

# 聚合物胶束提高难溶性药物生物利用度的研究进展<sup>Δ</sup>

徐巍\*, 牟燕, 李宏建\*(山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1847-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.37

**摘要** 目的:介绍聚合物胶束用于提高难溶性药物生物利用度的情况。方法:以“Polymeric micelle”“Indissoluble drug”“Bioavailability”等为关键词,在PubMed、Elsevier ScienceDirect、Springer Link等数据库中查询1989—2014年的文献,综述聚合物胶束作为难溶性药物载体提高生物利用度的原理、不同性质胶束的应用以及聚合物胶束在口服给药系统中的前景和研究方向。结果与结论:共查阅文献138篇,其中有效文献28篇。聚合物胶束以其特异稳定性、控释性、生物黏附性以及抑制外排泵活性,在提高难溶性药物生物利用度方面具有巨大的应用前景;同时,赋予聚合物胶束多种特性可实现多功能化聚合物胶束的制备,使其更加有效地递送药物,这必将成为提高药物生物利用度的一个新的研究方向。

**关键词** 聚合物胶束;难溶性药物;口服生物利用度;药物载体

口服给药是目前最常用、最易被患者接受的一种给药体系<sup>[1]</sup>。然而,很多难溶性药物在口服给药时都存在生物利用度低的问题。药物口服后必须首先经过胃肠道黏液中各种酶的降解,透过上皮细胞的黏液层才能被吸收。药物的生物利用度主要取决于药物自身的性质和生理环境:药物自身性质如在胃的酸性环境中,药物稳定性、黏膜渗透性、在黏液中的溶解度等都会影响药物的生物利用度;而生理环境如胃排空时间、胃肠道通过时间、局部pH、吸收表面积、酶活性以及结肠部位微生物群等同样会影响药物的吸收。因此,为了使药物能够更好地被吸收,提高其生物利用度,口服药物需要在胃部低pH条件下维持稳定,并具备良好的溶解特性以及恰当的亲水亲油平衡值来透过肠黏膜。为了实现上述要求,一些相应的措施如控制药物粒径、药物成盐处理以提高溶解度、药物前药的制备等措施已得到了应用。纳米载体如聚合物胶束可为药物提供保护性外壳,避免其在胃肠道环境中被破坏,加之在时间和空间上的控释作用,都潜在地增加了药物的吸收程度,为口服给药提供了一个明确的方向。聚合物胶束作为递送难溶性药物的载体,可克服口服给药时的一些限制性因素,提高药物的生物利用度。笔者以“Polymeric micelle”“Indissoluble drug”“Bioavailability”等为关键词,在PubMed、Elsevier ScienceDirect、Springer Link等数据库中查询1989—2014年的文献,综述聚合物胶束作为难溶性药物载体提高生物利用度的原理、不同性质胶束的应用以及聚合物胶束在口服给药系统中的前景和研究方向,并分别从聚合物胶束的特异稳定性、pH敏感胶束的控释性、生物黏附胶束的生物黏附性以及P糖蛋白(P-gp)抑制剂抑制外排泵活性4个方面,阐述聚合物胶束在提高难溶性药物生物利用度方面的应用前景。结果共查询到相关文献138篇,其中有效文献28篇,现综述如下。

## 1 聚合物胶束概述

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水性介质中自发形成的一种核壳结构。这一自发过程需要在嵌段共聚物的浓度升高至某一特定浓度即临界胶束浓度(CMC)时才会出现。当达到CMC时,嵌段共聚物的疏水端会聚集成团形成疏水内核,降低与水分子的相互作用,最终导致类似于囊泡结构或核

壳结构的形成。目前,将疏水药物包封于胶束中最常用的方法是透析法、水包油溶剂挥发法和固体分散法,其他方法还包括直接溶解法、络合法、化学键合法等。

## 2 聚合物胶束提高难溶性药物生物利用度的原理

聚合物胶束提高难溶性药物生物利用度主要通过以下4种途径:(1)保护作用。聚合物胶束可为药物提供保护性亲水外壳,避免药物在胃肠道途径中遭到破坏。(2)控释性。药物可被递送至胃肠道的某一具体位置而发挥药效(治疗窗)。为将药物递送至治疗窗部位,可将亲水材料进行表面修饰,连接一些不同功能的基团,如pH敏感胶束、受体介导的胶束等。(3)通过生物黏附性提高药物在肠道中的滞留时间。(4)抑制外排泵活性,增加靶区药物累积浓度。

## 3 聚合物胶束在提高药物生物利用度中的应用

### 3.1 聚合物胶束的特异稳定性用于提高口服药物生物利用度<sup>[2]</sup>

药物口服后易受到胃肠道理化环境的影响,在到达靶部位之前发生降解,降低药物的吸收。为了保证将药物运送至靶部位,聚合物胶束必须具有特殊的稳定性,才能避免在逐步稀释的条件下发生降解,保证其核壳结构的完整性。一般而言,聚合物胶束存在两方面的稳定性:热力学稳定性和动力学稳定性。

聚合物胶束为保证其热力学稳定性,嵌段共聚物的浓度需要高于其CMC,而CMC受到嵌段共聚物亲水亲油平衡值的影响。据报道,CMC与成核材料的疏水性成反比关系:在亲水嵌段保持稳定的前提下,疏水嵌段比例越长CMC越低<sup>[2]</sup>。一般而言,聚合物胶束的CMC( $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-7}$  mol/L)明显低于表面活性剂形成胶束的CMC( $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-4}$  mol/L),CMC较低有利于在逐步稀释过程中保持胶束结构的稳定性。另一方面,当聚合物材料浓度低于其CMC时,聚合物胶束动力学稳定性在维持胶束核壳结构中便发挥着重要作用。与表面活性剂胶束不同,聚合物胶束的疏水内核结构更坚硬,使其具备更高的动力学稳定性。因此,在低于其CMC时,聚合物胶束的降解速率会相对较低,从而保证聚合物胶束在到达靶部位之前结构的稳定性,保证药物含量,进而有利于提高药物的生物利用度。

### 3.2 pH敏感聚合物胶束用于提高口服药物生物利用度

传统聚合物胶束虽然能够提高药物的溶解度,但是在提高药物渗透性以及生物利用度方面仍受到一定的限制。药物在胃肠道环境中保持游离状态是其被吸收的一个重要前提,然而当聚合物材料浓度大于CMC时,聚合物胶束结构稳定药

Δ 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2013HQ011)

\* 主管药师,博士。研究方向:药物制剂。电话:0531-89268352。

E-mail:13964016747@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0531-

89268366。E-mail:yjklhj@126.com

药物的释放只能通过扩散作用,这有可能阻碍了药物的完全释放。

Camilleri M等<sup>[1]</sup>曾对健康人体的胃排空时间和小肠通过时间进行测定,得出胃排空时间为177 min,而小肠通过时间为168 min。因此,聚合物胶束经口服后有可能在药物完全释放之前即已被排泄掉。许多能够提高疏水药物生物利用度的聚合物胶束在小肠环境中均表现出药物释放时间长于通过时间的现象,这一规律同样适用于表面活性剂胶束<sup>[2]</sup>。因此,疏水药物在被设计成口服制剂时,需要控制药物的释放速率,既要避免药物在稀释过程中过度析出产生沉淀,又要避免药物释放不完全。

在众多形成聚合物胶束的载体材料中,含有多元酸和多元碱基团的嵌段共聚物能够赋予胶束pH敏感特性<sup>[3]</sup>。在两亲性嵌段共聚物中,形成内核的疏水端若含有碱性基团如胺类则会在高pH条件下呈现非电离状态,具备疏水特性;而当pH降低时,碱性基团出现质子化状态,亲水特性增强,胶束发生解离,迅速释放药物。与此相反,含有酸性基团内核的单体材料在低pH条件下不带电荷,呈疏水特性;而在高pH条件下呈负电荷,具有亲水特性。聚合物疏水嵌段只有在pH高于酸性基团的 $pK_a$ 值(酸度系数,系一个特定的平衡常数,代表一种酸解离氢离子的能力。一种酸的 $pK_a$ 越大则酸性越弱, $pK_a$ 越小则酸性越强)时才具备疏水特性,聚集形成胶束疏水内核;而当pH低于 $pK_a$ 值时,离子化的聚合物材料会增加其极性和亲水性。聚合物材料之间由于静电斥力的增加会最终导致胶束的解离,实现药物的释放。目前,已有文献报道指出,在载体材料疏水嵌段嵌合诸如L-组氨酸、叔胺等基团,能够在特定pH条件下增强其亲水性,从而实现聚合物胶束药物在特异环境的控释<sup>[4]</sup>。

Kim S等<sup>[5]</sup>曾推测,含有酸性基团的聚合物胶束在小肠环境中的稳定性会降低,从而实现疏水药物在小肠部位的快速释放。为验证这一假设,其以紫杉醇(PTX)为模型药物,并合成了一种含有羧酸基团修饰( $\leq 50\%$ )的新型pH敏感嵌段共聚物材料(PEG-b-VBODENA),用以验证该pH敏感聚合物胶束中PTX在不同pH条件下的释放特性。在该研究中,非离子化的疏水材料通过自我交联而形成胶束结构,而修饰的羧酸基团则赋予胶束pH敏感特性。体外试验结果表明,PTX的释放明显受到介质中pH的影响,当pH升高至 $pK_a$ 值时,聚合物胶束会迅速解离,从而大量释放药物。经羧酸基团修饰的PTX-聚合物胶束在模拟小肠环境中(pH 6.5)12 h内释放完全,而未经修饰的胶束释放速率明显降低。因此,在该项研究中,pH敏感聚合物胶束能够控制PTX的释放,提高小肠部位PTX的浓度,进而提高口服给药时PTX的生物利用度。Sant VP等<sup>[7]</sup>制备了一种新型pH敏感材料[PEG-b-P(A1A-co-MAA)],该材料具有pH依赖的聚合特性,能够在pH低于4.7的酸性环境中形成超分子胶束;且随着pH升高,羧基离子化,胶束能够发生部分甚至完全解离。为了验证该pH敏感聚合物胶束是否具备提高难溶性药物生物利用度的特性,以非诺贝特(FNB)作为模型药物通过水包油乳化法与胶束进行结合,并进行体内药动学研究,结果表明FNB-pH敏感聚合物胶束与FNB粗混悬液和FNB商业化产品Lipidil MicroR相比,生物利用度分别提高了156%和15%。这一结果同样表明,pH敏感聚合物胶束能够提高疏水药物的生物利用度。

### 3.3 生物黏附性胶束用于提高口服药物生物利用度

口服给药的纳米载体需要黏附于胃肠道黏膜层并透过黏膜层才能得以吸收。一般而言,黏膜组织表面覆盖有一层致密的黏弹性组织,这一保护层能够将胃肠道途径中的外源性

粒子迅速移除,这一特有的清除机制能够显著降低药物的吸收<sup>[8]</sup>。为了能够增加药物透过黏膜层的量,大分子生物黏附性材料可被用于生物黏附性胶束的制备<sup>[9]</sup>。生物黏附性胶束主要通过以下3个方面的途径实现口服药物生物利用度的提高:首先,提高药物在黏膜处的滞留性能,并最终提高药物在胃肠道途径中的滞留时间;其次,生物黏附性材料可以膨胀,能够填充黏膜表面的缝隙,有助于提高药物与小肠黏膜接触的面积,增强与黏膜表面的作用<sup>[10]</sup>;最后,生物黏附性可将聚合物胶束特异性地黏附于靶区,提高局部药物浓度。

据报道,生物黏附性和药物生物利用度之间存在着直接的联系,因此为提高口服药物的生物利用度,与消化道黏膜建立起生物黏附作用是一个关键因素<sup>[11]</sup>。实际上,生物黏附作用的建立主要就是与吸收黏膜直接接触时能够将载体固定化,这一作用进而有助于建立胶束内部与血液循环中药物的浓度梯度,最终实现药物生物利用度的提高。

羧甲基纤维素、海藻酸盐、壳聚糖(Chitosan,CS)及其衍生物等是常用的安全性较高的生物黏附材料。生物黏附材料,尤其是正电性的生物黏附材料在延长粒子滞留时间、提高药物吸收方面具有更好的效果。CS是一个众所周知的天然阳离子聚合物,因其具有无毒、低免疫原性、生物相容性高的特点而受到越来越多的关注<sup>[12]</sup>。在低于pH 6.5的环境下,CS呈正电性,能够与肠黏膜上的糖蛋白产生静电作用,进而产生生物黏附性。除此之外,CS由于其生物黏附作用以及具有打破膜间紧密连接的能力而被广泛应用于DNA和蛋白质药物的口服递送<sup>[13]</sup>。考虑到CS在高于材料 $pK_a$ (6.4)时的低溶解性,一些亲水性强的CS衍生物已得到广泛开发,如乙二醇CS、脱乙酰CS等,这些衍生物能够在广泛的pH范围内维持较好的溶解度<sup>[14]</sup>。

上述研究的生物黏附材料主要是通过静电力、氢键、范德华力等非特异性作用力与黏膜进行键合,发挥生物黏附作用。若要获得更强的生物黏附作用,可通过在载体材料中进行靶向因子(外源性凝集素)<sup>[15]</sup>或活性基团(硫醇基)的修饰<sup>[16]</sup>。凝集素是一类非免疫原性的蛋白或糖蛋白,能够特异性地识别糖分子进而特异性地结合于糖基化的膜结构。糖分子广泛存在于哺乳动物中的糖蛋白和糖脂结构中,通过与黏膜表面糖蛋白和糖脂中的糖分子进行结合,凝集素既能延长运载药物在小肠中的滞留时间,又能促进受体介导的内吞作用<sup>[17]</sup>。除凝集素外,胶束的硫醇化作用同样能提高药物的口服吸收。Bernkop-Schnürch A等<sup>[18]</sup>指出,对聚合物胶束进行硫醇化处理,能够与黏膜中糖蛋白的半胱氨酸区域特异性地形成二硫键,增强其生物黏附作用。硫醇化的聚合物材料同样能够抑制酶活性,提高药物的渗透作用,最终提高药物的吸收。

### 3.4 P-gp抑制剂胶束用于提高口服药物生物利用度

药物在肠黏膜表面除了能够被摄取外,还有可能被其表面的外排泵泵出细胞外,降低疏水药物的生物利用度。在这些外排转运体中,最广为人知的就是P-gp。P-gp是一种分子质量为170 kDa的膜转运体,属于三磷酸腺苷(ATP)结合盒的一种<sup>[19]</sup>。利用ATP,P-gp能够将一系列相对疏水的、两亲性的药物主动转运出细胞外。鉴于P-gp能将药效物质泵出细胞外的特性,小肠黏膜中P-gp的存在被认为是降低药物生物利用度的重要限制因素。到目前为止,已确认的被P-gp转运的化合物(P-gp底物)包括长春花碱类、萘环类抗生素和紫杉烷类等。当药物包封于聚合物胶束内部疏水内核时,可避免成为P-gp的作用底物;但一旦药物从胶束中释放出来,反而会更容易成为其作用底物而被排出细胞外<sup>[20]</sup>。鉴于此,抑制肠黏膜上

P-gp的活性也是提高口服药物生物利用度的方式。

首先产生的P-gp抑制剂是其作用底物,能够与其结合降低其活性,如环孢霉素和维拉帕米<sup>[21]</sup>。考虑到用药物作为P-gp抑制剂易引起不必要的毒副作用,因此一些特殊的用以制备聚合物胶束的两亲性载体材料便应运而生。两亲性载体材料用以抑制外排泵作用,主要是通过调节细胞膜流动性实现的<sup>[22]</sup>。目前在聚合物胶束的制备中,普朗尼克类和聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)作为新型的P-gp抑制剂得到了广泛的研究<sup>[23]</sup>。

普朗尼克嵌段共聚物(泊洛沙姆)是由亲水环氧乙烷(EO)和疏水环氧丙烷(PO)嵌段连接形成的一种A-B-A结构,即:EO<sub>n/2</sub>-PO<sub>m</sub>-EO<sub>n/2</sub>。膜的流动性对外排泵的作用具有重大影响,普朗尼克嵌段共聚物能够显著改变细胞膜的黏稠度,进而导致细胞膜脂质双分子层结构的改变,最终影响嵌段共聚物在细胞膜上的吸收。Krassimira Y等<sup>[24]</sup>制备了载PTX的普朗尼克胶束,试验结果表明普朗尼克嵌段共聚物也可通过抑制ATP的酶活性,进而抑制药物外排泵的作用,使细胞对药物的敏感性增强,提高药物的生物利用度和疗效。

TPGS是天然维生素E的一种水溶性衍生物,是由微生物E的琥珀酸盐与PEG通过酯化作用形成的<sup>[25]</sup>。作为药物传递系统的一种载体材料,TPGS同样具有两亲性结构(疏水烷基末端和亲水极性首基)、适宜的亲水亲油平衡(HLB)值(13.2)和较低的CMC。TPGS集合了PEG与维生素E的优势,包括延长药物在血液循环中的半衰期,提高药物的细胞摄取作用<sup>[26]</sup>。

关于TPGS作为P-gp底物提高药物的生物利用度的报道,首先是其应用于环孢素A(CyA)的递送。Dabholkar RD等<sup>[27]</sup>利用PEG-PE/TPGS作为载体材料制备了一种混合胶束,并研究了其对DTX增溶效率以及避免被P-gp介导的药物外排作用,结果表明PTX能够有效地溶解在PEG-PE/TPGS混合胶束中。在胆酸盐存在的酸性环境中,含有PTX的PEG-PE/TPGS混合胶束仍能在不同条件下的体外环境中保持稳定,利于药物的口服吸收。与其他P-gp抑制剂不同,TPGS并非通过调节对细胞膜的流动性降低细胞外排泵作用。据推测,TPGS是通过降低ATP酶活性而降低P-gp与药物的结合作用<sup>[28]</sup>。

#### 4 结语

实现难溶性药物的良好吸收,需要克服恶劣的胃肠道环境以避免被降解,还需要在靶部位实现药物的控释。本文通过考察近年来聚合物胶束在提高口服生物利用度领域中的发展进程,分别从聚合物胶束特异稳定性、pH敏感性、生物黏附性、P-gp抑制活性4个方面进行相对系统、完整的阐述,证明了聚合物胶束在提高生物利用度方面的良好应用前景。需要指出的是,同时赋予聚合物胶束多种特性可实现多功能化聚合物胶束的制备,使其更加有效地递送药物,这必将成为提高药物生物利用度的一个新的研究方向。

#### 参考文献

[1] Camilleri M, Colemont LJ, Phillips SF, et al. Human gastric emptying and colonic filling of solids characterized by a new method[J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(2): 284.

[2] Abdullah AN, Jeong AN, Hyejung M, et al. Dual-responsive crosslinked pluronic micelles as a carrier to deliver anticancer drug taxol[J]. *Macromolecular Research*, 2013, 21(1): 92.

[3] Sofia K, Elena P, Michele CD, et al. How to calculate structure factors of self-assembling anisotropic particles[J]. *Soft Matter*, 2013, 5(17): 4 359.

[4] Wu H, Zhu L, Torchilin VP. pH-sensitive poly(histidine)-

PEG/DSPE-PEG co-polymer micelles for cytosolic drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(4): 1 213.

[5] Eiji Yuba, Yoshikazu Kono, Atsushi Harada, et al. The application of pH-sensitive polymer-lipids to antigen delivery for cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(22): 5 711.

[6] Kim S, Kim JY, Huh KM, et al. Hydrotropic polymer micelles containing acrylic acid moieties for oral delivery of paclitaxel[J]. *J Control Release*, 2008, 132(3): 222.

[7] Sant VP, Smith D, Leroux JC. Novel pH-sensitive supramolecular assemblies for oral delivery of poorly water soluble drugs: preparation and characterization[J]. *J Control Release*, 2004, 97(2): 301.

[8] Tang BC, Dawson M, Lai SK, et al. Biodegradable polymer nanoparticles that rapidly penetrate the human mucus barrier[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19 268.

[9] Rahmat D, Müller C, Barthelmes J, et al. Thiolated hydroxyethyl cellulose: design and in vitro evaluation of mucoadhesive and permeation enhancing nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(12): 149.

[10] Woertz C, Preis M, Breitkreutz J, et al. Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: an overview[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3): 843.

[11] Zhang Z, Huang J, Jiang SJ, et al. Porous starch based self-assembled nano-delivery system improves the oral absorption of lipophilic drug[J]. *Int J Pharm*, 2013, 444(1/2): 162.

[12] Vllasaliu D, Casertari L, Fowler R, et al. Absorption-promoting effects of chitosan in airway and intestinal cell lines: a comparative study[J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 151.

[13] Mennini N, Furlanetto S, Bragagni M, et al. Development of a chitosan-derivative micellar formulation to improve celecoxib solubility and bioavailability[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(11): 1 494.

[14] Trapani A, Di Gioia S, Ditaranto N, et al. Systemic heparin delivery by the pulmonary route using chitosan and glycol chitosan nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2013, 447(1/2): 115.

[15] Fu LL, Zhou CC, Yao S, et al. Plant lectins: targeting programmed cell death pathways as antitumor agents[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(10): 1 442.

[16] Kausar H, Munagala R, Bansal SS, et al. Cucurbitacin B potently suppresses non-small-cell lung cancer growth: identification of intracellular thiols as critical targets[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 35.

[17] Gajbhiye V, Gong S. Lectin functionalized nanocarriers for gene delivery[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 552.

[18] Bernkop-Schnürch A, Pinter Y, Guggi D, et al. The use of thiolated polymers as carrier matrix in oral peptide delivery-proof of concept[J]. *J Control Release*, 2005, 106(1/2): 26.

[19] Nieto Montesinos R, Béduneau A, Pellequer Y, et al. Delivery of P-glycoprotein substrates using chemosensitizers

# 姜黄素的药理作用与载体研究进展

张英<sup>1\*</sup>, 李冬梅<sup>2#</sup>, 邢颖<sup>2</sup>(1. 青岛大学医学院, 山东青岛 266071; 2. 青岛大学附属医院, 山东青岛 266071)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1850-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.38

**摘要** 目的: 综述姜黄素的药理作用与载体的研究进展。方法: 以“姜黄素”“药理作用”“剂型”“临床应用”“Curcumin”“Pharmacological action”“Dosage form”“Clinical application”等为关键词, 组合查询2006年1月至2013年12月维普中文期刊数据库、PubMed中有关姜黄素药理作用与剂型的相关文献, 对有关姜黄素基础研究的资料进行汇总分析。结果与结论: 姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、降血脂、改善肾损伤等作用, 并已开发出纳米粒、固体分散体、环糊精包合物、靶向脂质体、微球、微囊、自微乳、纳米胶束等多种载体与不同前体药物, 具有较好的开发应用前景。

**关键词** 姜黄素; 药理作用; 载体; 临床应用

姜黄素(Curcumin)是从中药姜黄、莪术、郁金等植物块茎中提取的一种天然活性物质。近年来研究表明, 姜黄素具有多种药理作用, 如抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗纤维化等, 非常具有开发前景<sup>[1]</sup>。但姜黄素由于水溶性差、口服生物利用度低、代谢和排泄快等缺点, 限制了其在临床上的应用。近年来, 姜黄素新载体的研发方兴未艾, 为其临床应用开辟了广阔的前景。因此, 笔者以“姜黄素”“药理作用”“剂型”“临床应用”“Curcumin”“Pharmacological action”“Dosage form”“Clinical application”等为关键词, 组合查询2006年1月至2013年12月维普中文检索数据库、PubMed, 将近年来国内外对姜黄素的药理作用与载体的研究作一综述, 以为其研发与应用提供依据。

## 1 姜黄素的药理作用

### 1.1 抗肿瘤作用

据文献报道, 姜黄素可以抑制多种肿瘤细胞生长, 预防由化学性和放射性因素导致的多种癌症(肝癌、肺癌、大肠癌、乳

腺癌等)的发生<sup>[2-5]</sup>。目前揭示出的作用机制主要是调控癌基因和抑癌基因, 抑制环氧酶2(COX-2)与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性, 下调核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性, 影响蛋白激酶C信号转导通路, 诱导细胞凋亡或细胞周期停滞, 抑制尿激酶的活性和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的分泌, 抑制血管生成。

### 1.2 抗氧化作用

目前认为姜黄素实现抗氧化作用的主要机制为清除自由基和增强抗氧化酶活性。由于其分子结构中含有酚羟基, 有很强的捕获或清除氧自由基的能力, 因此被认为是一种天然的抗氧化剂<sup>[6]</sup>。不仅如此, 另有研究表明姜黄素还能抑制自由基介导的脂质过氧化反应, 增强机体多种抗氧化酶[如谷胱甘肽还原酶(GR)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等]的活性, 抑制溶酶体酶的释放等, 使自由基的生成减少。

### 1.3 抗炎作用

and nanotechnology for selective and efficient therapeutic outcomes[J]. *J Control Release*, 2012, 161(1):50.

[20] Cuestas ML, Castillo AI, Sosnik A, *et al.* Downregulation of *mdr1* and *abcg2* genes is a mechanism of inhibition of efflux pumps mediated by polymeric amphiphiles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(21):6 577.

[21] Wang F, Zhang D, Zhang Q, *et al.* Synergistic effect of folate-mediated targeting and verapamil-mediated P-gp inhibition with paclitaxel-polymer micelles to overcome multi-drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(35):9 444.

[22] Nøhr MK, Hansen SH, Brodin B, *et al.* The absorptive flux of the anti-epileptic drug substance vigabatrin is carrier-mediated across Caco-2 cell monolayers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 51(23):1.

[23] Yao HJ, Ju RJ, Wang XX, *et al.* The antitumor efficacy of functional paclitaxel nanomicelles in treating resistant breast cancers by oral delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32

(12):3 285.

[24] Krassimira Y, Patricia C, Maite A, *et al.* Stabilized micelles as delivery vehicles for paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):258.

[25] Zhang Z, Tan S, Feng SS. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(19):4 889.

[26] Guo Y, Luo J, Tan S, *et al.* The applications of Vitamin E TPGS in drug delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2):175.

[27] Dabholkar RD, Sawant RM, Mongayt DA, *et al.* Polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine conjugate (PEG-PE)-based mixed micelles: some properties, loading with paclitaxel, and modulation of P-glycoprotein-mediated efflux[J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2):148.

[28] Collnot EM, Baldes C, Wempe MF, *et al.* Mechanism of inhibition of P-glycoprotein mediated efflux by vitamin E TPGS: influence on ATPase activity and membrane fluidity[J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(3):465.

(收稿日期:2014-06-28 修回日期:2014-11-27)

(编辑:杨小军)

\* 硕士研究生。研究方向: 靶向制剂。E-mail: 1028885249@qq.com

# 通信作者: 副主任药师, 硕士生导师。研究方向: 医院药学、药剂学。E-mail: ldmdrug@163.com