

基于金属有机骨架材料 IRMOF-10 的重楼皂苷 VII 靶向纳米粒制备、表征及抗三阴性乳腺癌药效评价

林舒婷¹, 尹东阁¹, 朱荣玥², 陈红月¹, 荆霄鸿¹, 王雯琪¹, 常榕蓉¹, 孙宇菲¹, 邓兮玺¹, 董晓旭¹, 曲昌海¹, 倪健^{1*}, 尹兴斌^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 吉林省药品审评中心, 吉林 长春 130000

摘要: 目的 构建透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 修饰的载重楼皂苷 VII (polyphyllin VII, PPVII) 金属有机骨架材料 IRMOF-10 靶向纳米粒 HA@IRMOF-10@PPVII, 并系统评价其理化特性、安全性和体外抗三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 活性。方法 采用三乙胺法制备金属有机骨架材料 IRMOF-10, 通过异位包封法包载 PPVII, 并利用透明质酸对载药纳米粒表面进行修饰, 构建靶向纳米粒 HA@IRMOF-10@PPVII; 采用 HPLC 法测定其载药量, 运用扫描电子显微镜 (scanning electron microscopy, SEM)、傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 分析、热重分析 (thermogravimetric analysis, TG) 及 BET 比表面积法等分析手段表征纳米粒的形貌、结构及热稳定性; 通过溶血实验评估其血液安全性, 采用激光共聚焦显微镜验证其靶向能力, 通过 CCK-8 法、DAPI 染色、Annexin V/PI 双染、迁移实验、克隆形成实验, 以及细胞摄取、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 检测、线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 检测等方法, 综合评价纳米粒对 TNBC 4T1 细胞的抑制作用。结果 所制备的 HA@IRMOF-10@PPVII 载药量为 (39.56±1.78)% (n=3), 具备良好的生物安全性, 可显著降低 PPVII 的溶血风险; 该纳米粒能够有效增强 PPVII 在 4T1 细胞中的摄取, 并显著抑制细胞迁移与克隆形成; 其抗肿瘤机制与诱导细胞内 ROS 水平升高、MMP 下降触发细胞凋亡、抑制 4T1 细胞的迁移与克隆密切相关。结论 HA@IRMOF-10@PPVII 纳米粒制备成功, 具有良好的靶向性与抗 TNBC 活性, 能够显著增强 PPVII 的药效, 为基于 PPVII 的抗肿瘤制剂研发提供了实验依据。

关键词: 重楼皂苷 VII; 金属有机骨架材料; IRMOF-10; 抗肿瘤; 三阴性乳腺癌

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)06-2060-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.006

Preparation and characterization of polyphyllin VII targeted nanoparticles based on metal-organic framework materials IRMOF-10 and preliminary evaluation of anti-triple negative breast cancer efficacy

LIN Shuting¹, YIN Dongge¹, ZHU Rongyue², CHEN Hongyue¹, JING Xiaohong¹, WANG Wenqi¹, CHANG Rongrong¹, SUN Yufei¹, DENG Xixi¹, DONG Xiaoxu¹, QV Changhai¹, NI Jian¹, YIN Xingbin¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Jilin Center for Drug Evaluation, Changchun 130000, China

Abstract: Objective To prepare hyaluronic acid-modified polyphyllin VII-loaded metal-organic framework material IRMOF-10 targeted nanoparticles (HA@IRMOF-10@PPVII), systematically evaluate their physicochemical properties, safety and *in vitro* anti-triple negative breast cancer (TNBC) activity. **Methods** Metal-organic framework material IRMOF-10 was synthesized by triethylamine method. PPVII was encapsulated by the heterotopic encapsulation method, and the surface of the drug-loaded nanoparticles was modified with hyaluronic acid to construct the targeted nanoparticles HA@IRMOF-10@PPVII. The drug loading was determined by HPLC. The morphology, structure and thermal stability of nanoparticles were characterized by scanning electron

收稿日期: 2025-11-10

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7262198); 国家自然科学基金项目 (81703715)

作者简介: 林舒婷, 硕士研究生, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: 20240935230@bucm.edu.cn

*通信作者: 倪健, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: njtcm@263.net

尹兴斌, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: yxbtcm@163.com

microscopy (SEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analysis (TG) and BET specific surface area method. Its blood safety was evaluated by hemolysis test, and its cell targeting was verified by laser confocal microscopy. CCK-8, DAPI staining, Annexin V/PI double staining, migration assay, clone formation assay, cell uptake, reactive oxygen species (ROS) detection, mitochondrial membrane potential (MMP) detection and other methods were used to verify its inhibitory effect on TNBC 4T1 cells. **Results** The drug loading capacity of HA@IRMOF-10@PPVII was (39.56% ± 1.78)% ($n = 3$). HA@IRMOF-10@PPVII had good biosafety, which could significantly reduce the hemolysis risk of PPVII. This nanoparticle can effectively improve the uptake of PPVII in 4T1 cells, and significantly inhibits cell migration and clone formation. Its anti-tumor mechanism is closely related to inducing an increase in intracellular ROS levels, a decrease in MMP triggering apoptosis, and inhibiting the migration and cloning of 4T1 cells. **Conclusion** The HA@IRMOF-10@PPVII nanoparticles were successfully prepared, which exhibit excellent targeting ability and anti-TNBC activity. They can significantly enhance the efficacy of PPVII, providing experimental evidence for the development of PPVII-based anti-tumor formulations.

Key words: polyphyllin VII; metal organic framework materials; IRMOF-10; anti-tumor; triple negative breast cancer

近年来, 乳腺癌在全球范围内发病率持续攀升, 已成为女性最常见的恶性肿瘤, 其发病率仅次于肺癌, 位列全球所有癌症发病第 2 位^[1]。尤其值得关注的是, 乳腺癌发病呈现女性患者比例持续增高、年轻人群增速显著的特点^[2], 对公共健康构成严重威胁。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是乳腺癌的特定亚型, 占乳腺癌的 15%~20%, 其不表达雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 或人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2), 临床特征表现为高侵袭性、高转移潜力、易复发和预后不良, 目前, 治疗手段仍以手术切除、放射治疗和化疗^[3-4]为主。中医称乳腺癌为“乳岩”“乳石痛”等, 多归为痈疽类范畴, 古代医家强调内外因结合, 内因以正气不足、情志内伤 (肝脾郁结、肝肾亏虚)、气血阴阳失调、冲任不调为主, 外因涉及外邪侵袭, 最终导致经络阻塞、痰毒瘀互结; 治疗上注重扶正与祛邪兼顾, 常用疏肝理气、益气健脾、养血补肾、清热解毒、化痰散结等治法^[5-6], 现代中医则将中医药贯穿乳腺癌治疗全过程, 针对围手术期、放化疗期、内分泌治疗期等不同阶段的证候特点辨证用药, 在改善术后并发症、减轻放化疗不良反应、调节免疫功能、延长生存期和提高生活质量等方面发挥独特优势^[7-8]。重楼是乳腺癌中医治疗中的常用清热解毒类中药, 其核心活性成分甾体皂苷可通过抑制癌细胞增殖、诱导凋亡、调控上皮间质转化、抑制血管生成及诱导自噬等机制发挥抗肿瘤作用, 还能与化疗、靶向治疗协同增效, 减轻治疗不良反应并逆转耐药性; 临床应用中, 它贯穿乳腺癌术前辅助、术后康复及中晚期姑息治疗全程, 多与白花蛇舌草、半枝莲、白术等药物配伍使用^[7,9-10]。

重楼皂苷 VII (polyphyllin VII, PPVII) 是重楼的有效成分之一, 属于甾体皂苷类化合物 (图 1-A)。现代药理学研究表明, PPVII 有很好的广谱抗肿瘤潜力, 对肝癌^[11]、肺癌^[12]、骨髓瘤^[13]、乳腺癌^[14]等多种癌症均有显著作用。在 TNBC 治疗中, PPVII 可通过调控丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶/微管解聚蛋白 1 (mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase/stathmin 1, MEK/ERK/STMN1) 信号轴发挥抑制作用, 并具备逆转化疗耐药的潜力^[15]。然而, PPVII 存在溶解性与渗透性差、生物利用度低、易引发溶血反应等问题, 制约了其成药进程, 严重限制了其临床应用^[16-17], 纳米制剂凭借提高难溶性药物溶解度、

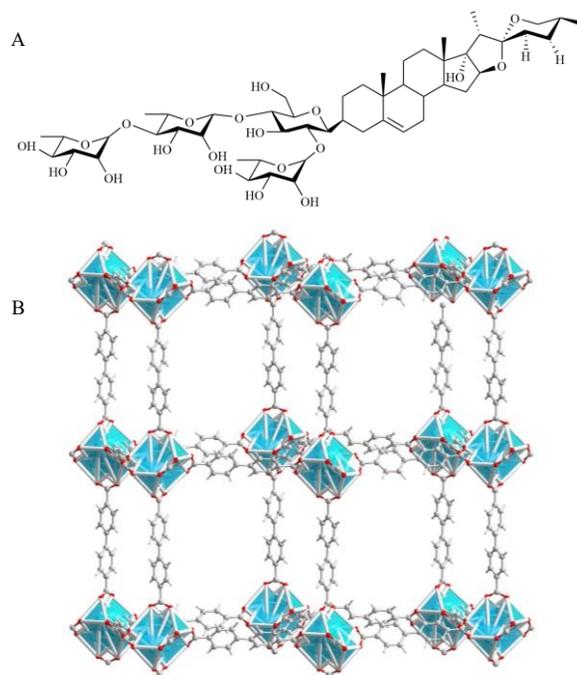


图 1 PPVII 的结构式 (A) 与 B-IRMOF-10 的空间结构 (B)
Fig. 1 Structural formula of PPVII (A) and spatial structure of IRMOF-10 (B)

增强生物利用度、实现靶向递送等核心优势,为解决 PPVII 的应用瓶颈提供了有效策略。目前,基于 PPVII 的纳米靶向递药系统已逐步进入研发阶段,涵盖脂质体^[18]、复合纳米粒^[19-20]等多种类型,为推动其临床转化奠定了基础。

金属有机骨架 (metal organic framework, MOFs) 是一类由金属或离子簇与有机配体通过配位键自组装形成的晶态多孔材料,在药物递送领域展现出独特优势^[21-22]。其孔隙率高、比表面积大及较大的孔体积,使其具有较高的载药率。此外,通过表面功能化、涂层修饰、靶向分子偶联等多种策略可灵活调整其性能^[23-24], IRMOF-10 (图 1-B) 作为 MOF 中的一种,已被证实具有良好的吸附或储存氢气、CO₂、甲醇等气体的能力^[25-26],并因其具有良好的生物安全性和更强的适应性降解能力开始在药物递送领域崭露头角^[27-28]。细胞分化簇 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 是癌症干细胞的常见生物标志物,是调节癌症增殖、侵袭、转移和治疗耐药的多种重要信号通路,其异常表达和失调会导致肿瘤的形成与恶化^[29-30]。在 TNBC 等实体瘤中,CD44 受体呈现显著高表达。透明质酸能够特异性识别并结合肿瘤细胞表面处于活化状态的 CD44 受体,而对正常细胞表面非活性 CD44 亲和力较弱^[31],这一特性使其成为肿瘤靶向治疗的理想载体。目前已开始被应用于针对 TNBC 的药物递送系统,包括药物-透明质酸偶联物、外泌体、纳米颗粒、脂质体等^[32-35],具有良好的应用前景。

基于上述研究背景,本研究将 PPVII 作为抗癌活性成分,IRMOF-10 为载体材料,透明质酸为 TNBC 细胞的靶向配体,构建治疗 TNBC 的靶向纳米粒 HA@IRMOF-10@PPVII,提高其对 4T1 细胞的治疗效果,为 TNBC 的安全高效治疗提供新策略。

1 仪器与材料

1.1 仪器

KQ-500DE 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;CJB-S-10D 型多点磁力搅拌器,郑州腾跃仪器设备有限公司;BY-G20 型医用离心机,北京白洋医疗器械有限公司;DZF-6050 型真空干燥箱,上海博远嘉程实业发展有限公司;MS105DU 型分析天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;ZEN-3600 型马尔文激光粒度仪,英国马尔文仪器有限公司;Agilent 1260 型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技公司;Epoch 型酶标仪,美国伯腾仪器有

限公司;Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪,赛默飞世尔科技公司;Tristar II Plus 3.03 型物理吸附仪,美国麦克仪器公司;TGA2+型热重分析仪,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;Regulus 8100 型超高分辨场发射扫描电子显微镜,日本日立高新技术公司;LGJ-20G 型冷冻干燥机,四环福瑞仪器科技发展(北京)有限公司;Leica TCS SP8 型超高分辨率激光共聚焦显微镜,德国莱卡公司;IX73P1F 型倒置显微镜,奥林巴斯(中国)有限公司;Thermo Attune NxT 型流式细胞仪,赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.2 药物与试剂

六水合硝酸锌(批号 C10095674)、4',4'-联苯二甲酸(质量分数≥98.0%,批号 C16478406)、透明质酸(30 000~45 000,批号 C16386110),上海麦克林生化科技股份有限公司;二甲基亚砜(DMSO,批号 20230601)、三乙胺(批号 20220901),天津市大茂化学试剂厂;N,N-二甲基甲酰胺(DMF,批号 20211201408),天津市致远化学试剂有限公司;三氯甲烷(批号 20240116),北京市通广精细化工公司委托制造;对照品 PPVII,质量分数≥98.0%(批号 15306),上海诗丹德生物技术有限公司;PBS 溶液(批号 6125192)、0.25%胰蛋白酶(批号 3117072)、1640 培养基,赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司;香豆素 6 (coumarin 6, C6), (批号 S09HS194319),上海源叶生物科技有限公司;4T1 专门培养基(批号 WP2025072204),源井生物科技有限公司;胎牛血清(批号 23110701),北京四季青生物科技有限责任公司;青霉素-链霉素-两性霉素 B 混合溶液(批号 20250510)、4%组织固定液(批号 20231228),北京百瑞极生物科技有限公司;活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒(批号 A376250606)、线粒体膜电位检测试剂盒(批号 A350A250626),上海碧云天生物技术有限公司;Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(批号 WK05VFJP9336),武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;CCK-8 试剂盒(K001113011),兰博利德生物科技有限公司。

1.3 细胞

小鼠 TNBC 细胞(4T1),广州源井生物科技有限公司;小鼠乳腺上皮细胞(HC11),武汉普诺赛生命科技有限公司;人胰管上皮细胞系(HPDE6-c7),厦门逸漠生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 纳米粒的合成

2.1.1 IRMOF-10 的合成 称取 1 mmol 六水合硝酸锌及 0.5 mmol 4',4'-联苯二甲酸, 溶于 50 mL DMF 中, 磁力搅拌 5 min 混合均匀, 逐滴加入约 5.5 mL 三乙胺后以 800 r/min 搅拌 2 h; 6 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm) 收集沉淀, 产物用 5 mL DMF 和氯仿各洗涤 2 次, 以约 5 mL 氯仿浸泡 24 h, 每日更换新鲜氯仿, 重复 3 次, 离心后沉淀物于 120 °C 真空干燥箱中活化 12 h。

2.1.2 IRMOF-10@PPVII 的制备 精密称取 40 mg PPVII 和 10 mg IRMOF-10, 加入 8 mL 甲醇, 超声溶解, 置于磁力搅拌器上, 室温下 500 r/min 持续搅拌 3 d, 6 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 沉淀用 5 mL 甲醇洗涤 2 次后, 于 40 °C 真空干燥箱烘干 12 h, 收集所有上清液及洗涤液于同一 50 mL 量瓶中, 备用。

2.1.3 HA@IRMOF-10@PPVII 的制备 称取 15 mg 的 IRMOF-10@PPVII, 加入 7.5 mL 去离子水后超声溶解, 称取 5 mg 的透明质酸, 加入 2.5 mL 去离子水溶解, 将 IRMOF-10@PPVII 溶液置于磁力搅拌器上搅拌, 缓慢滴入透明质酸溶液, 继续搅拌 2 h 后离心, 所得沉淀冻干, 即得。

2.2 载药量的测定

2.2.1 色谱条件 采用 Agilent 1260 型高效液相色谱仪; 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱: 0~9 min, 35%~44%乙腈; 9~20 min, 44%乙腈; 检测波长 203 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取 2 mg PPVII 对照品置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度线, 即得质量浓度为 0.2 mg/mL 的 PPVII 对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取“2.1.2”项下量瓶中的上清液及洗涤液, 加甲醇定容至刻度线, 即得供试品溶液。

2.2.4 阴性供试品溶液的制备 精密称取 10 mg IRMOF-10, 加入 8 mL 甲醇, 超声溶解, 置于磁力搅拌器上, 室温下以 500 r/min 持续搅拌 3 d, 6 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 沉淀用 5 mL 甲醇洗涤, 收集上清液及洗涤液定容至 50 mL, 即得阴性供试品溶液。

2.2.5 专属性考察 将 PPVII 对照品溶液、供试品

溶液、阴性供试品溶液, 分别按照“2.2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图, 结果见图 2。结果表明, 供试品溶液与对照品溶液具有相同的出峰时间, 阴性供试品溶液中无干扰, 该方法专属性良好。

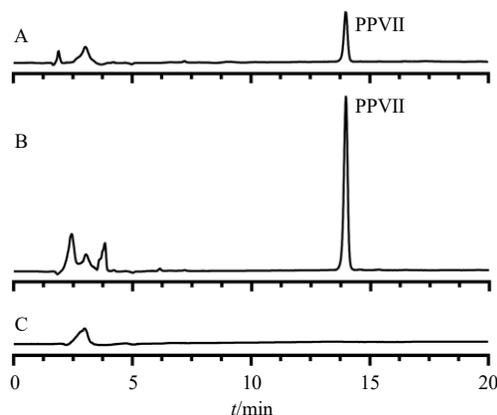


图2 PPVII 对照品溶液 (A)、供试品溶液 (B) 和阴性供试品溶液 (C) 的专属性 HPLC 图谱

Fig. 2 Specific HPLC chromatograms of PPVII reference solution (A), test solution (B) and negative test solution (C)

2.2.6 线性关系考察 精密称取 10 mg PPVII 对照品置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度线, 配制成为 1 000 μg/mL 的 PPVII 对照品溶液, 精密吸取适量对照品溶液, 制备成质量浓度分别为 800、400、200、100、50 μg/mL 的 PPVII 对照品溶液。按照“2.2.1”项下色谱条件进行检测, 绘制标准曲线并进行线性回归分析, 得线性回归方程 $Y=2.4434X+24.486$, $R^2=0.9994$, 结果表明 PPVII 在 50~1 000 μg/mL 线性关系良好。

2.2.7 精密度考察 吸取“2.2.2”项下 PPVII 对照品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录峰面积并计算其 RSD 值。结果 PPVII 峰面积的 RSD 为 0.77%, 表明该仪器精密度良好。

2.2.8 稳定性考察 吸取“2.2.3”项下供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件, 分别在制备后 0、2、4、6、12、24 h 进样分析, 记录 PPVII 峰面积并计算其 RSD 为 0.80%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 重复性考察 取同一批 IRMOF-10 材料, 按“2.1.2”和“2.2.3”项下供试品溶液制备方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定, 结果 PPVII 质量浓度的 RSD 为 2.03%, 表明该实验重复性良好。

2.2.10 加样回收率考察 精密称取 5 mg IRMOF-10 置于 10 mL 量瓶中, 按照制剂中 PPVII 含量的

80%、100%、120%水平加入适量的 PPVII 对照品溶液，加甲醇定容至刻度线，每个质量浓度平行操作 3 份，按照“2.2.1”项下色谱条件方法进行测定，结果 PPVII 的平均加样回收率为 99.17%，RSD 为 1.85%，表明该方法符合要求。

2.2.11 载药量的测定 按照“2.1.2”和“2.2.3”项下方法制备 3 批供试品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件对各供试品溶液进行检测，根据色谱峰面积计算未载入的药物质量，按照公式计算载药量，结果 3 批 IRMOF-10@PPVII 的载药量为 (39.56 ± 1.78) % (n=3)。

$$\text{载药量} = (M_{\text{投}} - M_{\text{上清}}) / (M_{\text{材}} + M_{\text{投}} - M_{\text{上清}})$$

$M_{\text{投}}$ 为 PPVII 投料量， $M_{\text{上清}}$ 为上清液中 PPVII 含量， $M_{\text{材}}$ 为 IRMOF-10 投料量

2.3 不同制剂的表征

2.3.1 粒径和 ζ 电位测定 分别称取适量 IROMF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII，超声分散于 10 mL 甲醇中，利用马尔文激光粒度仪测定粒径、多分散指数 (polydispersity index, PDI) 和 ζ 电位。IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的粒径、PDI 及 ζ 电位如表 1 所示。纳米粒的粒径约为 100 nm，随着药物装载和透明质酸修饰略有增大， ζ 电位在透明质酸修饰后翻转为负值，各组纳米粒 PDI 均在 0.5 以下，表明具有较好的分散性。

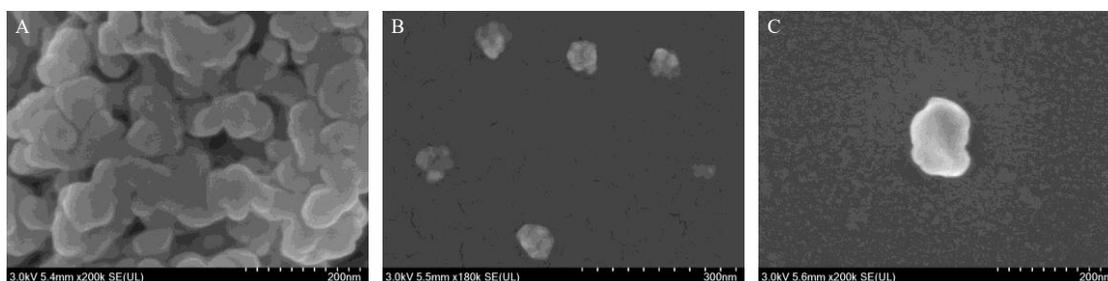


图 3 IRMOF-10 (A)、IRMOF-10@PPVII (B)、HA@IRMOF-10@PPVII (C) 的 SEM 图

Fig. 3 SEM of IRMOF-10 (A), IRMOF-10@PPVII (B), HA@IRMOF-10@PPVII (C)

红外光谱仪在 4 000~400 cm^{-1} 进行扫描获得红外光谱图，结果见图 4。IRMOF-10 表现出属于配位态羧基的不对称伸缩振动 (1 539.75、1 403.18 cm^{-1})，标志羧基与锌离子充分配位，羧基从游离态转变为与金属配位的离子态。PPVII 中表现出酯羰基 (C=O) 的伸缩振动 (1 688.19 cm^{-1})，甾体母核环戊烷多氢菲结构在指纹区 (<1 300 cm^{-1}) 产生复杂吸收，综合对比 IRMOF-10@PPVII 中可同时观察到属于 IRMOF-10 和 PPVII 的特征峰，随着透明质酸的加

表 1 不同制剂粒径、PDI 和 ζ 电位分布 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Particle size, PDI and ζ potential distribution of different preparations ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
IRMOF-10	87.28 ± 12.18	0.19 ± 0.03	2.95 ± 0.05
IRMOF-10@PPVII	92.57 ± 14.43	0.24 ± 0.05	4.29 ± 0.24
HA@IRMOF-10@PPVII	115.39 ± 31.67	0.31 ± 0.03	-0.84 ± 0.08

2.3.2 扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察纳米粒形貌 分别称取适量 IROMF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 样品粉末，加甲醇超声分散后滴于硅片表面，烘箱内烘干，喷金处理后，用 SEM 进行观察并拍照。SEM 结果显示，合成的 IRMOF-10 呈堆叠的多面体状，与文献描述一致^[28] (图 3-A)，IRMOF-10@PPVII 结构与 IRMOF-10 大致相似 (图 3-B)，但堆叠情况减弱，HA@IRMOF-10@PPVII 结构与前两者大致相似，堆叠情况进一步减弱，单个纳米粒中可以观察到边缘圆润，有类果冻样物质存在 (图 3-C)。

2.3.3 傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FITR) 分析 分别称取适量 PPVII、IROMF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 样品粉末，在干燥的环境下用溴化钾进行分散，充分研磨后，压成薄片，采用傅里叶变换

入 HA@IRMOF-10@PPVII 中的色谱峰被掩盖减弱。

2.3.4 热重分析 (thermogravimetric analysis, TG) 分别称取适量 IROMF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 样品粉末，于热重分析仪中，在氮气的气氛中以 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率从 30 $^{\circ}\text{C}$ 升至 600 $^{\circ}\text{C}$ ，记录样品质量的质量与温度变化的关系，得到 TG 曲线 (图 5)。TG 测定显示，PPVII 在 300 $^{\circ}\text{C}$ 左右质量急剧下降，IRMOF-10 的主要失重在 420 $^{\circ}\text{C}$ 附近，IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII

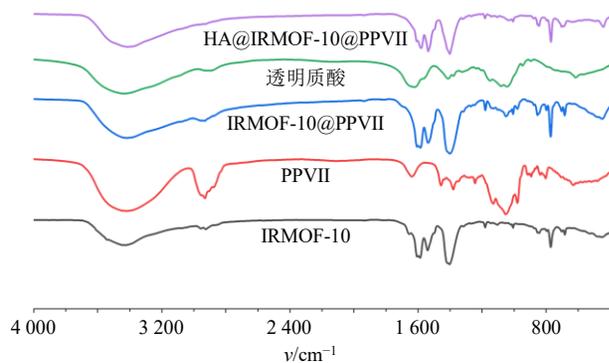


图4 PPVII及各纳米粒的 FTIR 图

Fig. 4 FTIR spectra of PPVII and nanoparticles

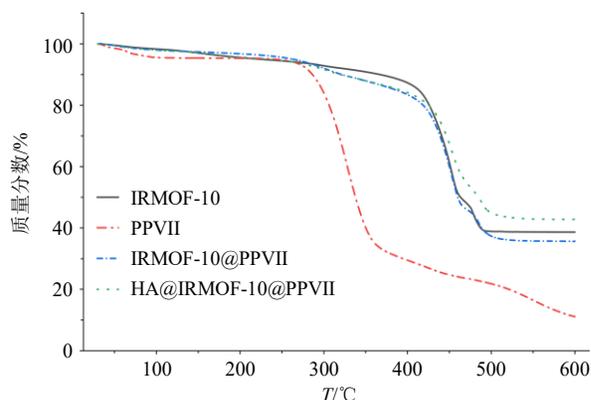


图5 不同制剂的 TG 曲线

Fig. 5 TG curves of different preparations

的失重曲线更贴近于 IRMOF-10 的失重曲线, 均较 PPVII 具有更好的热稳定性, 将 PPVII 载入 IRMOF-10 后增强了 PPVII 的热稳定性。

2.3.5 BET 比表面积测试法测定比表面积 分别称取适量 IROMF-10 粉末, 以 10 °C/min 升温速率加热至 120 °C, 进行吸附-脱附测定。BET 法测得 IRMOF-10 比表面积为 77.667 1 m²/g, 平均孔容为 253.720 mm³/g, 孔径集中在 2~5 nm, 分布如图 6-A 所示。氮气吸附-脱附等温线为 IV 型, 存在 H3 型滞后环 (图 6-B), 属于介孔材料^[36]。

2.4 安全性考察

2.4.1 细胞增殖能力 将对数生长期的 4T1 和 HC11 细胞, 以 6×10³ 个/孔的密度分别接种于 96 孔板中, 培养 12 h 后, 吸除培养基, 除对照组外, 加入含不同质量浓度 (5、10、15 μg/mL) IRMOF-10 或 0.1% DMSO 的给药溶液, 另设置不接种细胞的调零孔, 培养 24 h 后, 吸弃药液, 通过 CCK-8 法检测 450 nm 波长下各组吸光度 (A) 值, 按公式计算细胞存活率, 平行实验 3 次。表 2 结果表明, 当 IRMOF-10 质量浓度为 5~15 μg/mL 时, 4T1、HC11

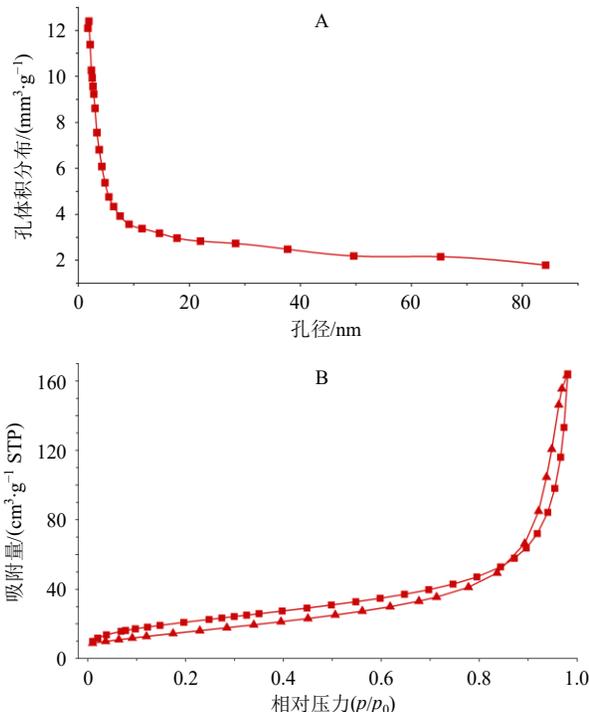


图6 IRMOF-10 的孔径分布 (A) 和氮气吸附曲线 (B)
Fig. 6 Pore size distribution (A) and nitrogen adsorption curve (B) of IRMOF-10

表2 IRMOF-10 的细胞安全性 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 IRMOF-10 cell safety ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	质量浓度	细胞存活率/%	
		4T1	HC11
对照	-	100.00±0.00	100.00±0.00
DMSO	0.1%	98.29±0.93	99.77±1.89
IRMOF-10	5 μg·mL ⁻¹	101.76±1.60	92.65±5.19
	10 μg·mL ⁻¹	102.93±1.81	91.50±10.20
	15 μg·mL ⁻¹	99.56±2.50	103.09±8.86

细胞存活率均在 85% 以上, 结果表明材料具有良好的细胞相容性。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{调零}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{调零}})$$

2.4.2 溶血实验 在 Ep 管中加入 250 μL 新鲜大鼠红细胞悬浮液, 阳性对照组中加入 250 μL 蒸馏水, 阴性对照组中加入 250 μL 的 PBS, 实验组中加入 250 μL 加入含不同质量浓度 (5、10、25、50、100 μg/mL) 的 IRMOF-10、PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的 PBS 溶液。37 °C 恒温水浴中孵育 1 h 后, 3 000 r/min 离心 (离心半径 10 cm) 5 min, 拍照观察后, 吸取 100 μL 上清液至 96 孔板中, 酶标仪检测 574 nm 波长下各组 A 值, 计算各组平均值, 按公式计算溶血率, 平行 3 次实验。结果 (表 3) 表明, IRMOF-10 质量浓度为 5~100 μg/mL 时溶血率

表3 不同制剂的溶血率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Hemolysis rate of different preparations ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	溶血率/%		
	PPVII	IRMOF-10	HA@IRMOF-10@PPVII
蒸馏水	100.00±0.90	100.00±1.20	100.00±0.60
5	8.51±0.25	1.24±0.47	1.30±0.61
10	4.91±1.30	0.83±0.24	0.13±0.23
25	183.55±3.47	1.11±0.24	0.65±0.81
50	185.43±2.60	-0.83±0.24	1.93±1.03
100	179.37±3.85	-1.93±0.41	1.81±0.59

均在 5%以下, PPII 随着质量浓度升高溶血性增强, 各质量浓度下溶血率均大于 5%, 可能与其甾体皂苷的结构有关。HA@IRMOF-10@PPVII 在 5~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶血率均低于 5%, 表明 HA@IRMOF-10@PPVII 降低了 PPII 的溶血性, 提高了安全性 (图 7)。

$$\text{溶血率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{阴性}}) / (A_{\text{阳性}} - A_{\text{阴性}})$$

2.5 细胞选择性考察

2.5.1 荧光纳米粒的制备 使用 C6 作为荧光剂代替 PPII, 按照“2.1”项下步骤分别制备荧光纳米粒 IRMOF-10@C6、HA@IRMOF-10@C6, 并按照

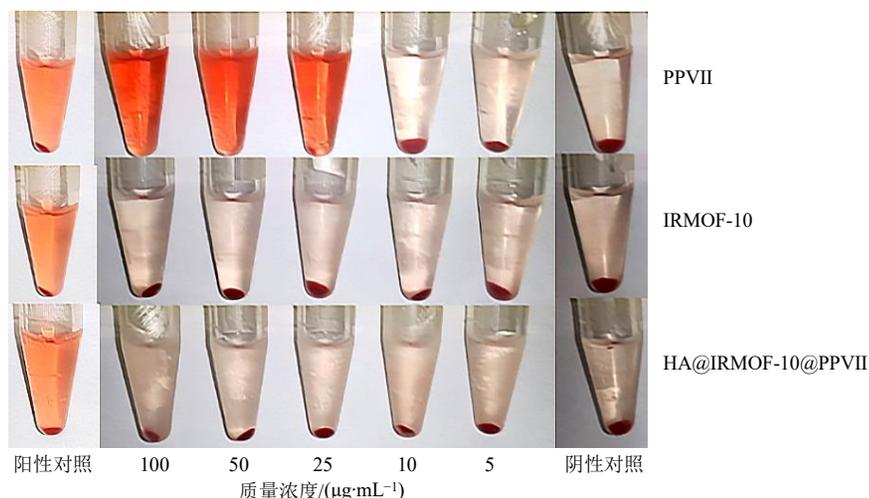


图7 不同制剂处理红细胞后溶血情况

Fig. 7 Hemolysis of red blood cells treated with different preparations

“2.2.11”项下方法测定载药量。

2.5.2 HA@IRMOF-10@PPVII 的摄取时间考察 将处于对数生长期的 4T1 细胞以 2.5×10^5 个/皿的密度接种于共聚焦培养皿中, 培养 12 h 后, 移除原培养基, 加入含有 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (以 C6 计) HA@IRMOF-10@C6 的培养基, 继续培养, 分别在 0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 h 去除培养基, 4%组织固定液固定, DAPI 染色后在激光共聚焦显微镜下观察并拍照。细胞选择性实验结果显示, 4.0 h 内 4T1 细胞对 C6 摄取量随着时间逐渐增加, 4.0 h 后不再有明显变化 (图 8)。

2.5.3 透明质酸修饰前后的靶向性考察 将处于对数生长期的 4T1 细胞, 以 2.5×10^5 个/皿的密度接种于共聚焦培养皿中, 培养 12 h 后, 移除原培养基, 加入含有 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (以 C6 计) C6、IRMOF-10@C6、HA@IRMOF-10@C6 的培养基, 继续培养 2 h 后, 同“2.5.2”项下方法处理后, 在激光共聚焦显微镜下观察并拍照。结果显示, HA@IRMOF-10@C6 组

细胞摄取最多 (图 9)。

2.5.4 HA@IRMOF-10@PPVII 的细胞选择性考察 将处于对数生长期的 4T1、HC11、HPDE6-c7 细胞, 以 2.5×10^5 个/皿的密度接种于共聚焦培养皿中, 培养 12 h 后, 移除原培养基, 加入含有 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (以 C6 计) HA@IRMOF-10@C6 的 1640 培养基, 继续培养 2 h 后, 同“2.5.2”项下方法处理后, 在激光共聚焦显微镜下观察并拍照, 结果见图 10。结果表明, HA@IRMOF-10@C6 作用于不同细胞, 4T1 细胞中 C6 摄取量最大, HC11、HPDE6-c7 中仅观察到少量荧光, 可见经过透明质酸修饰的纳米粒靶向性增强。

2.6 体外药效研究

2.6.1 CCK-8 法检测半数最大抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 将对数生长期的 4T1 细胞, 以 6×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板中, 培养 12 h 后, 吸除培养基, 除对照组外, 加入含不同质量浓度 (0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

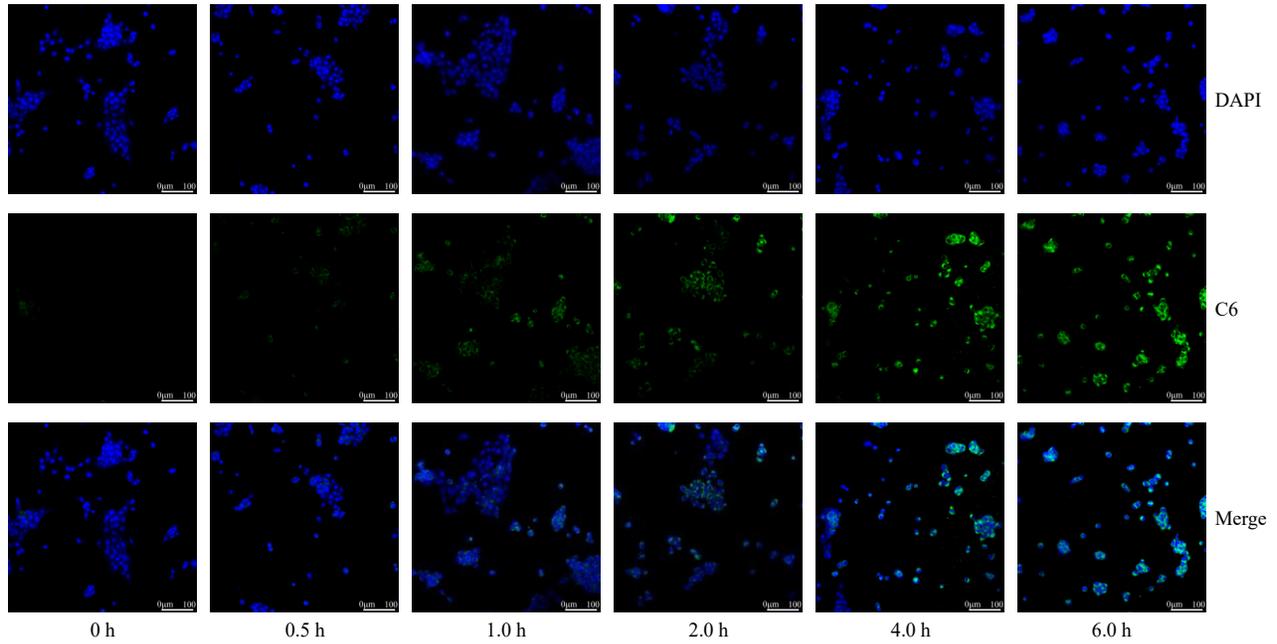


图 8 4T1 细胞摄取 HA@IRMOF-10@C6 的时间依赖性

Fig. 8 Time-dependent uptake of HA@IRMOF-10@C6 by 4T1 cells

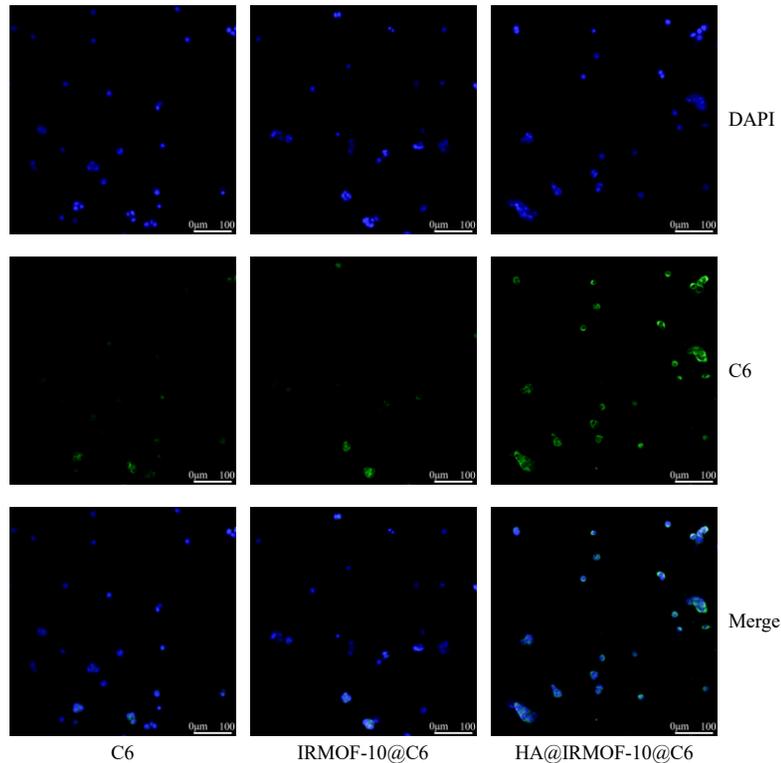


图 9 4T1 细胞对 C6、IRMOF-10@C6、HA@IRMOF-10@C6 的摄取能力

Fig. 9 Uptake of C6, IRMOF-10@C6 and HA@IRMOF-10@C6 by 4T1 cell

PPVII、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 或 0.1% DMSO 的给药溶液，按照“2.4.1”项下方法测定细胞存活率，并用 GraphPad Prism 9.5.0 软件计算 IC₅₀。结果如表 4 所示，PPVII、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的 IC₅₀ 分别为

1.368、1.259、0.946 7 μg/mL，随着药物的装载和靶向修饰，纳米粒的 IC₅₀ 逐步减小，HA@IRMOF-10@PPVII 的抗 TNBC 活性最强。

2.6.2 DAPI 染色法观察细胞核形态变化 将对数生长期的 4T1 细胞以 3.0×10^5 个/孔的密度接种于 6

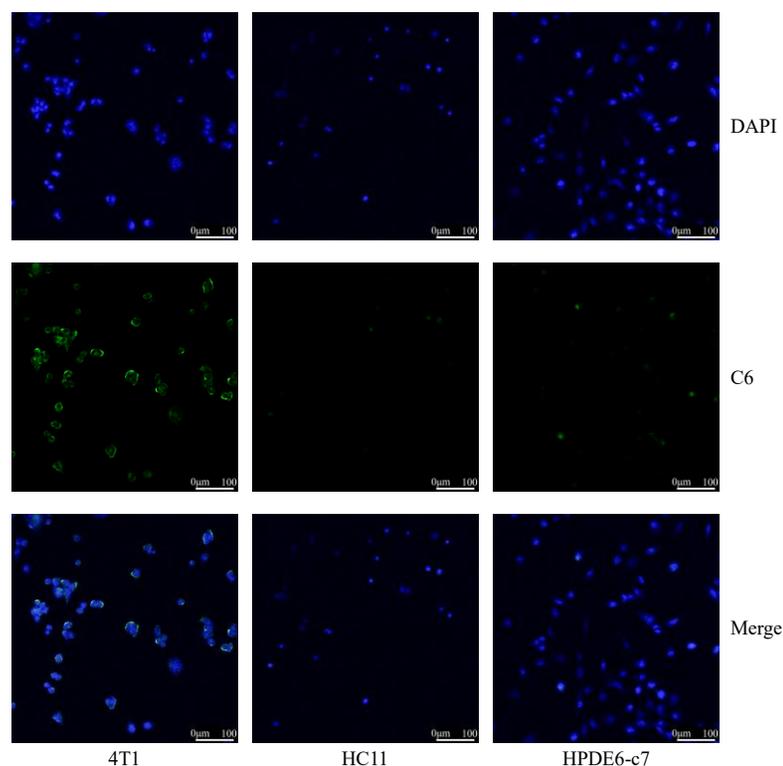


图 10 HA@IRMOF-10@C6 的细胞选择性

Fig. 10 Cell selectivity of HA@IRMOF-10@C6

表 4 不同制剂处理 4T1 细胞存活率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Survival rate of 4T1 cells treated with different preparations ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	质量浓度	细胞存活率/ %	样品	质量浓度	细胞存活率/ %	样品	质量浓度	细胞存活率/ %
对照	-	100.00±0.00	对照	-	100.00±0.00	对照	-	100.00±0.00
DMSO	0.1%	100.90±2.34	DMSO	0.1%	95.41±4.23	DMSO	0.1%	94.80±0.82
PPVII	0.5 μg·mL ⁻¹	101.45±2.04	IRMOF-10	0.5 μg·mL ⁻¹	88.67±1.75	HA@IRMOF-10@PPVII	0.5 μg·mL ⁻¹	76.90±2.20
	1.0 μg·mL ⁻¹	87.98±0.25		1.0 μg·mL ⁻¹	81.41±5.22		1.0 μg·mL ⁻¹	56.63±5.94
	1.5 μg·mL ⁻¹	34.30±9.43		1.5 μg·mL ⁻¹	23.41±4.70		1.5 μg·mL ⁻¹	13.05±0.72
	2.0 μg·mL ⁻¹	13.25±0.21		2.0 μg·mL ⁻¹	11.56±3.80		2.0 μg·mL ⁻¹	3.67±0.54
	2.5 μg·mL ⁻¹	5.40±0.97		2.5 μg·mL ⁻¹	1.65±0.59		2.5 μg·mL ⁻¹	1.65±0.57

孔板中，培养 12 h 后，吸除培养基，除对照组外，加入含 1 μg/mL (以 PVP 含量计) PVP、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，4%组织固定液固定后，DAPI 染色，荧光显微镜下观察并拍照。

图 11 显示，除对照组和 IRMOF-10 组外，各组 4T1 细胞出现了细胞核固缩变亮的现象，HA@IRMOF-10@PPVII 组的细胞核固缩变亮现象最为显著。

2.6.3 划痕实验测定细胞迁移率 将对数生长期的 4T1 细胞，以 5×10^4 个/孔的密度接种于 24 孔板中，

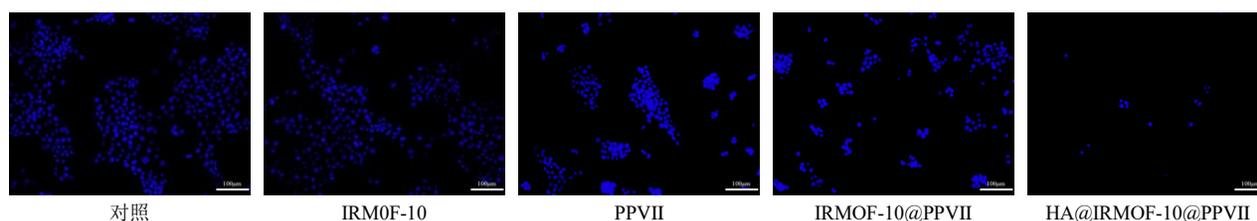


图 11 不同制剂处理后 4T1 细胞核形态变化

Fig. 11 Morphological changes of 4T1 cell nucleus after treatment with different preparations

待细胞铺满孔底后去除培养基，垂直于孔板划一条竖线，于显微镜下拍照，用 Image J 1.54g 软件测定 0 h 划痕面积。除对照组外，其余各组加入含 1.0 μg/mL（以 PPVII 含量计）PPVII、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，PBS 润洗后于显微镜下拍照，用 Image J 软件测定 24 h 划痕面积。按公式计算细胞迁移率，平行实验 3 次，结果见表 5 和图 12。除 IRMOF-10 组外，各给药组 4T1 细胞的迁移率均低于对照组。其中，HA@IRMOF-10@PPVII 组的迁移率降低最为显著，24 h 划痕愈合率从对照组的 49.95% 降至 3.14%。

细胞迁移率 = (0 h 划痕面积 - 24 h 划痕面积) / 0 h 划痕面积

2.6.4 平板克隆实验考察细胞复制能力 将对数生长期的 4T1 细胞，以 3.0×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板中，培养 12 h 后，吸除培养基，除对照组和 IRMOF-10 外，加入含 1.0 μg/mL（以 PPVII 含量计）PPVII、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，消化后，按照 1×10^3 个细胞每孔接种于新

表 5 不同制剂处理后 4T1 细胞迁移率和克隆形成率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Migration rate and clone formation rate of 4T1 cells treated with different preparations ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ (μg·mL ⁻¹)	细胞迁移率/ %	克隆形成率/ %
对照	-	49.95 ± 9.35	100.00 ± 9.35
IRMOF-10	-	45.65 ± 5.29	100.32 ± 16.02
PPVII	1.0	21.55 ± 3.84	69.86 ± 2.96
IRMOF-10@PPVII	1.0	11.17 ± 4.42	62.10 ± 3.92
HA@IRMOF-10@PPVII	1.0	3.14 ± 6.89	18.19 ± 0.90

的 6 孔板，继续培养，显微镜下观察每个克隆群落达到 80 个细胞时终止培养，结晶紫溶液染色后拍照，采用 Image J 1.54g 软件计算每组细胞克隆数量，按公式计算克隆形成率，平行实验 3 次。结果（表 5 和图 13）表明，除 IRMOF-10 组外，各给药组 4T1 细胞的克隆点数目均低于对照组，PPVII、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 组的细胞迁移率和克隆点依次降低，表明经相应制剂组处理后的 4T1 细胞迁移能力和增殖生长的能力依次减弱，HA@IRMOF-10@PPVII 的抑制能力最强，克

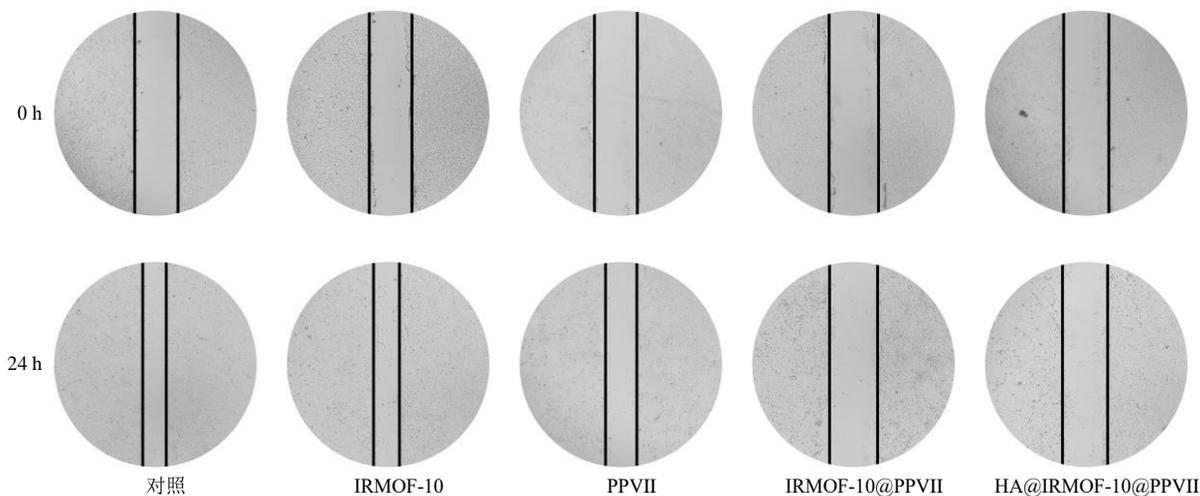


图 12 不同制剂处理 4T1 细胞后细胞划痕面积变化

Fig. 12 Changes in scratch area of 4T1 cells after treatment with different preparations

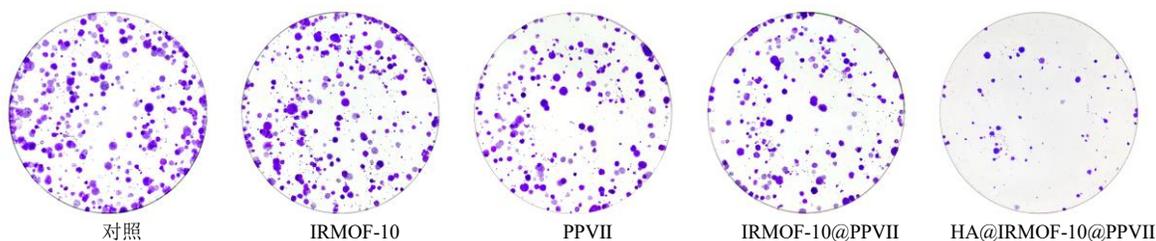


图 13 不同制剂处理 4T1 细胞后细胞克隆数目

Fig. 13 Number of cell clones after treatment of 4T1 cells with different preparations

隆形成率降至 18.2%。

克隆形成率 = 实验组克隆数 / 对照组克隆数

2.6.5 ROS 水平的测定 将对数生长期的 4T1 细胞，以 3.0×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板中，培养 12 h 后，吸除培养基，除对照组外，加入含 $1 \mu\text{g/mL}$ (以 PPVII 含量计) PPVII、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，加入 1 mL 新鲜配制的 DCFH-DA 染液，室温避光孵育 30 min，洗涤后于荧光显微镜下观察并拍照，另培养 1 份细胞，去除培养基后消化并离心收集至 1.5 mL Ep 管中，染色后用流式细胞仪进行检测。结果 (表 6 和图 14) 表明，与对照组相比，IRMOF-10 组细胞内荧光强度无显著变化；PPVII、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 组细胞荧光强度依次升高，表明制备的纳米粒比 PPVII 单体，具有更强的诱导 ROS

生成的能力。流式细胞仪检测结果表明，绿色荧光数量和强度增加，与荧光显微镜观察结果一致，这说明促进 ROS 产生可能是 HA@IRMOF-10@PPVII 发挥抗 TNBC 的机制之一。

表 6 不同制剂处理后 4T1 细胞的 ROS 相对荧光强度和凋亡率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 ROS relative fluorescence intensity and apoptosis rate of 4T1 cells after treatment with different preparations ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	相对荧光 强度/%	凋亡率/%
对照	-	100.00 ± 0.00	4.12 ± 4.53
IRMOF-10	-	101.86 ± 1.83	2.73 ± 0.39
PPVII	1.0	128.30 ± 3.44	35.07 ± 3.19
IRMOF-10@PPVII	1.0	143.49 ± 5.70	38.94 ± 2.61
HA@IRMOF-10@PPVII	1.0	158.71 ± 6.51	62.42 ± 0.84

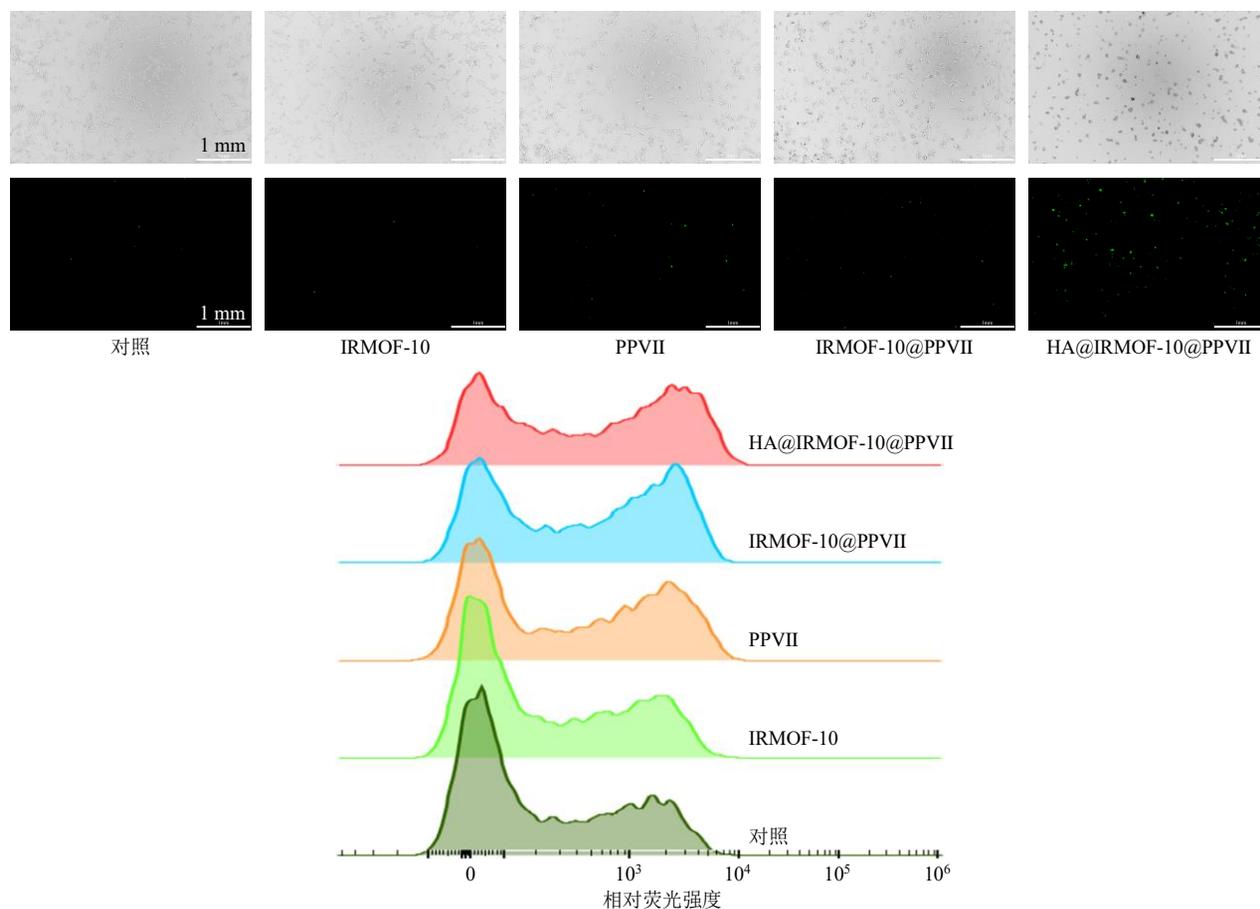


图 14 不同制剂处理 4T1 细胞后细胞内荧光显微镜图和流式细胞图

Fig. 14 Intracellular fluorescence microscopy and flow cytometry of 4T1 cells after treatment with different preparations

2.6.6 Annexin V-FITC/PI 双染法测定细胞凋亡 将对数生长期的 4T1 细胞，以 3.0×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板中，培养 12 h 后，吸除培养基，除对

照组外，加入含 $1 \mu\text{g/mL}$ (以 PPVII 含量计) PPVII、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，胰酶

消化并离心收集至 1.5 mL Ep 管中，加入 5 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L PI 染液混匀，避光孵育后用流式细胞仪进行检测。结果（表 6）表明，凋亡结果与 CCK-8 结果相符合，流式图（图 15）中 4 个

象限分别代表别代表坏死细胞、晚凋细胞、正常细胞及早凋细胞。除 IRMOF-10 组外，各制剂组凋亡细胞占比逐渐增加。

2.6.7 JC-1 染色测定线粒体膜电位 将对数生长期

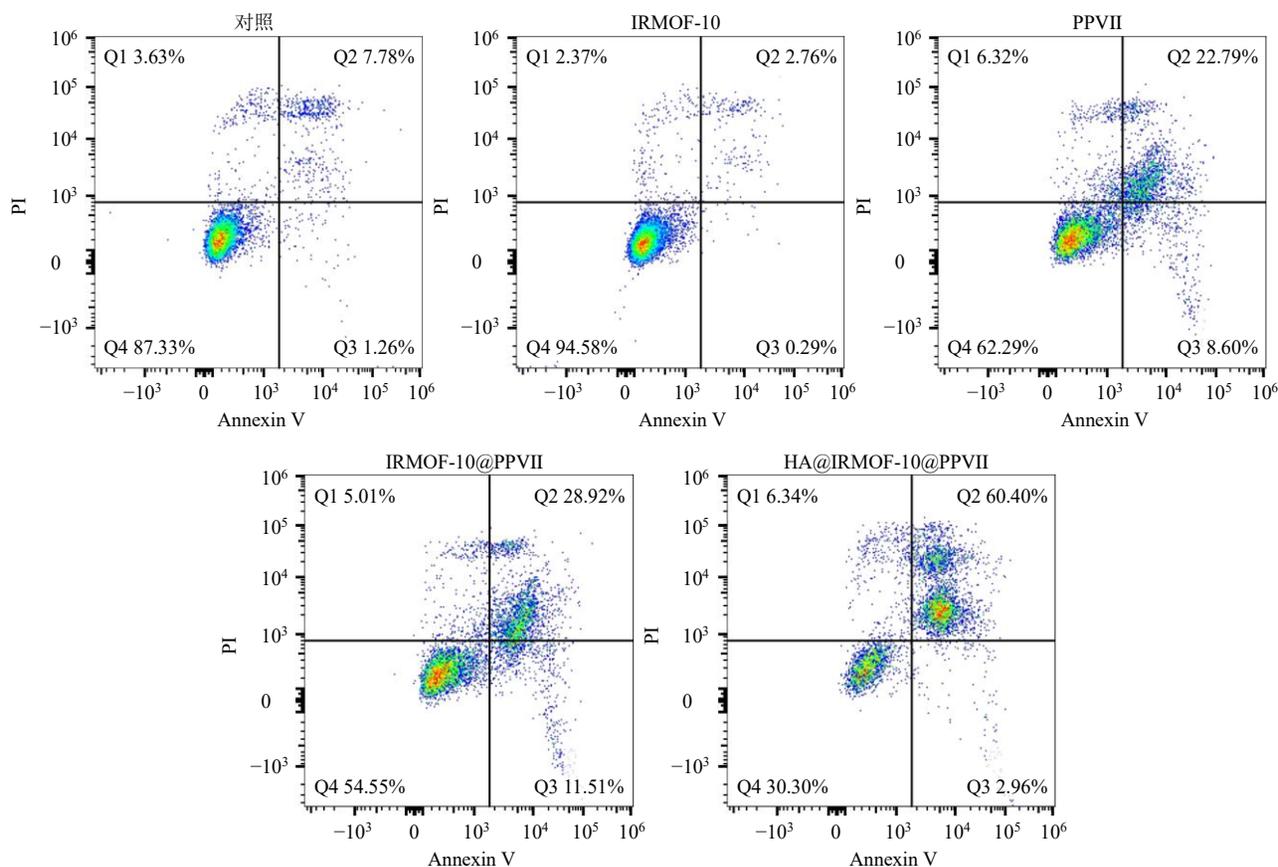


图 15 不同制剂处理后 4T1 细胞后凋亡分布

Fig. 15 Distribution of apoptosis in 4T1 cells after treatment with different preparations

的 4T1 细胞，以 2.5×10^5 个/皿的密度接种于共聚焦培养皿中，培养 12 h 后，吸除培养基，除对照组外，加入含 1 μ g/mL（以 PPVII 含量计）PPVII、IRMOF-10、IRMOF-10@PPVII、HA@IRMOF-10@PPVII 的给药溶液，培养 24 h 后去除培养基，按说明书加入 JC-1 染色工作液染色后，于共聚焦显微镜下观察并拍照。当细胞线粒体膜电位较高时，JC-1 以聚合物的形式聚集在线粒体的基质中，呈现红色荧光；当线粒体膜电位降低时，JC-1 则以单体的形式存在，呈现绿色荧光，由图 16 可知，除 IRMOF-10 组外，各给药组 4T1 细胞中红色荧光比例相对对照组降低，绿色荧光比例提高，这表明各制剂组可能通过损伤线粒体，降低线粒体膜电位从而发挥抗 TNBC 作用。

2.7 统计学方法

采用 GraphPad Prism 9.5.0 软件对数据进行分

析，导入 3 次平行实验所得值进行分析，两组间比较采用 One way ANOVA 检验。

3 讨论

本研究成功制备了透明质酸修饰的载 PPVII 金属有机骨架材料（HA@IRMOF-10@PPVII），通过扫描电镜、粒径、 ζ 电位、红外、热重、BET 比表面积法等多种手段系统表征，证实其具备良好的纳米结构与理化性能，骨架材料 IRMOF-10 的选择基于课题组前期研究^[27,36]，不同 MOF 材料的孔径结构存在显著差异，直接影响药物包载效率，通过对 ZIF 系列、IRMOF 系列中多种材料进行预实验筛选，发现 IRMOF-10 与 PPVII 分子结构匹配度最高，载药量显著优于其他候选材料，因此，选定其作为载体骨架。CCK-8 和溶血实验结果证明了制备的纳米粒溶血风险显著降低，细胞毒性可控，具有较好的安全性。

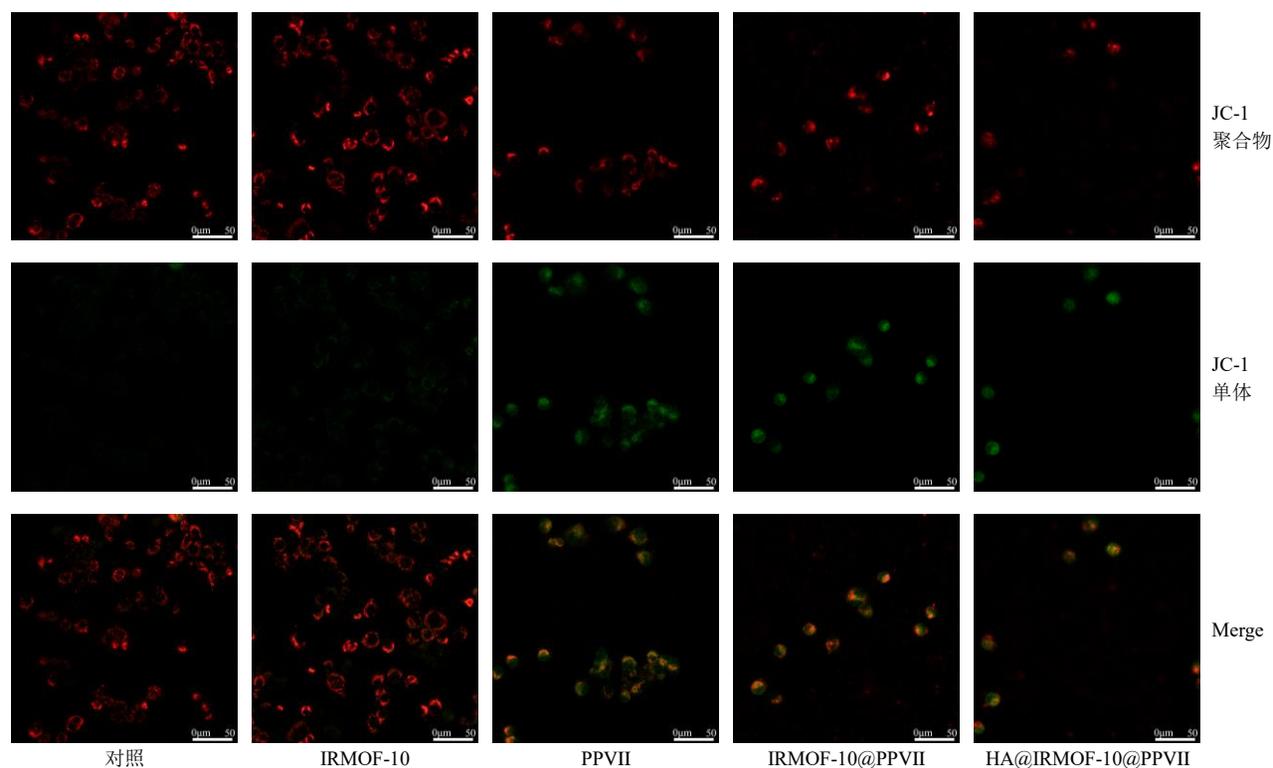


图 16 不同制剂处理后 4T1 细胞后线粒体膜电位变化

Fig. 16 Changes of mitochondrial membrane potential in 4T1 cells after treatment with different preparations

在体外药效学方面,HA@IRMOF-10@PPVII 相较于 PPVII 及未修饰的 IRMOF-10@PPVII, 展现出更强的抗 TNBC 活性。其靶向性机制研究表明,透明质酸可通过与 4T1 细胞表面高表达 CD44 受体的特异性结合,促进纳米粒在肿瘤细胞中的高效摄取,而在正常细胞中摄取量极低,显示出良好的主动靶向能力。

体外药效实验进一步证实,HA@IRMOF-10@PPVII 对 4T1 细胞有更好的杀伤作用,对 4T1 细胞的增殖与迁移具有显著抑制作用:在克隆形成实验中,可使 4T1 细胞的克隆形成率降至 18.2%,且划痕愈合实验中 24 h 划痕愈合率从对照组的 49.95% 降至 3.14%,表明该纳米材料可有效阻断 4T1 细胞的克隆增殖与迁移路径。这一过程中处理后的细胞产生了细胞核固缩、ROS 生成增加,细胞膜电位降低等一系列变化,这表明 HA@IRMOF-10@PPVII 的抗 TNBC 作用可能涉及以下机制:促进线粒体介导的 ROS 产生,进而激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路,与磷酸酶和张力蛋白同系物/肿瘤蛋白 p53 (phosphatase and tensin homolog/tumor protein p53, PTEN/p53) 通路;调控蛋白磷酸酶 2A/蛋白激酶 B/动力蛋白相

关蛋白 1 (protein phosphatase 2A/Akt serine/dynamine-related protein 1, PP2A/Akt/DRP1) 信号轴,诱导癌细胞线粒体分裂及功能异常,最终共同触发线粒体凋亡通路,从而诱发细胞凋亡^[11,37-38]等,但具体作用机制还需进一步研究证实。

相关文献报道^[12,39-40]表明,PPVII 的动物体内实验已在 TNBC、肺癌等模型中开展,给药方式以 ip 为主,可实现较好肿瘤抑制,且未导致实验动物体质量下降或脏器损伤,其体内抗肿瘤机制主要涉及调控 MEK/ERK/STMN1、河马 (Hippo) 等信号通路,上调 p53、死亡受体 3 (death receptor 3, DR3)、DR5、活化型半胱天冬酶 3 (cleaved Caspase-3) 等凋亡相关蛋白,下调细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1)、Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)、增殖细胞核抗原、(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 等增殖相关蛋白,同时诱导自噬激活,这也为后续深入探究 HA@IRMOF-10@PPVII 的体内活性提供了参考依据。

综上,本研究制备的 HA@IRMOF-10@PPVII,实现了 PPVII 的溶血风险降低、生物安全性提升的同时,实现了 TNBC 靶向递送与抗肿瘤活性增强,为该类难治性乳腺癌的精准治疗提供了新型候选

略。尽管体外研究结果理想，其分子机制、体内药效、组织分布及长期安全性仍有待进一步系统研究，后续需通过动物模型验证其体内靶向富集效率、抑瘤效果及抗转移活性，明确药动学特征，同时开展系统性体内安全性研究，评估急性毒性、长期毒性及组织相容性，并借助转录组学、蛋白质组学等技术深入探究分子机制，为临床应用提供更充分的支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45.
- [3] Yin L, Duan J J, Bian X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61.
- [4] Chapdelaine A G, Sun G Q. Challenges and opportunities in developing targeted therapies for triple negative breast cancer [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1207.
- [5] 杨秋莉, 王学芬, 张向农. 古代中医对乳腺癌的认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(5): 437-439.
- [6] 王春晖, 裴晓华, 孙艳丽. 乳腺癌的古今中医认识及治疗研究概况 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(9): 1323-1325.
- [7] 刘明明, 丁舸, 赵益, 等. 基于数据挖掘分析熊墨年辨治乳腺癌组方用药规律 [J]. *新中医*, 2021, 53(7): 104-110.
- [8] 王桂彬, 谭世珺, 宋雪, 等. 中医临床“六辨”思维视域下乳腺癌全周期管理与辨治 [J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(12): 1629-1635.
- [9] 董晶, 汪秋颖, 皮佩仙, 等. 七叶一枝花抗癌临床应用及作用机制研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(13): 42-48.
- [10] 李世香, 梁智蓉, 杨生丽, 等. 一例巨块型溃破乳腺癌中西医结合治疗分享 [J]. *基层中医药*, 2025, 4(8): 63-68.
- [11] Zhang C, Jia X J, Bao J L, et al. Polyphyllin VII induces apoptosis in HepG2 cells through ROS-mediated mitochondrial dysfunction and MAPK pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 58.
- [12] Lin Z F, Liu Y T, Li F Y, et al. Anti-lung cancer effects of polyphyllin VI and VII potentially correlate with apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(10): 1568-1576.
- [13] Wang H Q, Xiao X J, Li Z Z, et al. Polyphyllin VII, a novel moesin inhibitor, suppresses cell growth and overcomes bortezomib resistance in multiple myeloma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 537: 215647.
- [14] Hamouda A O, Sarg N H, Ibrahim S I, et al. Structure-driven mechanisms and synergistic approaches of polyphyllin VII in breast cancer therapy [J]. *Arch Der Pharm*, 2025, 358(7): e70064.
- [15] Li Y H, Sun Y, Tang T L, et al. Paris saponin VII reverses chemoresistance in breast MCF-7/ADR cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232: 47-54.
- [16] Zhang X, Sun Y, Cheng Y, et al. Biopharmaceutics classification evaluation for Paris saponin VII [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(9): 714-720.
- [17] Wang W P, Liu Y, Sun M Y, et al. Hepatocellular toxicity of Paris saponins I, II, VI and VII on two kinds of hepatocytes-HL-7702 and HepaRG cells, and the underlying mechanisms [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 690.
- [18] 高飞燕, 刘鑫龙, 彭珊, 等. 鼠李糖类似物介导的脂质体递药系统及其靶向抗胰腺癌的研究 [J]. *药学学报*, 2024, 59(4): 1067-1078.
- [19] Liu Y, An T Q, Que Z J, et al. Inhalable herbal nanoliposomes co-delivering astragaloside IV and polyphyllin VII reprogram immunosuppressive microenvironment to overcome anti-PD-1 resistance in NSCLC [J]. *Biol Proced Online*, 2025, 27(1): 43.
- [20] Bai S B, Sun Y, Cheng Y, et al. MCP mediated active targeting calcium phosphate hybrid nanoparticles for the treatment of orthotopic drug-resistant colon cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 367.
- [21] 蔡梦如, 姚宇, 尹东阁, 等. 金属有机骨架材料在中药研究的应用进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(16): 5028-5038.
- [22] Wang K X, Cai M R, Yin D G, et al. Functional metal-organic framework nanoparticles loaded with polyphyllin I for targeted tumor therapy [J]. *J Sci Adv Mater Devices*, 2023, 8(2): 100548.
- [23] Filiz A, Bayazit Ş S, Baris Barlas F. Metal-organic frameworks (MOFs) in drug delivery: Emerging trends, functional enhancements, and biocompatibility challenges [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 112: 107284.
- [24] Cai M R, Yang Y Q, Kong J H, et al. Nanoscale metal-organic frameworks as a versatile platform for synergistic combination tumor therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 601.
- [25] Borycz J, Tiana D, Haldoupis E, et al. CO₂ adsorption in M-IRMOF-10 (M = Mg, Ca, Fe, Cu, Zn, Ge, Sr, Cd, Sn,

- Ba) [J]. *J Phys Chem C*, 2016, 120(23): 12819-12830.
- [26] Liu Z W, Zhang K, Wu Y, *et al.* New functionalized IRMOF-10 with strong affinity for methanol: A simulation study [J]. *Appl Surf Sci*, 2018, 440: 351-358.
- [27] Cai M R, Liang W L, Wang K X, *et al.* Aperture modulation of isoreticular metal organic frameworks for targeted antitumor drug delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(32): 36366-36378.
- [28] Yin D G, Hu X L, Cai M R, *et al.* Preparation, characterization, and *in vitro* release of curcumin-loaded IRMOF-10 nanoparticles and investigation of their proapoptotic effects on human hepatoma HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3940.
- [29] Liu X, Taftaf R, Kawaguchi M, *et al.* Homophilic CD44 interactions mediate tumor cell aggregation and polyclonal metastasis in patient-derived breast cancer models [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 96-113.
- [30] Xu H X, Niu M K, Yuan X, *et al.* CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9(1): 36.
- [31] Guo Q, Yang C X, Gao F. The state of CD44 activation in cancer progression and therapeutic targeting [J]. *FEBS J*, 2022, 289(24): 7970-7986.
- [32] Peira E, Sapino S, Chirio D, *et al.* Formulation and comparative characterization of SLNs and NLCs for targeted co-delivery of paclitaxel and hydroxytyrosol carboxylic acid esters against triple-negative breast cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(9): 1208.
- [33] Soares F A, Salinas B, Reis S, *et al.* Hyaluronic acid-engineered milk extracellular vesicles to target triple negative breast cancer through CD44 [J]. *Pharm Biol*, 2025, 63(1): 411-427.
- [34] Wang J, Wang J Y, Zhang J, *et al.* Bimetallic chitosan/hyaluronic acid nanoparticles self-amplify ferroptosis/cuproptosis in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 308(Pt 4): 142535.
- [35] Sharma R, Yadav V, Katari O, *et al.* Hyaluronic acid functionalized liposomes for co-delivery of paclitaxel and ursolic acid for enhanced efficacy against triple negative breast cancer [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 104: 106451.
- [36] Cai M R, Yao Y, Yin D G, *et al.* Enhanced lysosomal escape of cell penetrating peptide-functionalized metal-organic frameworks for co-delivery of survivin siRNA and oridonin [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 646: 370-380.
- [37] Zhao L, Liu Z Y, Deng X Y, *et al.* Polyphyllin VII induces mitochondrial apoptosis by regulating the PP2A/Akt/DRP1 signaling axis in human ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(2): 513-522.
- [38] Ahmad B, Rehman S U, Azizullah A, *et al.* Molecular mechanisms of anticancer activities of polyphyllin VII [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(4): 914-929.
- [39] Xiang Y C, Peng P, Liu X W, *et al.* Paris saponin VII, a Hippo pathway activator, induces autophagy and exhibits therapeutic potential against human breast cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1568-1580.
- [40] Zhang Y B, Wei S J, Zhang Q X, *et al.* Paris saponin VII inhibits triple-negative breast cancer by targeting the MEK/ERK/STMN1 signaling axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155746.

[责任编辑 郑礼胜]