

四氢姜黄素纳米乳凝胶的构建及其对
特应性皮炎的作用与机制研究

Construction of tetrahydrocurcumin nanoemulsion gel and its effects and mechanisms on atopic dermatitis

谢文静¹, 郭家富¹, 肖思远¹,
杨京¹, 邓华¹, 杨玉国³,
尹学文³, 傅超美¹, 廖婉¹,
李锐^{1,2}, 肖洪涛⁴

(1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137; 2. 四川锦弘科优生物科技有限责任公司 姜黄创新技术研究中心, 四川 成都 611137; 3. 犍为县农业农村局 姜黄产业技术研究中心, 四川 乐山 614400; 4. 四川省肿瘤医院 药学部, 四川 成都 610072)

XIE Wen-jing¹, GUO Jia-fu¹,
XIAO Si-yuan¹, YANG Jing¹,
DENG Hua¹, YANG Yu-guo³,
YIN Xue-wen³, FU Chao-mei¹,
LIAO Wan¹, LI Rui^{1,2},
XIAO Hong-tao⁴

(1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Medicine, Ministry of Education, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan Province, China; 2. Turmeric Innovative Technology Research Center, Sichuan Jinhong Keyou Biotechnology Co., Ltd., Chengdu 611137, Sichuan Province, China; 3. Turmeric Innovative Technology Research Center, The Bureau of Agriculture and Rural Affairs of Qianwei County, Leshan 614400, Sichuan Province, China; 4. Pharmacy Department of Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82574552); 四川省科学技术厅自然科学基金资助项目 (2025ZNSFSC0214)

作者简介: 谢文静 (2001-), 女, 硕士研究生, 主要从事中药化学相关研究
郭家富 (1998-), 男, 博士研究生, 主要从事中药药理学相关研究

通信作者: 李锐, 教授, 硕士生导师
MP: 18628016612
E-mail: lirui@cdutcm.edu.cn
肖洪涛, 教授, 博士生导师
MP: 17708130663
E-mail: xiaohongtao@scszlly.org.cn

摘要:目的 构建四氢姜黄素纳米乳凝胶 (Thc@NE@gel) 的经皮递送系统, 并对其在特应性皮炎 (AD) 中的作用效果和机制进行探讨。方法 用高能乳化联合低温溶胀法制备 Thc@NE@gel, 对制剂进行粒径、电位、载药量、包封率、形态及理化表征的测量, 用 Franz 扩散池进行离体皮肤透皮实验。构建 AD 小鼠模型, 将造模成功小鼠随机分为动物空白组、动物模型组、阳性药组 (10 mg·kg⁻¹ 地塞米松凝胶)、Thc@NE 组 (20 mg·kg⁻¹ Thc@NE) 和动物 Thc@NE@gel 低、中、高剂量实验组 (10、20、30 mg·kg⁻¹ Thc@NE@gel), 每组 6 只; 对各组小鼠称量并记录体重变化; 用苏木精伊红 (HE) 染色法观察皮肤组织病理损伤情况; 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清炎症因子水平; 同时构建人永生角质形成细胞 (HaCaT) 细胞体外炎症模型, 将细胞分为细胞空白组、细胞模型组 (LPS 1 μg·mL⁻¹)、细胞 Thc@NE@gel 低、高剂量实验组 (10、30 μM Thc@NE@gel), 对各组细胞用流式细胞仪检测氧化应激指标活性氧 (ROS); 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测细胞炎症因子水平; 用蛋白质印迹法检测环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白信号 (cGAS-STING) 通路节点蛋白表达。**结果** 开发出了粒径为 (195.30 ± 5.2) nm, 电位为 (-24.51 ± 1.45) mV, 包封率为 (72.70 ± 0.67)% 的 Thc@NE@gel。动物 Thc@NE@gel 低、中、高剂量试验组、动物空白组、动物模型组、Thc@NE 组和阳性药组的小鼠第 17 d 体重分别为 (21.50 ± 1.20)、(22.30 ± 1.15)、(24.00 ± 1.25)、(26.20 ± 1.30)、(17.30 ± 1.10)、(18.20 ± 1.15) 和 (17.50 ± 1.05) g; 免疫球蛋白 E (IgE) 水平分别为 (40.52 ± 10.23)、(32.84 ± 9.65)、(30.67 ± 10.12)、(21.23 ± 3.45)、(53.21 ± 4.12)、(56.45 ± 5.89) 和 (64.32 ± 12.14) ng·mL⁻¹; 白细胞介素-17 (IL-17) 水平分别为 (48.23 ± 8.12)、(25.43 ± 4.67)、(30.21 ± 9.87)、(23.45 ± 5.12)、(84.56 ± 12.34)、(54.12 ± 5.67) 和 (47.89 ± 6.78) pg·mL⁻¹; IL-23 水平分别为 (45.67 ± 3.12)、(44.23 ± 2.98)、(40.12 ± 2.45)、(25.34 ± 7.12)、(73.45 ± 15.67)、(55.23 ± 6.78) 和 (24.56 ± 1.89) pg·mL⁻¹; 动物模型组与空白组比较, 上述炎症指标在统计学上均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 与动物模型组相比, 动物 Thc@NE@gel 中、高剂量组的 IgE 和 IL-17 指标, 以及各剂量组的 IL-23 指标, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 阳性药组的 IgE 水平与动物模型组比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 细胞 Thc@NE@gel 低剂量、高剂量实验组、细胞空白组和细胞模型组的 cGAS 蛋白相对表达水平分别为 1.15 ± 0.12、0.82 ± 0.08、1.00 ± 0 和 1.65 ± 0.18; STING 相对蛋白表达量分别为 0.95 ± 0.10、0.60 ± 0.06、1.00 ± 0 和 1.65 ± 0.15; 细胞模型组的上述各项指标与细胞空白组比较, 在统计学上差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。**结论** Thc@NE@gel 增强了 Thc 的抗炎效果, 为天然活性成分的皮肤递送系统开发提供了新思路; 此外, Thc@NE@gel 通过抑制 cGAS-STING 改善特应性皮炎, 为特应性皮炎的治疗提供新的机制思考。

关键词: 四氢姜黄素; 纳米乳凝胶; 特应性皮炎; 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白信号通路; 高能乳化法

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.011

中图分类号:R944.9 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)03-0364-09

Abstract: Objective To develop a transdermal delivery system for tetrahydrocurcumin nanoemulsion - gel (Thc@NE@gel), and to investigate its therapeutic efficacy and mechanism of action in atopic dermatitis (AD). **Methods** Thc@NE@gel was prepared using a high - energy emulsification method combined with a low - temperature swelling process. The formulation was characterized for particle size, zeta potential, drug loading, encapsulation efficiency, morphology and physicochemical properties. *In vitro* transdermal absorption experiments were conducted using a Franz diffusion cell. An AD mouse model was established, and successfully induced mice were randomly divided into animal control group, positive drug group ($10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dexamethasone gel), animal model group, Thc@NE group ($\text{Thc@NE } 20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and animal Thc@NE@gel low - , medium - and high - dose experimental groups ($10, 20, \text{ and } 30\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Thc@NE@gel), with 6 mice in each group. Body weights of mice in each group were measured and changes recorded; hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to observe histopathological damage in skin tissue; enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum inflammatory cytokine levels. Concurrently, an *in vitro* inflammatory model was established using human immortalized keratinocytes (HaCaT). Cells were divided into cell control group, cell model group ($\text{LPS } 1\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), cell low - and high - dose Thc@NE@gel experimental groups ($10 \text{ and } 30\text{ }\mu\text{M}$ Thc@NE@gel). Reactive oxygen species (ROS) were measured in each group using flow cytometry; serum inflammatory cytokine levels were detected by ELISA; Western blot analysis was performed to detect the expression of key proteins in the cyclic GMP - AMP synthase - stimulator of interferon genes (cGAS - STING) signaling pathway. **Results** Thc@NE@gel was developed with a particle size of $(195.30 \pm 5.20)\text{ nm}$, a zeta potential of $(-24.51 \pm 1.45)\text{ mV}$, and a encapsulation efficiency of $(72.70 \pm 0.67)\%$. The body weights of mice in the animal Thc@NE@gel low - , medium - , and high - dose treatment groups, the animal blank group, the animal model group, the Thc@NE group, and the positive control (dexamethasone) group on day 17 were (21.50 ± 1.20) , (22.30 ± 1.15) , (24.00 ± 1.25) , (26.20 ± 1.30) , (17.30 ± 1.10) , (18.20 ± 1.15) and $(17.50 \pm 1.05)\text{ g}$, respectively; immunoglobulin E (IgE) levels were (40.52 ± 10.23) , (32.84 ± 9.65) , (30.67 ± 10.12) , (21.23 ± 3.45) , (53.21 ± 4.12) , (56.45 ± 5.89) and $(64.32 \pm 12.14)\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL - 17 levels were (48.23 ± 8.12) , (25.43 ± 4.67) , (30.21 ± 9.87) , (23.45 ± 5.12) , (84.56 ± 12.34) , (54.12 ± 5.67) , and $(47.89 \pm 6.78)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL - 23 levels were (45.67 ± 3.12) , (44.23 ± 2.98) , (40.12 ± 2.45) , (25.34 ± 7.12) , (73.45 ± 15.67) , (55.23 ± 6.78) , and $(24.56 \pm 1.89)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; when comparing the animal animal model group with the animal blank group, all of the above inflammatory markers showed statistically significant differences (all $P < 0.05$). Compared with the animal model group, the IgE and IL - 17 levels in the animal medium - and high - dose groups of Thc@NE@gel, as well as the IL - 23 levels in all dose groups, showed statistically significant differences (all $P < 0.05$); the IgE levels in the positive control group showed no statistically significant difference compared with the animal model group ($P > 0.05$). Furthermore, the relative protein expression levels of cGAS in the low - dose and high - dose cell Thc@NE@gel experimental groups, the cell blank group, and the cell model group were 1.15 ± 0.12 , 0.82 ± 0.08 , 1.00 ± 0 , and 1.65 ± 0.18 , respectively; the relative protein expression levels of STING were 0.95 ± 0.10 , 0.60 ± 0.06 , 1.00 ± 0.00 , and 1.65 ± 0.15 , respectively. Compared with the animal blank group, all of the aforementioned indicators in the cell model group showed statistically significant differences (all $P < 0.001$). **Conclusion** Thc@NE@gel enhances the anti - inflammatory effects of Thc, providing new insights for the development of skin delivery systems for natural active ingredients; furthermore, by inhibiting the cGAS - STING pathway, Thc@NE@gel improves atopic dermatitis, offering a new mechanistic perspective for its treatment.

Key words: tetrahydrocurcumin; tetrahydrocurcumin@NE@gel; atopic dermatitis; cyclic GMP - AMP synthase - stimulator of interferon genes; high - energy emulsification method

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种炎症性皮肤病,其发病与遗传、环境、免疫及皮肤菌群失调等多种因素相关^[1-2],患者常表现为剧烈瘙痒、皮肤干燥和湿疹样皮损,严重影响生活质量^[3-4]。目前,临床针对AD的治疗面临着极大的局限与挑战,迫切需从天然药物中寻找具高效抗炎且高安全性的替代疗法,开发适合AD患者长期外用的新型绿色安全制剂,以打破现有治疗僵局。姜黄为姜科姜黄属植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎。四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin, Thc)为姜黄中的主要活性成分,现代药理研究表明,四氢姜黄素有很强的药理活性^[5-6],但低水溶性限制了其活性的发挥^[7]。基于纳米乳液的水凝胶作为药物双重递送系统可以包封多种药物并通过透皮吸收长效接触创面,从而提升疗效与安全性^[8-11]。近年研究揭示,固有免疫系统的异常激活,特别是环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)等介导的炎症信号通路持续活化,在驱动其慢性炎症过程中扮演了关键角色^[12-14],四氢姜黄素能否通过调控cGAS-STING通路改善AD仍需进一步研究。本研究设计负载四氢姜黄素的递送系统并研究对AD的改善作用及对cGAS-STING通路的影响,以期对AD治疗寻找潜在的治疗药物。

材料、对象与方法

1 材料

动物 雄性SPF级8周龄BALB/c小鼠,体重:18~22 g,由北京斯贝福有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2024-0001。本研究经成都中医药大学动物研究道德委员会审批(伦理批准号:2024409)。

细胞 HaCaT细胞,购自中国科学院(上海)。HaCaT细胞在补充有10%胎牛血清、100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 链霉素和100 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素的高葡萄糖DMEM培养液中,并置于37℃和5% CO_2 的生化培养箱中培养^[15]。

试剂 四氢姜黄素,规格:500g,纯度:AR级,批号:C12811019,四川成都麦克林生物科技有限公司生产;四氢姜黄素对照品,规格:20 mg,纯度:98.5%,批号PS012299,四川成都普思生物科技股份有限公司生产;冰醋酸、乙腈、甲醇、无水乙醇、中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, Mct)及聚山梨酯80(polysorbate 80, Tween-80),均为四川成都科隆化学

品有限公司生产;一抗稀释液、二抗稀释液、辣根过氧化物酶(peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)二抗、异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的山羊抗兔IgG二抗,均为湖北武汉塞维尔生物科技有限公司生产细胞增殖与细胞毒性检测试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测试剂盒、活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒及还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)测定试剂盒,均为江苏南京建成生物工程研究所生产;IgE检测试剂盒,白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)检测试剂盒,白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)检测试剂盒,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)检测试剂盒,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测试剂盒,均为武汉酶免生物科技有限公司生产;BCA蛋白浓度测定(bicinchoninic acid protein assay kit, BCA)试剂盒,江苏康为世纪生物科技有限公司生产;RIPA裂解液,上海碧云天生物技术研究生产。

仪器 LC-16AT高效液相色谱仪,日本岛津仪器有限公司产品;Acclaim™ RSLC 120 C₁₈(100 mm × 2.1 mm, 2.2 μm)液相色谱,美国赛默飞世尔科技;Litesizer 50激光粒度分析仪,奥地利安东帕有限公司产品;HR-500高剪切均质乳化机,上海沪事业实业有限公司产品。

2 实验方法

2.1 Thc@NE@gel的制备及特征

2.1.1 Thc@NE@gel的制备方法

将0.1 g Thc、0.3 mL吐温80和0.3 mL甘油溶解在0.5 mL Mct油中,以500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力搅拌10 min后,将油相逐滴加入3 mL纯水中,以500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力搅拌10 min制备初乳,然后通过 $1.0 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 高速剪切机5 min,最后探针超声(45 W、2 min)制得Thc@NE。再称取泊洛沙姆407(1.75 g)、泊洛沙姆188(0.25 g)、甘油(1.4 g)及Thc@NE(10 mL),以500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力搅拌1 h后,放置在4℃冰箱,静置12 h,即得Thc@NE@gel。

2.1.2 Thc@NE稳定性检测

测定制备的Thc@NE的粒径、多分散系数(polydispersity index, PDI)和Zeta电位(Zeta potential, ζ 电位),纯水稀释2 000倍,肉眼观察有丁达尔效应,用激光粒度分析仪测定其粒径、PDI和 ζ 电

位,平行测定3份样品,取平均值。

2.1.3 Thc@NE 外观形状观察^[16]

用透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)进行 Thc@NE 颗粒形态观察。拍摄在 200 nm 尺寸下 Thc@NE 的微观结构图。并通过扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)对 Thc@NE@gel 微观结构进行观察。

2.1.4 分析 Thc@NE@gel 的形态学结构与理化表征^[17-18]

用质构仪(texture analyzer)、流变仪(rheometer)、差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)、X 射线衍射仪(X-ray diffraction, XRD)、傅里叶变换红外光谱仪(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、紫外-可见光谱(ultraviolet-visible spectroscopy, UV-Vis)对所制备的 Thc@NE@gel 进行形态学结构与理化表征。

2.1.5 Thc@NE@gel 体外释放和透皮吸收研究

体外释放实验以 70:30 (v/v) 的磷酸盐缓冲盐水-乙醇为释放介质,在 $(32 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 下以 $500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 恒温搅拌,于不同时间点取样,用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)法测定 Thc 的含量^[19]。透皮吸收实验采用改良的 Franz 扩散池,于不同时间点取接收液 1 mL,用 HPLC 法测定 Thc@NE@gel 的浓度并计算累积透过量(Q)。实验结束后,取出 S 大鼠离体皮肤,剪取给药部位,洗净表面残留药物后剪碎,加入适量 70% 甲醇溶液超声提取,合并提取液并定容,离心后取上清进样 HPLC,测定皮肤中的药物滞留量。较高的皮肤滞留量有利于发挥局部治疗作用。

2.2 动物实验方法

2.2.1 模型构建^[20]

用 2,4-二硝基氯苯(2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB)建立 AD 模型。将 42 只小鼠适应性喂养 7 d 后,随机取 6 只小鼠作为动物空白组。实验前 1 d,小鼠背部去毛,面积为 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 。除动物对照组外,第 1、4、7 和 10 d 每组小鼠通过施用 1% DNCB 涂于右耳和背侧皮肤。在第 14、17、20、23、26 和 29 d 用 0.5% DNCB 处理小鼠。从实验开始的第 14 d 到第 29 d,每天使用 Thc@NE@gel 处理。期间可自由饮水。

2.2.2 动物分组与处理

造模成功后将 42 只小鼠随机分为 7 组,从第 14 d 开始,动物 Thc@NE@gel 低、中、高剂量实验组外涂 10、20、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Thc@NE@gel;阳性药组外涂 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 地塞米松凝胶;Thc@NE 组外

涂 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Thc@NE 组;空白、模型组涂抹等量生理盐水。

2.2.3 Thc@NE@gel 治疗体内特异性皮炎模型研究

药物干预结束后,随机处死小鼠并取材。通过测量耳厚度和打孔称重法计算耳肿胀度与耳质量差,评估局部炎症程度^[21-22]。同时,取背部病变皮肤组织,经 4% 聚甲醛固定、石蜡包埋切片及苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后,于光镜下观察表皮与真皮的病理变化。此外,采集小鼠血清,用酶联免疫吸附测定法检测其中 IL-23、IL-17 和 IgE 等炎症相关因子的水平^[23-24]。

2.3 细胞实验方法

2.3.1 细胞模型的构建^[25-26]

用 LPS, $1\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Sigma O26:B6 型大肠杆菌)刺激 HaCaT 细胞 24 h 诱导体外炎症模型。

2.3.2 细胞分组与处理方法

细胞分为细胞空白组、细胞模型组、细胞 Thc@NE@gel 低、高剂量实验组并进行后续实验。将 HaCaT 细胞(每孔 4×10^5)接种于 6 孔板中,过夜贴壁后,细胞 Thc@NE@gel 低、高剂量实验组加入 10 和 30 μM Thc@NE@gel 孵育 1 h。除对照组细胞外,其余各孔加入 $1\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 刺激 HaCaT 细胞 24 h。

2.3.3 Thc@NE@gel 治疗体外特异性皮炎模型研究

HaCaT 细胞以每孔 5 000 个接种至 96 孔板,培养 24 h,再使用 Thc@NE 组、Thc@NE@gel 低、高剂量实验组、空白组处理 1 h 后,弃去原培养液, $1\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 处理 24 h 以建立炎症模型。用 CCK-8 法检测细胞活力;用相应试剂盒检测细胞上清液中 LDH 释放量及细胞中 SOD 和 GSH 的活性;用流式细胞术检测细胞内活性氧 ROS 水平;用酶联免疫吸附测定法检测 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量。

2.3.4 蛋白质印迹分析法检测 cGAS-STING 通路相关蛋白表达

用 BCA 试剂盒从 HaCaT 细胞中提取蛋白质。蛋白质样品经电泳后转移到聚偏二氟乙烯膜上。将膜与 cGAS、STING 及内参蛋白的一抗孵育。相应的二抗浓度 $1:1 \times 10^4$ 并在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 孵育。通过凝胶成像使用化学发光仪检测蛋白质,并使用 ImageJ 1.53 软件进行分析^[27]。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析,并根据具体情况选择 LSD 或 Tamhane's 多重比较检验进行组间差异分析;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。

结 果

1 Thc@NE 的制备与表征

在本研究中,以投药量、剪切时间等为单因素筛选制备条件,并采用对响应面影响最大的3个因素投药量、Mct 油用量和吐温 80 用量进行优化,确定最佳制备条件。再通过 Design Expert 10 软件拟合,Box Behnken 设计因素及实验结果符合 2 次多项回归模型。最终开发的纳米乳剂均一、呈乳白色,优化后的 Thc@NE 粒径为 (195.30 ± 5.2) nm,电位为 (-24.51 ± 1.45) mV,包封率为 $(72.70 \pm 0.67)\%$ 。TEM 检查 Thc@NE 的物理形态发现,纳米乳球在碳涂层网格中表示为具有明亮背景的较暗点,并观察到处于球形状态。

2 Thc@NE@gel 的形态学结构与理化表征

以泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188 以及甘油用量为单因素筛选制备条件并进行响应面优化。TEM 显示, Thc@NE@gel 呈现出三维多孔网络结构和高度交织的纤维状骨架。流变学研究表明,它具有凝胶的假塑性流动特性,质构仪轮廓分析发现, Thc@NE@gel 的硬度为 2.59 N,硬度较大,表明 Thc@NE@gel 在受到

挤压时更不容易变形。DSC 表明, Thc@NE@gel 和 Thc@NE 中特征吸热峰完全消失,热曲线平缓,见图 1A。同时 XRD 分析发现, Thc@NE@gel 衍射峰数量减少且宽化、强度大幅降低,见图 1B,表明其在制剂中由晶态转化为无定形分散状态。FTIR 表明, Thc@NE@gel 中四氢姜黄素的 -OH 吸收峰由 $3\,320.86\text{ cm}^{-1}$ 蓝移至 $3\,414.89\text{ cm}^{-1}$,且峰形变宽,表明凝胶基质形成了包裹、分散四氢姜黄素的物理网络结构,将四氢姜黄素稳定在体系中,见图 1C。UV-Vis 研究发现,纳米制剂的最大吸收峰明显红移至 304 nm,且原有的肩峰消失,吸收曲线趋于平缓,见图 1D。这一现象进一步证实四氢姜黄素在制剂中所处的微环境发生显著变化,存在包埋或与载体发生分子间相互作用。

3 Thc@NE@gel 体外释放和透皮吸收研究

在体外释放量研究中发现 Thc@NE 和 Thc@NE@gel 48 h 累积释放量分别为 73.09% 和 78.89%, Thc@NE 和 Thc@NE@gel 均表现出缓释特性,见图 2A。用扩散池研究 Thc@NE@gel 透皮吸收,发现在 48 h 结束后 Thc@NE 和 Thc@NE@gel 药物透过浓度显著高于 Thc 溶液,见图 2B。因为粒径在透皮给药过程中起着重要作用,小尺寸的纳米颗粒更容易沿着细胞内途径穿过角

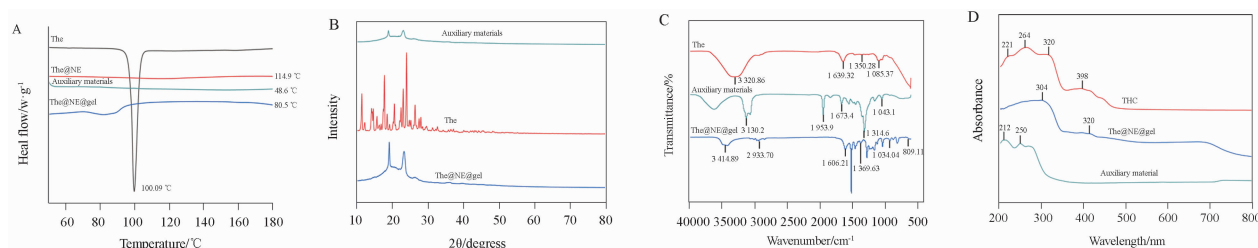


图 1 四氢姜黄素纳米乳凝胶(Thc@NE@gel)、Thc@NE、Thc 的理化表征区别

Figure 1 Differences in physicochemical characterization of tetrahydrocurcumin nanoemulsion gel (Thc@NE@gel), Thc@NE, and Thc. A: DSC Diagram of Thc@NE@gel, Thc@NE, and Thc; B: XRD Diagram of Thc@NE@gel, Thc@NE, and Thc; C: FTIR Diagram of Thc@NE@gel, Thc@NE, and Thc; D: UV-Vis Diagram of Thc@NE@gel, Thc@NE, and Thc.

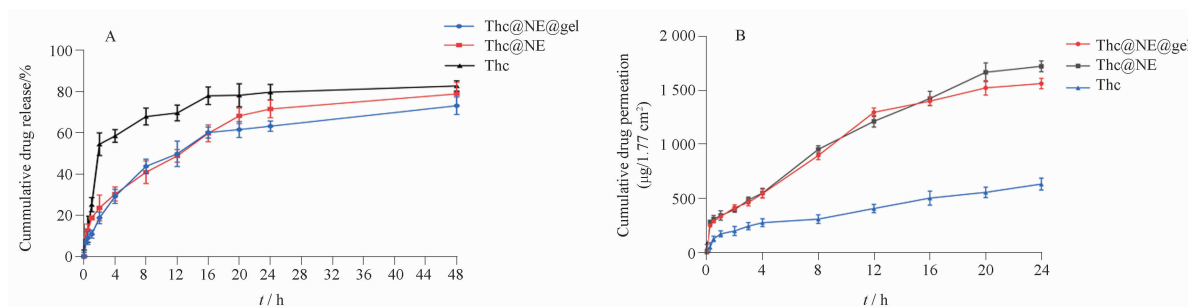


图 2 Thc@NE@gel、Thc@NE 和 Thc 的体外释放和透皮累积释放量

Figure 2 Differences in physicochemical characterization of Thc@NE@gel, Thc@NE and Thc

质层。此外,较高药物透过率可能与吐温 80、泊洛沙姆、固体脂质和皮肤脂质之间的协同作用有关。

4 7 组小鼠体质量和耳肿胀度影响的比较

动物模型组与动物空白组小鼠比较,体重有显著下降趋势($P < 0.001$),Thc@ NE@ gel 低、中、高剂量组小鼠体重显著回升,趋近于动物空白组($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。Thc@ NE@ gel 低、中、高剂量组和阳性药组均对小鼠耳肿胀有明显缓解($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 1。

5 7 组小鼠组织病理变化的比较

HE 染色表明,DNCB 组及 Thc 组可见的表皮增厚及角质层过度角化,真皮层呈现明显水肿,伴随大量中性粒细胞浸润,符合典型的炎症病理改变特征。动物空白组皮肤结构完整,表皮厚度均匀,角质层排列有序,真皮层无水肿及炎症细胞浸润,显示正常组织学形态。阳性药组及动物 Thc@ NE@ gel 组低、中、高剂量组的病理损伤均较模型组显著缓解,表皮增厚程度减轻,角质层角化趋于正常,真皮水肿范围缩小,中性粒细胞浸润数量明显减少,但并未呈现剂量依赖性,见图 3。

6 7 组小鼠炎症因子的比较

用 ELISA 检测小鼠血清炎症因子含量。与动物空白组相比,阳性药物组小鼠体内 IL-23、IL-17 和 IgE 炎症因子水平均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),

动物 Thc@ NE@ gel 干预后,中、高剂量实验组的 IgE 和 IL-17 水平均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且各剂量组的 IL-23 水平较动物模型组有显著下降($P < 0.05$),见表 2。

7 Thc@ NE@ gel 减少 HaCaT 细胞中 LPS 刺激的炎症和氧化应激水平

本研究进行了 CCK8 测定以确定 Thc 的细胞毒性浓度。在 1~30 μM 浓度下,Thc@ NE@ gel 处理不会降低细胞活力。用每种浓度的 Thc@ NE@ gel 处理 1 h 后,用 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 刺激 HaCaT 细胞 24 h。Thc@ NE@ gel 呈浓度依赖性方式抑制 NO 的产生。同时,发现用 Thc@ NE@ gel 治疗显著减少了 LPS 诱导的炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生($P < 0.01$, $P < 0.001$),见表 3。同时 Thc@ NE@ gel 处理后使氧化应激指标 LDH、GSH 和 ROS 水平显著降低($P < 0.01$, $P < 0.001$),见表 4。

表 2 7 组小鼠炎症因子的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of effects of different groups on inflammatory factors in AD mice($\bar{x} \pm s$)

Group	IgE ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-17 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-23 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Animal control	21.23 $\pm$ 3.45	23.45 $\pm$ 5.12	25.34 $\pm$ 7.12
Animal model	53.21 $\pm$ 4.12 ^{###}	84.56 $\pm$ 12.34 ^{##}	73.45 $\pm$ 15.67 ^{##}
Dexamethasone	64.32 $\pm$ 12.14	47.89 $\pm$ 6.78 [*]	24.56 $\pm$ 1.89 ^{**}
Thc@ NE	56.45 $\pm$ 5.89	54.12 $\pm$ 5.67 [*]	55.23 $\pm$ 6.78
Animal Thc@ NE@ gel - L	40.52 $\pm$ 10.23	48.23 $\pm$ 8.12 [*]	45.67 $\pm$ 3.12 [*]
Animal Thc@ NE@ gel - M	32.84 $\pm$ 9.65 [*]	25.43 $\pm$ 4.67 ^{**}	44.23 $\pm$ 2.98 [*]
Animal Thc@ NE@ gel - H	30.67 $\pm$ 10.12 [*]	30.21 $\pm$ 9.87 ^{**}	40.12 $\pm$ 2.45 [*]

Compared with animal model group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; Compared with animal control group, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

表 3 4 组细胞炎症因子的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory cytokines in 4 groups of cells($\bar{x} \pm s$)

Group	TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Cell control	6.57 $\pm$ 0.34	6.61 $\pm$ 0.18	9.17 $\pm$ 0.17
Cell model	13.40 $\pm$ 1.28 ^{###}	8.35 $\pm$ 0.23 ^{###}	11.65 $\pm$ 1.61 ^{###}
Cell Thc@ NE@ gel - L	9.47 $\pm$ 0.67 ^{***}	8.03 $\pm$ 0.44 ^{**}	10.20 $\pm$ 0.88 ^{**}
Cell Thc@ NE@ gel - H	7.81 $\pm$ 0.22 ^{***}	6.82 $\pm$ 0.45 ^{***}	7.97 $\pm$ 0.64 ^{***}

Cell control group: Normal culture; Cell model group: 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ Incubate the cells for 24 hours; Cell Thc@ NE@ gel - L, - H groups: Received treatment with a 10, 30 μM Thc@ NE@ gel after modeled. Compared with cell model group, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with cell control group, ^{###} $P < 0.001$.

表 1 7 组小鼠体重和耳肿胀度影响的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the effects on body weight and ear swelling degree among 7 groups of mice($\bar{x} \pm s$)

Group	Body weights(g)	Ear swelling(mg)
Animal Control	26.20 $\pm$ 1.30	0.16 $\pm$ 0.02
Animal Model	17.30 $\pm$ 1.10 ^{###}	0.77 $\pm$ 0.11 ^{###}
Dexamethasone	17.50 $\pm$ 1.05	0.21 $\pm$ 0.07 ^{**}
Thc@ NE	18.20 $\pm$ 1.15	0.60 $\pm$ 0.04
Animal Thc@ NE@ gel - L	21.50 $\pm$ 1.20 [*]	0.46 $\pm$ 0.04 [*]
Animal Thc@ NE@ gel - M	22.30 $\pm$ 1.15 ^{**}	0.45 $\pm$ 0.05 [*]
Animal Thc@ NE@ gel - H	24.00 $\pm$ 1.25 ^{***}	0.25 $\pm$ 0.04 ^{**}

Animal control group: Receive a saline solution swab according to the same protocol; Animal model group: Modeled and Receive a saline solution swab according to the same protocol; Dexamethasone group: Received treatment with a 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dexamethasone gel after modeled; Animal Thc@ NE group: Received treatment with a 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Thc@ NE after modeled; Animal Thc@ NE@ gel - L, - M, - H groups: Received treatment with a 10, 20, 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Thc@ NE@ gel after modeled. Compared with animal model group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with animal control group, ^{###} $P < 0.001$.

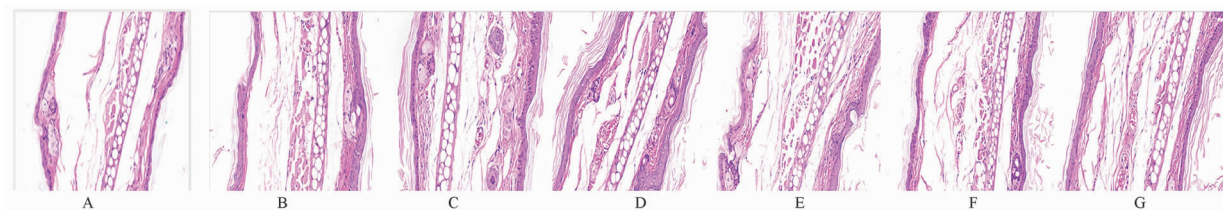
表4 4组细胞氧化应激指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of oxidative stress markers in 4 cell groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	LDH	GSH	ROS
	($U \cdot g^{-1}$ prot)	($nmol \cdot mg^{-1}$ $\cdot$ prot)	($nmol \cdot mg^{-1}$ $\cdot$ prot)
Cell control	1.67 $\pm$ 0.05	24.75 $\pm$ 0.49	6.34 $\pm$ 0.28
Cell model	2.09 $\pm$ 0.02 ^{###}	21.53 $\pm$ 0.41 ^{###}	8.12 $\pm$ 0.37 ^{###}
Cell Thc@NE@gel-L	1.89 $\pm$ 0.03 ^{**}	23.70 $\pm$ 0.36 ^{***}	7.43 $\pm$ 0.08 ^{**}
Cell Thc@NE@gel-H	1.81 $\pm$ 0.01 ^{***}	24.86 $\pm$ 0.15 ^{***}	6.83 $\pm$ 0.32 ^{***}

Compared with cell model group, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with cell control group, ^{###} $P < 0.001$.

8 Thc@NE@gel对cGAS-STING信号通路的影响

细胞Thc@NE@gel低剂量、高剂量实验组、细胞空白组和细胞模型组的cGAS蛋白相对表达水平分别为 1.15 ± 0.12 、 0.82 ± 0.08 、 1.00 ± 0 和 1.65 ± 0.18 ; STING蛋白相对表达水平分别为 0.95 ± 0.10 、 0.60 ± 0.06 、 1.00 ± 0 和 1.65 ± 0.15 , $20 \mu g \cdot mL^{-1}$ LPS处理显著上调HaCaT细胞中cGAS和STING蛋白相对表达水平($P < 0.05$),而Thc@NE@gel预处理可抑制该上调效应($P < 0.05$),见图4。

图3 苏木精-伊红(HE)染色法检测小鼠皮肤组织病理变化($\times 100$)Figure 3 Detection of pathological changes in mouse lung tissues by hematoxylin-eosin (HE) staining($\times 100$)

A: Animal control group; B: Animal model group; C: Dexamethasone gel group; D: Animal Thc@NE group; E: Animal Thc@NE@gel-L group; F: Animal Thc@NE@gel-M group; G: Animal Thc@NE@gel-H group.

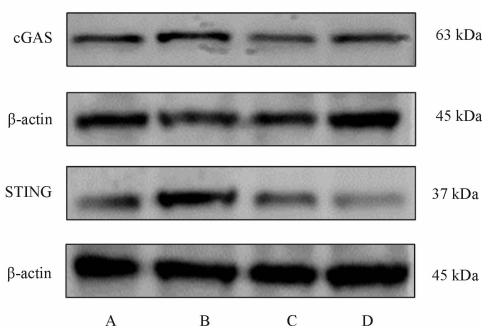


图4 蛋白质免疫印迹法检测环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白信号(cGAS-STING)通路相关蛋白

Figure 4 Detection of cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes(cGAS-STING) signaling pathway related proteins by Western blot

A: Cell control group; B: Cell model group; C: Cell Thc@NE@gel-L group; D: Cell Thc@NE@gel-H group.

讨论

本研究成功构建并表征了一种负载Thc的Thc@NE@gel,旨在突破Thc固有水溶性极差及局部生物利用度低的应用瓶颈,AD的局部外用治疗提供一种高效、低毒的天然活性成分递送平台。利用DSC、XRD、FTIR及UV-Vis等分析手段,证实了Thc以无

定形态成功嵌入凝胶体系,Thc不仅被物理包封于纳米乳滴中,更通过分子间作用力稳定地包裹在凝胶基质所形成的三维交联网络中^[28]。体外药物释放及透皮吸收动力学研究进一步凸显了该递送系统的设计优势。水凝胶骨架赋予了制剂优异的皮肤附着力与生物组织相容性,延长了药物在皮损表面的停留时间;而纳米乳滴则凭借其纳米尺寸效应和表面活性剂的促透作用,显著增强了药物对致密角质层屏障的穿透能力^[29]。实验表明,Thc@NE@gel相较游离药物有更强的皮肤附着力及更优的角质层穿透能力,显著增强了Thc的经皮渗透效率和在局部皮肤的滞留能力,实现了“高效递送”的设计初衷。

本研究采用DNCB诱导小鼠AD样皮损模型,全面评估了Thc@NE@gel的在体治疗功效。实验表明,局部规律性涂抹Thc@NE@gel可以显著改善DNCB诱导的红斑、水肿、苔藓样变等宏观皮损症状。组织病理学分析进一步证实,该制剂能有效逆转AD病理状态下表皮细胞的异常增殖与角化,这充分证明Thc@NE@gel在受损皮肤屏障部位实现了足量的有效药物蓄积,并发挥了强效的局部抗炎与组织修复作用。同时,Thc@NE@gel可以缓解AD小鼠的炎症应激状态。然而,在充分肯定该制剂疗效的同时,在模拟人类AD的免疫异质性及慢性病程方面存在一定局限

性。因此,在后续的转化研究中,有必要引入自发性AD转基因小鼠模型或人源化3D皮肤类器官模型,以期在更贴近人类临床病理特征的微环境中,进一步确证该制剂的长效干预机制与长期用药安全性^[30]。

在细胞及分子机制层面上,本研究初步揭示了Thc@NE@gel干预AD慢性炎症进程的核心靶点。LPS刺激HaCaT细胞可能诱导细胞质DNA异常,从而激活cGAS-STING通路。据文献报道,该通路与皮肤疾病的发生发展密切相关^[31]。因此我们探究了LPS刺激下HaCaT细胞中节点蛋白的表达水平。本研究初步探讨了Thc@NE@gel可能通过抑制cGAS-STING信号通路发挥作用。作为固有免疫识别的关键节点,cGAS-STING通路的异常激活可诱发促炎因子的级联放大,进而驱动AD的慢性炎症进程^[32]。本研究发现,Thc@NE@gel能有效下调节点蛋白cGAS、STING蛋白的表达,并且降低炎症因子IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平,提示其通过干预该信号轴,从源头阻断了炎症信号的传导。此外,特应性皮炎的病理微环境往往伴随严重的局部氧化应激,过量的ROS会加剧组织损伤并诱导DNA断裂,进而形成持续激活cGAS-STING通路的恶性循环。作为一种结构优化的天然多酚类衍生物,Thc本身具备卓越的抗氧化潜力,该制剂通过清除局部积聚的自由基,有效改善了皮损区的氧化微环境,与信号通路的抗炎作用形成协同增效机制^[33]。

综上所述,本研究开发的Thc@NE@gel作为天然多功能纳米平台,集抗炎、抗氧化与修复功效于一体,成功提升了天然产物Thc的生物利用度,并通过细胞和动物两个层面的系统研究,证实其在AD局部治疗中的良好潜力。该系统为治疗特应性皮炎及其他慢性炎症性皮肤病提供了低毒性、高生物利用度的替代方案。

参考文献:

- [1] SCHULER C F T, TSOI L C, BILLI A C, *et al.* Genetic and immunological pathogenesis of atopic dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(5):954—968.
- [2] CRIADO P R, MIOT H A, BUENO-FILHO R, *et al.* Update on the pathogenesis of atopic dermatitis [J]. *An Bras Dermatol*, 2024, 99(6):895—915.
- [3] LANGAN S M, IRVINE A D, WEIDINGER S. Atopic dermatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10247):345—360.
- [4] SIDBURY R, ALIKHAN A, BERCOVITCH L, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies[J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(1):e1—e20. 2022-11-15 [2025-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36641009/>.
- [5] LAI C S, HO C T, PAN M H. The cancer chemopreventive and therapeutic potential of tetrahydrocurcumin [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6):831.
- [6] ZHOU M, LI R, HUA H, *et al.* The role of tetrahydrocurcumin in disease prevention and treatment [J]. *Food Funct*, 2024, 15(13):6798—6824.
- [7] SAINI K, MODGILL N, SINGH K K, *et al.* Tetrahydrocurcumin lipid nanoparticle based gel promotes penetration into deeper skin layers and alleviates atopic dermatitis in 2,4-dinitrochlorobenzene (dncb) mouse model [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(4):636.
- [8] KAKKAR V, SAINI K, SINGH K K. Challenges of current treatment and exploring the future prospects of nanoformulations for treatment of atopic dermatitis [J]. *Pharmacol Rep*, 2023, 75(5):1066—1095.
- [9] ABDEL-MONEM R, EL-LEITHY E S, ALAA-ELDIN A A, *et al.* Curcumin/fusidic acid bitherapy loaded mixed micellar nanogel for acne vulgaris treatment: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(7):182.
- [10] SHEN S, QU X, LIU Y, *et al.* Evaluation of antioxidant activity and treatment of eczema by berberine hydrochloride-loaded liposomes-in-gel [J]. *Molecules*, 2024, 29(7):1566.
- [11] RADHAKRISHNAN J, KENNEDY B E, NOFTALL E B, *et al.* Recent advances in phytochemical-based topical applications for the management of eczema: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10):5375.
- [12] HUANG C, LI W, REN X, *et al.* The crucial roles and research advances of cgas-sting pathway in cutaneous disorders [J]. *Inflammation*, 2023, 46(4):1161—1176.
- [13] LIU Y, PU F. Updated roles of cGAS-STING signaling in autoimmune diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1254915. 2023-03-30 [2025-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37781360/>.
- [14] OH J H, KIM S H, KWON O K, *et al.* Purpurin suppresses atopic dermatitis via TNF- α /IFN- γ -induced inflammation in HaCaT cells [J/OL]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36:3946320221111135. 2022-11-11 [2026-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794850/>.
- [15] KIM H J, KIM S Y, BAE H J, *et al.* Anti-inflammatory effects of the LK5 herbal complex on LPS- and IL-4/IL-13-stimulated HaCaT cells and a DNCB-induced animal model of atopic dermatitis in BALB/c mice [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1):40.
- [16] SLOUF M, SKOUPY R, PAVLOVA E, *et al.* Powder nano-beam diffraction in scanning electron microscope: Fast and simple method for analysis of nanoparticle crystal structure [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(4):962.
- [17] AL-HABSI N A, AL-FARSI K A, MYINT M T Z, *et al.* effects of crystallization temperature on the characteristics of sugar crystals in date fruit syrup as measured by differential scanning calorimetry (dsc), polarized microscopy (plm), and X-ray diffraction (XRD) [J]. *J Food Sci Technol*, 2022, 59(7):2867—2874.
- [18] AKHTAR M F, IRSHAD M, ALI S, *et al.* Evaluation of biological potential of uv-spectrophotometric, sem, ftir, and eds observed punica granatum and plectranthus rugosus extract-coated silver nanoparticles: A comparative study [J]. *Microsc Res Tech*, 2024, 87

- (3):616—627.
- [19] YANG H, WANG Q, HUANG S, *et al.* Smart ph/redox dual – responsive nanogels for on – demand intracellular anticancer drug release [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(12):7729—7738.
- [20] RIEDL R, KÜHN A, RIETZ D, *et al.* establishment and characterization of mild atopic dermatitis in the dncb – induced mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12325.
- [21] GAO X, CHEN K, WANG H, *et al.* Homoyessotoxin alleviates inflammatory responses by regulating the TLR4/MyD88/NF κ B and Nrf2/HO – 1 pathways [J/OL]. *Life Sci*, 2025, 379: 123858. 2024 – 12 – 20 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40669807/>.
- [22] HUANBO C, HUI H U, DAIHUA S, *et al.* Anti – inflammatory, anti – tussive effects and toxicity evaluation of qingfei dayuan granules [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(6):1110—1117.
- [23] LIU T, LI S, YING S, *et al.* The IL – 23/IL – 17 pathway in inflammatory skin diseases: From bench to bedside[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11:594735. 2020 – 09 – 17 [2025 – 03 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281823/>.
- [24] BRUNNER P M, GUTTMAN – YASSKY E, LEUNG D Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad – spectrum and targeted therapies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4s):S65—S76.
- [25] CHEN L, LIU C, XIANG X, *et al.* miR – 155 promotes an inflammatory response in HaCaT cells via the IRF2BP2/KLF2/NF – κ B pathway in psoriasis [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(5).
- [26] AN J Y, KIM S Y, KIM H J, *et al.* Geraniin from the methanol extract of *Pilea mongolica* suppresses LPS – induced inflammatory responses by inhibiting IRAK4/MAPKs/NF – κ B/AP – 1 pathway in HaCaT cells [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112767. 2024 – 10 – 25 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39083922/>.
- [27] PILLAI – KASTOORI L, SCHUTZ – GESCHWENDER A R, HARFORD J A. A systematic approach to quantitative Western blot analysis[J/OL]. *Anal Biochem*, 2020, 593:113608. 2020 – 02 – 07 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007473/>.
- [28] HU Q, MA R, TANG X, *et al.* Self – assembled nanoparticles of curcuminoids and soluble dietary fibers: Characterization and mechanism [J/OL]. *LWT*, 2023, 173: 114375. 2023 – 1 – 15 [2026 – 01 – 10]. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.114375>.
- [29] LIU M, WEN J, SHARMA M. Solid lipid nanoparticles for topical drug delivery: Mechanisms, dosage form perspectives, and translational status [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(27): 3203—3217.
- [30] MARTEL B C, LOVATO P, B? UMER W, *et al.* Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies [J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90(3): 389—402.
- [31] WOBMA H, SHIN D S, CHOU J, *et al.* Dysregulation of the cGAS – STING pathway in monogenic autoinflammation and lupus [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 905109. 2022 – 3 – 27 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35693769/>.
- [32] BLANCO L P, KAPLAN M J. Metabolic alterations of the immune system in the pathogenesis of autoimmune diseases [J/OL]. *PLoS Biol*, 2023, 21(4): e3002084. 2023 – 04 – 25 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37098006/>.
- [33] BECK M A, FISCHER H, GRABNER L M, *et al.* DNA hypomethylation leads to cGAS – induced autoinflammation in the epidermis [J/OL]. *Embo j*, 2021, 40(22): e108234. 2021 – 11 – 15 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34586646/>. (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026 – 01 – 12)

· 科学文摘 ·

四氢姜黄素在疾病预防和治疗中的作用

引自:ZHOU M, *et al.* The role of tetrahydrocurcumin in disease prevention and treatment[J]. *Food Funct*, 2024, 15(13): 6798—6824.

近几十年来,源自草药或膳食来源的天然化合物在各种疾病的预防和治疗中发挥了重要作用,并引起了越来越多的关注。姜黄素是从姜黄根茎中提取的,广泛用作食品调味料和着色剂,已被证实具有很高的药理价值。然而,由于姜黄素的全身生物利用度较低,其药理应用受到限制。作为姜黄素的主要活性代谢物,四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin, THC)的生物利用度和稳定性均高于姜黄素。越来越多的证据证实,THC 具有广泛的生物活性,并对多种疾病具有显著的治疗效果。本文综述了 THC 在神经系统疾病、代谢综合征、癌症及炎症性疾病等不同疾病中的生物活性及治疗潜力的研究进展。THC 广泛的药理作用涉及对多种信号转导通路的调节,包括 MAPK、JAK/STAT、NF – κ B、Nrf2、PI3K/Akt/mTOR、AMPK 及 Wnt/ β – catenin 通路。此外,本文还探讨了 THC 的药代动力学、药物联合应用及毒理学,从而为 THC 的安全应用及其膳食补充剂和药物的开发提供了科学依据。