

· 药剂 ·

姜黄素-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其体外抗肿瘤活性评价

李宁, 王雪婷, 蒋少鸿, 张子娜, 王汀*
(安徽医科大学药学院, 合肥 230032)

[摘要] **目的:**优选姜黄素-羟丙基- β -环糊精(CUR-HP- β -CD)包合物的制备工艺,并对其体外抗肿瘤活性进行评价。**方法:**采用乙醇-水共溶剂孵育-冻干法制备 CUR-HP- β -CD 包合物;以包合率为评价指标,运用正交试验优化 CUR-HP- β -CD 包合物的制备工艺;采用紫外分光光度法和荧光分光光度法验证包合物的形成;利用噻唑蓝(MTT)法检测 CUR 和 CUR-HP- β -CD 包合物对不同肿瘤细胞(人宫颈癌细胞株 HeLa 细胞和人肝癌细胞株 HepG2 细胞)处理不同时间(24 h 和 48 h)后细胞活性的影响。**结果:** CUR-HP- β -CD 包合物的最佳制备工艺为 CUR 与 HP- β -CD 的摩尔比 1:3,溶剂比(无水乙醇-水)1:9,包合温度 40 ℃,包合时间 12 h;CUR 包合率 42.2%,其冻干品经鉴别已形成包合物。MTT 试验结果表明随着药物浓度的增加,CUR 和 CUR-HP- β -CD 包合物能明显降低 HeLa 细胞和 HepG2 细胞的活性,且二者的半抑制浓度接近,说明 CUR-HP- β -CD 包合物对肿瘤细胞的增殖具有很好的抑制作用。**结论:**优选的包合物制备工艺简单可行、重复性好,制备的 CUR-HP- β -CD 包合物很好地保留了 CUR 的生物活性。

[关键词] 姜黄素;羟丙基- β -环糊精;制备工艺;包合物;抗肿瘤活性;噻唑蓝;包合率

[中图分类号] R22; R283.6; R284; R945; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0031-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181891

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180628.1622.001.html>

[网络出版时间] 2018-06-28 16:53

Preparation of Inclusion Complex of Curcumin with Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Evaluation of Its *in Vitro* Antitumor Activity

LI Ning, WANG Xue-ting, JIANG Shao-hong, ZHANG Zi-na, WANG Ting*
(School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the preparation process of curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (CUR-HP- β -CD) inclusion complex and to evaluate its *in vitro* antitumor activity. **Method:** CUR-HP- β -CD inclusion complex was prepared by the procedure of ethanol-water cosolvent incubation-lyophilization; the preparation technology was optimized by orthogonal test with inclusion rate as index. CUR-HP- β -CD inclusion complex was characterized by ultraviolet spectrophotometry (UV) and fluorescence spectrophotometry. The cell viability of different types of cancer cells (human cervical cancer cell line HeLa cells and human hepatoma cell line HepG2 cells) was measured by microculture tetrazolium (MTT) assay through exposing cells to different concentrations of CUR-HP- β -CD inclusion complex for different times (24 h and 48 h). **Result:** The optimum process for preparation of CUR-HP- β -CD was as follows: the molar ratio of CUR to HP- β -CD of 1:3, the cosolvent ratio (absolute ethanol-water) of 1:9, the reaction temperature at 40 ℃ and the reaction time for 12 h; under these conditions, the inclusion rate was 42.2%, its lyophilized product had formed CUR-HP- β -CD inclusion

[收稿日期] 20180409(004)

[基金项目] 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2016SD28)

[第一作者] 李宁, 硕士, 从事药剂学研究, E-mail: 291942779@qq.com

[通信作者] *王汀, 博士, 教授, 从事药剂学研究, Tel: 0551-65161176, E-mail: twangcn@hotmail.com

complex. Both CUR-HP- β -CD inclusion complex and free CUR reduced the viability of HeLa and HepG2 cells in a dose-dependent manner, and their half-inhibitory concentrations were close, showing that CUR-HP- β -CD inclusion complex still exhibited significant cytotoxicity to cancer cells. **Conclusion:** The optimized technique is simple and reproducible. Besides, CUR-HP- β -CD inclusion complex retains the bioactivity of CUR.

[**Key words**] curcumin; hydroxypropyl- β -cyclodextrin; preparation process; inclusion complex; anticancer activity; microculture tetrazolium; inclusion rate

姜黄素 (CUR) 是从姜科植物姜黄的根茎中提取的主要有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗寄生虫、抗肿瘤等多种药理活性^[1-4], 且毒性低、不良反应少。由于 CUR 在水中溶解度极低、生物半衰期较短^[5] 和体内易降解^[6], 使得其生物利用度较低, 严重阻碍了该药物在临床的进一步应用。为了克服 CUR 的这些缺点, 满足临床应用需要, 目前引入了多种药物载体, 如脂质体^[7]、固体脂质纳米粒^[8]、胶束^[9]。包合物作为一种新型药物载体, 具有原料成本低、生物安全性高等优点^[10]。然而, β -环糊精 (β -CD) 有限的溶解度及口服给药后产生的不良反应限制了其应用范围^[11-12]。 β -CD 的羟丙基衍生物羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 具有较高的溶解度和相对较高的包合能力, 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的可静脉注射的第 1 个环糊精衍生物^[13], 已被广泛用于难溶性药物的包合。

目前, 关于姜黄素环糊精包合物的研究主要集中在包合物的制备方面^[14-16], 而对姜黄素原料药和包合物药理活性的比较尚未见报道。本实验拟对 CUR-HP- β -CD 包合物的工艺进行优化, 采用噻唑蓝 (MTT) 法比较 CUR 和 CUR-HP- β -CD 包合物对人子宫颈癌细胞株 HeLa 细胞和人肝癌细胞株 HepG2 细胞的增殖抑制作用, 为该包合物在临床抗肿瘤领域的应用提供实验依据。

1 材料

FA1004B 型电子天平 (上海越平科学仪器有限公司), DF-101Z 型集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市科华仪器设备有限公司), 5424R 小型台式高速离心机和 Galaxy 170R CO₂ 恒温孵育箱 (德国 Eppendorf 公司), UV-1800 型紫外-可见分光光度计和 RF-5301PC 型荧光分光光度计 (日本岛津公司), Scientz-18SN 型冷冻干燥机 (宁波新芝生物科技股份有限公司), MDF-382E (CN) 型超低温冰箱 (日本 Sanyo 公司), IX73 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司), Synergy HTX 型多功能酶标仪 (美国伯腾仪器有限公司)。

姜黄素 (CUR, 石家庄制药集团有限公司, 批号

20160705, 纯度 $\geq 95\%$), 羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD, 美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 227283000), 无水乙醇 (上海振兴化工一厂), 胎牛血清 (杭州四季青生物工程材料有限公司, 批号 20170710), DMEM 培养基 (美国赛默飞世尔科技有限公司, 批号 NAG1426), 胰蛋白酶溶液 (碧云天生物技术研究, 批号 010318180105), 二甲基亚砜 (DMSO) 和噻唑蓝 (MTT) (德国 Biofroxx 公司, 批号分别为 EZ1609C224, EZ2811F374), 人子宫颈癌细胞株 HeLa 细胞和人肝癌细胞株 HepG2 细胞来源于中国科学院上海细胞库, 实验用水为蒸馏水, 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 CUR 的含量测定

2.1.1 检测波长的选择 精密称取 CUR 对照品 5.0 mg, 用无水乙醇溶解并定容至 50 mL 量瓶中, 得 100.0 mg·L⁻¹ 母液。精密吸取该母液 1 mL 至 10 mL 量瓶中, 加无水乙醇稀释并定容至刻度, 得质量 10.0 mg·L⁻¹ 对照品溶液。将该对照品溶液在 200 ~ 800 nm 进行扫描, 结果表明 CUR 在 423 nm 有最大吸收峰, 且 HP- β -CD 对测定无干扰, 故选择检测波长 423 nm。

2.1.2 标准曲线的建立 精密移取 2.1.1 项下母液 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mL, 分别置于 10 mL 棕色量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液, 分别在 423 nm 处测定吸光度 A 。以 CUR 质量浓度为横坐标, A 为纵坐标, 得回归方程 $Y = 0.2333X + 0.0278$ ($R^2 = 0.9991$), 线性范围 0.25 ~ 10.00 mg·L⁻¹。

2.2 CUR-HP- β -CD 包合物的制备

2.2.1 乙醇-水共溶剂孵育-冻干法 称取适量 HP- β -CD 置于安瓿瓶中, 加入少量水, 置于磁力搅拌器中加热搅拌使其溶解。另取适量 CUR, 加入少量无水乙醇使溶解。在恒温恒定转速下将 CUR 乙醇溶液缓慢滴加到 HP- β -CD 水溶液中进行包合, 滴加完毕后冲入氮气以防止药物氧化, 将安瓿瓶密封后继

续搅拌数小时。达到平衡后混悬液以 $15\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 以除去未被包含的 CUR, 上清液冷冻干燥^[17] (冷冻干燥参数为 $-80\ ^\circ\text{C}$ 下预冻 4 h, 压力 $<10\ \text{Pa}$, 冻干 24 h), 得 CUR-HP- β -CD 包合物的冻干品, 实验操作过程中注意避光。见图 1。



图 1 CUR(A), HP- β -CD(B) 和 CUR-HP- β -CD 包合物冻干品(C) 的外观

Fig. 1 Appearance of CUR (A), HP- β -CD (B) and lyophilized products of CUR-HP- β -CD inclusion complex(C)

2.2.2 包合率的测定 准确称取 CUR-HP- β -CD 包合物冻干品适量, 加入少量无水乙醇超声 20 min, 结束后转移至 100 mL 棕色量瓶中, 加无水乙醇定容至刻度。以无水乙醇为空白, 在 423 nm 处测定包合物的 A, 根据回归方程计算该包合物中 CUR 的含量, 计算包合率。

2.2.3 制备工艺的优化 在预试验基础上, 选取包合温度、包合时间、溶剂比(无水乙醇-水)及投料比(CUR 与 HP- β -CD 的摩尔比)为考察因素, 包合率为评价指标。精密称取 CUR 3.68 mg, 共 9 份, 采用正交试验优化 CUR-HP- β -CD 包合物的工艺条件, 试验安排及结果见表 1, 方差分析见表 2。由直观分析可知, 各因素对包合率的影响排序为 $D > C > B > A$ 。以极差最小的 A 因素为误差项进行方差分析, 因素 D 对包合工艺的影响有显著性差异, 其他因素则均无显著性影响。综合分析, CUR-HP- β -CD 包合物的最佳制备工艺为 $A_1B_3C_1D_3$, 即 CUR 与 HP- β -CD 摩尔比 1:3, 包合时间 12 h, 包合温度 $40\ ^\circ\text{C}$, 无水乙醇-水(1:9)。

2.3 验证试验 精密称取 CUR 3.68 mg 和 HP- β -CD 46.23 mg, 各 3 份, 按优选的工艺条件进行包合, 测得包合率分别为 42.6%, 43.4%, 40.6%, 平均包合率 42.2%, RSD 2.8%, 表明优选的工艺稳定可行。

2.4 CUR-HP- β -CD 包合物的鉴别

2.4.1 紫外-可见分光光度法 分别取适量 CUR 溶于无水乙醇中, 适量 HP- β -CD 和 CUR-HP- β -CD 包合物冻干品溶于水中, 在 200 ~ 800 nm 进行紫外

表 1 CUR-HP- β -CD 包合物制备工艺的正交试验分析

Table 1 Orthogonal experimental analysis for preparation process of CUR-HP- β -CD inclusion complex

No.	A 包合温度 / $^\circ\text{C}$	B 包合时间 /h	C 无水乙醇-水	D 投料比	包合率 /%
1	40	2	1:9	1:1	18.5
2	40	6	1:4	1:2	28.6
3	40	12	3:7	1:3	35.7
4	50	2	1:4	1:3	35.4
5	50	6	3:7	1:1	8.5
6	50	12	1:9	1:2	36.6
7	60	2	3:7	1:2	13.4
8	60	6	1:9	1:3	41.9
9	60	12	1:4	1:1	13.6

表 2 包合率的方差分析

Table 2 Variance analysis of inclusion rate

方差来源	SS	MS	F	P
A(误差)	37.01	18.51	1.00	
B	58.94	29.47	1.59	>0.05
C	258.75	129.38	6.99	>0.05
D	874.35	437.18	23.62	<0.05

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

扫描^[18], 见图 2。结果发现与 CUR 相比, CUR-HP- β -CD 包合物的紫外吸收光谱发生了位移, 最大吸收波长由 423 nm 蓝移至 419 nm, 说明 CUR-HP- β -CD 包合物已经形成。

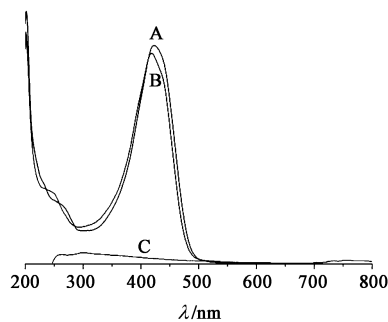
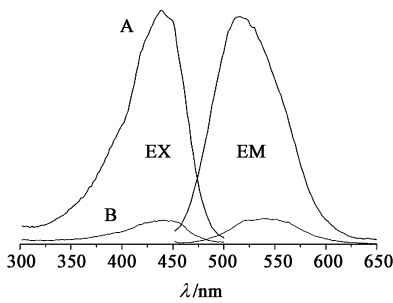


图 2 CUR(A), CUR-HP- β -CD 包合物(B) 和 HP- β -CD(C) 的紫外吸收光谱

Fig. 2 UV absorption spectra of CUR(A), CUR-HP- β -CD inclusion complex(B) and HP- β -CD(C)

2.4.2 荧光分光光度法 分别取适量 CUR 溶于无水乙醇中, 适量 CUR-HP- β -CD 包合物冻干品溶于水中, 在荧光分光光度计上进行激发和发射光谱扫描, 见图 3。结果发现 CUR 激发波长 438 nm, 发射波长 516 nm; 而 CUR-HP- β -CD 包合物的激发波长和发射波长分别为 442, 538 nm。该包合物的荧光激发波

长和发射波长均向长波方向移动,说明 CUR 已被 HP-β-CD 成功包合。



EX. 激发波长;EM. 发射波长

图 3 CUR(A)和 CUR-HP-β-CD 包合物的荧光光谱

Fig. 3 Fluorescence spectra of CUR (A) and CUR-HP-β-CD inclusion complex(B)

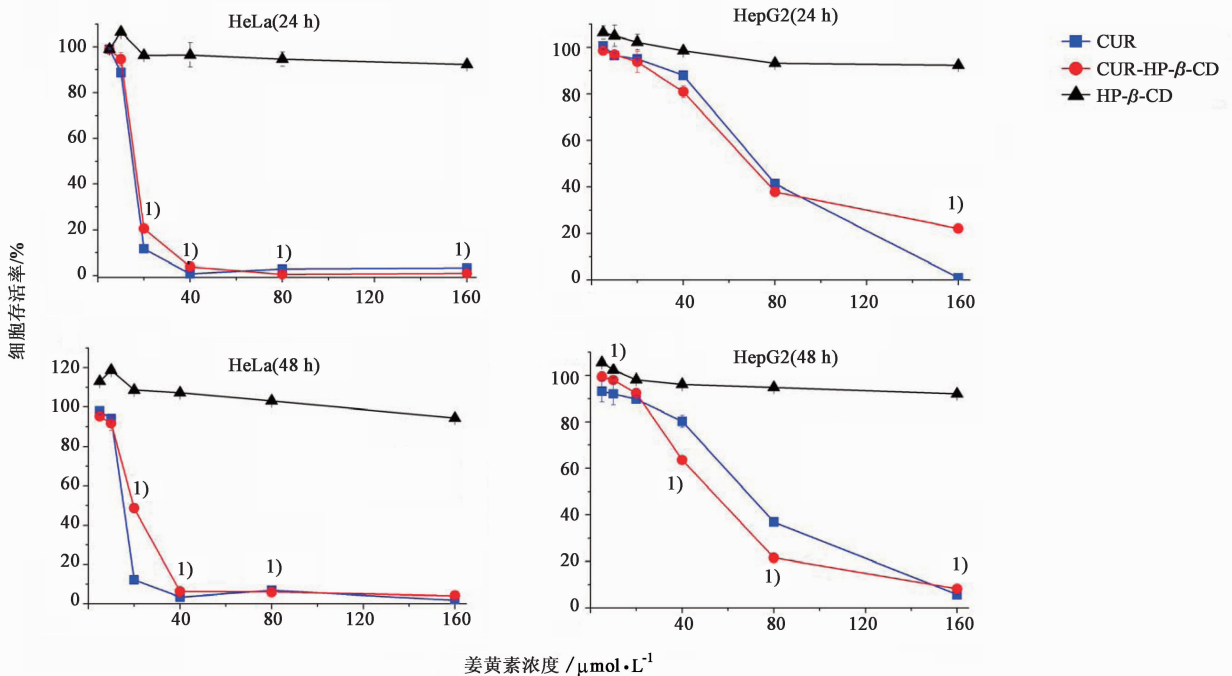
2.5 MTT 试验 取对数生长期的 HeLa 细胞和 HepG2 细胞,加胰蛋白酶消化制成细胞悬液,计数,以 5×10^3 个/孔的密度接种到 96 孔板中,用无菌磷酸盐缓冲液(PBS,pH 7.4)填充边缘孔,置于培养箱(37 °C,5% CO₂)中培养 24 h。给药组分为 3 组,分别为 CUR 组,HP-β-CD 组和 CUR-HP-β-CD 包合物组,3 组药物的浓度梯度均为 5, 10, 20, 40, 80, 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。将 CUR-HP-β-CD 包合物冻干品和 HP-β-CD 溶于无菌 PBS 中,CUR 先用少量 DMSO 溶解后再加入 DMEM 培养基稀释至所需浓度(DMSO

最终体积分数 < 0.1%)。待细胞贴壁后吸去旧培养液,在不同的 96 孔板中分别加入不同浓度(5, 10, 20, 40, 80, 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的药物溶液 100 μL ,每组设置 5 个复孔,同时设置空白组和调零组,将加好各药物溶液的培养板置于 CO₂ 细胞培养箱中继续培养。培养 24 h 或 48 h 后,弃去孔中的旧培养液,加入新配制的 MTT 溶液(PBS 溶解,0.5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)200 μL ,放入培养箱内继续培养 4 h。结束后小心吸出 MTT 溶液,每孔加入 DMSO 100 μL ,恒温震荡 10 min,使紫色的结晶物充分溶解。用酶标仪在 490 nm 处测定 A,计算 HeLa 细胞和 HepG2 细胞的存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验组}} - A_{\text{调零组}}) / (A_{\text{空白组}} - A_{\text{调零组}})$$

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 SPSS 16.0 软件进行 *t* 检验分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物对 HeLa 细胞和 HepG2 细胞的增殖抑制作用见图 4。

结果显示 HeLa 细胞和 HepG2 细胞经空白辅料 HP-β-CD 处理后活性无影响,说明在实验浓度范围内 HP-β-CD 对 HeLa 细胞和 HepG2 细胞均无毒性作用。与 HP-β-CD 相比,CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物对 HeLa 细胞和 HepG2 细胞的增殖均产生了显著的抑制作用,且具有浓度依赖性,其半抑制浓度



与 CUR 组比较¹⁾ $P < 0.05$

图 4 HeLa 和 HepG2 细胞经不同浓度 CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物处理不同时间后的细胞活性($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 4 Cell viability of HeLa and HepG2 cells treated with various concentrations of CUR and CUR-HP-β-CD inclusion complex for 24 h and 48 h($\bar{x} \pm s, n = 5$)

(IC₅₀)见表 3。结果发现 CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物对 HeLa 细胞作用 24 h 和 48 h 的 IC₅₀ 远小于对 HepG2 细胞的 IC₅₀, 说明 CUR 和 CUR-HP-β-CD 抑制 HeLa 细胞增殖的能力较强。CUR 和 CUR-HP-β-CD 对 HepG2 细胞作用 48 h 的 IC₅₀ 小于作用 24 h 的 IC₅₀, 说明二者对 HepG2 细胞的抑制作用具有时间依赖性。CUR 与 CUR-HP-β-CD 对 HeLa 细胞和 HepG2 细胞作用相同时间的 IC₅₀ 接近, 说明二者具有相似的细胞毒性作用, 其原因可能是 CUR-HP-β-CD 相对分子质量大、亲脂性低, 不能携带 CUR 进入细胞内; CUR 只能连续、缓慢地从包合物中释放出来然后进入细胞, 发挥对细胞的毒性作用。MTT 试验结果表明 CUR-HP-β-CD 包合物对肿瘤细胞的增殖具有较好的抑制作用。

表 3 CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物对 HeLa, HepG2 细胞抑制作用的 IC₅₀

Table 3 IC₅₀ of CUR and CUR-HP-β-CD inclusion complex for HeLa and HepG2 cells

药物	μmol·L ⁻¹			
	HeLa 细胞		HepG2 细胞	
	24 h	48 h	24 h	48 h
CUR	14.77	15.83	66.34	62.40
CUR-HP-β-CD	16.33	20.20	73.83	50.74

3 讨论

CUR 药理作用广泛, 但因不稳定、溶解度低限制了其临床应用。本研究选择安全性高、包合能力好的 HP-β-CD 为包合材料, 通过简单的乙醇-水共溶剂孵育-冻干法成功制备了 CUR-HP-β-CD 包合物, 采用正交试验优化了该包合物的制备工艺, 并通过 MTT 试验验证了 CUR-HP-β-CD 包合物的体外抗肿瘤作用。正交试验结果说明优化后的包合物制备方法简单可行、重复性好。MTT 试验结果显示 CUR-HP-β-CD 包合物能呈浓度依赖性地抑制 HeLa 细胞和 HepG2 细胞的增殖, 具有较好的抗肿瘤作用; 同时, 选择 HP-β-CD 对药物进行包合时, 不会影响药物的药理活性, 进一步证明 HP-β-CD 作为药用辅料是较为安全的。

相较于前人的工作, 本研究有以下几点不同: ①采用乙醇-水潜溶剂孵育-冻干法制备包合物, 设备简单, 步骤简洁, HP-β-CD 价格低廉且用量少, 包合温度低, 节约能源, 适合工业化扩大生产。②制得的包合物冻干品方便储存和运输, 易溶于水, 适合临床注射使用。③之前的文献主要报道 CUR 具有较好的体外抗肿瘤作用^[19-20], 而本研究将 CUR 与 CUR-

HP-β-CD 包合物的体外抗肿瘤活性进行了比较, 结果显示 CUR-HP-β-CD 与 CUR 的细胞毒性作用相似, 为 CUR-HP-β-CD 包合物作为抗肿瘤药物的开发与利用提供了理论基础。

本研究中也存在一些不足之处。由正交试验结果发现 CUR 的包合率最高为 41.9%, 与文献[21]报道的 CUR 包合率(97%)相差较大, 造成这一差异的原因是投料比的差别较大, 方差分析结果显示投料比对包合率有显著性影响, 后续可在综合考虑辅料用量和包合率的基础上, 适当增加辅料用量, 以获得理想的 CUR 包合率。另外, MTT 试验结果显示 CUR-HP-β-CD 包合物因相对分子质量大、亲脂性低不能进入肿瘤细胞, 为了提高 CUR-HP-β-CD 包合物进入肿瘤细胞的量, 增加其对肿瘤细胞增殖的抑制作用, 可考虑将该包合物与脂质体等具有膜亲和性的载体结合或通过修饰免疫性抗体来增加其对肿瘤细胞的靶向性。本研究初步验证了 CUR-HP-β-CD 包合物的体外抗肿瘤活性, 但关于其抗肿瘤作用的分子机制及其在体内是否也有较好的抗肿瘤作用等尚不清楚, 需要更深入的研究进行考察。

[参考文献]

[1] 曹柳, 赵军宁, 王晓宇, 等. 不同加工方法对不同产地姜黄、郁金药材中姜黄素类成分含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 50-56.

[2] 覃葆, 谢金鲜, 杨海玲, 等. 不同炮制方法对广西莪术姜黄素成分及镇痛抗炎的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 35-38.

[3] 林锦璇, 王鹏龙, 褚福浩, 等. 新型姜黄素衍生物的合成及其抗癌活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 113-117.

[4] 郑芳, 巩红岩, 秦元旭, 等. 姜黄素预处理对体外循环大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护与抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 148-151.

[5] Anand P, Kunnumakkara A B, Newman R A, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises[J]. Mol Pharmaceut, 2007, 4(6): 807-818.

[6] Paramera E I, Konteles S J, Karathanos V T. Stability and release properties of curcumin encapsulated in *Saccharomyces cerevisiae*, β-cyclodextrin and modified starch[J]. Food Chem, 2011, 125(3): 913-922.

[7] 朱佳, 轩亚茹, 张春春, 等. 姜黄素复方脂质体的制备及质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 19-23.

[8] 宋金春, 邓睿园, 夏亚子, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒制备工艺研究[J]. 中国药房, 2009, 20(18):

- 1383-1385.
- [9] 晓东,范永春,严玮.姜黄素维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯-聚乙二醇硬脂酸酯 15 胶束对姜黄素溶解度和口服生物利用度的影响[J].中草药,2017,48(5):902-906.
- [10] 王彦竹,宋丽明,张赫然,等. β -环糊精及其衍生物在药学中的应用进展[J].中国药房,2014,25(33):3149-3152.
- [11] Comoglu T, Unal B. Preparation and evaluation of an orally fast disintegrating tablet formulation containing a hydrophobic drug [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(1):60-64.
- [12] Lina B A, Bär A. Subchronic oral toxicity studies with α -cyclodextrin in rats[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2004, 39(Suppl 1):S14-S26.
- [13] Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1999, 36(1):17-28.
- [14] 刘彦生,王宪利.姜黄素甲基化- β -环糊精包合物制备工艺研究[J].武警医学,2007,18(5):337-339.
- [15] 韩刚,许建华,李魏娜,等.姜黄素 β -环糊精包合物的制备工艺研究[J].中药材,2004,27(12):946-948.
- [16] 喇万英,韩刚,韩淑英,等.姜黄素- β 环糊精包合物的制备与验证[J].中成药,2005,27(8):966-968.
- [17] WANG T, WANG N, HAO A J, et al. Solvent injection-lyophilization of tert-butyl alcohol/water cosolvent systems to prepare drug-loading solid lipid nanoparticles [J]. Colloid Surface B, 2010, 79(1):254-261.
- [18] HU L D, ZHANG H L, SONG W H, et al. Investigation of inclusion complex of cilnidipine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. Carbohydr Polym, 2012, 90(4):1719-1724.
- [19] 孙春艳,刘新月,陈燕,等.姜黄素对 Raji 细胞体外抗癌作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(11):1003-1006.
- [20] 王伟章,张碧鱼,陈宏远,等.姜黄素对人肝癌细胞 Sk-hep-1 抗癌作用的研究[J].中国中药杂志,2010,35(4):485-488.
- [21] 高振坤,王兰.姜黄素羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其性质研究[J].中草药,2012,43(10):1951-1956.

[责任编辑 刘德文]