

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00771

姜黄素抗肿瘤新剂型研究进展

董伟,刘辉*

第二军医大学东方肝胆外科医院肝胆三科,上海 200438

[摘要] 姜黄素是从姜科植物根茎中提取的相对分子质量较小的多酚类物质,具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化等多种药理作用,随着现代医学发展,姜黄素抗肿瘤药理作用的分子机制被不断认识。肿瘤的形成和发展是一个多阶段的过程,药物干预可作用于其中的任何阶段,人类希望能找到安全、高效的肿瘤预防与治疗药物。食物来源的天然药物姜黄素因具备较低的毒副作用、较高的安全性和较高的依从性,可被各类人群尤其是中低风险人群长期服用,而备受关注。然而姜黄素的一些理化性质决定了其应用不尽理想,如何改善这些缺陷逐渐成为当前研究姜黄素的热点。该文就天然食物来源的预防肿瘤药物姜黄素应用新剂型进行综述。

[关键词] 姜黄素;抗肿瘤药;剂型;纳米技术

[中图分类号] R 979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)07-0771-05

Research progress in new formulation of curcumin for anti-tumor

DONG Wei, LIU Hui*

Department of Hepatic Surgery (III), Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Curcumin, a relatively low molecular weight polyphenol, is derived from the plant *Curcuma longa*, possessing anti-tumor, anti-inflammation, anti-virus, and anti-oxygenation effect. The anti-tumor effect of curcumin and its molecular mechanism are gradually recognized. The development and progression of tumor is multi-staged and drug intervention can be applied to any of these stages. We need drugs which can prevent and treat cancers safely and effectively. Natural medicine from food sources, such as curcumin, is suitable for all and for long-term use, especially in patients with low to moderate risk, owing to its less side effects, high safety and high patient compliance. However, the physical and chemical characters of curcumin make its usage undesirable, so to overcome these shortcomings has become a focus of research on curcumin. In this article we reviewed the new formulations of curcumin for anti-tumor usage.

[Key words] curcumin; antineoplastic agents; dosage forms; nanotechnology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(7): 771-775]

姜黄素是一种食物来源的传统药物,其主要成分是从天然姜科植物中提取的一种多酚类物质,常用于色素和多种食品的添加剂,同时姜黄素也是一种传统天然药物,可以作为胃肠胀气、痢疾、溃疡、黄疸和关节炎等一些常见疾病的常见用药^[1]。近年来环境的不断恶化引发肿瘤发病率不断升高,寻找一种安全、高效的肿瘤预防与治疗药物迫在眉睫。1985年,印度 Kuttan 等^[2]首次提出姜黄素具有抗肿瘤作用,其后几十年里研究人员开展了大量关于

姜黄素抗肿瘤活性研究实验,已经证实姜黄素对包括肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌及前列腺癌在内的多种肿瘤细胞具有一定的药理作用^[3-10]。然而单纯姜黄素水溶性差,口服经胃肠道吸收入血少,同时姜黄素还存在分解代谢快、生物利用度不高等不良特性,严重限制姜黄素的临床应用。

现代医学证明姜黄素是由2个邻甲基化的酚以及1个 β -二酮组成,它的化学结构在发挥其生物活性方面起着至关重要作用。Ohori 等^[11]用烷氧基取

[收稿日期] 2014-12-04 **[接受日期]** 2015-02-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81271694)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81271694)。

[作者简介] 董伟,硕士生。E-mail: weidong@sina.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-65389998, E-mail: happyehb@163.com

代姜黄素结构中每个芳香环的3位和5位连接结构,合成了新的姜黄素类似物对称性1,5-二芳基戊二烯酮,通过蛋白质印迹实验分析不同药物作用后的细胞关键因子如NF- κ B、cyclin D₁和p53等的表达情况,可以明显发现新合成的姜黄素类似物较姜黄素更加有效地抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。Al-Hujaily等^[12]研究了姜黄素类似物PAC抗乳腺癌细胞活性,实验结果显示PAC能显著通过线粒体途径诱发肿瘤细胞凋亡,减小肿瘤直径;另外,在雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌细胞系中PAC能显著延迟细胞周期的G₂/M时相;同时,免疫实验也证明PAC能显著抑制Th2细胞分泌细胞因子IL-4和IL-10。

目前缺乏有效地评测血液和组织中姜黄素类似物及衍生物含量的特异性方法,姜黄素类似物及衍生物生物活性的提高是否由于其生物利用度的增加而引起还有待证实^[13]。另外,类似物及衍生物对姜黄素生物活性、生物利用度及抗肿瘤活性的提高十分有限,开发姜黄素新剂型势在必行。近年来以纳米技术为主的新型制剂为姜黄素“老药新用”、“中药西用”带来了希望,本文将对姜黄素新剂型用于抗肿瘤治疗的研究进展进行综述。

1 佐剂

姜黄素联合佐剂的主要目的在于克服姜黄素体内代谢快的缺点,从而提高姜黄素的生物利用度,延长姜黄素在体内作用于肿瘤细胞的时间,目前常用的佐剂有胡椒碱、槲皮素等。Mehta等^[14]研究表明姜黄素与胡椒碱、槲皮素构成的混合制剂不仅对肝脏细胞安全无毒,而且能够比单纯姜黄素更加有效地抑制自由基形成,更高水平地降低碱性磷酸酶(ALP)和丙氨酸转氨酶(ALT)水平。Kakarala等^[15]利用乳腺癌细胞系研究姜黄素和胡椒碱混合物的抗肿瘤作用,已知乳腺癌干细胞表达乙醛脱氢酶同工酶(ALDH-1A1),通过免疫检测ALDH-1A1阳性的细胞比例可以评估正常或恶性乳腺组织中干细胞数量,实验中分别用10 μ mol/L的单纯姜黄素、单纯胡椒碱以及二者的复合物作用于乳腺癌细胞,ALDH-1A1阳性的细胞比例从7.3%分别下降到1.5%、0.89%和0.20%,同时实验还显示混合物并未对细胞分化产生影响,从而说明混合物具有独特的抗肿瘤作用。

2 纳米载体材料

纳米载体材料作为1种新型的药物传递系统,具有改变药物体内分布、药物释放速率、提高生物利用度、增强药物对生物膜的通透性以及延长药物在局部的滞留时间等特点^[16-19]。近年来,纳米生物相关科学取得巨大进展,以纳米高分子等为代表的纳米材料极大促进药物药代、药效动力学等学科的发展,纳米技术的涌现为姜黄素剂型的改造提供了深厚的基础。纳米材料不仅可以有效改善姜黄素的低水溶性、提高姜黄素的生物利用度,还能够实现姜黄素的肿瘤靶向作用。

2.1 纳米混悬剂 纳米结晶混悬剂是1种纯药物纳米颗粒加少量的稳定剂形成的胶态分散体,简称纳米混悬剂。该体系能够显著提高难溶性药物的溶解度和溶出速率,口服、经皮等多种血管外给药途径能提高药物的生物利用度,并可控制药物的释放。毕超等^[20]制备了姜黄素纳米混悬液(Cur-NS)并进行体外抗肿瘤活性及细胞摄取研究,细胞毒性实验表明Cur-NS相比单独的姜黄素对MCF-7细胞增殖具有更明显的抑制作用。同时,定量摄取研究发现姜黄素纳米混悬液制剂也可以在一定程度上改善药物的化学稳定性,增加肿瘤细胞对药物的摄取。Gao等^[21]以磷脂为稳定剂将姜黄素制备成纳米结晶新制剂,实验结果表明姜黄素纳米新剂型较单纯姜黄素水溶性增加了近600倍,纳米剂型的溶出速率明显高于单纯姜黄素组,而在对多种肿瘤细胞的抑制作用中,纳米剂型组明显强于单纯姜黄素组。

2.2 纳米粒 纳米粒包载姜黄素的例子较多,姜黄素的体内外活性与纳米粒息息相关,同时药物的包封率、载药量也因材料而异。包载药物纳米粒主要包括金属离子、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒、固体脂质纳米粒、聚氰基丙烯酸丁酯(PBCA)纳米粒等。

Manju等^[22]首先利用透明质酸搭载姜黄素(HA-Cur)用来改善姜黄素的水溶性,再将其表面包裹金纳米颗粒(HA-Cur@AuNPs),并在其表面修饰叶酸偶联的聚乙二醇,形成姜黄素的纳米靶向新剂型,选取了3种不同肿瘤细胞对其抗肿瘤活性进行研究,结果表明姜黄素纳米新剂型较单独的姜黄素能够更加有效地抑制肿瘤细胞的生长,并对肿瘤细胞具有靶向作用。

Punfa 等^[23]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物搭载姜黄素,并在其表面偶联 P-糖蛋白,形成 Cur-NPs-APgp 姜黄素纳米新剂型。利用荧光显微镜技术和流式技术检测发现高表达 p-糖蛋白的 KB-V1 细胞对 Cur-NPs-APgp 的吞噬明显高于低表达 p-糖蛋白的 KB-3-1 细胞,而两种细胞在吞噬 Cur-NPs 和 Cur-APgp 时均未见明显差异,从而为实现姜黄素靶向治疗宫颈癌提供了可能。

Sun 等^[24]研究发现,采用高压匀质法合成的姜黄素-固体脂质纳米粒(Cur-SLNs)具有更好的溶解性、化学稳定性。静脉注射大鼠后,姜黄素的生物利用度增加了 1.25 倍。Zhu 等^[25]也将姜黄素-固体脂质纳米粒作用于肝癌细胞 SMMC-7721,研究结果表明姜黄素搭载前的 IC₅₀ 由 246 μg/mL 降低到搭载后的 65 μg/mL,显示其抗肿瘤的强大效应。

潘洪明等^[26]利用聚氰基丙烯酸正丁酯包载的姜黄素纳米微粒体外作用于人胃癌细胞株 MGC803,对细胞增殖率、细胞周期、细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 等指标进行考察,结果显示姜黄素纳米微粒能够诱导人胃癌细胞 MGC803 凋亡并且延长药物对胃癌 MGC803 细胞作用时间。Gou 等^[27]合成了 1 种新的纳米材料单甲基聚乙二醇-聚己内酯(MPEG-PCL),与姜黄素通过共沉淀法生成 Cur-Cur/MPEG-PCL,该物质具有直径小、包封率高、药物负载量大以及良好的水溶性等多重优点,同时,在动物实验中可以明显看到 Cur-Cur/MPEG-PCL 具有直接杀伤肿瘤细胞和抑制肿瘤血管形成的作用。

3 微球、微囊

微球是指药物分散或被吸附在聚合物基质中而形成的微粒分散体系,微囊系指固态或液态药物被高分子材料包封形成的微小囊状粒子。二者不仅可以增加药物的稳定性,还可以实现药物的缓释性、控释性等。常见的微球、微囊有明胶、淀粉、壳聚糖以及高分子材料等。Madhavi 等^[28]合成丙烯酸树脂微球用来搭载姜黄素,实验中观察发现姜黄素原料 24 h 的累积释放百分比仅为 12%,而微球制剂为 96%,这表明微球制剂有效地改善了姜黄素的低水溶性;此外,色谱法测得姜黄素原料在大鼠小肠的最大药物浓度出现在口服药物后 3 h 为 1.016 μg/mL,而微球制剂则出现在服药后 8 h 且为 1.820 μg/mL,进一步说明了微球制剂可以改善姜黄素低

水溶性,同时还验证了微球制剂实现了姜黄素的缓释作用。Pereira 等^[29]合成亚甲基双丙烯酰胺微球,搭载姜黄素后研究其对 Caco-2 和 HCT-116 肿瘤细胞系的作用,细胞毒性实验观察发现姜黄素微球药物的抗肿瘤活性较姜黄素原料提高了近 40 倍。

4 脂质体、胶束及磷脂复合物

脂质体技术是被喻为“生物导弹”的第 4 代靶向给药技术,它不仅可以通过病灶部位增大的内皮细胞间隙而实现定向给药,还可通过修饰后形成免疫活性微粒,通过抗原-抗体特异性亲和作用实现主动靶向^[30-31]。脂质体与姜黄素结合后使得姜黄素通过细胞膜更加通畅;Thangapazham 等^[32]在 1 项研究膀胱癌细胞增殖的实验中发现,脂质体结合姜黄素后可以明显增加单纯姜黄素的生物利用度,同时,研究人员还在研究 1 种能够与膀胱癌细胞表面特异性抗原 PMSA 形成特异性共轭的脂质体剂型,从而实现姜黄素针对膀胱癌的靶向治疗。

胶束及磷脂复合物能够提高天然姜黄素的胃肠道吸收,从而升高姜黄素的血药浓度,增加其生物利用度。Gülçür 等^[33]用合成的稳定磷脂纳米胶束包载姜黄素,研究其对乳腺癌干细胞的抑制作用,结果发现新剂型的 IC₅₀ 为(14.2±1.2) μmol/L,较姜黄素原料[(26.1±3.0) μmol/L]有显著的降低,同时其表面修饰的血管活性肠肽能够特异性结合乳腺癌肿瘤干细胞表面富含的血管活性肠肽受体,实现新剂型的靶向疗效。Chen 等^[34]用大豆磷脂、卵磷脂及氢化大豆磷脂等不同磷脂对姜黄素进行包载,体外皮肤渗透研究表明,姜黄素大豆磷脂纳米复合物(C-SPC-L)最显著促进药物渗透和沉积,在体外抑制 B16BL6 黑素瘤细胞增殖能力最强,体内实验也进一步证明 C-SPC-L 具有更好的抗黑素瘤效应。

综上所述,姜黄素抗肿瘤新剂型应用前景广泛,在一定程度上改善了姜黄素水溶性低、生物利用度不佳等特性,显示出更加强大的抗肿瘤活性,但新剂型依然存在着载药量低、给药体积大、辅料用量大以及材料自身毒性等缺点。因此,如何制备载药量高、包封率高、安全性高等诸多优点集于一身的姜黄素新剂型还需继续探究。此外,姜黄素是一类多靶点药物,对于这些物质提高姜黄素各类生物特性的详细分子机制并未完全理清;关于各类姜黄素新剂型的研究还仅局限于细胞和动物模型,如何尽早安全

开展临床试验研究,有效推动临床肿瘤治疗的进展值得进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti F M, Torti S V. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 1631-1652.
- [2] Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George M C. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. *Cancer Lett*, 1985, 29: 197-202.
- [3] Plummer S M, Hill K A, Festing M F, Steward W P, Gescher A J, Sharma R A. Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10: 1295-1299.
- [4] Darvesh A S, Aggarwal B B, Bishayee A. Curcumin and liver cancer: a review[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13: 218-228.
- [5] Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N. Curcumin attenuates gastric cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea and saturated sodium chloride in rats [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 915380.
- [6] Yang C L, Ma Y G, Xue Y X, Liu Y Y, Xie H, Qiu G R. Curcumin induces small cell lung cancer NCI-H446 cell apoptosis via the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway and not the cell death receptor pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31: 139-150.
- [7] Kim S R, Park H J, Bae Y H, Ahn S C, Wee H J, Yun I, et al. Curcumin down-regulates visfatin expression and inhibits breast cancer cell invasion[J]. *Endocrinology*, 2012, 153: 554-563.
- [8] Sundram V, Chauhan S C, Ebeling M, Jaggi M. Curcumin attenuates β -catenin signaling in prostate cancer cells through activation of protein kinase D1[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e35368.
- [9] 唐永驰, 吴志国, 胡国煌. 姜黄素诱导人肝癌 HepG2 细胞发生凋亡及对细胞生长周期的影响[J]. *中国医学工程*, 2009, 17: 243-247.
- [10] 邓淑文, 殷清华, 苏琦, 庄英帆. 姜黄素诱导人胃癌 SGC7901 细胞自噬性凋亡的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22: 30-35.
- [11] Ohori H, Yamakoshi H, Tomizawa M, Shibuya M, Kakudo Y, Takahashi A. Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 2563-2571.
- [12] Al-Hujaily E M, Mohamed A G, Al-sharif I, Youssef K M, Manogaran P S, Al-Otaibi B, et al. PAC, a novel curcumin analogue, has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128: 97-107.
- [13] Anand P, Thomas S G, Kunnumakkara A B, Sundaram C, Harikumar K B, Sung B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76: 1590-1611.
- [14] Mehta A, Kaur G, Chintamaneni M. Piperine and quercetin enhances antioxidant and hepatoprotective effect of curcumin in paracetamol induced oxidative stress[J]. *Int J Pharmacol*, 2012, 8: 101-107.
- [15] Kakarala M, Brenner D E, Korkaya H, Cheng C, Tazi K, Ginestier C, et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122: 777-785.
- [16] 段金旗, 张林西. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2011, 15: 1824-1826.
- [17] Yallapu M M, Gupta B K, Jaggi M, Chauhan S C. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 351: 19-29.
- [18] Shin M S, Hong J Y, Park S. Gemcitabine release behavior of polyurethane matrixes designed for local anti-cancer drug delivery via stent [J]. *J Drug Deliv Sci Tech*, 2012, 22: 301-306.
- [19] Vergaro V, Scarlino F, Bellomo C, Rinaldi R, Vergara D, Maffia M, et al. Drug-loaded polyelectrolyte microcapsules for sustained targeting of cancer cells[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63: 847-863.
- [20] 毕超, 王言才, 陈修平, 郑颖. 姜黄素纳米混悬液的抗癌活性及细胞摄取研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24: 416-420.
- [21] Gao Y, Li Z, Sun M, Guo C, Yu A, Xi Y, et al. Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nano suspension [J]. *Drug Deliv*, 2011, 18: 131-142.
- [22] Manju S, Sreenivasan K. Gold nanoparticles generated and stabilized by water soluble curcumin-polymer conjugate: Blood compatibility evaluation and targeted drug delivery onto cancer cells [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 368: 144-151.

- [23] Punfa W, Yodkeeree S, Pitchakarn P, Ampasavate C, Limtrakul P. Enhancement of cellular uptake and cytotoxicity of curcumin-loaded PLGA nanoparticles by conjugation with anti-P-glycoprotein in drug resistance cancer cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33: 823-831.
- [24] Sun J, Bi C, Chan H M, Sun S, Zhang Q, Zheng Y. Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged *in vitro* antitumour activity, cellular uptake and improved *in vivo* bioavailability[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 111: 367-375.
- [25] Zhu R, Wu X, Xiao Y, Gao B, Xie Q, Liu H, et al. Synergistic effect of SLN-curcumin and LDH-5-Fu on SMMC-7721 liver cancer cell line[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28: 579-587.
- [26] 潘洪明, 费洪新, 卢长方, 陈刚, 张可勇. 姜黄素纳米微粒对体外胃癌 MGC803 细胞凋亡机制的影响[J]. *中国医药导报*, 2012, 9: 16-21.
- [27] Gou M, Men K, Shi H, Xiang M, Zhang J, Song J, et al. Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nanoscale*, 2011, 3: 1558-1567.
- [28] Madhavi M, Madhavi K, Jithan A V. Preparation and *in vitro/in vivo* characterization of curcumin microspheres intended to treat colon cancer [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4: 164-171.
- [29] Pereira A G, Fajardo A R, Nocchi S, Nakamura C V, Rubira A F, Muniz E C. Starch-based microspheres for sustained-release of curcumin: preparation and cytotoxic effect on tumor cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98: 711-720.
- [30] Huynh N T, Passirani C, Saulnier P, Benoit J P. Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine[J]. *Int J Pharm*, 2009, 379: 201-209.
- [31] Das S, Chaudhury A. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12: 62-76.
- [32] Thangapazham R L, Puri A, Tele S, Blumenthal R, Maheshwari R K. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2008, 32: 1119-1123.
- [33] Gülçür E, Thaqi M, Khaja F, Kuzmis A, Onyüksel H. Curcumin in VIP-targeted sterically stabilized phospholipid nanomicelles: a novel therapeutic approach for breast cancer and breast cancer stem cells[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3: 167-172.
- [34] Chen Y, Wu Q, Zhang Z, Yuan L, Liu X, Zhou L. Preparation of curcumin-loaded liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics [J]. *Molecules*, 2012, 17: 5972-5987.

[本文编辑] 贾泽军