

## 姜黄素-PLGA 纳米粒的制备及对人前列腺癌 PC-3 细胞的体外研究

钟思文,姜锡男,陈方敏\*,石家齐,李登宝,陈绪龙,唐 帅,陈 程

(贵州医科大学附属医院泌尿外科,贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的:制备姜黄素(curcumin, Cur)聚乳酸-羟基乙酸(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)纳米粒(Cur-PLGA-NPs),并考察其理化性质、体外释药特性及对 PC-3 细胞的体外影响。方法:运用乳化-溶剂挥发法制备 Cur-PLGA-NPs,利用透射电镜观察纳米粒的外观形态;动态激光粒度仪分析其粒径大小及分布;超速离心法测定载药率和包封率;透析法观测体外释放效果;采用 CCK-8 比色法检测其对前列腺癌 PC-3 细胞的增殖抑制情况,流式细胞仪(FCM)进行细胞凋亡率检测,透射电镜观察细胞超微结构,并与单纯 Cur 进行比较。结果:透射电镜下姜黄素纳米粒呈圆形或椭圆形,平均粒径为(165.36 ± 24.21)nm,包封率为(83.05 ± 1.07)%,载药率为(10.87 ± 0.58)%,体外药物释放试验显示, Cur-PLGA-NPs 在最初的 24 h 内释放率超过 44.02%, 10 d 累计释放率达 84.81%。5~40 μmol/L Cur 及 Cur-PLGA-NPs 作用 PC-3 细胞 24~72 h 后细胞的抑制率(9.38%~83.62% vs. 10.56%~89.53%)。浓度为 20 μmol/L 和 40 μmol/L 的 Cur 和 Cur-PLGA-NPs 组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。FCM 显示同浓度实验组细胞凋亡率与对照组比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。透射电镜显示 Cur-PLGA-NPs 作用 PC-3 细胞后出现典型的细胞凋亡形态学特征。结论:Cur-PLGA-NPs 具有良好的药物缓释特性,增强了 Cur 对 PC-3 细胞的体外杀伤和抑制增殖能力。

**[关键词]** 姜黄素;纳米粒;聚乳酸-羟基乙酸;前列腺癌;抗肿瘤

**[中图分类号]** R737.25

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)02-194-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170212

## Preparation of curcumin-loaded PLGA nanoparticles and its effects on human prostate cancer PC-3 cells *in vitro*

Zhong Siwen, Jiang Xinan, Chen Fangmin\*, Shi Jiaqi, Li Dengbao, Chen Xulong, Tang Shuai, Chen Cheng

(Department of Urology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare curcumin-loaded poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles (Cur-PLGA-NPs), to characterize their physicochemical properties, and to study the *in vitro* release behavior and antitumor activity on human prostate cancer PC-3 cells *in vitro*. **Methods:** The Cur-PLGA-NPs were prepared by emulsification-solvent evaporation method. The transmission electron microscope was used to observe the particle appearance, Zetasizer instrument was used to detect the diameter, and ultracentrifugation was utilized to determine drug-loading rate and entrapment rate. Dynamic dialysis method was used to study the *in vitro* release behavior of Cur-PLGA-NPs. The antitumor activity on PC-3 cells was determined by CCK-8 method. Cells apoptosis and apoptosis rate were examined by using flow cytometry. Ultrastructural changes of cells were observed under the electronic microscopy, and compared to free Cur groups. **Results:** The optimal NPs were round with the nanometric size of (165.36 ± 24.21)nm, high entrapment rate of (83.05 ± 1.07)% and drug-loading rate of (10.87 ± 0.58)%. *In vitro* release test showed that release rate within 24 h of Cur-PLGA-NPs was 44.02%, and accumulating release rate was 84.81% at day 10. After an effect of 5~40 μmol/L Cur and Cur-PLGA-NPs on PC-3 cells for 24~72 h, the inhibition rates of Cur and Cur-PLGA-NPs were 9.38%~83.62% and 10.56%~89.53%. CCK-8 experience revealed that there was significant difference between 20 μmol/L group and 40 μmol/L group compared Cur with Cur-PLGA-NPs ( $P < 0.05$ ). Flow cytometry indicated that there was a significant difference between experiment group and control group ( $P < 0.05$ ). Transmission electron microscopy showed that Cur-PLGA-NPs induced morphological change of apoptosis on PC-3 cells. **Conclusion:** The Cur-PLGA-NPs has good drug sustained-release capacity *in vitro*, and significantly improves the capacity of Cur to kill and inhibit the proliferation of PC-3 cells *in vitro*.

**[Key words]** curcumin; nanoparticles; PLGA; prostate cancer; antitumor activity

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(02):194-198]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30860284);贵阳市科技攻关(2009筑科农合同字第 3-009 号);贵州省教育厅重点项目(黔教科 2007027)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: cfm\_cn@aliyun.com

前列腺癌经雄激素阻断辅助治疗 12~18 个月以后,最终均发展为雄激素非依赖性前列腺癌<sup>[1]</sup>,是目前治疗中的难点。姜黄素(curcumin, Cur)是从中药姜黄的根茎中提取出来的一种脂溶性酚类色素,是姜黄中的有效成分,已被发现具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化剂和促伤口愈合等作用<sup>[2]</sup>。其不仅抗癌谱广而且不良反应小,是一种具有良好应用前景的抗癌药<sup>[3]</sup>。然而, Cur 难溶于水、易被氧化且生物利用度低等缺点限制了其在临床的应用。聚合物纳米粒(nanoparticles, NPs)是人工制造、直径为 10~1 000 nm 的一类固态胶体微型颗粒,由天然或合成的高分子物质聚合而成。作为一种新型药物载体,具有靶向给药、提高药物稳定性以及控制药物释放等优势<sup>[4]</sup>。本实验以生物可降解高分子材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)为载体包载 Cur,成功制备了姜黄素纳米粒(Cur-PLGA-NPs),并考察其对前列腺癌 PC-3 细胞的体外影响,旨在为制备姜黄素新制剂提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人前列腺癌 PC-3 细胞株(中国科学院典型培养物保藏中心上海细胞库);二甲基亚砜、姜黄素(Sigma 公司,美国);胎牛血清、胰蛋白酶(Gibco 公司,美国);Ham's F12 培养基(HyClone 公司,美国);细胞增殖与活性检测试剂盒(日本同仁化学研究所);凋亡检测试剂盒(南京凯基生物公司);PLGA(75:25, Mw=15 000)(济南岱罡生物科技有限公司);聚乙烯醇 1 788 低黏度型(PVA, Mw=31 000)(上海思域化工科技有限公司);其余试剂均为分析纯;JEM-1200EX 透射电子显微镜(Jeol 公司,日本);Nano-ZS 型粒径分析仪(Malvern 公司,英国);Optima MAX 超速离心机(Beckman 公司,美国);Bio-RAD 680 酶标仪(Bio-RAD 公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

用含 10%胎牛血清的 Ham's F12 培养基,在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下常规培养。待细胞长至单层后,以 0.25%胰蛋白酶消化贴壁细胞,选取对数生长期细胞用于实验。

#### 1.2.2 Cur-PLGA-NPs 的制备

采用改良乳化-溶剂挥发法制备纳米粒,将处方量 PLGA 溶于二氯甲烷溶液中磁力搅拌旋转 6 h,再将一定量的 Cur 溶于其中,作为有机相;PVA

溶液(1%, W/V, pH=1.2)作为水相。在高速搅拌下将有机相逐滴加至水相后,同时超声乳化一段时间,即可形成乳浊状分散体系,在室温条件磁力搅拌下避光过夜至完全挥发除去有机溶剂。将载药胶体溶液于低温冷冻下以 18 000 r/min 的高速离心 30 min,收集固化的纳米粒,沉淀加双蒸水重新洗涤并离心 3 次,冷冻干燥 24 h 可得黄色粉状 Cur-PLGA-NPs,4℃干燥避光保存备用,用同样方法制备不含 Cur 的空白纳米粒(整个过程均避光)。

#### 1.2.3 Cur-PLGA-NPs 的外观形态及粒径分布

取 1 滴 Cur-PLGA-NPs 胶体溶液置于覆有支撑膜的铜网上,固定 3 min 后用滤纸小片吸干铜网边缘多余的液体,干燥后置于透射电镜下观察其形态。取 Cur-PLGA-NPs 混悬液加纯化水稀释,充分振荡均匀后用激光粒度分析仪测定制剂的粒径大小及分布。

#### 1.2.4 Cur-PLGA-NPs 的包封率及载药率测定

精密吸取一定量的纳米粒胶体溶液于 4℃, 20 000 r/min 的条件下超速冷冻离心 30 min,收集上清液,沉淀加蒸馏水洗涤,按上述方法重复离心洗涤处理 2 次,将 3 次收集的上清液合并后,加入丙酮稀释定容,并在 425 nm 处测定紫外吸光光度,按标准曲线方程( $A=0.151 2c-0.001 4, r^2=0.999 9$ )计算游离 Cur 的量  $M_1$ 。另外,精密吸取同等量的纳米粒胶体溶液,运用分光光度计测量胶体溶液中 Cur 的总含量  $M$ 。纳米粒含药量等于 Cur 总含量减去未包封 Cur 的量即( $M-M_1$ ),所取干燥纳米粒质量为  $M_2$ 。计算载药率= $(M-M_1)/M_2 \times 100\%$ ;包封率= $(M-M_1)/M \times 100\%$ 。

#### 1.2.5 Cur-PLGA-NPs 的体外释放试验

采用动态透析技术考察载药纳米粒的缓释性能,利用紫外分光光度计测定。首先,称取干燥纳米粉末 10 mg 重新分散在 1 mL 50%乙醇中,装入经过预先处理的透析袋(Mw=7 000)内封严,置于装有 60 mL 50%乙醇的带塞棕色瓶中,在(37.0 ± 0.5)℃的水平恒温振荡器内进行动态透析(频率为 60 r/min)。分别于 1、2、4、8、16、24、48、72、96、144、192、240 h 吸取 1 mL 溶液作为样品,同时补充相同体积的 50%乙醇。测定样品在 425 nm 波长处的吸光度(A)值,重复实验 3 次,依据标准曲线方程计算不同时间点 Cur 的释放量,再计算累积释放量并以均数 ± 标准差为参数绘制药物体外释放曲线。

#### 1.2.6 细胞增殖抑制试验(CCK-8 法)

取对数生长期的 PC-3 细胞,将其以每孔  $2 \times 10^5$

个接种于 96 孔板中,实验分空白组(不含细胞的培养液)、对照组(不加药物的细胞培养液)、空白纳米粒组、Cur 组(5、10、20、40  $\mu\text{mol/L}$ )和相应浓度 Cur-PLGA-NPs 组,其中空白纳米粒组和 40  $\mu\text{mol/mL}$  的 Cur-PLGA-NPs 组中含有的 PLGA 浓度相等,每组设 5 个复孔。分别培养 24、48、72 h 后,每孔加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 试剂,继续培养 4 h 后,用酶标仪在波长 450 nm 处测定每孔 A 值,以空白组 A 值调零,计算各组细胞生长抑制率(%)=[(对照组-实验组)/(对照组-空白组)] $\times$ 100%。

### 1.2.7 细胞凋亡率检测

将密度为  $2\times 10^5$  个/mL 的上述细胞接种于 6 孔板,待细胞贴壁后,将其分为对照组(仅加培养基),Cur 组(20、40  $\mu\text{mol/L}$ ),相应浓度 Cur-PLGA-NPs 组,分别加药培养 24 h 后,消化细胞成单细胞悬液,2 000 r/min 离心 5 min 收集  $2\times 10^6$  个上述各组细胞,按照细胞凋亡试剂盒说明操作,检测前用 PBS 洗涤 2 次,加入结合缓冲液,混匀后分别加入膜联蛋白 V(Annexin V)和碘化丙啶(PI)进行染色,室温避光孵育 15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。实验重复 3 次取平均值。

### 1.2.8 透射电镜观察细胞超微结构

取指数生长期 PC-3 细胞加入 40  $\mu\text{mol/L}$  Cur-

PLGA-NPs 作用 24 h 后,PBS 洗涤待检细胞并收集于 eppendorf 管中,2.5%戊二醛固定 30 min,PBS 洗涤并悬浮细胞,按照透射电镜的常规方法制片,观察细胞超微结构。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析,计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Cur-PLGA-NPs 的表征

制备的 Cur-PLGA-NPs 呈球形、形状规则,分散性好且无聚集现象,表面光滑且分布均匀(图 1A),平均粒径为( $165.36 \pm 24.21$ )nm(图 1B),表明本实验通过乳化-溶剂挥发法制备的 Cur-PLGA-NPs 是纳米级的。Cur-PLGA-NPs 载药率为( $10.87 \pm 0.58$ )%,包封率为( $83.05 \pm 1.07$ )%。Cur-PLGA-NPs 的体外累计释放曲线(图 1C),Cur-PLGA-NPs 包裹的 Cur 在最初 24 h 内存在药物突释现象,约占药物总量的 44.02%,而在随后的 240 h 内能持续缓慢释放 Cur 且释放浓度较稳定,累计释放超过 84.81%。由此可见,本实验制备的 Cur-PLGA-NPs 能够满足长效缓释的要求。

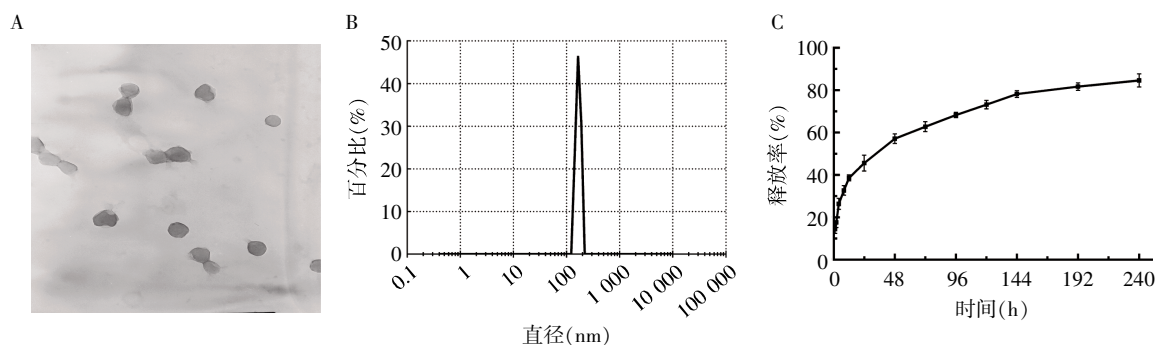


图 1 Cur-PLGA-NPs 的透射电镜图(A, $\times 30\ 000$ )、粒径分布(B)和体外释药曲线(C)

Figure 1 The micrographs of Cur-PLGA-NPs observed under transmission electronic microscope(A, $\times 30\ 000$ ),size distribution (B) and *in vitro* release curves(C) of Cur-PLGA-NPs

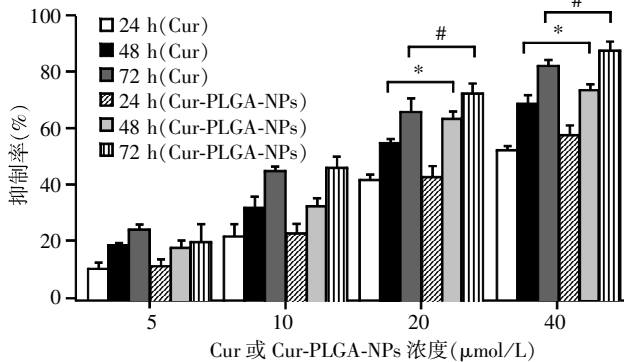
### 2.2 CCK-8 实验结果

对照组在 24 h、48 h 及 72 h 对 PC-3 细胞的抑制率分别为 ( $3.43 \pm 1.75$ )%、( $3.46 \pm 0.81$ )%、( $4.89 \pm 1.85$ )%,而空白纳米组为( $3.94 \pm 2.23$ )%、( $4.16 \pm 0.71$ )%、( $5.23 \pm 1.21$ )%,相同时间两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明载药材料 PLGA 对细胞的生长无明显毒性及抑制作用。不同浓度药物在不同时间对体外前列腺癌 PC-3 细胞的体外抗肿瘤活性提示,无论是 Cur-PLGA-NPs 还是单纯 Cur 对

肿瘤细胞都有明显的抑制增殖作用,且呈剂量-时间依赖性。各浓度 Cur-PLGA-NPs 和 Cur 在作用 48 h 与 72 h 后,浓度为 20  $\mu\text{mol/L}$  和 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Cur-PLGA-NPs 和 Cur 组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 2)。这提示纳米载药系统有一定的缓释作用,其持续释药性可能使其具有较高的细胞毒性。

### 2.3 细胞凋亡

空白对照组凋亡率为( $2.00 \pm 0.30$ )%,20  $\mu\text{mol/L}$  及 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Cur-PLGA-NPs 及 Cur 作用于 PC-3



作用 48 h 时,20  $\mu\text{mol/L}$  及 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Cur-PLGA-NPs 与单纯 Cur 组比较, \* $P < 0.05$ ; 作用 72 h 时,20  $\mu\text{mol/L}$  及 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Cur-PLGA-NPs 与单纯 Cur 组比较, # $P < 0.05$ 。

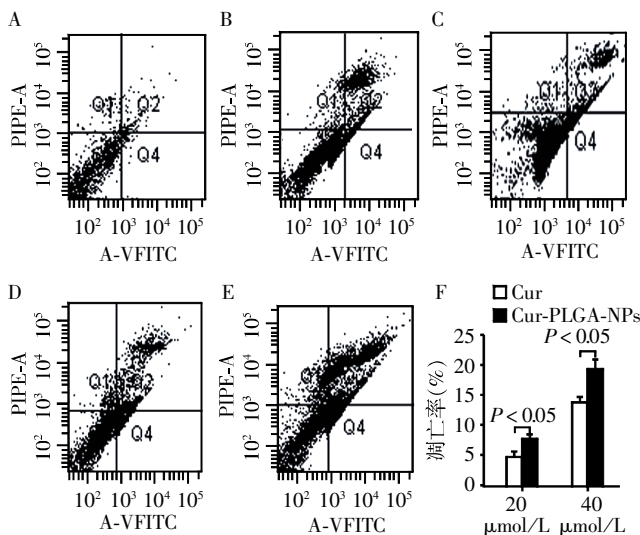
图 2 不同药物浓度 Cur-PLGA-NPs 与 Cur 对 PC-3 细胞作用 24 h、48 h、72 h 后的抑制率

Figure 2 The inhibitory rate of pc-3 cells after 24 h, 48 h and 72 h treatment with Cur and Cur-PLGA-NPs at different drug concentration

细胞 24 h 后的凋亡率(图 3)。相应浓度 Cur-PLGA-NPs 组较 Cur 组更能诱导 PC-3 细胞的凋亡,两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 3F), 纳米组凋亡率比药物对照组增高, 空白对照组未见明显细胞凋亡, 且细胞凋亡主要为晚期凋亡。

#### 2.4 透射电镜情况

电镜显示符合典型的细胞凋亡的形态学特征: 细胞逐渐变圆, 体积缩小, 胞体皱缩扭曲, 内质网变



A: 空白对照组; B、C: 20  $\mu\text{mol/L}$  Cur 及 Cur-PLGA-NPs; D、E: 40  $\mu\text{mol/L}$  Cur 及 Cur-PLGA-NPs; F: 柱形图分析。

图 3 Annexin V-FITC 法检测 Cur-PLGA-NPs 及 Cur 对 PC-3 细胞作用 24 h 后的细胞凋亡率

Figure 3 The apoptotic rates of PC-3 cells after treatment with different concentration of Cur-PLGA-NPs and Cur for 24 h detected by Annexin V-FITC

疏松, 形成空泡, 核固缩变形, 染色质浓缩成块并逐渐聚于核膜下, 并出现典型的凋亡小体。同时可见大量细胞肿胀, 空泡变性, 崩解碎裂的坏死肿瘤细胞(图 4)。说明 Cur-PLGA-NPs 除诱导凋亡外, 还可以直接杀伤肿瘤细胞。

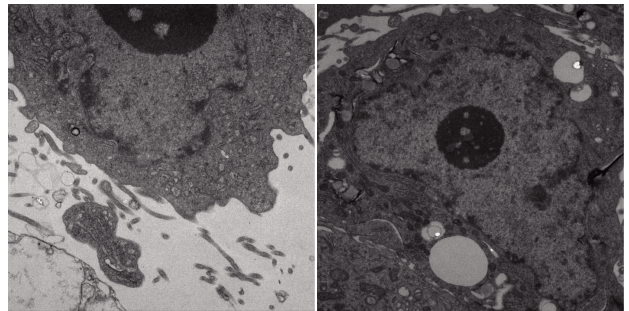


图 4 40  $\mu\text{mol/L}$  Cur-PLGA-NPs 处理 PC-3 细胞 24 h 后的透射电镜图( $\times 32\ 000$ )

Figure 4 TEM photograph of PC-3 cells treated by 40  $\mu\text{mol/L}$  Cur-PLGA-NPs after 24 h( $\times 32\ 000$ )

### 3 讨论

已经得到证实, 无论在体外还是体内试验中, 姜黄素都有潜力治疗激素依赖性前列腺癌和激素非依赖性前列腺癌, 通过抑制 PC-3 细胞增殖及诱导细胞凋亡等机制, 明显抑制前列腺癌细胞体外生长<sup>[5]</sup>。为增强其靶向性, 本课题组前期研究发现合成的姜黄素前体药物 [增韧基团-姜黄素酯 (boc-phenylalanine-curcumin, BPC)] 能够靶向杀伤前列腺癌细胞和膀胱癌细胞, 而对正常细胞的毒性作用小, 且相对于单纯 Cur 更能显著抑制前列腺癌移植瘤的形成<sup>[6]</sup>。

临床数据表明, 延长给药周期(长达 3 个月)且口服高剂量(8~12 g/d)姜黄素是无毒的, 这使其成为一种理想的治疗剂, 但是当患者每天口服 8 g 的剂量后只可在其血清中检测到  $< 2\ \mu\text{mol/L}$  的姜黄素<sup>[7]</sup>。较低的生物利用度(口服生物利用度仅为 4%)和较差的药代动力学阻碍了其从基础研究到临床的应用<sup>[8]</sup>。近年来, 基于聚合物材料将难溶性药物包裹为纳米颗粒的技术成为研究热点。纳米制剂技术可以改善难溶性药物的溶解度和溶出速度, 提高其胃肠道吸收及体内的靶向性<sup>[9]</sup>。高分子材料 PLGA 因具有良好的生物降解性、生物相容性、无刺激性、无免疫原性及无毒等特点, 可安全用于人体内。PLGA 载药纳米粒不仅体积小, 而且具有容易渗透毛细血管、避免细胞内化、增强核内体逃逸功能等优点, 已被广泛用于药物缓释和被动靶向给药系统。本实验



则运用纳米技术制备合成了 Cur-PLGA-NPs,以期提高姜黄素的应用效率。

体外释放试验显示 Cur-PLGA-NPs 具有一定缓释效果。Cur 在最初的 24 h 内存在着快速释放,随后 Cur 逐渐缓慢释放并到达平台期,其可能因为吸附于纳米粒表面的部分 Cur 首先释放,之后包裹于纳米粒内部的药物不断向外扩散,同时纳米粒本身也在逐步溶蚀与降解所致。这样就形成了药物产生作用慢,但时间较长的特点。当体内给药时,药物突释达到有效治疗浓度后,其缓释效应可保持药物维持在有效浓度范围之内。CCK-8 实验显示,浓度为 20  $\mu\text{mol/L}$  和 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Cur-PLGA-NPs 和 Cur 作用 PC-3 细胞 48 h 与 72 h 后,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明相同药物剂量的载药纳米粒比 Cur 具有更显著的细胞增殖抑制作用,其显著提高了 Cur 对 PC-3 细胞的细胞毒性,且呈时间-剂量依赖性。凋亡是抑制细胞增殖的重要原因<sup>[10]</sup>,FCM 检测结果发现,同一浓度的 Cur-PLGA-NPs 组 PC-3 细胞的凋亡率高于 Cur 组,提示姜黄素纳米粒可以显著提高其诱导凋亡的能力。其原因可能是:一方面,纳米材料的特性可被肿瘤细胞更好地摄取,另一方面,通过增强渗透滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)被动滞留于肿瘤细胞内释放药物,增加了药物在靶向部位的浓集,同时纳米粒的缓释保持着有效的高药物浓度。本研究与 Yallapu 等<sup>[11]</sup>报道的结果类似。研究还发现载药纳米粒不仅能提高药物的抗肿瘤效果,同时还能逆转肿瘤细胞的多药耐药效应<sup>[12]</sup>。Anand 等<sup>[13]</sup>制备的 Cur-PLGA-NPs 比游离 Cur 拥有更长的半衰期,其控释作用使得细胞有效作用浓度时间明显延长,使得利用率增加 9 倍,且 BALB/c 小鼠血清中的 Cur 水平几乎比游离 Cur 组高 1 倍。

综上所述, Cur-PLGA-NPs 不仅对 PC-3 细胞的增殖、生长有显著的抑制作用,还可诱导其凋亡,明显提高 Cur 的抗肿瘤效果。另外, Cur-PLGA-NPs 具有良好的缓释性能及靶向效应,可在较长时间内发挥有效的抗肿瘤作用。在相同浓度作用下,其抗肿瘤的作用明显强于原药,增强了其生物利用度。纳米材料作为新的药物载体极具优越性,通过增强药物的靶向吸收,从而使药物的生物利用度提高,可为药物载体的临床运用提供实验依据。然而,本实验中 Cur-PLGA-NPs 对前列腺癌细胞的作用仅仅停留在细胞层面,该药物的体内实验研究及实际临床

运用还需进一步考察。

#### [参考文献]

- [1] 刘双林,王志华,胡志全,等. 姜黄素对雄激素非依赖性前列腺癌抑制效应及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(11):1711-1713
- [2] Krausz AE, Adler BL, Cabral V, et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent [J]. Nanomedicine, 2015, 11(1):195-206
- [3] Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells; how many ways can curry kill tumor cells selectively [J]. AAPS J, 2009, 11(3):495-510
- [4] Liu J, Xu L, Liu C, et al. Preparation and characterization of cationic curcumin nanoparticles for improvement of cellular uptake [J]. Carbohydr Polym, 2012, 90(1):16-22
- [5] Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, et al. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer [J]. Genes Nutr, 2010, 5(1):61-74
- [6] 肖峰,陈方敏,石家齐,等. 姜黄素引入酯键增韧基团对膀胱癌 T24 细胞靶向作用的体外研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(5):645-649
- [7] Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions [J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B):2895-2900
- [8] Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer [J]. Drug Discov Today, 2012, 17(1-2):71-80
- [9] Cooper ER. Nanoparticles: A personal experience for formulating poorly water soluble drugs [J]. J Control Release, 2010, 141(3):300-302
- [10] Shukla S, Pia PI, Thinagararjan S, et al. A DNA methylation prognostic signature of glioblastoma: identification of NPTX2-PTEN-NF-kappaB nexus [J]. Cancer Res, 2013, 73(22):6563-6573
- [11] Yallapu MM, Khan S, Maher DM, et al. Anti-cancer activity of curcumin loaded nanoparticles in prostate cancer [J]. Biomaterials, 2014, 35(30):8635-8648
- [12] Chavanpatil MD, Patil Y, Panyam J. Susceptibility of nanoparticle-encapsulated paclitaxel to P-glycoprotein-mediated drug efflux [J]. Int J Pharm, 2006, 320(1-2):150-156
- [13] Anand P, Nair HB, Sung B, et al. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(3):330-338

[收稿日期] 2016-03-13