

载姜黄素形状记忆聚碳酸亚丙酯-聚乙二醇胃滞留给药系统的制备与评价

郑威, 宫革, 张紫薇, 周婉梅, 陈宁* (哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076)

摘要:目的 姜黄素(Cur)具有良好的抗胃癌活性,但因其水溶性差,碱性 pH 条件下易降解,限制其在临床上的应用。本课题通过制备载 Cur 形状记忆聚碳酸亚丙酯-聚乙二醇(PPC-PEG)新型胃滞留给药系统来提高 Cur 的体内生物利用度。方法 制备 Cur 环糊精包合物(Cur- β -CD)并负载到 PPC-PEG 复合薄膜上,制备出可形变展开型胃滞留给药系统(Cur- β -CD-PPC-PEG),并对其特性表征、体外人胃癌细胞(SGC-7901)增殖抑制分析和大鼠体内药动学分析等。结果 经环糊精包合后, Cur- β -CD 水溶性是 Cur 原料药的 35.85 倍。复合薄膜 PPC-PEG(7.5:2.5)在 37 °C 条件下的形变恢复率为 88.6%;将 Cur- β -CD 负载于 PPC-PEG 后, Cur 与复合薄膜为物理共混,负载后的 Cur 热稳定性良好;Cur 的载入对 PPC-PEG 载体的形状记忆性能产生一定的影响,但仍满足作为形变胃滞留剂型对形变恢复率的要求。Cur- β -CD-PPC-PEG 胃滞留给药系统体外释药 48 h 的累积释放率为 71.42%。Cur- β -CD-PPC-PEG 体外抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖效果良好,作用 48 h 的细胞增殖抑制率可达 86.64%。药动学结果表明, Cur- β -CD-PPC-PEG 药-时曲线下面积(AUC₀₋₂₄)和体内滞留时间(MRT₀₋₂₄)分别是 Cur 的 9.73 倍和 2.95 倍。结论 本研究成功制备出一种新型的基于形状记忆 PPC-PEG 复合膜的载 Cur- β -CD 胃滞留递药系统,该系统在 48 h 内具有良好的药物控释作用,药效时间长,生物利用度高。

关键词:姜黄素;包合物;形状记忆复合物;胃滞留给药系统;SGC-7901 细胞

doi:10.11669/cpj.2025.03.010 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)03-0272-12

Preparation and Evaluation of Curcumin-loaded PPC-PEG Shape Memory Gastroretentive Drug Delivery Systems

ZHENG Wei, GONG Ping, ZHANG Ziwei, ZHOU Wanmei, CHEN Ning* (School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a novel gastric retention drug delivery system incorporating curcumin(Cur), based on the shape memory polypropylene carbonate-polyethylene glycol (PPC-PEG), with the objective of enhancing the *in vivo* bioavailability of Cur. **METHODS** The curcumin-cyclodextrin inclusion complex (Cur- β -CD) was prepared and loaded onto the shape memory polypropylene carbonate-polyethylene glycol composite film (PPC-PEG) to create the expanded gastric retention drug delivery system (Cur- β -CD-PPC-PEG); multiple characterization, proliferation inhibition analysis of human gastric cancer cells (SGC-7901) *in vitro*, and pharmacokinetics analysis in rats were then performed. **RESULTS** After cyclodextrin inclusion, the water solubility of Cur- β -CD was 35.85 times higher than that of Cur. The deformation recovery rate of the composite film PPC-PEG(7.5:2.5) is 88.6% at 37 °C. The Cur was physically incorporated into the composite film of Cur- β -CD-PPC-PEG, and the loaded Cur exhibited excellent thermal stability. The loaded Cur has a certain effect on the shape memory performance of PPC-PEG; however, it still satisfies the requirement for deformation recovery rate as a deformable gastric retention formulation. The *in vitro* cumulative release rate of Cur- β -CD-PPC-PEG over a 48-hour period was determined to be 71.42%. The Cur- β -CD-PPC-PEG exhibits significant efficacy *in vitro* against the proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells, with a remarkable inhibitory rate of 86.64% observed after 48 h of treatment. The pharmacokinetic results showed that the area under the curve (AUC₀₋₂₄) and the retention time *in vivo* (MRT₀₋₂₄) of Cur- β -CD-PPC-PEG were 9.73 times and 2.95 times higher than those of Cur. **CONCLUSION** In this study, a novel shape memory gastric retention drug delivery system of Cur- β -CD-PPC-PEG is successfully prepared. The system exhibits a favorable drug controlled release effect within 48 h, characterized by rapid onset, prolonged duration of efficacy, and high bioavailability.

KEY WORDS: curcumin; inclusion complex; shape memory complex; gastric retention drug delivery system; SGC-7901 cell

基金项目:哈尔滨商业大学“青年科研创新人才”项目资助(2023-KYYWF-1037)

作者简介:郑威,男,博士,副教授 研究方向:新型胃滞留递药系统研究 * 通讯作者:陈宁,男,博士,研究员 研究方向:新型胃滞留递药系统研究 Tel:(0451)84866922

姜黄素(Cur)是从药用植物姜黄的根茎中提取的一种天然多酚^[1],具有良好的抗炎、抗氧化作用,常被用于消炎和治疗胃肠道疾病,如消化不良、腹胀、腹泻,胃溃疡和十二指肠溃疡等^[2-4]。近年来,相关研究表明 Cur 是一种极具前景的胃癌替代疗法^[4-6];Cur 发挥其抗肿瘤活性的方式主要是对肿瘤细胞产生诱导凋亡、控制生长、抑制转化与侵袭的作用,控制血管的形成,调节基因表达,对化学药物的增敏和逆转耐药性^[7-12]。然而 Cur 具有多酚类结构,导致其不易溶于水,在碱性条件下易降解,口服后体内吸收差,生物利用度低^[13],限制了 Cur 的应用范围。因此,亟须制备出一种新型的具备提高 Cur 水溶性和延长其在胃内滞留时间的递药系统;该系统的建立将为 Cur 的深度应用提供可行性解决方案。

胃滞留给药系统(gastro-retentive drug delivery system, GRDDS)常以高分子聚合物为材料进行制备,可延长药物在胃部的滞留时间,缓释长效,有效增加药物在胃肠道上端的吸收,提高水溶性差和肠内易降解药物的生物利用度^[14]。根据胃滞留机制的不同,GRDDS 可以分为漂浮型、黏附型和展开型等几大类^[15]。其中,漂浮型和黏附型在应用中均存在一定的不足之处,如漂浮型胃滞留给药制剂的漂浮性能需要依赖胃内容物的存在且受体位等影响易被提前排出体外,黏附型给药系统会对胃壁造成一定的损伤。相比较而言,展开型具有一定的优势,通过小体积经口服给药进入胃部,在胃中展开使其尺寸大于幽门,从而延长药物在胃内的滞留时间。

形状记忆聚合物(shape memory polymer, SMP)是一类新型智能高分子材料^[16],一般由固定相和可逆相组成^[17]。可逆相在外界刺激下相态转变成玻璃态或高弹态,分子链间阻碍减小,可在外力作用下变成临时形状;固定相多为物理或化学交联点,起到固定材料临时形状和记忆材料初始形状的作用。当形状记忆材料再次受到外界刺激时,固定相可使其恢复到原始形状。根据响应的外部刺激条件不同,SMP 可分为热响应、磁响应、光响应和 pH 响应等^[18-22]。优异的形状记忆性,生物降解性,良好的生物相容性,以及缓释释药性使其在生物医药领域中的应用日益增多,可拓展应用到胃滞留给药系统中^[23]。

本研究将 Cur- β -CD 包合物负载于聚碳酸亚丙酯(PPC)和聚乙二醇(PEG)共混形成的可展开型形状记忆性复合薄膜(PPC-PEG)上,构建一种新型的 GRDDS。首先,对 Cur- β -CD 包合物的包合率、溶解度和体外释放等进行测定;其次,通过显微观察 PPC-PEG 复合薄膜微观形态,并对其进行红外、热重和差示扫描量热分析,同时考察 PPC-PEG 载药前后的形状恢复性能和载药后的药物体外释放性能;然后,采用 3-(4,5-二甲基噻唑基-2)-2,5-二苯基四唑溴化物(MTT)分析载药 PPC-PEG 复合膜在体外对 SGC-7901 胃癌细胞的增殖抑制作用;最后,通过药代动力学实验评价基于 PPC-PEG 复合膜制备的新型 GRDDS 中 Cur 的生物利用度。Cur- β -CD-PPC-PEG 胃滞留给药系统的制备与评价流程图见图 1。

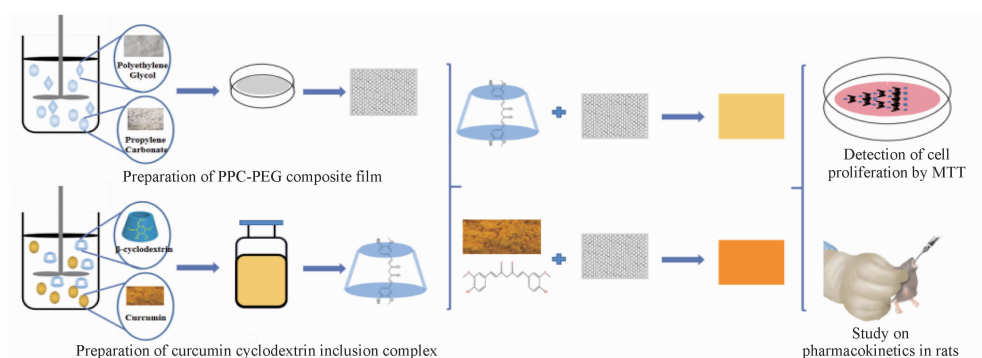


图 1 Cur- β -CD-PPC-PEG 胃滞留给药系统的制备与评价流程图

Fig. 1 Preparation and evaluation flowchart of Cur- β -CD-PPC-PEG gastric retention drug system

1 材料

1.1 仪器

WH220-HT 磁力搅拌器(德国 WIGGENS 公司);UV-7504 型紫外可见分光光度计(上海精密仪器仪表有限公司);AS3120A 超声波清洗器(天津奥

特赛恩斯仪器有限公司);ThermoST8R 热电高速冷冻离心机(美国赛默飞世尔科技公司);Rcz-6B3 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司);Vaco2-80 冷冻干燥机(德国 Zirbus 公司);FTIR-650 傅里叶变换红外光谱仪(天津港东科技发展有限

公司);DTG-60 差热/热重分析仪(日本 SHIMADZU 公司);VHX-900 光学显微镜(美国 Keyence 公司);JJ-1 型强磁力搅拌器(上海予申仪器有限公司);SHA-B 恒温水浴振荡器(常州金坛良友仪器有限公司);DSC-500L 差式扫描量热分析仪(上海准权仪器设备有限公司);MR-96A 酶标仪(深圳迈瑞生物医疗股份有限公司);高效液相色谱仪(美国 Dionex 公司)。

1.2 药品及试剂

Cur(批号 C400271,纯度 98%)、 β -环糊精(β -CD,批号 C104384)[Aladdin-阿拉丁试剂(上海)有限公司];聚乙二醇 6000(PEG6000)、聚碳酸亚丙酯(PPC)(长春应用化学研究所);杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)高糖培养基(武汉普诺赛生命科技有限公司);胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司);MTT(美国 Sigma 公司);甲醇为色谱纯;无水乙醇为分析纯;二甲基亚砜(DMSO,天津市博迪化工有限公司);胰蛋白酶双抗溶液(碧云天生物科技股份有限公司);PBS 溶液(武汉普诺赛生命科技有限公司)。

1.3 细胞及动物

人胃癌细胞株(SGC-7901,中科院上海细胞生物研究所);雄性 Wistar 大鼠,体质量范围 180~220 g[辽宁长生生物技术股份有限公司,生产许可证号:SYXK(辽)2020-001]。

2 方法与结果

2.1 Cur 含量测定方法的建立

2.1.1 检测波长的选择 精密称取 Cur 对照品,无水乙醇稀释定容后于 200~500 nm 波长下进行紫外扫描,结果表明 Cur 在 425 nm 处有最大吸收峰,且 β -CD 在此波长处无吸收,故选择 425 nm 作为检测波长。

2.1.2 标准曲线的建立 以无水乙醇为溶剂,分别配制 1.11, 2.22, 3.33, 4.44, 5.55, 6.66 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 Cur 标准液,于 425 nm 处测定其吸光度。以 Cur 质量浓度(ρ)为横坐标,对应吸光值(Y)为纵坐标,拟合的线性回归方程为 $Y = 0.0197\rho + 0.0066$ ($r^2 = 0.9997$),线性范围 1.11~6.66 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2 Cur- β -CD 包合物的制备与表征

2.2.1 冷冻干燥法制备 Cur- β -CD 精密称取 β -CD 800 mg, Cur 240 mg(物质的量比 1:1);分别用 160 mL 去离子水和 10 mL 乙醇溶解。将 β -CD 溶液置于磁力搅拌器上以 400 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速搅拌至充分溶解,将

Cur 乙醇溶液缓慢滴加其中进行包合,在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 12 h,混悬液以 1 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,收集上清液;在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中预冻 12 h 后,采用冷冻干燥机冻干 24 h,获得 Cur- β -CD 包合物冻干粉末。

2.2.2 包合率的测定 准确称取 3 组不同批次制备得到的 Cur- β -CD 包合物冻干品适量,置于 100 mL 棕色量瓶中,加入无水乙醇溶解并定容。以无水乙醇为空白,在 425 nm 处测定包合物的吸光度,根据回归方程计算该包合物中 Cur 的含量,根据公式 1 计算包合率。

$$\text{包合率}(\%) = \frac{\text{包合物中 Cur 的量}}{\text{制备包合物时 Cur 的加入量}} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

通过对 3 组不同批次的 Cur- β -CD 包合率进行测定和计算,以物质的量比 1:1 投料制备的 Cur- β -CD 包合率为 $(47.3 \pm 3.7)\%$ 。

2.2.3 包合常数的测定 分别配制 β -CD 浓度为 40、80、120、160 和 200 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,并分别加入过量的 Cur,搅拌 24 h 使其溶解达到平衡状态,取溶液 1 mL 过滤并用乙醇稀释,在 425 nm 下测定紫外吸光度,计算 Cur 浓度。以 β -CD 浓度(X)为横坐标, Cur 浓度(Y)为纵坐标,绘制相溶解度曲线(图 2),结果为 $Y = 0.0014X + 0.0024$ ($r^2 = 0.9986$),药物与 β -CD 的相溶解度图可分为 A 型和 B 型,其中 A 型表示生成可溶性包合物,该曲线 Cur 溶解度随着 β -CD 浓度增加而线性升高,为 A_1 型,表明 Cur- β -CD 是由 Cur 与 β -CD 按 1:1 比例结合所得的可溶性包合物。根据 Higuchi 理论^[24],利用相溶解度法计算出的包合常数 K 越高,包合物越稳定。本研究制备的包合物的包合常数 $K = 582.52 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$,包合平衡常数较大,表明制备的包合物较稳定。

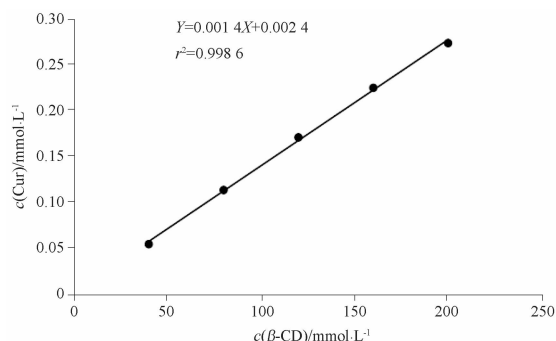


图2 姜黄素(Cur)在不同浓度 β 环糊精(β -CD)溶液中的相溶解度图

Fig. 2 Phase solubility diagram of Cur in solutions with different β -CD concentrations

内累积释放率仅为 21.96%, 而 Cur- β -CD 在 10 min 时累积释放率已达到 83.25%, 60 min 时可达 85.19%, 是 Cur 累积释放率的 4 倍, 该结果表明经 β -CD 包合后, Cur 的释放速率和程度显著提高。

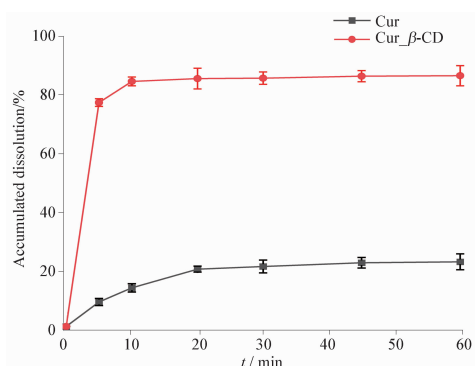


图 4 Cur 和 Cur- β -CD 包合物在 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠 (SDS) 模拟胃液中的药物释放曲线。 $n=6, \bar{x} \pm s$

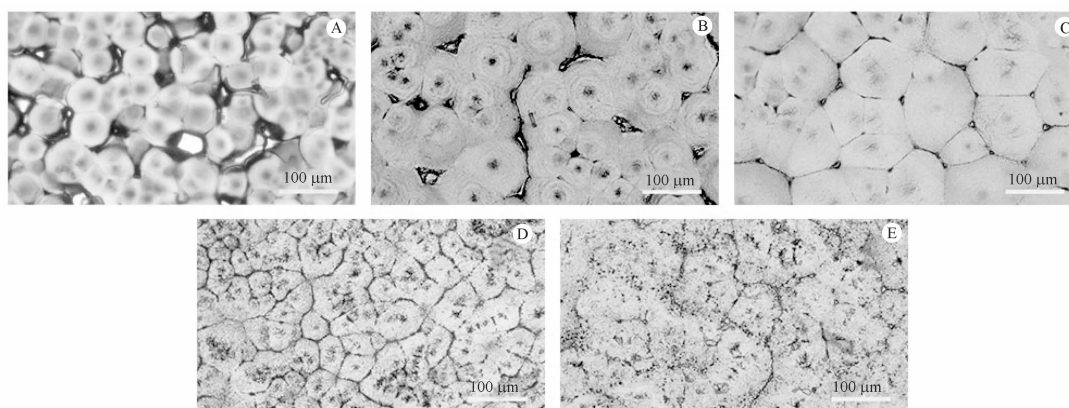
Fig. 4 Drug release curve of Cur and Cur- β -CD inclusion complexes in $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDS simulated gastric fluid. $n=6, \bar{x} \pm s$

2.3 形状记忆 PPC-PEG 薄膜的制备和表征

2.3.1 溶液共混法制备 PPC-PEG 薄膜 将 PPC

和 PEG6000 共 10 g 按照 9.5:0.5、8.5:1.5、7.5:2.5、6.5:3.5 和 5.5:4.5 的不同比例共混, 加入 40 mL 二氯甲烷匀速搅拌 3 h 后倒入玻璃表面皿中 (5 mm 厚), 挥干溶剂后得到不同配比的 PPC-PEG 复合薄膜。

2.3.2 显微观察 PPC-PEG 薄膜微观形态 使用 VHX-900 光学显微镜观察不同配比的 PPC-PEG 复合膜的表面, 在 200 倍的放大倍数下获得了不同配比的形状记忆 PPC-PEG 复合膜的表面照片。结果见图 5, 共混后 PPC 形成“细胞状”小单元, PEG 分布于其四周; 当 PEG 添加量为 5% (图 5A) 和 15% (图 5B) 时, 因 PEG 含量较少无法完全填充, 结构不够紧密; 当 PEG 添加量为 25% (图 5C) 时, PEG 较为均匀地填充在 PPC 小单元的周围, 结构致密均匀; 当 PEG 添加比例为 35% (图 5D) 和 45% (图 5E) 时, PEG 同时存在于 PPC 周围及表面, 材料表面变粗糙。形状记忆 PPC-PEG 复合薄膜中 PEG 为固定相, 为 PPC 提供交联点, 二者共混后结构是否均一紧密会影响复合薄膜的形状记忆性能。从外观上来看, 当 PPC 和 PEG 共混比例为 7.5:2.5 时, 二者相容性更好, 结构紧密均一。



A-9.5:0.5; B-8.5:1.5; C-7.5:2.5; D-6.5:3.5; E-5.5:4.5。

A-9.5:0.5; B-8.5:1.5; C-7.5:2.5; D-6.5:3.5; E-5.5:4.5。

图 5 不同配比的聚碳酸亚丙酯-聚乙二醇 (PPC-PEG) 复合薄膜微观形貌 ($\times 200$)

Fig. 5 Microscopic morphology of PPC-PEG composite films with different ratios ($\times 200$)

2.3.3 傅里叶红外光谱分析 将不同比例共混的 PPC-PEG 复合薄膜加入适量溴化钾压片, 采用傅里叶红外光谱仪在 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ 进行测定, 分辨率为 2 cm^{-1} 扫描 16 次。结果见图 6A, 5 种共混比例的复合薄膜的吸收峰位置和峰形基本相似; 1748 cm^{-1} 、 1073 cm^{-1} 和 788 cm^{-1} 处为 PPC 的特征吸收峰; 961 cm^{-1} 和 842 cm^{-1} 处为 PEG 的特征吸收峰; PPC-PEG 复合薄膜仅表现出 PPC 与 PEG 特征峰的叠加, 无

新峰出现, 表明 PPC-PEG 复合薄膜仅是物理共混。

2.3.4 热重分析 分别取不同比例共混的 PPC-PEG 复合薄膜进行热重分析, 以 Al_2O_3 为参比, 升温速度为 $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, 氮气流速为 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 扫描范围为 $30 \sim 600 \text{ }^\circ\text{C}$, 取样量为 5 mg, 记录热重曲线, 结果见图 6B。5 种不同比例复合薄膜仅在 $200 \sim 400 \text{ }^\circ\text{C}$ 存在一个由 PPC 及 PEG6000 主链分解引起的热分解过程, 各复合薄膜热分解温度均超过

200 °C, 在 400 °C 附近均能分解完全, 说明其热稳定性良好。

2.3.5 差示扫描量热分析 分别取不同比例共混的 PPC-PEG 复合薄膜进行 DSC 热分析, 以 Al₂O₃ 为参比, 升温速度为 10 °C · min⁻¹, 氮气流速为 20 mL · min⁻¹ 扫描范围为 0 ~ 200 °C, 取样量为 5 mg, 分别记录二次升温曲线。结果见图 6C 和表 1, 测量温度范围内 PPC 只在 32.1 °C 有 1 个玻璃化转变温度 (*T_g*); PEG6000 仅在 58.1 °C 有 1 个熔融峰 (*T_m*)。5 种不同配比的薄膜中, 同时出现了 *T_g* 和 *T_m* 峰, 复合薄膜的 *T_g* 随 PEG 比例增加而增大, 趋近 37 °C, 表明共混物中 PPC 链段的迁移受 PEG6000 晶体的限制。在 5 种不同配比的形状记忆复合膜中, *T_g* 较低的 PPC 做临时相, 当温度达到其玻璃化转变温度以上时, 相态改变, 可在外力作用下

发生形变; *T_m* 相对较高的 PEG 仍以结晶的形式存在, 作为交联点在形状记忆聚合物中作固定相, 起到固定永久形状的作用^[16]。

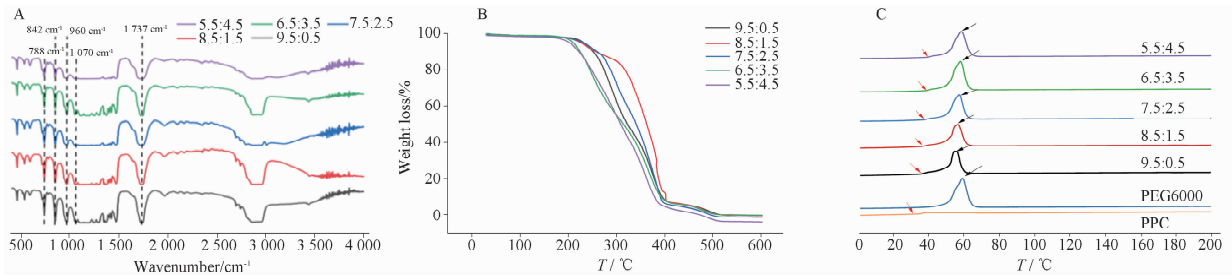
表 1 不同配比的 PPC-PEG 复合薄膜的热性能参数

Tab. 1 Thermal performance parameters of PPC-PEG composite films with different ratios

Sample name	Material proportion	<i>T_g</i> /°C	<i>T_m</i> /°C
PPC	-	32.1	-
PEG6000	-	-	58.1
PPC-PEG	9:0.5	34.3	55.3
PPC-PEG	8.5:1.5	35.2	55.4
PPC-PEG	7.5:2.5	36.1	56.3
PPC-PEG	6.5:3.5	37.2	57.5
PPC-PEG	5.5:4.5	37.8	57.8

注: - - 无。

Note: - - the absence of a value.



A - 傅里叶变换红外光谱; B - 热重曲线; C - 差示扫描量热曲线。

A - FT-IR; B - thermogravimetric curves; C - differential-scanning calorimetry curves.

图 6 不同配比的形状记忆 PPC-PEG 复合薄膜的表征图谱

Fig. 6 Characterization spectra of shape memory PPC-PEG composite films with different ratios

2.3.6 PPC-PEG 薄膜形状记忆性能考查 基于 PPC-PEG 制备的新型胃滞留给药系统应满足口服给药进入胃部后快速展开至尺寸大于胃幽门口径, 以便阻止其通过幽门进入肠道。本研究将复合薄膜裁剪成 8.4 mm × 10 mm 大小的尺寸, 置于 45 °C 恒温水槽中 1 min, 沿着宽边的方向将其卷成直径为 3 mm 的薄膜卷, 保持外力不变将其转置于冰水中冷却得到临时形状; 后再将其置于 37 °C 的恒温水槽中观察并记录各薄膜 2 min 后的展开直径, 按公式 2 计算形状恢复率。

$$\text{形状恢复率}(\%) = \frac{\text{展开后直径}(\text{mm})}{\text{展开前直径}(\text{mm})} \times 100\% \quad \text{公式(2)}$$

实验结果见表 2, 随着 PEG 含量的增加复合薄膜的形状恢复率先增大后减小, 当 PPC 和 PEG 共混配比为 7.5:2.5 时, 记忆性能最佳, 恢复率达 88.6%; 恢复后薄膜卷直径为 (8.86 ± 0.56) mm, 可以在大鼠体内发挥良好的胃滞留效果。

表 2 PPC-PEG 复合薄膜形状恢复后的膜卷直径和形状恢复率。n = 3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 2 The roll diameter and shape recovery rate of PPC-PEG composite films after shape recovery. n = 3, $\bar{x} \pm s$

Material ratio (PPC: PEG)	Film roll diameter after shape recovery/mm	Shape recovery rate/%
9.5:0.5	6.42 ± 0.42	64.2
8.5:1.5	6.96 ± 0.34	69.6
7.5:2.5	8.86 ± 0.56	88.6
6.5:3.5	5.32 ± 0.34	53.2
5.5:4.5	2.74 ± 0.22	27.4

2.4 载药形状记忆 PPC-PEG 胃滞留给药系统的制备和表征

2.4.1 载药薄膜的制备 将 PPC 和 PEG 按最佳性能比 7.5:2.5 共混, 加入二氯甲烷匀速搅拌 2.5 h, 再加入一定量的 Cur 或 Cur-β-CD 包合物使最终载药量为总质量的 10%; 继续搅拌 30 min 后将混合液

倒入玻璃表面皿中,挥干溶剂后获得 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 载药复合薄膜。

2.4.2 红外光谱分析 为鉴别 PPC-PEG 负载 Cur 或 Cur_β-CD 后药物和薄膜间是否会相互影响,用锉子将 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 载药复合薄膜磨成细粉,分别与 KBr 混合后压片,采用傅里叶红外光谱仪在 4 000 ~ 400 cm⁻¹ 进行测定,分辨率为 2 cm⁻¹,扫描 16 次。结果见图 7A, Cur_PPC-PEG 的特征吸收峰是 Cur 和 PPC-PEG 吸收峰的叠加,没有发生峰位置的偏移且无新峰出现,表明 PPC-PEG 对 Cur 进行负载仅为物理共混,没有改变 Cur 的性质;同样, Cur_β-CD_PPC-PEG 的特征吸收峰是 Cur_β-CD 和 PPC-PEG 特征吸收峰的叠加,没有发生峰位置的偏移且无新峰出现,表明 PPC-PEG 对 Cur_β-CD 进行负载也仅为物理共混,没有改变 Cur 的性质。综上, Cur 和薄膜间没有形成相互影响。

2.4.3 热重分析 热重曲线体现出高分子材料的热分解速率,从而反映材料的热稳定性。良好的载药材料要具备提高药物热稳定性的能力。分别取适量 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 载药复合薄膜进行热重分析,以 Al₂O₃ 为参比,升温速度为 10 °C · min⁻¹,氮气流速为 30 mL · min⁻¹,扫描范围为 30 ~ 600 °C,取样量为 5 mg,分别记录热重图谱。

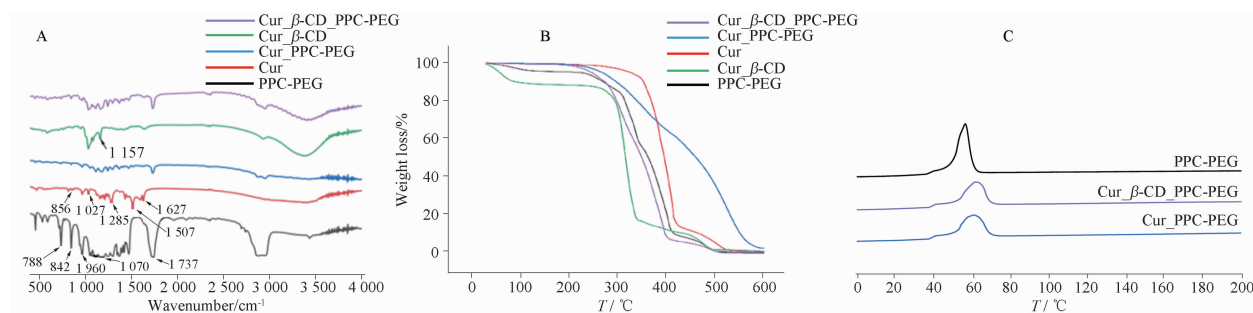
结果见图 7B,在 200 ~ 400 °C,经 PPC-PEG 负载的 Cur 起始热分解温度(380 °C)明显高于游离 Cur 的热分解温度(275 °C),表明 PPC-PEG 的负载可以提高 Cur 的热稳定性。在 280 ~ 400 °C, Cur_β-CD_PPC-PEG 与 Cur_β-CD 相比降解速率明显减慢,表明 PPC-PEG 的负载可以提高 Cur_β-CD 稳定性。Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 的起始热分解温度均超过 200 °C,表明薄膜热稳定性良好。

2.4.4 差示扫描量热分析 分别取 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 载药复合薄膜进行 DSC 分析,以 Al₂O₃ 为参比,升温速度为 10 °C · min⁻¹,氮气流速为 20 mL · min⁻¹,扫描范围为 0 ~ 200 °C,取样量为 5 mg,记录二次升温曲线。结果见表 3 和图 7C,载药后二者的 T_g 和 T_m 值相对于空白 PPC-PEG 均有所升高,同时 T_m 峰变宽,表明药物的载入会限制 PPC 链间的移动,对 PPC-PEG 载体的形状记忆性能产生影响。

表 3 载药 PPC-PEG 复合薄膜的热性能参数

Tab. 3 Thermal performance parameters of drug-loaded PPC-PEG composite films

Material	T _g /°C	T _m /°C
PPC-PEG	36.1	56.3
Cur_PPC-PEG	37.3	60.8
Cur_β-CD_PPC-PEG	37.6	62.2



A - 傅里叶变换红外光谱; B - 热重曲线; C - 差示扫描量热曲线。

A - FT-IR; B - thermogravimetric curves; C - differential-scanning calorimetry curves.

图 7 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 载药复合薄膜的表征图谱

Fig. 7 Characterization spectra of Cur-PPC-PEG and Cur_β-CD-PPC-PEG drug loaded composite films

2.4.5 载药 PPC-PEG 复合薄膜形状记忆性能分析 将载药复合薄膜置于 37 °C 模拟胃液中,观察其在 2 min 内的形状恢复率,结果见表 4,与未载药 PPC-PEG 薄膜相比, Cur 和 Cur_β-CD 的加入会影响 PPC-PEG 复合薄膜的形状记忆性能,使形状恢复率降低。由后续的大鼠体内的血浆药动力学研究结果和解剖实验结果可知,即使载药后记忆材料形状恢复率降低,但制剂仍能在大鼠体内有效发

挥胃滞留效果并持续释药。

表 4 载药 PPC-PEG 复合薄膜的形状恢复率。n = 3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 4 Shape recovery rate of drug-loaded PPC-PEG composite films. n = 3, $\bar{x} \pm s$

Material	Film roll diameter after shape recovery/mm	Shape recovery rate/%
Cur_PPC-PEG	7.06 ± 0.54	70.6
Cur_β-CD_PPC-PEG	6.54 ± 0.48	65.4

2.4.6 载药 PPC-PEG 复合薄膜体外释药性能分析

在恒温振荡器中研究载药 PPC-PEG 复合薄膜的 Cur 释放特性。将干燥的 Cur_PPC-PEG 复合薄膜 (2 cm × 2 cm) 和 Cur_β-CD_PPC-PEG 复合薄膜 (2 cm × 2 cm) 称重并计算出 Cur 含量, 分别置于 1% SDS 模拟胃液中, 于 (37 ± 0.5) °C 下恒温振荡, 转速 100 r · min⁻¹, 分别于 0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 h 取样 3 mL, 同时补加同温等量介质, 平行 6 组, 425 nm 的波长下测定紫外吸光度 A, 计算 Cur 含量。按公式 3 计算累积释放度:

$$Er = \frac{Ve \sum_{i=1}^{n-1} Ci + V_0 Cn}{m} \quad \text{公式(3)}$$

式中, Er 为累积释放度, Ve 为每次取样体积, n 为取样次数, Ci 为第 i 次取样时的药物浓度, V_0 为释放介质初始体积, Cn 为第 n 次取样时的药物浓度, m 为复合薄膜中药物的初始含量。

以释放时间 t 为横坐标, 累积释放度 $Q\%$ 为纵坐标绘制释放曲线 (图 8)。在 1% SDS 模拟胃液中, Cur_PPC-PEG 与 Cur_β-CD-PPC-PEG 载药复合薄膜均具有缓释性能, 48 h 内的累计释放率分别为

31.44% 和 71.42%。

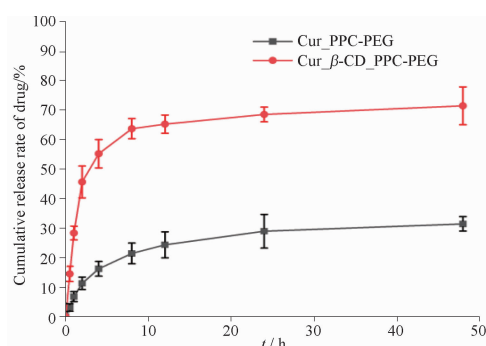


图 8 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD-PPC-PEG 的体外释放曲线。n = 6, $\bar{x} \pm s$

Fig. 8 *In vitro* drug release of Cur_PPC-PEG and Cur_β-CD-PPC-PEG. n = 6, $\bar{x} \pm s$

应用 origin 软件对 Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD-PPC-PEG 的体外释放数据进行拟合分析。结果见表 5, Cur 从 Cur_PPC-PEG 或 Cur_β-CD-PPC-PEG 中的释放可拟合为一级速率过程, 形状记忆复合膜中的 Cur 可缓慢、持续释放。

表 5 载 Cur 形状记忆复合膜的体外释放拟合结果

Tab. 5 Fitting results of the *in vitro* release of Cur loaded Shape memory composite film

Model	Equation	r
Cur_PPC-PEG	Zero-order release	0.628 93
	First-order release	0.971 53
	Higuchi equation	0.856 47
Cur_β-CD-PPC-PEG	Zero-order release	0.778 7
	First-order release	0.942 0
	Higuchi equation	0.847 0

2.5 MTT 实验

实验分组: Cur 原料药组、Cur_β-CD 组、PPC-PEG 薄膜组、Cur_PPC-PEG 薄膜组、Cur_β-CD_PPC-PEG 薄膜组、空白组和对照组。细胞接种: 取对数生长期的 SGC-7901 细胞制成细胞悬液, 调整细胞浓度为每毫升 5×10^3 个; 细胞接种到 96 孔板中, 每孔接种 200 μL 细胞悬液, 每组 6 个重复 (空白组不接种细胞)。接种后将细胞放回培养箱中继续培养待细胞贴壁。

首先应用 MTT 法检测 PPC-PEG 薄膜对胃癌 SGC-7901 细胞的毒性作用。将 PPC-PEG 薄膜置于 6 孔板中, 加入含 10% 胎牛血清和 1.2% 双抗溶液的 DMEM 高糖培养基浸提 24 h, 制备成 100% 浓度的材料浸提液, 分别稀释至 50%、25%、12.5% 和 6.25% 浓度。接种的细胞贴壁后将 96 孔板中的培养基弃掉, 用稀释前后的 PPC-PEG 浸提液培养

SGC-7901 细胞 12、24 或 48 h, 进行细胞毒性试验。结果见图 9, 不同浓度的 PPC-PEG 浸提液对细胞分别培养 12、24 或 48 h 后, SGC-7901 细胞存活率均在 95% 以上, 表明未载药 PPC-PEG 薄膜对 SGC-7901 细胞无毒性。

其次考察原料药和各载药组对 SGC-7901 细胞的抑制作用。将适量二甲基亚砜加入到 DMEM 高糖培养液中作为浸提液, 向浸提液中分别添加一定质量的 Cur、Cur_β-CD、Cur_PPC-PEG 和 Cur_β-CD-PPC-PEG 浸提 24 h, 按照 Cur 计各组浓度梯度为 5、10、20、40 和 80 μmol · L⁻¹。用上述浓度的各组浸提液培养 SGC-7901 细胞 12、24 或 48 h。同时设置空白组和对照组, 用酶标仪在 490 nm 处测定 OD 值, 按照公式 4 ~ 5 计算 SGC-7901 细胞的存活率和抑制率; 通过 Graphpad prism 9 拟合计算半数抑制浓度 IC₅₀。

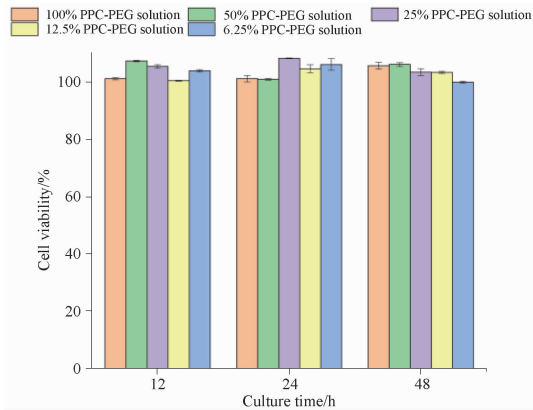


图9 非载药 PPC-PEG 复合膜浸提液对 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用。 $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 9 Inhibitory effects of non-drug loaded PPC-PEG composite film extracts on SGC-7901 cell proliferation. $n = 6, \bar{x} \pm s$

$$\text{细胞存活率}(\%) = \frac{(\text{OD}_{\text{给药组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}})}{(\text{OD}_{\text{正常对照组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}})} \times 100\% \quad \text{公式(4)}$$

$$\text{细胞抑制率}(\%) = \left[1 - \frac{(\text{OD}_{\text{给药组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}})}{(\text{OD}_{\text{正常对照组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}})} \right] \times 100\% \quad \text{公式(5)}$$

4 种制剂对 SGC-7901 细胞的增殖均产生了显著的抑制作用,且具有浓度依赖性和时间依赖性,4 组药物的细胞抑制率均随药物的浓度及培养时间的增加而增大(图 10)。其中,按照 Cur 计,80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cur_β-CD 作用 48 h 后可以抑制 88.84% 以上的 SGC-7901 胃癌细胞,Cur_β-CD-PPC-PEG 载药薄膜的

细胞增殖抑制率次之,在相同载药浓度与时间下可以抑制 86.64% 的 SGC-7901 细胞增殖。

由表 6 可知,在给药 12 h 后,4 种制剂对 SGC-7901 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 相差不大,但随着给药时间延长至 24 h 和 48 h,4 种制剂的 IC_{50} 值差异显著。Cur_β-CD 组和 Cur_β-CD-PPC-PEG 组对 SGC-7901 细胞作用 24 和 48 h 的 IC_{50} 值明显小于 Cur 组和 Cur-PPC-PEG 组,说明制备为包合物后药物对细胞的抑制作用更强,这可能与包合物在较长时间范围内保持 Cur 的稳定性有关^[25],Cur 从包合物中缓慢地释放持续发挥细胞毒性作用。虽然 Cur_β-CD-PPC-PEG 载药薄膜的浸提液对 SGC-7901 的抑制作用稍逊色于 Cur_β-CD,但 Cur_β-CD-PPC-PEG 载药薄膜具有形变性能,在胃中展开后可实现胃滞留的效果,因此 Cur_β-CD-PPC-PEG 载药薄膜作为新型胃癌抑制剂更具优势。

表 6 4 种制剂对 SGC-7901 细胞的增殖抑制活性的半数抑制浓度 (IC_{50}) 值。 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, n = 6, \bar{x} \pm s$

Tab. 6 IC_{50} values for the proliferative inhibitory activity of four prepared formulations. $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, n = 6, \bar{x} \pm s$

Formulations	$\text{IC}_{50}(12 \text{ h})$ $/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50}(24 \text{ h})$ $/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50}(48 \text{ h})$ $/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
Cur	19.53 ± 0.32	17.70 ± 0.46	16.85 ± 0.33
Cur_β-CD	19.42 ± 0.37	16.17 ± 0.41	13.60 ± 0.25
Cur-PPC-PEG	19.64 ± 0.34	18.24 ± 0.24	17.58 ± 0.57
Cur_β-CD-PPC-PEG	19.93 ± 0.88	16.48 ± 0.69	14.40 ± 0.31

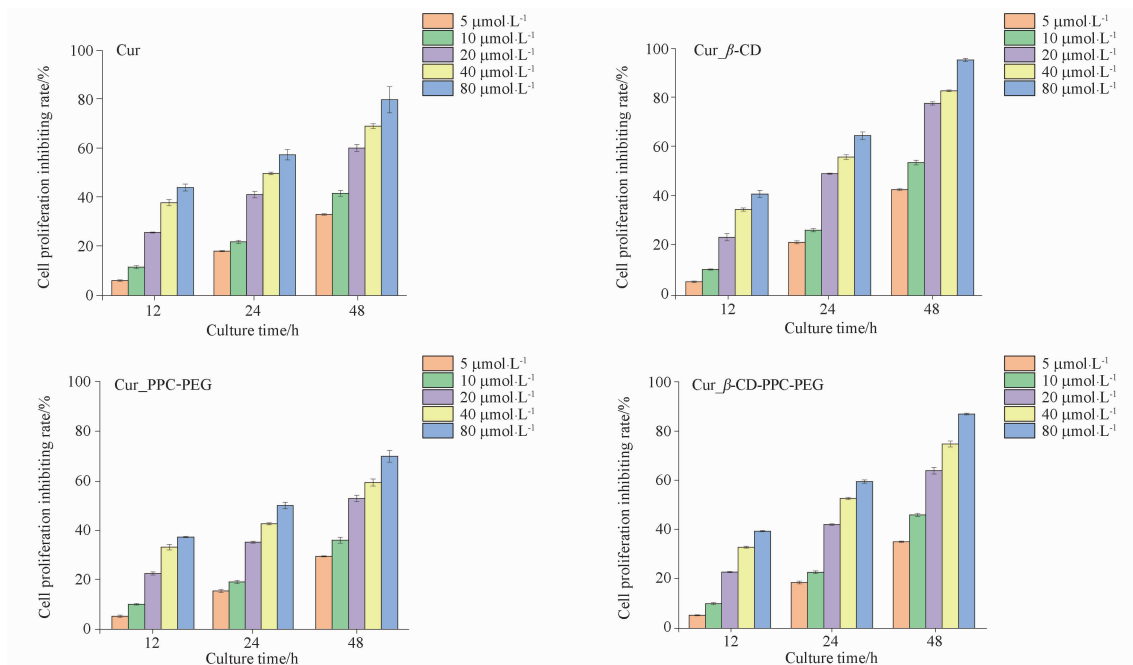


图 10 4 种制剂对 SGC-7901 细胞增殖的抑制。 $n = 6, \bar{x} \pm s$

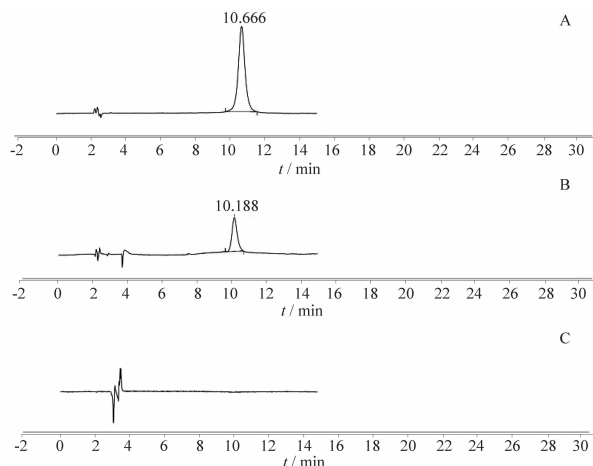
Fig. 10 Inhibitory effects of four prepared formulations on the proliferation of SGC-7901 cells. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.6 Cur 体内分析方法的建立

2.6.1 色谱条件 高效液相色谱仪; 色谱柱: Kromasil C₁₈ 色谱柱; 流动相: 甲醇-体积分数 1% 磷酸(72:28), 柱温: 25 °C; 流速为 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 425 nm; 进样量 20 μL。

2.6.2 血液样品处理 精密吸取血浆 100 μL 于 2 mL 的离心管, 加入 0.5 mL 乙酸乙酯, 涡旋混匀 3 min 后以 3 000 r · min⁻¹ 的转速离心 10 min, 取上层乙酸乙酯, 重复 3 次, 合并 3 次上层乙酸乙酯层, 于 40 °C 的水浴锅中挥干后, 用 100 μL 的流动相复溶, 涡旋 3 min, 以 5 000 r · min⁻¹ 的转速离心 10 min, 备用。

2.6.3 专属性实验 分别取大鼠空白血浆、空白血浆加 Cur 对照品、大鼠灌胃给药后的血浆, 按“2.6.2”项下方法处理血浆样品, 按“2.6.1”项下条件进样分析。结果见图 11, Cur 的保留时间为 10 min, 且血浆中的内源性物质对 Cur 的测定不产生干扰, 表明此方法专属性良好。



A - 空白血浆 + 标准品; B - 血浆样品; C - 空白血浆。

A - blank plasma + reference substance; B - plasma sample; C - blank plasma.

图 11 样品专属性考察 HPLC 色谱图

Fig. 11 HPLC chromatograms of samples for specificity

2.7 Cur-β-CD-PPC-PEG 在大鼠体内的血浆药动学研究

将体质量(200 ± 20) g 的 SPF 级雄性 Wistar 大鼠随机分为 3 组(n = 6)。给药前 12 h 禁食不禁水, 实验期间自由饮水。分别灌胃给予 Cur 原料药混悬液、Cur-β-CD 包合物混悬液和 Cur-β-CD-PPC-PEG 载药薄膜, 给药剂量为按照 Cur 计 50 mg · kg⁻¹。Cur 和 Cur-β-CD 包合物混悬液组: 用蒸馏水配制浓度为 5 mg · mL⁻¹ 的 Cur 和 Cur-β-CD 包合物口服制剂; Cur-β-CD-PPC-PEG 载药薄膜组: 按照

“2.3.6”项下方法对薄膜进行处理后用镊子送至大鼠胃中。于给药后 5、10、15、30、45 min、1、2、4、6、8、10、12 和 24 h 经大鼠眼眶取血约 0.3 mL, 置于 1.5 mL 肝素化离心管中, 离心 10 min, 转速 5 000 r · min⁻¹, 用 HPLC 法分析上清液, 记录相应的峰面积, 根据线性回归方程 $Y = 0.8596X + 0.0017$ ($r^2 = 0.9991$) 计算 Cur 浓度。采用 DAS2.0 药动学软件中的非房室模型对主要药动学参数进行计算, 即药时曲线下面积(AUC)、平均滞留时间(MRT)、达峰时间(t_{max})和达峰浓度(ρ_{max})。

大鼠灌胃给药后血药浓度-时间曲线见图 12, 主要药动学参数结果见表 7。与原料药相比, Cur-β-CD 包合物 t_{max} 缩短, ρ_{max} 、AUC₀₋₂₄ 分别增加至 4.10 倍和 3.03 倍, 表明药物经包合后生物利用度显著提高。与 Cur-β-CD 相比, Cur-β-CD-PPC-PEG 的 t_{max} 由 0.19 h 延长至 6 h, AUC₀₋₂₄ 和 MRT₀₋₂₄ 分别增加至 3.21 倍和 2.77 倍, 表明经 PPC-PEG 负载后, Cur 在血液中的半衰期和体内滞留时间显著延长, 在大鼠体内的生物利用度进一步显著提高, 药物稳定性增强。经环糊精包合改性和 PPC-PEG 负载的 Cur-β-CD-PPC-PEG 药代动力学参数最佳, 在 6 h 可达到最大吸收浓度, ρ_{max} 为 0.41 mg · L⁻¹, AUC₀₋₂₄ 为 2.91 mg · L⁻¹ · h, MRT₀₋₂₄ 为 6.99 h, 分别是 Cur 原料药 ρ_{max} 、AUC₀₋₂₄ 和 MRT₀₋₂₄ 的 2.16、9.73 和 2.95 倍, 表明 Cur-β-CD-PPC-PEG 胃滞留给药系统可延长药物在体内的滞留时间, 在生物体内维持相对稳定的血药浓度, 从而提高 Cur 的生物利用度。

表 7 大鼠灌胃给药后血浆药代动力学参数。n = 6, $\bar{x} \pm s$

Tab. 7 Pharmacokinetic parameters in rat plasma after gavage administration. n = 6, $\bar{x} \pm s$

Parameter	Cur	Cur-β-CD	Cur-β-CD-PPC-PEG
$\rho_{max}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.19 ± 0.02	0.78 ± 0.04	0.41 ± 0.03
t_{max}/h	0.33 ± 0.07	0.19 ± 0.05	6.00 ± 2.32
AUC ₀₋₂₄ /mg · h · L ⁻¹	0.30 ± 0.03	0.91 ± 0.14	2.92 ± 0.54
AUC _{0-∞} /mg · h · L ⁻¹	0.91 ± 0.18	1.52 ± 0.22	2.92 ± 0.75
MRT ₀₋₂₄ /h	2.37 ± 0.24	2.52 ± 0.09	6.99 ± 0.84
MRT _{0-∞} /h	17.14 ± 3.16	16.98 ± 1.63	7.86 ± 1.56

3 讨论

本研究以提高 Cur 口服生物利用度为目的, 制备了一种基于形状记忆复合物的展开型胃滞留给药系统。该系统可在 37 °C 条件下改变制剂尺寸, 使其大于胃幽门, 从而实现胃内滞留的效果, 丰富了胃

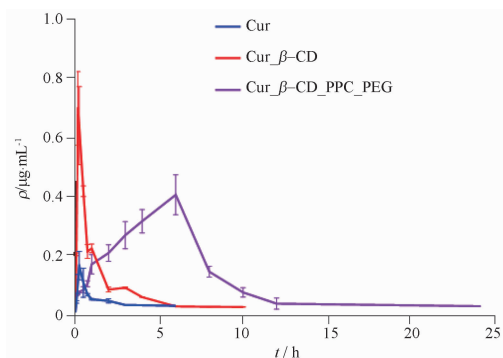


图 12 Cur、Cur β -CD 和 Cur β -CD_PPC-PEG(7.5:2.5) 在大鼠体内的血药浓度-时间曲线。 $n=6, \bar{x} \pm s$

Fig. 12 Drug-time curves of Cur, Cur β -CD and Cur β -CD_PPC-PEG(7.5:2.5) in rats. $n=6, \bar{x} \pm s$

滞留给药系统的制备方法。据文献报道,人的胃幽门尺寸为 9 mm 左右^[26],当制剂最小两个维度的尺寸大于 12 mm 时可实现良好的胃滞留效果^[27-28]。

采用冷冻干燥法将水溶性较差的 Cur 与 β -CD 制成包合物,使 Cur 的溶解度提高了 35.85 倍。采用溶液共混法以 PPC 和 PEG 为材料制备形状记忆复合薄膜,其中 PPC 为临时相,PEG 为固定相,为 PPC 提供交联点,一方面限制其链间运动,另一方面为其形状恢复提供支持。PPC 和 PEG 的混合比例对复合薄膜的形状记忆性能影响较大,若薄膜中 PEG 含量较少则交联点不足,在形状恢复时不能提供足够的“动力”;若 PEG 含量较高,则 PPC 链间移动受到限制,形状恢复率降低。这与 Cheng 等^[29]的研究结果一致,将 PPC 与 PCL 熔融共混后,PPC 也是作为临时相来响应外界刺激而发生形变。本研究制备的 5 种不同 PPC 和 PEG 配比的复合膜中,PPC-PEG(7.5:2.5) 形状记忆性能最佳,大于或小于该比例均会导致形状恢复率降低。此外,以形状记忆材料作为药物传输系统,最让人担心的问题就是药物的负载会影响形状记忆性能^[30]。Cur 负载于 PPC-PEG 复合膜后形状恢复率降低,其原因可能是药物限制了可逆相的链间移动,这与 Ren 等^[31]的研究结果一致。虽然药物的存在影响了 Cur β -CD_PPC-PEG 复合膜形状记忆恢复率,但其受热诱导展开后仍能发挥胃滞留效果。

胃癌细胞体外增殖抑制实验结果表明, Cur β -CD_PPC-PEG 对胃癌细胞的抑制作用较强,且存在时间依赖性和浓度依赖性;载药浓度为 80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cur β -CD_PPC-PEG 作用 48 h 可以杀死 86.64% 的 SGC-7901 细胞。药物体外释放结果表明 Cur β -CD_PPC-PEG 的释放符合一级速

率释药,具有良好的缓释效果。Cur β -CD_PPC-PEG 的累积释放率是 Cur_PPC-PEG 的 2.27 倍,说明将 Cur β -CD 负载于 PPC-PEG 后不会破坏 Cur 和 β -CD 间的包合作用。Cur β -CD_PPC-PEG 在胃部作用 48 h 时药物不能完全释放,累积释放率为 71.42%,前 8 h 释放率为 63.68%,进一步提高药物累积释放率是下一步课题研究的重点之一。

体内药动学研究结果表明 Cur β -CD_PPC-PEG 的 AUC_{0-24} 和 MRT_{0-24} 分别是原料药 Cur 的 9.73 倍和 2.95 倍,且 Cur 在碱性环境下易降解肠内吸收较差,证明药物体内滞留时间显著延长与 Cur β -CD_PPC-PEG 载药薄膜胃中滞留时间较长有关。说明将 Cur 制备成 Cur β -CD 后负载于 PPC-PEG 上可以增加 Cur 在大鼠体内的循环时间,显著提高其生物利用度。此外,解剖实验结果表明,大鼠灌胃给药 4 h 内其胃内载药薄膜较为完整,第 4 h 解剖获得的薄膜质地开始软化,第 5 h 时胃中薄膜的 4 个角已发生断裂,第 6 h 仅在大鼠胃中找到零散的薄膜碎片,此时已经失去胃内滞留功能。药动学实验和大鼠解剖实验结果表明本课题制备的 Cur β -CD_PPC-PEG 载药薄膜具有良好的胃内滞留效果,胃内滞留时间约为 5~6 h。

综上,本研究成功制备出载 Cur β -CD 形状记忆 PPC-PEG 胃滞留给药系统;该给药系统的制备为提高药物水溶性和延长药物胃内滞留时间等相关剂型的开发提供参考。

REFERENCES

- [1] TYAGI P, SINGH M, KUMARI H, et al. Bactericidal activity of Curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):121313. DOI: 10.1371/journal.pone.0121313.
- [2] GOEL A, KUNNUMAKKARA A B, AGGARWAL B B. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 787-809.
- [3] MENON V P, SUDHEER A R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of Curcumin [J]. *Mole Target Therapeu Uses Curcum Health Dis*, 2007, 595: 105-125.
- [4] JI J, MA Z, WANG Y. Advancing gastrointestinal health: Curcumin's efficacy and nanopreparations [J]. *Molecules*, 2024, 29(7):1659. DOI: 10.3390/molecules29071659.
- [5] MASOUD A J, AMIRSAJAD J, ALIREZA Z, et al. Curcumin combats against gastrointestinal cancer: a review of Current knowledge regarding epigenetics mechanisms with a focus on DNA methylation [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(38): 4374-4388.
- [6] LIU W H, YUAN J B, ZHANG F, et al. Curcumin passes through Wnt3a/ β -The catenin/EMT signaling pathway inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2019, 44(14): 3107-3115.
- [7] XIANG Z, WEIMING W, PIHONG L, et al. Curcumin en-

- hances the effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in inducing gastric cancer cell apoptosis both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(1/2): 29-34.
- [8] HU Z, JIAJIA Z, HONGLIANG S, *et al.* Curcumin suppresses *in vitro* proliferation and invasion of human prostate cancer stem cells by modulating DLK1-DIO3 imprinted gene cluster microRNAs[J]. *Genetic Test Mol Biomark*, 2018, 22(1): 43-50.
- [9] GIZEM C, AHU P, SERDAR B, *et al.* Curcumin effects on cell proliferation, angiogenesis and metastasis in colorectal cancer [J]. *J Buon*, 2019, 24(4): 1482-1487.
- [10] AZUINE M A, KAYAL J J, BHIDE S V. Protective role of aqueous turmeric extract against mutagenicity of directacting carcinogens as well as benzo[a] pyrene-induced genotoxicity and carcinogenicity[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1992, 118: 447-452.
- [11] YU L L, WU J G, DAI N, *et al.* Curcumin reverses chemoresistance of human gastric cancer cells by downregulating the NF- κ B transcription factor[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1197-1203.
- [12] GUAN H T, YU C H. Research progress on the anti-tumor mechanism of Curcumin[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2024, 42(4): 143-151.
- [13] WILKEN R, VEENA M S, WANG M B, *et al.* Curcumin: a review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mole Cancer*, 2011, 10(1): 1-19.
- [14] ABDUL RASOOL B K, KHALIFA A Z, ABU-GHARBIEH E, *et al.* Employment of alginate floating in situgel for controlled delivery of celecoxib; solubilization and formulation studies[J]. *Bio Med Res Int*, 2020, 2020: 1-10.
- [15] MANDAR B J, PRASAD D S, AKASH K, *et al.* Review on gastroretentive drug delivery system[J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2020, 13(12): 38-45.
- [16] HUA X, YANG F L, QI P. Trans-polyisoprene/poly(ethylene-co-vinyl acetate) polymer composites as high-performance triple shape memory materials[J]. *Polymers*, 2022, 14(24): 5344-5344.
- [17] YULIANG X, YANG H, FENGHUA Z, *et al.* A review of shape memory polymers and composites: mechanisms, materials, and applications [J]. *Adv Mater*, 2020, 33(6): e2000713-e2000713.
- [18] WANMEI Z, XUEFEI Y, ZIWEI Z, *et al.* Preparation and evaluation of luteolin-loaded PLA-based shape memory gastroretentive drug delivery systems. [J]. *Int J Pharm*, 2023, 650123670-123670. DOI: 10.1016/j.ijpharm.
- [19] LIN C. Design and mechanical properties of 4D printed shape memory polymer tissue engineering scaffolds[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2022.
- [20] YANAN W, LIJIE H, XIYUE W, *et al.* Photoresponsive triple shape memory polymers with a self-healing function based on poly(lactic acid)/polycaprolactone blends[J]. *Polym Test*, 2023, 120: 107966. DOI: 10.1016/J.POLYMERTESTING. 2023.107966.
- [21] HANG Y R T, SIN C L, RAO M P, *et al.* PH responsive polyurethane for the advancement of biomedical and drug delivery [J]. *Polymers*, 2022, 14(9): 1672-1672.
- [22] EVERHART M C, NICKERSON D M, HREHA R D. High-temperature reusable shape memory polymer mandrels [C]//Smart structures and materials 2006; industrial and commercial applications of smart structures technologies. United States: SPIE, 2006, 6171: 178-187.
- [23] MARCO U, CHIARA P, STEFANO P, *et al.* Expandable drug delivery systems based on shape memory polymers: impact of film coating on mechanical properties and release and recovery performance[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2814-2814.
- [24] YU C, FAN T F, GUO X Y, *et al.* The inclusion effect of γ -Cyclodextrin on dimethylpentyl[J]. *Chem J Chin Univ*(高等学校化学学报), 2015, 36(2): 306-309.
- [25] ZHOU A R, LIN Y L, QIU J Q, *et al.* Research progress on the construction and functional application of curcumin membrane transport system[J]. *Food Sci*(食品科学), 2020, 41(7): 266-274.
- [26] SHUNICHI I, TAIMEI M, GREGORY O, *et al.* Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction; a simulation study[J]. *J Royal Soc Interface*, 2019, 16(157): 20190266. DOI: 10.1098/rsif.2019.0266.
- [27] DAVIS S S, KHOSLA R, FEELY L C, *et al.* Gastric emptying of large single unit dosage forms[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 40(3): 205-207.
- [28] HOU S Y E, COWLES V E, BERNER B. Gastric retentive dosage forms: a review[J]. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst*, 2003, 20(6): 459-497.
- [29] CHENG P, LIANG M, YUN X, *et al.* Biodegradable blend films of poly(ϵ -caprolactone)/poly(propylene carbonate) for shelf life extension of whole white button mushrooms[J]. *J Food Sci Technol*, 2021, 59(1): 1-13.
- [30] KASHIF M, YUN B, LEE K S, *et al.* Biodegradable shape-memory poly(ϵ -caprolactone)/polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites: Sustained drug release and hydrolytic degradation[J]. *Mater Lett*, 2016, 166: 125-128.
- [31] REN Y, HU X, CHEN Y, *et al.* A drug-loaded amphiphilic polymer/poly(l-lactide) shapememory system[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 30(217): 1037-1043.

(收稿日期:2024-05-09)