

提高姜黄素口服生物利用度方法的研究进展^Δ

任金妹*,李 曼,谢 宁,王 晶,唐扣明[#](复旦大学附属中山医院青浦分院药剂科,上海 201700)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3303-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.29

摘要 目的:为姜黄素新药研发提供思路。方法:以“姜黄素”“生物利用度”“Curcumin”“Bioavailability”“Pharmacokinetics”等为关键词,组合查询2013年1月—2018年9月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献,从研制新剂型、改造结构、联合佐剂三方面对提高姜黄素口服生物利用度方法的研究进行论述。结果与结论:共检索到相关文献866篇,其中有效文献47篇。姜黄素新给药系统包括纳米粒、脂质体、胶束、自微乳、固体分散体和磷脂体,上述给药系统均能提高药物的水溶性,但新给药系统使用的辅料以及高分子材料在安全性、稳定性等方面的研究有待完善。对姜黄素结构的改造包括合成姜黄素类似物以及设计前体药。其中,姜黄素类似物具有共同的不饱和烷基联苯结构,通过改造姜黄素结构中的苯环和 β -二酮基来增加其水溶性,通过消除姜黄素结构中的烯醇互变异构或者取代其 β -二酮基团中的亚甲基数目来增强其抗氧化活性。对姜黄素前体药物的研究,常用的方法是将其结构式中的酚羟基进行修饰,包括形成酯、醚、脞和二硫键等。目前对于姜黄素前体药物的研究大多数处于发现和研究的早期阶段。姜黄素类似物及前体药物的体外血浆稳定性和肝代谢信息也需进一步研究。胡椒碱等佐剂通过抑制姜黄素失活或减慢其消除来提高姜黄素生物利用度,联合佐剂能较好地解决姜黄素在体内代谢迅速的问题。对于姜黄素生物利用度研究目前进入临床的制剂较少,需对体内的药动学和药效学进行深入全面的研究。

关键词 姜黄素;生物利用度;给药系统;佐剂

姜黄素[Curcumin, 1,7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮]是从姜黄根茎中提取的草本多酚类化合物,被广泛用作香料、食品防腐剂和着色剂。姜黄素具有抗肿瘤、抗风湿、降糖和保护肝肾等多种生物活性及药理作用^[1-4]。人体在服用姜黄素4~7周(6 g/d)后未发现任何毒性;给予姜黄素口服剂型每日2次(500 mg/次),30 d后未出现不良反应^[5],表明姜黄素在高剂量下安全。但是姜黄素水溶性低、在生理条件下不稳定、肠道吸收少、在体内代谢迅速,导致其生物利用度低^[6-8],这限制了其在临床上的应用。因此,如何通过改善其水溶性、稳定性和肠渗透性来提高姜黄素的生物利用度是研究的重点。笔者以“姜黄素”“生物利用度”“Curcumin”“Bioavailability”“Pharmacokinetics”等为关键词,组合查询2013年1月—2018年9月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献866篇,其中有效文献47篇。现从研制新给药系统、改造结构、联合佐剂三方面对提高姜黄素口服生物利用度方法的研究进行论述,以期对姜黄素新药研发提供思路。

姜黄素化学结构式见图1。

1 研制新给药系统

针对姜黄素口服吸收率差、生物利用度低的特点,已有多种给药系统来解决该问题,包括纳米粒、脂质体、

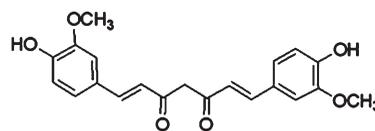


图1 姜黄素化学结构式

胶束、自微乳、固体分散体、磷脂体等。通过制备成新给药系统及其辅料的加入改变姜黄素的血清水平、组织分布、代谢和半衰期,从而提高姜黄素生物利用度^[9]。

1.1 纳米粒

药物的溶解性与其粒径有重要关系,因此减小姜黄素颗粒粒径成为一种有效的增加其溶解性的方法。纳米粒给药系统由高分子组成,药物能溶解或者包裹于其中,从而提高疏水性药物的水分散性。Li N等^[10]分别将透明质酸和聚乙烯亚胺叶酸通过二硫键连接到介孔二氧化硅纳米颗粒的表面,所得载药纳米粒生物相容性较好,对乳腺癌细胞系具有明显的细胞毒作用。Wang Y等^[11]考察了姜黄素纳米悬浮液的生物利用度,结果,与游离姜黄素悬浮液比较,姜黄素/D- α -生育酚琥珀酸聚乙二醇酯和姜黄素/聚氧乙烯硬脂酸酯纳米悬浮液的生物利用度分别增加了3.18和3.7倍。

固体脂质纳米粒(SLNs)是近年来发展较快的一种新型给药载体。SLNs的粒径约为50~1 000 nm,常温下为固态,具备物理稳定性高、可控制药物释放、避免药物降解及良好靶向性等优势^[12]。Ji H等^[13]采用乳化蒸发-低温固化法制备姜黄素-SLNs,对雄性SD大鼠灌胃给药。结果,与姜黄素混悬液比较,姜黄素-SLNs的生物利用度提高了9.43倍。李万玉等^[14]采用乳化-超声法制备了姜黄素固体脂质纳米粒(CN-SLNs),选用在体单向肠灌注模型比较CN-SLNs和游离姜黄素在十二指肠、空肠、回

^Δ 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No. 20174Y0064)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-69719190-2309。E-mail:renjinmei1988@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:021-69719190-2309。E-mail:menshishan@126.com

肠和结肠的吸收情况。结果, CN-SLNs的肠吸收比游离姜黄素高, CN-SLNs能明显提高大鼠对姜黄素的肠吸收。SLNs有望成为一种提高姜黄素生物利用度的新给药系统。

其他用于克服姜黄素生物利用度低的纳米给药系统, 包括聚乳酸羟基乙酸纳米粒、聚甲基丙烯酸羟乙酯纳米粒、环糊精修饰二氧化硅纳米粒、酪蛋白粒、壳聚糖纳米粒和甘油单酯纳米粒^[15-17]。姜黄素溶解度低是其生物利用度较低的重要原因, 因此必须克服溶解度的问题。将姜黄素制备成为纳米制剂, 使其稳定地包裹于纳米粒中, 表现出纳米粒高分子材料的亲水性, 进而增加姜黄素溶解度。但是包封率低、制备工艺复杂、稳定性差和胃内降解是纳米技术给药系统效果不佳的主要原因^[18]。

1.2 脂质体

脂质体是用于改善药物溶解度的新型载体, 结构为包括围绕一个或多个磷脂双分子层, 具有亲水和疏水的能力。普通脂质体易被网状内皮系统(RES)吞噬而快速清除。聚乙二醇具有亲水链, 覆盖在脂质体外层, 不仅能增强脂质体的亲水性, 还可在脂质体表面形成空间位阻, 从而减少或避免RES的识别与捕获, 降低清除率, 进而延长其在体内的循环时间。尤佳等^[19]采用乙醇注入法, 加入二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000制备成姜黄素长循环脂质体(Cur-LCL), 并通过体外释放和大鼠尾静脉注射给药后药动学行为来考察Cur-LCL的长循环作用。结果, 与游离姜黄素和非长循环脂质体比较, Cur-LCL曲线下面积显著增大, 清除率显著降低($P < 0.01$), 半衰期分别增加了13倍和1.8倍, 表明Cur-LCL能延长姜黄素在体内的循环时间, 进而提高其生物利用度。Lu Y等^[20]研究表明, 脂质体存在一定的局限性, 其靶向性主要集中在含有大量网状细胞的器官, 如肝、肾和脾等。

1.3 胶束

胶束能增强胃肠道对药物的吸收, 从而增加血浆浓度和提高生物利用度。聚合物胶束由于其毒性低、生物相容性良好、缓释、体内长循环等优点, 而受到越来越多研究者的关注。Akbar MU等^[21]利用非离子表面活性剂普朗尼克, 通过薄膜水合法制备载姜黄素的混合胶束。结果, 与单纯的姜黄素单体比较, 普朗尼克姜黄素混合胶束显著提高了抗癌活性($P < 0.01$)、抗菌活性($P < 0.001$)、抗氧化活性($P < 0.001$)。Wang LL等^[22]以 Soluplus[®]和 Solutol[®] HS15 为载体, 制备了姜黄素自组装胶束(SSCMs)。与游离姜黄素比较, SSCMs的姜黄素溶解度增加了4 200倍。Caco-2 细胞转运试验结果显示, SSCMs不仅能增加姜黄素透过细胞膜进入细胞的渗透能力, 还能抑制P-糖蛋白将姜黄素泵出细胞。SD大鼠体内实验表明, SSCMs中姜黄素的口服生物利用度是游离姜黄素的2倍。聚合物胶束具有较强的增溶能力, 能克服疏水性药物的溶解度问题。当药物的水溶性增加时, 也会提高生物利用度。

1.4 自微乳给药系统

自微乳给药系统(SMEDDS)由药物和油相、表面活性剂、助乳化剂构成, 能增加难溶性药物在水中的溶解度, 改善药物的口服吸收, 提高药物的生物利用度, 在体内通过胃肠道的蠕动能自发形成水包油型微乳。因此, 自微乳制剂是一种能有效解决药物难溶特性的载体^[23]。Shukla M等^[24]研究了载姜黄素磷脂复合物的自微乳给药系统(CPC-SMEDDS)在口服生物利用度和抗肿瘤活性方面的疗效。与姜黄素悬浮液和姜黄素磷脂复合物混悬液(Cur-SMEDDS)比较, CPC-SMEDDS中姜黄素达峰血药浓度明显升高, 消除半衰期更高, 而清除率更低, 表明CPC-SMEDDS在大鼠体内循环时间较长。给予SD大鼠灌胃CPC-SMEDDS, 其相对生物利用度为姜黄素悬浮液的52.55倍。乳腺癌细胞系研究结果显示, Cur-SMEDDS细胞毒作用增强38.7%, 原位肿瘤生长减少58.9%。该研究将姜黄素磷脂复合物制备成SMEDDS, 提高了姜黄素的口服生物利用度和抗肿瘤活性。周树瑶等^[25]选取大鼠体内单向灌流模型, 研究不同浓度姜黄素自微乳释药系统(姜黄素-SMEDDS)对大鼠不同肠段的吸收影响。结果, 与姜黄素原料药比较, 姜黄素-SMEDDS的药物吸收速率常数和药物表观吸收系数均显著提高($P < 0.05$), 表明将姜黄素制备成自微乳后, 可明显促进其在小肠内的吸收。Jaisamut P等^[26]制备了包载姜黄素和白藜芦醇的自微乳制剂(CR-SME), 该制剂在水溶性介质中能形成水包油型微乳, 粒径15~20 nm。按照姜黄素50 mg/kg剂量给予家兔灌胃CR-SME以及姜黄素/白藜芦醇混悬液, 药动学研究显示, 与姜黄素/白藜芦醇混悬液比较, CR-SME各组分血浆总浓度显著升高($P < 0.05$), CR-SME中姜黄素的AUC_{0-6h}是混悬液的34.5倍, 血浆中姜黄素浓度提高了10倍, 表明自微乳制剂能改善难溶性药物的水溶性, 提高口服给药的生物利用度。姜黄素可通过选择合适的乳化剂和油相, 并根据载药量等指标进行优化, 获得理想的姜黄素纳米乳。将姜黄素包裹于自微乳制剂中, 其溶解度和稳定性均增加, 从而提高生物利用度。

1.5 固体分散体

固体分散体被认为是分子分散体, 当药物以分子形式装载于载体上时, 可使具有一定晶型的药物变为无定形。因此, 水溶性固体分散体材料可提高药物的溶解性和生物利用度。Alves TFR等^[27]研究了多种聚合物与姜黄素形成的固体分散体对提高其水溶性、溶解速率和稳定性的影响, 结果表明, 聚乙烯吡咯烷酮、锌/聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆均与姜黄素形成的固体分散体均能提高姜黄素的溶解度和稳定性。Zhang Q等^[28]采用机械球磨法制备了甘草酸钠自组装姜黄素的非晶态固体分散体。扫描电镜和偏光显微镜均显示, 由于姜黄素颗粒形成了固体分散体, 在形态上发生了明显变化, 颗粒的表面积显著增加, 从而提高了其生物利用度。体外细胞毒性试验结果表明, 姜黄素-固体分散体对胶质母细胞瘤

U87 β 细胞的杀伤作用高于游离姜黄素。在大鼠体内的药动学研究表明,与游离姜黄素比较,姜黄素-固体分散体生物利用度增加了19倍。Teixeira CC等^[29]制备含有GeluCure[®]50/13-AsuliLi[®]的姜黄素固体分散体(Cur-GeluCure[®]50/13 SD),并研究其口服生物利用度和抗炎活性。给予Wistar大鼠灌胃Cur-GeluCure[®]50/13 SD,大鼠血浆中姜黄素浓度是游离姜黄素的5.5倍。该研究中GeluCure[®]50/13为非离子性水溶性微乳,通过增加姜黄素溶解度从而增强其抗炎活性。Parikh A等^[30]在固体分散体的基础上将姜黄素进行纳米胶束处理,利用第四代新型两亲性共聚物,聚乙二醇-聚己内酰胺-聚醋酸乙烯酯接枝共聚物(Soluplus[®], SOL),通过非晶化和氢键相互作用将姜黄素制备成新型姜黄素制剂(Novel Cur Formulation, NCF)。结果,NCF溶解度提高了20 613倍,在40℃以下存储,至少在8周内能保持其稳定性,体外试验结果表明NCF在小肠的溶解度和通透性得到显著改善。SD大鼠的药动学研究表明,与姜黄素混悬液比较,NCF中姜黄素口服生物利用度提高了117倍,姜黄素与SOL物理混合物后,口服生物利用度提高了17倍。

固体分散体不同的制造工艺和基质对姜黄素的溶解度、生物利用度等具有不同的影响。共沉淀法、微波淬冷法、冷冻干燥法等为常用的制备工艺。采用较多的基质有壳聚糖、聚乙二醇6000、聚乙烯吡咯烷酮,其中聚乙烯吡咯烷酮应用更为广泛。虽然目前研究已获得一定的突破和进展,但仍无良好稳定性的药物给药系统。因此,仍需进一步研究和改进,以便为临床应用提供可靠的药物基础^[31]。

1.6 磷脂体

磷脂体也称为磷脂传递系统,是一种将难溶性化合物与磷脂(如磷脂酰胆碱)结合的技术,通过生成脂质相容的分子复合物从而提高难溶性药物的吸收和生物利用度。目前,磷脂体已成功地应用于多种中药提取物(如银杏、牛奶蓟和绿茶)和中药化合物(如姜黄素、水飞蓟宾、银杏内酯)^[32]。姜黄素磷脂体在消化道内形成单层,防止具有 β -二酮基的姜黄素类化合物被水解,并提高亲脂性姜黄素通过小肠刷状缘的扩散。

姜黄素磷脂体的制备是将磷脂酰胆碱加到姜黄根茎的水醇提取物中,在搅拌下回流,通过非溶剂沉淀、冷冻干燥、喷雾干燥或者真空干燥而分离。磷脂体中磷脂酰胆碱与药物之间强烈的共价键结合使其具有较好的稳定性,而脂质体中既没有这种化学键可以结合,也没有磷脂分子包围着药物^[33]。因此,磷脂体可以克服传统药物传递系统的局限性,增加姜黄素的吸收和提高生物利用度。

磷脂酰胆碱络合姜黄素能改善姜黄素药动学,增加肝保护活性,提高生物利用度。Hashemzchi M等^[34]研究发现,姜黄素磷脂体能抑制乳腺癌细胞的生长和迁移。Sahebkar A^[35]研究表明,给予姜黄素磷脂体后,其中的磷脂酰胆碱能增强血浆中脂质与脂蛋白结合,下调脂肪合

成酶和胆道的脂质分泌,降低动脉壁的胆固醇,从而降低心血管风险。因此,给予姜黄素磷脂体后不仅能发挥姜黄素的治疗作用,还能通过磷脂酰胆碱保护心血管。

2 结构改造

对姜黄素结构的改造包括合成姜黄素类似物以及设计前体药。

2.1 姜黄素类似物

姜黄素类似物具有共同的不饱和烷基联苯结构,具有该结构的化合物不溶于水,可溶于乙醇和丙酮等有机溶剂。姜黄素独特的共轭结构包括2个甲氧基化的酚和1个 β -二酮基,而 β -二酮基存在着酮-烯醇互变异构。因此,可以通过设计改造姜黄素结构中的苯环和 β -二酮基来增加其水溶性^[36]。试验发现^[37],通过消除姜黄素结构中的酮-烯醇互变异构或者取代其庚二酮基团中的亚甲基数目,能增强其抗氧化活性。

尽管姜黄素类似物具有较好的活性,但其药动学和药效学研究至今尚未进行。因此,今后需进一步研究,以设计出能应用于临床的姜黄素类似物。

2.2 前体药

前体药是药理学上的无活性衍生物,通过生物转化或者酶反应后得到活性药物。对姜黄素前体药的研究,常用的方法是将其结构式中的酚羟基进行修饰^[38],包括形成酯、醚、胺和二硫键等。Muangnoi C等^[39]将姜黄素与戊二酸通过酯键结合,合成姜黄素-二戊二酸前药(姜黄素-DG),结果姜黄素-DG(7.48 $\mu\text{g/mL}$)的水溶性显著高于游离姜黄素(0.068 $\mu\text{g/mL}$)。Waghela BN等^[40]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)中的游离羧酸与姜黄素共轭联接,孵育6~24 h后能抑制人结肠癌HCT-116细胞。该共轭化合物在生理pH条件下,能缓慢释放姜黄素,从而提高了姜黄素的细胞摄取率。PLGA-姜黄素处理人结肠癌HCT-116细胞后能呈现出较强的荧光,而游离姜黄素处理人结肠癌HCT-116细胞后在任何时间点均看不到荧光。Gao C等^[41]通过Schiff碱反应将多柔比星(Dox)与氧化的海藻酸钠共价偶联,产生两性大分子前药,并在水溶液中自组装成纳米粒(Dox-NPs)。将姜黄素通过疏水作用包封到纳米粒的核心中,形成共载姜黄素和Dox的pH敏感纳米粒(姜黄素-Dox-NPs)。结果,与普通纳米粒比较,该研究制备的姜黄素-Dox-NPs具有更高包封率和载药量。体外细胞毒试验表明,姜黄素-Dox-NPs能显著降低Dox诱导的非特异性细胞毒性,以剂量依赖的方式对人乳腺癌MCF-7细胞的生长表现出抑制作用。

有些姜黄素前体药需要在特定pH条件下才能释放药物,如酸性环境。另外,一些前体药需要特定的酶或内源化合物来水解,如乙酰胆碱酯酶、丁酰胆碱酯酶和芳酯酶等羧酸酯酶,这些酶在酯类前体药生物转化成药理活性形式的过程中起着重要作用。由于酯酶的类型和底物存在特异性^[42],应当在姜黄素前体药的临床前研究中确定酯酶的种类。

目前,对于姜黄素前体药的研究大多数处于发现和研究的早期阶段,姜黄素前体药的生物学评价主要局限于其体外毒性,而在体外模型中可能缺乏生物活性。此外,体外研究仅测定前体药的理化性质,尚未进行血浆和肝组织代谢稳定性、代谢物测定、血浆蛋白结合、酶诱导/抑制等方面的研究^[38]。因此,有必要增加姜黄素前体药的临床前开发,以预测人体药动学、药效学、服用剂量和药物相互作用。

3 联合佐剂

佐剂通过抑制姜黄素失活或减慢其消除来提高姜黄素生物利用度,姜黄素在体内的消除主要是通过葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)和磺基转移酶(SULTs)分别转化为其葡糖苷酸和硫酸盐代谢物。胡椒碱作为生物利用度增强剂,通过抑制肝和肠UGTs来发挥作用。Zeng X等^[43]考察了胡椒碱对UGTs和SULTs蛋白表达的影响,将姜黄素和胡椒碱不同浓度配比(1:1~100:1)以及使用胡椒碱进行不同时间(0.5~8 h)的预处理。药动学结果表明,与单独给药组比较,姜黄素和胡椒碱浓度比为20:1时,AUC₀₋₁和C_{max}分别增加1.29倍和1.67倍,表明胡椒碱能提高姜黄素的生物利用度。在Caco-2和HepG2细胞模型中均显示胡椒碱能抑制代谢酶UGT和SULT蛋白的表达,并呈时间依赖性。Grill AE等^[44]比较了4种UGT抑制剂对小鼠口服生物利用度的影响,分别将胡椒碱、槲皮素、橘皮素和水飞蓟宾加到姜黄素自乳化给药系统中。结果表明,水飞蓟宾、槲皮素和橘皮素能抑制姜黄素葡萄糖醛酸化。姜黄素自乳化制剂联合水飞蓟宾能明显增加姜黄素的血浆水平,从而增加口服生物利用度3.5倍。而在该研究中并未发现胡椒碱能抑制姜黄素的葡萄糖醛酸化,笔者推测胡椒碱提高姜黄素生物利用度的原因可能是胡椒碱通过增加小肠刷状缘膜的流动性来实现的。Jantarat C等^[45]研究胡椒碱在姜黄素透皮给药系统中的影响时发现,含有7.41%胡椒碱的复合膜能使姜黄素的渗透率提高约1.89倍。Mukherjee S等^[46]的体外研究表明,姜黄素与柚皮素、染料木素、表没食子儿茶素没食子酸酯以及丁香酚等其他药物联合使用时有协同作用,都可能影响姜黄素的生物利用度,其中更深层的机制值得进一步研究。佐剂可提高姜黄素的生物利用度,但是姜黄素体内半衰期的延长仍是待解决的问题。

4 结语

目前虽然对提高姜黄素生物利用度方面研究较多,但仍存在一些问题:(1)姜黄素的细胞毒性与体外细胞毒性和细胞摄取结果密切相关,但在体内的相关性尚不明确,仍需进一步更深入的研究。(2)其新给药系统使用的多种辅料以及高分子材料在安全性和稳定性等方面的研究有待完善。(3)基于物理化学性质和非生物渗透模型的体外吸收模型,包括活体动物模型、原位肠段、外翻肠囊和Caco-2细胞模型的生物肠吸收模型虽然得到广泛应用,但人胃肠道中存在多种转运机制,体外试

验不能完全预测人肠道吸收情况。因此,姜黄素在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄需要进一步研究。迄今为止,姜黄素药动学和体内毒性的数据仍然有限,不能用于人体临床研究的剂量预测。对于姜黄素生物利用度研究,目前进入临床的制剂较少^[47],仍需要进一步对其体内的药动学和药效学进行深入全面的研究。

参考文献

- [1] LOPRESTI AL. The problem of curcumin and its bioavailability: could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects?[J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1):41-50.
- [2] AKBAR MU, REHMAN K, ZIA KM, et al. Critical review on curcumin as a therapeutic agent: from traditional herbal medicine to an ideal therapeutic agent[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2018, 28(1):17-24.
- [3] JIN TR. Curcumin and dietary polyphenol research: beyond drug discovery[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5):779-786.
- [4] RAHMANI AH, ALSAHLI MA, ALY SM, et al. Role of curcumin in disease prevention and treatment[J]. *Adv Biomed Res*, 2018. DOI: 10.4103/abr.abr_147_16.
- [5] SOLEIMANI V, SAHEBKAR A, HOSSEINZADEH H. Turmeric (*curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: review[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(6):985-995.
- [6] HANI U, SHIVAKUMAR HG. Solubility enhancement and delivery systems of curcumin a herbal medicine: a review[J]. *Curr Drug Deliv*, 2014, 11(6):792-804.
- [7] SIVASAMI P, HEMALATHA T. Augmentation of therapeutic potential of curcumin using nanotechnology: current perspectives[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. DOI:10.1080/21691401.2018.1442345.
- [8] GUPTA SC, PATCHVA S, AGGARWAL BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials[J]. *AAPS J*, 2013, 15(1):195-218.
- [9] PRASAD S, TYAGI AK, AGGARWAL BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1):2-18.
- [10] LI N, WANG Z, ZHANG Y, et al. Curcumin-loaded redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted breast cancer therapy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. DOI: 10.1080/21691401.2018.1473412.
- [11] WANG Y, WANG C, ZHAO J, et al. A cost-effective method to prepare curcumin nanosuspensions with enhanced oral bioavailability[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jcis.2016.09.003.
- [12] GANESAN P, RAMALINGAM P, KARTHIVASHAN G, et al. Recent developments in solid lipid nanoparticle and surface-modified solid lipid nanoparticle delivery systems for oral delivery of phyto-bioactive compounds in various

- chronic diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018.DOI: 10.2147/IJN.S155593.
- [13] JI H, TANG J, LI M, et al. Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles with Brij78 and TPGS improved in vivo oral bioavailability and in situ intestinal absorption of curcumin[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 459-470.
- [14] 李万玉, 晏子俊, 孙立力, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒在大鼠体肠中吸收的研究[J]. *食品与生物技术学报*, 2017, 36(7): 733-737.
- [15] ARYA G, DAS M, SAHOO SK. Evaluation of curcumin loaded chitosan/PEG blended PLGA nanoparticles for effective treatment of pancreatic cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018.DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.101.
- [16] SHAH D, SAVALIYA R, PATEL P, et al. Curcumin Ag nanoconjugates for improved therapeutic effects in cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018.DOI:10.2147/IJN.S124696.
- [17] UMERSKA A, GAUCHER C, OYARZUN-AMPUERO F, et al. Polymeric nanoparticles for increasing oral bioavailability of curcumin[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018. DOI: 10.3390/antiox7040046.
- [18] CHUAH AM, JACOB B, JIE Z, et al. Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin[J]. *Food Chem*, 2014.DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.108.
- [19] 尤佳, 戴东波, 何雯洁, 等. 姜黄素长循环脂质体的制备及药动学研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7): 1238-1242.
- [20] LU Y, DING N, YANG C, et al. Preparation and in vitro evaluation of a folate-linked liposomal curcumin formulation[J]. *J Liposome Res*, 2012, 22(2): 110-119.
- [21] AKBAR MU, ZIA KM, NAZIR A, et al. Pluronic-based mixed polymeric micelles enhance the therapeutic potential of curcumin[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(6): 2719-2739.
- [22] WANG LL, HE DD, WANG SX, et al. Preparation and evaluation of curcumin-loaded self-assembled micelles[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(4): 563-569.
- [23] 蔡晓婧, 张华. 中药自微乳化释药系统的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(25): 3586-3589.
- [24] SHUKLA M, JAISWAL S, SHARMA A, et al. A combination of complexation and self-nanoemulsifying drug delivery system for enhancing oral bioavailability and anticancer efficacy of curcumin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(5): 847-861.
- [25] 周树瑶, 关延彬, 贾永艳, 等. 姜黄素自微乳释药系统的大鼠在体小肠吸收研究[J]. *中成药*, 2017, 39(4): 825-828.
- [26] JAISAMUT P, WIWATTANAWONGSA K, WIWATTANAPATAPEE R. A novel self-microemulsifying system for the simultaneous delivery and enhanced oral absorption of curcumin and resveratrol[J]. *Planta Med*, 2017, 83(5): 461-467.
- [27] ALVES TFR, DAS NEVES LOPES FCC, REBELO MA, et al. Crystalline ethylene oxide and propylene oxide tri-block copolymer solid dispersion enhance solubility, stability and promoting time-controllable release of curcumin [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2018, 12(1): 65-74.
- [28] ZHANG Q, POLYAKOV NE, CHISTYACHENKO YS, et al. Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 198-209.
- [29] TEIXEIRA CC, MENDONCA LM, BERGAMASCHI MM, et al. Microparticles containing curcumin solid dispersion: stability, bioavailability and anti-inflammatory activity[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(2): 252-261.
- [30] PARIKH A, KATHAWALA K, SONG Y, et al. Curcumin-loaded self-nanomicellizing solid dispersion system: part I : development, optimization, characterization, and oral bioavailability[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(5): 1389-1405.
- [31] 刘曙玮, 邓月义. 姜黄素固体分散体研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(9): 1345-1348.
- [32] HÜSCH J, BOHNET J, FRICKER G, et al. Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (phytosome®) of Boswellia extract[J]. *Fitoterapia*, 2013. DOI:10.1016/j.fitote.2012.10.002.
- [33] MIRZAEI H, SHAKERI A, RASHIDI B, et al. Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.098.
- [34] HASHEMZEHI M, BEHNAM-RASSOULI R, HASSANI-AN SM, et al. Phytosomal-curcumin antagonizes cell growth and migration, induced by thrombin through AMP-kinase in breast cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5996-6007.
- [35] SAHEBKAR A. Fat lowers fat: purified phospholipids as emerging therapies for dyslipidemia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(4): 887-893.
- [36] ZHENG QT, YANG ZH, YU LY, et al. Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(5): 489-503.
- [37] WANG JQ, WANG X, WANG Y, et al. Novel curcumin analogue hybrids: synthesis and anticancer activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2018.DOI:10.1016/j.ejmech.2018.07.013.
- [38] RATNATIKA NA BHUKET P, EI-MAGBOUB A, HAWORTH IS, et al. Enhancement of curcumin bioavailability via the prodrug approach: challenges and prospects [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(3): 341-353.
- [39] MUANGNOI C, JITHAVECH P, RATNATILAKA NA BHUKET P, et al. A curcumin-diglutamic acid conjugated prodrug with improved water solubility and antinociceptive properties compared to curcumin[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(8): 1301-1308.
- [40] WAGHELA BN, SHARMA A, DHUMALE S, et al. Curcumin conjugated with PLGA potentiates sustainability,

脂蛋白造影剂结构修饰的研究进展^Δ

刘 强^{1*}, 李 宇², 任志强^{1#} (1. 益阳市中心医院药剂科, 湖南 益阳 413000; 2. 益阳市中心医院呼吸内科, 湖南 益阳 413000)

中图分类号 R981¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3308-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.30

摘要 目的:为结构修饰形成脂蛋白造影剂的研究提供参考。方法:以“脂蛋白”“造影剂”“纳米粒”“高密度脂蛋白”“低密度脂蛋白”“Lipoprotein”“Contrast agent”“Nanoparticles”“HDL”“LDL”等为关键词,组合查询1990年1月—2018年4月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中的相关文献,对结构修饰形成脂蛋白造影剂的类型和用途进行论述。结果与结论:共检索到相关文献814篇,其中有效文献41篇。目前对高密度脂蛋白和低密度脂蛋白造影剂的研究较多,研究方向主要包括放射性或荧光标记脂蛋白、重组脂蛋白、肽模拟脂蛋白、插入纳米核以及重新靶向脂蛋白造影剂等。相关体外试验和动物实验已证实,脂蛋白造影剂可用于磁共振成像、计算机断层扫描、荧光成像及其他成像技术。载药型脂蛋白造影剂或可成为集造影和靶向治疗于一体的新型造影剂。目前关于脂蛋白造影剂的研究局限于细胞和动物实验,且主要是活性作用研究,而其毒理学、药动力学等很少涉及,距离临床应用仍有较大差距。

关键词 脂蛋白;造影剂;结构修饰

在医学成像领域,对安全、有效的造影剂有极大的需求,特别是近期出现的分子成像领域,可以通过使用造影剂来精确病理学细节,比如某些细胞或疾病表型的水平^[1]。用于分子成像的试剂通常会结合某种配体,如抗体、蛋白质、多肽或适配子等。而对于诸如磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)、光声成像、荧光成像、表面增强拉曼光谱(SERS)成像及其他成像技术而言,纳米制剂是特别有效的造影剂,因为纳米制剂中的纳米粒具有高载药量、极大地提高对比度、易于集成多样性

能、循环时间长以及有效靶向等特性^[2-3]。目前,脂蛋白、病毒、铁蛋白和穹窿蛋白被认为是优良天然纳米载体^[4-5]。在这些载体中,脂蛋白一直是药物传递载体及造影成像等研究的焦点。这是由于脂蛋白是内源性的,不仅可以提供多种物质的载体(造影剂、药物和核酸)^[6],而且可以天然靶向多个重要靶位[如巨噬细胞、低密度脂蛋白(LDL)受体及清道夫受体B族I型(SR-BI)]^[7],经结构修饰后还可以转移到其他靶点(如肿瘤血管内皮细胞)、携带亲脂性药物(如紫杉醇)^[8-9]。此外,脂蛋白还可

anti-proliferative activity and apoptosis in human colon carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117526.

[41] GAO C, TANG F, GONG G, et al. pH-responsive prodrug nanoparticles based on a sodium alginate derivative for selective co-release of doxorubicin and curcumin into tumor cells[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(34): 12533-12542.

[42] TEESE MG, FARNSWORTH CA, LI Y, et al. Heterologous expression and biochemical characterisation of fourteen esterases from *Helicoverpa armigera*[J]. *PLoS One*, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065951.

[43] ZENG X, CAI D, ZENG Q, et al. Selective reduction in the expression of UGTs and SULTs, a novel mechanism by which piperine enhances the bioavailability of curcum-

in in rat[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, 38(1): 3-19.

[44] GRILL AE, KONIAR B, PANYAM J. Co-delivery of natural metabolic inhibitors in a self-microemulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of curcumin[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(4): 344-352.

[45] JANTARAT C, SIRATHANARUN P, BOONMEE S, et al. Effect of piperine on skin permeation of curcumin from a bacterially derived cellulose-composite double-layer membrane for transdermal curcumin delivery[J]. *Sci Pharm*, 2018. DOI: 10.3390/scipharm86030039.

[46] MUKHERJEE S, DEBATA PR, HUSSAINI R, et al. Unique synergistic formulation of curcumin, epicatechin gallate and resveratrol, tricurin, suppresses HPV E6, eliminates HPV+ cancer cells, and inhibits tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 60904-60916.

[47] JAMWAL R. Bioavailable curcumin formulations: a review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers[J]. *J Integr Med*, 2018. DOI: 10.1016/j.joim.2018.07.001.

Δ 基金项目:湖南省卫生和计划生育委员会科研基金课题(No. B2015-173)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0737-4203391。E-mail: 292896539@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0737-4203391。E-mail: renzhiqiang@126.com

(收稿日期:2018-05-30 修回日期:2018-09-28)
(编辑:余庆华)