·综 述·

姜黄素治疗银屑病的机制及其局部递送系统研究进展

陈艺苒，范 斌*
（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科，上海 200437）

摘要：银屑病（psoriasis）是一种炎症性皮肤疾病，其临床表现以红斑与鳞屑为主，病程较长，并且较难治愈。姜黄素属于一种酚类物质，提取自中药姜黄（*Rhizoma Curcumae Longae*），有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用，对于银屑病治疗有一定效果。由于姜黄素存在口服给药利用度低、传统外用给药渗透性差等局限性，为了提高姜黄素的利用率并扩大其在银屑病等慢性皮肤病中的应用，姜黄素局部递送系统的研究成为热点。该文主要综述了姜黄素治疗银屑病的作用机制，并总结了近年来对姜黄素局部药物递送系统的研究进展，为进一步研究姜黄素提供参考。

关键词：姜黄素；银屑病；作用机制；递送系统
中图分类号：R758.63；R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1207-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.021

Research progress on the mechanism and local delivery system of curcumin in the treatment of psoriasis

CHEN Yiran, FAN Bin*
（*Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China*）

Abstract: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, with erythema, scales as the main clinical manifestations, long course of disease, lingering difficult to recover. Curcumin, a phenolic substance extracted from the traditional Chinese medicine *Rhizoma Curcumae Longae*, which has anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumor effects, and has certain therapeutic effects on psoriasis. Due to the limitations of curcumin such as low oral administration availability and poor permeability of traditional topical administration, in order to improve the utilization rate of curcumin and expand its application in chronic skin diseases such as psoriasis, the studies of curcumin local delivery system have become a hot topic. This paper mainly reviewed the mechanism of curcumin in the treatment of psoriasis and summarized the research progress on the local drug delivery system of curcumin, so as to provide reference for further research on curcumin.

Key words: curcumin; psoriasis; mechanism of action; delivery system

银屑病（psoriasis）属于一种慢性炎症性皮肤病，发病机制复杂，诸多因素参与其发生发展，包括血管增生、角质形成细胞（keratinocyte，KC）增殖、炎性细胞广泛表达、T 细胞分化等[1]。现今认为，此病发病的核心在于免疫细胞活化和 KC 异常分化，内分泌异常、代谢障碍等诸多因素皆会引发此病和（或）导致病情加剧。银屑病复发性高，严重影响患者生活质量。截至目前，尚缺乏可治愈或能有效控制其复发的药物，因此，探索安全、有效的银屑病治疗药物是目前研究的热点之一[2]。

收稿日期：2021-04-29
作者简介：陈艺苒，硕士研究生，研究方向：中西医防治皮肤病。
通信作者：范斌，主任医师，硕士生导师，研究方向：中西医防治皮肤病。
基金项目：国家自然科学基金（82074302）；全国中医药创新骨干人才培养对象（国中医药人教函2019-128）

姜黄（*Rhizoma Curcumae Longae*）是一种传统中药，《唐本草》最早对其进行了描述，其性温、味辛苦，入肝脾经，具有活血行气、通经止痛的功效。姜黄素（curcumin）是从姜黄根茎内提取的一种脂溶性多酚类化合物，是姜黄药理作用的主要活性成分，呈结晶粉末状，为橙黄色，味微苦，耐热、耐光性差，毒性非常弱。姜黄素是一种容易渗透入细胞膜的亲脂性分子，不溶于水。Antiga 等[3]经研究证实，姜黄素可有效治疗轻、中度寻常型银屑病。本文就姜黄素的药理作用、治疗银屑病的机制及其局部药物递送系统进行探讨，以期为其临床应用提供参考。

1 姜黄素的主要药理作用

姜黄素药理作用广泛，主要体现在抗炎、抗氧化、抗肿瘤等方面，具体介绍如下。

1.1 抗炎作用

炎症是机体受到致炎因子伤害而出现的基本病理活动，许多皮肤病的基本病理过程均为炎症。当生物组织受到某种刺激时，一些特定的细胞因子就会刺激自身的环氧合酶（cyclooxygenase，COX）活化。在 COX 作用下，花生四烯酸（arachidonic acid，AA）大量演变成前列腺素（prostaglandin，PG）E_2、$PGF_{2\alpha}$等。姜黄素的抗炎作用可能同其抑制 COX 与 PGE 的合成相关[4]。此外，Buhrmann 等[5]发现，姜黄素能够显著抑制核因子（nuclear factor，NF）-κB 的活化，下调白介素（interleukin，IL）-1β 水平。因 NF-κB 为炎性介质的生发中心，其活化可受到姜黄素抑制，并调控促炎介质和抑炎介质间的平衡，由此实现治疗部分病变的目的[6]。所以，在调节同 NF-κB 信号途径相关的慢性炎症方面，姜黄素具备潜在疗效。

1.2 抗氧化作用

姜黄素具有抗氧化活性，可有效抑制金属离子参与的脂质过氧化，能够降低低密度脂蛋白水平，保护细胞中的 DNA，防止脂质过氧化损伤的发生[7]。欧海龙等[8]认为，在抗氧化方面，姜黄素的作用机制为：①降低与衰老相关的基因 *dINR*、*BD2*、*GstD1*、*Hsp68* 的表达。②下调丙二醛含量，对自由基起到清除作用。

1.3 抗肿瘤作用

姜黄素能够经由多种途径实现对肿瘤的有效抑制，包括抑制肿瘤细胞生长、抑制血管生成、抑制侵袭转移、阻遏细胞周期、诱导细胞凋亡、增强化疗敏感性等，具有较好的治疗潜力[9]。

姜黄素可通过下调肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9、COX-2 等水平，抑制肿瘤生长[10]。姜黄素在抑制肿瘤扩散方面的机制涉及下述两个方面：①加速产生金属蛋白酶组织抑制物（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）-1，同时使 MMP-2 水平下调。②减少雌激素受体（estrogen receptor，ER）阴性乳腺癌细胞（MDA-MB-231）中血管生成因子的表达[11]。此外，在促肿瘤细胞凋亡方面，姜黄素的作用机制主要为[12]：①使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8（Caspase-8）活化，促进线粒体产生细胞色素（cytochrome，Cyt）C，激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶，并促进肿瘤细胞凋亡。②调控大部分肿瘤细胞的生理活动，从而影响血管生成因子水平以及 MMP 活性，下调抗化疗因子、COX-2 与黏附分子水平。姜黄素在抗肿瘤方面的表现可给予其在银屑病治疗中应用的理论借鉴。

2 姜黄素治疗银屑病的机制

已有项研究讨论了姜黄素治疗银屑病的机制，如炎症介导途径、激酶传导途径和其他信号转导途径，未来可以进一步对其上下游分子和通路进行更深入的分析研究。

2.1 炎症介导途径

2.1.1 干扰素（interferon，IFN）-γ/TNF-α 细胞因子

TNF-α 与 IFN-γ 在机体炎症和免疫应答的调控方面可发挥一定作用。IFN-γ 能提升巨噬细胞、B 细胞与 T 细胞的活性，增强自然杀伤（natural killer，NK）细胞性能，提高宿主识别功能、增强免疫监视功能，同时可诱导诸多细胞因子的产生，包括 TNF、IL-1 与 IL-2 等。IFN-γ 表达水平愈高，银屑病皮损

愈明显，病情愈重。TNF-α 具有炎性介质作用，可合成与释放细胞因子、提高黏附分子的表达、促进炎性细胞的聚集与黏附、扩张微血管并增强其通透性等。在 TNF-α 血清含量上，相较正常者，银屑病患者水平偏高。可见，上述两种细胞因子与银屑病的发生密切相关。

岳丽江等[13]对各浓度水平姜黄素和 IFN-γ 影响人 KC 细胞株 HaCaT 细胞增殖情况展开分析，得到如下结论：IFN-γ 具有促进 HaCaT 细胞增殖作用，且存在浓度依赖性表现；姜黄素则具抑制作用，也存在浓度依赖性表现，后者能够显著拮抗 IFN-γ 促进 HaCaT 细胞增殖行为。

贾淑青等[14]证实，对于由咪喹莫特（imiquimod）诱导的小鼠银屑病皮损模型，采取姜黄素干预，皮损内 TNF-α 含量下降，趋于正常范围，并且治疗后小鼠病理学表现及皮肤厚度等方面亦趋于正常，判断在治疗银屑病方面，姜黄素的作用机制可能为对 TNF-α 进行调控，减少炎症性介质，并削弱血管内皮细胞增殖等，由此使皮肤过度角化得到改善。此结论对于采取姜黄素治疗银屑病给予了一定理论支撑。

2.1.2 IL-23/IL-17 炎性反应轴

银屑病的特征表现为 T 细胞的异常活化以及广泛表达。辅助性 T 细胞（helper T cell，Th cell）17 是一种 CD4 阳性效应 T 细胞，Th17 细胞的生成通路称为 IL-23/IL-17 炎性反应轴。一般认为，在转化因子（transforming factor，TGF）-β 和 IL-6 共同作用下，初始 T 细胞分化成 CD4 阳性 T 细胞，并激活信号转导及转录激活因子（signal transduction and activator of transcription，STAT）3，从而促进 CD4 阳性 T 细胞向 Th17 细胞分化[15]。

IL-23 能够促进 CD4 阳性 T 细胞分泌 IL-17，在 Th17 细胞生长分化方面起到非常关键的作用。受到 IL-23 表达的影响，银屑病皮损处 IL-17 上升，通过 IL-23/IL-17 炎性反应轴，促进银屑病的发生发展。

IL-17 是 Th17 的标志性细胞因子，Th17 可特异性表达 IL-17A。IL-17A 主要进行中性粒细胞（neutrophil，Neu）的招募与活化，直接抑制炎性组织内 Neu 的凋亡，联合 TNF 促进炎症反应。此环节产生的炎性介质又可以互相作用，可能影响 Neu 广泛表达于银屑病皮损内，产生慢性炎症，进而导致皮肤慢性炎症损害[16]。

IL-22 也来自 Th17 细胞，此因子的靶细胞以上皮细胞为主。IL-22 可以导致小鼠表皮发生炎症和增厚，在体外 IL-22 可以刺激 KC 超常增生，参与并放大炎症反应；也能够使 KC 磷酸化，由此出现银屑病 KC 角化过度或不全等典型病理症状。

在诸多自身免疫性病变与炎性反应病变中，IL-23/IL-17 炎性反应轴发挥着核心作用，通过阻断该细胞通路，可以终止自身免疫反应。通过观察 40 例寻常型银屑病患者干预前后 IL-17、IL-22 与 IL-23 血清水平变化，陈文辉等[17]发现，在上述三项指标水平上，观察组比对照组偏高，同时相比未干预时，干预后降低，与银屑病皮损面积和严重性指数（psoriasis area and severity index，PASI）呈正相关，待 8 周干预结束，病情减轻，上述 3 种因子含量大幅降低，由此判断上述干预对 IL-23/IL-17 轴可能存在影响，由此关系到寻常型银屑病的转归。

Sun 等[18]发现，经过姜黄素干预后，咪喹莫特诱导的银屑病小鼠皮损中表皮增生和炎症被显著抑制，皮损内 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-23 的表达显著降低，由此推测姜黄素可通过抑制 IL-17A/IL-22 的产生来影响 IL-23/IL-17 轴。

2.2 激酶传导途径

丝裂原激活蛋白激酶（mitogen activation protein kinase，MAPK）在调节生长信号方面发挥着关键作用，可作用于细胞增殖、分化、凋亡、应激、炎症以及免疫反应等过程[19]。MAPK- 胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）通路主要为 ERKl 通路、ERK2 通路，ERK 通路的活化，通常经表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）等细胞表面受体活化引发。Zhang 等[20]研究发现，银屑病患者皮损区与非皮损区表皮与正常人表皮相

比，前者皮损中 MAPK 活性明显增高。

杨晓红等[21]提出，姜黄素能抑制 HaCaT 细胞增殖，并能通过抑制 EGF 对 HaCaT 细胞信号途径 MARK-ERKl/2 的活化，实现抑制 EGF、促进 HaCaT 细胞增殖的作用，由此影响银屑病的发生发展。

2.3 其他信号转导途径

2.3.1 Notch 信号通路

Notch 信号通路具备高度保守性，显著影响细胞分化、发育以及功能调控[22]。Notch 信号通路主要有 4 种 Notch 受体（Notch1/2/3/4）、5 种 Notch 配体（delta-like ligand，DLL1/3/4；Jagged ligand，JAG1/2）以及细胞内效应器分子［CSL（CBF1/RBP-Jk/suppressor of hairless/Lag-1）-DNA 结合蛋白］。作为一类转录因子，CSL 能够识别且结合在 Notch 诱导基因启动子上分布的特定 DNA 序列。Notch 配体与相邻细胞的 Notch 受体结合后，经 TNF-α 转化酶（TNF-α-converting enzyme，TACE）和 γ- 促分泌酶切割释放出具有核定位信号的胞质区（Notch intracellular domain，NICD），NICD 转移至细胞核并与 CSL 形成转录复合体，促进靶基因的活化，由此释放生物学活性[23]。在银屑病发生发展方面，Notch 信号通路发挥着关键作用，其具备调控 KC 分化以及加速表皮细胞再生的能力，阻断此通路会导致 KC 分化异常与皮肤屏障机能异常[24]。Notch 信号通路也与银屑病微血管的产生密切相关，鉴于银屑病血管生成依赖性的特征，此病初始病理表现为皮肤微血管异常。现今将 Notch/JAG1 视作一类新一代血管生长因子，其对血管生长、分化和成熟具调控作用。另外，此通路还显著影响 T 细胞增生、分化与机能调控[25]。

通过对银屑病患者皮损内 Notch 受体和配体蛋白的表达量进行观察，孔原等[26]发现，银屑病组患者 Notch1/2/3/4，JAG1/2 及 DLL1/3/4 在血管内皮均有表达，Notch 信号对于内皮细胞的研究目前也得到了广泛重视。

此外，曹毅等[27]对不同浓度姜黄素干预后的 HaCaT 细胞形态学状况进行观察，结果显示，若姜黄素浓度大于 0.1 μmol/L，会抑制 HaCaT 细胞增殖，且随着姜黄素浓度的增加，其抑制作用更加明显。免疫印迹法检测结果表明，空白对照组有基础量的 Notch1 蛋白表达，随着姜黄素浓度逐渐增大，Notch1 表达量不断减少，表明在诱导 HaCaT 凋亡方面，姜黄素的作用机制可能为调控 Notch1 信号通路。

2.3.2 NF-κB 通路

NF-κB 属于一类核转录因子，其在细胞中发挥着关键作用，能够实现对多种炎症与复杂生物形式的精细调控，同时对诸多免疫与炎症途径具调节作用，显著影响细胞增生、分化与凋亡。银屑病核心标志为高表达的磷酸化 NF-κB，基因组研究人员发现，银屑病的发生发展和 NF-κB 通路的调控息息相关[28]。

相关研究证实，中、重度寻常型银屑病患者 MAPK、IL-8、NF-κB、IL-6、TNF-α 血清水平显著上调[29]；同时有研究发现，通过降低 NF-κB 的活性，能够使细胞因子及黏附分子启动子基因得到抑制，以改善银屑病免疫 - 炎症网络，从而发挥治疗作用[30]。

Lai 等[31]证实，姜黄素抑制 NF-κB 活化的机制主要是抑制 NF-κB 抑制酶降解以及磷酸化。NF-κB 介导炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-23 的产生，它们协同诱导 T 细胞产生 IL-17 和 IL-22。可见，姜黄素可能经由靶向 NF-κB 信号途径，实现对银屑病炎症活动的有效抑制，同时其介导的 NF-κB 活化抑制可降低 IL-17 和 IL-22 的表达。

3 姜黄素的局部药物递送系统

姜黄素水溶性低且理化性质不稳定，口服给药无法获得较高生物利用度和较快的药物吸收速度。若为外用，则穿透性不佳，仅于角质层滞留。近年来已开发出多类型的姜黄素递送系统，包括聚合物纳米颗粒凝胶系统、脂质体凝胶系统、纳米脂质薄膜系统等，以提高姜黄素的药用效果。

3.1 聚合物纳米颗粒凝胶系统

相关研究证实，在纳米药物载体作用下，药物

可被输送到表皮、真皮，从而增强作用部位药物效能，减轻全身不良反应 [32]。

丝素凝胶能够使药物有效负载显著上升，使药物作用于皮肤的时间延长，在机体内部存在控释、减弱毒性、缓释与靶向等表现，能够达成长期释药目的。

Mao 等 [33] 合成了一种新型的两亲性聚合物，RRR-α- 生育酚琥珀酸酯接枝的 ε- 聚赖氨酸共轭物，同时组装为聚合物纳米颗粒。此纳米颗粒的流体动力学直径非常小，在体内具有较强的穿透皮肤的能力。此外，姜黄素可以有效地包封在聚合物纳米颗粒中，载药量为 3.49%，包封率为 78.45%。为了延长负载姜黄素纳米颗粒 (Cur-NPs) 在皮肤中的保留时间，将其掺入丝素凝胶中，以进一步促进药物的局部递送。

体外研究表明，掺入丝素蛋白凝胶 (Cur-NPs-gel) 中的 Cur-NPs，姜黄素释放速度比普通的姜黄素凝胶慢，且不会损害 Cur-NPs 的皮肤渗透能力。对咪喹莫特诱导的银屑病小鼠体内研究表明，Cur-NPs-gel 显示出比 Cur-NPs 更好的疗效，因为前者显示出更强大的皮肤渗透能力和更有效的抗角质化过程。另外，Cur-NPs-gel 可最大程度地降低 IL-6、NF-κB 与 TNF-α 这 3 种炎性因子水平。

聚乳酸 - 乙醇酸共聚物 (PLGA) 为美国食品药品监督管理局批准的一类可生物降解共聚物，其在制备相容性良好、药物可持续释放的纳米颗粒方面具备使用价值。Sun 等 [34] 完成了负载姜黄素的 PLGA 纳米颗粒 (PLGA NPs)，经由局部给药，对由咪嗪莫特诱导的银屑病小鼠模型进行治疗，发现相比姜黄素水凝胶，Cur-NPs 水凝胶存在优势。将姜黄素封装到 PLGA NPs 中，尤其是对于 50 nm 的 NPs，可以促进亲脂性姜黄素的分散、缓释，提高药物渗透性和进入循环系统的药物浓度，从而显著增强小鼠抗银屑病的疗效。总之，可渗透的聚合物纳米颗粒凝胶系统，可能是局部递送亲脂性抗银屑病药物的潜在载体。

3.2 脂质体凝胶系统

脂质体具有稳定性好、试剂成本低、易于制造等优势，在水性介质中具有较高的分散性且释放速率较快 [35]。Jain[36] 制备了含有他克莫司 (tacrolimus) 和姜黄素组合的脂球，其粒径接近 50 nm，并掺入凝胶中局部使用，证实他克莫司 - 姜黄素脂球凝胶可促进药物的缓释和吸收，增强药物渗透性，使由咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型红斑、脱屑、皮肤增厚等表现得到改善，还降低了 TNF-α、IL-17 和 IL-22 的水平。

3.3 纳米脂质薄膜系统

纳米脂质载体 (nanostructure lipid carrier，NLC) 由混合了液体脂质 (油) 的固体脂质组成，与仅由固体脂质制成的纳米颗粒相比，NLC 具有更高的载药量并能减少药物的排出 [37]。此外，液体脂质具备强大的渗透性能，能够更加有效地促进药物扩散至皮肤内 [38]。但 NLC 在局部皮肤外用方面也有一些限制，外用时这些液体制剂有黏腻感，并经常污染患者的衣物，导致患者依从性差 [39]。此外，包括银屑病在内的诸多慢性皮肤病通常需要长期给药，这就需要一种能促进药物持续释放的制剂 [40]。纤维素纳米纤维 (cellulose nanofiber，CNF) 是一种生物材料，具有较高的柔韧性和扩展度，CNF 悬浮液可以通过简单的真空过滤过程转化为薄膜。Kang 等 [41] 使用溶剂扩散 - 真空过滤技术开发了负载姜黄素的脂质 CNF(脂质 @CNF) 膜。脂质 @CNF 膜可促进姜黄素在皮肤中沉积，从而提高其疗效。此外，脂质 @CNF 膜的闭塞特性进一步支持其代替 NLC 使用，因为它可以滋润皮肤，并通过与皮肤形成紧密接触来防止外部细菌污染 [42]。与不含脂质的薄膜相比，负载姜黄素的脂质 @CNF 薄膜在咪喹莫特诱导的银屑病小鼠表皮上的姜黄素沉积量增加了 2 倍以上。体内抗银屑病功效测试表明，负载姜黄素的脂质 @CNF 膜可改善咪喹莫特诱导的小鼠银屑病皮肤

症状，降低皮肤中的促炎性细胞因子水平。这些结果可归因于皮肤中姜黄素沉积增强以及薄膜的皮肤水合作用。因此，负载姜黄素的脂质 @CNF 膜可以用于治疗银屑病时的局部药物递送。

4 结语

综上，姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用，对于治疗银屑病有一定的应用前景。姜黄素治疗银屑病的机制复杂多样，主要有以下方面。①通过调控 IFN-γ/TNF-α 等细胞因子、干预 IL-23/IL-17 轴，从而实现对炎症活动的控制。②通过阻断 MARK、Notch 信号通路，实现免疫调节作用，并调控细胞的增殖、分化与凋亡。③通过抑制 NF-κB 信号通路活化，阻抑多种炎性介质的产生等。但是姜黄素水溶性、渗透性差，传统给药方式使其药效大打折扣，使用聚合物纳米颗粒凝胶、脂质体凝胶、纳米脂质薄膜等新型药物递送系统可增加姜黄素皮肤渗透性，未来可扩大其在银屑病治疗中的应用。就目前报道的文献而言，姜黄素治疗银屑病的进展多停留在动物试验层面，后续可聚焦姜黄素治疗银屑病的临床研究。

参考文献：

[1] 王明星, 王燕, 赵京霞, 等. 银屑病发病机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1334-1338.

[2] 闫玉红, 郭洁, 卢传坚. 精准医学背景下的银屑病中医药研究思路探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(3): 432-435.

[3] Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, *et al*. Oral curcumin (Meriva) is effective as an adjuvant treatment and is able to reduce IL-22 serum levels in patients with psoriasis vulgaris[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 283634.

[4] 李继孝, 黄宇, 赵伟红, 等. 姜黄素及其衍生物体内抗炎活性的研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(17): 1374-1377.

[5] Buhrmann C, Mobasheri A, Matis U, *et al*. Curcumin mediated suppression of nuclear factor-κB promotes chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a high-density co-culture microenvironment[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): R127.

[6] 陈琼, 赵明才, 蒋增辉, 等. 姜黄素对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌MMP-13、IL-6的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(5): 459-461.

[7] Borra SK, Mahendra J, Gurumurthy P, *et al*. Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals[J]. Clin Diagn Res, 2014, 8(10): 1-5.

[8] 欧海龙, 张庆海. 姜黄素对果蝇抗氧化能力和衰老的影响[J]. 云南农业大学学报, 2015, 30(4): 594-598.

[9] Zhou S, Zhang S, Shen H, *et al*. Curcumin inhibits cancer progression through regulating expression of microRNAs[J]. Tumour Biol, 2017, 39(2): 1010428317691680.

[10] 李伟锋, 蒋建兰. 姜黄素药理作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 957-960.

[11] 陈茜, 陈丽娟, 党媛媛, 等. 姜黄素通过阻滞MAPK/ERK通路抑制人子宫内膜癌HEC-1-B细胞的侵袭转移[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(8): 762-768.

[12] 赵轶峰, 魏玉磊. 姜黄素抑制Wnt/β-catenin信号通路诱导乳腺癌细胞调亡的机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(29): 3202-3204.

[13] 岳江丽, 余土根, 陈琼, 等. 姜黄素抑制IFN-γ对HaCaT细胞促增殖作用的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, (12): 1338-1341.

[14] 贾淑青, 方锐. 华姜黄素对小鼠寻常型银屑病模型TNF-α、IL-6和IL-8表达的影响[J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(4): 235-237.

[15] Kagarni S. IL-23 and Th17 cells in infection and psoriasis[J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2011, 34(1): 13-19.

[16] 邓俊峰, 罗志广, 黄俊青, 等. 寻常性银屑病患者外周血和皮损中Th17细胞表达及相关性研究[J]. 中外医疗, 2013, 32(24): 1-2.

[17] 陈文辉, 刘元林, 李晓鹏. IL-23/IL-17轴对寻常型银屑病病情的影响[J]. 东南国防医药, 2014, l6(3): 284-286.

[18] Sun J, Zhao Y. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1β and IL-6 production in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(6): 1-9.

[19] Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(9): 679-692.

[20] Zhang X, Yang D, Ma S, *et al*. Up-regulation of activities of mitogen-activated protein kinase in psoriatic lesions[J]. J Dermatol Sci, 2005, 37(2): 118-119.

[21] 杨晓红, 曹毅, 解凡. 姜黄素抑制EGF对HaCaT细胞促增殖作用的机制研究[C]. 中华中医药学会, 海峡两岸中医美容学术交流研讨会暨2013年中华中医药学会中医美容学术年会论文集, 2013.

[22] Radtke F, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F. Regulation of

innate and adaptive immunity by Notch[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(6): 427-437.

[23] Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 10): 2135-2140.

[24] Shang Y, Smith S, Hu X. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease[J]. Protein Cell, 2016, 7(3): 159-174.

[25] Amsen D, Helbig C, Backer RA. Notch in T cell differentiation: all things considered[J]. Trends Immunol, 2015, 36(12): 802-814.

[26] 孔原, 白彦萍. Notch家族蛋白在银屑病发病机制中的作用研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(3): 135-139.

[27] 曹毅, 王莉, 杨晓红, 等. 姜黄素对HaCaT增殖的抑制作用及对Notch-1, Bax和Bak表达的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25(7): 506-508.

[28] Goldminz AM, Au SC, Kim N, *et al*. NF-κB: an essential transcription factor in psoriasis[J]. J Dermatol Sci, 2013, 69(2): 89-94.

[29] 王胜珊. 银屑病发病诊断及治疗中的MPAK/NF-κB信号通路作用[J]. 解剖学研究, 2017, 39(6): 468-471.

[30] 高军, 任万明, 强志鹏. 雷公藤多甙对银屑病患者NF-κB及细胞因子的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(9): 26-28.

[31] Lai CY, Su YW, Lin KI, *et al*. Natural modulators of endosomal Toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 807313.

[32] Lauterbach A, Müller-Goymann CC. Applica-tions and limitations of lipid nanoparticles in dermal and transdermal drug delivery via the follicular route[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 97(Part A): 152-163.

[33] Mao KL, Fan ZL, Yuan JD, *et al*. Skin-penetrating polymeric nanoparticles incorporated in silk fibroin hydrogel for topical delivery of curcumin to improve its therapeutic effect on psoriasis mouse model[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 160: 704-714.

[34] Sun L, Liu Z, Wang L, *et al*. Enhanced topical penetration, system exposure andanti-psoriasis activity of two particle-sized, curcumin-loaded PLGA nanoparticles in hydrogel[J]. J Control Release, 2017, 528(254): 44-54.

[35] Avramoff A. Cyclosporin pro-dispersion liposphere formulation[J]. J Controll Release, 2012, 160(2): 401-406.

[36] Jain A, Doppalapudi S, Domb AJ, *et al*. Tacrolimus and curcumin co-loaded liposphere gel: synergistic combination towards management of psoriasis[J]. J Control Release, 2016, 1210(243): 132-145.

[37] Xu W, Lee MK. Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: a comparison between solid 1ipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers[J]. J Pharm Invest, 2015, 45(7): 675-680.

[38] Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, *et al*. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery[J]. Ther Deliv, 2010, 1(1): 109-131.

[39] Devaux S, Castela A, Archier E, *et al*. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review[J]. Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(Suppl 3): 61-67.

[40] Kathe K, Kathpalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery[J]. Asian J Pharm Sci, 2017, 12(6): 487-497.

[41] Kang NW, Kim MH, Sohn SY, *et al*. Curcumin-loaded lipid-hybridized cellulose nanofiber film ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice[J]. Biomaterials, 2018, 11(182): 245-258.

[42] Abeer MM, Mohd Amin MC, Martin C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: their biochemistry, current approaches and future prospects[J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66(8): 1047-1061.

（编辑：刘玲玲）