

姜黄素纳米颗粒在中枢神经系统疾病中的研究进展

李国强, 杨峰彪, 余跃, 许彦龙, 张祎年* (兰州大学第二医院神经病学重点实验室, 兰州 730000)

摘要: 姜黄素是一种提取自姜黄的多酚类化合物, 具有神经保护作用, 可以通过血脑屏障, 是治疗多种神经系统疾病候选的理想药物。在胶质瘤、脑血管病、癫痫、神经退行性疾病和创伤性脑损伤等神经系统疾病中的作用已受到广泛关注。然而, 姜黄素因生物利用率低, 导致应用受到限制。近年来, 人们发现纳米颗粒可有效提高姜黄素生物利用率。众多前期临床试验中发现, 纳米颗粒药物输送系统使姜黄素药理作用得到了良好的应用。因此, 本文就姜黄素纳米颗粒对中枢神经系统各类疾病的作用及机制的最新研究进展进行综述, 以期姜黄素在神经系统的广泛应用提供参考。

关键词: 姜黄素纳米颗粒; 神经系统疾病; 综述

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)03-0403-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.021

引用本文: 李国强, 杨峰彪, 余跃, 等. 姜黄素纳米颗粒在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 403-409.

Research Progress of Curcumin Nanoparticles in Central Nervous System Diseases

LI Guoqiang, YANG Fengbiao, YU Yue, XU Yanlong, ZHANG Yinian* (Key Laboratory of Neurosurgery Laboratory Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Curcumin is a polyphenolic compound derived from *Curcuma longa* L.. It has a neuroprotective effect and can pass through the blood-brain barrier. It is an ideal candidate drug for the treatment of various neurological diseases. Its role in neurological diseases such as glioma, cerebrovascular disease, epilepsy, neurodegenerative diseases and traumatic brain injury has attracted widespread attention. However, curcumin is limited in its application due to its low bioavailability. In recent years, it has been discovered that nanoparticles can effectively improve the bioavailability of curcumin. Many pre-clinical trials found that the nanoparticle drug delivery system has made curcumin pharmacologically well applied. Therefore, this article reviews the latest research progress on the effects and mechanisms of curcumin nanoparticles on various diseases of the central nervous system, in order to provide a reference for the treatment of nervous system diseases.

KEYWORDS: curcumin nanoparticles; nervous system diseases; review

中枢神经系统疾病是一类以头痛、眩晕、抽搐、惊厥、意识障碍和认知功能障碍为主的颅脑及脊髓疾病(如脑肿瘤、脑血管病、神经退行性疾病等)。由于血脑屏障等多种原因, 目前缺乏有效的靶向药物, 患者预后欠佳, 临床治疗仍具挑战性。因此, 迫切需要探寻新的药物实现对此类疾病的有效治疗。

姜黄素(curcumin, Cur)是一类提取自姜黄(*Curcuma longa* L.)的疏水性酸性化合物, 具有抗炎^[1]、抗氧化^[2]、抗肿瘤^[3]等多种生物活性, 在中国传统医学中具有独特的地位。已有研究发现, Cur可通过调节转录因子、细胞因子、蛋白酶、生

长因子受体及多种细胞信号通路影响疾病的生物学特性, 从而对糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤等产生治疗作用^[4-6]。然而, 由于Cur生物利用率低、稳定性差, 其临床应用受到限制, 被国际社会公认为泛筛选干扰化合物。最新研究发现, 姜黄素纳米颗粒(curcumin nanoparticles, Cur-NPs)可有效增加水溶性和组织亲和力^[2,7], 从而突破血脑屏障^[8-9], 提高机体利用率, 为Cur的广泛应用奠定了基础。因此, 本文对Cur-NPs治疗中枢神经系统疾病的作用机制进行综述。

1 Cur-NPs理化特性

Cur是提取自草本植物姜黄的疏水性酸性多

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(21JRRA128); 兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划项目(CYXZ2020-19)

作者简介: 李国强, 男, 硕士生 E-mail: ligq19@lzu.edu.cn

*通信作者: 张祎年, 男, 博士, 主任医师/副教授 E-mail: ery_zhangyinian@lzu.edu.cn

酚类化合物，分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$ ，相对分子质量 368.37，主链含有不饱和双键及芳香族基团，难溶于水及乙醚，易溶于乙醇、冰醋酸以及二甲基亚砜等有机溶剂。大量临床试验已经证实 Cur 在生物体内不良反应极小。然而，由于 Cur 水溶性差、化学性质不稳定、在生理条件下降解速度快等多种原因，其生物利用率极低^[10]，限制了 Cur 的广泛应用，这也是 Cur 尚未被批准作为临床应用药物的主要原因。近年来，科学家开发了多种方法来提高 Cur 的溶解度和生物利用度，包括使用胡椒碱、槲皮素等佐剂分子、应用 Cur 的结构类似物、Cur 与磷脂、多糖或蛋白质的化学复合物以及 Cur 与姜黄油或丙氨酸的生物缀合物^[11]。纳米颗粒的输送系统已经成为提高 Cur 水溶性和生物利用度的新方法，迄今为止，科学家已经合成了包括 Cur 固体纳米粒、纳米粒子聚合物、聚合物胶束及纳米乳剂等多种制剂，见表 1。目前，体外^[12]和体内试验^[13-14]都发现纳米递药系统作为 Cur 的药物载体具有明显优势，可增加药物稳定性，减缓药物降解，提高药物溶解度及通过被动和主动靶向改善药动学模式等。根据 Cur 载体，负载、偶联药物的不同，Cur 表现出多种药理学作用。据研究，将新型铂-十六烷基胺纳米复合物材料(H-PtNP)作为纳米药物载体，负载 Cur 形成纳米递药系统(H-PtNP-Cur)可以有效增加 Cur 的抗炎作用^[15]。此外，磷脂酰丝氨酸修饰的 Cur 壳聚糖纳米颗粒能显著减缓药物降解，提高颅内药物浓度^[16]。

2 Cur-NPs 在中枢神经系统疾病中的作用机制

2.1 中枢神经系统肿瘤

中枢神经系统肿瘤(胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、垂体瘤、脑膜瘤等)是最常见的中枢神经系统疾病之一，从新生儿到老年人均可发病，属于高致残、致死率的一类疾病。现有研究表明，Cur

对多种中枢神经系统肿瘤具有潜在的治疗作用。胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤，具有极强的侵袭性，占恶性脑肿瘤的 81%，因其浸润生长快、生物学行为特殊，综合治疗效果不佳，5 年相对生存率仅为 5%，死亡率极高^[28]。此外，颅内血脑屏障的存在限制了胶质瘤化疗药物的使用。Cur 固体脂质纳米颗粒可调控 PI3K-AKT/mTOR、NF- κ B、SHH/GLI-1 等多种信号通路，导致超氧阴离子累积，影响血管内皮生长因子、血管生成素等细胞因子水平，治疗性调节胶质瘤的细胞自噬^[29]；通过细胞凋亡与自噬诱导的细胞死亡，抑制胶质瘤生长、血管生成、迁移和侵袭；纳米粒子负载 Cur 与替莫唑胺联合应用可促进胶质瘤细胞中连接蛋白 43 的降解，进而增强替莫唑胺对肿瘤细胞的杀伤作用^[30]；Cur 已被证明能增强放疗对肿瘤细胞的杀伤作用，同时保护周围正常组织。因此，Cur 的安全性和广泛的可利用性使其成为未来在高级神经胶质瘤临床试验中极具前景的化合物^[31]。在对垂体瘤的研究中，Shan 等^[32]发现 Cur-NPs 呈剂量依赖性抑制血管内皮生长因子 α 与缺氧诱导因子 1 α 的 mRNA 合成，下调两者蛋白表达，抑制新生血管形成，从而延缓垂体瘤的进展。对脑膜瘤细胞的研究表明，Cur 还能使脑膜瘤细胞在 G2/M 期生长停滞，并产生有效的抗肿瘤活性^[33]。

有 I 期临床证据表明了 Cur-NPs 的有效性，生物分布研究结果表明，Cur-NPs 鼻腔给药后，药物在脑组织中的浓度高于普通药物悬浮液^[17]。但在细胞试验中，与单独使用 Cur 相比，纳米颗粒在胶质母细胞瘤细胞系(U373-MG)的细胞毒性增强，因此，目前仍然无法确定纳米颗粒在机体的安全性。此外，仍缺乏随机对照临床试验数据来验证 Cur-NPs 对人体中枢神经系统治疗作用的有效性。

表 1 颅内常见的姜黄素纳米颗粒递送系统

Tab. 1 Common intracranial curcumin nanoparticle delivery systems

纳米颗粒类型	递送载体	直径/nm	疾病	参考文献
固体纳米粒	卵磷脂	146	星形细胞瘤-胶质母细胞瘤	[17]
	甘油单烯烃	148	亨廷顿氏病	[18]
	胆固醇、棕榈酸	412	帕金森病	[19]
纳米粒子聚合物	壳聚糖-海藻酸钠-透明质酸	50	癫痫	[20]
	褐藻酸	10~19	帕金森病	[21]
聚合物胶束	油酰氯和聚乙二醇	142	胶质母细胞瘤	[22]
	g7 配体-聚丙烯酸-乙醇酸	200~250	阿尔茨海默病	[23]
	聚乙二醇和聚乳酸	147.8	缺血性脑损伤	[24]
纳米乳剂	中链甘油三酸酯、亚麻籽油	67	恶性胶质瘤细胞	[25]
微脂囊	1, 2-二棕榈酰-甘油-3-磷酸胆碱	207	阿尔茨海默病	[26]
磁性纳米粒子	氧化铁	100	脑肿瘤	[27]

Cur 诱导的多种信号通路均参与了肿瘤的恶性生物学特性,但具体的调控机制仍需进一步探究。综上所述,Cur-NPs 有望成为中枢神经系统肿瘤的有效治疗策略。

2.2 脑血管疾病

脑血管病是指由于各种原因引起的脑动脉、静脉系统发生病理性改变,导致各种临床症状的一种疾病。近年来,中国脑血管病的发病率呈上升趋势,严重威胁到人们的健康。脑血管病包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成、脑栓塞等类型。目前研究发现,Cur-NPs 可通过保护血脑屏障,抑制 M1 小胶质细胞活化来减少脑缺血时的氧化应激和炎症反应。在 PC12 氧葡萄糖剥夺/再灌注的细胞模型中,Cur-NPs 在氧葡萄糖剥夺/再灌注条件下可抑制细胞凋亡及自噬,减少缺氧诱导因子-1 α 的表达,从而发挥神经保护作用^[34]。同样,在大鼠局灶性脑缺血再灌注模型中,Cur-NPs 可上调 p-MEK、p-ERK、Bcl-2 的表达并降低 Bax 水平,抑制神经元凋亡、减轻脑水肿,显著改善神经损伤症状^[24]。

在蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的研究中发现,Cur-NPs 通过阻止紧密连接蛋白的破坏,减轻 SAH 后血脑屏障的功能障碍,通过上调谷氨酸转运蛋白 1,降低脑脊液中谷氨酸浓度,抑制炎症反应和小胶质细胞活化,显著抑制氧化应激,最终逆转 SAH 诱导的神经细胞凋亡^[35]。此外,载有 Cur 和阿托伐他汀钙的纳米颗粒可以增强阿托伐他汀钙降低血浆脂质和炎症因子的作用,减轻动脉粥样硬化,延缓脑血管疾病的进展^[36]。目前,已有研究证实 Cur-NPs 对脑血管病具有治疗作用,但此类疾病的前期临床试验尚未开始,Cur-NPs 是否能在人体中产生理想的效果尚不清楚。另外,Cur-NPs 对人体是否存在不良反应目前尚无报道,因此迫切需要进行临床试验,为 Cur-NPs 的广泛应用提供有力支持,为临床患者提供新的选择。

2.3 神经退行性疾病

神经退行性疾病是大脑和脊髓神经元或髓鞘丧失导致正常功能缺失的一种疾病状态,主要包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、多发性硬化症等。PD 是由黑质致密部多巴胺能神经元逐渐丧失、 α -突触核蛋白和路易体沉积所致的慢性进展性疾病。自由基的累积及线粒体功能受损是 PD 患者神经元死亡的主要原因^[37]。针对 PD 的病理基础,Cur-NPs 可清除 PINK1 基因突变引起的细胞中异

常线粒体,抑制神经细胞凋亡,产生神经保护作用^[38]。Nguyen 等^[39]研究发现,在敲除 *dUCH* 的果蝇 PD 模型中,Cur 可显著减轻神经变性的严重程度。通过下调 mTOR/p70S6K 信号传导,可减少 α -突触核蛋白的积聚^[40],减少谷胱甘肽的耗竭,抑制线粒体功能障碍^[41]。Cur-NPs 在增强药物向细胞核内靶向传递的同时,增加了 α -突触核蛋白的清除,降低多巴胺及酪氨酸羟化酶的表达,从而缓解运动障碍。

Cur-NPs 在 AD 中同样具有潜在的治疗效果,AD 的主要病理特征是 β 淀粉样蛋白沉积形成的细胞外老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结,以及神经元丢失伴胶质细胞增生^[42]。以羧基乙酸共聚物(poly-L-arginine, PLAG)为载体的 Cur 纳米颗粒(Cur-PLAG-NPs)^[43]可作为抗氧化剂,减少淀粉样蛋白 β 斑的形成,促进其分解,减弱 tau 的过度磷酸化,增强其清除率,抑制小胶质细胞活性,恢复氧化还原水平,进而达到预防和治疗 AD 的作用^[44-45]。研究表明,负载姜黄素的第 7 代聚酰胺基胺树胶状聚合物纳米粒(g7-NPs-Cur)^[23]可阻止 β 淀粉样蛋白的聚集,产生抗氧化和抗炎等作用,进而影响神经功能。g7-NPs-Cur 因其天然荧光和对淀粉样蛋白 β 的高结合亲和力还可被开发为荧光染料用于 AD 的诊断。PLGA-PEG-B6/Cur 不仅具有自身的药物特性,而且靶向纳米颗粒具有较高生物相容性和良好的稳定性,可携带 Cur 跨过血脑屏障进入脑细胞实现靶向输送^[46]。因此,Cur-NPs 在 AD 的诊断、预防和治疗方面具有广阔的应用前景。

2.4 癫痫

癫痫是一种慢性脑部疾病,以神经元过度放电导致反复、发作性和短暂性的中枢神经系统功能异常为特征。婴儿和老年人发病率较高,严重影响患者的健康和生活质量。目前,苯巴比妥、奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦等一线抗癫痫药物可以控制大部分患者的癫痫发作,但仍有部分患者疗效较差。多种证据表明,Cur 具有积极的抗惊厥作用。Kaur 等^[47]体内试验发现,在戊四唑诱发的癫痫大鼠模型中,Cur 可以减少海马和皮层中的促炎性物质白细胞介素-1 β ,白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- α 和趋化因子人巨噬细胞趋化蛋白-1的水平,减弱星形胶质细胞和小胶质细胞的表达,进而改善大鼠的认知功能障碍。目前,尚无随机对照试验证实 Cur-NPs 对癫痫的治疗作用,但在戊四唑诱发的癫痫小鼠腹腔内注射 Cur-NPs,可有

效改善慢性癫痫小鼠的记忆障碍,降低激活的神经胶质细胞水平,产生抗惊厥作用^[20]。同样,Mansoor 等^[48]在慢性癫痫试验模型中发现,癫痫中神经元细胞死亡与 Klotho 蛋白和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)表达之间存在相关性。实验数据显示,壳聚糖-海藻酸钠-三聚磷酸钠粒子负载 Cur 治疗癫痫后, Klotho 蛋白和 EPO 的表达显著上调,神经元细胞死亡率显著衰减,延长了癫痫阵挛发作的潜伏期,缩短了癫痫发作的持续时间,取得了良好的治疗效果^[20]。综上所述, Cur-NPs 在癫痫的治疗及预防中起重要作用。

2.5 创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)

TBI 是一种不可逆性的神经损伤。患者颅内受损后,继发性脑组织损伤,如水肿、氧化应激、神经炎症、能量代谢障碍、自由基过载等,通常会引发一系列神经系统疾病。TBI 的临床治疗多集中于急性期的神经保护,而忽视了 TBI 患者出现明显的

痴呆、认知功能障碍、创伤性癫痫等后遗症的问题^[49]。现有研究发现, Cur 具有缓解继发性脑损伤的作用,但具体机制尚不完全清楚。2018 年 Dai 等^[50]研究表明, Cur 可增强核因子相关因子 2[nuclear factor (erythroid-derived2)-like2 protein, Nrf2]从细胞质到细胞核的转位,上调 HO-1 和 NADPH 的表达,从而产生抗凋亡效应,提供神经保护作用。此外, Cur 还可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路、减弱神经炎症级联反应、减少炎症因子释放及神经元凋亡^[51],从而改善患者预后。2009 年 Sharma 等^[52]研究发现,在轻度液体冲击损伤的大鼠模型中,口服 Cur 可逆转脑损伤后线粒体肌酸激酶和细胞色素 C 氧化酶 II 的下调,提示 Cur 具有调节 TBI 后能量稳态的潜力。此外,由于 TBI 后患者血脑屏障开放, Cur-NPs 更容易进入颅内^[53]。基于上述结论,笔者发现 Cur-NPs 可能成为治疗继发性脑损伤的潜在药物,具体应用实例见表 2~3。

表 2 姜黄素纳米颗粒的体内外研究进展

Tab. 2 Research progress of curcumin nanoparticles *in vivo* and *in vitro*

姜黄素纳米颗粒	评估模型	疾病	作用	参考文献
g7-聚丙交酯-乙醇酸姜黄素纳米颗粒	原代培养的海马细胞	阿尔茨海默病	抑制氧化应激和炎症水平,降低 NF- κ B、I κ B,促进 A β 分解	[23]
海藻酸盐-姜黄素纳米颗粒	α -突触核蛋白诱导的 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞	帕金森病	抑制细胞凋亡、阻止 caspase-3 活化、降低氧化应激损伤	[21]
姜黄素羟基乙酸聚合物	β -淀粉样蛋白诱导的阿尔茨海默病大鼠模型	阿尔茨海默病	促进 reelin、nestin、Pax6 表达,激活 Wnt/ β -catenin,增加神经分化,导致 β -catenin 的核转运增强, GSK-3 β 水平降低	[54]
褐藻酸姜黄素纳米颗粒	转基因果蝇模型	帕金森病	增加生物利用度;抑制氧化应激和凋亡	[21]
聚乙二醇姜黄素纳米胶束	胶质母细胞瘤细胞模型 U87-MG 细胞	胶质瘤	降低了 OCT4A, OCT4B1, SOX-2 和 Nanog 的相对表达,过表达 miR-145 作为上游调控因子	[22]
姜黄素聚固体脂质纳米颗粒	大鼠脑缺血再灌注损伤模型	脑血管病	改善氧化损伤、和亚硝化神经元应激,减少乙酰胆碱酯酶和线粒体酶复合物	[55]
姜黄素脂质体制剂	小鼠癫痫持续状态模型	癫痫	增加戊四唑诱发的肌阵挛性抽搐和全身性发作的潜伏期;降低阵挛性发作的持续时间	[56]
姜黄素	皮质撞击小鼠模型	创伤性脑损伤	神经炎症激活的减少和神经胶质水通道激活,激活 Nrf2-ARE 途径,增加抗氧化酶的活性	[50]

表 3 姜黄素纳米颗粒的近期临床研究进展

Tab. 3 Recent clinical research progress of curcumin nanoparticles

NCT 编号	状态	入组人数	研究目的	阶段
NCT04208334	招募中	40	一项双盲,安慰剂对照的随机 II 期临床试验,评估姜黄素对头颈部癌 III-IV 期癌症厌食-恶病质综合征的治疗效果	阶段 2
NCT02104752	已完成	39	姜黄素作为改善精神分裂症认知功能障碍的新疗法	阶段 1/2
NCT03845322	招募中	48	姜黄素在慢性硬膜下血肿复发中的临床作用	阶段 1 初期
NCT02532023	-	80	ω 3 脂肪酸和姜黄素补充剂对偏头痛患者炎症和内皮因子基因表达和血清水平的联合影响	阶段 4
NCT01514370	已完成	80	姜黄素在皮下干扰素 β 1a 治疗活动性多发性硬化症患者的膳食补充剂的作用	阶段 2
NCT00164749	已完成	30	姜黄素和银杏治疗阿尔茨海默氏病的初步研究	阶段 1/2
NCT00099710	已完成	33	两剂姜黄素 C3 复合物在轻至中度阿尔茨海默氏病患者的安全性和耐受性的 II 期,双盲,安慰剂对照研究	阶段 2
NCT01712542	已完成	15	胶质母细胞瘤患者姜黄素的生物利用度	阶段 2
NCT01022632	已完成	60	一项随机、平行分组研究比较姜黄提取物与氟西汀的疗效,并研究其对抑郁症患者氟西汀治疗的作用	-
NCT04654689	待招募	-	姜黄素多酚脂质体与度他雄胺联合治疗对 ALS 患者临床改善的影响	阶段 2
NCT03150966	已完成	41	口服纳米姜黄素对多发性硬化症患者的免疫调节作用	阶段 2
NCT04499963	招募中	100	肌萎缩侧索硬化症患者使用姜黄素胶囊的试验	阶段 2

3 结论与展望

姜黄的功效早已得到中医药学者的广泛认可。在现代医学中,基于 Cur 的纳米颗粒递送系统是对单一药物的全球性改进。随着该递药系统对 Cur 生物利用率的改善, Cur 的多种药理学作用得以发挥作用,必将成为公认的中枢神经系统疾病的治疗策略。目前,大量细胞及动物实验表明, Cur-NPs 除了具有抗炎、抗凋亡、抗肿瘤等多种生物学效应外,由于纳米载体具备较好的生物相容性, Cur-NPs 还能有效包载足量药物,在体内进行循环,使药物能够在血液循环过程中通过毛细血管到达并蓄积于病灶组织,确保药物在治疗靶区内达到有效治疗浓度,并介导细胞内吞而不损伤正常细胞。

Cur-NPs 可以改善 Cur 单独应用的不足,用纳米颗粒运载系统可有效地提高药物在血液中的溶解性和稳定性,延长血液循环时间,从而提高生物利用率,同时还能通过主动以及被动靶向促进药物在组织内最大程度地积累,在增加疗效的同时减少相应的不良反应。同时,为了解决纳米颗粒载药量较低的问题,采用预载药方法,先形成药物内芯,再包裹稳定和保护药物的外壳,通过调节壳层厚度,制备高载药量纳米颗粒的方法,为 Cur 纳米颗粒的应用提供了广阔的前景。但是,如何实现从实验室规模转化为人类可使用的安全剂型仍然是一项巨大的挑战。此外,如何将 Cur 从天然状态转变为与药物制剂相关的衍生物并保证其稳定性,如何利用纳米载体实现精准给药剂量,负载 Cur 的纳米粒子对机体是否存在不良反应等问题仍有待解决。

目前,基于纳米技术的 Cur 药物输送系统为 Cur 的应用开辟了新的前景。在本综述中,笔者归类了大量体外、体内和临床试验报告,为 Cur-NPs 在预防和治疗各种中枢神经系统相关疾病中的生物活性作用提供了参考。

REFERENCES

- [1] AHMAD N, AHMAD R, AL-QUDAIHI A, et al. A novel self-nanoemulsifying drug delivery system for curcumin used in the treatment of wound healing and inflammation[J]. 3 Biotech, 2019, 9(10): 360. Doi: 10.1007/s13205-019-1885-3.
- [2] 任婧, 张丹参. 姜黄素在治疗神经系统疾病的研究进展[J]. 神经药理学报, 2018(8): 52-53.
- [3] PRICCI M, GIRARDI B, GIORGIO F, et al. Curcumin and colorectal cancer: From basic to clinical evidences[J]. Int J

- Mol Sci, 2020, 21(7): 2364. Doi: 10.3390/ijms21072364.
- [4] MOBALLEGH NASERY M, ABADI B, POORMOGHADAM D, et al. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: A review[J]. Molecules, 2020, 25(3). Doi: 10.3390/molecules25030689.
- [5] LI H, SUREDA A, DEVKOTA H P, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases[J]. Biotechnol Adv, 2020(38): 107343. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.01.010.
- [6] 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.
- [7] CHEN Y, LU Y, LEE R J, et al. Nano encapsulated curcumin: And its potential for biomedical applications[J]. Int J Nanomedicine, 2020(15): 3099-3120.
- [8] ASKARIZADEH A, BARRETO G E, HENNEY N C, et al. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies[J]. Int J Pharm, 2020(585): 119476. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119476.
- [9] YE X L, WANG C Y, LIU T, et al. Preparation of curcumin-loaded modifying borneol cationic liposomes and study on its brain targeting effect[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(12): 1469-1473.
- [10] YOUNG S, RAI R, NITIN N. Bioaccessibility of curcumin encapsulated in yeast cells and yeast cell wall particles[J]. Food Chem, 2020(309): 125700. Doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125700.
- [11] PATEL S S, ACHARYA A, RAY R S, et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(6): 887-939.
- [12] SAXENA S, JAYAKANNAN M. Development of L-amino-acid-based hydroxyl functionalized biodegradable amphiphilic polyesters and their drug delivery capabilities to cancer cells[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(1): 171-187.
- [13] GAO J F, FAN K, JIN Y P, et al. PEGylated lipid bilayer coated mesoporous silica nanoparticles co-delivery of paclitaxel and curcumin leads to increased tumor site drug accumulation and reduced tumor burden[J]. Eur J Pharm Sci, 2019(140): 105070. Doi: 10.1016/j.ejps.2019.105070.
- [14] YU T T, ZHENG Y, DING Z S, et al. Research on tissue distribution of novel curcumin nanoparticles in mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(3): 261-268.
- [15] HASSANZADEH K, BUCCARELLO L, DRAGOTTO J, et al. Obstacles against the marketing of curcumin as a drug[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6619. Doi: 10.3390/ijms21186619.
- [16] ARAB-TEHRANY E, ELKHOURY K, FRANCIUS G, et al. Curcumin loaded nanoliposomes localization by nanoscale characterization[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7276. Doi: 10.3390/ijms21197276.
- [17] MADANE R G, MAHAJAN H S. Curcumin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) for nasal administration: Design, characterization, and *in vivo* study[J]. Drug Deliv, 2016, 23(4): 1326-1334.
- [18] SANDHIR R, YADAV A, MEHROTRA A, et al. Curcumin nanoparticles attenuate neurochemical and neurobehavioral deficits in experimental model of Huntington's disease[J]. Neuromolecular Med, 2014, 16(1): 106-118.

- [19] KUNDU P, DAS M, TRIPATHY K, et al. Delivery of dual drug loaded lipid based nanoparticles across the blood-brain barrier impart enhanced neuroprotection in a rotenone induced mouse model of Parkinson's disease[J]. ACS Chem Neurosci, 2016, 7(12): 1658-1670.
- [20] HASHEMIAN M, ANISSIAN D, GHASEMI-KASMAN M, et al. Curcumin-loaded chitosan-alginate-STPP nanoparticles ameliorate memory deficits and reduce glial activation in pentylenetetrazol-induced kindling model of epilepsy[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 79(Pt B): 462-471.
- [21] SIDDIQUE Y H, KHAN W, SINGH B R, et al. Synthesis of alginate-curcumin nanocomposite and its protective role in transgenic Drosophila model of Parkinson's disease[J]. ISRN Pharmacol, 2013(2013): 1-8.
- [22] TAHMASEBI MIRGANI M, ISACCHI B, SADEGHIZADEH M, et al. Dendrosomal curcumin nanoformulation downregulates pluripotency genes via miR-145 activation in U87MG glioblastoma cells[J]. Int J Nanomedicine, 2014(9): 403-417.
- [23] BARBARA R, BELLETTI D, PEDERZOLI F, et al. Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for blood-brain barrier crossing and able to disrupt A β aggregates[J]. Int J Pharm, 2017, 526(1/2): 413-424.
- [24] WANG Y, LUO J, LI S Y. Nano-curcumin simultaneously protects the blood-brain barrier and reduces M1 microglial activation during cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(4): 3763-3770.
- [25] KUMAR A, AHUJA A, ALI J, et al. Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells[J]. Drug Deliv, 2016, 23(1): 214-229.
- [26] LAZAR A N, MOURTAS S, YOUSSEF I, et al. Curcumin-conjugated nanoliposomes with high affinity for A β deposits: Possible applications to Alzheimer's disease[J]. Nanomed: Nanotechnol Biol Med, 2013, 9(5): 712-721.
- [27] FANG J H, CHIU T L, HUANG W C, et al. Dual-targeting lactoferrin-conjugated polymerized magnetic polydiacetylene-assembled nanocarriers with self-responsive fluorescence/magnetic resonance imaging for *in vivo* brain tumor therapy[J]. Adv Healthc Mater, 2016, 5(6): 688-695.
- [28] OSTROM Q T, BAUCHET L, DAVIS F G, et al. The epidemiology of glioma in adults: A "state of the science" review[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(7): 896-913.
- [29] MAITI P, SCOTT J, SENGUPTA D, et al. Curcumin and solid lipid curcumin particles induce autophagy, but inhibit mitophagy and the PI3K-Akt/mTOR pathway in cultured glioblastoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 399. Doi: 10.3390/ijms20020399.
- [30] HUANG B R, TSAI C H, CHEN C C, et al. Curcumin promotes connexin 43 degradation and temozolomide-induced apoptosis in glioblastoma cells[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 657-674.
- [31] WALKER B C, MITTAL S. Antitumor activity of curcumin in glioblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9435. Doi: 10.3390/ijms21249435.
- [32] SHAN B, SCHAAF C, SCHMIDT A, et al. Curcumin suppresses HIF1A synthesis and VEGFA release in pituitary adenomas[J]. J Endocrinol, 2012, 214(3): 389-398.
- [33] CURIC S, WU Y, SHAN B, et al. Curcumin acts anti-proliferative and pro-apoptotic in human meningiomas[J]. J Neuro - Oncol, 2013, 113(3): 385-396.
- [34] HOU Y, WANG J, FENG J. The neuroprotective effects of curcumin are associated with the regulation of the reciprocal function between autophagy and HIF-1 α in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Drug Des Dev Ther, 2019(13): 1135-1144.
- [35] ZHANG Z Y, JIANG M, FANG J, et al. Enhanced therapeutic potential of nano-curcumin against subarachnoid hemorrhage-induced blood-brain barrier disruption through inhibition of inflammatory response and oxidative stress[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 1-14.
- [36] LI X X, XIAO H, LIN C W, et al. Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis[J]. Int J Nanomed, 2019(14): 649-665.
- [37] COMPTA Y, MARTÍ M J. Parkinson disease: What Goes around comes around: Cognitive impairment as prodromal Parkinsonism?[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(12): 709-710.
- [38] VAN DER MERWE C, VAN DYK H C, ENGELBRECHT L, et al. Curcumin rescues a PINK₁ knock down SH-SY₅Y cellular model of Parkinson's disease from mitochondrial dysfunction and cell death[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2752-2762.
- [39] NGUYEN T T, VUU M D, HUYNH M A, et al. Curcumin effectively rescued Parkinson's disease-like phenotypes in a novel *Drosophila melanogaster* model with dUCH knockdown [J]. Oxidative Med Cell Longev, 2018(2018): 1-12.
- [40] JIANG T F, ZHANG Y J, ZHOU H Y, et al. Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T α -synuclein cell model of Parkinson's disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2013, 8(1): 356-369.
- [41] PAN J, LI H, MA J F, et al. Curcumin inhibition of JNKs prevents dopaminergic neuronal loss in a mouse model of Parkinson's disease through suppressing mitochondria dysfunction[J]. Transl Neurodegener, 2012, 1(1): 16. Doi: 10.1186/2047-9158-1-16.
- [42] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.
- [43] DJIOKENG PAKA G, DOGGUI S, ZAGHMI A, et al. Neuronal uptake and neuroprotective properties of curcumin-loaded nanoparticles on SK-N-SH cell line: Role of poly(lactide-co-glycolide) polymeric matrix composition[J]. Mol Pharm, 2016, 13(2): 391-403.
- [44] TANG M X, TAGHIBIGLOU C. The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2017, 58(4): 1003-1016.
- [45] CHAINOGLOU E, HADJIPAVLOU-LITINA D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1975. Doi: 10.3390/ijms21061975.
- [46] ROSS C, TAYLOR M, FULLWOOD N, et al. Liposome delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease[J].

- Int J Nanomed, 2018, 13: 8507-8522.
- [47] KAUR H, PATRO I, TIKOO K, et al. Curcumin attenuates inflammatory response and cognitive deficits in experimental model of chronic epilepsy[J]. *Neurochem Int*, 2015(89): 40-50.
- [48] MANSOOR S R, HASHEMIAN M, KHALILI-FOMESHI M, et al. Upregulation of klotho and erythropoietin contributes to the neuroprotection induced by curcumin-loaded nanoparticles in experimental model of chronic epilepsy[J]. *Brain Res Bull*, 2018(142): 281-288.
- [49] KLOSE M, FELDT-RASMUSSEN U. Chronic endocrine consequences of traumatic brain injury—what is the evidence?[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(1): 57-62.
- [50] DAI W, WANG H, FANG J, et al. Curcumin provides neuroprotection in model of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2018(140): 65-71.
- [51] ZHU H T, BIAN C, YUAN J C, et al. Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2014(11): 59. Doi: 10.1186/1742-2094-11-59.
- [52] SHARMA S, ZHUANG Y, YING Z, et al. Dietary curcumin supplementation counteracts reduction in levels of molecules involved in energy homeostasis after brain trauma[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(4): 1037-1044.
- [53] ALAM BONY B, KIEVIT F M. A role for nanoparticles in treating traumatic brain injury[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(9): 473. Doi: 10.3390/pharmaceutics11090473.
- [54] TIWARI S K, AGARWAL S, SETH B, et al. Curcumin-loaded nanoparticles potentially induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/ β -catenin pathway[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 76-103.
- [55] KAKKAR V, MUPPU S K, CHOPRA K, et al. Curcumin loaded solid lipid nanoparticles: An efficient formulation approach for cerebral ischemic reperfusion injury in rats[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3 Pt A): 339-345.
- [56] AGARWAL N B, JAIN S, NAGPAL D, et al. Liposomal formulation of curcumin attenuates seizures in different experimental models of epilepsy in mice[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(2): 169-172.

收稿日期: 2021-03-27
(本文责编: 李艳芳)