

# Study on the Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Curcumin Nanometer Dosing System

Yifei Zhang<sup>1</sup>, Jie Xie<sup>2</sup>, Wenchao Wu<sup>1</sup>, Jiangqing Wu<sup>1</sup>, Xieqi Wu<sup>1</sup>, Dongxue Huang<sup>1</sup>, Fangyuan Guo<sup>1</sup>, Gensheng Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Hangzhou Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou Zhejiang

Email: \*yanggs@zjut.edu.cn

Received: May 1<sup>st</sup>, 2018; accepted: May 16<sup>th</sup>, 2018; published: May 23<sup>rd</sup>, 2018

## Abstract

MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) has become one of the major sources of hospital-acquired infections due to the powerful infectivity. Vancomycin, the preferred drug, has been over-used, inducing that the vancomycin resistant strains were constantly discovered in recent years, which made the MRSA treatment more difficult. Curcumin (Cur), a natural antiseptic, displays prominent advantages in fighting against antibiotic resistance. However, its broad clinical applicability and effectiveness are limited by aqueous insolubility, low systemic bioavailability, and instability. Nanoparticles (NPs) are efficient carriers to improve the aqueous solubility, bioavailability, the drug circulation time in the blood, and the risk of side effects of curcumin. In this work, we synthesized amphiphilic copolymers (PET-Cl) by ring-opening polymerization; NPs were then prepared via emulsion-solvent evaporation method. Meanwhile, particle size, Zeta potential, entrapment efficiency (EE) and drug-loading (DL) content of Cur nanoparticles were measured. In *in vitro* release study, Cur PET-Cl nanoparticles were stable, and it showed obvious sustained release characteristics *in vitro*. In addition, Cur PET-Cl nanoparticles displayed a persistent bacteriostatic effect. These results indicate that the study on Cur PET-Cl nanoparticles can provide theoretical basis for expanding medicinal range, enriching the therapeutic pathway and improving the antibacterial activity mechanism research.

## Keywords

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Curcumin, Nanoparticles

# 姜黄素纳米给药系统抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性研究

张逸菲<sup>1</sup>, 谢捷<sup>2</sup>, 吴文超<sup>1</sup>, 吴江青<sup>1</sup>, 吴谢琦<sup>1</sup>, 黄冬雪<sup>1</sup>, 郭钊元<sup>1</sup>, 杨根生<sup>1\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 张逸菲, 谢捷, 吴文超, 吴江青, 吴谢琦, 黄冬雪, 郭钊元, 杨根生. 姜黄素纳米给药系统抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性研究[J]. 化学工程与技术, 2018, 8(3): 165-173. DOI: 10.12677/hjct.2018.83020

<sup>1</sup>浙江工业大学药学院, 浙江 杭州

<sup>2</sup>杭州市疾病预防控制中心, 浙江 杭州

Email: yanggs@zjut.edu.cn

收稿日期: 2018年5月1日; 录用日期: 2018年5月16日; 发布日期: 2018年5月23日

## 摘要

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌因其极强的传染性已经成为引起院内感染的重要致病菌之一, 首选药物万古霉素近年来不断出现耐药株, 这使得MRSA的治疗更加棘手。姜黄素是一种天然来源的抗菌药, 在抗耐药性方面有无法比拟的优点。但是姜黄素由于性质不稳定, 在水中溶解性差, 生物利用度低等缺点限制其临床应用。纳米粒载体能够显著提高姜黄素的水溶性和生物利用度, 延长药物在体内的滞留时间并降低药物的毒副作用。本课题通过开环聚合的方法制备PET-CL高聚物为载体材料, 采用溶剂挥发法制备姜黄素纳米粒, 并对姜黄素纳米粒粒径, PDI, 包封率和载药量进行表征。姜黄素PET-CL纳米粒稳定, 其体外释放表现出明显缓释特性。此外, 姜黄素PET-CL纳米粒还具有持续的抑菌作用。上述结果可为扩大姜黄素药用范围, 丰富其治疗途径和对抗菌活性机制的深入研究提供理论依据。

## 关键词

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 姜黄素, 纳米粒

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是一种流行范围广、致病力强、发病率和死亡率高的病原菌。MRSA 可诱发各种疾病, 包括骨髓炎, 坏死性肺炎, 菌血症, 皮肤和组织感染, 感染性心内膜炎等严重疾病都可由其导致[1], 它是临床手术后发生感染用药后最常见的致病菌[2], 常见于大面积烧伤病人, 术后患者, 长期住院患者和老年患者等[3], 使病人的健康和生命安全受到巨大威胁。随着各种各样的广谱抗菌药物陆续被研发和应用, 以及在临床治疗上应用抗菌药物存在不合理性, 从而导致 MRSA 对各种抗菌药物的耐药性越来越严重。据有关文献统计, 2010 年医院 MRSA 的感染率在所有致病菌感染中的比例 44%左右[4], 并且更可怕的是它感染导致的病死率甚至高于 AIDS 导致感染的病死率[5]。现在对于 MRSA 感染的临床治疗主要以万古霉素与利奈唑胺为主, 也有一些国家和地区用替加环素或替考拉宁进行治疗, 其中万古霉素作为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的临床首选药物而被大量用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的治疗[6]。但万古霉素存在以下缺点: 1) 万古霉素的广泛临床应用, 使 MRSA 对万古霉素的敏感性越来越低。2) 万古霉素在肺部不能达到治疗所需药物浓度, 无法治疗肺部感染, 目前只能与其他抗菌药联用来达到治疗效果[7]。3) 万古霉素对组织的穿透能力是有限的, 导致它杀灭 MRSA 的时间比较长, 难以在短时间发挥疗效。4) 万古霉素具有肾毒性[8]。

姜黄素是一种从天然姜黄的根茎中提取的天然多酚类活性物质[9]。因姜黄常见且价格低, 而其提取

物姜黄素具有广泛的药理作用，毒副作用低，耐受性好等优点而逐渐被人们所关注。研究表明姜黄素在抗肿瘤，抗氧化，抗微生物，抗人类免疫缺陷病毒，抗炎，抗纤维化，抗血管[10] [11] [12]等方面有很好的药理作用。但由于其在水中溶解度差、活性低、口服生物利用度低、体外环境下易氧化、体内易代谢且碱性环境下易降解等缺陷的制约，使姜黄素在临床上得不到好的应用[13]。因此，姜黄素新制剂的研究旨在改善姜黄素溶解性，提高制剂的生物利用度。纳米剂型作为一种可显著提高姜黄素生物利用度的新剂型，可能会使其在临床得到大量推广，从而开辟 MRSA 治疗的新方向。

本研究采用开环聚合的方式合成两亲性高聚物(PET-CL)作为纳米粒载体材料，使用溶剂挥发法制备姜黄素 PET-CL 纳米粒，并对纳米粒的包封率、载药量、粒径、PDI 进行表征。同时开展姜黄素 PET-CL 纳米粒体外释药研究和对 MRSA 抑菌效果的研究，以期姜黄素的抗菌药用价值做出有益的理论研究。

## 2. 实验部分

### 2.1. PET-CL 的制备及其表征

精密称量 279.2 mg 季戊四醇加入到 50 mL 三口烧瓶，用移液枪移取 12.78 mL  $\epsilon$ -己内酯和 120  $\mu$ L 催化剂异辛酸亚锡加入到烧瓶中，之后烧瓶两边的瓶口用涂有凡士林的塞子塞紧，中间的瓶口接充有 N<sub>2</sub> 的气球以对烧瓶内反应进行保护，进行磁力搅拌，在 N<sub>2</sub> 保护下在 140℃ 油浴中反应 72 h。

反应后处理：将得到的产物冷却至室温，所得液体无色透明呈粘稠状，加入 50 mL 二氯甲烷使产物完全溶解。将溶有产物的二氯甲烷匀速逐滴滴加至 400 mL 的冰乙醚中，滴加结束后放置于-40℃ 的冰箱下进行静置 1 h。抽滤，收集滤饼，得白色固体，即为粗产物，粗产物用 50 mL 的二氯甲烷溶解，得无色液体。将溶有产物的二氯甲烷匀速逐滴滴加至 400 mL 冰甲醇中，放置于-40℃ 的冰箱中 2 h，抽滤，得白色固体，放置于真空干燥箱内干燥 24 h，得到产物 PET-CL。合成路线如图 1 所示。所得产物经红外光谱(IR)、核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)和凝胶渗透色谱(GPC)进行表征。

### 2.2. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的制备及其表征

电子天平称取 8 mg 姜黄素置于 10 mL 容量瓶中，用丙酮定容备用。电子天平精密称取载体材料 16 mg PET-CL 放置于 10 mL 离心管中。电子天平称取 100 mg 泊洛沙姆-188 置于 100 mL 容量瓶中，先加适量蒸馏水并超声至泊洛沙姆-188 完全溶解，定容，备用。

用移液管移取 1 ml 姜黄素丙酮溶液加入到装有 PET-CL 材料的离心管中，振荡至材料完全溶解，备

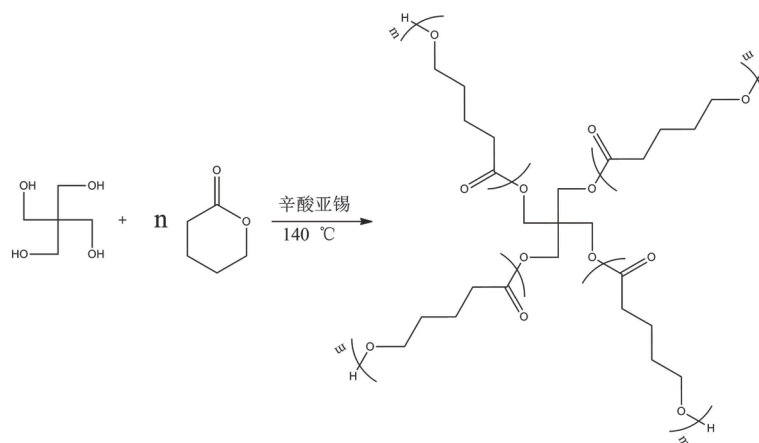


Figure 1. The synthetic route of PET-CL

图 1. PET-CL 合成路线

用。取一只 100 mL 锥形瓶，用量筒量取 20 mL 泊洛沙姆-188 溶液加入 100 mL 锥形瓶中，搅拌。取一只 1 mL 的无菌注射器，吸取离心管中的溶液，逐滴滴入到泊洛沙姆-188 溶液中，滴完后遮光搅拌 2 h，之后放入真空干燥箱内抽真空半小时，得到的姜黄素纳米溶液放入 50 mL 螺口离心管中，在 4℃ 的条件下 6000 r/min 离心 30 min。抽取上清液放置在新的螺口离心管中，用激光纳米粒径测定仪测定粒径和 PDI。

包封率和载药率分别表征药物被包载的程度和药物在载体中的含量。

#### 1) 包封率(Encapsulation Efficiency, EE)

移取一定量的纳米粒溶液，将其在 15,000 r/min 的转数下高速离心 30 min，收集上清液。紫外分光光度计分别测定原纳米粒溶液及上清液中姜黄素的含量，求出姜黄素的质量。根据以下公式计算包封率。

$$EE\% = (W1 - W2)/W1 * 100$$

W1: 姜黄素总投药量(mg), W2: 上清液中游离药物含量(mg)。

#### 2) 载药量(Drug Loading, DL)

移取一定量的纳米粒溶液，将其在 15,000 r/min 的转数下高速离心 30 min，收集沉淀物，冷冻干燥；精密称量冻干粉末，以适量丙酮溶解定容后，通过紫外分光光度计测定，求得纳米粒中姜黄素含量，根据以下公式计算载药量。

$$DL\% = W3/W4 * 100$$

W3: 冻干粉末包裹的药物含量(mg); W4: 冻干粉末总质量(mg)。

### 2.3. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的体外释放研究

精密称取 10.0 mg 姜黄素于 100 mL 容量瓶中，并用丙酮定容，获得浓度为 100 ug/mL 的姜黄素丙酮溶液，用移液管分别移取不同体积的姜黄素丙酮溶液于 10 mL 容量瓶中，用释药介质定容，配制成浓度为 0.06 ug/mL, 0.08 ug/mL, 0.1 ug/mL, 0.4 ug/mL, 0.6 ug/mL, 0.8 ug/mL, 1 ug/mL, 2 ug/mL, 4 ug/mL, 6 ug/mL 的不同浓度梯度的标准溶液。用紫外分光光度计测量吸光度绘制标准曲线。

将预先已经处理好的截留分子量 14,000 的透析膜再用蒸馏水洗净，每个透析袋中装入 5 mL 姜黄素纳米溶液并放入 100 mL 释放介质中，在 37℃, 100 r/min 的全温振荡培养箱内进行体外释放。每种姜黄素纳米溶液设置 3 个平行试验，分别于 12 h、24 h、36 h、48 h、60 h、72 h、96 h、120 h 取样 4 mL，同时补加等量的新鲜介质，样品以空白介质为对照，在 420 nm 处测定其吸光度，计算出累积释药率并绘制体外释放曲线。

### 2.4. 姜黄素纳米粒的稳定性测试

将 6000 r/min 离心所获得的姜黄素纳米溶液的上清液置于 50 mL 螺口离心管中避光密封保存，一周后用激光纳米粒径测定仪测定其 PDI 和粒径，并记录数据。

### 2.5. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的抑菌研究

#### 2.5.1. 菌液制备

将细菌在最适温度活化 2 小时，挑取 4~5 个菌落将其接入新鲜配置的活化培养基 MH 肉汤中，37℃ 恒温摇床培养 6 h。用血球计数板进行计数，用 MH 肉汤稀释制得菌液浓度约为  $1 \times 10^8$  CFU/mL 的菌液。

#### 2.5.2. 体外抑菌试验

严格按照 2016 年美国临床实验标准委员会 NCCLS/CLIS 的标准[14]培养 MRSA。在培养皿中分别接入  $1 \times 10^8$  CFU 1mL 的 MRSA 菌种 0.1 mL，再取适量的预先准备好的姜黄素溶液和载姜黄素纳米粒 0.1 mL 涂布于培养皿中，并分别按菌种最佳培养温度培养，48 h 后观察结果，观察药敏平板菌落的生长情况。

以经过无菌过滤的漱口水为阳性对照, 以无菌生理盐水作为阴性对照。每个实验做 3 个平行。姜黄素用 0.5 mL DMSO 溶解, 并依次用培养液倍比稀释, 再加入 MH 培养基。

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. PET-CL 的表征

PET-CL 的 FT-IR 谱图如图 2 所示。出现在  $2945\text{ cm}^{-1}$  和  $2866\text{ cm}^{-1}$  的信号对应的是  $-\text{CH}_2$  伸缩键的吸收峰,  $1726\text{ cm}^{-1}$  对应的为  $-\text{C}=\text{O}$  酯羰基的伸缩振动,  $1242\text{ cm}^{-1}$  和  $1187\text{ cm}^{-1}$  对应 C-O 的特征吸收, 表明  $\epsilon$ -己内酯发生了开环聚合。  $1108\text{ cm}^{-1}$  和  $961\text{ cm}^{-1}$  的信号则对应 PET-CL 中  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$  片段的拉伸振动。

PET-CL 的  $^1\text{H-NMR}$  谱图如图 3 所示, 通过对氢谱上的峰分别进行化学位移归属分析我们可以进一步判定该聚合物的结构。  $4.08\text{ ppm}$  处的峰  $3.67\text{ ppm}$  处的峰分别对应于疏水性的开环的己内酯片段和亲水的季戊四醇片段的亚甲基特征吸峰。  $1.41\text{ ppm}$ ,  $1.61\text{ ppm}$  和  $2.33\text{ ppm}$  处的峰分别对应于  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCOCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  和  $\text{OCO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4$  这三个单元结构的亚甲基质子的化学位移。根据化学位移的推论结果可分析得出本研究中合成的聚合物结构与文献报道的一致。

PET-CL 的 GPC 分析如图 4 所示, PET-CL 高聚物对称的单峰, 其数均分子量为(Mn) 13,889, 重均分子量(Mw)为 16,243, 粒子分散度为 1.17, 这表明由季戊四醇与  $\epsilon$ -己内酯发生开环聚合生成的高聚物其分子量分布较为均匀, 符合预期理想的要求。

#### 3.2. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的表征

姜黄素 PET-CL 纳米粒表征结果如表 1 所示, 姜黄素 PET-CL 纳米粒具有较好的 PDI 和包封率(0.101

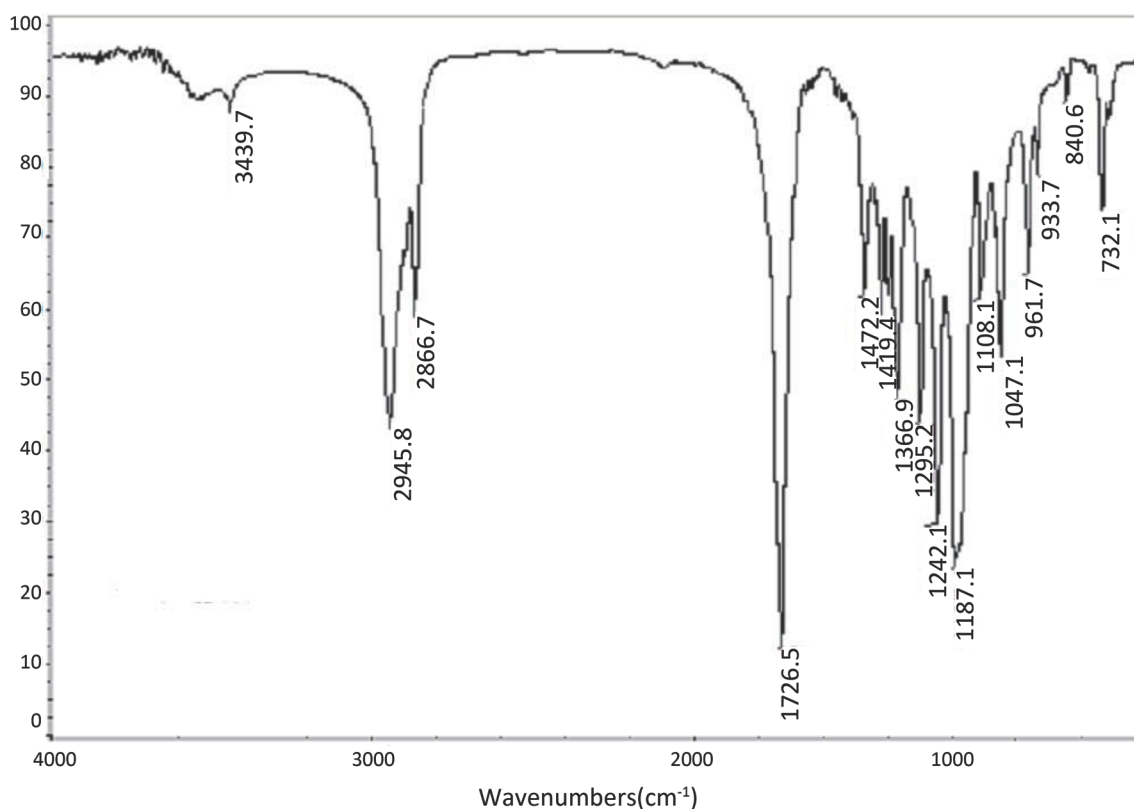


Figure 2. FT-IR spectra of PET-CL  
图 2. PET-CL 的 FT-IR 谱图

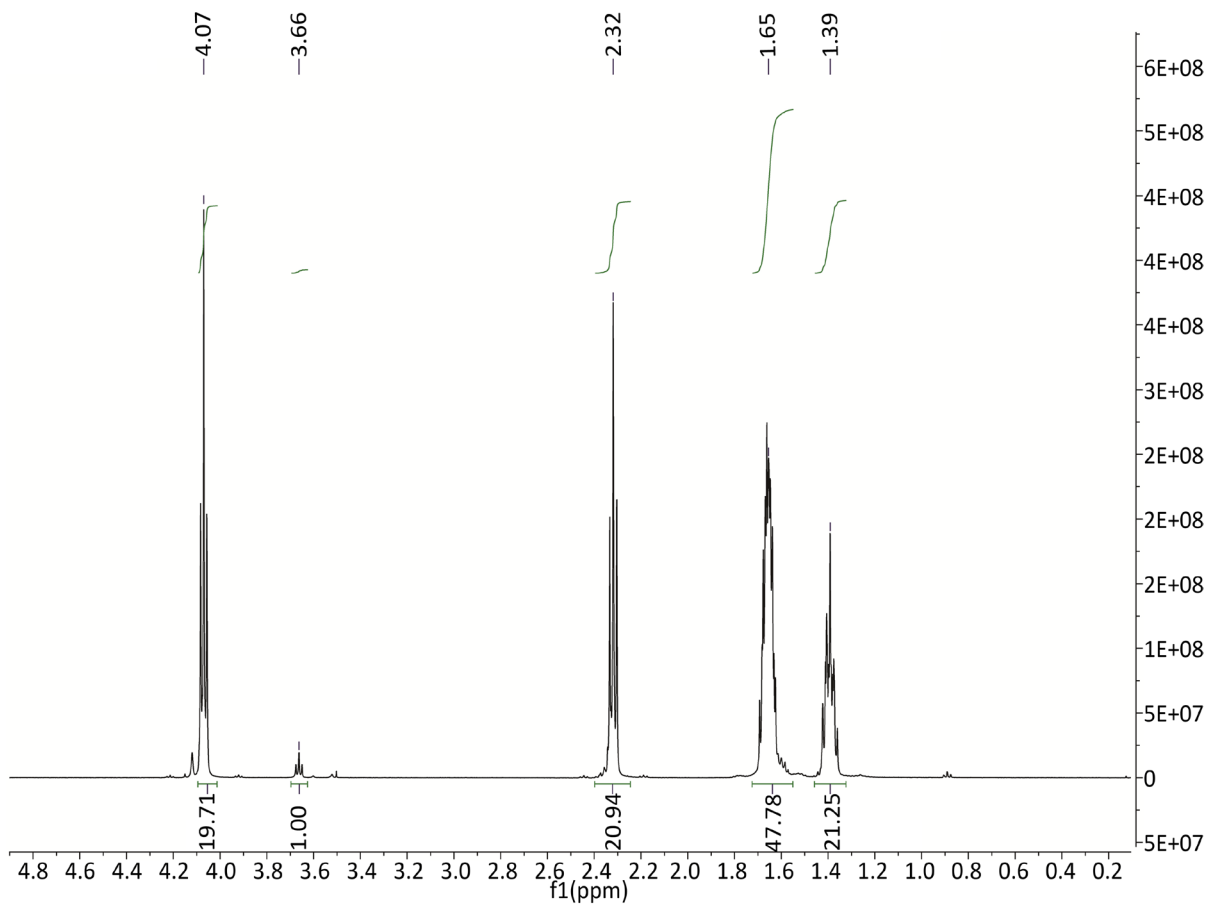


Figure 3. <sup>1</sup>H-NMR spectra of PET-CL  
图 3. PET-CL 的 <sup>1</sup>H-NMR 谱图

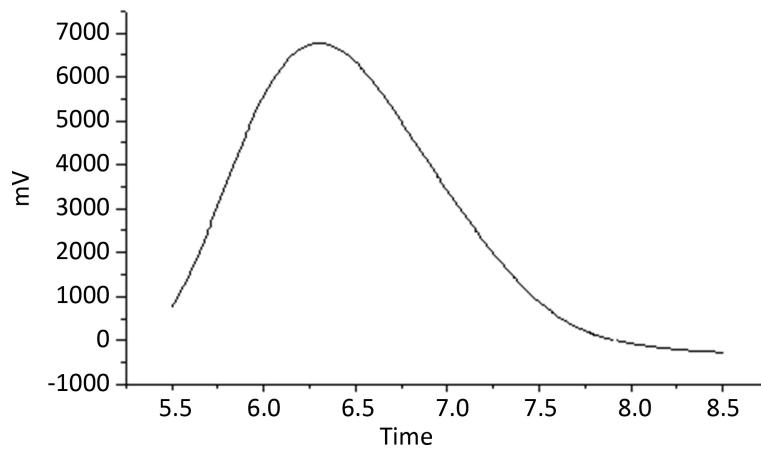


Figure 4. GPC spectra of PET-CL  
图 4. PET-CL 的 GPC 谱图

Table 1. The characterization of Cur-PET-NPs  
表 1. 姜黄素 PET-CL 纳米粒特性表征

PET-CL 纳米粒	粒径	PDI	包封率	载药量
	182.3	0.101	96.96%	4.91%



和 96.96%), 表明纳米粒具有良好的稳定性, 并有利于之后体外释放和抑菌研究的稳定进行。

### 3.3. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的体外释放研究

#### 3.3.1. 体外释放标准曲线

利用紫外分光光度计在 420 nm 处测定不同浓度的姜黄素介质标准溶液, 并以浓度  $C$  为横坐标, 吸光度  $A$  为纵坐标绘制标准曲线, 得回归方程为  $A = 0.1643C + 0.0074$  ( $R^2 = 0.9997$ ), 两者基本呈线性关系, 如图 5 所示。

#### 3.3.2. 体外释放标准曲线

由图 6 可知 PET-CL 姜黄素纳米粒溶液在 120 h 内释放量达到 35% 左右, 释放趋势整体呈先速释后缓释的特性, 72 h 时已基本接近最终的累积释放量, 值得注意的是该载药纳米粒在 24 h 内的释放量已经快达到了 20%, 说明药物在该段时间里释放较快, 是药物起作用的黄金时段。

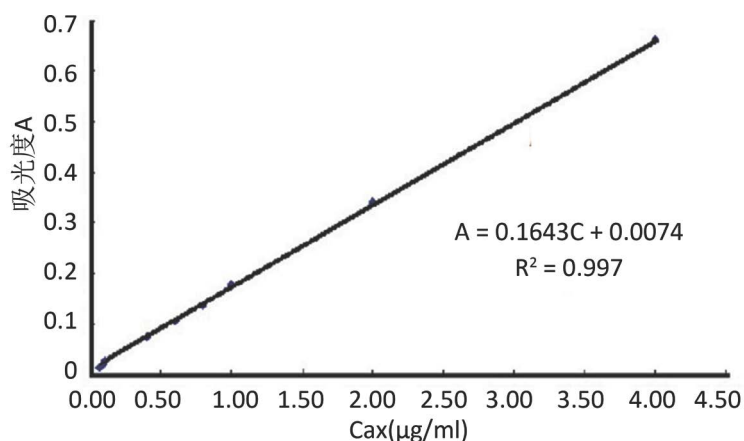


Figure 5. Standard curve *in vitro* release

图 5. 体外释放标准曲线图

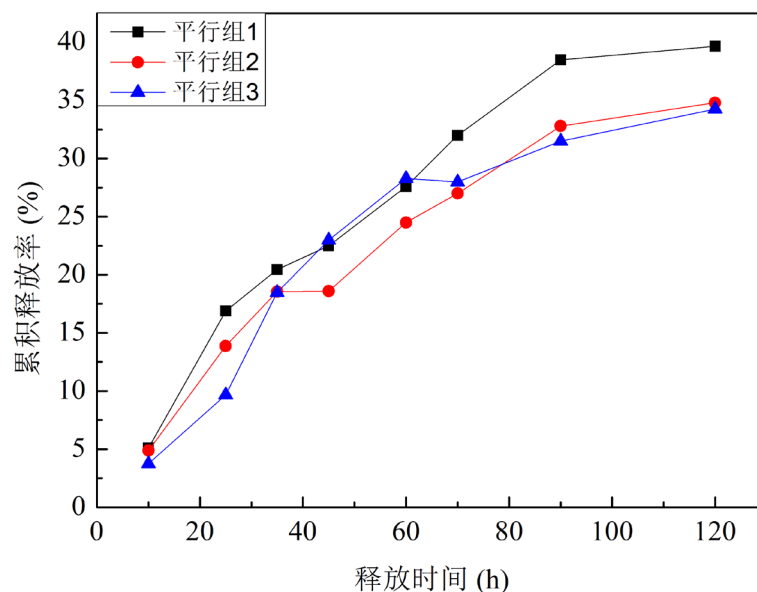


Figure 6. PET-CL curves *in vitro* release

图 6. PET-CL 姜黄素纳米粒的体外累积释放曲线

### 3.4. 姜黄素纳米粒的稳定性测试

由表 2 可知姜黄素 PET-CL 纳米粒溶液在避光存放一段时间后其粒子粒径略微会有所变小, PDI 变化趋势不明确, 但总体上来看, 在 7 天的测量期间里, 肉眼观察并无可见的药物或纳米粒子聚集析出, 姜黄素 PET-CL 纳米粒的粒径与 PDI 的波动都不是很大, 说明该纳米粒子不容易发生聚集, 具有一定的稳定性。

### 3.5. 姜黄素 PET-CL 纳米粒的抑菌研究

表 3、表 4 中显示姜黄素溶液和姜黄素纳米粒均对 MRSA 具有较好的抑制作用。相互比较显现, 差别不是很大。37°C 下培养 24 小时后, 姜黄素的最低抑菌浓度在 0.1 g/mL; 姜黄素纳米粒的最低抑菌浓度相对来说略微低一点。这可能是纳米粒的入胞能力较姜黄素大。

**Table 2.** Stability of Cur-PET-NPs

**表 2.** 姜黄素 PET-CL 纳米粒的稳定性

序号	时间	粒径	PDI
1	0 d	173.7	0.078
	7 d	170.2	0.072
2	0 d	182.3	0.101
	7 d	179.4	0.098
3	0 d	186.9	0.093
	7 d	182.3	0.088

**Table 3.** Curcumin Anti-MRSA *in vitro* (37°C, 24 h)

**表 3.** 姜黄素体外抑菌(37°C培养 24 h)

药品	MRSA
姜黄素 0.200 mg/mL	—
姜黄素 0.100 mg/mL	—
姜黄素 0.050 mg/mL	+
姜黄素 0.010 mg/mL	+++++
阴性对照	+++++
阳性对照	+

**Table 4.** Anti-MRSA of Curcumin-PET-CI Nanoparticle *in vitro* (37°C, 24 h)

**表 4.** 姜黄素 PET-CL 纳米粒体外抑菌(37°C培养 24 h)

药品	MRSA
姜黄素 PET-CI 纳米粒体 0.200 mg/mL	—
姜黄素 PET-CI 纳米粒体 0.050 mg/mL	—
姜黄素 PET-CI 纳米粒体 0.010 mg/mL	—
姜黄素 PET-CI 纳米粒体 0.005 mg/mL	++
阴性对照	+++++
阳性对照	+



## 4. 结论

本文采用开环聚合的方式合成 PET-CL 高聚物(Mn: 13,889, PDI: 1.17)作为姜黄素纳米粒的载体。用溶剂挥发法制备姜黄素 PET-CL 纳米粒, 其包封率、载药量、粒径、PDI 分别为 96.96%、4.91%、182.3 nm 和 0.101。姜黄素 PET-CL 纳米粒体外释放表明: 在 120 h 的释放时间内有缓释的现象, 累积释放率约为 35%。同时, PET-CL 纳米粒溶液具有良好的稳定性。体外抑菌实验结果显示姜黄素和姜黄素纳米粒对 MRSA 具有一定的抑制和杀灭功效。姜黄素纳米粒具有一定的持续抑菌的作用。

## 基金项目

本工作得到国家自然科学基金(No. 21376223)和宁波市科技合作项目(No. 2015D10008)的资助, 特此感谢。

## 参考文献

- [1] 朱玉林, 熊玉玲, 夏小荣, 等. 儿童感染耐甲氧西林葡萄球菌耐药性分析[J]. 江苏医药, 2015(21): 2541-2543.
- [2] 卢赞, 尹利民, 刘德华, 等. 昆明某院 2005~2013 年葡萄球菌种类分布及耐甲氧西林菌株检出率[J]. 国际检验医学杂志, 2015(19): 2828-2830.
- [3] 栗艳, 贾艳艳, 孙渊, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的致病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药师, 2013, 16(3): 441-444.
- [4] Gould, I.M., Reilly, J., Bunyan, D., et al. (2010) Costs of Health Care Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Control. *Clinical Microbiology & Infection*, **16**, 1721-1728. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03365.x>
- [5] Klevens, R.M., Morrison, M.A., Nadle, J., et al. (2007) Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *Journal of the American Medical Association*, **298**, 1763-1771. <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
- [6] Schmitz, G.R. (2011) How Do You Treat an Abscess in the Era of Increased Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)? *Journal of Emergency Medicine*, **41**, 276. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.01.027>
- [7] Jung, Y.J., Koh, Y., Hong, S.B., et al. (2010) Effect of Vancomycin plus Rifampicin in the Treatment of Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Critical Care Medicine*, **38**, 175. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9ecea>
- [8] Welte, T. and Pletz, M.W. (2010) Antimicrobial Treatment of Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pneumonia: Current and Future Options. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **36**, 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.045>
- [9] Song, W., Qiao, X., Liang, W.F., et al. (2015) Efficient Separation of Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin from Turmeric Using Supercritical Fluid Chromatography: From Analytical to Preparative Scale. *Journal of Separation Science*, **38**, 3450-3453. <https://doi.org/10.1002/jssc.201500686>
- [10] Taverna, S., Giallombardo, M., Pucci, M., et al. (2015) Curcumin Inhibits *in vitro* and *in vivo* Chronic Myelogenous Leukemia Cells Growth: A Possible Role for Exosomal Disposal of miR-21. *Oncotarget*, **6**, 21918. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4204>
- [11] Kaur, H., Patro, I., Tikoo, K., et al. (2015) Curcumin Attenuates Inflammatory Response and Cognitive Deficits in Experimental Model of Chronic Epilepsy. *Neurochemistry International*, **89**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.009>
- [12] 张英, 李冬梅, 邢颖. 姜黄素的药理作用与载体研究进展[J]. 中国药房, 2015(13): 1850-1853.
- [13] Yallapu, M., Jaggi, M. and Chauhan, S.C. (2012) Curcumin Nanoformulations: A Future Nanomedicine for Cancer. *Drug Discovery Today*, **17**, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.09.009>
- [14] NCCLS/CLIS. (2016) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th Edition.

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8844，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjct@hanspub.org](mailto:hjct@hanspub.org)