

姜黄素递送研究的动力学重建与证据稳健性

研究构想与首轮计算分析

导师沟通稿 | 2026 年 10 月 26 日 北京时间

一页研究要点

我拟结合临床药学背景与信息学、编程能力，从彭盛峰相关研究及合作资料中已有的图表出发，建立可追溯的递送动力学重建与比较流程。首轮工作选择三个有明确边界的问题，以脂质体释放模型稳健性为主线，另用水凝胶信号与代谢物 AUC 检验测量口径和计算假设。

首轮已完成来源核查、真实图形标记重建、独立质量复核及可重复计算。结果应被理解为早期研究样例：它能帮助确定哪些判断值得保留、下一步补什么观测；尚不构成新释放机制、体内疗效或临床给药依据。

主释放曲线	条件 AICc 最低	原尺度 RMSE 最低
Cur-Lps	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-RL-Lps	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台

上述两个排序标准回答不同问题。AICc 含小样本复杂度惩罚，RMSE 偏向更灵活的曲线；二者不能直接转译为模型正确概率。所有主曲线每组仅 6 个明确的非零时间点。

本次最有价值的收获

两条主释放曲线在读取扰动中，条件 AICc 分别 100/100 次和 99/100 次选择固定平台一级模型；但时间窗改变仍会影响选择。水凝胶 PB 与 PSAB 全程最大观测时刻为 20 和 24 h，后者位于末点。代谢物 C0=0 线性 AUC 为 1.516、14.111、6.343 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ；皂素组共同窗口删除 0.5 h 后面积约降 17.9%，显示早期采样的重要性。

希望与导师讨论的下一步

若这一切口与团队方向契合，希望优先获得逐重复浓度与取补液记录、定量回收信息，再用最少的新增观测区分释放、过膜和信号损失。当前成果适合作为进入课题组后的可执行起点，不预设必须得到新机制或阳性结论。

1 研究问题与数据来源

既有论文已展示不同载体的释放或暴露差异。本研究关注的是这些结果经由什么测量链获得，以及二次计算对有限数据与分析设定有多敏感。三个模块分别回答问题，不拼接成一个生理模型，也不构建体内外相关性。

模块与来源	纳入的图示均值	可回答的问题
主线 脂质体释放 Cheng 2019 Fig.7 [1]	2 组 × 6 时点 4、8、12、24、48、72 h	统一原尺度模型比较与排序稳健性
辅助释放案例 彭盛峰博士论文 Fig.4.6 [2]	2 组 × 8 时点 1 至 24 h	离心法曲线的单独经验比较
水凝胶信号 Liu 2025 Fig.7C [3]	3 组 × 10 时点 1 至 24 h	观察网格描述及条件损失敏感性
代谢物 AUC 博士论文 Fig.6.5B [2]	3 组 × 5 时点 0.5、1、2、4、8 h	有限窗积分、读图与采样敏感性

三个容易混淆的测量对象

脂质体主资料是 37°C透析外液经 420 nm 检测得到的报告累计释放百分数，包含载体释放、膜传输、化学存活及检测回收的共同影响。博士论文辅助案例使用离心法；不与透析数据合并解释。[1,2]

水凝胶图示“Release ratio”随时间可下降，应先当作归一化检测信号。消化介质名义体积依次为 10、20、40、80 mL，分离、取补液及归一化细节未完全确定。它不是已验证的不可逆累计释放质量，更不是凝胶剩余干质量。[3]

药代图测定的是大鼠血浆姜黄素葡萄糖醛酸代谢物。图例“Free curcumin”表示给药组，不表示测定游离母体。相关期刊论文与学位论文用于同源核对，不能当作独立队列相加或独立验证。[2,4-5]

数据重建实际做到哪一步

共纳入 73 个非零时刻图示均值。释放 6 个早期模糊时刻、4 个定义原点，水凝胶 3 个近原点记录和药代 3 个图示零基线另存，不增加主分析样本。来源哈希、坐标与脚本重建通过 141 项独立检查；全部纳入标记经过目视核验。复核包含部分非盲复读，并非完全盲法的第二套全量数字化。

原图为嵌入栅格；本报告只重绘派生曲线，不复制文献图或分发原 PDF。读取界限来自标记中心与坐标轴判读公差，不能替代原实验的 SD、SEM 或生物学置信区间。

2 拟合前方案与实际分析方法

研究构想与分析协议在真实数据拟合前保存并计算哈希；执行澄清同样先于计算。主分析在原始百分数尺度、同一组时间点、等残差权重下比较。未采用误差棒倒数加权，也未从图示均值伪造逐重复数据。

模型	方程	曲线参数与用途
零级	$F(t) = kt$	1 参数 有限窗基线
Higuchi	$F(t) = k\sqrt{t}$	1 参数 有限窗基线
一级	$F(t) = A[1 - e^{-kt}]$	固定 A 等于 100 时 1 参数 自由 A 时 2 参数
Peppas	$F(t) = kt^n$	2 参数 经验形状
Weibull	$F(t) = A[1 - e^{-(\frac{t}{\tau})^\beta}]$	固定 A 时 2 参数 自由 A 时 3 参数

F 为图示释放百分数，t 单位为小时。自由平台 A 限制在 0 至 100%，不等于已测得的最终可释放比例。Peppas 指数只描述形状，不据此判断脂质体的 Fickian 或非 Fickian 机制。零级与 Higuchi 的拟合预测可超过 100%；程序不截断，而是将其作为模型适用性诊断。

参数求解与比较准则

每个候选使用三个确定性初始值与有界最小二乘，单起点最多 1500 次函数评估，取成功结果中 SSE 最低者。三起点不保证全局最优。报告 SSE、RMSE、残差和边界警告；原 Table 1 参数仅用于预测回放，不作为优化目标。

优化界限为 k 在 10^{-8} 至 1000、Peppas 指数在 0.01 至 2、 τ 在 10^{-4} 至 10^4 h、 β 在 0.05 至 5、A 在 10^{-6} 至 100%。k 的单位随模型而异；这些是计算边界，不是机制参数的生理范围。

$$AICc = n \ln\left(\frac{SSE}{n}\right) + 2K + \frac{2K(K+1)}{n-K-1}$$

这里 n 为每曲线纳入的时间点数，K 等于曲线参数数加 1，额外一项为残差方差。当 $n \leq K+1$ 或 $SSE \leq 0$ 时 AICc 未定义，不参与该情景排序。该式仅在独立同分布高斯残差假设下成立；累计图示均值不一定满足，因此排序仅供条件比较，不计算模型概率。

预先安排的敏感性

比较删除首点、删除末点、前半观察时间窗及全部已知时刻。每曲线进行 100 次读取界限内独立均匀扰动，随机种子 20261025；频率是设定下的数值敏感性，不是模型为真的概率。共享轴标定误差和累计点相关性未被该扰动方案建模。

一级与 Weibull 另固定 A 为 20、40、60、80、100%，优化其余参数，得到五点粗网格 SSE。它用于查看平台约束影响，不是正式剖面似然、置信区间或结构可辨识性证明。未对模糊早期标记猜测时刻；因此“全部已知时刻”情景可与主分析相同。

3 主释放曲线的首轮比较

主资料为 Cheng 等 2019 年 Fig.7。下图的点 and 细小误差线分别为本次重建均值与读取界限；曲线是本次统一原尺度拟合，而非原文拟合图。[1]

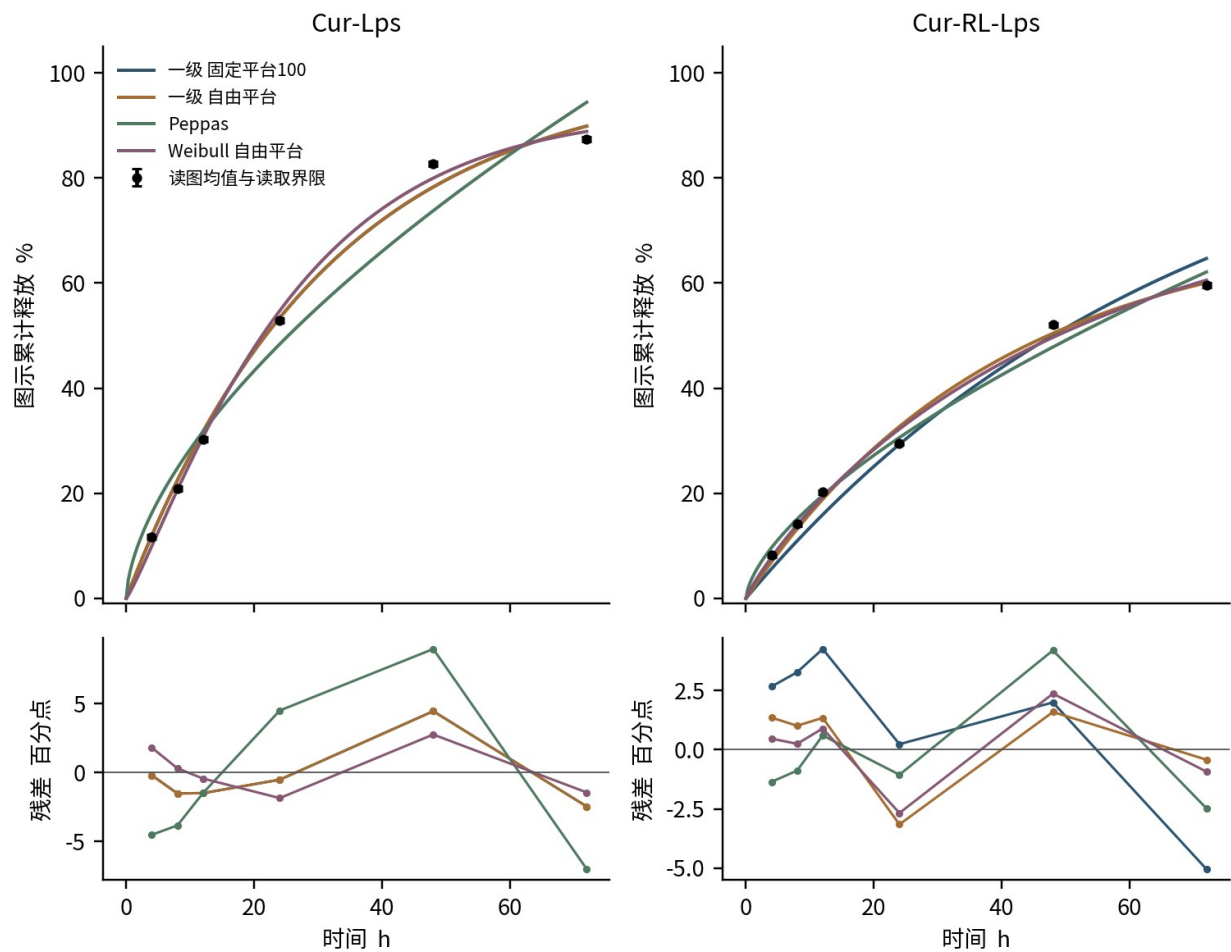


图 1 主释放曲线及残差。为便于阅读，图中展示四个代表候选；结果表列出全部七个设定。残差为读图均值减拟合值，单位为百分点。

模型设定	Lps RMSE	Lps AICc	RL Lps RMSE	RL Lps AICc
零级	13.38	39.13	7.13	31.56
Higuchi	7.12	31.56	4.22	25.28
一级 固定平台 100	2.26	17.80	3.31	22.35
一级 自由平台	2.26	27.80	1.70	24.38
Peppas	5.58	38.63	2.16	27.22
Weibull 固定平台 100	2.08	26.80	1.63	23.88
Weibull 自由平台	1.67	54.12	1.57	53.39

原文已经比较零级、一级、Higuchi 和 Peppas。本次增加的是统一点集和尺度后的可比性、平台约束及稳健性检查，不将重新拟合这四类模型本身当作创新。表中数值也不能直接替代原文 R^2 ；原文拟合域、权重和早期点使用方式未完全明确。本次只分析六个可定时点，不声称精确复现原文全点模型排名。

4 模型排序对哪些设定敏感

曲线	情景	时点数	条件 AICc 最低	RMSE 最低
Cur-Lps	主分析	6	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-Lps	删首点	5	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-Lps	删末点	5	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-Lps	前半观察窗	4	一级 固定平台 100	Peppas
Cur-RL-Lps	主分析	6	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-RL-Lps	删首点	5	一级 固定平台 100	Weibull 自由平台
Cur-RL-Lps	删末点	5	一级 固定平台 100	Peppas
Cur-RL-Lps	前半观察窗	4	Higuchi	Weibull 自由平台

短窗的 AICc 候选集合会因样本量限制减少；未定义的高参数候选不当作“最差模型”。因此不同情景间的赢家变化同时反映数据与可比较候选集合的变化，需要结合 RMSE、残差与参数解释。

读取范围扰动的排序频率

曲线	准则	本次 100 次设定内扰动
Cur-Lps	条件 AICc	一级 固定平台 100: 100/100
Cur-Lps	RMSE	Weibull 自由平台: 100/100
Cur-RL-Lps	条件 AICc	一级 固定平台 100: 99/100; Weibull 固定平台 100: 1/100
Cur-RL-Lps	RMSE	Weibull 自由平台: 100/100

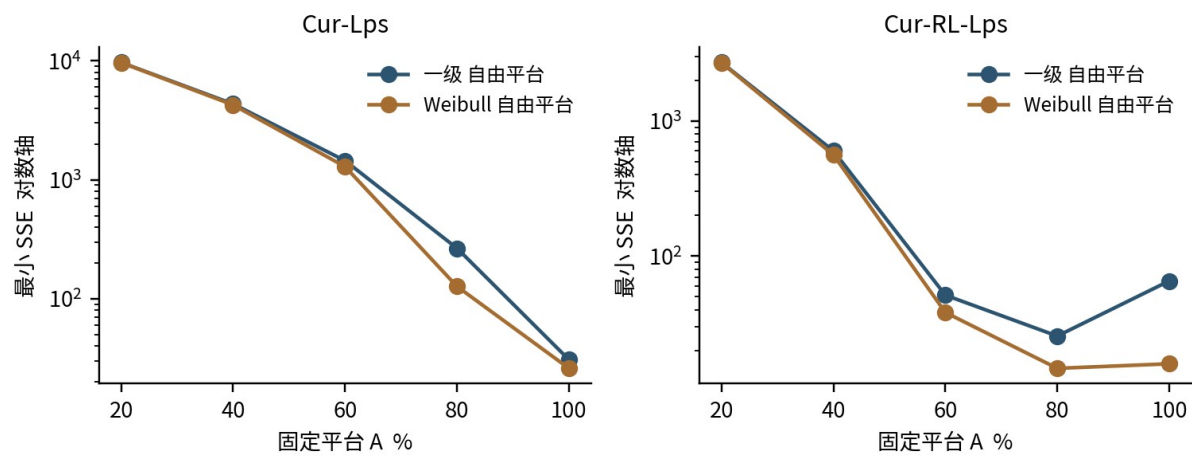


图 2 平台五点粗网格敏感性。纵轴为 SSE 对数轴；每个固定平台下仅优化剩余参数。较低 SSE 不证明相应平台为真实终末值。

读取扰动较小只说明当前像素公差内的局部敏感性；它不能覆盖未确认早期点、平台外推、测量链与原实验变异。当前没有将粗网格转写成参数置信区间，也没有以模型排序宣称释放机制。

按 Cur-Lps、Cur-RL-Lps 顺序，固定平台一级的 k 为 0.03182、0.01445 h^{-1} ；自由平台 Weibull 的 A 为 92.83%、82.50%， τ 为 26.54、52.61 h， β 为 1.151、0.895。Cur-Lps 自由平台一级的 A 贴近 100% 上界。这些是表观曲线参数，不能拆解成载体释放与膜传输各自的速率。

5 辅助案例与机制解释的界限

彭盛峰博士论文 Fig.4.6 提供两组离心法释放曲线，各 8 个非零时间点。本次以相同计算框架分别运行，保留其独立的测量口径，不与透析曲线共享参数。[2]

辅助曲线	条件 AICc 最低	其 RMSE	RMSE 最低	其 RMSE
Cur-HBLs	一级 自由平台	0.62	Weibull 自由平台	0.62
Cur-PLLs	一级 自由平台	0.44	Weibull 自由平台	0.43

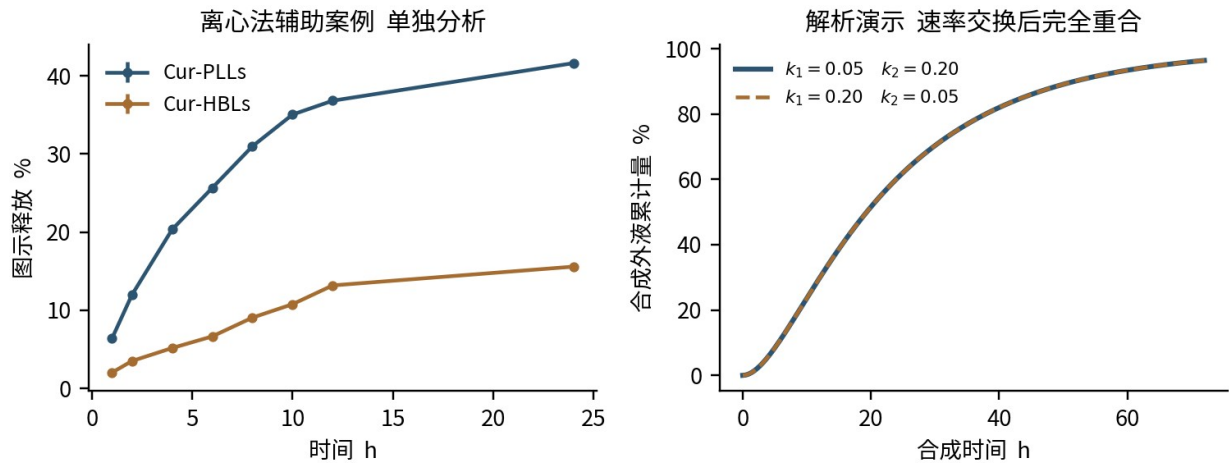


图 3 左侧为独立的离心法重建均值。右侧是理想串联模型的解析演示，速率取值人为指定，仅用于说明交换对称性；没有用它拟合左侧或任何文献数据。

为什么多加机制参数不一定增加信息

理想不可逆串联过程“载体内药物→袋内游离药物→外液”只有一个外液累计输出时，交换两个一级速率会得到完全相同的曲线。即使理想无噪声数据，也不能仅凭这一输出指定哪个速率属于载体释放、哪个属于过膜。

$$F(t) = 1 - \frac{k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}}{k_2 - k_1}$$

上式 F 为 0 至 1 归一化量，图 3 展示 100F；两个速率单位为 h⁻¹。该对称性针对明确初值和理想模型，不是说所有双速率模型都不可辨识。现实中的有限体积、回扩散、吸附、化学损失和回收率会进一步改变观测关系；现有外液曲线不足以直接拆分这些过程。下一步应先增加有区分力的观测，而不是增加可自由拟合的速率。

原表回放的用途

曲线	原 Table 1 参数在本次保留点上的 RMSE
Cur-Lps	零级 13.38；一级 自由平台 2.27；Higuchi 7.15；Peppas 5.63
Cur-RL-Lps	零级 7.13；一级 自由平台 1.84；Higuchi 4.23；Peppas 2.20

回放保留原表一级平台 100.082%，不为符合本次自由平台上限而改写。图示均值与原表预测的差别可来自读图、点集、目标尺度或软件设置，不能据此判定作者计算错误。

6 水凝胶图示信号与条件损失分析

CEVs-PB 较早上升，CEVs-PSAB 在前半时段保持较低图示信号、随后上升。该形状支持在本次测量口径下存在延后出现的信号，但不能单独证明完整姜黄素真实释放通量、凝胶侵蚀或囊泡膜破裂过程。[3]

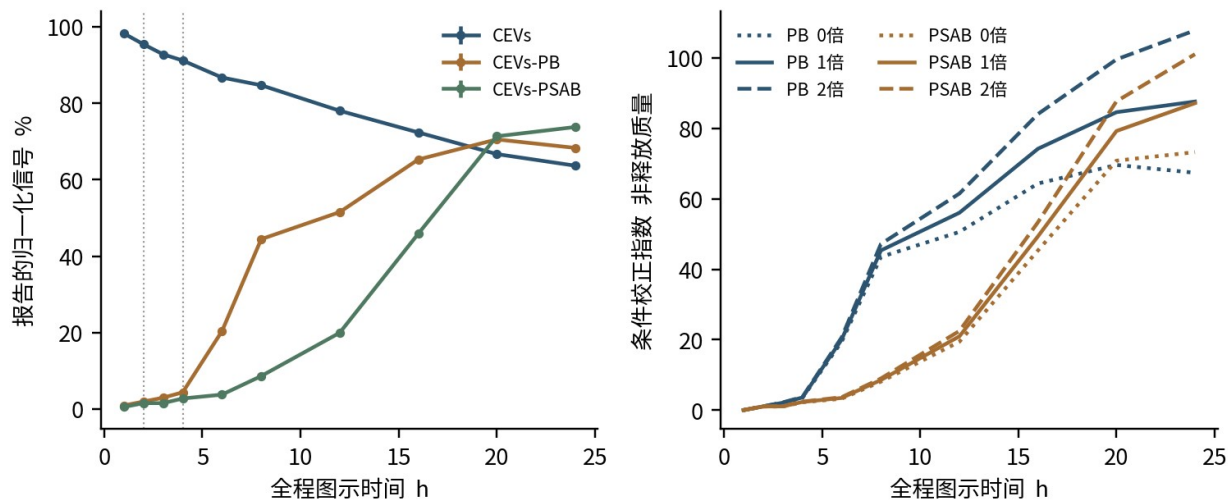


图 4 左侧为真实标记重建；虚线标出图示 2、4 h 阶段切换。右侧以 CEVs 的表观损失指数进行条件校正，0、1、2 倍仅为假设情景，纵轴不是释放质量。

组别	网格最大信号 %	全程时刻 h	首次观测≥50% h	1 至 24h 信号面积 % · h
CEVs	98.28	1	1	1797.6
CEVs-PB	70.55	20	12	1071.9
CEVs-PSAB	73.79	24	20	736.8

PB 全程 20 h 的最高观测值对应结肠阶段开始后约 16 h；PSAB 全程 24 h 末点对应约 20 h。以名义 4 h 切换为起点即可解释正文 16/20 h 的另一计时口径，不能直接称为图文错误。PSAB 最高值出现在最后观察点，真实峰时尚未被该观察窗限定。

损失校正能说明什么

由 CEVs 首个可定时点 1 h 至 24 h 下降计算的表观损失指数为 0.01888 h^{-1} 。只有在共同归一化、固定回收率与一级信号损失等假设成立时，才可用它修正信号变化。这里以 1 h 为索引起点，不将其假定为真实零释放时刻。

24h 条件校正指数	0 倍损失	0.5 倍	1 倍	2 倍
CEVs-PB	67.41	77.53	87.64	107.88
CEVs-PSAB	73.28	80.23	87.19	101.10

同一信号在不同损失假设下对应不同校正量；出现超过 100 的指数或负的区间通量时均保留，不截断成看似合理的释放结果。CEVs 本身在 1 倍常数损失修正下仍有负区间通量，说明一个首末点指数不能解释所有局部变化。当前不报告真实释放、凝胶降解或膜降解常数。

7 代谢物均值曲线的 AUC 重算

本模块的分析物为姜黄素葡萄糖醛酸代谢物，三种给药组为游离悬浮液、皂素包被纳米粒子和槐糖脂包被纳米粒子。主结果为 0.5 至 8 h 均值曲线面积，避免将未确认实测的 0 h 基线当作采血点。[2,4-5]

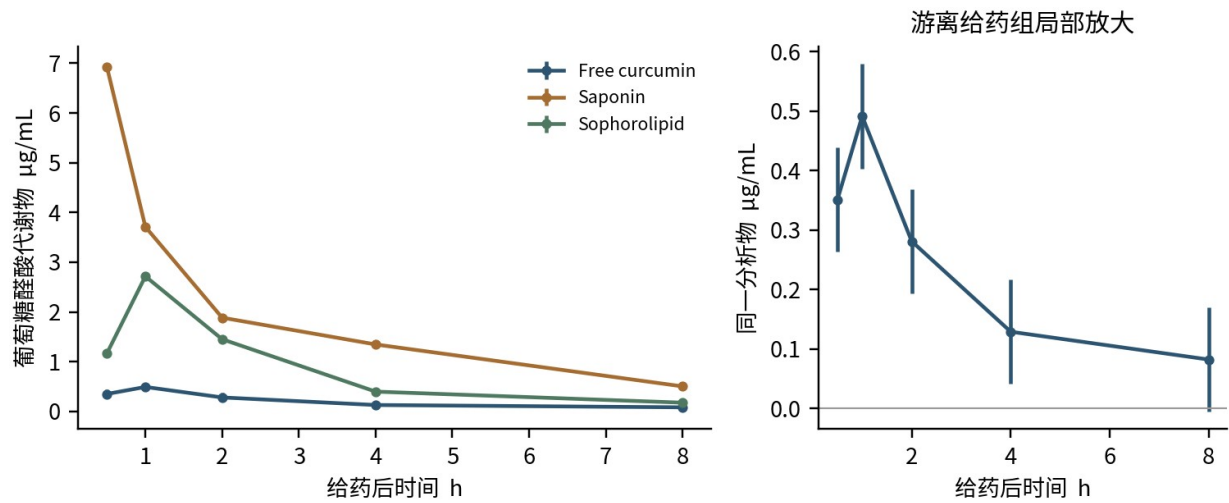


图 5 给药后五时点重建均值。右侧单独放大游离给药组，仅显示近轴读取困难；不改变左侧三组比较尺度。误差线为读取界限，不是动物变异。

给药组	0.5 至 8h 线性	0.5 至 8h 线性上对数下	0 至 8h 线性 C0=0	0 至 8h 混合 C0=0	原报 0 至 8h
Free curcumin	1.428	1.391	1.516	1.479	1.43
Saponin	12.382	11.894	14.111	13.624	14.12
Sophorolipid	6.050	5.704	6.343	5.996	6.51

AUC 单位均为 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 。原报列是已发表汇总，不参与本次拟合或调整；“混合”为上升段线性、正值下降段对数梯形。

三组面积排序在两种积分法下相同。皂素组线性 $C_0=0$ 情景为 14.111，与原报 14.12 接近；其余组不完全一致并不自动表示原表错误。读图、原积分方法与基线口径均可能参与差别。在相同完整时间网格和线性规则下，积分与取均值可交换；仅“先算个体再汇总”本身不造成差别。对数梯形为非线性运算，或缺失值处理不同时，均值曲线结果才未必等于个体结果均值。

比值与提高幅度分别报告

本次 0.5 至 8 h 线性面积的皂素/游离比为 8.67，槐糖脂/游离比为 4.24。原表 0 至 8 h 比值则为 9.87 和 4.55；对应相对增量为 8.87 和 3.55 倍。中文“提高了 8.9 倍/3.6 倍”可指增量口径，不能机械判为算术错误。不同积分窗的比值不应混列为同一估计。

观察网格峰值时刻分别为 1、0.5、1 h。皂素峰在第一个采血点，不能据此确认真实峰恰为 0.5 h。未估计母体药代、绝对生物利用度、AUC 无穷、半衰期或个体变异。

8 采样与读取不确定性带来的影响

对稀疏均值曲线，删除时点既可能改变积分窗口，也可能改变窗口内连接形状。本次分别报告这两件事，避免把少算一段时间造成的面积减少全部称为采样偏差。

给药组	原网格 0 至 8h	删 0.5h 0 至 8h	删 1h 0 至 8h	删 0.5h 改为 1 至 8h
Free curcumin	1.516	1.463	1.393	1.217
Saponin	14.111	11.580	15.257	9.725
Sophorolipid	6.343	6.437	5.255	5.079

本表全部采用线性梯形。前三个面积列共同采用 C0=0；最右列仅使用保留的观测时间，不与前三列直接当作相同窗口比较。

在共同 0 至 8 h、C0=0 情景下，皂素组删除 0.5 h 使面积由 14.111 降至 11.580，约减少 17.9%；槐糖脂组删除 1 h 使面积由 6.343 降至 5.255，约减少 17.2%。这说明早期峰附近信息对当前网格计算有实际影响，不证明真实采样偏差大小或最优动物采样方案。

读取范围扰动

给药组	线性 AUC0.5 至 8h	混合规则 AUC0.5 至 8h
Free curcumin	1.008 至 1.936	0.958 至 1.911
Saponin	12.043 至 12.704	11.550 至 12.244
Sophorolipid	5.684 至 6.430	5.267 至 6.120

上表为 100 次独立均匀读取扰动中实际出现的最小值与最大值，不是理论最坏界限，也不是 95%置信区间。游离组 8 h 原读取下界略低于零；主情景在物理零处截断这一处下界，并保留原界限。它不是零浓度观测或定量下限代入。低信号组的相对敏感性明显更大。

哪些区间贡献面积

给药组	0 至 0.5h 面积	占 0 至 8h	4 至 8h 面积	占 0 至 8h
Free curcumin	0.088	5.8%	0.421	27.8%
Saponin	1.729	12.3%	3.698	26.2%
Sophorolipid	0.293	4.6%	1.147	18.1%

早段面积依赖 C0=0 假设；末段只有 4、8 h 两个端点且定量下限不明。即便末段占比不小，也不能因此拟合可靠的终末消除速率或向无穷时间外推。

9 下一步最少需要补充什么

首轮计算的作用是把补充数据请求与可回答的问题一一对应。优先增加能区分过程的观测，不以追求更复杂方程为目标；下列均为后续讨论建议，尚未开展湿实验，也未联系作者。

优先事项	具体资料或测量	它能解决的问题
主释放资料	逐袋或逐批外液浓度、准确时刻、取补液体积、初始实测载量、原拟合文件	核对累计质量算法、误差相关性和原表复现差异
过膜与化学存活	同介质自由药物过膜对照；空载体加自由药物；释放介质稳定性；终末袋内外与膜回收	区分载体释放、膜限制、吸附与完整药物损失
水凝胶观测口径	体积、取样与归一化记录；同时测珠内和介质中的完整姜黄素及回收率	判断图示信号能否转为质量，并约束释放与损失
具体载体机制	若研究凝胶侵蚀，测剩余干质量或溶出聚合物；若研究膜破裂，测膜完整性	让所声称机制有对应的独立观测
代谢物数值分析	逐动物时间浓度表、分析验证及定量下限、原 AUC 算法、论文样本谱系	区分均值曲线与个体积分，判断尾部可用性 & 是否可外部验证

适合先由申请者推进的部分

继续整理测量链和数据字典，完善读取与验证工具，复现已有计算，并把结果转化为可检验的补充观测建议。这一工作将药学问题界定与程序实现结合，能够展示主动研究、执行和可复核交付能力。若获得新数据，可沿用现有模块逐步替换图示均值，而不必重建整个分析框架。

进入下一阶段的判断标准

若原始数据与处理记录可得，先复现作者定义的观测量并校准误差结构；若关键测量链仍不清楚，则保留为透明的均值曲线再分析，不继续扩展机制速率。只有相应独立观测到位，才评估更低维的释放与损失模型能否被实际数据约束。

对药代模块，获得个体数据并明确分析物、定量与采样后，才讨论个体 AUC 或进一步药代问题。当前不同制剂、不同实验的体外释放与体内代谢物曲线不匹配，不尝试直接连接，也不用于临床剂量建议。

现阶段的研究定位

这项早期研究已完成资料核查、数据重建和计算复核，形成了可重复的结果与具体的数据请求。它有助于减少后续模型的无效复杂度，并为实验安排提供依据；当前仍保留机制解释的不确定性，不将其包装成已完成机制验证的成熟论文。

10 可复现性与来源说明

计算项目名为 curcu-kinetics-lab，输入数字化均值、原报汇总和合成演示严格分类。冻结数据 ZIP 包含 CSV 及来源元数据，不包含原文 PDF、原图或未授权重复记录。运行时先核验归档与各成员哈希，再执行分析；完整输出、残差、平台粗网格与扰动结果均保留为 CSV。

复核事项	实际状态
拟合前记录	研究构想、协议与执行澄清均先于首次真实数据拟合；不是盲法预注册研究
图形与数据	73 个主要标记核查；141 项来源、坐标及重建检查通过
计算范围	4 条释放曲线分别分析；3 条水凝胶信号；3 条代谢物均值曲线
独立执行验收	20 项测试、1000 项独立算术检查通过；13 个 CSV 在新目录逐字节复现
参数与随机性	三个确定性起点；100 次读取扰动；固定种子 20261025
归档标识	数据 SHA256 前 16 位 d287516e3c8c5176
协议标识	协议 SHA256 前 16 位 124a36dbc5626521
输出解释	读取敏感性不等于生物学置信；条件 AICc 不等于模型正确概率

完整哈希、软件版本、代码标识和实测运行耗时保存在项目记录中。新目录完整重跑实测约 46.6 秒。首轮执行后的数值稳定性修补以单独记录保留并重跑，若不改变实际结果也不隐藏这一过程。报告中的分段面积和图形只消费已冻结均值与计算输出，不再拟合。

主要局限

原始逐重复数据、共享时间误差和检测回收信息尚未获得；图示点不等于个体样本。独立均匀读图扰动没有模拟共享轴标定误差。三起点不能保证全局最优，五点平台网格不足以形成正式参数区间。三个模块的测量对象与实验条件不同，不能将其中的经验速率跨模块转用。

参考资料

[1] Cheng 等. Improvement on stability, loading capacity and sustained release of rhamnolipids modified curcumin liposomes. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019;183:110460. DOI 10.1016/j.colsurfb.2019.110460. 方法为 PDF 第 3 页，Fig.7 及 Table 1 为第 8 页。

[2] 彭盛峰. pH 驱动法制备姜黄素食品运载体及其生物利用率. 博士学位论文, 2019. 释放 Fig.4.6 为 PDF 第 78 页；药代方法第 97 页，Fig.6.5B 及嵌表第 105 页。

[3] Liu H 等. Colonic delivery and controlled release of curcumin encapsulated within plant-based extracellular vesicles loaded into hydrogel beads. Food Research International. 2025;202:115540. DOI 10.1016/j.foodres.2024.115540. 方法为 PDF 第 3 至 4 页，Fig.7 为第 10 页。

[4] Peng 等. Food & Function. 2018;9:1829–1839. DOI 10.1039/C7FO01814B. 作为皂素纳米粒子药代方法与汇总同源核对，不作独立验证。

[5] Peng 等. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2018;66:1488–1497. DOI 10.1021/acs.jafc.7b05478. 与博士论文第 6 章相关；本次未完成英文原图独立视觉核验。

页码均为本地 PDF 文件页序，和印刷页码可能不同。原文资料仅用于内部复核，附带计算项目不分发原 PDF 或文献图。