

姜黄素纳米给药系统在关节炎治疗中的应用研究进展

王楠¹, 赵明宇², 寇赵浙², 张向东²

(1. 河南中医药大学研究生院, 河南 郑州 450046;

2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 郑州 450016)

摘要 姜黄素在关节炎的治疗中能发挥重要作用,但由于其稳定性差、不溶于水、见光易分解,在体内的半衰期短,生物利用率低。纳米给药系统的出现解决了姜黄素作为药物的应用局限。本文对姜黄素进行了概述,并根据纳米载体的不同从纳米乳剂、纳米脂质体、聚合物纳米颗粒等方面介绍了姜黄素纳米给药系统在关节炎治疗中的应用研究进展。

关键词 姜黄素; 纳米技术; 给药系统; 关节炎; 综述

关节炎是一种以关节软骨退化、结缔组织慢性炎症为主的疾病,发病率、致残率高,病因比较复杂^[1]。常见的关节炎有类风湿关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎和银屑病关节炎等。目前,关节炎的药物疗法主要是口服非甾体抗炎药,但该方法并不能阻止关节炎的进展。因此,一些针对关节炎的新药研发成为研究的热点^[2-3]。姜黄素(curcumin, Cur)作为一种天然多酚类物质,可用于多种疾病的治疗^[4]。近年来的研究发现, Cur 在关节炎的治疗中亦能发挥重要作用^[5-8]。但 Cur 稳定性差、不溶于水、见光易分解,在体内的半衰期短,生物利用率较低^[9-10],传统 Cur 制剂的疗效并不好^[11-12]。纳米给药系统是由药物与纳米载体组成的给药系统,其表面可进行多种修饰,能提高药物稳定性,对药物进行缓释和控释,并具有靶向作用。Cur 纳米给药系统的出现解决了 Cur 在体内的半衰期短、生物利用率低的问题。本文对 Cur 进行了概述,并根据纳米载体的不同从纳米乳剂、纳米脂质体、聚合物纳米颗粒等方面介绍了 Cur 纳米给药系统在关节炎治疗中的应用研究进展。

1 概述

Cur 是一种脂溶性多酚,分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 主要从姜科(姜黄、郁金、莪术)、天南星科(菖蒲)等植物的根茎或根块中提取^[11,13],也存在于桦木科、胡桃科、蒟蒻薯科和巴西豆科植物中^[14]。其中姜黄是 Cur 的主要来源^[15]。Cur 以不饱和酯及芳香族基团为主链,是植物界中较为罕有的二酮类化合物(含有二酮色素)^[16-17]。由于其具有多个双键、酚羟基和羰基等活

性基团,故其生理活性很强^[18]。

2 Cur 纳米给药系统在关节炎治疗中的应用

新型纳米药物技术有两种,一种是将药物有效成分或药物本身直接纳米化;一种是将药物载入纳米载体中。纳米载体可选择性多,且其表面易进行修饰^[19]。利用纳米载体,可提高药物的靶向性、稳定性、可降解性,以及穿透多种屏障的能力,提升药物生物利用度^[20]。Cur 纳米给药系统旨在通过纳米载体的增溶或封装作用来提高药物的生物利用度,并在靶向部位实现持续释放。根据纳米载体的不同, Cur 纳米给药系统目前主要有纳米乳剂、纳米脂质体、聚合物纳米颗粒等。

2.1 纳米乳剂 Zheng 等^[21]先将 Cur 溶于油滴中,再以乳剂作为载体,配制出了 Cur 油水纳米乳剂。纳米乳剂具有对皮肤刺激性小、渗透性好、载药量大等优点,非常适合作为药物外用的载体。但其黏度小,局部应用的滞留量较低,因此常常转化为凝胶形式。负载 Cur 的纳米乳凝胶,可穿透皮肤角质层屏障,将药物传递到靶点,是关节炎局部外用药的新剂型^[22]。

2.2 纳米脂质体 研究表明,脂质体作为载体可改善 Cur 的水溶性和细胞渗透性,极大地提高其生物利用度,增加其在机体内的存留时间^[23]。与游离 Cur 药物相比, Cur 脂质体的细胞毒性较小,且吸收率较高,能够通过抑制破骨细胞的活性和维系成骨细胞的功能,来减缓骨关节炎的进展^[24]。Li 等^[25]用纳米级的脂质结合囊泡递送 Cur 治疗骨关节炎。朱雨晴等^[26]研究发现用叶酸-壳聚糖复合物修饰的脂质体作为纳米载体制备 Cur,可通过改变 pH 值控制药物释放,增强细胞吸收 Cur 的能力,且无细胞毒性。

2.3 聚合物纳米颗粒 高分子聚合物中的透明质酸 (hyaluronic acid, HA), 是一种天然来源的酸性黏多糖, 也是皮肤、关节滑液、软骨等组织细胞外基质的重要组成部分之一。HA 在生物体内具有良好的生物相容性和渗透性, 具有润滑、抗炎、抗水肿、抗菌、促进骨形成等作用。以 HA 纳米颗粒递送 Cur 可提高 Cur 的水溶性和体外稳定性, 大幅增加 Cur 的生物利用度, 且具有润滑关节及修复软骨的作用^[27-28]。张鹰等^[29] 先将 HA 和 Cur 结合制备出 HA/Cur, 然后将 HA/Cur 与磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) 混合制备出 HA/Cur - CPC, 发现 HA/Cur - CPC 具有良好的生物相容性及力学特性, 能促进成骨细胞增殖并增强其成骨能力。Wang 等^[30] 研究发现, HA/壳聚糖纳米颗粒递送 Cur, 能够促进软骨细胞增殖, 减轻膝骨关节炎大鼠关节损伤, 且具有良好的缓释作用。Abbas 等^[31] 研究发现, 关节腔内注射聚乳酸涂层包裹的 Cur 和白藜芦醇治疗类风湿关节炎, 可修复软骨损伤、缓解滑膜炎。

2.4 其他 Yan 等^[32] 研究发现, 以人血清蛋白为载体递送泼尼松龙和 Cur 治疗类风湿关节炎可取得很好的疗效。以人血清蛋白为载体, 载药量高, 且 Cur 可以包裹在其核心部位, 实现药物的缓慢持续释放。Cur 与低毒性的铁离子可通过金属有机配位合成得到超小金属有机配合物纳米粒子 (nanoparticles, NPs)。研究表明, 铁离子与 Cur 合成的 Fe - Cur - NPs 有促进骨关节炎大鼠软骨细胞再生的作用^[33]。

3 小结

Cur 纳米给药系统解决了 Cur 在体内半衰期短、生物利用度低等问题。用于关节炎治疗的不同形式的 Cur 纳米给药系统的研究已经取得了较大的进展, 但也面临着研发成本高昂的问题。另外, 很多研究目前处于研发初期, Cur 纳米给药系统的稳定性、递送系统的优化和临床应用的安全性, 还需进一步的研究。

参考文献

[1] 陶可, 李虎. CKLF1 在关节炎发病过程中作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(4): 419 - 424.
 [2] 刘晶晶, 田柳, 黄桂华. 金纳米粒应用于关节炎治疗的研究进展[J]. 药物生物技术, 2017, 24(4): 373 - 376.
 [3] 沈秀丽, 冯杰. 硫酸软骨素治疗关节炎的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 453 - 455.
 [4] KUNNUMAKKARA A B, BORDOLOI D, PADMAVATHI G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases [J]. Br J Pharmacol, 2017,

174(11): 1325 - 1348.
 [5] 蔡辉, 郑召岭, 商玮, 等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜病理的影响[J]. 徐州医学院学报, 2008, 28(6): 367 - 369.
 [6] HENROTIN Y, CLUTTERBUCK A L, ALLAWAY D, et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(2): 141 - 149.
 [7] DAILY J W, YANG M, PARK S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta - analysis of randomized clinical trials [J]. J Med Food, 2016, 19(8): 717 - 729.
 [8] 宫伟彦, 张双庆. 姜黄素治疗关节炎效果的 Meta 分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(1): 79 - 83.
 [9] 郝兴坤, 郑雨晴, 王倩, 等. 吐温表面活性剂囊泡对姜黄素的包载作用[J]. 化学通报, 2021, 84(11): 1243 - 1247.
 [10] 张永为, 李伟平, 蒋福升, 等. 姜黄素结构修饰与生物活性的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(7): 29 - 31.
 [11] 王存斌, 刘晓东, 边桦. 姜黄素镇痛作用及其机制研究进展[J]. 中国处方药, 2019, 17(1): 23 - 24.
 [12] 孙肖. 基于海藻酸钠的 Pickering 乳液及其释药行为[D]. 大连: 大连理工大学, 2017.
 [13] 崔明花, 付二花, 林贞花, 等. 姜黄素抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 186 - 188.
 [14] 吴杰, 叶娟, 刘刚, 等. 天然姜黄素类化合物的化学结构研究概况[J]. 中国药房, 2015, 26(34): 4872 - 4876.
 [15] 王征, 雷天葵, 汪荔, 等. 姜黄、郁金、莪术寒热药性与姜黄素含量关系研究[J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1173 - 1176.
 [16] 张金兰, 李朝霞, 黄支隆, 等. 姜黄素在肺部疾病中的研究进展[J]. 贵州医药, 2019, 43(1): 42 - 45.
 [17] 阮栋, 王一冰, 蒋守群, 等. 姜黄素的生物活性及其调节动物肠道黏膜屏障功能的分子机制[J]. 动物营养学报, 2021, 33(4): 1801 - 1810.
 [18] 徐春明, 刘亚, 陈莹莹, 等. 姜黄素生理活性、代谢以及生物利用度的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2016(9): 203 - 210.
 [19] 高彩芳, 夏加璇, 朱颖, 等. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2754 - 2762.
 [20] 于东, 王晓欣, 姜如娇. 纳米抗肿瘤药物载体的研究进展[J]. 肿瘤, 2018, 38(6): 603 - 609.
 [21] ZHENG Z, SUN Y, LIU Z, et al. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4931 - 4942.
 [22] NAZ Z, AHMAD F J. Curcumin-loaded colloidal carrier system: formulation optimization, mechanistic insight, ex vivo

- and in vivo evaluation [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 4293 - 307.
- [23] 陈帅, 孙翠霞, 代蕾, 等. 基于生物来源和纳米技术的姜黄素传递载体的研究进展 [J]. 中国食品学报, 2019, 19(8): 294 - 302.
- [24] YEH C C, SU Y H, LIN Y J, et al. Evaluation of the protective effects of curcuminoid (curcumin and bisdemethoxycurcumin)-loaded liposomes against bone turnover in a cell-based model of osteoarthritis [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 2285 - 8300.
- [25] LI S, STÖCKL S, LUKAS C, et al. Curcumin-primed human BMSC-derived extracellular vesicles reverse IL - 1 β -induced catabolic responses of OA chondrocytes by upregulating miR - 126 - 3p [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 252.
- [26] 朱雨晴, 刘伟, 陈兴, 等. 叶酸 - 壳聚糖修饰姜黄素纳米脂质体的制备及其性质 [J]. 食品科学, 2018, 39(24): 7 - 13.
- [27] 李杰. Cur - HA 纳米胶束的制备及对 RA 疾病治疗作用的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [28] 杨波, 刘兰兰, 段少峰. 水溶性姜黄素纳米粒的制备 [J]. 河南大学学报 (医学版), 2019, 38(1): 6 - 9.
- [29] 张鹰, 贾帅军, 田方, 等. 磷酸钙骨水泥复合透明质酸 - 姜黄素对成骨细胞增殖及成骨能力影响的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(1): 104 - 110.
- [30] WANG J, WANG X, CAO Y, et al. Therapeutic potential of hyaluronic acid/chitosan nanoparticles for the delivery of curcuminoid in knee osteoarthritis and an in vitro evaluation in chondrocytes [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(5): 2604 - 2614.
- [31] ABBAS H, EL - DEEB N M, ZEWAİL M. PLA - coated Imwitor[®] 900 K - based herbal colloidal carriers as novel candidates for the intra - articular treatment of arthritis [J]. Pharm Dev Technol, 2021, 26(6): 682 - 692.
- [32] YAN F, LI H, ZHONG Z, et al. Co-delivery of prednisolone and curcumin in human serum albumin nanoparticles for effective treatment of rheumatoid arthritis [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 9113 - 9125.
- [33] ZHOU Z, GONG F, ZHANG P, et al. Natural product curcumin-based coordination nanoparticles for treating osteoarthritis via targeting Nrf2 and blocking NLRP3 inflammasome [J]. Nano Research, 2022, 15(4): 3338 - 3345.
- (收稿日期: 2022-05-24 本文编辑: 杨雅)

· 作者须知 ·

论文中对数据进行统计学处理时需要注意的问题

1 对基线资料进行统计学分析 搜集资料应严格遵守随机抽样设计, 保证样本从同质的总体中随机抽取, 除了对比因素外, 其他可能影响结果的因素应尽可能齐同或基本接近, 以保证组间的齐同可比性。因此, 应对样本的基线资料进行统计学分析, 以证明组间的齐同可比性。

2 选择正确的统计检验方法 研究目的不同、设计方法不同、资料类型不同, 选用的统计检验方法则不同。例如: 2 组计量资料的比较应采用 t 检验; 而多组 (≥ 3 组) 计量资料的比较应采用方差分析 (即 F 检验), 如果组间差异有统计学意义, 想了解差异存在于哪两组之间, 再进一步做 q 检验或 LSD - t 检验。许多作者对多组计量资料进行比较时采用两两间 t 检验的方法是错误的。又如: 等级资料的比较应采用 Ridit 分析或秩和检验或行平均得分差检验。许多作者对等级资料进行比较时采用卡方检验的方法是错误的。

3 假设检验的推断结论不能绝对化 假设检验的结论是一种概率性的推断, 无论是拒绝 H_0 还是不拒绝 H_0 , 都有可能发生错误 (I 型错误和 II 型错误)。因此, 假设检验的推断结论不能绝对化。

4 P 值的大小并不表示实际差别的大小 研究结论包括统计结论和专业结论两部分。统计结论只说明有无统计学意义, 而不能说明专业上的差异大小。 P 值的大小不能说明实际效果的“显著”或“不显著”。统计结果的解释和表达, 应说对比组之间的差异有 (或无) 统计学意义, 而不能说对比组之间有 (或无) 显著的差异。 $P \leq 0.01$ 比 $P \leq 0.05$ 更有理由拒绝 H_0 , 并不表示 $P \leq 0.01$ 时比 $P \leq 0.05$ 时实际差异更大。只有将统计结论和专业知识有机地结合起来, 才能得出恰如其分的研究结论。若统计结论与专业结论一致, 则最终结论也一致; 若统计结论与专业结论不一致, 则最终结论需根据专业知识而定。判断被试因素的有效性时, 要求在统计学上和专业知识上都有意义。

5 假设检验的结果表达 P 值传统采用 0.05 和 0.01 这 2 个界值, 现在提倡给出 P 的具体数值和检验统计量的具体数值 (小数点后保留 3 位有效数字), 主要理由是: ① 以前未推广统计软件之前, 需要通过查表估计 P 值, 现在使用统计软件会自动给出具体的 P 值和检验统计量的具体值 (t 值、 F 值、 χ^2 值等)。② 方便根据具体情况判断问题。例如 $P = 0.051$ 与 $P = 0.049$ 都是小概率, 不能简单地断定 $P = 0.051$ 无统计学意义而 $P = 0.049$ 有统计学意义。③ 便于对同类研究结果进行综合分析。

6 统计学符号的使用 统计学符号的使用应按照 GB 3358—82《统计名词及符号》的规定, 具体可参阅本刊投稿须知中的有关要求。