

姜黄素的应用、制备及改性研究进展

陈煜淳¹, 林勇^{2,3}, 刘勇^{2,3}, 梁景龙^{1*}

(1. 仲恺农业工程学院轻工食品学院, 广东省岭南特色食品科学与技术重点实验室, 农业农村部岭南特色食品绿色加工与智能制造重点实验室, 广东广州 510225)(2. 广州市富泉生物科技有限公司, 广东广州 510530)(3. 广东泽和诚生物科技有限公司, 广东云浮 527300)

摘要: 姜黄素是一种天然多酚类物质, 具有抗炎、抗癌、抗氧化等多种生物活性, 已在食品和饲料等行业中已得到良好的应用, 如在食品中可用作着色剂和防腐剂, 在饲料工业中可代替抗生素, 对提高禽类、畜类和鱼类等动物的存活率及肉质的改善有积极作用。但其存在制备纯化成本较高、生物利用率低、水溶性差等缺点, 使其应用效果受到一定限制。为解决这些问题, 国内外研究人员对姜黄素的提取、合成方法和改性技术做了大量的研究工作, 如采用超临界萃取和闪式提取工艺等不同手段进行姜黄素的提取; 开发固体分散体、脂质体、纳米粒、聚合物胶束等不同的姜黄素制剂和对姜黄素进行结构修饰。为此, 该文将对姜黄素的应用情况、制备方法和改性研究进行综述, 旨在为姜黄素的高效应用与相关研究提供参考。

关键词: 姜黄素; 生物利用度; 制备; 改性

文章编号: 1673-9078(2024)06-327-335

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.6.0684

Research Progress on the Application, Preparation and Modification of Curcumin

CHEN Yuchun¹, LIN Yong^{2,3}, LIU Yong^{2,3}, LIANG Jinglong^{1*}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Lingnan Specialty Food Science and Technology, Key Laboratory of Green Processing and Intelligent Manufacturing of Lingnan Specialty Food, Ministry of Agriculture, College of Food Science and Technology, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China)
(2. Guangzhou Fortune Biotechnology Co. Ltd., Guangzhou 510530, China)
(3. Guangdong Zehecheng Biotechnology Co. Ltd., Yunfu 527300, China)

Abstract: Curcumin is a natural phenolic compound with many biological activities such as anti-inflammatory, anti-cancer and antioxidant effects. Curcumin has been well used in the food and feed industries. For example, it can be used as a coloring agent and preservative in food, and can replace antibiotics in the feed industry, offering a positive effect on improving the survival rate and meat quality of animals such as poultry, livestock and fish. However, there are some associated disadvantages such as high preparation and purification cost, low bioavailability and poor water solubility, which limited its applications. In order to solve these problems, researchers at home and abroad have done a lot of research on the

引文格式:

陈煜淳, 林勇, 刘勇, 等. 姜黄素的应用、制备及改性研究进展[J]. 现代食品科技, 2024, 40(6): 327-335.

CHEN Yuchun, LIN Yong, LIU Yong, et al. Research progress on the application, preparation and modification of curcumin [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(6): 327-335.

收稿日期: 2023-06-07

基金项目: 广东省企业科技特派员专项资助项目 (GDKTP2021036400); 云浮市科技计划项目 (2022010220)

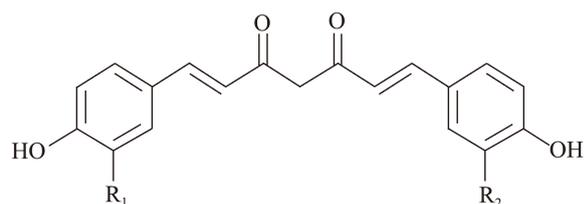
作者简介: 陈煜淳 (1999-), 男, 本科生, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: TZYY001@163.com

通讯作者: 梁景龙 (1988-), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: jinglong_liang@zhku.edu.cn

extraction, synthesis and modification of curcumin, such as different extraction processes like supercritical extraction and flash extraction were used to extract curcumin; the development of different curcumin preparations like solid dispersions, liposomes, nanoparticles and polymeric micelles, and structural modifications of curcumin. Accordingly, this paper will review the applications, preparation methods and modification of curcumin, aiming to provide a reference for the efficient applications and related research of curcumin.

Key words: curcumin; bioavailability; preparation; modification

姜黄素, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 是存在于姜科植物如姜黄、郁金、莪术等或天南星科植物如菖蒲等的根茎中的一种天然活性多酚化合物^[1]。姜黄素类化合物的主要存在形式有姜黄素、去甲基姜黄素、双去甲基姜黄素, 它们的结构相似(如图1所示), 熔点为 $183\text{ }^{\circ}\text{C}$, 不溶于水, 易溶于碱液或乙醇、丙酮等有机溶剂。姜黄素对 pH 敏感, 一般在酸性环境中比较稳定, 而在中性以及碱性环境中, 姜黄素分解率较大。其颜色会随 pH 变化而改变, 在酸性和中性环境呈黄色, 在碱性条件下呈褐红色, 可用做 pH 指示剂。随着对姜黄素的研究越发深入, 已发现姜黄素类化合物具有消除炎症、抑菌、抗自由基生成、抗癌细胞生长等诸多生物活性(如表1所示)。



- 1 姜黄素 $R_1=R_2=CH_3O$
 2 去甲氧基姜黄素 $R_1=H, R_2=CH_3O$
 3 双去甲氧基姜黄素 $R_1=R_2=H$

图1 姜黄素类主要化合物分子式

Fig.1 Molecular formula of main curcumin compounds

姜黄素的毒性较低、对人体或动物的不良反应小, 在全球食品、药品、保健品及化妆品等多个领域均有应用。例如, 在日本被用作茶添加剂, 在泰国被用于化妆品添加剂, 在中国被用于饮料添加剂, 在韩国和马来西亚被用作防腐剂, 在印度和巴基斯坦被用作抗炎剂, 在美国被用于芥末酱、奶酪、黄油和薯条的添加剂等^[16]。目前, 姜黄素未能高效利用, 主要存在制备纯化成本较高、生物利用率低、水溶性差等问题。国内外研究人员围绕相关科学问题做了大量的研究。为此, 以下将对姜黄素的应用情况、制备方法和改性研究进行综述。

表1 姜黄素的生理功能

Table 1 Physiological function of curcumin

| 生理功能 | 主要研究报道 | 参考文献 |
|---------|---|---------|
| 抗氧化 | 姜黄素可阻碍自由基的产生。 | [2] |
| 抗癌 | 姜黄素通过多种不同的分子靶点和抑制作用有效诱导细胞凋亡转移、侵袭。 | [3] |
| 抗菌 | 姜黄素对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和蜡样芽孢杆菌等食源性致病菌和腐败菌具有抑制作用 | [4] |
| 抗病毒 | 姜黄素或其衍生物可以抑制病毒的基因表达与复制, 降解泛素-蛋白酶体系统 | [5] |
| 抗炎 | 姜黄素可以抑制炎症介质和转录因子, 从而达到明显的抗炎效果 | [6,7] |
| 创伤愈合 | 胃腔上皮细胞的损伤, 可通过姜黄素的再上皮化作用而逆转。 | [8] |
| 抗抑郁活性 | 姜黄素增加额叶皮层和纹状体的多巴胺水平 | [9] |
| 抗原生动物活性 | 姜黄素抑制硫氧还蛋白还原酶, 减少原生动物的增殖 | [10,11] |
| 抗糖尿病的活性 | 姜黄素具有降血糖作用 | [12] |
| 抗艾滋病 | 姜黄素抑制人类免疫缺陷病毒的复制和 HIV 蛋白酶活性。 | [13] |
| 抗缺血活性 | 将姜黄素应用于实验室啮齿类动物可防止水肿并保持血脑屏障的完整性 | [14] |
| 神经保护活性 | 姜黄素可显著提高阿尔兹海默症小鼠的记忆能力。 | [15] |

1 姜黄素在食品与饲料工业中的应用

1.1 姜黄素在食品工业中的应用

姜黄素具有良好的防腐、抑菌和抗氧化性, 同时对人体有一定的保健效果, 也是一种天然的黄色色素, 味道与姜黄类似, 辛香轻淡, 带有辣味及苦味。因此, 姜黄素在多类食品中作为着色剂、防腐剂和调味品得到应用。

姜黄素作为着色剂安全可靠, 广泛应用于肉类

制品、罐头、面类制品和酱卤制品等的着色,是世界各国使用的七大天然色素之一。张保军等^[17]的研究证明,在方便面产品中达到相同的着色效果,姜黄素的用量显著小于胡萝卜素、栀子黄和玉米黄等色素,染色能力大于其它大部分色素。

姜黄素独特的共轭结构使其具有良好的抗氧化功能,在肉类制品如香肠、肉饼等添加可有效减少脂质的氧化^[18],有效减少食品的氧化变质。姜黄素还可以通过与微管蛋白的结合,从而抑制细菌分裂与蛋白质的合成、破坏细菌细胞壁或细胞膜的完整性等来抑制细菌生长,在食品中添加可以有效防止食品中细菌的滋生。Teow 等^[19]的研究发现姜黄素与庆大霉素、阿米卡星和环丙沙星 3 种抗生素具有协同效应,可明显增强抑菌效果。Song 等^[20]研究发现,用浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素结合三十分钟光照,可降低青霉菌孢子的产生率和存活率,展现了姜黄素在抗真菌方面的应用价值。

1.2 姜黄素在饲料工业中的应用

2006 年,欧盟开始全面禁止抗生素在动物饲料中的添加^[21],随后包括我国在内的多个国家也相继禁用。在水产、禽类和畜类养殖中,姜黄素可以作为饲用抗生素的替代品,对于减少抗生素的使用、提高动物的存活率及安全性有积极作用。因此姜黄素在动物饲料中也展现出巨大的价值。

在水产养殖中,姜黄素目前已经在多种日常食用的鱼类养殖中进行了应用^[22]。幼鱼阶段的鱼苗容易受到各种因素的影响造成死亡或发病,而研究发现,草鱼养殖过程中添加适量姜黄素,可以有效提高草鱼的增重率和存活率^[23];在饲料中添加适量姜黄素,可以有效调节血清转氨酶活性,对鳊鱼幼鱼体色具有改善效果^[24];张媛媛等^[25,26]对罗非鱼和鲤鱼的实验表明,在饲料中添加 60 mg/kg 姜黄素可提高罗非鱼的生长性能,另外,姜黄素通过介导肝癌细胞中的核相关转录因子 2 系统(Nfr2)来提高鲤鱼的肝脏损伤修复能力。

在禽类养殖研究中发现^[27,28],姜黄素可以提高肉鸡的免疫水平和调控肉鸡的营养水平,从而对肉鸡的生产性能和肉质具有明显改善效果。旷春桃^[29]的研究还发现姜黄素饲料添加剂可以通过调节 T3、T4、GH、TG 和 CHO 的分泌来调控蛋白质和脂类代谢,从而提高了肉鸡胸肌和腿部肌肉中氨基酸与脂肪的含量,改善肉鸡的屠宰性能。

姜黄素在猪的养殖中能有效减少抗生素的使

用,且能提高猪的生长性能,提高猪对饲料的利用率^[30]。周明等^[31]实验发现,姜黄素可以替代饲料中的喹烯酮,在育肥猪饲料中添加 300~400 mg/kg 的姜黄素,可不同程度改善猪的增重率、饲料转化率和猪血清中血糖、血清总蛋白等指标,对猪的健康有增进作用。王霞等^[32]实验发现,在仔猪饲料中添加姜黄素,可显著提高仔猪的胴体瘦肉率、增大眼肌面积,对仔猪生产性能具有提升效果。

2 姜黄素的制备

2.1 植物提取

姜黄素是广泛存在于姜黄等植物根茎中的一种天然化合物,获取姜黄素最直接的途径即是植物提取。传统的植物提取方法有酶法^[33]、微波提取法^[34]、超临界二氧化碳萃取法^[35]、酸碱法、超声提取法^[36]等,其中酶法与超声提取法的效率高,但二者的共性是对设备的要求较高且投资较大^[33,36];微波提取法对物质提取具有高度选择性,但微波辐射存在泄漏的风险,极易对人的身体造成损伤^[34]。超临界 CO_2 萃取姜黄素,可以有效维持生物活性,但该方法难以投入大规模生产。酸碱提取法的工艺简单、安全,对设备的要求较低,但其极易使姜黄素分解,且对环境污染较大,提取率相较其它方法较低。近年来,新兴的闪式提取工艺,能够有效的从植物中提取特定成分,具有高效率,时间短、能耗低等优点。董庆飞等^[37]使用并优化了闪式提取姜黄素的工艺,使得闪式提取对于姜黄素的提取得率与微波辅助酶解法和超声提取法等传统方法的提取得率相比显著提高,具有较高的潜在应用价值。

2.2 化学合成

姜黄素作为一种天然色素,因其还具备优异的抗炎、防腐等功能而被广泛应用于食品、药品、保健品及饲料等领域,而含有姜黄素的植物如姜黄等种植产量有限,单靠植物提取无法满足市场需求,因此,化学合成姜黄素是对其产量补充的一种手段。早在 1997 年,国外就研制出了基于三丁基硼烷为原料的姜黄素合成的经典方法^[38];钟益宁^[39]对上述姜黄素经典合成方法进行了优化改进,得出了以香兰素和乙酰丙酮为原料制备姜黄素的方法,克服了经典合成法中三丁基硼烷价格昂贵、易燃烧等缺点。邹春阳等^[40]对香兰素和乙酰丙酮合成姜黄素的工艺进行了优化,使投料量达到了百克级,且提高了化

学合成姜黄素的总收率。田太平^[41]以香兰素和乙酰丙酮为原料,采用微波辐射法又进一步的提高了化学合成姜黄素的效率,使得反应过程更加清洁和温和有效。尽管化学合成姜黄素法具有原料易得、价格较低等优点,但因其合成量不高、所用的化学试剂会对环境造成污染且对人体有隐患等原因,化学合成并非生产姜黄素的理想方法。

2.3 微生物合成

近年来,伴随着合成生物学的快速发展,基于代谢工程技术改造微生物以生产各种天然产物成为一种方法,与化学合成方法相比,具有更加的清洁、高效,适合投入大规模量产等优势。姜黄素在生物体内的合成是通过苯丙素途径,该途径合成姜黄素的关键酶包括苯丙氨酸解氨酶(Phenylalanine Ammonia Lyase, PAL)、酪氨酸解氨酶(Tyrosine Ammonia Lyase, TAL)、肉桂酸-4-羟化酶(Cinnamate -4- hydroxylase, C4H)、肉桂酸-3-羟化酶(Cinnamate -3- hydroxylase, C3H)、甲氧基转移酶(O-Methoxy Transferase, OMT)、二酮辅酶A合成酶(Diketide-CoA Synthetase, DCS)、4-香豆酸辅酶A连接酶(4- coumate-COA Ligase, 4CL)和姜黄素合成酶(Curcumin Synthase, CURS)等,其中,DCS和CURS是姜黄素合成的关键限速酶^[42]。近年来,研究人员在大肠杆菌(*Escherichia coli*)、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)和米曲霉(*Aspergillus oryzae*)中重塑其生物合成途径,成功实现了其异源生物合成^[43]。

2.3.1 大肠杆菌中姜黄素生物合成

大肠杆菌培养简单、分子遗传学的背景知识清楚,是非常成熟的基因工程受体菌,国内外的研究大多数通过构建大肠杆菌表达系统来实现姜黄素的生物合成。Katsuyama等^[42,44]将水稻中的CURS、紫草中的4CL和谷氨酸棒状杆菌中乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl-CoA Carboxylase, ACC)引入大肠杆菌载体,实现了以阿魏酸为前体的姜黄素合成。Rodrigues等^[45]则在大肠杆菌载体中引入了来源于姜黄植物中的DCS与CURS、拟南芥中的4CL、粘红酵母(*Rhodotorula glutinis*)中的TAL、西班牙糖丝菌(*Saccharothrix espanaensis*)中的C3H和紫苜蓿中的咖啡酰辅酶A-3-O-甲氧基转移酶(Caffeoyl-CoA-3-O- methoxytransferase, CCOAOMT),实现了以酪氨酸为前体的姜黄素合成。此外,该团队的

最新研究优化该通路的第一个模块,即从酪氨酸到阿魏酸,得到了阿魏酸滴度为1 325.1 $\mu\text{mol/L}$ 的结果,是迄今报道的最高阿魏酸滴度。随后,以阿魏酸为底物,进一步优化了该通路的第二模块,达到了有报道的最高浓度姜黄素1 529.5 $\mu\text{mol/L}$,他们还采用了联合培养方法通过减轻细胞代谢负担进一步提高姜黄素类化合物产量,即使用了一株能够将酪氨酸转化为阿魏酸的大肠杆菌,另一株能够将第一个菌株产生的羟基肉桂酸转化为姜黄素类化合物,与单培养体系相比,共培养策略使总姜黄素类化合物增加了6.6倍。这些结果证明了模块化联合培养工程从酪氨酸生产姜黄素和其他姜黄素类化合物的巨大潜力^[46]。张乐等^[47]把DCS编码基因和CURS编码基因进行非天然融合表达,并与4CL编码基因一同引入大肠杆菌中,以阿魏酸为前体,实现非天然融合基因DCS:CURS在微生物合成姜黄素中的应用,得到了姜黄素产率较高的大肠杆菌菌株,为未来进一步优化代谢网络、构建更强的工程菌提供参考。

2.3.2 其它微生物中姜黄素生物合成

酵母同样是基因工程常用的底盘细胞,具有抗逆性强和遗传稳定等优点。如今,很多酵母被用于食品和制药领域,如酿酒酵母已被用于生产人参皂苷和白藜芦醇等。Claire等^[48]通过在解脂耶氏酵母中表达姜黄素合酶并外源添加4-香豆酸,最终成功合成双去甲基姜黄素,这是酵母作为底盘细胞进行姜黄素生物合成的首次报道。

米曲霉常被用于酱油、米醋等发酵食品的生产,优点是次生代谢产物较少,是基因工程理想的底盘细胞。Kan等^[49]通过在米曲霉中过表达姜黄素合酶,最终在含有阿魏酰-N-乙酰半胱胺的琼脂培养基上成功合成了姜黄素类似物,这也是第一次以米曲霉为底盘细胞,进行姜黄素的生物合成,对米曲霉异源合成姜黄素和其它聚酮类化合物具有很好的借鉴意义。

恶臭假单胞菌具有多样化的碳代谢网络和较强的耐溶剂性,是代谢工程的理想宿主。Incha等^[50]利用恶臭假单胞菌内源的香豆酰-CoA合成酶合成香豆酰-CoA,同时敲除其内源烯酰-CoA水合裂解酶从而抑制香豆酰-CoA的降解,并引入来源于水稻中的姜黄素合酶,通过外源添加香豆酸,成功合成了双去甲氧基姜黄素。

3 姜黄素的改性

姜黄素的诸多生物活性使其在食品、药品和保健品等多个领域具有广阔的应用前景,但其存在的水溶性差、化学性质不稳定、生物利用度低、代谢速率过快和光降解性等缺点也亟待解决。近年来,为了克服这些问题,研究人员已经对其进行包埋、修饰、乳化等一些改性的研究,开发了固体分散体、脂质体、纳米粒、聚合物胶束、微球、 β -环糊精包合物等不同的姜黄素制剂。

3.1 聚合物胶束

聚合物胶束是一种由两亲性高分子材料在溶液中组装形成“疏水核-亲水壳结构”,可用于增加难溶药物的溶解度。常用的制备方法为有机溶剂蒸发法、乳化法、透析法等。其中,乳胶法适用于脂溶性好的药物,但对有机溶剂的要求较高;透析法操作简单,载药量大,但不是用于大规模培养;有机溶剂蒸发法适用于水溶性药物,且操作简单可大规模生产,不足之处是容易有有机溶剂残留^[51]。

张琴等^[52]用二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇为载体,构建了姜黄素胶束,与游离的姜黄素相比,更具有生物相容性,对 $\text{A}\beta_{1-42}$ 引起的氧化应激损伤有显著的改善作用,对于治疗阿尔茨海默症有良好的药用前景。范子梁等^[53]以十一烯酸和聚赖氨酸构建了一种新型接枝聚合物,并对姜黄素进行包载。该研究表明,该聚合物胶束有助于姜黄素被C6脑胶质瘤细胞摄取,且能有效杀伤肿瘤细胞,对姜黄素在治疗肿瘤方面的应用具有启发性。

3.2 脂质体

脂质体是一种由脂双层将内部的水环境包围起来形成的囊泡系统,它经常被用来作为疏水或亲水药物的输送系统,能够有效地保护活性物质不与外界环境相接触而避免被氧化,从而提高它的稳定性和生物利用度^[54],还具有包封率高、皮肤刺激小等优点。实践证明,各种姜黄素脂质体在提高姜黄素生物利用度方面取得显著效果,例如,赵静等^[55]采用乙醇注入法制备了姜黄素乙醇脂质体,并经大鼠口服实验,证明了姜黄素乙醇脂质体相比游离的姜黄素吸收度更高,为制备姜黄素的口服制剂奠定了基础。Meng等^[56]运用低密度脂蛋白模拟纳米脂质载体负载姜黄素并靶向给阿尔茨海默症模型的大鼠,实验证明其具有显著的缓释效果。毛倩等还证

明了姜黄素纳米脂质体对糖尿病所引起的心肌细胞凋亡及纤维化具有有效预防效果^[57]。

3.3 固体分散体

在临床上,固体分散体是最常见的药物制备法。它是将药物以分子、胶体或超粒子状态并分散在惰性载体中,以达到提高难溶药物溶解度,加快溶出速率的方法。该技术恰好能应对姜黄素在水中溶解度不高的特性^[58],有利于提高姜黄素的吸收和生物利用度。在姜黄素分散剂研究中,多以聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、泊洛沙姆188等为载体^[59],而其制备方法有共沉淀法、微粉淬冷法、冷冻干燥法和近年来出现的热熔挤出法、静电纺丝技术等^[60]。时念秋等^[61]的研究发现,不同的工艺制备的姜黄素固体分散体在溶出及溶解度上存在有明显差异,其中微波淬冷法对姜黄素溶解度的改善效果更显著。因此,笔者认为,在未来的姜黄素固体分散体研究中,仍需要对新出现的制备工艺与传统工艺进行比较研究,以期不断更新得出能最大化发挥姜黄素固体分散体价值的制备工艺。

3.4 环糊精

环糊精是由环糊精葡萄糖转移酶催化淀粉而生成的环状低聚糖,具有亲水表面和疏水内腔结构^[62],因此其可以用于包裹多种疏水性小分子化合物,有助于提高活性物质水溶性和稳定性,目前已经在医药、食品和生物等领域成功应用。研究表明,环糊精姜黄素传递载体相比游离的姜黄素具有更良好的溶解性,用研磨方法制备的 β -环糊精姜黄素,与游离姜黄素相比,它的溶解性增加了大约100倍,而用溶剂蒸发方法和冷冻干燥方法制备的 β -环糊精姜黄素,它的溶解性则增加了1000倍以上^[63]。

3.5 微球

载药微球制剂是以淀粉、壳聚糖、明胶等原料制成球形载体,将活性物质包裹在其中的给药系统,粒径大小在0.3~300 μm ,应用上具有给药途径多样、可维持血药浓度、安全等优点^[64]。研究表明,姜黄素微球制剂能显著提高姜黄素的各项性能。例如,王华瑜等^[65]采用了玉米多孔淀粉为载体制备了姜黄素微球,显著地提高了姜黄素的溶出率,增加了姜黄素的生物利用度。蔡杰慧等^[66]用PCL-PEG-PCL共聚物为载体制备的姜黄素微球,对姜黄素及其衍生物均具有良好的缓释作用,且该微球对自由基具有良好的清除作用。

3.6 纳米粒

纳米递送系统是一种将活性材料包裹在10~1000 nm的载体中,以提高物质递送速率的系统^[67]。其具有负载率高、毒性低,载体比表面积大等优点,常应用在食品领域。纳米粒具有靶向性,可被细胞通过胞饮作用直接摄入,有利于活性物质更好发挥疗效^[68]。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA],是常用的纳米材料之一,它生物相容性良好,刺激小,对姜黄素而言是良好的载体。朱迪冰^[69]和杨丹等^[70]以PLGA为载体负载姜黄素,均表明PLGA纳米粒有效改进姜黄素的水溶性,同时具有良好的缓释效果。

3.7 姜黄素的结构修饰

由于姜黄素及其衍生物在预防癌症上发挥着重要作用,近年来也使得众多学者致力于对姜黄素进行结构修饰或改造,意图攻克姜黄素水溶性差、稳定性差和生物利用率低等问题。

Aggarwal等^[71]曾对姜黄素结构修饰位点进行详尽描述,其结构修饰的主要方式包括:苯环取代基的增减和替换、改变羰基链长度、改变二酮结构、杂多环取代芳香环、不饱和键的还原等。研究发现,将姜黄素的碳链从C-7减小至C-5后,其水溶性、稳定性明显改善,且抗肿瘤活性明显增强^[72]。Weber等^[73]用杂多环取代姜黄素芳香环,该衍生物对肿瘤细胞的IC₅₀(半抑制浓度)约为3.9 mol/L,远优于姜黄素本身的8.2 mol/L。所以,对姜黄素进行结构修饰可一定程度提高姜黄素的生物利用度。徐佳琳等^[74]通过化学合成八种单羰基姜黄素类似物,并对其进行体外抗氧化实验,结果表明,单酮结构取代 β -二酮单元能有效提高类似物的稳定性,而类似物中羟基取代位点是影响抗氧化活性的重要因素。

微生物转化法是利用微生物细胞内具有不同功能的酶类,对目标化合物的结构进行修饰,从而得到不同衍生物的方法。徐富成等^[75]曾筛选得到了一株产 β -葡萄糖苷酶的乳酸菌,并利用该菌 β -葡萄糖苷酶催化糖苷分解的逆反应活性催化姜黄素分子的糖基化,经鉴定生成的产物分别为姜黄素双葡萄糖苷和姜黄素单葡萄糖苷。陈秉松^[76]通过在大肠杆菌中表达来源长春花的葡萄糖基转移酶,通过全细胞体系催化姜黄素及其还原产物的葡萄糖基化,最

终成功制备并分离了葡萄糖基化四氢姜黄素和葡萄糖基化六氢姜黄素。李奕萱^[77]通过在大肠杆菌中异源表达来自枯草芽孢杆菌*Bs168*中的糖基转移酶基因,得到纯化后的糖基转移酶并对姜黄素进行催化,最终得到了两种姜黄素的衍生物,其水溶性及抗氧化性显著高于姜黄素。

4 结论

姜黄素因其良好的生物活性,在多个领域有着良好的应用前景,但其纯化高成本及性质不稳定等问题限制了其高效地应用。本文综述了解决相关问题的研究进展,制备手段除了传统的植物提取和化学合成外,还能通过构建重组微生物进行姜黄素的大量合成,纯化成本较低,且环境友好;改性方法也有大量的研究报道,一定程度能提高姜黄素的生物利用度及稳定性,但方法的安全性和稳定性方面仍需进一步研究。

随着姜黄素生理功能研究的不断深入,姜黄素的市场产品也随之不断增多。未来的研究方向,可以考虑提高微生物合成姜黄素的水平或者提高姜黄中姜黄素的含量及对提取工艺进行优化;另外,新材料的引入,也是姜黄素改性应用研究的热点方向之一。在未来医疗应用方面,尽管诸多细胞实验和临床试验都表明姜黄素的作用机制与细胞内不同信号通路有关,但姜黄素与各信号通道相互作用的分子机制仍未被具体阐明,因此在其作用机制上应该进行更深入的研究。在未来食品应用方面,姜黄素目前仍以着色剂或防腐剂的角色存在,而未来可以围绕其生理功能为特点,增加这类食品的附加价值。

参考文献

- [1] MURRAY-STEWART T, CASERO R A. Regulation of polyamine metabolism by curcumin for cancer prevention and therapy [J]. *Medical Sciences*, 2017, 5(4): 38.
- [2] WANG T Y, CHEN J X. Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro- and antiangiogenesis of curcumin [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 1390795.
- [3] CELIK H, AYDIN T, SOLAK K, et al. Curcumin on the “flying carpets” to modulate different signal transduction cascades in cancers: Next-generation approach to bridge translational gaps [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(6): 4293-4303.

- [4] WANG Y, LU Z X, WU H, et al. Study on the antibiotic activity of microcapsule curcumin against foodborne pathogens [J]. International Journal of Food Microbiology, 2009, 136(1): 71-74.
- [5] 范世珍,王文杰,于波海.姜黄素抗病毒作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(24):2734-2736.
- [6] 孙艺洋,彭子熠,赵雨鑫,等.姜黄素抗炎作用在疾病治疗中的研究进展[J].中国医学创新,2021,18(27):181-184.
- [7] 石颖,李淑萍.姜黄素临床治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(6):175-178.
- [8] SHARIFI-RAD J, RAYESS Y E, RIZK A A, et al. Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1021.
- [9] XU Y, KU B S, YAO H Y, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats [J]. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2005, 82(1): 200-206.
- [10] PARASURAMAN S, ZHEN K M, BANIK U. Ameliorative effect of curcumin on olanzapine-induced obesity in sprague-dawley rats [J]. Pharmacognosy Research, 2017, 9(3): 247-252.
- [11] RASMUSSEN H B, CHRISTENSEN S B, KVIST L P, et al. A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of curcuma longa [J]. Planta Medica, 2000, 66(4): 396-398.
- [12] KOWLURU R, KANWAR M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes [J]. Nutrition & Metabolism, 2007, 4(1): 8.
- [13] JAGETIA G C, AGGARWAL B B. "Spicing up" of the immune system by curcumin [J]. Journal of Clinical Immunology, 2007, 27(1): 17.
- [14] BAVARSAD K, BARRETO G E, HADJZADEH M, et al. Protective effects of curcumin against ischemia-reperfusion injury in the nervous system [J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(2): 1391-1404.
- [15] PAN K, ZHONG Q, BAEK S J. Enhanced dispersibility and bioactivity of curcumin by encapsulation in casein nanocapsules [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(25): 6036-6043.
- [16] HEWLINGS S J, KALMAN D S. Curcumin: a review of its effects on human health [J]. Foods, 2017, 6(10): 92.
- [17] 张保军,张卫.姜黄素的生理功能及其在方便面中的应用[J].中国食品添加剂,2001,4:37-38.
- [18] 郭炎辉,李洪军,邢根安,等.姜黄素的提取、生理特性及其在肉制品与鲜肉中的应用研究进展[J].食品与发酵工业,2023,49(20):339-345.
- [19] TEOW S, ALI S A. Synergistic antibacterial activity of curcumin with antibiotics against *Staphylococcus aureus* [J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 28(6): 2109.
- [20] SONG L L, ZHANG F, YU J S, et al. Antifungal effect and possible mechanism of curcumin mediated photodynamic technology against *Penicillium expansum* [J]. Postharvest Biology and Technology, 2020, 167(C): 111234.
- [21] 颜国华,杨玉增,张秋良.姜黄素在猪饲料中替代抗生素应用前景[J].北方牧业,2016,21:28-29.
- [22] 祁保霞,迟向辉,乔新国.绿色添加剂姜黄素在水产养殖中的应用[J].科学养鱼,2019,10:68.
- [23] 傅超,刘中惠,蔡欣,等.姜黄素对草鱼生长性能的影响[J].江西水产科技,2022,5:23-24.
- [24] 朱怀宁,杨欢,翟少伟.饲料中添加姜黄素对美洲鳗鲡幼鱼肝脏健康及体色的影响[J].饲料研究,2020,43(9):46-49.
- [25] 张媛媛,宋理平,胡斌,等.饲料中添加姜黄素对尼罗罗非鱼幼鱼生长和四氯化碳诱导肝损伤的影响[J].中国水产科学,2018,25(6):1271-1280.
- [26] 张媛媛,宋理平,郭辉,等.姜黄素对四氯化碳诱导鲤肝脏损伤的修复作用[J].广东海洋大学学报,2020,40(5):1-11.
- [27] 陈明霞,方心灵,刘贤旭.姜黄素的生理功能及其在肉鸡生产上的应用研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2020(11):43-46.
- [28] 王敏,王洪彪,马晓蕊,等.姜黄素的提取、生理功能及其在肉鸡生产中的应用研究进展[J].中国畜牧杂志,2022, 58(10):59-64.
- [29] 旷春桃.姜黄素的包合、结构修饰及姜黄饲料添加剂研究[D].长沙:中南林业科技大学,2012.
- [30] 颜国华,杨玉增,张秋良,等.姜黄素在养猪生产中的推广应用[J].北方牧业,2020,3:20-21
- [31] 周明,张靖,申书婷,等.姜黄素在育肥猪中应用效果的研究[J].中国粮油学报,2014,29(3):67-73.
- [32] 王霞,龙慧雪,周毅.姜黄素作饲料添加剂对仔猪生产性能的影响——以湘西小黄姜为例[J].智慧农业导刊,2022, 2(19):27-29.
- [33] 宁娜,韩建军,胡宇莉,等.微波辅助酶法提取姜黄中姜黄素的工艺研究[J].中国兽药杂志,2015,49(12):20-26.
- [34] 刘彩琴,赵丹,朱敏.姜黄素微波提取工艺及其抗氧化活性研究[J].食品工业科技,2012,33(10):302-305.
- [35] 黄惠芳,陈跃新,吕平,等.超临界CO₂萃取姜黄素工艺中试研究[J].食品工业,2011,32(1):32-33.
- [36] 回瑞华,侯冬岩,李铁纯,等.天然色素姜黄素的超声提取方法研究[J].鞍山师范学院学报,2019,21(6):39-42.
- [37] 董庆飞,苏航,肖志勇,等.响应面法优化闪式提取姜黄素工艺[J].食品工业,2022,43(2):115-119.
- [38] A. N N, M. S R, H T, et al. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity [J].

- European Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 32(4): 321-328.
- [39] 钟益宁.姜黄素合成方法改进的研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2007,3:282-284.
- [40] 邹春阳,王凤秋,田家明.天然产物姜黄素合成工艺研究[J].中华中医药学刊,2011,29(9):2101-2103.
- [41] 田太平,许军,刘燕华,等.正交设计优选微波辐射下姜黄素的合成条件[J].江西中医药大学学报,2017,29(3):79-81.
- [42] KATSUYAMA Y, KITA T, FUNA N, et al. Curcuminoid biosynthesis by two type III polyketide synthases in the herb *Curcuma longa* [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(17): 11160-11170.
- [43] 王璐瑶,韩雪,王凤忠,等.姜黄素类化合物生物合成研究进展[J].生物工程学报,2021,37(2):404-417.
- [44] YOHEI K, YUTAKA H, NOBUTAKA F, et al. Precursor-directed biosynthesis of curcumin analogs in *Escherichia coli* [J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2010, 74(3): 641-645.
- [45] RODRIGUES J L, ARAÚJO R G, PRATHER K L J, et al. Production of curcuminoids from tyrosine by a metabolically engineered *Escherichia coli* using caffeic acid as an intermediate [J]. Biotechnology Journal, 2015, 10(4): 599-609.
- [46] RODRIGUES J L, GOMES D, RODRIGUES L R. A combinatorial approach to optimize the production of curcuminoids from tyrosine in *Escherichia coli* [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8(59):1-15.
- [47] 张乐,丁宁,海燕,等.产姜黄素大肠杆菌工程菌的构建[J].生物工程学报,2021,37(6):2077-2084.
- [48] CLAIRE M P, KELLY K M, ANKIM N, et al. Engineering 4-coumaroyl-CoA derived polyketide production in *Yarrowia lipolytica* through a β -oxidation mediated strategy [J]. Metabolic Engineering, 2020, 57(C): 174-181.
- [49] KAN E, KATSUYAMA Y, MARUYAMA J, et al. Production of the plant polyketide curcumin in *Aspergillus oryzae*: strengthening malonyl-CoA supply for yield improvement [J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2019, 83(7): 1372-1381.
- [50] MATTHEW R I, MITCHELL G T, JACQUELYN M B, et al. Leveraging host metabolism for bisdemethoxycurcumin production in *Pseudomonas putida* [J]. Metabolic Engineering Communications, 2020, 10(C): 119.
- [51] 李丽,陈鹤,匡艳青,等.姜黄素制剂研究进展[J].广州化工,2021,49(16):1-3.
- [52] 张琴,邝莹,李峰.姜黄素胶束对 $A\beta_{(1-42)}$ 诱导HT22细胞损伤的保护作用[J].解剖学研究,2019,41(2):81-87.
- [53] 范子梁,金冰慧,徐霞芳,等.包载姜黄素纳米胶束的制备与体外抗肿瘤评价[J].温州医科大学学报,2017,47(9): 625-630.
- [54] 董鸿春,付聪,杨贤庆,等.类胡萝卜素脂质体的特性、制备与评价的研究进展[J].食品与发酵工业,2022,48(14):303-310.
- [55] 赵静,李娜,石明芯,等.姜黄素乙醇脂质体大鼠体内药代动力学研究[J].四川大学学报(医学版),2017,48(2):290-294.
- [56] MENG F F, SAJID A, GAO S Y, et al. A novel LDL-mimic nanocarrier for the targeted delivery of curcumin into the brain to treat Alzheimer's disease [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 134: 88-97.
- [57] 毛倩,田伟强,丁蔚.姜黄素纳米脂质体对糖尿病心肌病的预防作用[J].医药导报,2018,37(11):1316-1320.
- [58] 张林海.固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J].内蒙古中医药,2015,34(11):98-99.
- [59] 蒲丽丽,高洁,赖先荣.姜黄提取物固体分散体的制备及体外评价[J].中草药,2022,53(1):99-106.
- [60] 曾庆成.固体分散技术的研究进展[J].中南药学,2017, 15(1):81-84.
- [61] 时念秋,张勇,冯波,等.不同制备工艺制得姜黄素固体分散体的性质比较研究[J].中国药学杂志,2016,51(10):821-826
- [62] 申雨苗,王倩,郭瑜,等.基于环糊精及其衍生物的递送体系在食品领域的研究进展[J].食品工业科技,2022, 43(24): 496-505.
- [63] GHANGHORIA R, KESHARWANI P, AGASHE H B, et al. Transdermal delivery of cyclodextrin-solubilized curcumin [J]. Drug Delivery and Translational Research, 2013, 3(3): 272-285.
- [64] 韩敏,苏秀霞,李仲谨.载药微球制剂的研究进展[J].应用化工,2007,5:493-495.
- [65] 王华瑜,沈朝璐,袁玥,等.负载姜黄素的玉米多孔淀粉微球的优化制备、理化性质及释放研究[J].食品与发酵工业,2023,49(3):182-188.
- [66] 蔡杰慧,杨英全,郑燕菲.载姜黄素类化合物PCL-PEG-PCL微球的制备及释药性、抗氧化性研究[J].现代化工, 2022,42(7):201-206.
- [67] SOUTO E B, BALDIM I, OLIVEIRA W P, et al. SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery [J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2020, 17(3): 357-377.
- [68] 王九令,孙佳姝,施兴华.纳米颗粒与细胞的交互作用[J].科学通报,2015,60(21):1976-1986.
- [69] 朱迪冰,赵海燕,何建丹,等.姜黄素PLGA纳米颗粒的制备及表征[J].亚太传统医药, 2020,16(3):46-49.
- [70] 杨丹,袁颖,姚晓琳,等.姜黄素纳米粒构建及体外细胞摄取[J].食品科学,2023,44(16):42-49.
- [71] PREETHA A, SHERIN G T, AJAIKUMAR B K, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature [J]. Biochemical

- Pharmacology, 2008, 76(11): 1590-1611.
- [72] FANG X B, FANG L, GOU S H, et al. Design and synthesis of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives/ analogues: Potent antitumor and antioxidant activity, improved stability and aqueous solubility compared with curcumin [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(5): 1297-1301.
- [73] WAYLON M W, LUCY A H, C. N R, et al. Activation of NF- κ B is inhibited by curcumin and related enones [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 14(7): 2450-2461.
- [74] 徐佳琳.姜黄素类化合物的提取、合成及活性研究[D].杭州:浙江工业大学,2019.
- [75] 徐富成,吴传超,顾秋亚,等.发酵法制水溶性姜黄素[J].*食品与发酵工业*,2019,45(11):46-51.
- [76] 陈秉松.姜黄素及其类似物的糖基化衍生物的生物转化[D].天津:天津中医药大学,2021.
- [77] 李奕萱.农林废弃木质素资源生物转化合成姜黄素研究[D].镇江:江苏大学,2022.