DOI:10.3969/j.issn. 1673–1689.2018.02.005

姜黄素新型纳米乳药动学与生物等效性研究

雷婷婷， 张景勋， 张 雪， 张严方， 赵 华*

（重庆医科大学 重庆药物高校工程研究中心，重庆 400016）

摘要： 建立高效液相色谱法（HPLC）测姜黄素新型纳米乳（Curcumin novel nano emulsion，CNNE）中姜黄素（Curcumin，Cur）在大鼠体内的血药浓度，通过比较相同给药计量下 Cur 和 CNNE 在大鼠体内的血药浓度考察 CNNE 的药代动力学行为，并比较二者生物等效性。采用水滴法制备 CNNE，灌胃给予 CNNE 与 Cur 后，采用 HPLC 法测定 Cur 的血药浓度，绘制药物浓度物–时间曲线（AUC），DAS2.1.1 软件计算药代参数与生物等效性。CNNE 与 Cur 的房室模型 $AUC_{(0-\infty)}$分别为（3 439.27±180.63）（μg·h）/L、（482.07±42.14）（μg·h）/L，CNNE 与 Cur 的非房室模型 $AUC_{(0-\infty)}$分别为（3 410.20±154.09）（μg·h）/L、（446.66±44.02）（μg·h）/L，CNNE 的相对生物利用度为 713.44%、763.49%。结果表明，将 Cur 制备成 CNNE 后促进了 Cur 的吸收，CNNE 的生物利用度提高了约 7 倍。CNNE 与 Cur 具有生物不等效性。

关键词： 姜黄素；羟丙基 β–环糊精；磷脂；纳米乳；药动学

中图分类号：Q 556；R 392–33　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1673—1689（2018）02—0146—07

Study on Pharmacokinetics and Bioequivalence of Curcumin Novel Nano Emulsion in Rats

LEI Tingting， *ZHANG Jingqing*， *ZHANG Xue*， *ZHANG Yanfang*， *ZHAO Hua**

（Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering，Chongqing Medical University，Chongqing 400016，China）

Abstract： To build a method that Curcumin（Cur）of Curcumin novel nano emulsion，CNNE）were measured by HPLC，study the pharmacokinetic characteristics of the CNNE，and compare the bioequiavailability of CNNE and Cur. CNNE was prepared by water droplets method，and plasma drug concentrations of different time points were measured by HPLC after oral administration CNNE and Cur. The curve of AUC was drew by excel software，and the main pharmacokinetic parameters and bioequiavailability were calculated by DAS2.1.1 software. The parameters of compartmental model，$AUC_{(0-\infty)}$ of CNNE and Cur，were（3 439.27±180.63）（μg·h）/L，（482.07±42.14）（μg·h）/L，and the parameters of compartmental model，$AUC_{(0-\infty)}$ of CNNE and Cur，were （3 410.20±154.09）（μg·h）/L，（446.66±44.02） （μg·h）/L. The relative bioavailability of compartmental model and non-compartmental of CNNE are 713.44%，763.49%，respectively. The results show that prepared

收稿日期： 2015–09–06

基金项目： 国家自然科学基金项目（30973645）；重庆市首批高等学校优秀人才资助计划项目（渝教人（2009）2 号文件）。

* **通信作者：** 赵 华（1967—），女，重庆人，医学博士，教授，硕士研究生导师，主要从事药物分析研究工作。E–mail：247130151@qq.com

引用本文： 雷婷婷，张景勋，张雪，等. 姜黄素新型纳米乳药动学与生物等效性研究[J]. 食品与生物技术学报，2018，37（2）：146–152.

CNNE promoted absorption of Cur, and the bioavailability of CNNE is about seven times as much as Cur. CNNE and Cur are not bioequivalent.
Keywords: Curcumin, nano emulsion, pharmacokinetic, bioequivalence

总姜黄素（Curcuminoids）是从植物姜黄（*Curcum Longa* L.）的根茎中提取的一种酸性的酚类色素，目前被广泛，目前被广泛用作食品着色剂和食品香料，主要包括姜黄素（Curcumin，Cur）、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素 3 种[1]，其中 Cur 在总姜黄素中含量最高，更易获取。大量研究表明，Cur 能抑制肿瘤细胞增殖与生长，促进肿瘤细胞凋亡[2-4]，使得 Cur 成为抗肿瘤药物研究热点之一。此外，Cur 还具有抗氧化、抗炎、降低血胆固醇等一系列药理作用，且毒副作用小。然而，Cur 存在水溶性差、生物半衰期短、口服生物利用度低等缺点，导致其临床应用受到限制[5]。

羟丙基-β-环糊精是一种低毒、安全、有效的药用辅料，将 Cur 与羟丙基-β-环糊精制成包合物能改善药物水溶性差等问题[6]。磷脂是生物膜的主要成分，广泛用作药物载体，能使药物顺利通过细胞膜，促进药物吸收[7]。研究表明，将多个药物载体组合形成的新载体可能兼具单个载体的优点[8]，罗见春等[9-10]制备并评价了 Cur 羟丙基-β-环糊精磷脂复合物，考察了其药动学，结果表明将磷脂与羟丙基 β-环糊精同时作为药物载体增加了 Cur 的水溶性，提高了 Cur 的口服生物利用度。

在此研究基础上，本研究利用纳米乳能增加难溶性药物的溶解度，使药物在体内有一定的缓释作用等优点[11]，同时采用了羟丙基-β-环糊精与磷脂 2 个药物载体联合应用了包合物技术、磷脂复合物技术及纳米乳技术，制备姜黄素新型纳米乳（Curcumin novel nano emulsion，CNNE），可望能同时解决 Cur 水中溶解度低、生物半衰期短、口服生物利用度低等问题。本作者首次将 Cur 制备成 CNNE，研究了 CNNE 的体内药代行为，为本课题组今后 CNNE 的研究奠定了基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要材料、试剂 Cur，实验室自制，纯度大于 99%；羟丙基 β-环糊精，江苏泰兴新鑫医药辅料有限公司产品；卵磷脂，德国 Lucas Meyer 公司产品；单辛酸甘油酯，河南正通化工有限公司产品；聚氧乙烯蓖麻油，南京都莱生物技术有限公司产品；PEG-400（分析纯），国药集团化学试剂有限公司产品；氯仿（分析纯），国药集团化学试剂有限公司产品；无水乙醇（分析纯），重庆川东化工（集团）有限公司产品；甲酸（分析纯），成都市科龙试剂厂产品；甲醇（色谱纯），美国天地有限公司产品。

1.1.2 主要仪器与动物 AB204S 电子分析天平，购于瑞士 Mettler Toledo 仪器公司；HWCL-3 型集热式恒温磁力搅拌器，购于郑州长城科工贸有限公司；G-16 医用离心机，购于北京白洋医疗器械有限公司；RE-2000A 旋转蒸发器，购于上海亚荣生化仪器厂；KQ2200B 型超声仪，购于昆山市超声仪器有限公司；VOS-30A 型真空干燥箱，购于施都凯设备（上海）有限公司；DDS-307A 型电导率仪，购于上海仪电科学仪器股份有限公司；QL-901 型旋涡混合器，购于海门市其林贝尔仪器制造有限公司；PHS-3C 型 pH 计，购于上海仪电科学仪器股份有限公司；高效液相色谱仪，购于日本岛津公司。

雄性 SD 大鼠（250±20）g，由中国人民解放军第三军医大学实验动物中心提供，动物合格证书：SCXK 渝 2012-0005。

1.2 方法

1.2.1 Cur 对照品溶液的制备 精密称取 Cur 约 10 mg，置 100 mL 的棕色容量瓶中，用甲醇溶解后稀释至刻度，作为贮备液，精密量取 Cur 贮备液 1 mL，置 10 mL 的容量瓶中，用甲醇稀释至刻度，即得 Cur 对照品溶液。

1.2.2 CNNE 的制备 称取 Cur 50 mg，羟丙基-β-环糊精 187 mg，卵磷脂 100 mg 溶于 20 mL 无水乙醇中，置于 50 ℃水浴中磁力搅拌 3 h，旋转蒸发除去无水乙醇，真空干燥得固体复合物。另分别称取 4.40 g 单辛酸甘油酯、3.75 g PEG400、1.25 g 聚氧乙烯氢化蓖麻油于烧杯，置于恒温水浴锅中搅拌混匀

后加入 85 mg 固体复合物，待复合物完全溶解，缓慢滴入 0.2 mL 水，继续恒温水浴搅拌，待溶液变澄清后超声除去气泡，即得油包水型纳米乳 CNNE，外观形状为澄清、透明的黄色均一液体。

1.2.3 CNNE 电导率与 pH 的测定 将制备的 CNNE 样品分别采用电导率仪与 pH 计测定电导率与 pH，重复测定 3 次，计算平均值。

1.2.4 给药方法和样品收集 12 只雄性 SD 大鼠随机平均分成受试组与参比组，给药前禁食 12 h，给药途径为口服灌胃给药，受试组给予 CNNE（相当于 Cur 50 mg/kg）[12-13]，参比组给予 Cur（50 mg/kg），2 组分别于给药前取空白血，分别于给药后不同时间点从大鼠眼底取血，收集的血液样品置于含 20 μL 肝素的离心管中离心，6 000 r/min 离心 10 min，收集上层血浆，血浆放置–20 ℃保存，备用。

1.2.5 血浆样品的处理与制备 精密量取血浆样品 100 μL，加入甲醇 800 μL，涡旋 3 min 后，8 000 r/min 离心 10 min，吸取上清液，真空干燥挥去甲醇，用 150 μL 甲醇复溶，12 000 r/min 离心 5min，吸取 100 μL 上清液进样检测。

1.2.6 色谱条件 色谱柱：Hypersil ODS2 C18 柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm，大连依利特分析仪器有限公司产品）；柱温：25 ℃；流动相：甲醇–0.1%甲酸水溶液（66:34，体积比）；流速：1.0 mL/min；检测波长为 426 nm，进样体积：100 μL。

1.2.7 血浆中 CNNE 含量测定的方法学考察

1）专属性考察 取空白血浆、Cur 对照品、血浆样品，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行分析。记录色谱图。

2）线性关系考察 精密量取 12、20、40、100、200、400、800、1 200、1 600 μL Cur 对照品溶液分别至 10 mL 的容量瓶中，加甲醇稀释至刻度，即得 Cur 系列溶液。精密吸取空白血浆样品 100 μL，分别加入不同质量浓度的 Cur 系列溶液 100 μL，即得质量浓度分别为 6、10、20、50、100、200、400、600、800 ng/mL 系列标准溶液，按 1.2.5 进行操作，按 1.2.6 进行分析，记录峰面积。以 Cur 质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标进行线性回归，得线性回归方程。

3）回收率考察 取空白血浆 100 μL，加入 Cur 对照品溶液，分别配制成低、中、高质量浓度（10、100、600 ng/mL）的 Cur 血浆样品各 5 份，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行分析，记录峰面积，分别计算低、中、高质量浓度（10、100、600 ng/mL）的平均峰面积 Ar。另空白血浆 100 μL，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作后加入 Cur 对照品溶液，分别配制成分别配制成低、中、高浓度（10、100、600 ng/mL）的 Cur 血浆样品各 5 份，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行分析，记录峰面积，分别计算低、中、高质量浓度（10、100、600 ng/mL）平均峰面积 As，以峰面积之比（Ar/As）计算提取回收率；取空白血浆 100 μL，加入 Cur 对照品溶液，分别配制成低、中、高浓度（10、100、600 ng/mL）的 Cur 血浆样品各 5 份，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行分析，记录峰面积，通过标准曲线计算低、中、高 3 个质量浓度的实际测得的质量浓度（Cr），以实际测得的质量浓度与理论质量浓度之比（Cr/Cs），考察方法回收率。

4）精密度考察 取空白血浆 100 μL，加入 Cur 对照品溶液，配制成低、中、高质量浓度（10、100、600 ng/mL）的 Cur 血浆样品各 5 份，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行测定，考察该分析方法的日内精密度，按此方法，连续测定 3 天，考察该分析方法的日间精密度。

5）血浆样品稳定性 精密量取空白血浆 100 μL，加入 Cur 对照品溶液配成低、中、高 3 个质量浓度（10、100、600 ng/mL）的血浆样品各 5 份，室温放置 8 h、1 d、3 d 后，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行测定，计算平均值与 RSD，考察血浆样品室温稳定性；精密量取空白血浆样品 100 μL，加入 Cur 对照品溶液配成低、中、高 3 个质量浓度（10、100、600 ng/mL）的血浆样品各 5 份，–20 ℃冷冻保存 7、14、28 d 后，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行测定，计算平均值与 RSD，考察生物样品–20 ℃冻存稳定性。

1.2.8 CNNE 药动学与生物等效性的研究 精密量取不同时间点的血浆样品各 100 μL，按 1.2.5 项下“血浆样品的处理与制备”中操作，按 1.2.6 项下“色谱条件”进行分析，测定血药浓度，并绘制得血药质量浓度–时间曲线。采用药动学软件 DAS2.1.1 对实验数据进行拟合，计算CNNE 和Cur 的房室模型与

非房室模型主要药代参数,并比较 CNNE 与 Cur 的生物等效性。

2 结果与讨论

2.1 CNNE 的电导率与 pH

油包水型 CNNE 外观性状为黄色澄明的均一液体,电导率为(4.81±0.01) μm/cm,pH 为 5.85±0.01。

2.2 血浆中 CNNE 含量测定方法学考察

2.2.1 方法专属性考察 空白血浆、Cur 标准品及血浆样品色谱图分别见图 1、图 2、图 3,结果表明,溶剂与血浆中的内源性物质及空白制剂对 Cur 的测定无干扰。

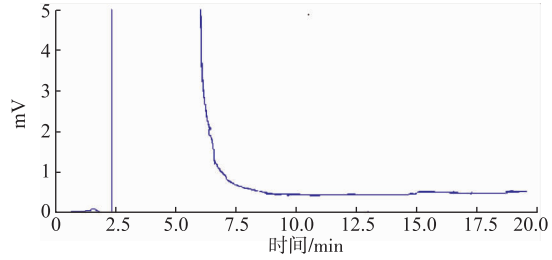


图 1 空白血浆色谱

Fig. 1 Chromatogram of blank plasma

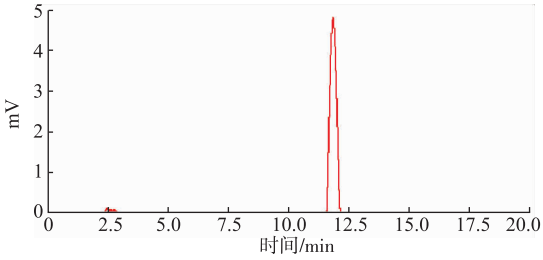


图 2 Cur 对照品色谱

Fig. 2 Chromatogram of Cur standard

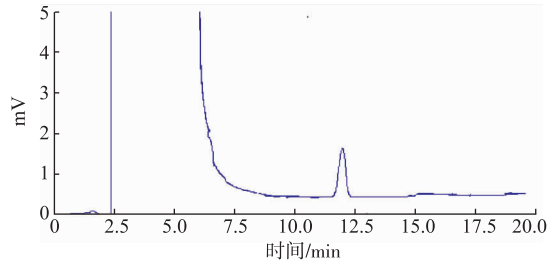


图 3 血浆样品色谱

Fig. 3 Chromatogram of plasma sample

2.2.2 线性关系考察 以 Cur 峰面积(A)为纵坐标,Cur 浓度(C)为横坐标进行线性回归,线性回归方程为 A=103.4C+296.11,r=0.999 9,结果表明,在 6~800 ng/mL 范围内峰面积与 Cur 质量浓度呈良好的线性关系。血浆中 Cur 的检测限(S/N=3)为 2 ng/mL,定量限为 6 ng/mL。

2.2.3 回收率 实验结果见表 1,血浆样品中 Cur 低、中、高 3 个质量浓度(10、100、600 ng/mL)的提取回收率与方法回收率均大于 85%。结果表明,该分析方法的准确度良好,能够满足体内样品含量测定对回收率的要求。

表 1 血浆样品中 Cur 的回收率(n=5)

Table 1 Recovery of Cur in plasma

质量浓度/(ng/mL)	方法回收率/%)	提取回收率/%
10	99.57	77.29
100	100.11	83.58
600	100.43	80.50

2.2.4 精密度 实验结果见表 2,血浆样品中 Cur 低、中、高 3 个质量浓度(10、100、600 ng/mL)的日内与日间的 RSD 均小于 15%,表明该分析方法的精密度良好,能够满足体内样品分析的要求。

表 2 血浆样品中 Cur 日内和日间精密度(n=5)

Table 2 Inter-day and within-day precision of Cur in plasma

质量浓度/(ng/mL)	日间精密度/%	日内精密度/%
6	9.13	7.96
100	7.14	5.07
600	2.62	1.98

2.2.5 浆样品稳定性 实验结果见表 3,血浆样品在室温下放置 3 d 及-20 ℃冻存下放置 28 d 的 RSD 均小于 15%,结果表明,样品在室温下放置 3 d 和-20 ℃冻存 28 d 均稳定。

2.3 CNNE 的药代动力学研究

SD 大鼠口服灌胃给予 Cur(reference)和 CNNE (test)后,绘制血药质量浓度-时间曲线,见图 4。

由实验结果图 4 看出,CNNE 与 Cur 灌胃给药后在大鼠体内均有吸收、分布和消除过程,Cur 的血药质量浓度 C_{max} 低,在约 20 h 后大鼠体内的血药质量浓度几乎为零;但 CNNE 约 20 h 后仍有较高的血药质量浓度,且能在大鼠体内平稳缓慢地释放药物,当 Cur 达到最大血药质量浓度时,CNNE 仍处于吸收阶段,在约5 h 后 CNNE 的血药质量浓度达到最大,并能在较长时间内能维持较高的血药质量浓度。

采用 DAS 2.1.1 软件与统计矩法分别计算房室模型与非房室模型的主要药代参数,见表 4、表 5。

表 3　血浆样品中 Cur 的稳定性(n=5)

Table 3　Stability of Cur in plasma

质量浓度/(ng/mL)	25 ℃样品溶液放置稳定性				−20 ℃血浆样品冻存稳定性			
	8 h	1 d	3 d	RSD	7 d	14 d	28 d	RSD
10	9.93	9.77	9.70	1.22%	7.88	8.16	8.61	4.49%
100	99.49	98.15	97.21	1.17%	97.83	98.34	95.65	1.47%
600	599.87	598.02	597.16	0.23%	583.64	589.49	594.39	0.91%

根据公式（相对生物利用度=AUC $_{受试组}$/AUC $_{参比组}$×100%)计算 CNNE 的生物利用度。T_{max} 与 C_{max} 采用实际测定值。

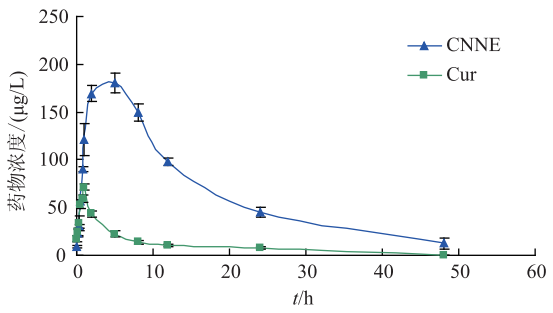


图 4　CNNE 与 Cur 口服后药−时曲线(n=6)

Fig. 4　Concentration−time curves of CNNE and free Cur after oral administration

表 4　CNNE 与 Cur 的非房室模型主要药动学参数(n=6)

Table 4　Non −compartmental model pharmacokinetic parameters of CNNE(n=6)

药动学参数	CNNE	FreeCur
C_{max}/(μg/L)	180.42±10.29	70.97±3.22
T_{max}/h	5±0	1±0
AUC_{0-t}/((μg·h)/L)	3 270.79±114.19	408.89±24.51
$AUC_{0-\infty}$/((μg·h)/L)	3 410.20±154.09	446.66±44.02
MRT_{0-t}/h	13.39±0.88	7.32±0.39
$MRT_{0-\infty}$/h	15.40±1.42	8.16±0.87

注：C_{max}：峰浓度；T_{max}：达峰时间；AUC：血药浓度−时间曲线下的面积；MRT：平均滞留时间

由表 4 非房室模型参数看出，CNNE 的 C_{max} 为（180.42±10.29）μg/L，是 Cur 的约 3 倍，T_{max} 为（5±0)，是 Cur 的约 5 倍，$MRT_{0-\infty}$ 为(15.40±1.42）h，是 Cur 约 2 倍，CNNE 与 Cur 的 $AUC_{0-\infty}$ 分别为（3 410.20±154.09）(μg·h)/L 和(446.66 ±44.02）(μg·h)/L，计算得到 CNNE 的相对生物利用度是 Cur 的763.49%。

根据 AIC（Akaike's information criterion）最小和 R^2 拟合度越接近 1 的原则判断 CNNE 和 Cur 的房室模型，结果表明，CNNE 与 Cur 均符合二室模型。由表 5 房室模型参数看出，CNNE 口服灌胃后在大鼠体内的 T_{max} 约为 5 h，是游离药物 Cur 的约 5 倍，血药质量浓度 C_{max} 约为 180.42 μg/L，是游离药物 Cur 的大约 2.5 倍，$t_{1/2}$ 约 10h，是游离药物 Cur 的大约 1.7 倍，CNNE 与 Cur 的 $AUC_{0-\infty}$ 分别为(3 439.27±180.63）(μg·h)/L 和(482.07±42.14）(μg·h)/L，CNNE 的相对生物利用度是 Cur 的 713.44%。

表 5　CNNE 及 Cur 的房室模型主要药动学参数

Table 5　Compartmental model pharmacokinetic parameters of CNNE and free Cur

药动学参数	CNNE	FreeCur
C_{max}/(μg/L)	180.42±10.29	70.97±3.22
T_{max}/h	5±0	1±0
AUC_{0-t}/((μg·h)/L)	3 253.61±115.66	407.79±28.76
$AUC_{0-\infty}$/((μg·h)/L)	3 439.27±180.63	482.07±42.14
$T_{1/2}$/h	10.03±1.21	6.96±3.80

注：C_{max}：药峰浓度；T_{max}：达峰时间；AUC：血药浓度−时间曲线下的面积；$T_{1/2}$：生物半衰期

采用房室模型与非房室模型计算得到的主要药代参数基本一致，结果表明，将 Cur 制备成 CNNE 后促进了 Cur 的口服吸收，增大了血药质量浓度，延长了药物的达峰时间和生物半衰期，提高了 Cur 的生物利用度。

2.4　CNNE 的生物等效性分析

CNNE 的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后 [1−2α] 90%置信区间分别为 129.3% ~131.3%、129.9% ~132.1%，均不在等效标准 80%~125%范围内；CNNE 的 C_{max} 对数转换后 [1−2α] 90%置信区间为 130.6%~154.1%，不在等效标准 70%~143%范围内；采用 T_{max} 实际测定值，进行 Wilcoxon 检验，检验结果表明，CNNE 和 Cur 的 T_{max} 有统计学差异（P=0.001<0.05)。因此，按照生物等效性标准判定，CNNE 与 Cur 不具有生物等效性。

3 结 语

本研究建立了 HPLC 法测定 CNNE 大鼠血浆中 Cur 的含量,血浆中基质与溶剂均对血浆样品的测定均无干扰,该方法专属性强,准确度高,能够满足体内样品分析的要求。多数文献[12-14]中的色谱条件采用乙腈作为有机相,醋酸水溶液作为水相,醋酸含量 0.5%~5%,本文中选用甲醇作为有机相,且用量少,从而降低了实验成本,水相中的甲酸用量少,且减少了色谱峰拖尾现象,从而改善了峰型,且制剂和血浆中的其他成分不影响 Cur 的测定。

本研究首次将磷脂与羟丙基-β-环糊精同时作为辅料,与 Cur 在一定条件下复合形成固体复合物。磷脂结构中的氮原子有较强的失电子倾向,在一定条件下,与具有给电子能力的 Cur 中的羟基分子间作用力形成复合物,其中磷脂两端的脂肪链不参与复合,脂肪链自发移动包裹磷脂的极性基团部位,形成具有亲脂性的脂肪链表面,当多个磷脂复合物分子按照此方式有序排列,从而最终形成具有疏水性的球状物[15],羟丙基-β 环糊精分子的空腔内部具有疏水性[16],能够将 Cur 与磷脂形成的疏水性分子包入其空腔内,通过疏水性作用力、范德华力、氢键等分子间作用力形成稳定的包合物,再制备成由水相、油相、乳化剂及助乳化剂按一定比例形成的热力学和动力学均稳定的澄明纳米乳——CNNE,使得 CNNE 的理化性质和生物特性较 Cur 均有不同程度的改变。

本实验药代数据采用 DAS2.1.1 软件与统计矩法所得,房室模型与非房室模型的主要药代参数基本一致,房室模型与非房室模型的相对生物利用度分别为 713.44%、763.49%,罗见春等[10]将 Cur 制成磷脂复合物生物利用度提高了约 5 倍,杨梅等[17]制成去甲氧基姜黄素纳米乳生物利用度提高了约 4 倍,结果表明将 Cur 制成 CNNE 生物利用提高得更明显,提高了约 7 倍,生物等效性分析结果表明 CNNE 与 Cur 不具有生物等效性。综上所述,CNNE 促进了 Cur 的口服吸收,提高了 Cur 的生物利用度,具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] ZHAO Xiaoxia,TIAN Feng,XU Yun. The RP-HPLC determination of curcumin in curcuma[J]. **Journal of Chinese Materia Medica**,2003,28(8):782-783.(in Chinese)

[2] ZHOU M,FAN C,TIAN N. Effects of curcumin on the gene expression profile of L-02 cells[J]. **Biomed Rep**, 2015,3(4):519-526.

[3] SHIRI S,ALIZADEH A M,BARADARAN B,et al. Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2 macrophage balance in the tumor microenvironment[J]. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2015,16(9):3917-3922.

[4] VALLIANOU N G,EVANGELOPOULOS A,SCHIZAS N,et al. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin[J]. **Anticancer Res**, 2015,35(2):645-665.

[5] LAO C D,RUFFIN M T,NORMOLLE D,et al. Dose escalation of acurcuminoid formulation[J]. **BMC Complement Altern Med**,2006,6(4):10-17.

[6] GAO Zhenshen,WANG Lan. Preparation of curcumine-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex and its properties[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**,2012,43(10):1951-1956.(in Chinese)

[7] DING Dongmei,ZHANG Zhenhai,JIANG Yanriong,et al. Advance in studies on phospholipid compound of traditional Chinese medicines[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**,2013,38(13):2046-2050.(in Chinese)

[8] TANG Qin,GU Yong,LI Na,et al. In vivo pharmacokinetics of curcumin-phospholipid complex-chitosan microspheres in rats[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**,2013,44(13):1939-1943.(in Chinese)

[9] LUO Jianchun,HE Dan,YIN Huafeng,et al. Pharmacok inetics evaluation of curcumin-phospholipid complex[J]. **Academic Journal of Second Military Medical University**,2014,35(7):754-757.(in Chinese)

[10] LUO Jianchun,HU Xueyuan,WU Jianyong,et al. Pharmacokinetics study on curcumin hydroxypropyl-β-cyclodextrin phospholipid complex in rats[J]. **Journal of Chinese Medicinal Materials**,2015,38(3):572-575.(in Chinese)

[11] LI Yanping,ZHANG Zhirong. The research progress of nano emulsion and its application[J]. **West China Journal of Pharmaceutical Sciences**,2010,24(5):485-488.(in Chinese)

[12] LI Ming,ZHOU Xin,ZHAO Chao,et al. Simultaneous HPLC determination of three main components in *Curcuma longa* L[J]. **Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis**,2008,28(11):1810-1814.(in Chinese)
[13] ZHANG Congcong,JIN Ruomin. Determination of curcumin in plasma and pharmacokinetic properties of curcumin in rats[J]. **Chinese Journal of New Drugs**,2014,23(15):1829-1832.(in Chinese)
[14] WAN Kun,SUN Lili,HU Xueyuan,et al. Pharmacokinetics of curcumin nanostructured lipid carries in rats' plasma[J]. **Chinese Traditional Patent Medicine**,2014,36(12):2503-2507.(in Chinese)
[15] VERMA P,RAM A,JHA A K,et al. Phosphatidylcholine:A revolution in drug delivery technology[J]. **Int J Pharm Sci Res**,2010,1(2):1-2.
[16] GU Fugen,GAO Yongliang,CUI Fude. Advances in studies of cycldoextrin inclusion ccomplex[J]. **Chinese Journal of New Drugs**,2005,14(6):686-693.(in Chinese)
[17] YANG Mei,ZHANG Jingqing,LI Na,et al. Pharmacokinetic study of demethoxycurcumin nanoemulsion in rats[J]. **Journal of Third Military Medical University**,2015,37(4):346-350.(in Chinese)

会　议　消　息

会议名称(中文):2018 基因编辑学术研讨会

所属学科:遗传与发育生物学,生物医学工程学

开始日期:2018-03-30　　结束日期:2018-03-31

所在城市:北京市　东城区　　具体地点:北京维也纳国际酒店

主办单位:北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室

联系人:张文洋　　联系电话:18013122680　　E-MAIL:moshui1989@126.com

会议网站:http://www.acadeevent.com/geneediting/index.html

会议背景介绍:基因组编辑技术 CRISPR/Cas9 自从 2013 年被《科学》列为年度十大科技进展之一以后,始终保持高速发展。在 Google 学术上,CRISPR/Cas9 相关的文献已经超过 51700 篇。在过去的一年中,基因编辑领域继续保持高速发展,比如:可以终止基因编辑过程的蛋白质被发现;操纵 Cas9 的 REC3 结构域可大幅降低 CRISPR-Cas9 的脱靶效应;CRISPR 基因编辑结合离体器官构建技术可以帮助检测遗传性癌症特异性 DNA 缺陷;CRISPR 装备噬菌体可以让"超级细菌"自杀;"基因剪刀"-CRISPR-Cas9 变"钝"为自体免疫病研究提供新启示等。

应广大参会嘉宾的强烈呼吁,基因编辑学术研讨会组委会将邀请来自基因编辑领域的教授、学者及科研技术工作者齐聚一堂,通过思想的切磋与碰撞,共议基因编辑发展趋势、创新前沿技术等热点话题。通过组委会精心安排的主题演讲、专家头脑风暴等丰富多彩的大会形式和内容,为大家提供最前沿的技术资讯、科研发展趋势和最新动向及广泛的交流与合作机会。

会议议题:多基因、大片断基因编辑;单碱基编辑;在 RNA 水平进行修复的"REPAIR"系统;基因编辑抑制剂与 CRISPR/Cas9 的配合;如何降低 CRISPR/Cas9 的脱靶效应;不依赖于 DNA 双链断裂的新型腺嘌呤碱基编辑器;利用 CRISPR-Cas9 技术开发新型药物筛选工具。