姜黄素与多柔比星联用的抗肿瘤机制及其纳米递送系统的研究进展

吴胜广，黄良辉，张民权，龚铭城，周良良*，陈振华*
（江西科技师范大学药学院，江西省药物分子设计与评价重点实验室，江西南昌 330013）

摘要：多柔比星是临床用于血液和实体瘤治疗的强效药物之一，但其诱导的不良反应和耐药性是抗肿瘤治疗应用中的主要障碍。姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化和抗炎等多种药理作用，与多柔比星联用，可达到对多柔比星的增效、减毒、逆转多药耐药性作用。然而，因姜黄素具有溶解性差、稳定性差、生物利用度低等缺陷，使二者联合用药的应用受到限制。目前，纳米共递送系统在抗肿瘤治疗中具有多方面优势，将姜黄素与多柔比星封装到同一纳米递药系统可提高药物溶解度、增强稳定性、实现药物在肿瘤部位靶向富集和缓控释等。文章归纳了近年来姜黄素与多柔比星联用的抗肿瘤机制及其新型纳米递送系统，为二者联用的深入研究及其制剂的开发和应用提供一定思路。

关键词：姜黄素；多柔比星；抗肿瘤药；多药耐药性；纳米药物递送系统；研究进展
中图分类号：R979.1；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1619-09
引用：吴胜广，张民权，黄良辉，等．姜黄素与多柔比星联用的抗肿瘤机制及其纳米递送系统的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12): 1619-1627．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.003

Research Progress on Antitumor Mechanisms and Nano-based Delivery Systems of Concomitant Use of Curcumin and Doxorubicin

WU Shengguang, HUANG Lianghui, ZHANG Minquan, GONG Mingcheng, ZHOU Liangliang*, CHEN Zhenhua*
(*Jiangxi Provincial Key Lab. of Drug Design and Evaluation, School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013*)

ABSTRACT: Doxorubicin is one of the potent drugs in the clinic for the treatment of blood cancers and solid tumors. However, side effects and drug resistance of doxorubicin pose major obstacles to its application in antitumor therapy. Curcumin exhibits multiple pharmacological effects such as antitumor activity, antioxidation, and anti-inflammation. When combined with doxorubicin, curcumin can enhance efficacy, reduce toxicity, and reverse multidrug resistance. Nevertheless, due to the poor solubility, instability, and low bioavailability of curcumin, the application of this combination therapy is limited. Currently, the nano drug co-delivery system offers numerous advantages in antitumor therapy. A nano-based co-loading delivery system of curcumin and doxorubicin can improve drug solubility, enhance stability, achieve targeted drug aggregation, and realize sustained- and controlled- release at the tumor site. This review summarizes the antitumor mechanisms of the concomitant use of curcumin and doxorubicin and their novel nano-based drug delivery systems in recent years, providing ideas for further research on this combination therapy and the development and application of their nano-formulations.

Key Words: curcumin; doxorubicin; antineoplastics; multidrug resistance; nano-based drug delivery system; research progress

恶性肿瘤是目前严重威胁人类生命健康的致死性疾病之一[1]。多柔比星（doxorubicin，DOX）是一种蒽环类抗肿瘤药，分子式为$C_{27}H_{29}NO_{11}$，化学结构如图1A所示。DOX的抗肿瘤谱广，临床上主要用于治疗血液和实体恶性肿瘤，如白血病、淋巴瘤、软组织肉瘤、乳腺癌、骨肉瘤等[2]，但会引起严重不良反应，并诱导肿瘤细胞产生多药耐药性（multidrug resistance，MDR）[3]，导致其临床应用大幅受限。

姜黄素（curcumin，CUR）是从姜科、天南星科植物根茎中提取出的一种疏水性二酮类化合物，分子式为$C_{21}H_{20}O_6$，化学结构如图1B所示。大量研究证明，CUR具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血脂、抗凝血、抗菌等广泛的药理活性[4]，可协同DOX治疗胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌等[5]。还有研究[6]表明，DOX与CUR联用，可增强DOX的抗肿瘤疗效、减轻不良反应以及逆转肿瘤的耐药性。但CUR存在溶解性差、稳定性差、生物利用度低和渗透性差等缺陷[7]。采用纳米技术可改善CUR的溶解性，提高稳定性和生物利用度。常见的纳米制剂包括脂质体、聚合物胶束、纳米凝胶和纳米颗粒等[8]。本文总结了CUR和DOX联用的抗肿瘤机制及其共递送纳米制剂在抗肿瘤治疗方面的应用进展，为进一步深入研究和制剂开发提供参考。

1　CUR与DOX联用的抗肿瘤机制

1.1　协同抗肿瘤作用

1.1.1　促进肿瘤细胞凋亡

CUR和DOX联用可通过影响细胞凋亡相关的信号通路和蛋白质表达水平，协同作用于多个靶点，促进细胞凋亡的发生。CUR可通过上调抑癌基因*p53*的表达和活性[9]，抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、核转录因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）[10]和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路[11—13]，下调Notch1信号通路，促进肿瘤细胞凋亡[14]；并通过抑制B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族蛋白的表达，提高半胱氨酸蛋白酶-3（caspase-3）的活性，增加Bax和Bad等促凋亡蛋白的表达[15—17]，改变细胞凋亡与存活的平衡。DOX则主要通过嵌入DNA结构、抑制拓扑异构酶Ⅱ（topoisomerase Ⅱ，TOPO Ⅱ）活性、破坏DNA的三级结构而发挥抗肿瘤作用[18]；还可通过激活p53信号通路、线粒体凋亡通路、JNK凋亡通路、p38凋亡通路而诱导细胞凋亡；此外，通过抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，刺激促凋亡蛋白Bax和Bad的活性[19—20]，也可进一步增加细胞凋亡的发生。

1.1.2　调节细胞周期

CUR和DOX均可干扰肿瘤细胞的细胞周期，阻碍细胞增殖。CUR可抑制细胞周期蛋白依赖激酶（cyclin-dependent kinase，CDKs）的活性，降低细胞周期蛋白（cyclin）D1和E的表达，阻碍细胞从G1期向S期的转变[21—22]。DOX则可以通过干扰DNA的合成和修复，使细胞周期阻滞在G2/M期，并通过抑制cyclin B1和CDK1等的表达，干扰细胞周期的进程[23—24]。此外，有研究[25]表明，CUR与DOX的联用可降低肿瘤细胞系中FMS样酪氨酸激酶3（FMS-like tyrosine kinase，FLT3）的水平，协同调节肿瘤细胞周期，抑制细胞增殖。

1.1.3　抑制肿瘤血管生成

肿瘤细胞的生长与转移依赖于血管的生成，抗肿瘤血管生成是治疗肿瘤的重要途径之一[26]。CUR能通过下调β-联蛋白（β-catenin）的表达、上调miR-29的表达、降低微血管密度（microvessel density，MVD）以及抑制环氧合酶-2（COX-2），从而抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及其受体的活性和表达[27—28]，抑制血管的生成。DOX可诱导肿瘤的免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD），减少高迁移率组蛋白B1（high

收稿日期：2023-12-28

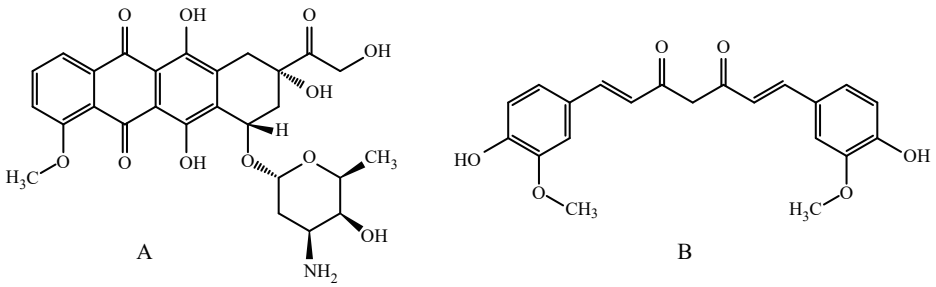
作者简介：吴胜广（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物新剂型及质量评价。

通信作者：陈振华（1982—），男，教授，从事药物新剂型及质量评价的研究。

E-mail：zhenhuachen@jxstnu.edu.cn

周良良（1986—），男，讲师，从事中药制剂的研究与开发。

E-mail：3066340062@qq.com



A—多柔比星；B—姜黄素。

图 1 DOX 和 CUR 的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of CUR and DOX

mobility group protein B1，HMG B1）的释放[29]，并抑制低氧诱导因子 -1（hypoxia inducible factor-1，HIF-1）活性、降低 VEGF 表达[30]，从而进一步阻止肿瘤血管的形成和肿瘤的营养供应。

1.1.4 增强免疫调节

免疫疗法是一种新兴的抗肿瘤治疗方法，可利用患者自身的免疫系统，通过免疫检查点阻断疗法、免疫激动剂和疫苗来消除肿瘤[31]。DOX 可诱导肿瘤的 ICD，促进肿瘤环境中的树突状细胞（dendritic cell，DC）成熟，增加对抗原的呈递[32]。通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 -4（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4，NOX-4）和抑制硫氧还蛋白还原酶（thioredoxin reductase，TrxR），DOX 可促进细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，从而刺激 ICD 的相关信号，使宿主产生抗肿瘤免疫应答[33—35]。CUR 则可以通过抑制靶向 ROS 的代谢酶 TrxR，从而破坏肿瘤细胞中的氧化还原平衡，提高细胞内 ROS 的含量[36]。二者联用可协同增强肿瘤细胞中 ROS 的产生，将非免疫原性肿瘤转化为免疫原性肿瘤，诱导肿瘤的 ICD 以增强抗肿瘤免疫效果[37—38]。

1.1.5 逆转多药耐药性

在肿瘤治疗过程中，长期使用 DOX 会导致肿瘤细胞产生多药耐药性，即肿瘤细胞对多种化疗药物产生抵抗而降低疗效。产生多药耐药性的主要原因是药物外排转运体 P- 糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的过度表达[39]。ZHANG 等[40]研究显示，CUR 可通过降低鸟氨酸脱羧酶（ornithine decarboxylase，ODC）的表达和抑制 D- 谷氨酰胺（D-glutamine，D-Gln）的代谢，显著抑制精胺和亚精胺的生物合成，进而降低结肠癌耐药细胞（SW620/Ad300 细胞）的抗氧化应激能力和 P-gp 的转运活性，逆转 DOX 导致的多药耐药性。另有研究[41]表明，CUR 可通过激活 p38 MAPK 的磷酸化，有效诱导耐药性肺癌细胞（A549 细胞）凋亡。

1.2 减轻不良反应

DOX 在临床发挥药效的同时也会导致与其特定化学结构相关的毒性，如恶心、呕吐、脱发、口腔炎、骨髓抑制和胃肠道紊乱等。此外，部分患者还会出现心脏毒性、肾毒性、肝毒性、神经毒性等较严重的毒性反应，严重限制了 DOX 的临床应用[42]。DOX 诱导产生毒性的机制涉及许多因素，包括氧化应激、炎症、线粒体损伤、铁代谢和钙超负荷等[43]。联合应用 CUR 可以降低 DOX 诱导的不良反应的发生率和严重程度，提高治疗的安全性和耐受性。大量体外和体内研究证明，CUR 对 DOX 诱导的不良反应产生保护作用的机制包括以下 4 种（图 2）。①通过提高谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPX）和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）的水平，抑制 ROS 生成和 NF-κB 活性，以及激活 Nrf2 通路，产生抗氧化作用[44—47]。②增加 Bcl-2 的水平，降低 Bax 和 caspase-3 的水平，从而抑制正常细胞过度凋亡[48]。③抑制 JNK 的激活，减少正常细胞凋亡[49]。④降低线粒体磷酸盐载体（phosphate carrier，PiC）蛋白水平，抑制线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）的

过度开放，从而预防线粒体损伤和细胞凋亡[50]。

2　CUR 和 DOX 联用方案使用的纳米药物递送系统

联用 CUR 和 DOX 具有显著的抗肿瘤效果，但 CUR 溶解性差、稳定性差、生物利用度低，限制了二者的联合应用。目前，纳米药物递送系统在医药领域表现出独特优势，不仅能增强药物的水溶性、稳定性，还可以通过表面修饰增强对肿瘤的靶向效果。综合近年来国内外的相关文献，本文归纳了 CUR 和 DOX 纳米共递送系统用于恶性肿瘤治疗的研究进展。

2.1　脂质体

脂质体是具有磷脂双层结构的球形囊泡，由磷脂和胆固醇组成，可同时负载水溶性和脂溶性的药物，提高药物溶解度[51]。此外，针对肿瘤细胞的特异性，对脂质体进行表面修饰，能赋予其主动靶向性，避免药物在体内循环的过程中代谢失活，同时降低耐药性的发生率和药物毒性[52]。

MURUGESAN 等[53]以 DSPE-PEG2000 和卵磷脂为载体材料，采用溶剂蒸发法制备了促吞噬肽（tuftsin）表面修饰的双载药脂质体（P.Tuft-DOX-CUR LPs），实现了 CUR 和 DOX 的共负载，同时具有巨噬细胞靶向性。荷瘤小鼠体内试验结果表明，与未修饰脂质体相比，P.Tuft-DOX-CUR LPs 能更有效地到达肿瘤血管，并降低 Bcl-2 的表达量，从而显著降低肿瘤的质量和体积。陈仕红[54]采用薄膜分散法制备了表面修饰靶向肽 cRGD 的 CUR 包合物（CUR-CD）和 DOX 的共载脂质体［cRGD-(CUR-CD+DOX)-LPs］。该脂质体利用 cRGD 肽能与肿瘤部位过表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 特异性结合的性质，实现了主动靶向。细胞试验表明，相较于未修饰 cRGD 的脂质体，经 cRGD-(CUR-CD+DOX)-LPs 处理的耐药性人回盲肠癌细胞（HCT-8/TAX 细胞）凋亡率显著提高。

2.2　聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在溶液中经自组装形成的具有核-壳结构纳米颗粒的胶体溶液。相较于其他药物载体，聚合物胶束因具有易于修饰、稳定性高、载药能力强、可增加药物溶解度和生物

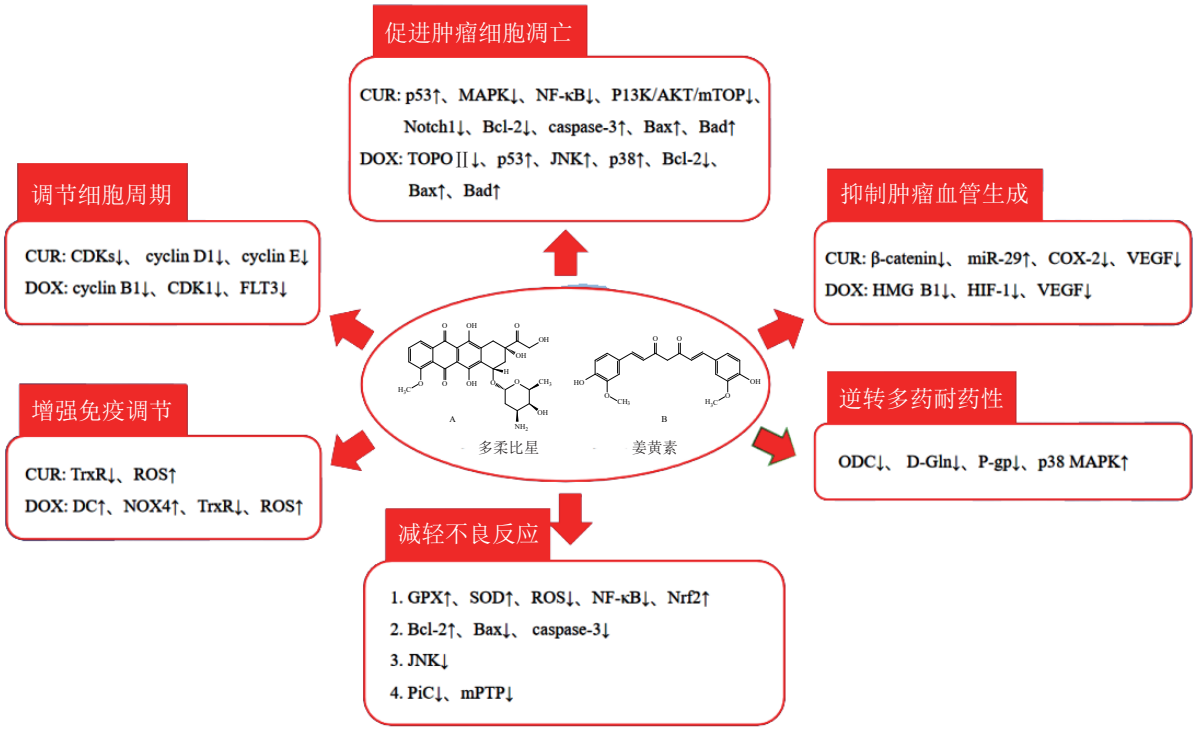


图 2　CUR 与 DOX 联用产生抗肿瘤作用涉及的分子机制

Fig.2　Molecular Mechanisms of Antitumor Effects Induced by Concomitant Uses of CUR and DOX

利用度等优点，在递送抗肿瘤药的应用中被广泛研究[55]。

GU等[56]以两亲性共聚物PEG2000-DSPE、维生素E聚乙二醇1000琥珀酸酯（D-α-tocopherylpolyethyleneglycolsuccinate1000，TPGS）为原料制备了一种包载CUR和DOX的新型聚合物胶束[(CUR+DOX)-PM]。结果表明，TPGS和CUR可以协同逆转DOX敏感性A549细胞的耐药性。与CUR或DOX单独给药相比，该胶束延长了CUR和DOX的作用时长，显著提高了对Lewis肺癌荷瘤小鼠体内肿瘤的抑制效率，同时减轻了DOX导致的不良反应。SABZI等[57]使用聚（ε-己内酯）(poly-ε-caprolactone，PCL）与枸橼酸的共聚物，制备了一种新型共负载CUR和DOX的、可生物降解的pH响应性嵌段共聚物胶束[(CUR+DOX)-PCL-*co*-P(MA-*g*-CA)]。结果表明，该新型聚合物胶束能响应人乳腺癌细胞（MDA-MB-231细胞）的弱酸性环境而释放药物，使肿瘤细胞的凋亡率达96%。此外，CUR降低了肿瘤细胞多药耐药性基因的表达，阻止了DOX的外排，逆转了肿瘤细胞的多药耐药性。

2.3 纳米凝胶

纳米凝胶是由亲水性聚合物链经物理或化学交联形成的三维聚合网状结构，同时具有水凝胶和纳米粒的优点。与普通水凝胶相比，纳米凝胶尺寸更小，具有比表面积大、血液循环时间长、靶向性强等优点。此外，纳米凝胶可充分吸水，但不溶于水，这种良好的溶胀能力在药物递送系统中可有效控制药物的释放速度[58]。

ABEDI等[59]使用聚*N*-异丙基丙烯酰胺[poly(*N*-isopropylacrylamide)，PNIPAAm]和甲基丙烯酸二甲胺基乙酯[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate，DMAEMA]为原料，采用自由基聚合法制备了pH值/温度双重智能响应性水凝胶poly(NIPAAm-*co*-DMAEMA)，并通过改性水包油包水（W/O/W）乳化技术制备共负载CUR和DOX的纳米凝胶（CUR/DOX-NG）。细胞试验结果表明，CUR/DOX-NG能在结肠癌细胞（HT-29细胞）中蓄积并有效递送药物，对HT-29细胞的毒性优于单药制剂和游离药物。

近年来，使用纳米凝胶为载体，采用光热疗法（photothermal therapy，PTT）联合药物治疗的抗肿瘤方案受到了广泛关注和研究。RONG等[60]采用氧化透明质酸（oxidized hyaluronic acid，OHA）和羟丙基壳聚糖（hydroxypropyl chitosan，HPCS）制备了可注射复合水凝胶，同时在凝胶介质中添加介孔聚多巴胺（mesoporous polydopamine，MPDA）、光热剂和DOX，所得制品（DOX@MPDA）具备良好的光热转化和药物释放性能。在该复合纳米凝胶中添加CUR-环糊精复合物，可减轻PTT引起的炎症，且抗肿瘤作用比DOX单药制剂强。

2.4 纳米颗粒

纳米颗粒是指利用纳米制备技术将适当的载体材料与原料药结合形成的纳米尺度颗粒，具有明显的尺度效应[61]。由于EPR效应，纳米颗粒可同时将多种药物靶向递送到肿瘤部位，并控制药物释放速度，减轻药物的不良反应。由于具有独特的拓扑结构，非线性聚合物，如星形共聚物、环状共聚物和梳状共聚物等，也被用于药物纳米载体的设计。

GUO等[62]采用乳化-溶剂蒸发法制备了叶酸（folic acid，FA）修饰的星形聚合物[聚（丙三羧酸和ε-己内酯）]，并用以共负载CUR和DOX，得到肿瘤靶向纳米颗粒[(CUR+DOX)-FA-NPs]。结果表明，与无FA修饰的纳米颗粒相比，(CUR+DOX)-FA-NPs对人乳腺癌DOX耐药细胞株（MCF-7/ADR细胞）具有更强的靶向选择性，可减轻药物在重要器官蓄积产生的不良反应，且具有显著的抗肿瘤效果。此外，无机纳米颗粒可使药物载体结构更加稳定，且部分无机纳米颗粒具有协同抗肿瘤活性。LIU等[63]采用化学沉积法构建了新型具有核-壳结构的MnO_2纳米颗粒（MnO_2-shelled nanoplatform，DCMP@B），用牛血清白蛋白（bovine serum albumin，BSA）涂覆，并负载DOX和CUR，实现了对原发性肿瘤的增强双重化疗，发挥出显著抑制结直肠肿瘤的作用。

目前，为了提高肿瘤靶向效率，能对肿瘤特异

性病理异常（如 pH 值、特异性受体和 ROS）产生智能响应性的纳米颗粒受到广泛研究[64]。LIN 等[65]采用溶胶 - 凝胶法制备了基于特定可裂解聚乙二醇和通过二硫键交联的水凝胶涂层的介孔二氧化硅纳米颗粒（mesoporous silica nanoparticles，MSNs），并负载 DOX 和磷酸化姜黄素（phosphorylated curcumin，p-CUR），得到双阶段肿瘤微环境响应性纳米颗粒（p-CUR+Dox@MSN/SP/bPEG）。结果表明，聚乙二醇可在弱酸性条件下裂解，暴露出阳离子水凝胶涂层，从而利于被细胞摄取，进入细胞后则利用对谷胱甘肽（glutathione，GSH）的响应而释放药物。释出的 p-Cur 和 DOX 可发挥协同作用，有效促使人宫颈癌细胞（HeLa 细胞）凋亡。

3　结论与展望

DOX 虽具有较好的抗肿瘤效果，但易诱导不良反应和产生耐药性的状况严重限制了其临床发展。CUR 对 DOX 诱导的毒性具有保护作用，并能够逆转肿瘤细胞的多药耐药性，增强抗肿瘤疗效。利用纳米载体共负载 CUR 和 DOX，可改善其溶解性、生物利用度、稳定性，同时增强靶向性和药效。表 1 纳入了上述 4 种纳米制剂共递送 CUR 和 DOX 的部分研究，并总结了各载体的应用优势。

虽然二者联用在抗肿瘤治疗方面受到越来越多的关注，但仍存在以下问题：① CUR 与 DOX 联用纳米制剂的相关文献更侧重于对抗肿瘤疗效的研究，缺乏对信号通路的研究，对许多理论、机制还需进一步探讨；②大多数纳米制剂的制备工艺比较复杂，难以大规模生产，且仍需对其稳定性和质量进一步研究；③目前联用 CUR 与 DOX 的纳米制剂仍处于动物模型和细胞模型研究阶段，并未开展临床研究，还需不断开发具有确切临床疗效、联用 CUR 和 DOX 的纳米新剂型。

在开发 CUR 和 DOX 共负载纳米制剂的过程中，研究人员需重视所用辅料的适用性和安全性，并对其潜在毒性进行评估，科学、合理地选择辅料。此外，在设计肿瘤靶向的纳米递药系统时，还需考虑个体间差异和个体肿瘤状态，以便更有针对性地进行治疗。未来，随着对抗肿瘤机制研究的深入和纳米制剂技术的不断完善，共载药纳米制剂在抗肿瘤临床治疗中将会有更广阔的发展前景。

表 1　联用 CUR 和 DOX 的纳米递药系统的抗肿瘤作用研究

Tab.1　Study on Antitumor Effects of Concomitant Use of Curcumin and Doxorubicin by Nano-based Drug Delivery Systems

纳米载体	优点	纳米递药系统实例	制备方法	作用	参考文献
脂质体	载药范围广，稳定性高，可表面修饰	P.Tuft-DOX-CUR LPs	溶剂蒸发法	具有肿瘤靶向性，降低了 Bcl-2 的表达，显著降低了肿瘤重量和体积	[53]
		cRGD-（CUR-CD+DOX）-LPs	薄膜分散法	将 HCT-8/TAX 细胞阻滞于 G2/M 期，促进细胞凋亡，具有逆转多药耐药性的作用	[54]
聚合物胶束	载药能力强，可增加药物溶解度和生物利用度，易于表面修饰	（CUR+DOX）-PM	成膜技术	可逆转 A549/ADR 细胞的耐药性，延长作用时间	[56]
		（CUR+DOX）-PCL-*co*-P（MA-*g*-CA）	透析法	诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡，逆转肿瘤的多药耐药性	[57]
纳米凝胶	体内循环时间长，具有溶胀能力，可控制药物释放	CUR/DOX-NG	自由基聚合和改性水包油乳化技术	有效递送药物，增强了在肿瘤部位的积累，诱导 HT-29 细胞凋亡	[59]
		DOX@MPDA/CUR@NH-CD	模板法和迈克尔加成反应	MPDA 光热治疗、DOX 化疗和 CUR 抗炎协同作用，对小鼠肝癌细胞（Hepa1-6 细胞）具有较强的抑制作用	[60]
纳米颗粒	尺寸小，具有 EPR 效应，可提高治疗效率并减轻不良反应	（CUR+DOX）-FA-NPs	乳化 - 溶剂蒸发法	增加载药量，对 MCF-7/ADR 细胞具有较好的靶向性，能减轻不良反应	[62]
		DOX+CUR DCMP@B	化学沉积法和水热合成法	锰离子可刺激抗肿瘤免疫应答，协同增强化学免疫治疗	[63]
		p-CUR+Dox@MSN/SP/bPEG	溶胶 - 凝胶法	实现了 pH 响应性细胞摄取和 GSH 响应性药物释放，可诱导 HeLa 细胞凋亡	[65]

参考文献：

[1] KASSAB J, SABA L, GEBRAEL G, *et al*. Update on immunotherapy in the management of gallbladder cancer [J]. *Immunotherapy*, 2023, **15**(1): 35-42.

[2] SOHAIL M, SUN Z, LI Y L, *et al*. Research progress in strategies to improve the efficacy and safety of doxorubicin for cancer chemotherapy [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, **21**(12): 1385-1398.

[3] ZHU L S, LIN M. The synthesis of nano-doxorubicin and its anticancer effect [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, **21**(18): 2466-2477.

[4] ZHANG Y N, RAUF KHAN A, FU M F, *et al*. Advances in curcumin-loaded nanopreparations: improving bioavailability and overcoming inherent drawbacks [J]. *J Drug Target*, 2019, **27**(9): 917-931.

[5] WILLENBACHER E, KHAN S Z, MUJICA S C A, *et al*. Curcumin: new insights into an ancient ingredient against cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(8): 1808.

[6] YAGHOUBI F, MOTLAGH N S H, NAGHIB S M, *et al*. A functionalized graphene oxide with improved cytocompatibility for stimuli-responsive co-delivery of curcumin and doxorubicin in cancer treatment [J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 1959.

[7] TIWARI A, JAIN S K. Curcumin based drug delivery systems for cancer therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, **26**(42): 5430-5440.

[8] AMEKYEH H, ALKHADER E, SABRA R, *et al*. Prospects of curcumin nanoformulations in cancer management [J]. *Molecules*, 2022, **27**(2): 361.

[9] 姜智慧, 陆晓媛, 周 健. 姜黄素对人宫颈癌细胞株 HeLa 细胞增殖的作用的研究以及 p53 表达的影响 [J]. 中国医学创新, 2013, **10**(12): 9-12.

[10] ALLEGRA A, INNAO V, RUSSO S, *et al*. Anticancer activity of curcumin and its analogues: preclinical and clinical studies [J]. *Cancer Invest*, 2017, **35**(1): 1-22.

[11] 涂启敏, 黄宏灵. PI3K/AKT/mTOR 在姜黄素抑制食管癌细胞增殖中的作用 [J]. 解剖学研究, 2018, **40**(3): 174-177.

[12] FU H B, WANG C M, YANG D J, *et al*. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(6): 4634-4642.

[13] 王晶宇, 王志平, 赵俊丽, 等. 姜黄素作用 PTEN/PI3K/AKT 通路诱导膀胱癌 EJ 细胞凋亡 [J]. 中药药理与临床, 2011, **27**(1): 26-28.

[14] SHA J, LI J S, WANG W, *et al*. Curcumin induces G0/G1 arrest and apoptosis in hormone independent prostate cancer DU-145 cells by down regulating Notch signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, **84**: 177-184.

[15] MOU S F, ZHOU Z X, HE Y K, *et al*. Curcumin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of laryngeal cancer cells through Bcl-2 and PI3K/Akt, and by upregulating miR-15a [J]. *Oncol Lett*, 2017, **14**(4): 4937-4942.

[16] AL-KAHTANI M, ABDEL-DAIM M M, SAYED A A, *et al*. Curcumin phytosome modulates aluminum-induced hepatotoxicity via regulation of antioxidant, Bcl-2, and caspase-3 in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, **27**(17): 21977-21985.

[17] HARAKEH S, SABER S H, AL-RADDADI R, *et al*. Novel curcumin nanoformulation induces apoptosis, and reduces migration and angiogenesis in liver cancer cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2023, **51**(1): 361-370.

[18] AGUDELO D, BOURASSA P, BÉRUBÉ G, *et al*. Review on the binding of anticancer drug doxorubicin with DNA and tRNA: Structural models and antitumor activity [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2016, **158**: 274-279.

[19] ZHENG T S, WANG J B, SONG X, *et al*. Nutlin-3 cooperates with doxorubicin to induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells through p53 or p73 signaling pathways [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, **136**(10): 1597.

[20] MANNA S K, GANGADHARAN C, EDUPALLI D, *et al*. Ras puts the brake on doxorubicin-mediated cell death in p53-expressing cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, **288**(9): 8562.

[21] SUMIRTANURDIN R, SUNGKAR S, HISPRASTIN Y, *et al*. Molecular docking simulation studies of curcumin and its derivatives as cyclin-dependent kinase 2 inhibitors [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2020, **17**(4): 417-423.

[22] GAO X L, LEONE G W, WANG H Z. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, **148**: 147-169.

[23] SHIMIZU A, NISHIDA J, UEOKA Y, *et al*. CyclinG contributes to G2/M arrest of cells in response to DNA damage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **242**(3): 529-533.

[24] YANG T S, XIAO Y, LIU S, *et al*. Isorhamnetin induces cell cycle arrest and apoptosis by triggering DNA damage and regulating the AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in

doxorubicin-resistant breast cancer [J]. *Phytomedicine*, 2023, **114**: 154780.

[25] CHUEAHONGTHONG F, TIMA S, CHIAMPANICHAYAKUL S, *et al*. Co-treatments of edible curcumin from turmeric rhizomes and chemotherapeutic drugs on cytotoxicity and FLT3 protein expression in leukemic stem cells [J]. *Molecules*, 2021, **26**(19): 5785.

[26] ZHU D J, LI Y, ZHANG Z J, *et al*. Recent advances of nanotechnology-based tumor vessel-targeting strategies [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 435.

[27] 陈彩萍, 徐　琦, 赵海菲. 姜黄素对肝癌细胞 miR-29 及 VEGF 表达的干预作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, **30**(10): 785-790.

[28] 杨传玉, 曾荣耀, 刘荣亮, 等. 姜黄素对化学诱导大鼠肝癌缺氧模型血管生成的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, **25**(2): 137-141.

[29] WANG C Y, ZHANG R S, HE J, *et al*. Ultrasound-responsive low-dose doxorubicin liposomes trigger mitochondrial DNA release and activate cGAS-STING-mediated antitumour immunity [J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3877.

[30] SYUKRI A, BUDU, HATTA M, *et al*. Doxorubicin induced immune abnormalities and inflammatory responses via HMGB1, HIF1-α and VEGF pathway in progressive of cardiovascular damage [J]. *Ann Med Surg* (Lond), 2022, **76**: 103501.

[31] FINCK A, GILL S I, JUNE C H. Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity [J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3325.

[32] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al*. Immunogenic cell stress and death [J]. *Nat Immunol*, 2022, **23**(4): 487-500.

[33] FAROOQI A A, LI K T, FAYYAZ S, *et al*. Anticancer drugs for the modulation of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress [J]. *Tumour Biol*, 2015, **36**(8): 5743-5752.

[34] MAU B L, POWIS G. Inhibition of cellular thioredoxin reductase by diaziquone and doxorubicin. Relationship to the inhibition of cell proliferation and decreased ribonucleotide reductase activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, **43**(7): 1621-1627.

[35] QI J, JIN F Y, YOU Y C, *et al*. Synergistic effect of tumor chemo-immunotherapy induced by leukocyte-hitchhiking thermal-sensitive micelles [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 4755.

[36] WANG J, WANG Y, LIU Q, *et al*. Rational design of multifunctional dendritic mesoporous silica nanoparticles to load curcumin and enhance efficacy for breast cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(40): 26511-26523.

[37] DAI Z, TANG J, GU Z Y, *et al*. Eliciting immunogenic cell death via a unitized nanoinducer [J]. *Nano Lett*, 2020, **20**(9): 6246-6254.

[38] LI Y Q, ZHU J, YANG Y F, *et al*. Long-acting nanohybrid hydrogel induces persistent immunogenic chemotherapy for suppressing postoperative tumor recurrence and metastasis [J]. *Mol Pharm*, 2023, **20**(12): 6345-6357.

[39] CAO A C, MA P Q, YANG T, *et al*. Multifunctionalized micelles facilitate intracellular doxorubicin delivery for reversing multidrug resistance of breast cancer [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(6): 2502-2510.

[40] ZHANG N, GAO M, WANG Z H, *et al*. Curcumin reverses doxorubicin resistance in colon cancer cells at the metabolic level [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **201**: 114129.

[41] WU M F, HUANG Y H, CHIU L Y, *et al*. Curcumin induces apoptosis of chemoresistant lung cancer cells via ROS-regulated p38 MAPK phosphorylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(15): 8248.

[42] AN L L, WURI J, ZHENG Z T, *et al*. Microbiota modulate doxorubicin induced cardiotoxicity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **166**: 105977.

[43] 朱俊峰, 伊晓娇, 钟里科, 等. 中药抗阿霉素心脏毒性的中医理论及其药理作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, **37**(8): 4592-4598.

[44] NAMDARI M, EATEMADI A. Cardioprotective effects of curcumin-loaded magnetic hydrogel nanocomposite (nanocurcumin) against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rat cardiomyocyte cell lines [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, **45**(4): 731-739.

[45] CHUANG S E, YEH P Y, LU Y S, *et al*. Basal levels and patterns of anticancer drug-induced activation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), and its attenuation by tamoxifen, dexamethasone, and curcumin in carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, **63**(9): 1709-1716.

[46] SOMPAR N, KUKONGVIRIYAPAN V, KUKONGVIRIYAPAN U, *et al*. Protective effects of tetrahydrocurcumin and curcumin against doxorubicin and cadmium-induced cytotoxicity in chang liver cells [J]. *Trop J Pharm Res*, 2015, **14**(5): 769-776.

[47] YU W, QIN X, ZHANG Y C, *et al*. Curcumin suppresses doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via a PI3K/

Akt/mTOR-dependent manner [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, **10**(4): 752-769.

[48] SHARIFIAGHDAM Z, DALOUCHI F, SHARIFIAGHDAM M, *et al*. Curcumin-coated gold nanoparticles attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating apoptosis in a mouse model [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, **49**(1): 70-83.

[49] KATAMURA M, IWAI-KANAI E, NAKAOKA M, *et al*. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inducing autophagy via the regulation of JNK phosphorylation [J]. *J Clin Exp Cardiol*, 2014, (5): 337.

[50] JUNKUN L, ERFU C, TONY H, *et al*. Curcumin downregulates phosphate carrier and protects against doxorubicin induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, **2016**: 1980763.

[51] LARGE D E, ABDELMESSIH R G, FINK E A, *et al*. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **176**: 113851.

[52] FAN Y C, MARIOLI M, ZHANG K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **192**(59): 113642.

[53] MURUGESAN K, SRINIVASAN P, MAHADEVA R, *et al*. Tuftsin-bearing liposomes co-encapsulated with doxorubicin and curcumin efficiently inhibit EAC tumor growth in mice [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 10547-10559.

[54] 陈仕红. 姜黄素和阿霉素双载药靶向脂质体的制备及抗肿瘤活性研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2019.

[55] HWANG D, RAMSEY J D, KABANOV A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: from nanoformulation to clinical approval [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **156**: 80-118.

[56] GU Y, LI J, LI Y, *et al*. Nanomicelles loaded with doxorubicin and curcumin for alleviating multidrug resistance in lung cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, **11**: 5757-5770.

[57] SABZI A, RAHMANI A, EDALATI M, *et al*. Targeted co-delivery of curcumin and doxorubicin by citric acid functionalized poly(ε-caprolactone) based micelle in MDA-MB-231 cell [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, **194**: 111225.

[58] ÖZKAN SA, DEDEOĞLU A, KARADAŞ BAKIRHAN N, *et al*. Nanocarriers used most in drug delivery and drug release: nanohydrogel, chitosan, graphene, and solid lipid [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2019, **16**(4): 481-492.

[59] ABEDI F, DAVARAN S, HEKMATI M, *et al*. An improved method in fabrication of smart dual-responsive nanogels for controlled release of doxorubicin and curcumin in HT-29 colon cancer cells [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 18.

[60] RONG L D, LIU Y, FAN Y, *et al*. Injectable nano-composite hydrogels based on hyaluronic acid-chitosan derivatives for simultaneous photothermal-chemo therapy of cancer with anti-inflammatory capacity [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, **310**: 120721.

[61] WANG Z J, TONG Q, LI T, *et al*. Nano drugs delivery system: a novel promise for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, **9**: 906350.

[62] GUO F Y, YU N, JIAO Y L, *et al*. Star polyester-based folate acid-targeting nanoparticles for doxorubicin and curcumin co-delivery to combat multidrug-resistant breast cancer [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1709-1721.

[63] LIU J, LI L, ZHANG B, *et al*. MnO_2-shelled doxorubicin/curcumin nanoformulation for enhanced colorectal cancer chemo-immunotherapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, **617**: 315-325.

[64] YE J H, AUGUSTIN M A. Nano- and micro-particles for delivery of catechins: physical and biological performance [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, **59**(10): 1563-1579.

[65] LIN J T, YE Q B, YANG Q J, *et al*. Hierarchical bioresponsive nanocarriers for codelivery of curcumin and doxorubicin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **180**: 93-101.