

中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统的研究进展

裴泽荣, 李凤云*, 龚珈, 邹林恩, 丁丽琴, 邱峰

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 与传统化疗药物相比, 中药抗肿瘤活性成分具有多靶点、多层次及协同干预等独特的优势。然而, 大部分中药抗肿瘤活性成分往往水溶性差、生物利用度低等, 限制了其临床应用。纳米递送系统有望改善中药抗肿瘤活性成分的应用限制, 与游离药物相比, 纳米载药系统表现出改善的生物利用度、增强的组织靶向性、减轻的脱靶不良反应及更大的体内稳定性。综述了目前最常用的 2 种中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统即包载递送系统和共价结合前药递送系统, 并对其中存在的问题及未来发展进行讨论, 旨在为促进中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统在临床上的实际应用提供参考。

关键词: 中药; 抗肿瘤活性成分; 纳米递送系统; 物理封装; 化学偶联; 药效

中图分类号: R283.69 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)24-7658-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.24.029

Research progress on nano-drug delivery systems for antitumor active components of traditional Chinese medicine

PEI Ze-rong, LI Feng-yun, GONG Jia-ning, ZOU Lin-en, DING Li-qin, QIU Feng

School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Compared with traditional chemotherapeutic drugs, antitumor active components of traditional Chinese medicine have unique advantages, such as multi-target, multi-level, and coordinated intervention. However, most active components of traditional Chinese medicine often have poor water solubility, low bioavailability and so on, which limit their clinical applications. Nano-delivery system is expected to improve the application limitations of antitumor components of traditional Chinese medicine. Compared with free drugs, nano-drug delivery system shows improved bioavailability, enhanced tissue targeting, reduced off-target side effects, and greater *in vivo* stability. The two most commonly used nano-delivery systems for antitumor active components of traditional Chinese medicine, namely, encapsulated delivery system and covalently bound prodrug system are reviewed in this article, the problems and future developments in them are discussed, in order to provide reference for promoting the clinical application of nano-drug delivery systems for antitumor active components of traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine; antitumor active components; nano-delivery system; physical encapsulation; chemical conjugation; pesticide effect

恶性肿瘤是威胁人类健康的主要疾病之一, 临床上常用的治疗方法主要包括手术治疗、放射治疗和药物治疗等。大多数恶性肿瘤的发生较为隐匿, 待确诊时已到中晚期。相比手术治疗和放射治疗只能针对局部肿瘤的限制, 药物治疗更适用于一些有全身散播倾向的肿瘤及已经转移的中晚期肿瘤患者^[1-2]。中医药作为现代医学的重要组成部分, 在抗肿瘤治疗中起到重要作用, 尤其是随着分离技术的

发展和药物作用机制的成功探索, 中药活性成分在肿瘤治疗方面的作用越来越突出^[3-4], 如姜黄素、藤黄酸、甘草次酸等活性物质在诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖和血管生成等方面都发挥着重要作用。相比于合成药物, 天然中药活性成分在抗肿瘤中具有许多独特的优势, 如具有针对多个组织和分子靶点的生物活性及协同活性, 可以增强治疗效果, 减少不良反应及耐药性等^[5]。

收稿日期: 2021-08-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21907076); 天津市教委科研项目 (2018KJ008); 天津市“131”创新型人才培养工程第三层次; 天津市高校“青年后备人才支持计划”项目

作者简介: 裴泽荣 (1997—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学研究。Tel: 18797362341 E-mail: peizerong@163.com

*通信作者: 李凤云, 女, 主要从事智能药物递送系统、中药分析及疾病早期诊断相关研究。Tel: 13820392565 E-mail: lifengyun0518@163.com

虽然中药活性成分显示出良好的抗肿瘤效果,但也存在一些自身局限性,使其在临床应用中受到限制。第一,溶解性差使其生物利用度低、肿瘤靶点治疗不理想^[6]。第二,稳定性差,如某些中药活性成分具有光敏性质^[7]、易被氧化、水解或异构化^[7]。第三,一些相对分子质量大、亲油性弱的中药活性成分运输效率低,导致渗透性较差。第四,中药活性成分清除快、血液循环周期短等使其药理活性低。这些限制都会导致药物在肿瘤部位聚集少、治疗效果不佳^[8]。

纳米递送系统可以改进药物输送,通过增强渗透和滞留效应被动靶向或配体-受体识别主动靶向作用增加药物在肿瘤部位的积累,最终提高治疗效果和减少不良反应^[9],将其引入中药活性成分给药有望克服传统治疗方法的限制。已有多种纳米递送系统应用于甘草酸、姜黄素、槲皮素、雷公藤甲素和白藜芦醇等的抗肿瘤治疗,与游离药物形式相比,纳米载药系统具有更好的溶解性和生物利用度、更特异的靶向性及更缓慢的释放。目前主要有物理封装和化学偶联2种方式将中药抗肿瘤活性成分引入到纳米载体分别构成包载递送系统和共价结合前药递送系统。本文总结了这2种常见纳米递送系统的研究进展,分别对其优点、前景以及挑战进行讨论,为开发更高效的中药抗肿瘤活性成分递送系统提供新的思考。

1 包载递送系统

1.1 脂质纳米递送系统

脂质纳米递送系统具有延长中药活性成分在体内的滞留时间、增强靶向性、增加溶解度等优点。脂质纳米递送系统根据纳米载体的种类大致分为脂质体、固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)、纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)、微乳及自微乳给药系统等。

1.1.1 脂质体 脂质体是由脂质双分子层构成的一种微型囊泡,其结构与生物膜相似。脂质体能包载不同极性的中药抗肿瘤活性成分,可以克服临床应用中的某些限制,其主要优点有:(1)负载不溶于水或水溶性较差的中药抗肿瘤活性成分,改善溶解性和稳定性。如9-硝基喜树碱因其溶解性和稳定性差及口服生物利用度低而受到限制^[10-11]。Zheng等^[12]将9-硝基喜树碱通过薄膜超声技术整合到脂质体中,通过细胞周期阻滞和凋亡实现了缓释和显著的抗肿瘤作用,并且有较少的不良反应。(2)延长中

药抗肿瘤活性成分在体内的存活时间^[13]。Tang等^[14]制备了藤黄酸纳米脂质体,并对脂质体组成进行了优化,最终得到平均粒径为75 nm的脂质体,与游离藤黄酸相比,其循环半衰期延长,抗肿瘤活性增强。(3)改变中药抗肿瘤活性成分的药动学和组织分布,降低毒性,提高治疗指数等^[15]。马钱子碱脂质体增强了抗肿瘤活性,减少了对中枢神经的影响,显著提高了马钱子碱的治疗指数^[16-17]。Yu等^[18]采用薄膜分散法制备了人参皂苷Rg₃脂质体(liposomal ginsenoside Rg₃, L-Rg₃),在溶液中,L-Rg₃的细胞毒性和抑瘤率明显高于游离人参皂苷(G-Rg₃),而对微血管密度无明显影响,L-Rg₃的血浆最大血药浓度和药时曲线下面积(area under the curve, AUC)也分别是G-Rg₃的1.19、1.52倍。(4)实现药物的共给药,产生协同作用。Ochi等^[19]通过薄膜水合的方法将甘草次酸和水飞蓟宾同时封装到纳米脂质体中,结果表明脂质体的共给药可以提高游离药物的生物活性,提高水飞蓟宾的稳定性,对肝癌HepG2细胞有明显的协同抑制作用。(5)靶向肿瘤,提高抗肿瘤效果。Yoshizawa等^[20]制备了聚乙二醇修饰的紫杉醇脂质体(polyethylene glycol liposomalization of paclitaxel, PTX-PEG),对荷Colon26实体瘤小鼠的体内研究证实,PTX-PEG增强了紫杉醇在肿瘤组织中的分布。PTX-PEG向肿瘤组织输送的紫杉醇明显多于溶液中的游离紫杉醇,且其抗肿瘤作用强于游离紫杉醇。Chen等^[21]制备了叶酸受体靶向黄芩苷脂质体,显示出增强的抗肿瘤效果和生物利用度。(6)作为免疫佐剂来促进中药抗肿瘤活性成分的免疫活性和抗肿瘤作用。Zhao等^[22]制备的基于甘草次酸的脂质体可以促进T和B淋巴细胞的增殖,提高免疫球蛋白G和M的含量、增强免疫学和抗肿瘤活性。尽管脂质体有诸多优势,但是脂质体的磷脂双分子层结构并不稳定,在运载中药抗肿瘤活性成分过程中易发生水解及泄漏,影响生物利用度,使其在工业生产和临床应用中仍受到限制。

1.1.2 SLNs SLNs是指粒径在10~1000 nm的固态胶体颗粒,它以固态天然或合成的类脂如卵磷脂、三酰甘油等为载体,将药物包裹或夹嵌于类脂核中制成固体脂质纳米给药系统^[23]。SLNs因其尺寸可调等特点,在中药抗肿瘤活性成分递送中具有应用潜力,包括以下优点:(1)提高溶解度和生物利用度。Yang等^[24]采用高压均质法制备泊洛沙姆188包裹的喜树碱(camptothecin, CPT)固体脂质纳米粒

(CPT-SLN), CPT-SLN 在溶液中的 AUC 和平均停留时间均显著大于游离喜树碱, 脑内 AUC 最高, 表明 CPT-SLN 可以提高喜树碱的肿瘤靶向性和局部生物利用度。(2) 可以共载药, 实现联合给药。Zhu 等^[25]将姜黄素 (curcumin, Cur) - 固体脂质纳米粒 (SLN-Cur) 和 5-氟尿嘧啶-层状双氢氧化物 (5-fluorouracil-layered double hydroxide, LDH-5-Fu) 相互结合, 并测试其性能和抗肿瘤能力。结果表明, SLN-Cur 与 LDH-5-Fu 联合作用后人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡率为 80.1%, 是 2 种普通载药系统细胞凋亡率之和的 1.7 倍。SLN-Cur 与 LDH-5-Fu 具有显著的协同抗肿瘤作用, 可进一步用于其他类型肿瘤的治疗。SLNs 仍存在一些缺点, 如载药能力具有一定的局限性, 药物释放容易受到限制等^[26-27], 为了克服 SLNs 的这些缺陷, NLCs 得以被研究。

1.1.3 NLCs NLCs 是由固体脂质纳米粒发展而来的, 代表着第 2 代脂质纳米颗粒。NLCs 的脂质基质是固体脂质和液体脂质的混合物, 相比于 SLNs, NLCs 的载药能力提高, 药物在储存期不易泄露^[28]。并且可以通过增加药物稳定性和产生缓释效果来延长循环时间, 提高治疗效果^[29]。Zhang 等^[30]以单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇单硬脂酸酯的混合物为固体脂质, 油酸为液体脂质, 制备了载黄芩苷的聚乙二醇偶联 NLCs, 结果表明黄芩苷的生物利用度提高, 体内滞留时间延长, 黄芩苷对缺血组织的渗透性增强, 提高了治疗效果。NLCs 还可以通过增加中药抗肿瘤活性成分膜通透性和生物利用度来提高疗效。Yuan 等^[31]制备的细胞穿透肽包被的雷公藤红素 (celastrol, CT) 负载纳米结构脂质载体 (CT-NLCs), 与雷公藤红素游离药物相比较, CT-NLCs 在体外可显著增强抗前列腺癌活性。NLCs 在递送中药抗肿瘤活性成分时也存在一些问题, 如亲水性中药抗肿瘤活性成分的包封率低、载药量与缓释性能存在矛盾、中药抗肿瘤活性成分的渗漏以及突释现象等。

1.1.4 微乳及自微乳给药系统 微乳为含有油、水及两亲物质的外观澄明、热力学稳定的液体溶液。微乳乳滴直径一般小于 0.1 nm。一般情况下, 微乳由水相、油相、表面活性剂及助表面活性剂 4 部分组成。微乳从结构上可分为水包油型 (O/W)、油包水型 (W/O) 及双连续型。将难溶性中药抗肿瘤活性成分制备为微乳, 能够提高药物的溶解度, 促进吸收并提高抗肿瘤活性^[29]。Rahdar 等^[32]合成的以 F127 为基质的姜黄素微乳包封率高, 药物释放时间

长。体外研究表明, 肿瘤细胞比正常人细胞对姜黄素微乳更敏感。自微乳给药系统是一种包含油相、表面活性剂及助表面活性剂的固体剂型或液体剂型, 不含水相, 可以在适宜的环境 (37 °C、水相、温和搅拌) 中自发形成微乳的给药系统^[33]。自微乳给药系统能提高生物利用度, 因为它们的液滴尺寸小, 表面积大, 从而提高了吸收、溶解和释放速率^[34]。Liu 等^[35]研究开发了一种共负载姜黄素磷脂复合物和近红外染料 IR780 的混合自微乳化给药系统, 以达到联合化疗和光疗对乳腺癌肺转移的抑制作用。该给药系统改善了人克隆结肠腺癌 Caco-2 细胞的摄取, 提高了姜黄素和 IR780 在大鼠体内的口服生物利用度, 并增强小鼠乳腺癌 4T1 细胞的细胞毒性, 抑制其迁移和侵袭。微乳及自微乳给药系统虽然具有诸多优点, 但目前应用于临床的仍比较少, 主要原因在于制备时需用大量的表面活性剂及助表面活性剂, 而大量的表面活性剂会产生胃肠道刺激等不良反应。

1.2 聚合物纳米递送系统

聚合物纳米递送系统在改善传统中药抗肿瘤活性成分的溶解性及药动学等方面都表现出了良好的应用前景。与脂质纳米递送系统相比, 聚合物纳米递送系统具有生物降解性、易修饰性以及环境刺激响应性等多种独特的性质, 越来越多地被应用于临床。聚合物纳米递送系统根据载体的种类大致分为聚合物胶束、聚合物纳米颗粒、树枝状大分子和基于生物聚合物的纳米载体。

1.2.1 聚合物胶束 聚合物胶束是由两亲嵌段共聚物在水中自组装而成的胶体分散体系, 可以促进细胞内药物积累和抗肿瘤作用。Zhang 等^[36]以共聚物 P123 为载体制备了黄芩苷混合胶束, 改善了黄芩苷的溶解性。此外, 与溶液中游离黄芩苷相比, 黄芩苷混合胶束对肿瘤细胞的摄取能力增强, 且抑制肝脏肿瘤的半数抑制浓度值显著降低。Pang 等^[37]通过透明质酸-槲皮苷生物偶联物的自组装, 制备了透明质酸-槲皮苷胶束 (hyaluronic acid-quercetin conjugate micelles, HA-QCT)。该胶束具有 pH 高度敏感的释药性能。该胶束对 CD44 高表达人乳腺癌 MCF-7 细胞株的毒性是溶液中游离槲皮苷的 4 倍, 在 H₂₂ 荷瘤小鼠身上显示出比游离药物更长的半衰期、更大的 AUC 和更强的抗肿瘤效果。近年来, 随着对聚合物胶束研究的深入, 很多样品已进入临床试验阶段, 但具有中药抗肿瘤活性成分的聚合物胶束大多止步于实验室阶段, 主要原因是包埋中药抗

肿瘤活性成分本身的毒理药理特性尚不完全明晰,可供选择的高分子辅料少,疗效不高,纳米化改造成本过高等因素。

1.2.2 聚合物纳米颗粒 聚合纳米颗粒(或纳米球)是一种固体纳米粒子,可以将活性成分封装到由聚合物材料形成的核心中,并将其吸附到粒子上。聚合物纳米粒的主要优点有:(1)可以使药物特异性释放,增加药物治疗效果^[38-39]。Bai等^[40]制备了一种刺激响应的氧化石墨烯/藤黄酸复合物(graphene oxide-gambogic acid, GO-GA),将低温光热治疗和脂肪组织再生结合用于乳腺癌治疗。近红外光照射氧化石墨烯产生的热量促使藤黄酸释放,降低肿瘤细胞的热阻效应。该GO-GA复合物能够同时进行pH触发的低温(45℃)光热治疗,选择性地诱导肿瘤细胞凋亡,并在不受光热损伤的情况下显著改善脂肪组织的生长。(2)具有生物相容性和缓释作用,其中应用最广泛的聚合物是聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物聚丙交酯-乙交酯(poly(lactide-ethyl lactide, PLGA)。Snima等^[41]采用单乳溶剂挥发法制备水飞蓟素PLGA纳米粒,制备的纳米粒包封率达60%,水飞蓟素具有缓释作用。体外细胞摄取和细胞毒性实验表明其具有增强细胞内化和对前列腺肿瘤细胞的优先毒性,显示了其在前列腺肿瘤治疗中的潜力。(3)易于修饰,进而开发各种功能化的聚合物纳米粒子。如为了提高抗肿瘤效果研究了冬凌草甲素聚(D,L-乳酸)[oridonin-poly(D,L-lactic acid), ORI-PLA]纳米颗粒^[42],用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽(arginine-glycine-aspartate, RGD)修饰聚乳酸纳米粒来提高组织靶向性,体内抑瘤实验表明RGD修饰的RGD-ORI-PLA具有比冬凌草甲素溶液或ORI-PLA纳米颗粒更好的抗肿瘤活性。(4)可以联合递送具有互补抗肿瘤机制的药物。Zhang等^[43]开发了一种由两性亲水聚(β-氨基酯)共聚物构成的共载阿霉素和姜黄素的pH敏感纳米递药系统。其多分散性低,包封率高,在肿瘤弱酸性环境中释放增强。此外,与游离药物相比,共载药系统在人肝癌SMMC7721细胞和人脐静脉内皮细胞中的内化增强。

1.2.3 树枝状大分子 树枝状大分子是由中心核、支化单元和外部封端基团组成的树状合成聚合物。与其他聚合物相比,树枝状大分子的结构和亲水性可以在形成过程中控制,以获得更好的溶解性、渗透性、生物相容性以及体内清除和生物分布^[44]。不同的树枝状大分子已被用于药物释放研究,如聚酰

胺、聚酰胺有机硅、聚丙烯亚胺和糖树枝状大分子。然而,到目前为止,只有少数中药活性成分,如葛根素、姜黄素、白藜芦醇、染料木素和鬼臼毒素被包裹在树枝状大分子中^[45]。Wang等^[46]将姜黄素包裹在聚酰胺树枝状大分子中,实验结果表明树枝状大分子包裹后溶解度比姜黄素本身增加193倍,提高了姜黄素对肿瘤细胞的抑制作用。尽管如此,当树枝状大分子偶连一定数目具有活泼官能团的中药抗肿瘤活性成分时,中药活性成分和树枝状聚合物的极性基团均减小,从而导致整个分子的溶解性降低,而且树枝状大分子的不可降解性和表面带有的大量阳离子电荷都会导致很高的细胞毒性。因此解决这些问题是树枝状聚合物更好的在抗肿瘤药物载体应用的关键^[47]。

1.2.4 基于生物聚合物的纳米载体 基于生物聚合物的纳米载体包括蛋白质和多糖衍生的天然生物聚合物,以及这些物质和衍生物的修饰版本等。生物聚合物具有独特的特性,如生物识别、生物相容性、生物降解性、无毒、易修饰和易加工成凝胶等^[48-49]。另外,基于生物聚合物的纳米载体可以克服非降解型载体材料释放完毕后载体必须从活体中取出的缺点。当药物释放完毕后,其可以在体内进行降解,最后排出体外或参与活体的新陈代谢。因此,基于生物聚合物的纳米载体在中药活性成分或组分的输送方面受到越来越多的关注。以下是基于生物聚合物的纳米载体的代表性例子:(1)生物聚合物纳米粒壳聚糖是一种阳离子多糖,已被用于输送姜黄素^[50]、反式白藜芦醇^[51]等中药活性成分,具有更好的黏附性、溶解性、溶出度和靶向性。Zhou等^[52]将喜树碱与N-三甲基壳聚糖复合形成CPT-TMC,并在BALB/c小鼠的后腿足垫sc小鼠肝癌细胞进行测试。结果表明CPT-TMC能有效抑制肿瘤生长和淋巴转移,延长生存期,且无明显不良反应。(2)生物聚合物的水凝胶具有交联的聚合物网络,为亲水性的聚合链提供了容纳含水生物流体的空间^[53],具有良好的生物相容性。对于某些水凝胶来说,一旦受到温度、pH值和离子强度的变化等刺激,就会发生相变,其孔隙率和亲水性等的变化允许药物的可控释放^[54]。(3)生物聚合物药物共轭弹性蛋白样多肽(elastin-like polypeptides, ELP)含有一个Val-Pro-Gly-XaaGly肽重复单元,是一种热敏性生物聚合物,在体温下有可能迅速形成不溶性黏性凝聚体。为了有效地发挥其抗肿瘤作用,Sinclair等^[55]将姜黄

素通过伯胺偶联到 ELP 上, 形成 ELP-姜黄素偶联物。利用 ELP 的热敏特性, 该结合物在生理给药时产生储存库, 并允许姜黄素持续释放, 结果表明 ELP-姜黄素偶联物提高了生物利用度、抗肿瘤疗效和安全性。

1.3 无机纳米载体

近年来, 各种无机纳米载体, 包括金纳米颗粒、介孔二氧化硅纳米颗粒、磁性纳米颗粒、纳米管、金属有机框架材料 (metal-organic frameworks, MOF) 和石墨烯等, 具有结构稳定性和生物相容性好、无毒性等特点, 使得它们在生物医药领域备受关注。作为中药抗肿瘤活性成分载体, 无机纳米载体在药物缓释方面表现出良好的应用前景。金纳米颗粒具有表面等离子体共振和结构多样性, 可通过非共价相互作用来装载药物, 并且是无毒和生物兼容的^[56]。磁性纳米颗粒通常被用来获得靶向, 并通过磁场产生的热量触发药物释放。如将藤黄酸加载到磁性 Fe_3O_4 纳米粒子中改善了藤黄酸的水溶性, 并抑制胰腺 PANC-1 细胞的增殖和迁移^[57]。纳米管是一种具有高比表面积 (外径、内径和长度分别约为 50、15、800 nm) 的中空材料, 生物相容性高, 可以负载白藜芦醇等成分。在纳米管被聚电解质逐层包覆之后, 纳米管的释放行为得到控制, 并且产生的毒性减少。MTT 细胞毒性实验表明, 纳米管载体可增强白藜芦醇对 MCF-7 细胞的细胞毒性, 并诱导细胞凋亡。MOF 由于具有多孔结构、结构可控、无长期生物毒性等优点在医学领域得到了广泛应用。其中, 铁基 MOF 由于结合了 MOF 的优点以及铁在肿瘤治疗中的作用, 在发展铁参与的多模式癌症治疗策略中具有很好的应用前景。Wan 等^[58]开发了一种 CaCO_3 矿化的铁基 MOF 递送系统 (NMOF) 实现双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 的程序性释放。当此递送系统到达肿瘤部位后, 利用还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和 Fe^{3+} 之间的氧化还原反应触发 DHA 的释放与 4,4,4,4-(吡啶-5,10,15,20-四酰基)四(苯甲酸) [4,4,4,4-(porphine-5,10,15,20-tetrayl) tetrakis(benzoic acid), TCPP] 的活化, 进而实现 Fe^{2+} -DHA 介导的化学动力学和 TCPP 介导的光动力协同治疗。体外细胞实验表明, 未处理的细胞和 NMOF@ CaCO_3 处理的细胞状态正常, 用 NMOF@DHA 处理的细胞裂解死亡。NMOF@DHA@ CaCO_3 极大地提高了抗肿瘤效果, 并且材料本身对细胞的毒性可忽略不计。石墨烯在

中药抗肿瘤活性成分输送方面也具有潜在的临床应用价值。为了提高槲皮素抗肿瘤的特异性和效果, Zhang 等^[59]设计了一种先后用聚醚胺和透明质酸修饰的氧化石墨烯来装载槲皮素。该递药系统具有 pH 敏感性, 在氧化石墨烯质量浓度达到 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时仍具有良好的生物相容性。与游离槲皮素相比, 递药系统的抗肿瘤效果提高了 1 倍且具有更强的长效性。

1.4 其他

中药抗肿瘤活性成分包载递送系统还包括胶囊、液晶、聚合体和纳米纤维等。到目前为止, 对这些纳米递送系统的研究还很少, 但它们的应用潜力值得关注。纳米胶囊是由被聚合物膜或涂层覆盖的油或水核组成的胶体分散系统, 是核-壳结构。近年来人们开始研究配体修饰或多功能纳米胶囊, 以获得更佳理想的性能。Ghosh 等^[60]研究了聚乳酸-乙交酯共聚物纳米微囊包载的姜黄素对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌 HCC 细胞的抑制作用。与游离姜黄素相比, 纳米微囊化的姜黄素可显著对抗大鼠肝细胞的氧化损伤和清除二乙基亚硝胺诱导的肝癌细胞, 是一种潜在的口服制剂。电纺纤维也可用作载体来递送药物, Luo 等^[61]将缩醛基团与生物可降解的聚(D,L-丙交酯)-聚(乙二醇)结合形成不耐酸聚合物, 该聚合物将羟基喜树碱负载到静电纺丝纤维中用于肿瘤内治疗。在肿瘤内植入该纤维后, 能够有效抑制肿瘤生长、加速肿瘤细胞凋亡、提高动物的存活率, 因此酸不耐受的电纺纤维有望成为无法手术的肿瘤局部治疗和预防术后肿瘤复发的优良植入物。

2 共价结合前药递送系统

前药是指在传递过程中保持无活性特征, 而当其到达特定位置受到一定条件的刺激后活性得到恢复 (如转变成活性形式) 的化合物。前药也被称为可逆或不可逆的衍生物或生物不稳定的药物-载体缀合物^[62-63]。前药的活性恢复通常发生在生物机体内部的特殊器官、组织或细胞之中。如通过肿瘤微环境能打开递送载体与药物之间的共价键从而导致前药的复活。通过引入特殊的化学键可开发刺激响应型前药递送系统^[64-65]。常用的刺激响应型化学连接键有胺键、乙缩醛、甲烷基醚键、二硫键和对肿瘤细胞中过度表达的酶敏感的肽键。与其他刺激响应型的纳米递送系统相同, 基于前药的刺激响应型递送系统也因其可在肿瘤部位的特异性释药可以提高抗肿瘤效果。

2.1 pH 响应型前药递送系统

pH 响应型前药递送系统作为纳米递送系统的

一种,包括 pH 响应胶束、pH 响应纳米脂质体和 pH 响应凝胶等,具有高效、长效、安全等特性,既可实现肿瘤的被动或主动靶向,又可逆转多重耐药性,极大提高药物的疗效^[66-67]。Du 等^[68]制备了一种 pH/组织蛋白酶 B 分级响应的紫杉醇前药纳米递送系统(hierarchical-responsive nanoconjugates, HRNs),HRNs 在血液循环中具有稳定的纳米结构(40 nm),可以有效地在肿瘤部位积累,进而肿瘤细胞外的弱酸性环境诱导 HRNs 快速解离成聚合物缀合物(5 nm),促进肿瘤的深部扩散和细胞内化,系统性地克服递送过程中的障碍并将紫杉醇精准递送至肿瘤细胞内。利用激光共聚焦显微镜观察了 4T1 细胞内 HRNs 和溶酶体的共定位,结果证实了 HRNs 在被溶酶体降解和释放紫杉醇到细胞质之前是通过内吞作用传递到溶酶体的。动物实验结果表明,HRNs 在 4T1 细胞和小鼠黑色素瘤细胞 B16OVA 肿瘤模型中具有强大的治疗效果,并具有最小化的全身毒性。

2.2 还原响应型前药递送系统

肿瘤微环境中 GSH 质量浓度可达 2~10 mmol/L,而正常组织中 GSH 的质量浓度仅为 2~10 μmol/L,由于肿瘤组织内 GSH 的质量浓度远高于正常组织,巨大的 GSH 质量浓度差有利于还原响应型前药递送系统的应用^[69]。其中二硫键是最常见的连接纳米载体和抗肿瘤药物的还原响应型化学键,它可以在较高质量浓度 GSH 的肿瘤微环境中还原断裂,进而控制释药。Zhang 等^[70]将碳乙基修饰的喜树碱和硫代磷酸修饰的 DNA 反应形成具有还原响应二硫键的药物-DNA 缀合物,通过调节 DNA 链上硫代磷酸修饰的数量和位置,可以调节药物-DNA 缀合物的亲水性,以保持其水溶性和分子识别能力。此缀合物经自组装形成精确的 DNA 四面体,该四面体在体外实验中表现出更加有效的细胞摄取和肿瘤细胞毒性,在体内实验中表现出比游离药物更强的肿瘤积累和肿瘤抑制效果,并且全身毒性可忽略不计。Chen 等^[71]制备了一种甘草次酸修饰的还原响应型胶束系统用于递送丹参酮 II_A。甘草次酸能够识别肝癌细胞过度表达的受体,使得该递送系统具有较高的靶向性。该载药系统显著延长了丹参酮 II_A 的循环时间并提高了生物利用度和肝脏蓄积量。此外,在小鼠异种移植肿瘤模型中显著抑制肿瘤生长并延长存活时间。Shi 等^[72]制备了高发射上转换纳米颗粒(upconversion nanoparticles, UCNP),表面包裹固体二氧化硅壳用于封装 PS 玫瑰红并通过二硫键连接喜树

碱。优化的 UCNP 和 PS 玫瑰红组合使得在 808 nm 超低强度(0.30 W/cm²)的激光照射下也能产生用于光动力疗法的活性氧。当制备的纳米颗粒被细胞内吞并遇到细胞内 GSH 时二硫键被切割,导致喜树碱胞内释放和 GSH 耗尽。化疗产生的外源性协同效应和谷胱甘肽耗竭所致的内源性协同效应同时增强了光动力疗法。因此,该协同治疗系统具有显著的治疗效果,并且对健康细胞的光损伤最小。

2.3 乏氧响应型前药递送系统

乏氧是大多数肿瘤的显著特征之一,是由于肿瘤细胞的侵袭性增殖导致快速耗氧和氧供应不足之间的不平衡造成的^[73]。基于此特征可设计乏氧响应型递药系统,Zhou 等^[74]将乏氧激活的紫杉醇前药(PTX₂-Azo)包埋于光敏剂 Ce6 修饰的肽共聚物中制备得到新型的纳米递送系统(Ce6/PTX₂-Azo NP),一方面能够防止药物在体内的过早泄露,另一方面在乏氧条件下具有缺氧敏感基团的生物还原性前药可以被活化释放。由于光动力治疗消耗氧气产生活性氧,使肿瘤细胞的缺氧情况更加严重,进一步促进抗肿瘤药物的释放,具有明显的抗肿瘤活性。体内动物实验结果表明 Ce6/PTX₂-Azo NP+L 组肿瘤抑制最强,肿瘤体积最小,2 只小鼠肿瘤完全消失。HE 染色观察的平均离体肿瘤质量和肿瘤细胞凋亡情况进一步证实了光动力疗法和化疗的协同作用,增强了抗肿瘤效果。Zhao 等^[75]将喜树碱和乏氧激活的前药 PR104A 通过二硫键结合形成前药纳米粒。喜树碱杀死外部常氧肿瘤细胞产生凋亡小体,而 PR104A 保持非活性状态。剩余的喜树碱可以通过凋亡小体有效地输送到内部肿瘤细胞中,此时被激活的 PR104A 发挥强细胞毒性,进一步促进剩余喜树碱的深度渗透,这 2 种药物的协同作用可以克服邻近效应的局限性,深入实体肿瘤进行全肿瘤破坏。

2.4 活性氧响应型前药递送系统

活性氧指氧来源的自由基和非自由基,有不成对的电子,是细胞代谢和功能的关键介质,通常以多种形式存在,包括超氧化物、羟基、单线态氧和过氧化氢等,具有很高的化学反应活性。在肿瘤区域的活性氧水平显著高于正常组织,且活性氧在肿瘤的增殖和转移中发挥重要作用。利用活性氧响应单元可以开发用于肿瘤诊断或治疗的前药系统。硫缩酮键是一种活性氧可切割的化学键,但体内固有的活性氧浓度较低,无法切割此键。光敏剂能有效

产生活性氧, 显著提高活性氧水平进而促使硫缩酮键断裂。利用这一特征, 可设计基于光敏剂和硫缩酮键的活性氧敏感前药释放系统, 利用局部激光照射实现可控的肿瘤内药物释放。Chu 等^[76]开发了一种活性氧响应型的化疗和光动力联合治疗前药递送系统。在该系统中, 喜树碱和光敏剂焦磷酸盐-a 分别通过硫缩酮键和脂键连接到聚(乙二醇)甲醚上, 然后以疏水性的喜树碱和焦磷酸盐-a 作为内核, 以亲水性的聚(乙二醇)甲醚作为外层组装形成纳米粒子聚(乙二醇)甲醚-(硫缩酮键-喜树碱)-焦磷酸盐-a [MPEG-(TK-CPT)-ppa]。外层的聚(乙二醇)甲醚壳延长了纳米递送系统的血液循环时间, 焦磷酸盐-a 不仅能产生活性氧, 而且具有荧光成像功能。在成像的指导下, 激光局部照射肿瘤组织, 导致肿瘤部位积累的纳米粒产生活性氧, 不仅切割硫缩酮键使得喜树碱按需释放, 而且产生光动力治疗效果杀死肿瘤细胞, 最终提高治疗效果并减少不良反应。从激光扫描共聚焦显微镜图像和流式细胞术半定量分析活性氧水平可得, 该纳米粒子在激光照射下抗肿瘤效果的增强是由于激光照射喜树碱释放和生成活性氧的光动力效应共同作用的结果。动物实验结果表明该纳米粒子可在肿瘤组织中高度聚集并弥漫整个肿瘤。Jiang 等^[77]制备了一种活性氧响应的异质二聚体前药系统用于结肠癌治疗, 其中包括喜树碱和光敏剂, 两者通过活性氧响应的硫代缩酮连接。该系统进入肿瘤细胞后内源性的活性氧切割硫缩酮键导致喜树碱和光敏剂释放, 进而点亮肿瘤细胞, 并通过化疗和光动力协同疗法抑制肿瘤细胞生长, 最终延长了小鼠生存期并具有最小的不良反应。

2.5 多重响应型前药递送系统

由于恶性肿瘤是一种复杂的疾病, 将多维治疗模式结合在一起的策略具有明显的优势, 因此可以在单个前药递送系统中引入 2 种或 2 种以上的刺激响应单元, 以期最大程度地发挥药物的治疗效果。Li 等^[78]开发了一种转铁蛋白受体靶向的氧化还原/pH 双响应的鬼臼毒素前药胶束系统, 用于多药耐药性的乳腺癌治疗。鬼臼毒素通过二硫键与 T7 肽修饰的聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇共价偶联以获得最终聚合物 Pep-PEG-SS-PPT 或 PEG-SS-PPT。将 2 种聚合物混合经自组装得到分散均一且性质稳定的混合胶束 PEG-SS-NPs, 体外细胞毒性实验表明 PEG-SS-NPs 对不同耐药肿瘤细胞系的耐药指数要比紫杉醇或多烯紫杉醇低 57~270 倍。与对照组相比,

PEG-SS-NPs 可以显著提高细胞摄取能力并且最大耐受剂量显著增加。体内研究表明 PEG-SS-NPs 显著增强了对异种移植瘤的抗肿瘤效果。Yin 等^[79]开发了一种 GSH 和活性氧双响应型两亲嵌段共聚物前药 (reactive oxygen species dual-responsive block copolymer prodrugs, GR-BCP), 其侧链由聚乙二醇和喜树碱通过硫醚键偶联的聚甲基丙烯酸甲酯组成, 用于肿瘤部位特异性释药和增强抗肿瘤疗效。同时制备了 GSH 单响应的前药系统 (G-BCP) 或活性氧单响应的前药系统 (R-BCP) 用于比较。与 G-BCP、R-BCP 相比, GR-BCP 在肿瘤细胞内显示出更有效的药物控制释放。在体内抗肿瘤方面, 三者 in 血液循环和肿瘤聚集方面表现出相似的效果。然而, GR-BCP 实现了最有效的肿瘤抑制, 且不良反应最低。

3 结语与展望

中药是中国传统文化宝库中最宝贵的瑰宝之一, 正日益受到主流临床科学家的关注。随着分离技术的发展和药物作用机制的探索, 中药抗肿瘤活性成分在肿瘤治疗方面的作用越来越突出, 相比于合成药物, 其对多个靶点具有良好的疗效, 并且具有更低的毒性和更高的协同潜力。然而, 许多中药抗肿瘤活性成分水溶性和稳定性差、组织渗透性差、体内清除快且半衰期短, 在靶组织内的积累有限, 限制了广泛的临床应用和更深入的研究。基于纳米技术的给药系统通过增强组织靶向性改善了中药抗肿瘤活性成分的许多限制^[80], 减轻脱靶引起的不良反应, 提高了体内稳定性和局部生物利用度。

目前常用的中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统主要有包载递送系统和共价结合前药递送系统。包载递送系统是通过物理封装的方式将活性成分引入到纳米结构, 装药方法简单, 包封率和载药量可调节。但是在体内长循环过程中封装的活性成分有可能泄漏或提前释放, 使其到达肿瘤部位的有效载荷相对较小, 最终导致一定的不良反应, 且药效较低。为了精确控制药物在肿瘤组织处的释放, 可以在纳米递送系统中引入环境响应基元, 设计刺激响应型的包载递送系统, 如灵敏响应外界环境变化或内源性的肿瘤微环境变化, 使得递药系统在血液循环过程中保持稳定, 能够识别细微的环境变化, 进而做出响应, 最终在特定部位释放药物。相比之下, 共价结合前药递送系统是通过化学偶联的方式将药物连接到载体, 形成药物的非活性前体, 当到达肿瘤部位后通过环境刺激再进行药物活化或生物转化,

可以防止药物在体循环过程中的泄漏,并保持药物稳定,改善活性成分的药动学特征。但是这种载药系统中的药物与载体之间相连的共价键不易断裂,有时到达肿瘤部位时也无法全部释放活性药物,使得药效降低。设计多重环境响应的递送系统,在单个前药递送系统中引入2种或2种以上的刺激响应单元,有望控制药物的全部释放,进而提高药效。另外,目前大多数抗肿瘤的中药纳米载药系统是基于单一的活性成分,缺乏对多组分系统的研究,限制了中药的临床疗效和应用。随着中药及纳米递送系统相关理论、研究方法和技术水平的不断提高,应更加重视开发携带多组分的、更高组织靶向性的、更好生物相容性和稳定性的多重环境响应型纳米递送系统。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Slamon D J, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [2] van Cutsem E, Köhne C H, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [3] Normile D. Asian medicine. The new face of traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2003, 299(5604): 188-190.
- [4] 李小江, 郭明歆, 孔凡铭, 等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2587-2592.
- [5] Yang Z G, Liao X, Lu Y F, *et al.* Add-on therapy with traditional Chinese medicine improves outcomes and reduces adverse events in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3428253.
- [6] Kalepu S, Nekkanti V. Improved delivery of poorly soluble compounds using nanoparticle technology: A review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, 6(3): 319-332.
- [7] Ramalingam P, Ko Y T. Improved oral delivery of resveratrol from *N*-trimethyl chitosan-g-palmitic acid surface-modified solid lipid nanoparticles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 139: 52-61.
- [8] Qiao L, Han M S, Gao S J, *et al.* Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(30): 6333-6351.
- [9] Zhang X, Ng H L H, Lu A P, *et al.* Drug delivery system targeting advanced hepatocellular carcinoma: Current and future [J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(4): 853-869.
- [10] You J, Li X, de Cui F, *et al.* Folate-conjugated polymer micelles for active targeting to cancer cells: Preparation, *in vitro* evaluation of targeting ability and cytotoxicity [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(4): 045102.
- [11] Sezgin Z, Yuksel N, Baykara T. Investigation of pluronic and PEG-PE micelles as carriers of meso-tetraphenyl porphine for oral administration [J]. *Int J Pharm*, 2007, 332(1/2): 161-167.
- [12] Zheng S Z, Chang S, Lu J L, *et al.* Characterization of 9-nitrocamptothecin liposomes: Anticancer properties and mechanisms on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21064.
- [13] Lin J H, Wang X L, Wu Q, *et al.* Development of salvanolic acid B-tanshinone II_A-glycyrrhetic acid compound liposomes: Formulation optimization and its effects on proliferation of hepatic stellate cells [J]. *Int J Pharm*, 2014, 462(1/2): 11-18.
- [14] Tang W L, Tang W H, Szeitz A, *et al.* Systemic study of solvent-assisted active loading of gambogic acid into liposomes and its formulation optimization for improved delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, 166: 13-26.
- [15] Chen H L, Wu J, Sun M, *et al.* *N*-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin [J]. *J Liposome Res*, 2012, 22(2): 100-109.
- [16] Li J, Chen J, Cai B C, *et al.* Preparation, characterization and tissue distribution of brucine stealth liposomes with different lipid composition [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18: 772-778.
- [17] Chen J, Yan G J, Hu R R, *et al.* Improved pharmacokinetics and reduced toxicity of brucine after encapsulation into stealth liposomes: Role of phosphatidylcholine [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 3567-3577.
- [18] Yu H, Teng L R, Meng Q F, *et al.* Development of liposomal ginsenoside Rg₃: Formulation optimization and evaluation of its anticancer effects [J]. *Int J Pharm*, 2013, 450(1/2): 250-258.
- [19] Ochi M M, Amoabediny G, Rezayat S M, *et al.* *In vitro* Co-delivery evaluation of novel pegylated nano-liposomal herbal drugs of silibinin and glycyrrhizic acid (nanophytosome) to hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell J*, 2016, 18(2): 135-148.
- [20] Yoshizawa Y, Kono Y, Ogawara K, *et al.* PEG liposomalization of paclitaxel improved its *in vivo* disposition and anti-tumor efficacy [J]. *Int J Pharm*, 2011, 412(1/2): 132-141.
- [21] Chen Y Y, Minh L V, Liu J W, *et al.* Baicalin loaded in folate-PEG modified liposomes for enhanced stability and tumor targeting [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 140: 74-82.
- [22] Zhao X J, Liu J G, Hu Y L, *et al.* Optimization on condition of glycyrrhetic acid liposome by RSM and the research of its immunological activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51(3): 299-304.
- [23] Irache J M, Esparza I, Gamazo C, *et al.* Nanomedicine: Novel approaches in human and veterinary therapeutics [J]. *Vet Parasitol*, 2011, 180(1/2): 47-71.

- [24] Yang S, Zhu J, Lu Y, *et al.* Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(5): 751-757.
- [25] Zhu R R, Wu X Z, Xiao Y, *et al.* Synergetic effect of SLN-curcumin and LDH-5-Fu on SMMC-7721 liver cancer cell line [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(8): 579-587.
- [26] Xu W T, Lee M K. Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: A comparison between solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers [J]. *J Pharm Investig*, 2015, 45(7): 675-680.
- [27] 黄霞, 陈卫东. 固体脂质纳米粒和纳米脂质载体二类脂质纳米给药系统的比较 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(17): 1350-1356.
- [28] Battaglia L, Gallarate M. Lipid nanoparticles: State of the art, new preparation methods and challenges in drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(5): 497-508.
- [29] Liu Y, Feng N P. Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM) [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2015, 221: 60-76.
- [30] Zhang S, Wang J, Pan J. Baicalin-loaded PEGylated lipid nanoparticles: Characterization, pharmacokinetics, and protective effects on acute myocardial ischemia in rats [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3696-3703.
- [31] Yuan L, Liu C, Chen Y, *et al.* Antitumor activity of tripterine via cell-penetrating peptide-coated nanostructured lipid carriers in a prostate cancer model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 4339-4350.
- [32] Rahdar A, Hajinezhad M R, Sargazi S, *et al.* Biochemical, ameliorative and cytotoxic effects of newly synthesized curcumin microemulsions: Evidence from *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(3): 817.
- [33] 周颖, 刘玮. 微乳及自微乳给药系统的药学应用进展 [J]. *西北药学杂志*, 2008, 23(1): 56-58.
- [34] Bolko K, Zvonar A, Gašperlin M. Mixed lipid phase SMEDDS as an innovative approach to enhance resveratrol solubility [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(1): 102-109.
- [35] Liu Y, Huang P, Hou X, *et al.* Hybrid curcumin-phospholipid complex-near-infrared dye oral drug delivery system to inhibit lung metastasis of breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3311-3330.
- [36] Zhang H Q, Zhao L L, Chu L J, *et al.* Preparation, optimization, characterization and cytotoxicity *in vitro* of Baicalin-loaded mixed micelles [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2014, 434: 40-47.
- [37] Pang X, Lu Z, Du H L, *et al.* Hyaluronic acid-quercetin conjugate micelles: Synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 123: 778-786.
- [38] Overcoming poor oral bioavailability using nanoparticle formulations-opportunities and limitations [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2012, 9(2): e71-e174.
- [39] Mittal G, Sahana D K, Bhardwaj V, *et al.* Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: Effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Control Release*, 2007, 119(1): 77-85.
- [40] Bai G, Yuan P Y, Cai B L, *et al.* Stimuli-responsive scaffold for breast cancer treatment combining accurate photothermal therapy and adipose tissue regeneration [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(36): 1904401.
- [41] Snima K S, Arunkumar P, Jayakumar R, *et al.* Silymarin encapsulated poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: A prospective candidate for prostate cancer therapy [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(4): 559-570.
- [42] Xu J, Zhao J H, Liu Y, *et al.* RGD-modified poly(D,L-lactic acid) nanoparticles enhance tumor targeting of oridonin [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 211-219.
- [43] Zhang J, Li J, Shi Z, *et al.* pH-sensitive polymeric nanoparticles for co-delivery of doxorubicin and curcumin to treat cancer via enhanced pro-apoptotic and anti-angiogenic activities [J]. *Acta Biomater*, 2017, 58: 349-364.
- [44] Oliveira J M, Salgado A J, Sousa N, *et al.* Dendrimers and derivatives as a potential therapeutic tool in regenerative medicine strategies: A review [J]. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(9): 1163-1194.
- [45] Abderrezak A, Bourassa P, Mandeville J S, *et al.* Dendrimers bind antioxidant polyphenols and cisplatin drug [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33102.
- [46] Wang L, Xu X P, Zhang Y, *et al.* Encapsulation of curcumin within poly(amidoamine) dendrimers for delivery to cancer cells [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(9): 2137-2144.
- [47] 王锐, 王晓桐, 白皓天, 等. 高分子材料载体在天然抗肿瘤药物中的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(10): 3133-3141.
- [48] Neffe A T, Wischke C, Racheva M, *et al.* Progress in biopolymer-based biomaterials and their application in controlled drug delivery [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2013, 10(6): 813-833.
- [49] Shelke N B, James R, Laurencin C T, *et al.* Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering [J]. *Polym Adv Technol*, 2014, 25(5): 448-460.
- [50] Akhtar F, Rizvi M M, Kar S K. Oral delivery of curcumin bound to chitosan nanoparticles cured *Plasmodium yoelii* infected mice [J]. *Biotechnol Adv*, 2012, 30(1): 310-320.
- [51] Yao Q, Gan L C, Hou S X, *et al.* Development and biodistribution of trans-resveratrol loaded chitosan nanoparticles with free amino groups [J]. *Lat Am J Pharm*, 2012, 31: 1038-1042.
- [52] Zhou L N, Li X Y, Chen X C, *et al.* *In vivo* antitumor and antimetastatic activities of camptothecin encapsulated with *N*-trimethyl chitosan in a preclinical mouse model of liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2010, 297(1): 56-64.
- [53] Cirillo G, Hampel S, Spizzirri U G, *et al.* Carbon nanotubes hybrid hydrogels in drug delivery: A perspective review

- [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 825017.
- [54] Islam A, Riaz M, Yasin T. Structural and viscoelastic properties of chitosan-based hydrogel and its drug delivery application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 59: 119-124.
- [55] Sinclair S M, Bhattacharyya J, McDaniel J R, et al. A genetically engineered thermally responsive sustained release curcumin depot to treat neuroinflammation [J]. *J Control Release*, 2013, 171(1): 38-47.
- [56] Vigderman L, Zubarev E R. Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(5): 663-676.
- [57] Wang C, Zhang H, Chen Y, et al. Gambogic acid-loaded magnetic Fe(3)O(4) nanoparticles inhibit Panc-1 pancreatic cancer cell proliferation and migration by inactivating transcription factor ETS1 [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 781-787.
- [58] Wan X, Zhong H, Pan W, et al. Programmed release of dihydroartemisinin for synergistic cancer therapy using a CaCO₃ mineralized metal-organic framework [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(40): 14134-14139.
- [59] Zhang Q, Huang X, Pu Y, et al. pH-sensitive and biocompatible quercetin-loaded GO-PEA-HA carrier improved antitumor efficiency and specificity [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S28-S37.
- [60] Ghosh D, Choudhury S T, Ghosh S, et al. Nanocapsulated curcumin: Oral chemopreventive formulation against diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in rat [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(3): 206-214.
- [61] Luo X M, Xu G S, Song H X, et al. Promoted antitumor activities of acid-labile electrospun fibers loaded with hydroxycamptothecin via intratumoral implantation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(3): 545-553.
- [62] Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs [J]. *Prog Polym Sci*, 2006, 31(4): 359-397.
- [63] Zawilska J B, Wojcieszak J, Olejniczak A B. Prodrugs: A challenge for the drug development [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(1): 1-14.
- [64] Ge Z S, Liu S Y. Functional block copolymer assemblies responsive to tumor and intracellular microenvironments for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(17): 7289-7325.
- [65] Hu J M, Liu S Y. Engineering responsive polymer building blocks with host-guest molecular recognition for functional applications [J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(7): 2084-2095.
- [66] Kedar U, Phutane P, Shidhaye S, et al. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2010, 6(6): 714-729.
- [67] Cukierman E, Khan D R. The benefits and challenges associated with the use of drug delivery systems in cancer therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 762-770.
- [68] Du H L, Zhao S, Wang Y Q, et al. pH/Cathepsin B hierarchical-responsive nanoconjugates for enhanced tumor penetration and chemo-immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(39): 2003757.
- [69] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nat Mater*, 2013, 12(11): 991-1003.
- [70] Zhang J, Guo Y Y, Ding F, et al. A camptothecin-grafted DNA tetrahedron as a precise nanomedicine to inhibit tumor growth [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(39): 13794-13798.
- [71] Chen F Q, Zhang J M, Wang Y T, et al. Glycyrrhetic acid-decorated and reduction-sensitive micelles for targeted cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2015, 213: e75.
- [72] Shi J H, Wang T R, You Y Q, et al. Enhancement of ultralow-intensity NIR light-triggered photodynamic therapy based on exo- and endogenous synergistic effects through combined glutathione-depletion chemotherapy [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(27): 13078-13088.
- [73] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250-281.
- [74] Zhou S, Hu X, Xia R, et al. A paclitaxel prodrug activatable by irradiation in a hypoxic microenvironment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(51): 23198-23205.
- [75] Zhao D Y, Tao W H, Li S H, et al. Apoptotic body-mediated intercellular delivery for enhanced drug penetration and whole tumor destruction [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(16): eabg0880.
- [76] Chu B Y, Qu Y, He X L, et al. ROS-responsive camptothecin prodrug nanoparticles for on-demand drug release and combination of chemotherapy and photodynamic therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(52): 2005918.
- [77] Jiang M J, Mu J, Jacobson O, et al. Reactive oxygen species activatable heterodimeric prodrug as tumor-selective nanotheranostics [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(12)
- [78] Li Y F, Chen M, Yao B W, et al. Transferrin receptor-targeted redox/pH-sensitive podophyllotoxin prodrug micelles for multidrug-resistant breast cancer therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(38): 5814-5824.
- [79] Yin W, Ke W D, Lu N N, et al. Glutathione and reactive oxygen species dual-responsive block copolymer prodrugs for boosting tumor site-specific drug release and enhanced antitumor efficacy [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(2): 921-929.
- [80] 张梦莹, 王一安, 敖惠, 等. 聚多巴胺表面功能化叶酸靶向紫杉醇纳米粒的制备及抗肿瘤研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(1): 52-56.

[责任编辑 崔艳丽]