

·综述·

姜黄素对糖尿病创面的促愈合作用及其机制研究进展

屠卓隆 林才

温州医科大学附属第一医院烧伤科 325000

通信作者:林才,Email:13025092850@163.com

【摘要】 糖尿病创面是糖尿病常见的并发症,目前的治疗效果仍然欠佳。姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗微生物、抗癌以及改善胰岛素抵抗等多方面的药理作用。本文主要针对姜黄素促进糖尿病创面愈合的作用及其机制的研究进展进行综述。

【关键词】 姜黄素; 糖尿病; 伤口愈合

基金项目:浙江省科技计划重点专项(2017C01054);温州市重大科技创新攻关项目(ZY2019003)

Research advances on the effects and mechanism of curcumin in promoting diabetic wound healing

Tu Zhuolong, Lin Cai

Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Lin Cai, Email: 13025092850@163.com

【Abstract】 Diabetic wound is a common complication of diabetes, and the effect of current treatment is still poor. Curcumin has many pharmacological effects, such as anti-inflammatory, anti-oxidation, antimicrobial, anti-cancer, and improving insulin resistance. In this paper, the research advances on the effects and mechanism of curcumin in promoting diabetic wound healing were mainly reviewed.

【Key words】 Curcumin; Diabetes mellitus; Wound healing

Fund program: Key Special Project of Zhejiang Science and Technology Plan (2017C01054); Major Scientific and Technological Innovation Project in Wenzhou (ZY2019003)

姜黄素是从姜科植物郁金、莪术和姜黄的根茎中提取出来的天然活性物质,是一种分子量小的多酚类物质,其分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$ 。姜黄素通过减少炎症介质产生,进而减少炎症细胞因子释放等多种途径发挥抗炎作用;姜黄素通过清除自由基和增强抗氧化酶活性实现抗氧化作用;姜黄素还具有抗微生物和改善胰岛素抵抗等药理作用^[1-3]。近些年的研究

结果表明,姜黄素对糖尿病创面愈合有促进作用,可以通过多条细胞信号通路和多个分子靶点发挥治疗作用^[4-5]。

皮肤创面愈合是一种复杂的病理生理变化,包括创面应激与炎症反应、创面收缩、肉芽组织增生及瘢痕组织形成、表皮与其他组织的再生与修复等一系列过程。糖尿病创面的形成主要是由创面的缺血、缺氧、高血糖环境以及持续扩大的炎症反应所致。这些机制致使糖尿病创面炎症细胞浸润,ECM及促进创面修复的生长因子被降解,新生血管障碍,胶原沉积减少,肉芽组织形成不良,创面愈合停滞在愈合过程的1个或多个阶段^[6-8]。本文对姜黄素影响糖尿病创面愈合过程及其作用机制的研究进展进行综述。

1 姜黄素具有控制血糖的作用

体内高血糖水平是糖尿病皮肤创面的发病基础,长期高血糖状态可导致炎症反应、相关生长因子减少、血管病变及神经结构功能损伤^[9]。早期良好的血糖控制、正常平稳的血糖环境对于皮肤创面的组织再生和修复至关重要。姜黄素具有降低血糖、改善胰岛细胞功能、降低胰岛素抵抗等作用^[10-11]。de Melo等^[12]运用荟萃分析表明,补充姜黄提取物、姜黄素类化合物及姜黄素均能在一定程度上降低血糖异常者的空腹血糖水平,但对非糖尿病患者无效。在一项双盲随机临床实验中,44例2型糖尿病患者按性别分层后被随机分为口服姜黄素组和安慰剂组,治疗结束时,口服姜黄素组患者血清甘油三酯和高敏C反应蛋白平均浓度较安慰剂组降低,而血清脂联素平均浓度较安慰剂组升高。该结果表明姜黄素的摄入可以降低甘油三酯和炎症指标水平,提示姜黄素可以减少糖尿病并发症^[13]。姜黄素降低血糖的机制有以下3点:(1)姜黄素可以降低TNF- α 和血浆游离脂肪酸水平,还可以抑制核因子 κ B的活化、脂质过氧化以及溶酶体酶活性,从而改善葡萄糖稳态和减少胰岛素抵抗。(2)姜黄素可增强脂蛋白脂肪酶活性,提高血浆胰岛素水平。(3)姜黄素参与肝脏酶的活化,通过激活糖酵解途径,抑制糖异生和肝脏脂质代谢酶来降低血糖^[14]。

2 姜黄素具有抗菌作用

多个体内外研究表明,姜黄素具有抗细菌、抗病毒和抗真菌活性^[15-19]。多种病原菌感染和基质金属蛋白酶(MMP)的活性增强是糖尿病创面延迟愈合的重要影响因素。Sonamuthu等^[16]设计金属螯合二肽(L-肌肽)和姜黄素联合生

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00089

本文引用格式:屠卓隆,林才.姜黄素对糖尿病创面的促愈合作用及其机制研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(4):391-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00089.

Tu ZL, Lin C. Research advances on the effects and mechanism of curcumin in promoting diabetic wound healing[J]. Chin J Burns, 2021, 37(4): 391-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00089.

物相容性丝蛋白(L-car@cur/SF)水凝胶敷料,用于糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面感染的治疗,结果表明局部运用L-car@cur/SF水凝胶具有使小鼠创面部位MMP-9失活和抑菌的作用,提高了糖尿病小鼠创面愈合效率。有研究者用姜黄素丙二醇脂质体(CUR-PGL)乳膏治疗大鼠Ⅱ度烧伤,结果显示CUR-PGL乳膏对细菌生长的抑制作用与质量分数1%磺胺嘧啶银乳膏相当,说明姜黄素纳米脂质体制剂能有效改善烧伤创面的损伤和感染^[18]。Soleimani等^[19]探讨了姜黄素灌胃对1型糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面微生物菌群的影响,结果显示,姜黄素可显著减少菌落总数,促进皮肤创面愈合。

Rahbar Takrami等^[20]研究显示,聚合物胶束纳米颗粒包裹的姜黄素可诱导耐环丙沙星铜绿假单胞菌在24 h内死亡50%,而单纯环丙沙星处理的铜绿假单胞菌在24 h内不受抑制;与单独使用环丙沙星相比,经姜黄素和环丙沙星联合处理的铜绿假单胞菌中的*mexX*和*oprM*基因表达下调。以上结果提示姜黄素可能通过下调外排泵相关基因,使环丙沙星被铜绿假单胞菌捕获,增加药物效应。此外,纳米银可以提高姜黄素的光稳定性和抗菌活性^[21]。在体外抗菌活性实验中,将姜黄素转化为纳米形式,可以成倍增加其生物利用度,对创面部位常见的4种主要细菌菌株(大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和芽孢杆菌)均具有较强的抗菌作用,且具有良好的保湿性,使其在创面愈合过程中发挥重要作用^[22]。

3 姜黄素具有抗炎与抗氧化作用

炎症反应是创面愈合过程中至关重要的一步,通常被认为是皮肤再生的第1步。创面愈合早期炎症细胞浸润,有利于上皮再生、胶原沉积和血管生成。然而,糖尿病患者持续高水平表达促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9)和氧化应激增加会影响创面愈合^[23]。因此,抑制过度炎症反应有利于糖尿病患者创面的愈合。姜黄素具有抗氧化、清除自由基和抗炎等生物活性,在创面愈合过程中起着重要的作用^[3]。姜黄素的抗炎作用可能是通过抑制环氧合酶-2、脂氧合酶、诱导型NOS、细胞因子产物(γ 干扰素、TNF)和其他一些转录因子(核因子 κ B)的表达产生的^[3-4]。姜黄素在创面愈合早期诱导炎症细胞凋亡,缩短炎症期,加速愈合进程^[24]。

Kant等^[4]在糖尿病大鼠开放性全层皮肤切除创面上局部涂抹质量分数0.3%姜黄素凝胶,结果显示,与局部涂抹生理盐水相比,使用姜黄素凝胶加快创面收缩,降低了创面中IL-1 β 、TNF- α 和MMP-9的表达,同时还提高抗炎细胞因子IL-10和抗氧化酶SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的水平;组织病理学显示,姜黄素处理的创面肉芽组织生长较好,以Fb增殖和胶原沉积为主,创面被厚厚的再生上皮层覆盖。

4 姜黄素促进创面新生血管形成

新生血管的形成是糖尿病创面愈合过程中的关键因素

之一,姜黄素能够促进新生血管生成。给接受单侧后肢缺血手术的1型糖尿病小鼠以姜黄素连续灌胃14 d,与橄榄油灌胃相比,姜黄素明显改善小鼠缺血后肢的血液再灌注,增加了缺血后肢毛细血管密度^[25]。用质量分数1%姜黄素乳膏对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面进行处理,可促进小鼠创面新生血管生成,且鸡胚尿囊膜实验结果进一步证实,姜黄素的促血管生成活性与浓度成正比,提示姜黄素乳膏可促进糖尿病小鼠模型中糖尿病创面的愈合^[5]。Ranjbar-Mohammadi等^[26]研究了负载姜黄素的电纺聚 ϵ -己内酯/西黄胶纳米纤维对糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合的潜在作用,结果显示,与没有处理的对照相比,运用组织工程支架的创面中新生血管数量和肉芽组织增多,上皮间隙增大。姜黄素通过上调多种细胞因子的表达,促进糖尿病大鼠的新生血管生成,促进创面愈合。Kant等^[27]将60只造成开放性全层皮肤缺损创面的糖尿病大鼠随机分为生理盐水组、普朗尼克凝胶处理组以及姜黄素凝胶处理组并进行相应处理,结果显示,与生理盐水组相比,姜黄素凝胶处理组创面愈合明显加快,通过Fb增殖和胶原沉积形成组织结构良好的肉芽组织,并形成完整的早期再生上皮;姜黄素凝胶处理组大鼠VEGF、TGF- β 、缺氧诱导因子1 α 、基质细胞衍生因子1 α 、血红素加氧酶1的表达均高于其他2组。姜黄素还可通过对碱性FGF的影响,增加Fb数量和血管生成,促进1型糖尿病大鼠创面愈合^[28]。

5 姜黄素调节自噬的作用

自噬作为一种自我保护机制广泛存在于真核细胞中,在维持细胞存活、更新、物质循环和组织内稳态方面起着重要作用。在创面愈合过程中,自噬参与炎症、再上皮化和创面重塑等病理生理过程^[29]。炎症病理是许多慢性疾病的基础,恢复自噬能缓解炎症,促进创面愈合^[30]。Chi等^[31]在大鼠深Ⅱ度烧伤模型研究中观察到,激活自噬可抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体活性及IL-1 β 的产生,从而改善烧伤创面进展,促进创面愈合。Jin等^[32]的研究表明,腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路参与自噬的激活,从而保护内皮祖细胞,使其免受凋亡和功能障碍的影响,并促进糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合。糖尿病引起的创面愈合延迟还被认为与晚期糖基化终末产物(AGE)的积累密切相关,而诱导自噬则可通过去除AGE而有利于糖尿病创面的愈合^[33]。

姜黄素通过调节细胞自噬机制,起到抗感染、抗癌、抗衰老、抗氧化应激和神经保护等作用^[34-35]。有研究者在糖尿病小鼠模型的研究中观察到,姜黄素可激活腺苷酸活化蛋白激酶和氨基末端激酶1,使B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白和Bcl-2蛋白相互作用细胞死亡调解子磷酸化,并随后破坏它们与自噬蛋白Beclin-1的相互作用,从而分别促进自噬和减轻凋亡^[36]。另外,姜黄素可在糖尿病大鼠模型中通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路诱导自噬改善糖尿病并发症^[37]。姜黄素调节自噬,是

否在糖尿病创面愈合过程中起作用,值得进一步研究。

6 含姜黄素的高分子材料在创面愈合中的研究进展

尽管姜黄素具有广泛的活性,但其固有的理化特性(生物利用度低、水溶性差、化学不稳定性、光降解性、半衰期短、代谢快)限制了它的药用价值。与口服姜黄素相比,近年来人们尝试利用各种先进给药系统,提高姜黄素外用的抗炎、抗氧化和抗菌能力。这些先进系统包括聚合物纳米颗粒、纳米复合水凝胶、纳米微球、纳米纤维、纳米杂化支架、纳米结合物、纳米结构脂质载体、纳米乳液、聚合物胶束和聚合物共混膜。在这些给药系统中掺入的姜黄素表现出更好的溶解性、跨膜通透性、长期稳定性、更高的生物利用度、更长的血浆半衰期、精准的靶向性给药和更高的治疗效果^[38-41]。Xi 等^[39]设计了一种多功能弹性聚乳酸-聚硅柠檬酸-姜黄素-聚多巴胺纳米纤维支架(PPCP 基质),用于裸鼠皮肤肿瘤的光热化学治疗和感染引起的小鼠全层皮肤缺损创面的修复。PPCP 基质中的聚多巴胺和姜黄素分别表现出优异的近红外光热特性和肿瘤细胞毒性能力,PPCP 基质在体内外通过协同这 2 种特性和能力来治疗皮肤肿瘤和起到抗菌的作用。另外,PPCP 基质通过促进早期血管生成,显著促进正常皮肤细胞的黏附和增殖,促进金黄色葡萄球菌感染的小鼠全层皮肤缺损模型和金黄色葡萄球菌感染的小鼠全层皮肤缺损创面愈合。负载姜黄素纳米颗粒的水凝胶(CUR-NP/HG)能延长姜黄素的局部给药时间,与未经处理的 1 型糖尿病大鼠全层皮肤缺损组相比,CUR-NP/HG 治疗组创面愈合过程明显改善,再生上皮及上皮和真皮之间的连接完整,重组真皮中的胶原沉积明显增加^[40]。Karri 等^[41]通过在壳聚糖纳米颗粒中引入姜黄素来提高其稳定性和溶解性,结果显示,与单纯无菌纱布覆盖相比,姜黄素具有更好地促进糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合的能力。

7 小结

在糖尿病创面愈合过程中,姜黄素通过降血糖、抗菌、抗炎、抗氧化、促进创面血管生成和潜在的自噬调节作用加速创面愈合。因此,姜黄素有潜力作为糖尿病创面的愈合剂,尤其是在局部用药方面。然而,目前有关姜黄素治疗糖尿病创面的知识来自体外和体内的动物实验研究,缺乏临床试验。虽然几个临床前研究证明使用先进的药物传递系统可改善姜黄素的药效,但是仍缺少给药系统的比较研究,无法对比最佳给药方案,另外,对于药物传递系统临床应用的安全性也需要探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic properties of curcumin II: evidence from in vivo studies[J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 58. DOI: 10.3390/nu12010058.

[2] Ahangari N, Kargozar S, Ghayour-Mobarhan M, et al. Curcumin in tissue engineering: a traditional remedy for modern medicine

[J]. *Biofactors*, 2019, 45(2):135-151. DOI: 10.1002/biof.1474.

[3] Tejada S, Manayi A, Daglia M, et al. Wound healing effects of curcumin: a short review[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(11): 1002-1007. DOI: 10.2174/1389201017666160721123109.

[4] Kant V, Gopal A, Pathak NN, et al. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(2): 322-330. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.03.009.

[5] Dehghani S, Dalirfardouei R, Jafari Najaf Abadi MH, et al. Topical application of curcumin regulates the angiogenesis in diabetic-impaired cutaneous wound[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020,38(5):558-566.DOI:10.1002/cbf.3500.

[6] Aldana PC, Khachemoune A. Diabetic foot ulcers: appraising standard of care and reviewing new trends in management[J]. *Am J Clin Dermatol*,2020,21(2):255-264.DOI: 10.1007/s40257-019-00495-x.

[7] Wei P, Zhong CJ, Yang XL, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate diabetic wound healing via PI3K-AKT-mTOR-mediated promotion in angiogenesis and fibroblast function[J/OL]. *Burns Trauma*,2020,8:tkaa020[2021-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923490/>.DOI:10.1093/burnst/tkaa020.

[8] Sarkar S, Mukhopadhyay A, Chaudhary A, et al. Therapeutic interfaces of honey in diabetic wound pathology[J]. *Wound Medicine*, 2017,18:21-32.DOI:10.1016/j.wndm.2017.07.001.

[9] Liu Y, Zhou SY, Gao YL, et al. Electrospun nanofibers as a wound dressing for treating diabetic foot ulcer[J]. *Asian J Pharm Sci*,2019,14(2):130-143.DOI:10.1016/j.ajps.2018.04.004.

[10] Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, et al. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1837.DOI:10.3390/nu11081837.

[11] Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial[J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):31.DOI:10.1186/s12944-019-0967-x.

[12] de Melo ISV, Dos Santos AF, Bueno NB. Curcumin or combined curcuminoids are effective in lowering the fasting blood glucose concentrations of individuals with dysglycemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Res*, 2018,128:137-144.DOI:10.1016/j.phrs.2017.09.010.

[13] Adibian M, Hodaie H, Nikpayam O, et al. The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Phytother Res*,2019,33(5):1374-1383.DOI:10.1002/ptr.6328.

[14] Zhang DW, Fu M, Gao SH, et al. Curcumin and diabetes: a systematic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,2013:636053.DOI:10.1155/2013/636053.

[15] Praditya D, Kirchoff L, Brüning J, et al. Anti-infective properties of the golden spice curcumin[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 912. DOI:10.3389/fmicb.2019.00912.

[16] Sonamuthu J, Cai YR, Liu H, et al. MMP-9 responsive dipeptide-tempted natural protein hydrogel-based wound dressings for accelerated healing action of infected diabetic wound[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 1058-1069. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.10.236.

[17] Xie MB, Fan DJ, Zhao Z, et al. Nano-curcumin prepared via supercritical: improved anti-bacterial, anti-oxidant and anti-cancer efficacy[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 732-740. DOI: 10.1016/j.

- ijpharm.2015.11.016.
- [18] Kianvash N, Bahador A, Pourhajbagher M, et al. Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(5): 654-663. DOI:10.1007/s13346-017-0405-4.
- [19] Soleimani H, Amini A, Taheri S, et al. The effect of combined photobiomodulation and curcumin on skin wound healing in type I diabetes in rats[J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2018, 181: 23-30. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2018.02.023.
- [20] Rahbar Takrami S, Ranji N, Sadeghizadeh M. Antibacterial effects of curcumin encapsulated in nanoparticles on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* through downregulation of efflux pumps[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 2395-2404. DOI: 10.1007/s11033-019-04700-2.
- [21] Abdellah AM, Sliem MA, Bakr M, et al. Green synthesis and biological activity of silver-curcumin nanoconjugates[J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(22):2577-2588. DOI:10.4155/fmc-2018-0152.
- [22] Niranjana R, Kaushik M, Prakash J, et al. Enhanced wound healing by PVA/Chitosan/Curcumin patches: in vitro and in vivo study[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 182: 110339. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.06.068.
- [23] Salazar JJ, Ennis WJ, Koh TJ. Diabetes medications: impact on inflammation and wound healing[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4):746-752. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.017.
- [24] Barchitta M, Maugeri A, Favara G, et al. Nutrition and wound healing: an overview focusing on the beneficial effects of curcumin[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1119. DOI: 10.3390/ijms20051119.
- [25] You JZ, Sun JC, Ma T, et al. Curcumin induces therapeutic angiogenesis in a diabetic mouse hindlimb ischemia model via modulating the function of endothelial progenitor cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):182. DOI:10.1186/s13287-017-0636-9.
- [26] Ranjbar-Mohammadi M, Rabbani S, Bahrami SH, et al. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly(ϵ -caprolactone) electrospun nanofibers[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69: 1183-1191. DOI: 10.1016/j.msec.2016.08.032.
- [27] Kant V, Gopal A, Kumar D, et al. Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats[J]. *J Surg Res*, 2015, 193(2): 978-988. DOI:10.1016/j.jss.2014.10.019.
- [28] Amini A, Soleimani H, Abdollahifar MA, et al. Stereological and gene expression examinations on the combined effects of photobiomodulation and curcumin on wound healing in type one diabetic rats[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):17994-18004. DOI: 10.1002/jcb.29102.
- [29] 李敏, 刘德伍. 细胞自噬调控在创面修复中的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(10): 625-628. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.10.009.
- [30] Renga G, Oikonomou V, Stincardini C, et al. Thymosin β 4 limits inflammation through autophagy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18 Suppl 1:S171-175. DOI:10.1080/14712598.2018.1473854.
- [31] Chiu HW, Chen CH, Chang JN, et al. Far-infrared promotes burn wound healing by suppressing NLRP3 inflammasome caused by enhanced autophagy[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(7): 809-819. DOI:10.1007/s00109-016-1389-0.
- [32] Jin HM, Zhang ZJ, Wang CG, et al. Melatonin protects endothelial progenitor cells against AGE-induced apoptosis via autophagy flux stimulation and promotes wound healing in diabetic mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(11):1-15. DOI:10.1038/s12276-018-0177-z.
- [33] Han YF, Sun TJ, Tao R, et al. Clinical application prospect of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on clearance of advanced glycation end products through autophagy on diabetic wound[J]. *Eur J Med Res*, 2017, 22(1):11. DOI:10.1186/s40001-017-0253-1.
- [34] Forouzanfar F, Read MI, Barreto GE, et al. Neuroprotective effects of curcumin through autophagy modulation[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(4):652-664. DOI:10.1002/iub.2209.
- [35] de Oliveira MR, Jardim FR, Setzer WN, et al. Curcumin, mitochondrial biogenesis, and mitophagy: exploring recent data and indicating future needs[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(5):813-826. DOI:10.1016/j.biotechadv.2016.04.004.
- [36] Yao Q, Ke ZQ, Guo S, et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124:26-34. DOI:10.1016/j.yjmcc.2018.10.004.
- [37] Tu QD, Li YW, Jin J, et al. Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):778-786. DOI:10.1080/13880209.2019.1688843.
- [38] Hussain Z, Thu HE, Amjad MW, et al. Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: a review of new trends and future perspectives[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 1316-1326. DOI:10.1016/j.msec.2017.03.226.
- [39] Xi YW, Ge J, Wang M, et al. Bioactive anti-inflammatory antibacterial antioxidative silicon-based nanofibrous dressing enables cutaneous tumor photothermo-chemo therapy and infection-induced wound healing[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3):2904-2916. DOI:10.1021/acsnano.9b07173.
- [40] Kamar SS, Abdel-Kader DH, Rashed LA. Beneficial effect of curcumin nanoparticles-hydrogel on excisional skin wound healing in type- I diabetic rat: histological and immunohistochemical studies[J]. *Ann Anat*, 2019, 222:94-102. DOI:10.1016/j.aanat.2018.11.005.
- [41] Karri VV, Kuppasamy G, Talluri SV, et al. Curcumin loaded chitosan nanoparticles impregnated into collagen-alginate scaffolds for diabetic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt B): 1519-1529. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.05.038.

(收稿日期: 2020-02-24)