric network nanogels for anti cancer drug delivery[J]. Int J Pharm, 2015, 478(2): 788-795.
 - [35] SARIKA P R, JAMES N R, ANIL KUMAR P R, et al. Preparation, characterization and biological evaluation of curcumin loaded alginate aldehyde-gelatin nanogels[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016(68): 251-257.
 - [36] ZHANG H, ZHAI Y J, WANG J, et al. New progress and prospects: The application of nanogel in drug delivery[J]. Mater Sci Eng C, 2016(60): 560-568.
 - [37] CUI M H, FU E H, LIN Z H, et al. Research progress of pharmacological functions on tumor suppression by

- curcumin[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2021, 37(2): 186-188, 196.
- [38] LI M T, JI H Y, TANG J L, et al. Determination of curcumin suspensions by HPLC[J]. China Pharm(中国药师), 2013, 16(11): 1648-1650.
- [39] KIM K R, YOU S J, KIM H J, et al. Theranostic potential of biodegradable polymeric nanoparticles with paclitaxel and curcumin against breast carcinoma[J]. Biomater Sci, 2021, 9(10): 3750-3761.
- [40] SELVAM C, PRABU S L, JORDAN B C, et al. Molecular mechanisms of curcumin and its analogs in colon cancer prevention and treatment[J]. Life Sci, 2019(239): 117032.
- [41] JAVED Z, KHAN K, RASHEED A, et al. Targeting androgen receptor signaling with microRNAs and curcumin: A promising therapeutic approach for Prostate Cancer Prevention and intervention[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 77.
- [42] PERAM M R, JALALPURE S, KUMBAR V, et al. Factorial design based curcumin ethosomal nanocarriers for the skin cancer delivery: *in vitro* evaluation[J]. J Liposome Res, 2019, 29(3): 291-311.
- [43] NAKSURIYA O, OKONOGI S, SCHIFFELERS R M, et al. Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment[J]. Biomaterials, 2014, 35(10): 3365-3383.
- [44] SEOK H Y, SANOJ REJINOLD N, LEKSHMI K M, et al. CD44 targeting biocompatible and biodegradable hyaluronic acid cross-linked zein nanogels for curcumin delivery to cancer cells: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. J Control Release, 2018(280): 20-30.
- [45] TIWARI N, NAWALE L, SARKAR D, et al. Carboxymethyl cellulose-grafted mesoporous silica hybrid nanogels for enhanced cellular uptake and release of curcumin[J]. Gels, 2017, 3(1): 8.
- [46] WEI X, SENANAYAKE T H, BOHLING A, et al. Targeted nanogel conjugate for improved stability and cellular permeability of curcumin: Synthesis, pharmacokinetics, and tumor growth inhibition[J]. Mol Pharm, 2014, 11(9): 3112-3122.
- [47] CHEN F, YANG Y, ZHANG L, et al. Research progress of curcumin nano-preparations in tumor therapy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(21): 2731-2737.
- [48] ABEDI F, DAVARAN S, HEKMATI M, et al. An improved method in fabrication of smart dual-responsive nanogels for controlled release of doxorubicin and curcumin in HT-29 colon cancer cells[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 18.
- [49] JAVED B, ZHAO X Y, CUI D X, et al. Enhanced anticancer response of curcumin- and piperine-loaded lignin-g-p (NIPAM-co-DMAEMA) gold nanogels against U-251 MG glioblastoma multiforme[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1516.
- [50] NGUYEN N T, NGUYEN N N T, TRAN N T N, et al. Synergic activity against MCF-7 breast cancer cell growth of nanocurcumin-encapsulated and cisplatin-complexed nanogels[J]. Molecules, 2018, 23(12): 3347.
- [51] LI L Y, FU L M, AI X C, et al. Design and fabrication of temperature-sensitive nanogels with controlled drug release properties for enhanced photothermal sterilization[J]. Chemistry, 2017, 23(72): 18180-18186.
- [52] CONTRI R V, FRANK L A, KAISER M, et al. The use of nanoencapsulation to decrease human skin irritation caused by capsaicinoids[J]. Int J Nanomedicine, 2014(9): 951-962.
- [53] ALGAHTANI M S, AHMAD M Z, NOUREIN I H, et al. Co-delivery of imiquimod and curcumin by nanoemulgel for improved topical delivery and reduced psoriasis-like skin lesions[J]. Biomolecules, 2020, 10(7): 968.
- [54] LI X, YE X, QI J, et al. EGF and curcumin co-encapsulated nanoparticle/hydrogel system as potent skin regeneration agent[J]. Int J Nanomedicine, 2016(11): 3993-4009.
- [55] YUAN H J, LIAO Z Q, OUYANG D F, et al. Effect of aloe vera gel on wound healing and scar formation in back of rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(1): 53-56.
- [56] EL-REFAIE W M, ELNAGGAR Y S R, EL-MASSIK M A, et al. Novel curcumin-loaded gel-core hyalurosomes with promising burn-wound healing potential: Development, *in-vitro* appraisal and *in-vivo* studies[J]. Int J Pharm, 2015, 486(1/2): 88-98.
- [57] BORGHETI-CARDOSO L N, VIEGAS J, SILVESTRINI A V P, et al. Nanotechnology approaches in the current therapy of skin cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020(153): 109-136.
- [58] ALGAHTANI M S, AHMAD M Z, NOUREIN I H, et al. Preparation and characterization of curcumin nanoemulgel utilizing ultrasonication technique for wound healing: *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* evaluation[J]. Gels, 2021, 7(4): 213.
- [59] SUN Y Y, PENG Z Y, ZHAO Y X, et al. Research progress on anti-inflammatory effect of curcumin in disease treatment[J]. Med Innovation China(中国医学创新), 2021, 18(27): 181-184.
- [60] 王煜斐, 张亚洲, 刘丽萍. 姜黄素纳米制剂的改善治疗应用研究进展[J]. 中药材, 2018, 41(4): 1007-1010.
- [61] GHOSH S, BANERJEE S, SIL P C. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update[J]. Food Chem Toxicol, 2015(83): 111-124.
- [62] GONZÁLEZ-ORTEGA L A, ACOSTA-OSORIO A A, GRUBE-PAGOLA P, et al. Anti-inflammatory activity of curcumin in gel carriers on mice with atrial edema[J]. J Oleo Sci, 2020, 69(2): 123-131.
- [63] MAO K L, FAN Z L, YUAN J D, et al. Skin-penetrating polymeric nanoparticles incorporated in silk fibroin hydrogel for topical delivery of curcumin to improve its therapeutic effect on psoriasis mouse model[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017(160): 704-714.
- [64] RADOMSKA-LEŚNIEWSKA D M, OSIECKA-IWAN A, HYC A, et al. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases[J]. Cent Eur J Immunol, 2019, 44(2): 181-189.
- [65] 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.

收稿日期: 2022-03-21

(本文责编: 李艳芳)