

中药单体联合化学药抗胶质母细胞瘤纳米制剂研究进展

曹明¹, 柯刚^{1,2}, 钟钰¹, 胡鹏翼¹, 温晓¹, 胡慧璇¹, 刘豫¹, 郑琴^{1*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 泸州市人民医院, 四川 泸州 646000

摘要: 胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是一种高度侵袭性和破坏性的脑肿瘤, 但单一化疗药物不良反应多、易产生耐药性, 临床预后不良, 复发率高。研究表明, 中药单体联合化学药在治疗 GBM 中能提高药物疗效、减少化学药的耐药性和不良反应, 显现出较好的应用前景。中药单体与化学药联用治疗 GBM 的给药途径涵盖口服、鼻腔给药、注射等多种途径, 剂型涉及脂质体、纳米粒、纳米胶束等多种纳米制剂形式。总结了中药单体联合化药抗 GBM 的给药途径和纳米制剂的类型, 以期中药单体联合化药抗 GBM 的纳米制剂的研究与应用提供参考。

关键词: 胶质母细胞瘤; 联合给药; 中药单体; 纳米制剂; 给药途径

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)12-4276-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.034

Nano-preparation of traditional Chinese medicine monomer combined with chemotherapeutic drugs against glioblastoma

CAO Ming¹, KE Gang^{1,2}, ZHONG Yu¹, HU Pengyi¹, WEN Xiao¹, HU Huixuan¹, LIU Yu¹, ZHENG Qin¹

1. Key Laboratory of Modern TCM Preparations of Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

Abstract: Glioblastoma multiforme (GBM) is a highly aggressive and destructive brain tumor, but a single chemotherapeutic agent has many adverse effects, is prone to drug resistance, has a poor clinical prognosis, and has a high recurrence rate. Studies have shown that the combination of traditional Chinese medicine (TCM) monomers with chemotherapeutic drugs in the treatment of GBM can improve drug efficacy and reduce the resistance and side effects of chemotherapeutic drugs, showing a better application prospect. The routes of administration of TCM monomers in combination with chemotherapeutic drugs for the treatment of GBM cover oral, nasal, and injection routes, and the dosage forms involve liposomes, nanoparticles, nanocolloids, and other nano preparation forms. This paper summarizes the routes of administration and the types of nano formulations of TCM monomers combined with chemotherapeutic drugs for anti-GBM. The purpose of this study is to provide a reference for the research and application of nanoformulations of TCM monomers in combination with chemotherapeutic agents for the treatment of GBM.

Key words: glioblastoma; co-administration; traditional Chinese medicine monomers; nano formulation; route of administration

胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是最常见的恶性原发性脑肿瘤, 其患者 5 年平均生存率仅为 7.2%。目前治疗策略主要是手术治疗, 辅助以多种放射治疗、化学治疗、免疫治疗等方法。由于 GBM 高度浸润性和位置特殊性, 手术难以全部切除, 术后药物治疗对提高患者生存率具有重要

意义。由于 GBM 生长、进展和侵袭过程的复杂机制、胶质瘤异质性、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 药物外排泵和 DNA 损伤修复机制等原因, 导致肿瘤复发、转移或产生耐药性^[1-2]。目前治疗 GBM 一线药物替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 体内半衰期短、靶向性差、服用剂量大, 使得其临床

收稿日期: 2024-01-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060719)

作者简介: 曹明 (1997—), 男, 硕士, 研究方向为中药新制剂与新技术研究。E-mail: 3049334484@qq.com

*通信作者: 郑琴, 博士, 教授, 研究方向为中药新制剂与新技术研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: zhengqin912006@163.com

靶向疗效不佳,且有较大不良反应^[3-4]。由于单一药物效果不理想,多种药物联合方式成为一种新方向。不同作用机制的抗肿瘤药物联合,其多靶点、多通路的特点可明显提高抗癌效果^[5],再通过纳米靶向递药可进一步提高治疗 GBM 效果。

中医药已被广泛接受为一种肿瘤的补充和替代疗法^[6],对癌症患者有益的效果已经在许多的临床研究得到证实^[7]。无论是单独使用还是与西医结合治疗,中药单体在癌症治疗中都发挥着重要作用^[8]。一些中药单体表现出明显的抗癌特性,可抑制癌症的发展、增殖、血管生成和转移。如白藜芦醇、姜黄素等都在许多临床试验中进行评估并用于治疗多种类型的癌症^[9]。紫苏醇、槲皮素联合化疗药物有效降低药物剂量,提高脑胶质瘤对化疗药物敏感性^[10]。药物递送技术对肿瘤的靶向治疗具有重要影响,基于纳米技术的药物递送是一种提高化疗效率的有效策略,纳米药物载体装载中药单体联合化疗药物治疗 GBM 成为研究的关注点。用于中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤药物递送的纳米制剂,例如聚合物纳米颗粒、脂质体和脂质纳米胶囊等,可以提高疏水性药物的溶解度,药物生物活性和血脑屏障穿透性,延长药物体内循环时间,提高治疗效果和安全性^[11-13],从而实现胶质母细胞瘤的高效治疗。基于不同药物和纳米材料特点,可制成口服、注射、鼻腔给药等多种形式制剂,利用不同给药方式的特点提升中药单体联合化疗药物治疗脑

胶质瘤的靶向性和疗效。本文综述了近年来中药单体联合化疗药物治疗 GBM 的纳米制剂及其给药途径的研究进展,以期为中药单体联合化疗药物治疗 GBM 选择合适的制剂和给药途径提供一定的思路和参考。

1 中药单体联合化疗药物治疗 GBM 的研究

近年来,中药联合化学药物治疗 GBM 显示出越来越多的优越性,通过中药有效成分与化学药联合,有效地增加协同药效、降低药物毒性和克服耐药性^[14](图 1)。研究显示,与游离药物或单一药物 NPs 相比,紫杉醇(paclitaxel, PTX)和 TMZ 共载纳米粒(nanoparticles, NPs)静脉内使用后,显著抑制体内 U87 皮下模型中的肿瘤生长^[15]。TMZ 联合白藜芦醇对 RG-2 细胞具有比单药更明显的杀伤作用,且随时间推移增强,提示 2 种药物之间存在相互增敏作用^[16]。治疗 GBM 的不同纳米剂型和给药方式见表 1。

2 中药联合化疗药物治疗 GBM 的纳米制剂

治疗 GBM 的主要障碍是血脑屏障的存在、网状内皮系统对抗癌剂的捕获和清除,以及缺乏药物与神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)特异性结合的特异性靶向机制。纳米制剂具有减少不良反应,控制药物释放、提高药物的稳定性和生物利用度、功能性且可以通过改变粒径、表面性质和形状等特性靶向肿瘤组织积累、透过血脑屏障,更好地渗透到脑组织中等优势。研究表明通过对流增

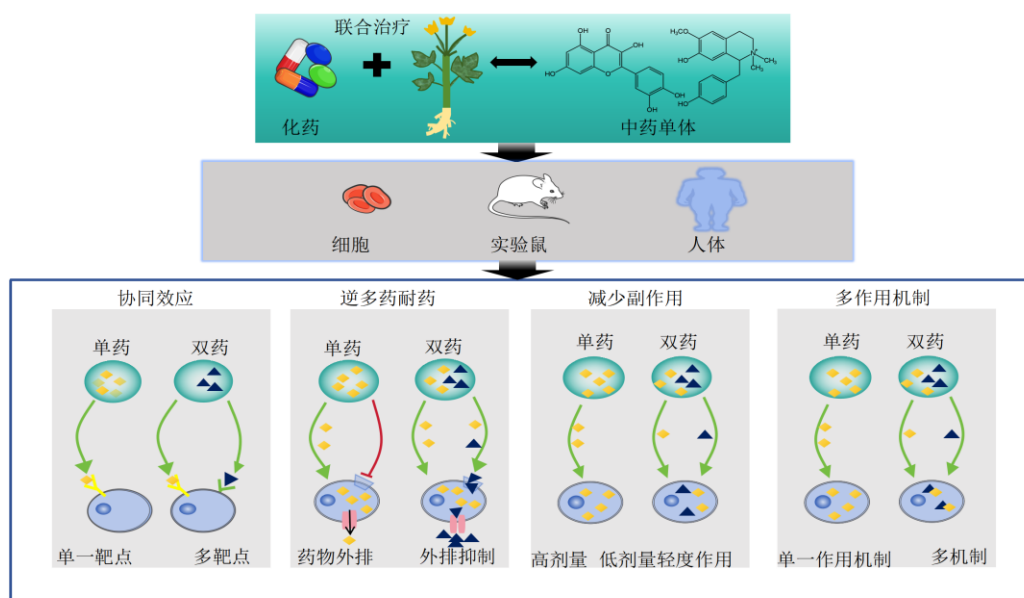


图 1 中药单体联合化疗药的优势

Fig. 1 Advantages of TCM monomers in combination with chemotherapeutic drugs

表 1 治疗 GBM 的不同纳米剂型和给药方式

Table 1 Different nano dosage forms and modes of administration for treatment of GBM

剂型	治疗/联合药物	材料	优势	不足	给药途径	研究阶段	作用	文献
脂质体	表柔比星、白藜芦醇	蛋黄卵磷脂、胆固醇	提高药物的溶解度、降低药物毒性和非特异性副作用	易激活免疫应答,靶向性低,贮存中稳定性差,封装率低	注射	体内、体外	对 C6 胶质瘤细胞和体内 C6 胶质瘤大鼠有抑制作用	17
	PG、LOM				鼻 脑给药	体内	通过鼻腔给药途径治疗 GBM	18
纳米乳液	PTX、凋亡信号分子 CER	水、油、表面活性剂、助表面活性剂	具有缓释和靶向作用、提高药物的生物利用度、黏度低、可减少注射时的疼痛、工艺简单	制备成本比较高	口服	体外	增强胶质母细胞瘤治疗活性	19
固 体 脂 质 纳 米 粒	PTX、柚皮素	甘油三酯、甘油酯、类胆固醇	稳定性和生物相容性好、可生物降解和可控释放、靶向性好且无毒、成本低	载药量受限制	口服	体内	显著改善了药物吸收参数,并治疗 GBM 具有优越的抗癌活性	20
纳 米 结 构 脂 质 载 体	VCR、TMZ	固液脂质混合物	毒性较小、可生物降解	载药量低、不易储存	口服	体内、体外	体外和体内抑制效果均优于单一给药治疗效果	21
纳米凝胶	PTX、TMZ	卡波姆 940、羧甲基纤维素钠、泊洛沙姆 407	尺寸小、穿透性好、载药效率高	生产成本低、易产生毒性	注射	体内、体外	对 U87 和 C6 细胞的协同增殖抑制和凋亡诱导作用和抗胶质瘤更强	22
	PTX、月桂酰基-吉西他滨				注射		对 GBM 显示出较好的联合抗胶质瘤功效	23
	槲皮素、TMZ				/	体外	增加人胶质母细胞瘤细胞中槲皮素的内化和细胞毒性	24
纳米粒	PTX、TMZ	藻蓝蛋白、树枝状高分子、壳聚糖	控制药物释放及靶向、增加药物稳定性、载药量高	安全性和稳定性有待提高	注射	体内、体外	对 U87 和 C6 细胞的协同增殖抑制和凋亡诱导作用和抗胶质瘤更强	22
	PTX、藻蓝蛋白				/	体外	显著抑制 U87MG 细胞的生长,诱导细胞凋亡	25
	PTX、RGD				鼻 脑给药	体内	鼻腔给药可靶向递送至胶质母细胞瘤区域并控制肿瘤生长	26
仿 生 纳 米 共 递 药 系 统	双硫仑、紫草素	乳铁蛋白、牛血清白蛋白	靶向性好、生物相容性高	存在致病风险、需筛选和消毒、难放大生产	注射	体内	以协同比例蓄积于脑胶质瘤部位	27
纳米胶囊	Dox、Cur	壳聚糖	保护内核免受环境的破坏、增加稳定性;促进纳米颗粒在不同介质中的分散性;增加物质的活性;改变内核的光学、电学、磁学性质	制作过程不易,难实现量产	口服	体外	通过协同作用增强 RG2 胶质瘤细胞的毒性	28

研究表明,将中药抗氧化有效成分与抗癌化药共同封装到脂质体中可增强靶向部位的治疗效果^[36]。表柔比星-白藜芦醇(resveratrol, RES)复方脂质体对 C6 胶质瘤细胞抗增殖作用明显高于游离白藜芦醇、游离表柔比星、表柔比星脂质体、白藜芦醇脂质体及 2 种游离药物的物理混合^[17]。Kong 等^[37]研制了对氨基苯基- α -D-甘露吡喃糖苷和小麦胚芽凝集素修饰的表柔比星和白藜芦醇脂质体,经体外胶质瘤细胞和 BBB 模型以及体内 C6 胶质瘤大鼠模型证明,对氨基苯基- α -D-甘露吡喃糖苷和小麦胚芽凝集素修饰的表柔比星和白藜芦醇脂质体可改善表柔比星和白藜芦醇跨血脑屏障转运和提高治疗脑胶质瘤的能力。

2.1.2 纳米乳液 纳米乳液是不互溶的两相(油和水)添加合适的乳化剂形成的均一体系,具有控制药物吸收释放,提高生物利用度,不良反应小,可使药物被动靶向向癌变组织增强其疗效等优点^[38-40],但是此类制剂稳定性差,难以储存,生产成本较高^[41]。

Desai 等^[19]将紫杉醇和凋亡信号分子 CER 制成新型水包油纳米乳液,并对抗人胶质母细胞瘤细胞的活性进行研究。与单个药物相比,PTX 和 CER 联用可以增强胶质母细胞瘤治疗活性,水包油纳米乳液与联合疗法比较,可进一步增强对 GBM 细胞的细胞毒性作用,提升疗效。

2.1.3 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是由天然存在或人工合成的固态类脂为载体,将药物镶嵌于类脂核或和黏附于类脂表面制备而成的固体胶粒给药系统。SLN 具有缓控释作用和良好的生理相容性等优点^[42],但其载药量比较低。

Wang 等^[20]发现负载紫杉醇和柚皮素的 SLNs 用于治疗 GBM,研究表明,与游离药物混悬液相比,负载双药的 SLNs 显著改善了药物吸收参数,并在治疗 GBM 方面具有优越的抗癌活性。

2.1.4 纳米结构脂质载体 纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)是由几种熔点不同的固液脂质混合物为基质形成的高度生物相容性和可生物降解的新一代的脂质纳米粒^[43],已成为继纳米乳液和脂质体之后的脂质基胶体递送系统领域的最新发展^[44]。NLC 具有固体基质和室温下的稳定性^[45],但其载药量较低且不易储存。

Wu 等^[21]研究表明将 VCR 与替莫唑胺制成纳米结构脂质载体(VT-NLCs)可以更有效地将 VCR

和 TMZ 递送到 U87MG 细胞中,负载双重药物的 VT-NLCs 的体外和体内抗肿瘤功效均高于单一载药。Zhang 等^[46]研究发现在肿瘤异种移植小鼠模型中, TMZ 和 VCR 共载纳米结构脂质载体(L/RT/V-NLCs)抑制肿瘤生长的效果优于单配体修饰的 NLC、单药负载 NLC 和药物溶液。

2.2 纳米凝胶

纳米凝胶是指以液体形式给药,具有穿透率好、载药效率高,进入体内后在生理环境下能够相转变成半固体的凝胶的一类聚合物溶液^[47],可以实现药物的缓释,延长在病灶部位的作用时间。但是纳米凝胶生产成本高、长期或高剂量使用易产生毒性、不易降解、易引发免疫系统不良反应、易受环境影响不稳定。

徐媛媛^[22]体外细胞实验表明,相比紫杉醇/替莫唑胺复合纳米粒(PTX/TMZ-NPs)组,纳米复合凝胶组对 U87 和 C6 细胞的协同增殖抑制和凋亡诱导作用更强。通过动物模型进一步证明,相比于 PTX/TMZ 和 PTX/TMZ-NPs 组,纳米复合凝胶组的抗胶质瘤生长效果最好,且全身毒副作用最小。Bastiancich 等^[23]发现在体外,PTX 和月桂酰基-吉西他滨复合水凝胶对 GBM 显示出较好的联合抗胶质瘤功效。Barbarisi 等^[24]发现槲皮素与替莫唑胺纳米水凝胶共同递送时,增加人胶质母细胞瘤细胞中槲皮素的内化和细胞毒性。此外,槲皮素的纳米水凝胶能够在促炎条件下显著减少的白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-6 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生,靶向调节脑肿瘤微环境,改善替莫唑胺耐药,提高替莫唑胺的治疗效果。

2.3 纳米粒

纳米粒(nanoparticles, NPs)是一种新型靶向胶态药物载体,具有低毒、高效、缓释且修饰后能实现药物的靶向传递等优点^[48]。但是存在纳米粒稳定性有待提高,金属纳米粒不易降解等问题。

徐媛媛^[22]采用复乳法制备 PTX 和 TMZ 共载纳米粒(PTX/TMZ-NPs),体外细胞实验表明:与单药组、相同药物比例的 PTX/TMZ 组以及 PTX-NPs/TMZ-NPs 组相比 PTX/TMZ-NPs 组对 U87 和 C6 细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用最强,U87 裸鼠皮下胶质瘤模型进行的体内药效实验学研究结果与体外实验结果一致,即 PTX/TMZ-NPs 组对癌细胞的增殖抑制作用最强肿瘤生长速度最慢。Ravi 等^[25]

观察到,与单独的 PTX 相比,紫杉醇协同藻蓝蛋白纳米粒可显著抑制 U87MG 细胞的生长,并且还可以诱导细胞凋亡。

2.4 仿生纳米共递药系统

仿生纳米药物系统是以不同种类的细胞膜修饰纳米载体,利用内源性的细胞膜提高载体的体内生物相容性和靶向性。不同细胞膜上的蛋白质和碳水化合物不同,细胞在体内发挥着多种特定功能,包裹内容物的细胞衍生膜形成的纳米载体可以继承源细胞的功能^[49],因此细胞衍生的仿生纳米载体是目前研究的热点^[50-51]。特定细胞膜作用下的仿生纳米递药系统具有延长药物的体内循环时间和纳米药物的主动靶向递送等优点^[52]。利用红细胞、白细胞、血小板、干细胞等各种细胞膜对纳米载体进行伪装,这些仿生的纳米递药载体表现出较好的抗脑胶质瘤效果^[53-54]。同时仿生纳米药物系统也存在致病风险、需筛选和消毒、难放大生产等问题。

赵鹏飞^[27]使用白蛋白和乳铁蛋白嵌合仿生纳米共递药系统,能将双硫仑和紫草素以协同比例共同递送于脑胶质瘤部位,肿瘤部位药物蓄积较游离药物组提高了 10 倍以上,表现出理想的抗脑胶质瘤效果。

2.5 纳米胶囊

纳米胶囊是以天然或者合成高分子材料作为壁材,将活性物质作为芯材,通过化学法、物理法进行包裹制成具有半透性或者密封的微球^[55-57],具有生物相容性、靶向性、缓释性、毒性小、延长血液循环时间等优点。但纳米胶囊在制作过程中存在成本可能较高难以实现量产等问题。

Fang 等^[28]发现阿霉素和姜黄素双载药纳米胶囊可以有效地递送到 RG2 胶质瘤细胞中,通过协同作用增强对细胞的毒性。荷脑肿瘤小鼠静脉注射共递送的化疗药物后再进行磁靶向,不仅在靶向部位实现高积累,而且比单独递送任何一种药物更有效地抑制体内癌症生长。

2.6 聚合物胶束

聚合物胶束是通过两亲聚合物以简单的方式自组装形成的,可利用聚合物疏水嵌段的不同性质,采用物理、化学以及静电作用等方法包载药物的纳米制剂^[58]。具有临界胶束浓度低、增溶空间大、热力学稳定性较好等优点。聚合物胶束也存在有机溶剂不能全部除尽、可能有不良反应等问题。

程方^[29]研究发现利用 PEG 包裹 DOX、CUR 制

成的双载纳米胶束(PEG/DOX/CUR)能够有效地促进细胞凋亡并抑制细胞迁移,不同浓度的 PEG/DOX/CUR 均具有协同抑制胶质母细胞瘤细胞的作用。Han 等^[30]成功开发了全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)的两亲聚合物胶束,用于 PTX 和 ATRA 的共同递送。结论表明,PTX 和 ATRA 联用具有显著的有效增强抗肿瘤活性作用。

2.7 聚合物囊泡

聚合物囊泡是由合成或天然改性的双亲分子自组装的一种超分子聚集体,类似于细胞膜结构。疏水性药物可装载到囊泡的疏水膜核中,亲水药物可同时装载于囊泡内腔中^[59]。聚合物囊泡能够通过被动靶向、主动靶向及物理化学敏感等方式递送药物至靶位,并具有控制释药、稳定性好、渗透性高、可降低药物毒副作用等优点。同时聚合物囊泡也存在纯化率低、不同细胞来源的细胞外囊泡存在异质性等不足之处。

秦华震^[31]设计了一种包载阿霉素和粉防己碱生物可降解囊泡,体外细胞和动物模型实验展现出其优异的抗 C6 细胞增殖的效果,荧光成像显示出阿霉素和粉防己碱生物可降解囊泡对 C6 鼠胶质母细胞瘤部位更多的药物积累。

2.8 脂质纳米胶囊

脂质纳米胶囊(lipid nanocapsules, LNCs)是根据无溶剂工艺制备的聚合物纳米胶囊和脂质体之间的混合物,具有亲脂性高且包裹性、稳定性好等优点^[60]。但是脂质纳米胶囊成本高、高剂量有毒且有不良反应。

Lollo 等^[32]研究发现,将壳聚糖(chitosan, CS)包裹在的含有免疫刺激剂和紫杉醇的脂质纳米胶囊(M-LNC)外层修饰,与对照组、PYX 组、PTX-LNC 组和 CpG 组的分别注射相比,通过常规增强递送 M-LNC 组在 GL261 胶质瘤小鼠的总存活率显著增加,磁共振成像显示 M-LNC 治疗的动物肿瘤生长减少。

3 中药联合化药治疗 GBM 的纳米制剂的给药途径

纳米制剂的不同给药方式会影响药物的吸收、分布、代谢和排泄等过程,选用合适的给药途径可提高药效,避免用药不准确对机体造成毒副作用,才能发挥最大的治疗作用。

3.1 鼻-脑通路

脑室内、鞘内或鼻腔给药可以克服进入中枢神经系统的生理障碍和限制^[61]。鞘内和脑室内给药时

可能会出现严重的不良反应,包括脑膜炎、蛛网膜炎和局灶性神经损伤等^[62]。鼻腔给药的药物沿着嗅觉或三叉神经穿过,绕过 BBB,沉积到中枢神经系统的几个部分,或通过穿过嗅觉上部区域的上皮进入蛛网膜下腔的脑脊液^[63-65]。因此,鼻-脑通路被认为是一种直接进入大脑的非侵入性方法,鼻腔给药途径可使药物直接入脑,且能够保证药物的有效浓度,为 GBM 靶向治疗提供了一种安全、有效、便捷的给药方法^[66-68]。由于鼻黏膜的生理特性,对药物吸收存在限制。因此,经鼻递药策略常常依赖渗透增强剂的修饰,提高递药系统的入脑量^[69]。

Ullah 等^[26]使用 RGD 偶联紫杉醇纳米颗粒(RGD-PTX-loaded NPs)通过鼻-脑通路递送对 GBM 的治疗效果。结果表明,RGD-PTX-loaded NPs 的鼻腔给药可靶向递送至胶质母细胞瘤区域并控制肿瘤生长。Katona 等^[18]将没食子酸正丙酯和洛莫司汀一起包封成脂质体,通过鼻腔给药途径治疗 GBM,可以改善洛莫司汀水溶性差、吸收差的特性以及降低全身毒性问题。

3.2 口服给药

口服给药在易于给药、降低制造成本和提高患者依从性方面具有优势,常作为最首选的治疗途径。但由于胃肠道环境复杂,药物稳定性和溶解性差以及药物生物利用度低等问题对口服给药造成一定影响^[70]。自 1998 年卡培他滨获得批准以来,已有 30 多种新的口服抗肿瘤药物获得批准^[71],包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、替莫唑胺、美法仑等,以及靶向小分子口服抗肿瘤药物伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼、吉非替尼和埃洛替尼等^[72-75]。

Hu 等^[76]研究发现 TMZ 和槲皮素复方脂质体对胶质瘤大鼠模型疗效,与游离 TMZ 组、槲皮素脂质体组、TMZ 和槲皮素联合用药组相比,TMZ 和槲皮素复方脂质体组可以协同降低肿瘤生长、降低不良反应和克服耐药性。

3.3 腹腔/静脉注射

静脉注射提供了一种快速、直接的给药方式,能够将几乎任何生物治疗药物和疫苗输送到体内以实现治疗目标^[77]。静脉注射能够提高药物的生物利用度,同时比颅内注射更安全,能有效地将药物运输到大脑,而避免颅内侵入性操作引起损伤。BBB 是静脉注射进入大脑靶向药物传递的主要障碍。因此,需要通过有效绕过或穿透 BBB 的载体,才能成功地将治疗药物靶向递送到大脑中^[78]。

体内实验表明,给人脑胶质瘤 U87 细胞裸鼠分别尾静脉注射生理盐水、PTX、TMZ、PTX/TMZ、PTX-NPs、TMZ-NPs 和 PTX/TMZ-NPs,与其他各组相比 PTX/TMZ-NPs 组对肿瘤生长的抑制作用最强,均有显著性差异,且 PTX 包载入纳米粒中后,其全身毒副作用降低。因此,将抗胶质瘤药载入纳米粒后不仅可以提高其抗肿瘤效果,还可以降低全身不良反应^[24]。

3.4 其他给药途径

颈外动脉(external carotid artery, ECA)注射治疗:药物直接注入动脉血管,迅速到达病变部位,又避开门脉系统,药物不受肝脏破坏;腰椎穿刺(lumbar puncture, LP)注射:是指用腰穿针从腰椎间隙刺入腰池,测定脑脊液压力,并收集脑脊液进行临床检测的一种技术操作。

Dionigi 等^[79]以白藜芦醇作为佐剂,通过 ECA 注射或 LP 注射可通过 STAT-3 依赖性机制抑制肿瘤生长。结果表明,白藜芦醇能够减少细胞侵袭,并提高放射治疗(ra-diosensitizer 效应)和替莫唑胺的疗效。Shu 等^[80]结果表明,与腹腔注射相比,LP 注射可显著提高白藜芦醇浓度;通过 ECA 和 LP 给药获得的脑白藜芦醇浓度使肿瘤体积显著减少约 50%。给予 LP 白藜芦醇可减少大鼠 RG2 脑胶质瘤经颅同基因移植细胞系中的胶质母细胞瘤质量,并增加平均生存时间^[81]。在部分肿瘤切除后应用 LP 给药白藜芦醇时,抗癌作用也会增强^[82]。

4 结语与展望

目前 GBM 的治疗仍然是一个巨大的挑战,由于位于颅内特殊空间,BBB、血脑屏障的存在,一线治疗药物的不良反应和肿瘤耐药性问题,迫切需要开发新治疗方法,以改善临床结果,降低复发率和不良反应。治疗 GBM 的化疗药物临床使用面临着许多问题,例如耐药性、不良反应、疗效不高等缺点。中药单体因其多具有多靶点、多通路、不良反应低、疗效好等优势,在抗肿瘤方面所取得的成就得到国内外学者的广泛关注。与单一化药治疗相比,中药单体协同化药治疗 GBM 具有降低耐药性和不良反应、协同治疗增加疗效等优势。纳米制剂作为新型载药技术,能够提高药物的靶向性、促进药物穿过 BBB,在治疗 CNS 疾病中具有独特的优势,是抗肿瘤药物研究的热点。中药单体联合化药协同纳米制剂可以最大程度的提高药物治疗 GBM 的效果。合适的给药途径具有减少非治疗部位

的药物浓度和不良反应、增加肿瘤区域的药物富集概率、提高药物治疗效率等优势。合理运用不同给药途径的中药单体联合化药的纳米制剂抗 GBM 能够获得更理想的治疗效率。

尽管中药单体联合化药的纳米制剂协同不同给药途径抗 GBM 作用取得了一定的进展,但是同样面临许多问题:中药协同化药共同作用会产生一定的不可把控的影响,这种影响可能对机体有不良反应;目前联合用药的中药处于开发过程中且可以用于联合治疗的中药数量有待增加;中药单体联合化药的纳米制剂的研究工作停留在机制和制备工艺的研究阶段,一些结果仍是体外研究数据,鲜有转化到临床^[83]。纳米制剂输送系统的降解,存在过早释放的风险、一些纳米颗粒设计的复杂性、高生产成本;常规给药途径会存在首过效应、全身清除、酶降解、血浆蛋白结合和分布体积等这些都会降低药物的生物利用度以及药物分子的效力和脑靶向疗效。

目前,中药单体联合化药已经得到越来越多研究者的青睐,并具有广袤的前景,值得研究者对其在抗胶质母细胞瘤方面进行深入地科学探索与研究。面对上述问题科研人员需要更加深入钻研中药联合化药的治疗机制,有效降低对人体的不良反应,加大中医药对脑肿瘤治疗的研究力度和投入,探索出更全面的中医药理论和实践知识。重点研究促进纳米制剂稳定的机制和方法,提高纳米制剂制备方法的再现性和可扩展性,并将降低成本,有望在 GBM 的治疗方面取得重大进展。开发更有效的局部给药系统,如鼻腔给药等,进一步提高药物作用效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jin X, Kim L J Y, Wu Q L, *et al.* Targeting glioma stem cells through combined BMI1 and EZH2 inhibition [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1352-1361.
- [2] Osuka S, Van Meir E G. Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: The way forward [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2): 415-426.
- [3] Sun X R, Wang G W, Zhang H, *et al.* The blood clearance kinetics and pathway of polymeric micelles in cancer drug delivery [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 6179-6192.
- [4] Parrish K E, Cen L, Murray J, *et al.* Efficacy of PARP inhibitor rucaparib in orthotopic glioblastoma xenografts is limited by ineffective drug penetration into the central nervous system [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(12): 2735-2743.
- [5] Noch E K, Ramakrishna R, Magge R. Challenges in the treatment of glioblastoma: Multisystem mechanisms of therapeutic resistance [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: 505-517.
- [6] Chen Z, Gu K, Zheng Y, *et al.* The use of complementary and alternative medicine among Chinese women with breast cancer [J]. *J Altern Complement Med*, 2008, 14(8): 1049-1055.
- [7] Cui Y, Shu X O, Gao Y T, *et al.* Use of complementary and alternative medicine by Chinese women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 85(3): 263-270.
- [8] Guzman-Martinez L, Calffo C, Farias G A, *et al.* New frontiers in the prevention, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(s1): S51-S63.
- [9] McCubrey J A, Lertpiriyapong K, Steelman L S, *et al.* Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs [J]. *Aging*, 2017, 9(6): 1477-1536.
- [10] Jhaveri N, Agasse F, Armstrong D, *et al.* A novel drug conjugate, NEO212, targeting proneural and mesenchymal subtypes of patient-derived glioma cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 240-250.
- [11] Hsu J F, Chu S M, Liao C C, *et al.* Nanotechnology and nanocarrier-based drug delivery as the potential therapeutic strategy for glioblastoma multiforme: An update [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 195.
- [12] Davis M E, Chen Z G, Shin D M. Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(9): 771-782.
- [13] Peer D, Karp J M, Hong S, *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 751-760.
- [14] Zhao M N, van Straten D, Broekman M L D, *et al.* Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1355-1372.
- [15] Xu Y Y, Shen M, Li Y M, *et al.* The synergic antitumor effects of paclitaxel and temozolomide co-loaded in mPEG-PLGA nanoparticles on glioblastoma cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20890-20901.
- [16] 刘雨思. 白藜芦醇联合替莫唑胺协同增敏抗胶质瘤及经鼻治疗大鼠脑胶质瘤的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [17] 应雪, 刘艳芳, 袁苗苗, 等. 表柔比星-白藜芦醇复方脂质体的制备及体外抗肿瘤作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(14): 1233-1239.
- [18] Katona G, Sabir F, Sipos B, *et al.* Development of lomustine and *n*-propyl gallate co-encapsulated liposomes

- for targeting glioblastoma multiforme via intranasal administration [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 631.
- [19] Desai A, Vyas T, Amiji M. Cytotoxicity and apoptosis enhancement in brain tumor cells upon coadministration of paclitaxel and ceramide in nanoemulsion formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(7): 2745-2756.
- [20] Wang L Y, Wang X B, Shen L N, *et al.* Paclitaxel and naringenin-loaded solid lipid nanoparticles surface modified with cyclic peptides with improved tumor targeting ability in glioblastoma multiforme [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111461.
- [21] Wu M J, Fan Y H, Lv S G, *et al.* Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: A comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2720-2725.
- [22] 徐媛媛. 紫杉醇-替莫唑胺共载纳米复合温敏凝胶系统对脑胶质瘤的治疗研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [23] Bastiancich C, Bozzato E, Luyten U, *et al.* Drug combination using an injectable nanomedicine hydrogel for glioblastoma treatment [J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 220-227.
- [24] Barbarisi M, Iaffaioli R V, Armenia E, *et al.* Novel nanohydrogel of hyaluronic acid loaded with quercetin alone and in combination with temozolomide as new therapeutic tool, CD44 targeted based, of glioblastoma multiforme [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6550-6564.
- [25] Ravi M, Tentu S, Baskar G, *et al.* Molecular mechanism of anti-cancer activity of phycocyanin in triple-negative breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 768.
- [26] Ullah I, Chung K, Bae S, *et al.* Nose-to-brain delivery of cancer-targeting paclitaxel-loaded nanoparticles potentiates antitumor effects in malignant glioblastoma [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(4): 1193-1204.
- [27] 赵鹏飞. 紫草素/双硫仑仿生递药系统的构建及脑胶质瘤治疗的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [28] Fang J H, Lai Y H, Chiu T L, *et al.* Magnetic core-shell nanocapsules with dual-targeting capabilities and co-delivery of multiple drugs to treat brain gliomas [J]. *Adv Healthc Mater*, 2014, 3(8): 1250-1260.
- [29] 程方. 双载纳米胶束抗胶质母细胞瘤细胞体外研究 [D]. 开封: 河南大学, 2018.
- [30] Han L F, Hu L J, Liu F L, *et al.* Redox-sensitive micelles for targeted intracellular delivery and combination chemotherapy of paclitaxel and all-trans-retinoid acid [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(5): 531-542.
- [31] 秦华震. ApoE 修饰的聚合物囊泡小分子抑制剂用于原位胶质母细胞瘤的安全高效治疗 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [32] Lollo G, Vincent M, Ullio-Gamboa G, *et al.* Development of multifunctional lipid nanocapsules for the co-delivery of paclitaxel and CpG-ODN in the treatment of glioblastoma [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(2): 972-980.
- [33] Karim R, Palazzo C, Evrard B, *et al.* Nanocarriers for the treatment of glioblastoma multiforme: Current state-of-the-art [J]. *J Control Release*, 2016, 227: 23-37.
- [34] Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120571.
- [35] Maurer N, Fenske D B, Cullis P R. Developments in liposomal drug delivery systems [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2001, 1(6): 923-947.
- [36] Aguilar-Pérez K M, Avilés-Castrillo J I, Medina D I, *et al.* Insight into nanoliposomes as smart nanocarriers for greening the twenty-first century biomedical settings [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 579536.
- [37] Kong D H, Hong W Y, Yu M, *et al.* Multifunctional targeting liposomes of epirubicin plus resveratrol improved therapeutic effect on brain gliomas [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1087-1110.
- [38] Yukuyama M N, Kato E T, Lobenberg R, *et al.* Challenges and future prospects of nanoemulsion as a drug delivery system [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(3): 495-508.
- [39] Sabjan K B, Munawar S M, Rajendiran D, *et al.* Nanoemulsion as oral drug delivery - A review [J]. *Curr Drug Res Rev*, 2020, 12(1): 4-15.
- [40] 邹灵辉, 丁文雅, 黄秋艳, 等. 纳米乳在中药制剂领域的应用优势及其研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 217-226.
- [41] Singh Y, Meher J G, Raval K, *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, 252: 28-49.
- [42] 朴林梅, 尹寿玉, 崔艳琳. 固体脂质纳米粒的研究概述 [J]. 药物与人, 2014, 27(5): 26.
- [43] Wissing S A, Kayser O, Müller R H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(9): 1257-1272.
- [44] Müller R H, Shegokar R, Keck C M. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): Present state of development and industrial applications [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2011, 8(3): 207-227.
- [45] Ahmad J, Rizwanullah M, Amin S, *et al.* Nanostructured lipid carriers (NLCs): Nose-to-brain delivery and theranostic application [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(14): 1136-1143.
- [46] Zhang J C, Xiao X, Zhu J M, *et al.* Lactoferrin- and RGD-

- comodified, temozolomide and vincristine-co-loaded nanostructured lipid carriers for gliomatosis cerebri combination therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 3039-3051.
- [47] Ma W D, Xu H, Wang C, *et al.* Pluronic F127-g-poly(acrylic acid) copolymers as *in situ* gelling vehicle for ophthalmic drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1/2): 247-256.
- [48] 于凤波, 初彦辉, 王晶华, 等. 新型氨基酸修饰羟基磷灰石纳米复合缓释材料的制备与释药特性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 937-940.
- [49] Dash P, Piras A M, Dash M. Cell membrane coated nanocarriers - an efficient biomimetic platform for targeted therapy [J]. *J Control Rel*, 2020, 327: 546-570.
- [50] Luk B T, Zhang L F. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery [J]. *J Control Rel*, 2015, 220: 600-607.
- [51] Fang R H, Kroll A V, Gao W W, *et al.* Cell membrane coating nanotechnology [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(23): e1706759.
- [52] 李婵莲, 宋佳敏, 陈美玲, 等. 巨噬细胞膜仿生纳米递药系统在疾病靶向治疗中的应用 [J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2290-2294.
- [53] Zou S J, Wang B L, Wang C, *et al.* Cell membrane-coated nanoparticles: Research advances [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2020, 15(6): 625-641.
- [54] Li T T, Qin X, Li Y C, *et al.* Cell membrane coated-biomimetic nanoplatfroms toward cancer theranostics [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 371.
- [55] 张亚萍, 李晓莉, 余志成, 等. 防蚊微胶囊的制备及工艺优化 [J]. 现代纺织技术, 2016, 24(3): 27-31.
- [56] Türkoğlu G C, Sarıışık A M, Erkan G, *et al.* Micro- and nano-encapsulation of limonene and permethrin for mosquito repellent finishing of cotton textiles [J]. *Iran Polym J*, 2020, 29(4): 321-329.
- [57] 崔锦峰, 张亚斌, 张静, 等. 微胶囊制备技术及其聚合物基功能复合材料研究与应用进展 [J]. 涂料工业, 2018, 48(11): 15-22.
- [58] 潘帅奇. 紫杉醇 mPEG-PLA 共聚物胶束治疗脑胶质瘤的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [59] 邱昕昀. 紫杉醇纳米药物的构建及其肿瘤联合疗法 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [60] Huynh N T, Passirani C, Saulnier P, *et al.* Lipid nanocapsules: A new platform for nanomedicine [J]. *Int J Pharm*, 2009, 379(2): 201-209.
- [61] Hersh D S, Wadajkar A S, Roberts N, *et al.* Evolving drug delivery strategies to overcome the blood brain barrier [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(9): 1177-1193.
- [62] Blakeley J. Drug delivery to brain tumors [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8(3): 235-241.
- [63] Dhuria S V, Hanson L R, Frey W H 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(4): 1654-1673.
- [64] van Woensel M, Wauthoz N, Rosière R, *et al.* Formulations for intranasal delivery of pharmacological agents to combat brain disease: A new opportunity to tackle GBM? [J]. *Cancers*, 2013, 5(3): 1020-1048.
- [65] Seju U, Kumar A, Sawant K K. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(12): 4169-4176.
- [66] Bruinsmann F A, Richter Vaz G, de Cristo Soares Alves A, *et al.* Nasal drug delivery of anticancer drugs for the treatment of glioblastoma: Preclinical and clinical trials [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4312.
- [67] 李呦呦, 赖睿, 刘淇, 等. 经鼻脑给药途径治疗胶质母细胞瘤研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(5): 511-517.
- [68] 张明晚. 基于氯沙坦-壳聚糖-聚乙烯亚胺靶向递送基因经鼻入脑抗胶质瘤的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [69] 赵霄, 余双文, 杜俊锋, 等. 冰片/RGD 双修饰多烯紫杉醇纳米粒经鼻给药抗脑胶质瘤作用研究 [J]. 药学报, 2021, 56(12): 3233-3242.
- [70] 李嘉雯, 刘伟新, 王晶, 等. 新型药物递送系统在口服给药方面的应用前景 [J]. 动物医学进展, 2023, 44(8): 121-126.
- [71] Segal E M, Flood M R, Mancini R S, *et al.* Oral chemotherapy food and drug interactions: A comprehensive review of the literature [J]. *J Oncol Pract*, 2014, 10(4): e255-e268.
- [72] Birner A. Pharmacology of oral chemotherapy agents [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2003, 7(6 Suppl): 11-19.
- [73] Moore S. Facilitating oral chemotherapy treatment and compliance through patient/family-focused education [J]. *Cancer Nurs*, 2007, 30(2): 112-122.
- [74] Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2012, 16(4): 432-438.
- [75] Simons S, Ringsdorf S, Braun M, *et al.* Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care [J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(7): 1009-1018.
- [76] Hu J, Wang J J, Wang G, *et al.* Pharmacokinetics and antitumor efficacy of DSPE-PEG2000 polymeric liposomes loaded with quercetin and temozolomide:

- Analysis of their effectiveness in enhancing the chemosensitization of drug-resistant glioma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3): 690-702.
- [77] Zhou Y Y, Huang X Z, Li J Y, *et al.* Small animal *in situ* drug delivery effects via transdermal microneedles array versus intravenous injection: A pilot observation based on photoacoustic tomography [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2689.
- [78] 朱展翅. Angiopep-2 和 TAT 修饰的双重靶向功能化外泌体治疗脑胶质瘤的研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2022.
- [79] Dionigi L, Ragonese F, Monarca L, *et al.* Focus on the use of resveratrol as an adjuvant in glioblastoma therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(18): 2102-2108.
- [80] Shu X H, Wang L L, Li H, *et al.* Diffusion efficiency and bioavailability of resveratrol administered to rat brain by different routes: Therapeutic implications [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(2): 491-501.
- [81] Song X, Shu X H, Sha L, *et al.* Lumbar puncture-administered resveratrol inhibits STAT3 activation, enhancing autophagy and apoptosis in orthotopic rat glioblastomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75790-75799.
- [82] Song X, Shu X H, Wu M L, *et al.* Postoperative resveratrol administration improves prognosis of rat orthotopic glioblastomas [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 871.
- [83] Shergalis A, Bankhead A R, Luesakul U, *et al.* Current challenges and opportunities in treating glioblastoma [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 412-445.

[责任编辑 王文倩]