姜黄素-胡椒碱共载脂质体的制备及其体外抗肿瘤活性评价

赵茜茜[1]，王英豪[1]，肖志勇[2]，刘清华[1]，王颖峥[1]*
（1. 福建中医药大学，福建福州 350122；2. 福建拓天生物科技有限公司，福建福州 350001）

摘要：以姜黄素和胡椒碱的包封率为指标，通过单因素试验和 Box-Behnken 设计结合响应面法优化姜黄素 - 胡椒碱共载脂质体的处方参数。结果显示，脂质体采用薄膜水化法制备，优化参数为：卵磷脂与胆固醇的质量比为 5.16，成膜溶剂体积为 20 mL、成膜温度为 40 ℃、水化溶剂体积为 20 mL、水化温度为 60 ℃。所得优化脂质体的粒径为（95.5±1.8）nm，ζ 电位为（－0.3±0.1）mV，姜黄素和胡椒碱的包封率为（97.46±0.36）%和（96.74±1.09）%，二者的载药量为（1.56±0.09）%和（0.07±0.01）%。然后，采用四甲基偶氮唑盐（MTT）比色法检测制品对人肺癌细胞（A549 细胞）增殖的抑制作用。结果显示，与姜黄素原料药及其脂质体相比，姜黄素 - 胡椒碱共载脂质体对 A549 细胞增殖的抑制作用更强。Transwell 迁移试验结果显示，与姜黄素原料药及其脂质体相比，姜黄素 - 胡椒碱共载脂质体作用下的细胞迁移数目明显减少。

关键词：姜黄素；胡椒碱；脂质体；处方优化；抗肿瘤活性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0230-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.011

Preparation and Evaluation of *in vitro* Antitumor Activity of Curcumin and Piperine Co-loaded Liposomes

ZHAO Qianqian[1], WANGYinghao[1], XIAO Zhiyong[2], LIU Qinghua[1], WANG Yingzheng[1]*
(*1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122; 2. Fujian Tuotian Biological Technology Co., Ltd., Fuzhou 350001*)

ABSTRACT: The formulation parameters of the curcumin and piperine co-loaded liposomes were optimized by single factor test, Box-Behnken design and response surface methodology with encapsulation efficiencies of curcumin and piperine as the indexes. The results showed that the liposomes were prepared by thin film hydration method, and the optimal parameters were as follows: the mass ratio of lecithin to cholesterol was 5.16, the volume and temperature of the film-forming solvent was 20 mL and 40 ℃, the hydration medium volume was 20 mL, and the hydration temperature was 60 ℃. The particle size of the obtained optimized liposomes was (95.5±1.8) nm, the ζ potential was (－0.3±0.1) mV. The encapsulation efficiencies of curcumin and piperine were (97.46±0.36)% and (96.74±1.09)%, respectively; while the drug loadings of both drugs were (1.56±0.09)% and (0.07±0.01)%, respectively. The inhibitory effect of the product on the proliferation of human lung cancer cells (A549 cells) was detected by tetramethylazolium salt (MTT) colorimetric method. The results showed that the curcumin and piperine co-loaded liposomes had a stronger inhibitory effect on the proliferation of A549 cells than those of free curcumin and the curcumin liposomes. The results of Transwell migration assay showed that the number of cell migration of A549 cells after incubation with the co-loaded liposomes was significantly reduced, compared with free curcumin and the curcumin liposomes.

Key Words: curcumin; piperine; liposome; formulation optimization; antitumor activity

收稿日期：2022-02-22
基金项目：福建省科技厅高校产学研合作项目(2019N5010)
作者简介：赵茜茜(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：中药药理与毒理。
通信作者：王颖峥(1989—)，女，博士，讲师，从事中药临床和基础研究。
E-mail：wangyingzheng@live.com

姜黄素（curcumin，**1**）是姜科姜黄属植物姜黄（*Curcuma longa* L.）根茎中一种多酚类化合物，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化及治疗心血管疾病等多种药理作用，因其资源丰富、安全性高、不良反应小，开发应用前景广阔[1—4]。但由于 **1** 生物利用度

低、水溶性和稳定性较差，大大限制了临床应用[5]。胡椒碱（piperine，**2**）来源于天然植物胡椒（*Piper nigrum* L.），可抑制多种药物代谢和转运酶的活性，也能抑制 **1** 代谢酶的活性，从而提高 **1** 生物利用度，还与 **1** 具有药理作用上的协同效果[6—7]。脂质体是将药物包封于类脂质层的双分子囊泡，具有增加药物溶解度、提高生物利用度、缓释等优点[8—9]。因此，本试验采用薄膜水化法，制备 **1-2** 共载脂质体，通过脂质体和 **2** 的双重作用来提高 **1** 的生物利用度，从而更好地发挥 **1** 药效，并采用单因素试验和 Box-Behnken 设计结合响应面法优化制备工艺，初步探讨其对人肺癌细胞（A549 细胞）增殖抑制作用和迁移能力的影响。

1 仪器与试药

Acquity 型超高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；Nicomp 380 ZLS 型纳米粒度及电位分析仪（美国 PSS 公司）；Infinite F50 型酶标仪（瑞士 Tecan 公司）；HERAcell 150i 型 CO_2 培养箱（美国赛默飞世尔科技有限公司）；CKX31SF 型倒置显微镜（日本奥林巴斯公司）。

1 原料药（分析纯，批号 C11599369）和 **2** 原料药（含量 97%，批号 C10841635）（上海麦克林生化科技有限公司）；**1** 对照品（含量≥ 98%，批号 R12A10S85604）、**2** 对照品（含量≥ 98%，批号 C04N8Y47251）、卵磷脂和胆固醇（上海源叶生物科技有限公司）；RPMI 1640 培养基、胰蛋白酶、胎牛血清（FBS）（美国 Gibco 公司）；乙腈、甲醇为色谱纯，无水乙醇、冰乙酸、三氯甲烷等均为分析纯。

A549 细胞（中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库）。

2 方法与结果

2.1 脂质体的制备[10]

采用薄膜水化法。称取卵磷脂 500 mg、胆固醇 100 mg、**1** 10 mg、**2** 0.5 mg 于圆底烧瓶中，加入三氯甲烷 20 mL 作为成膜溶剂，超声溶解后，40 ℃旋转蒸发，将溶剂蒸干成均匀薄膜，再加入 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液（pH 6.5）20 mL 作为水化溶剂，60 ℃旋转（30 r/min）20 min 使膜溶解，60 ℃恒温搅拌 20 min，探头超声 15 min 后（400 W）即得。

2.2 **1** 和 **2** 含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱 Acquity UPLC C_{18} 柱（100 mm×2.1 mm，1.7 μm）；流动相 乙腈与 4%冰乙酸溶液（体积比 54 ∶ 46）的混合液；检测波长 366 nm；柱温 30 ℃；流速 0.2 mL/min；进样量 2 μL。

2.2.2 供试品及对照品溶液的制备

混合对照品母液：分别精密称取 **1**、**2** 对照品适量，置 10 mL 棕色量瓶中，加甲醇溶解并定容，得 **1**（128 μg/mL）和 **2**（135 μg/mL）混合对照品母液。

供试品溶液：取 **1-2** 脂质体溶液 0.5 mL，加入甲醇 4.5 mL，超声 20 min 破乳，离心（14 300×*g*）10 min，上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，即得。

2.2.3 方法学考察

配制系列质量浓度梯度的混合对照品溶液，以峰面积（*Y*）为纵坐标、待测物质量浓度（*c*）为横坐标进行线性回归，得 **1** 的回归方程为 Y_1=22 375c_1－4 997.6（r_1=0.999 9），线性范围为 1.92 ～ 61.44 μg/mL，**2** 的回归方程为 Y_2=33 219c_2－19 708（r_2=0.999 5），线性范围为 1.01 ～ 64.80 μg/mL。

取混合对照品溶液，稀释 10 倍，连续进样 6 次，测得 **1**、**2** 峰面积的 RSD 分别为 1.32%、1.45%，表明仪器精密度良好。取同一批次脂质体 6 份，按上述供试品溶液的制备方法处理，进样测得 **1**、**2** 峰面积的 RSD 分别为 1.25%、1.44%，表明该方法重复性良好。取脂质体适量，按上述供试品溶液的制备方法处理，分别于室温下放置 0、2、4、6、8、10 和 12 h 时进样测定，计算得 **1**、**2** 峰面积的 RSD 分别为 0.66%、1.79%，表明供试品溶液在室温下放置 12 h 内稳定性良好。取已知含量的脂质体样品溶液 1 mL，各 9 份，分别加入标示量 80%、100%和 120%的对照品溶液，进样测得 **1**、**2** 的平均加样回收率分别为 100.34%、98.32%，RSD 分别为 1.58%、2.57%。

2.3 包封率的测定

由于 **1** 水溶性极低，游离状态无法通过滤膜，而脂质体粒径小，可通过滤膜，故采用过膜法分离游离药物，并计算包封率及载药量。

取未经过滤的 **1-2** 共载脂质体 1 mL，加甲醇 4 mL，超声 20 min 破乳，离心（14 300×*g*）10 min，上清液经 0.22 μm 滤头滤过后进样测定，记录峰面积；代入标准曲线计算 **1** 的含量，作为 **1** 的总

量 W_1。吸取经 0.22 μm 滤膜滤过后的脂质体 1 mL，按上述方法处理，代入标准曲线计算 **1** 的含量，作为包载进脂质体的 **1** 质量 W_2。制备脂质体时加入的辅料与药物用量为 W_3。照下式计算包封率和载药量。**2** 包封率及载药量计算方法同上。

包封率 $=W_2/W_1\times100\%$

载药量 $=W_2/W_3\times100\%$

2.4 脂质体处方工艺的优化

2.4.1 单因素试验法

固定变量设置时参照“**2.1**”项下的基本处方和工艺，以 **1** 和 **2** 包封率为指标，通过单因素法考察胆固醇和卵磷脂的质量比（以下简称“胆脂比”，1 ∶ 2、1 ∶ 3、1 ∶ 4、1 ∶ 5、1 ∶ 6）、成膜溶剂体积（15、20、25、30 mL）、成膜温度（35、40、45、50 ℃）、水化溶剂体积（10、15、20、25 mL）、水化温度（50、60、70 ℃）等对包封率的影响，结果如图 1 所示。

结果显示，随胆脂比的增加，**1** 和 **2** 的包封率提高，当胆脂比为 1 ∶ 5 时，**1** 和 **2** 的包封率已达到较高水平，再继续增加卵磷脂用量反而会造成溶剂浪费，故胆脂比选择 1 ∶ 5；当成膜溶剂体积为 20 mL 时，**1** 包封率最高，**2** 则是 25 mL 时最高，因制剂中主要药物成分为 **1**，故成膜溶剂体积选择 20 mL；成膜温度中，**2** 在 35 和 40 ℃时的包封率相差不大，40 ℃ **1** 时包封率最高，故成膜温度选择 40 ℃；当水化溶剂用量为 20 mL、水化温度为 60 ℃时，**1** 和 **2** 的包封率皆较高，故水化溶剂体积选择 20 mL，水化温度选择 60 ℃。

2.4.2 Box-Behnken 设计结合响应面法

根据单因素试验结果，选择胆脂比（*A*）、成膜温度（*B*）、成膜溶剂体积（*C*）为主要考察因素，以 **1** 和 **2** 包封率为响应值，取 **1** 包封率（Y_1）权重为 0.75，**2** 包封率（Y_2）权重为 0.25，进行综合评分。根据 Box-Behnken 设计的原理设计三因素三水平响应面试验，因素水平设计如表 1 所示，试验设计与结果如表 2 所示。

将表 2 中的 **1** 包封率数据输入 Design-Expert 8.0.6 软件中，拟合得到方程为 Y_1=97.70+0.73*A*+0.015*B* − 0.23*C*+0.47*AB* − 0.58*AC* − 0.14*BC* − 2.21A^2 − 1.39B^2 − 1.63C^2，R^2=0.874 6（*P*<0.05）。拟合结果表明，在所研究的整个回归区域内，模型拟合度较好，可用于 **1-2** 共载脂质体的制备。

表 1　Box-Behnken 设计的因素水平表

Tab.1　Factors and Levels for Box-Behnken Design

水平	因素		
	A	*B*/℃	*C*/mL
− 1	1∶4	35	15
0	1∶5	40	20
1	1∶6	45	25

表 2　试验设计与结果

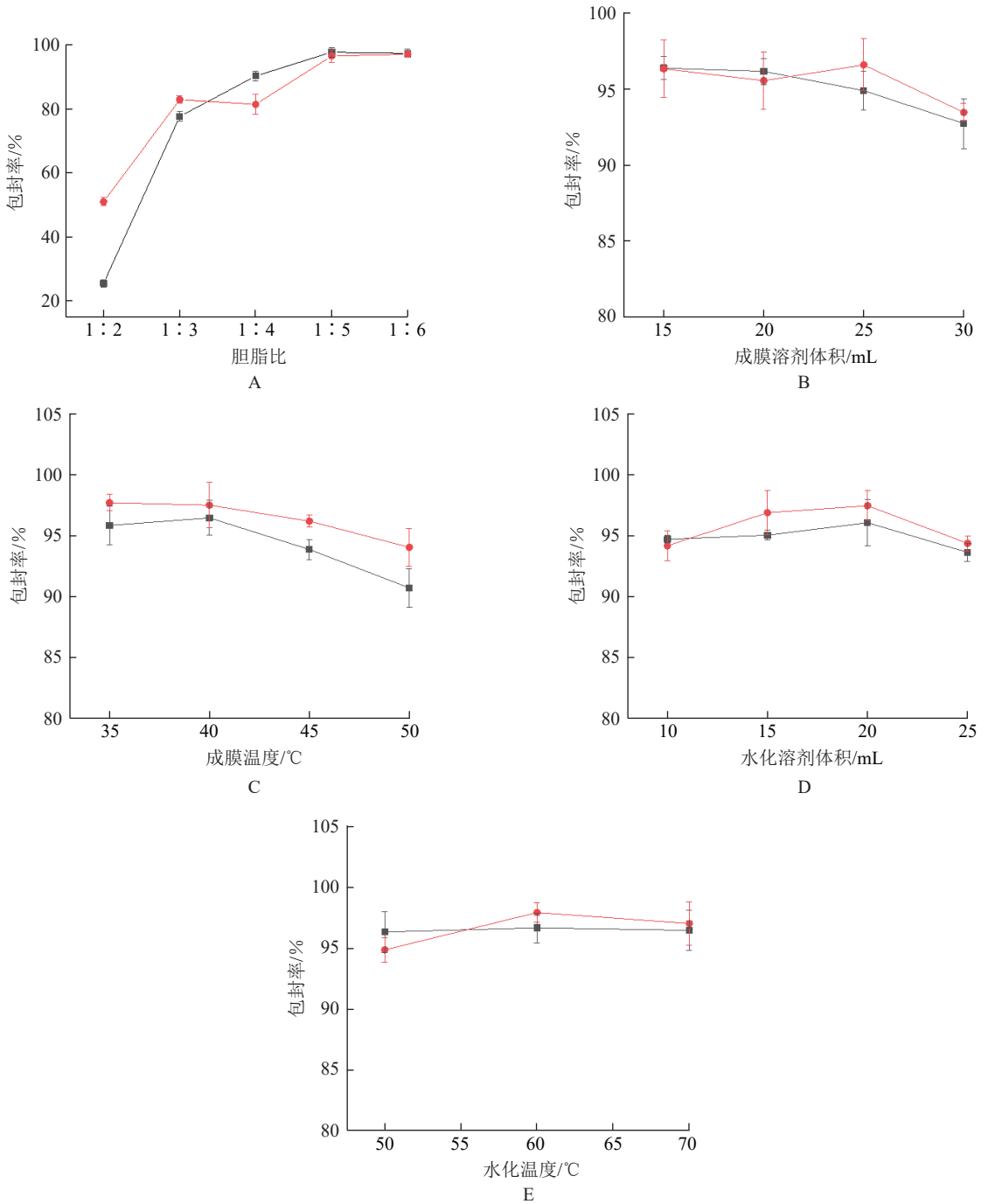
Tab.2　Experimental Design and Results

标准序	运行序	*A*	*B*/℃	*C*/mL	Y_1/%	Y_2/%	综合评分
9	1	0	− 1	− 1	94.13	94.58	94.24
14	2	0	0	0	98.78	98.53	98.72
12	3	0	1	1	95.00	94.39	94.84
17	4	0	0	0	97.74	97.92	97.79
2	5	1	− 1	0	94.12	94.82	94.30
1	6	− 1	− 1	0	94.05	94.82	94.24
3	7	− 1	1	0	93.07	92.67	92.97
5	8	− 1	0	− 1	93.50	95.70	94.05
10	9	0	1	− 1	94.32	96.75	94.92
15	10	0	0	0	97.83	98.54	98.01
7	11	− 1	0	1	91.59	92.22	91.75
16	12	0	0	0	98.73	97.21	98.35
11	13	0	− 1	1	94.07	96.77	94.74
13	14	0	0	0	96.19	94.03	95.65
8	15	1	0	1	95.11	93.98	94.83
6	16	1	0	− 1	94.84	94.71	94.81
4	17	1	1	0	94.67	95.65	94.91

再对回归方程进行方差分析和显著性检验。结果表明，拟合方程整体 *P*<0.05，表明该模型总体来说是有效的；失拟项 *P*>0.05，表明拟合度和可信度良好，表明模型具有极显著意义，可充分反映响应值与 3 个变量 *A*、*B*、*C* 的关系。3 个因素对 **1** 包封率影响的大小顺序为 *A*>*C*>*B*，即胆脂比 > 成膜溶剂体积 > 成膜温度。使用 Design-Expert 8.0.6 软件绘制因变量和自变量的三维效应面图，结果如图 2 所示。

2.4.3 验证试验

由拟合方程可知，**1-2** 共载脂质体的优化工艺为胆固醇：卵磷脂 =1 ∶ 5.16、成膜温度 40.18 ℃、成膜溶剂体积 19.78 mL，综合评分为 97.77。综



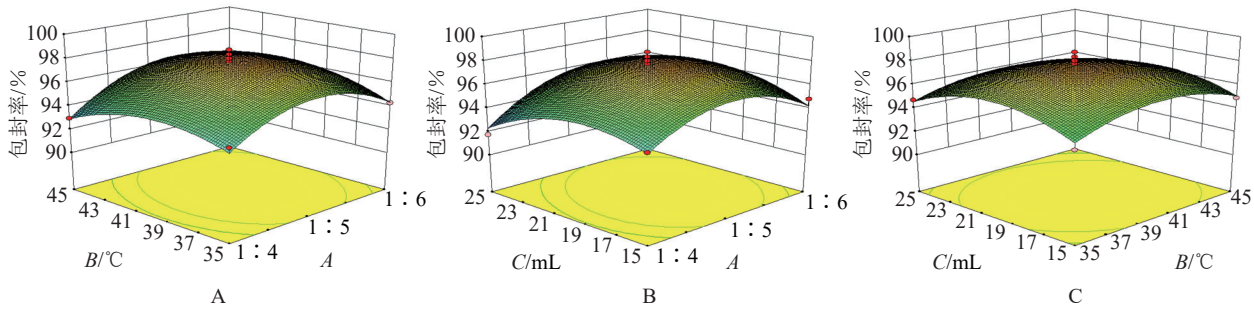
A—胆脂比对包封率的影响；B—成膜溶剂体积对包封率的影响；C—成膜温度对包封率的影响；D—水化溶剂体积对包封率的影响；E—水化温度对包封率的影响。

■—**1**；●—**2**。

图 1 单因素试验考察结果（*n*=3）

Fig.1 Results of Single Factor Experiments（*n*=3）

合实际生产考察，最终确定为胆固醇与卵磷脂的质量比为 1 ∶ 5.16、成膜温度 40 ℃、成膜溶剂体积 20 mL，并进行 3 批验证。结果表明，所得制品中 **1** 的包封率为（97.46±0.36）%，**2** 的包封率为（96.74±1.09）%，**1** 载药量为（1.56±0.09）%，**2** 载药量为（0.07±0.01）%，得到综合评分为 97.28（*n*=3，



A　　B　　C

A—胆脂比和成膜温度对 **1** 包封率的影响；B—胆脂比和成膜溶剂体积对 **1** 包封率的影响；C—成膜温度和成膜溶剂体积对 **1** 包封率的影响。

图 2　各因素交互作用的响应面图

Fig.2　Response Surface Plots of Interaction of Various Factors

RSD 为 0.33%），与预测值 97.77 相近。通过验证性试验可知，优化得到的 **1-2** 共载脂质体的制备工艺较为稳定，条件可靠。

2.5　粒径及 ζ 电位

吸取 **1-2** 共载脂质体溶液适量，用纯化水稀释 2 倍，置纳米粒度及电位分析仪的测试皿中，测定粒径及 ζ 电位。经检测，**1-2** 共载脂质体的平均粒径为（95.5±1.8）nm（n=3），多分散性指数（PDI）为 0.337±0.021（n=3），ζ 电位为（－0.3±0.1）mV（n=3）。粒度分布如图 3 所示。

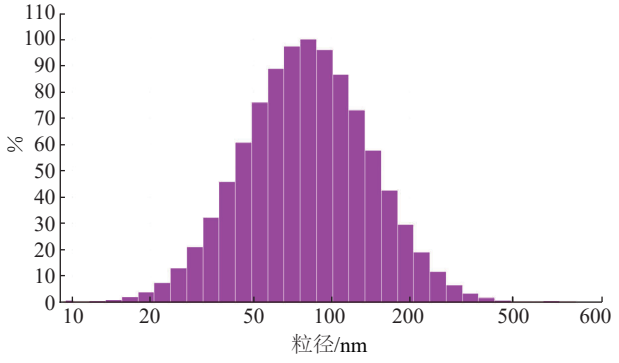


图 3　共载脂质体的粒度分布图

Fig.3　Particle Size Distribution of the Co-loaded Liposomes

2.6　脂质体对 A549 细胞增殖的抑制作用

采用四甲基偶氮唑盐（MTT）比色法进行考察。取对数生长期的 A549 细胞接种于 96 孔培养板中，培养 24 h，分为空白对照试验组，不同质量浓度（5、10、20、40 和 80 μg/mL）的 **1** 溶液试验组、**1** 脂质体试验组和 **1-2** 共载脂质体试验组，于细胞培养箱中继续培养 24 h。然后每孔加入 MTT 溶液（5 mg/mL）20 μL，孵育 4 h 后弃去培养液，每孔加入二甲基亚砜（DMSO）150 μL，振荡 10 min。于 492 nm 波长处测定各孔吸光度（OD）值，记录结果并计算细胞抑制率，结果如表 3 所示。结果显示，细胞与不同药物孵育 24 h 后，**1-2** 共载脂质体在 20 μg/mL 下的抑制率显著高于 **1** 溶液（P<0.05），在 40 和 80 μg/mL 下更为显著（P<0.01）；与 **1** 脂质体相比，20 μg/mL 的 **1-2** 共载脂质体对肺癌细胞的抑制率显著升高（P<0.05），40 和 80 μg/mL 下更为显著（P<0.01）。试验表明，**1** 溶液、**1** 脂质体和 **1-2** 共载脂质体对肺癌细胞均有剂量依赖性的抑制作用，**1-2** 共载脂质体的抑制作用较 **1** 溶液和 **1** 脂质体均有所增强。

表 3　不同剂型及质量浓度的 1 对 A549 细胞的抑制率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3　Inhibitory Rates of Different Dosage Forms and Different Mass Concentrations of **1** on A549 Cells（$\bar{x}\pm s$, n=3）

1 质量浓度/(μg·mL^{-1})	**1** 溶液/%	**1** 脂质体/%	**1-2** 共载脂质体/%
5	21.93±1.38	25.59±1.34	26.24±1.86
10	31.53±1.49	31.70±4.33	38.45±3.68
20	34.84±1.26	35.55±0.91	61.60±3.12[1)3)]
40	41.97±1.99	42.02±0.60	72.83±0.61[2)4)]
80	53.35±1.33	65.47±1.73[2)]	87.63±1.04[2)4)]

注：与 **1** 溶液试验组比较，[1)]P<0.05，[2)]P<0.01；与 **1** 脂质体试验组比较，[3)]P<0.05，[4)]P<0.01。

2.7 脂质体对 A549 细胞迁移的影响

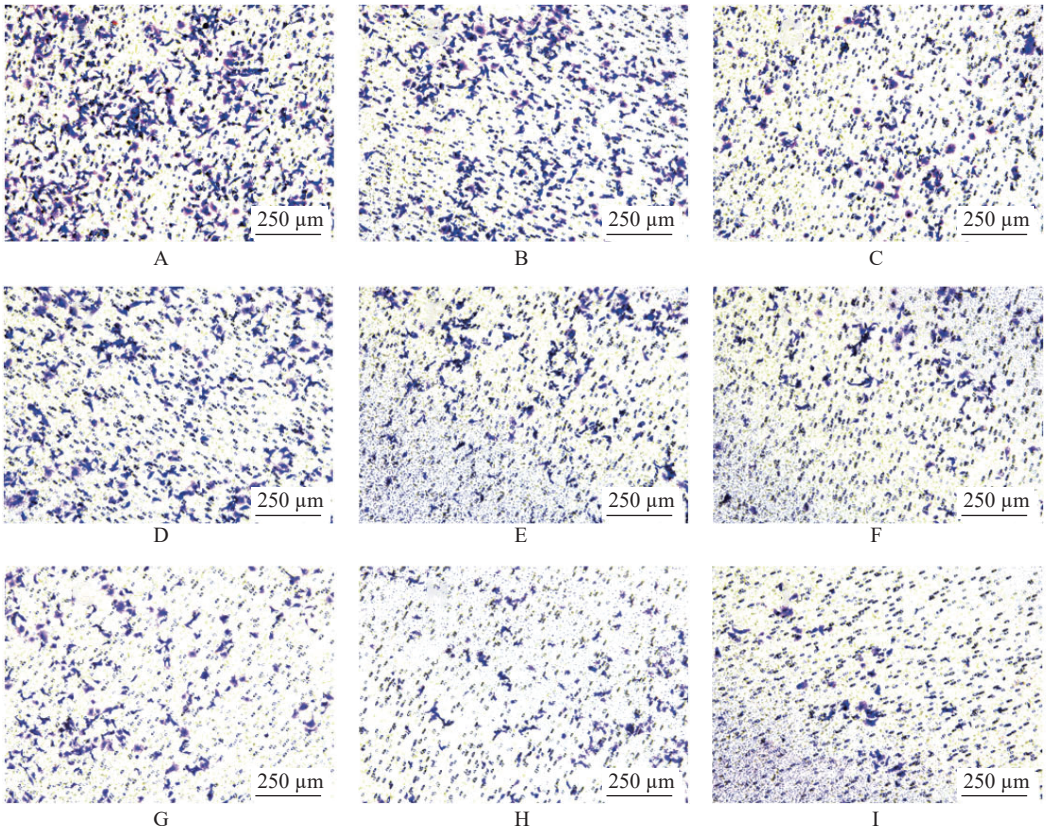
采用 Transwell 迁移试验进行考察。将生长良好的 A549 细胞重悬计数，以 2×10^4 个的密度接种于上室中，并在各上室中分别加入低、中、高质量浓度的 **1** 溶液、**1** 脂质体、**1-2** 共载脂质体溶液 200 μL，下室加含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养液 700 μL，培养 24 h 后，除去上室内的旧培养基。室温下用 4%多聚甲醛和 0.05%结晶紫溶液染色 20 min，在倒置显微镜视野下，各上室随机选取 3 个视野观察穿过膜的细胞，照相并计数，取其平均值进行统计分析。

Transwell 迁移情况如图 4 所示，迁移数目如表 4 所示。结果显示，与 **1** 溶液相比，**1** 脂质体与 **1-2** 共载脂质体作用于 A549 细胞后，细胞在体外穿过膜的数量上均有明显减少，且 **1** 质量浓度越高，迁移细胞数越少；与 **1** 脂质体相比，**1-2** 共载脂质体的细胞穿过膜的数量也显著减少。试验表明，**1-2** 共载脂质体能显著抑制 A549 细胞的迁移。

3 讨论

文献[11]报道，当 **2** 与 **1** 质量浓度比为 1 ∶ 20 时，**2** 能最大限度地提高 **1** 的生物利用度。再结合前期试验结果，本试验固定 **2** 和 **1** 质量比为 1 ∶ 20。先通过单因素试验筛选出了影响 **1** 和 **2** 包封率的三大因素，然后通过 Box-Behnken 设计结合响应面试验，考察了各因素的交互作用。通过响应面拟合结果得知，各因素交互影响不大，影响 **1** 包封率的显著因素为药辅比。

肿瘤细胞的增殖和迁移是疾病病程恶化的重



A—10 μg/mL **1** 溶液；B—20 μg/mL **1** 溶液；C—40 μg/mL **1** 溶液；D—10 μg/mL **1** 脂质体；E—20 μg/mL **1** 脂质体；F—40 μg/mL **1** 脂质体；G—10 μg/mL **1-2** 共载脂质体；H—20 μg/mL **1-2** 共载脂质体；I—40 μg/mL **1-2** 共载脂质体。

图 4 不同质量浓度及不同剂型 1 对 A549 细胞迁移的影响（×100）

Fig.4 Effects of Different Mass Concentrations and Different Dosage Forms of **1** on the Migration of A549 Cells (×100)

表 4　不同质量浓度及不同剂型 1 对 A549 细胞迁移数目的影响

Tab.4　Effects of Different Mass Concentrations and Different Dosage Forms of **1** on the Number of Cell Migration of A549 Cells

质量浓度/(μg·mL^{-1})	**1**溶液组/个	**1**脂质体组/个	**1-2**共载脂质体组/个
10	251±7	241±12	193±2.03[1)3)]
20	191±4	185±8	145±5.54[2)3)]
40	127±5	94±5[1)]	75±3.33[2)3)]

注：与 **1** 溶液试验组比较，[1)] P<0.05，[2)] P<0.01；与 **1** 脂质体试验组比较，[3)] P<0.01。

要标志，对于新药研发和临床治疗具有重要研究意义[12]，故本试验通过 MTT 比色法和 Transwell 迁移试验初步探讨脂质体对 A549 细胞增殖抑制作用和迁移能力的影响。体外细胞试验表明，**1** 溶液对 A549 细胞增殖的抑制率呈现剂量依赖性，80 μg/mL 下培育 24 h，细胞增殖抑制率达到 50%以上。当 **1** 被制备成脂质体时，**1-2** 共载脂质体的抑制率较 **1** 脂质体有明显升高。在细胞迁移试验中，与 **1** 溶液相比，**1** 脂质体和 **1-2** 共载脂质体均能显著抑制肺癌细胞的迁移，与 **1** 脂质体相比，**1-2** 共载脂质体对肺癌细胞迁移的抑制能力更强。研究[13]表明，**1** 可通过多种途径抑制肿瘤细胞的转移，而 **1-2** 共载脂质体抑制肺癌细胞迁移的机制还有待研究。

综上所述，本研究通过增殖、迁移试验证实，与单药 **1** 相比，**1-2** 共载脂质体能够有效抑制肺癌细胞的增殖与迁移。**1** 和 **2** 的共载药新剂型可为拓展 **1** 临床应用的提供新思路，但该剂型的体外释放试验和体内生物利用度还需要进一步研究。

参考文献：

[1] 卢　娜, 余　意, 李青林. 姜黄素联合多西紫杉醇对人肺癌细胞放疗增敏的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, **36**(18): 2825-2828.

[2] 瞿杭波, 李庆庆, 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]. 中国现代医生, 2020, **58**(26): 38-40.

[3] 顾长海, 李　忠, 陈冬玲. 姜黄素对 H_2O_2 致 H9c2 心肌细胞损伤的抗凋亡作用及对 NF-κB 信号通路的调节作用研究[J]. 中国药房, 2020, **31**(23): 2863-2869.

[4] 孙　婷, 张丹参, 景永帅. 姜黄素对阿尔茨海默病治疗作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, **35**(9): 641.

[5] 刘颖慧. 姜黄素脂质体的制备及其体内外抗菌活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学硕士学位论文, 2020.

[6] ATHUKURI BL, NEERATI P. Enhanced oral bioavailability of domperidone with piperine in male Wistar rats: involvement of CYP3A1 and P-gp inhibition [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, **20**: 28-37.

[7] 任金妹, 马梦超, 韩新宇, 等. 姜黄素与胡椒碱在剂型与临床上联合应用的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2021, **35**(6): 98-102.

[8] 郭嘉斌, 徐文霞, 李红莲, 等. 香叶木素脂质体的处方优化及其体外释放[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 225-232.

[9] 顾华芳, 徐　歌, 朱柯武, 等. 脂质体主动载药技术研究进展[J]. 中国药剂学杂志, 2021, **19**(6): 173-185.

[10] 关延彬, 韩　冰, 田雨冬, 等. 姜黄素脂质体的制备及质量评价[J]. 中药材, 2019, **42**(2): 385-389.

[11] ZENG X, CAI D, ZENG Q, *et al*. Selective reduction in the expression of UGTs and SULTs, a novel mechanism by which piperine enhances the bioavailability of curcumin in rat [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, **38**(1): 3-19.

[12] 何含含, 岳红梅, 鲁文强, 等. 胡椒碱联合顺铂对肺腺癌A549细胞生长及MMP-2、VEGF的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2015, **34**(6): 962-967.

[13] 李　优, 王　剑, 牟　好, 等. 姜黄素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制 TGF-β1 诱导的肺癌细胞上皮间质转化[J]. 肿瘤学杂志, 2016, **22**(8): 607-614.