

[综述]

共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂研究进展

汪芳, 田莹莹, 曾慧婷, 邹超, 谢茵, 戴迪, 廖卫波, 李晶*

(江西省中医药研究院, 江西南昌 330000)

摘要: 中药中的抗肿瘤活性成分种类多样, 可应用于疾病治疗与后续的保健康复过程中, 但有时单一用药无法完全达到治疗效果, 多药联合治疗效果更佳。通过现代技术共载多种抗肿瘤中药活性成分以及共载抗肿瘤中药活性成分与其他治疗药物的纳米制剂逐渐进入大众视野, 因其高生物利用度、强靶向性、低毒性的特点被广泛应用。本文以中药活性成分、纳米制剂、抗肿瘤为关键词在 PubMed、ScienceDirect、CNKI 数据库检索近十年相关文献, 综述共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂的类型, 包括共载多种中药活性成分、共载中药活性成分与金属纳米粒、共载中药活性成分与化学药物、共载中药活性成分与核酸药物、多种中药活性成分自发形成共载, 常用制备方法包括乳化溶剂挥发法、纳米沉淀法、乳化溶剂扩散法、薄膜分散法、高压均质法、微乳法、透析法, 主要应用于乳腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、骨肉瘤、前列腺癌、急性早幼粒细胞白血病的治疗, 以期为中药的制剂开发及应用提供参考。

关键词: 中药活性成分; 共载; 纳米制剂; 抗肿瘤

中图分类号: R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2964-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.021

中医药具有“整体观念”“辨证论治”的独特优势^[1], 而中药化学与药理研究的不断深入也表明, 许多中药单体及复方可以通过多靶点、多通路在多种疾病的防治过程中起到关键作用^[2], 但存在水溶性差、稳定性不够、生物利用度不高、无法靶向到达治疗部位、不良反应多等缺点, 限制其成药性和临床应用^[3]。

纳米药物递送系统使用功能性纳米载体进行药物靶向递送, 药物能够吸附在其表面或被包裹于其内部并被靶向递送至特定部位, 溶解度、稳定性得到提高, 吸收增加, 释放可控^[4]。由纳米药物递送系统开发的中药纳米制剂因比表面积大、稳定性强、载药量高等药效学特性被广泛研究, 而有时单一用药很难完全控制病情的发展, 多药联用能提高药物的疗效及其生物相容性, 比单一用药更有效^[5]。

中药复方中的多种药物单体自发形成的或将多种中药活性成分以及将中药单体同其他治疗药物如金属纳米粒、化学药物、核酸药物等共同制成的纳米制剂正被应用于多种疾病的研究中, 其可将制剂中各组分的作用通过纳米剂型展现出来, 而目前研究中共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂研究较多。本文综述了共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂的类型、常见制备方法及其在抗肿瘤中的应用, 以期为其进一步开发提供参考。

1 制剂类型

1.1 共载多种中药活性成分 在疾病发展过程中, 病症不同, 所用治疗药物也不同, 多种中药活性成分联合应用可

实现对疾病的多方位治疗。共载多种中药活性成分的纳米递药系统能实现多种中药组份的递送释放, 类似于中医中引经药的作用, 有助于发挥多组分的协同作用, 也在一定程度上与中医理论的配伍原则契合。温羽^[6]采用纳米技术制备了丹参酮 I、丹参酮 II_A、隐丹参酮共递药纳米粒并在细胞、组织、活体层面研究其抗肿瘤活性, 结果表明, 丹参酮共载药纳米粒具有明显缓释作用, 能增强丹参酮跨越机体屏障到达作用部位协同抗肿瘤的能力, 具有较好的治疗效果。李红磊^[7]将丹参的脂溶性成分丹参酮 II_A 和水溶性成分丹酚酸 B 制成丹参复合微乳制剂, 动物在体肠吸收研究和药效学研究结果显示, 丹参酮的吸收效果、生物利用度提高, 微乳制剂比于单一用药疗效增加。

1.2 共载中药活性成分与金属纳米粒 金属纳米粒的独特物理化学特性及其多样化表面功能特性使其在生物纳米技术领域得到广泛应用, 而其作为给药系统具有足够高的表面积和较强的生物相容性, 能够负载更高浓度的药物, 可用以传递一种或多种药物。Wang 等^[8]以金纳米粒子和壳聚糖为基础, 通过修饰翁布多糖制备了一种新型纳米给药系统——壳聚糖-金-翁布多糖纳米粒子。结果表明其具有增强免疫活性的作用, 可能参与诱导强免疫应答。Fazio 等^[9]将金纳米粒和具有抗肿瘤作用的水飞蓟宾通过乳液扩散法嵌入聚乙二醇-聚乙丙交酯共聚物中, 实验表明, 该共聚物的水飞蓟宾封装效率提高, 提示其可作为生物学领域的新型光激活药物递送载体。

收稿日期: 2025-01-02

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目 (202510620); 江西省中医药管理局科研课题 (2021A350); 江西省中医药研究院院级科研课题 (ZYY2023B07)

作者简介: 汪芳 (1997—), 女, 硕士, 研究实习员, 从事中药新剂型研究。E-mail: 2829108429@qq.com

* **通信作者:** 李晶 (1981—), 女, 硕士, 研究员, 从事中药新药与中药资源开发研究。E-mail: 4780907@qq.com

1.3 共载中药活性成分与化学药物 化疗是一种杀灭肿瘤细胞的有效方法,但由于耐药性的产生,单一药物不能有效控制疾病进展,联合化疗常用于预防药物发生耐药反应,并在提高细胞毒性的同时减少用量,从而降低药物的不良反应。Jiang等^[10]制备依托泊苷、姜黄素共递送纳米脂质体依托泊苷-姜黄素-纳米结构脂质体,采用人胃肿瘤细胞系SGC7901进行体外细胞毒性研究,并对移植SGC7901细胞的小鼠进行体内抗肿瘤效果评价,结果表明将姜黄素与强效抗癌药物依托泊苷联合应用可以提高疗效,该共载递送系统有望改善恶性肿瘤的耐药现象。Li等^[11]研制出一种由肿瘤细胞膜修饰的碳酸钙复合纳米粒子用于共递送顺铂和齐墩果酸,结果表明,该复合纳米粒子具有高稳定性、生物相容性与pH敏感性,与单药相比细胞凋亡作用增强,能够逆转肿瘤细胞的多药耐药性,增加细胞凋亡和细胞阻滞,具有较好的肿瘤靶向性。

1.4 共载中药活性成分与核酸药物 核酸药物是在基因水平上发挥作用的RNA或DNA,可分为小核酸药物和mRNA药物。核酸药物具有设计简便、研发周期短、靶向特异性强、治疗领域广泛、维持时间长等优点,目前广泛应用于遗传疾病、肿瘤、病毒感染等,但其在临床应用中也面临着稳定性差、靶向性弱、难以跨越体内屏障等难题^[12]。将核酸药物与中药活性成分通过现代技术制成纳米制剂能够克服各自存在的缺点起到协同治疗的效果。通过高能乳化法,徐民昊^[13]制备共载藤黄酸与siRNA的阳离子纳米乳剂,体外抗肿瘤结果显示,藤黄酸-阳离子纳米乳剂可诱导细胞凋亡并阻滞于G₀/G₁期,成功保护siRNA进入细胞,降低X连锁凋亡抑制蛋白表达。体内抗肿瘤结果表明,藤黄酸-siRNA-阳离子纳米乳剂可通过促进肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期的方式杀死肿瘤细胞,并表现出良好的抗肿瘤活性,为开发治疗肺癌的有效方法提供了一个新思路。

1.5 多种中药活性成分自发形成 中药复方中含多味药,其性味通过多药配伍得到中和,同时也提升了治疗效果,而中药复方共煎过程中会产生复杂的物理学变化,在不添加辅料增溶的情况下,在水溶液中自发形成凝胶、纤维、胶束、囊泡等纳米系统^[14]。甘草酸作为两性分子,可以通过自组装包封客体分子形成主客体复合物,具有释放效应,有作为药物递送系统的潜力。You等^[15]制备以甘草酸为主分子,黄芩素为客分子的纳米胶束,通过包封效率、载药量、粒径、电位、多分散性指数来表征纳米胶束的物理化学性质,发现纳米胶束包封的方式提高了黄芩素在水中的溶解度,体外释药研究结果表明,黄芩苷在缓冲介质中持续释放,具有缓释作用。

2 常用制备方法

近年来,随着材料科学、纳米技术、药物制剂学的创新发展,药物剂型不断丰富。因纳米载体表面存在大量官能团和内部空腔结构的疏水性,能够通过共价偶联、疏水作用及氢键结合中药活性成分,在中药领域,脂质体、纳米粒、聚合物胶束、纳米混悬液、纳米乳等纳米剂型已广

泛应用于抗肿瘤中药活性成分的递送,常用的制备方法包括乳化溶剂挥发法、纳米沉淀法、乳化溶剂扩散法、薄膜分散法、高压均质法、微乳法、透析法等,将中药活性成分与载体材料制备得到共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂,不仅能够提高药物本身的溶解性、稳定性,还因其特有的纳米级别粒径获得不同于普通药物的靶向性和缓释效果。

2.1 乳化溶剂挥发法 乳化溶剂挥发法通常将原料药物和辅助材料分别溶解在2种互不相溶的溶剂中,将两者振荡超声形成乳剂,搅拌挥发溶剂得到固体微球^[16]。Saneja等^[17]采用微改性复乳法制备装载吉西他滨和白桦脂的纳米粒,细胞实验和小鼠体内研究表明,该纳米粒子对胰腺癌细胞系细胞毒性和抗肿瘤效果均高于药物或负载单药的纳米颗粒。Zhao等^[18]通过改良后的复乳法将姜黄素和盐霉素装载到聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇-胺共聚物中得到透明质酸-聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸-姜黄素-海藻酸钠纳米制剂。细胞实验表明,该纳米制剂对乳腺癌干细胞具有较强抑制作用,能有效诱导肿瘤细胞死亡和抑制肿瘤细胞迁移和附着,具有治疗肿瘤转移和改善患者预后的潜力。

2.2 纳米沉淀法 纳米沉淀法一般是向已加入稳定剂的水相中投入已经含药物与载体聚合物的水溶性有机溶剂,聚合物的溶解度下降析出纳米粒,同时包裹药物,操作方式简单^[19]。Khan等^[20]通过纳米沉淀法制备聚乳酸-羟基乙酸纳米粒用以共递送小檗碱和多柔比星,体外研究表明,与单独的抗乳腺癌细胞MDA-MB-231药物的生物活性相比,该纳米颗粒表现出优异的抗乳腺癌细胞增殖潜力。Xu等^[21]用自组装纳米沉淀法制备了共载藤黄酸和多西他赛的纳米颗粒多西他赛-藤黄酸-聚乳酸-羟基乙酸纳米粒,体内外实验表明,与游离多西他赛溶液和游离多西他赛-藤黄酸溶液比较,共递送纳米颗粒能有效抑制人乳腺肿瘤细胞MCF-7/ADR生长,表明基于多西他赛-藤黄酸-聚乳酸-羟基乙酸纳米粒在治疗乳腺癌多药耐药方面具有巨大的潜力。

2.3 乳化溶剂扩散法 乳化溶剂扩散法是指将药物和载体聚合物加入与水相混溶的有机溶剂和与水不相溶的有机溶剂的混合物中,再加入水相中^[22]。Mohammad等^[23]采用O/W乳剂-溶剂扩散法制备负载姜黄素的聚乳酸-羟基乙酸纳米递送系统,用于将姜黄素和siRNA共同递送到乳腺癌细胞中。细胞活力测定结果显示,该纳米递送系统对T47D细胞株具有较高的细胞毒性,siRNA使B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达降低90.7%,共递送姜黄素与Bcl-2 siRNA的纳米系统可能是协同抗乳腺癌细胞的有效治疗途径。

2.4 薄膜分散法 将膜材溶于适量的有机溶剂中,除去溶剂后,使脂质成分在器壁形成薄膜,加入乳化剂,通过超声使其分散,在一定温度下减压旋转蒸发得到纳米制剂^[24]。李映等^[25]以穿心莲内酯为药物,甘草酸为载体,使用薄膜分散法制备穿心莲内酯-甘草酸胶束,评价其对肝肿瘤细胞HepG2增殖的抑制作用结果表明,甘草酸对穿心莲内酯联用起到协同抗肿瘤作用,而穿心莲内酯-甘草酸纳米胶束能增加穿心莲内酯对HepG2细胞毒性。梁启凡

等^[26]采用薄膜分散法制备共载丹参酮Ⅱ_A-甘草酸自组装纳米胶束,评价其体外理化性质和对鼠源性脑胶质瘤细胞GL261的生长抑制作用,细胞毒性结果以及凋亡实验结果表明,该自组装纳米胶束具有良好细胞毒性并能提高细胞凋亡水平,为脑胶质瘤的靶向治疗提供了新思路。

2.5 高压均质法 高压均质法是将药物微粉化制成混悬液,在高压均质机高压泵的作用下,高速强行通过匀化阀的狭缝,以空穴形成、液滴-粒子碰撞、高剪切力等为驱动力,促使液滴破裂、晶体裂解,从而制得纳米制剂的方法^[27]。谢龙等^[28]采用高压均质法制备黄芩苷-甘草酸纳米混悬液,该纳米混悬液能改善黄芩苷单体的溶解性和体外释放特性,使药物释放加快,释放率提高。通过高压均质法,曾义英^[29]制备共载榄香烯和卡巴他赛的复方柔性脂质体,细胞及动物试验结果表明,该复方柔性脂质体可使2种药物协同作用于肿瘤细胞,在加用一定量榄香烯并改良制剂的情况下,能增强疗效,同时减少卡巴他赛的用量和不良反应的发生,提高安全性,对紫杉醇耐药的肺腺癌具有较好的临床转化应用前景。

2.6 微乳法 微乳是由亲脂相、表面活性剂和水相所组成的澄清、透明、热力学稳定的溶液,将脂质与表面活性剂及水混合均匀,添加助表面活性剂,适当搅拌得到微乳^[30]。张紫薇等^[31]制备黄芪甲苷-(β-榄香烯)微乳,理化表征及细胞实验结果表明,共载2种成分的微乳可达到协同抗肿瘤作用,黄芪甲苷的溶解度以及生物利用度都得到提升,具有抑制A549细胞增殖的作用,为基于多组分的肺癌协同治疗提供了一条新思路。

2.7 透析法 透析法是利用小分子物质在溶液中可通过半透膜,大分子物质不能透过半透膜的性质,而达到分离的方法。郭阳丽等^[32]使用透析法制备共载紫杉醇和大黄酸的聚合物胶束,其载药性能较好,有利于中药活性成分在体内的传递并增加其口服生物利用度,李昊昊^[33]使用透析法制备共载姜黄素与白杨素的pH敏感聚合物胶束,选用HepG2细胞进行毒性实验和细胞摄取实验,结果显示,载药高分子胶束对于肿瘤细胞的杀伤力高于游离药物,载药高分子胶束可大量被细胞摄取,在协同递送疏水药物治疗肝癌有广阔前景。

目前存在的纳米制剂制备方式在制备过程中存在一些如中药有效成分的稳定性以及引入溶剂难以完全除尽的问题,且部分方法工艺复杂、制备周期长,对实施环境要求较高,仅限于实验室小范围实施,无法投入工业化生产,对共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂的制备系统研究,发展新的中药加工制备方法也是传统中药现代化的关键一步。

3 在抗肿瘤中的应用

3.1 脂质体 脂质体药物递送系统的结构与生物膜相似,由磷脂双分子膜包裹药物分子构成,其生物相容性较好,而免疫原性较低。亲水性药物可装载于脂质体的内部腔,亲脂性药物可以装载于脂质分子双层之间,用于递送疏水和亲水分子^[34]。Lu等^[35]采用纳米沉淀法制备以吉西他滨

和黄芩素为核心,表面包裹透明质酸的纳米结构脂质体——透明质酸-吉西他滨-黄芩素纳米结构脂质体,黄芩素与吉西他滨联用可以克服使用过程中产生的多药耐药及不良反应,纳米脂质体能够增加药物在血浆中的半衰期,提高抗肿瘤活性^[36],该纳米结构脂质体可进入胰腺肿瘤细胞,对肿瘤细胞具有细胞毒性,抑制胰腺肿瘤细胞生长。Mahira等^[37]采用乙醇注射法制备透明质酸包裹的共载卡巴他赛和水飞蓟宾的阳离子脂质体,水飞蓟宾能调节胰腺癌耐药相关蛋白Mcl-1表达,辅助卡巴他赛对胰腺癌的治疗^[38],脂质体可装载多种药物,使比表面积增大、体积减小^[39],研究结果显示,脂质体表现出潜在的细胞毒性,能抑制细胞迁移和诱导细胞凋亡,对CD44⁺细胞具有良好的细胞毒性,表明脂质体对肿瘤干细胞靶向的有效性。

3.2 纳米粒

3.2.1 脂质纳米粒 脂质纳米颗粒性质稳定,制备简单,具有一定的缓释和控释效果,可降低载药毒性,特异性修饰的靶向脂质纳米颗粒可以主动靶向病变组织。Kabary等^[40]利用肿瘤靶向聚合物乳铁蛋白和透明质酸制备用于递送小檗碱和雷帕霉素的逐层包被脂质纳米颗粒,小檗碱与雷帕霉素联用协同阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,发挥抗肿瘤作用^[41],逐层包被脂质纳米粒可以延缓内质网的清除速度延长药物的血液循环^[42],在肺癌小鼠体内,脂质纳米颗粒的活性优于游离药物。Li等^[43]制备了介孔二氧化硅纳米粒包被叶酸修饰的聚乙二醇脂质双分子层膜的主动靶向给药系统共载紫杉醇与丹参酮Ⅱ_A,两者通过诱导NB4细胞凋亡与分化起到协同抗肿瘤作用^[44],靶向配体修饰的脂质纳米粒能够在共载多种药物的同时靶向NB4细胞^[45]。细胞实验结果表明,NB4细胞对该纳米粒的摄取增加。体内药效学结果表明,该纳米粒对裸鼠肿瘤的靶向作用增强,对大鼠的心、肝、脾、肺、肾均无毒性,具有良好的生物相容性。证实叶酸-聚乙二醇脂质双分子层膜-介孔二氧化硅纳米粒共载紫杉醇和丹参酮Ⅱ_A的优越性和肿瘤主动靶向性。

3.2.2 壳聚糖纳米粒 壳聚糖是甲壳素脱乙酰的产物,具有良好的生物相容性、生物降解性、细胞亲和性。壳聚糖及其衍生物可通过多种方式形成纳米粒和水凝胶,或作为涂层涂覆于纳米粒表面,并实现各种负载和递送^[46]。Liu等^[47]成功研制了共载藤黄酸和视黄酸氯查尔酮的乙二醇壳聚糖纳米颗粒,藤黄酸和视黄酸氯查尔酮均能通过抑制肿瘤细胞增殖及诱导肿瘤细胞分化来有效抑制肿瘤生长进程^[48],纳米粒的高渗透性及滞留性使得藤黄酸和视黄酸氯查尔酮在肿瘤中高效积累。实验表明,该纳米粒在骨肉瘤细胞表面被有效摄取,提高了肿瘤细胞的凋亡率,起到抗骨肉瘤作用。Zhang等^[49]采用羧甲基壳聚糖为纳米递送系统载体,用于共递送玫瑰红素和阿霉素,结果显示,羧甲基壳聚糖-玫瑰红素-阿霉素纳米颗粒对口腔癌细胞cal-27具有优异的光敏剂性能和较强的光动力治疗效果。

3.2.3 磁性纳米粒 磁性纳米球的壳层结构生物相容性良

好,磁核结构可以自然地人体排出,无不良反应,其在生物医学治疗中的前景非常广阔^[50]。Wang等^[51]成功地合成以聚乳酸-羟基乙酸包覆的共载抗肿瘤药物粉防己碱和磁性材料 Fe_3O_4 的纳米颗粒——粉防己碱- Fe_3O_4 -聚乳酸-羟基乙酸纳米粒,粉防己碱能抑制肺肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡^[52], Fe_3O_4 能负载大量治疗药物,聚乳酸-羟基乙酸包覆的磁性纳米颗粒细胞毒性低、生物可降解性和生物相容性高,能够靶向肿瘤部位,延长循环时间。体外细胞研究显示,其能有效渗透A549细胞发挥细胞毒性,表现出抗肿瘤细胞增殖的能力。Western blot结果表明,该纳米粒具有免疫抑制作用,通过损伤溶酶体激活线粒体来提高抗肿瘤活性途径诱导A549细胞凋亡。磁特性以及强抗肿瘤活性使得共载粉防己碱- Fe_3O_4 -聚乳酸-羟基乙酸纳米粒纳米颗粒成为一种治疗肺癌的有效策略。

3.3 聚合物胶束 聚合物胶束是具有两相核-壳结构的嵌段共聚物或接枝共聚物,其疏水核包裹差水溶性或疏水性药物,可改善药物的溶解度和生物利用度及避免药物在体内快速降解,亲水壳可以延长循环时间,减少药物血液循环中的水解^[53]。聚合物胶束能选择性、有效地在肿瘤中积累,增强渗透性和滞留性效果,从而提高化疗药物的疗效^[54]。Han等^[55]制备了共载阿霉素和大黄酸的聚合物胶束,大黄酸与阿霉素都能治疗乳腺癌,两者联用可以减弱卵巢癌细胞的耐药性^[56],同时促进阿霉素的治疗效率,靶向修饰的聚合物胶束表现出更好的靶向性^[57],增强两者联用的抗肿瘤疗效。体外研究表明,两者可以持续性地从纳米颗粒内释放进入抗阿霉素的SKOV3细胞中,且具有较强的细胞毒性和高度的细胞凋亡诱导作用。Guo等^[58]制备甲氧基聚乙二醇-聚(D,L-丙交酯)共聚物共载白藜芦醇和多西他赛,白藜芦醇与多西他赛联用能克服肿瘤的多药耐药^[59],聚合物胶束能装载疏水性药物延长循环时间以及持续释放药物,使得两者联用治疗效果更好,实验结果显示,该聚合物胶束能使白藜芦醇和多西他赛释放时间延长,MCF-7细胞的细胞毒性增强,提示白藜芦醇-多西他赛共聚物胶束治疗肿瘤效果较好。

3.4 纳米混悬液 纳米混悬液是由表面活性剂稳定的不溶性药物颗粒组成的纳米级非均相水溶液。纳米混悬液技术可减少药物毒性或不良反应,增加疏水药物水溶性,提高溶解度和生物利用度^[60]。Sahu等^[61]采用沉淀匀浆法制备姜黄素和多西他赛纳米混悬液,姜黄素能抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达,干预多药耐药^[62],与多西他赛联用可以在发挥协同抗肿瘤作用的同时降低对非肿瘤组织的毒性,减少或延缓耐药性的发生,纳米混悬液能有效提高溶解度改善的生物利用度^[63],采用MCF-7体外MTT法测定其抗乳腺癌活性,在小鼠体内进行放射性标记生物分布和肿瘤抑制研究。结果发现,该纳米混悬剂对MCF-7细胞株的细胞毒性高于药物混悬液。由于体外细胞摄取以及溶解度的增加,对肿瘤细胞的致敏作用和P-gp表达的抑制作用都增加,对MCF-7小鼠肿瘤的抑制率高达70%。同

时,姜黄素作为P-gp抑制剂与多西紫杉醇共给药可能有增加2种药物的抗乳腺癌功效。

3.5 纳米乳 纳米乳是由水油相、乳化剂、助乳化剂按照适当比例混合后形成的一种呈透明或半透明状的均相分散体系,能够延长药物的体内作用时间,提高生物利用度^[64]。赵云龙等^[65]制备了一种共载吡啶菁绿和榄香烯的纳米乳原位凝胶,榄香烯能够通过多途径、多靶点及多个信号通路使肿瘤细胞凋亡,吡啶菁绿作为光热材料在近红外光照射下其光亮转为热能^[66],在不损伤正常组织前提下杀灭肿瘤细胞,共载两者的纳米乳能够提高溶解度和生物利用度^[67],克服水溶性差、体内循环时间短的缺点。理化性质和体外抗肿瘤活性实验结果显示,该纳米乳原位凝胶具有良好的光热转换效应,光稳定性良好,并具有温度和pH双重响应的溶蚀特性,在光照后该原位凝胶对人乳腺癌细胞MCF-7的抑制作用增强,且能被MCF-7细胞大量摄取,有望成为乳腺癌治疗的有效治疗系统。

综上所述,中药中存在许多可用于治疗肿瘤的有效天然活性成分,但中药活性成分自身存在的许多缺点和单一用药的局限性,使得中药单体成分在应用时遇到许多困境。而纳米制剂应用于药物制剂为药物研发打开了全新局面,与常规药物相比,纳米制剂因其改善药物稳定性、延长体内循环时间、提高生物利用度等优势被应用在需要突破血脑屏障的抗肿瘤药物中,通过纳米递送系统来共递送抗肿瘤中药活性成分及其他有效治疗药物可以起到较好的抗肿瘤作用。详见表1。

4 结语与展望

近年来,中药活性成分因具有多靶点、多通路、疗效好的优势,正逐步被发掘并被应用于各种临床疾病的治疗研究当中,与单一药物相比,中药活性成分联合其他药物治疗疾病具有降低耐药性和协同增效的优势,而纳米制剂作为新型技术,能够改善药物溶解性,提高药物生物利用度,增加药物治疗的靶向性,将中药活性成分与其他药物联合应用并与现代纳米技术相结合是实现中药现代化,达到保护、传承和发展中医药的有效途径。

虽然从现有成果中发现共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂的研究报道逐年增多,但其在抗肿瘤方向的应用尚处于实验室研究阶段,可能的原因包括可应用于联合用药的中药活性成分开发还处于起始阶段;一些复杂纳米制剂的安全性、工艺及质量的可控性问题未得到妥善解决;研究制得的纳米制剂在细胞及动物水平可观察到治疗效果,但难以真正应用于临床,这些问题为共载抗肿瘤中药活性成分纳米制剂的临床应用带来了挑战。在未来仍应充分考虑多药联合应用的多样性、复杂性、不稳定性,在制备过程中选择适宜的纳米制剂类型,着力于提高载药量和载药种类,进一步提高纳米制剂靶向效率,相信随着中药活性成分的继续挖掘和纳米制剂技术研究的不断深入,共载抗肿瘤中药活性成分的纳米制剂开发及其在实际临床治疗中的应用不久将会迎来更广阔的前景。

表1 抗肿瘤的不同中药活性成分类别及给药方式

类型	剂型	中药活性成分	共载药物	抗肿瘤类别	给药途径	作用	研究阶段	文献
黄酮类	脂质体	黄芩素	吉西他滨	胰腺癌	注射	对胰腺癌细胞具有有源性,对胰腺癌有抑制能力	体内、体外	[35]
	脂质体	水飞蓟宾	卡巴他赛	前列腺癌	—	抑制前列腺癌细胞迁移并诱导细胞凋亡	体外	[37]
生物碱类	脂质纳米粒	小檗碱	雷帕霉素	肺癌	注射	两者联用增强对 A549 细胞毒性,治疗肺癌效果优于单一游离药物	体内、体外	[40]
醌类	磁性纳米粒	粉防己碱	四氧化三铁	肺癌	—	抗 A549 细胞增殖能力	体外	[51]
	脂质纳米粒	丹参酮 II _A	紫杉醇	急性早幼粒 细胞白血病	注射	协同促进 NB4 细胞凋亡,抑制肿瘤生长	体内、体外	[43]
多酚类	聚合物胶束	大黄酸	阿霉素	卵巢癌	注射	抑制卵巢癌细胞,靶向治疗肿瘤	体内、体外	[55]
	壳聚糖纳米粒	藤黄酸	视黄酸氯查尔酮	骨肉瘤	—	两者协同抑制骨肉瘤细胞增殖	体外	[47]
	聚合物胶束	白藜芦醇	紫杉醇	乳腺癌	—	对 MCF-7 肿瘤细胞的协同抑制具有更强效应	体外	[58]
萜类	纳米混悬液	姜黄素	紫杉醇	乳腺癌	注射	两者联用抗乳腺癌功效增强	体内、体外	[61]
	纳米乳	榄香烯	吡啶菁绿	乳腺癌	—	对乳腺肿瘤细胞抑制作用增强	体外	[65]

参考文献:

[1] 任应秋. 伟大的祖国医学的成就[J]. 中医杂志, 1955(2): 1-7.

[2] 尹婕, 李琦, 孙立东, 等. 天然产物抗癌研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 19-27.

[3] 高彩芳, 夏加璇, 朱颖, 等. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2754-2762.

[4] Jain P, Kathuria H, Momin M. Clinical therapies and nano drug delivery systems for urinary bladder cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 226: 107871.

[5] Bostami R, Abuwafra W H, Husini G A. Recent advances in nanoparticle-based co-delivery systems for cancer therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(15): 2672.

[6] 温羽. 丹参酮类共递药纳米粒的构建及其抗肿瘤研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.

[7] 李红磊. 中药微乳给药体系丹参酮和丹酚酸复合微乳给药体系的研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2006.

[8] Wang Y, Qiu F, Zheng Q, et al. Preparation, characterization and immune response of chitosan-gold loaded *Myricaria germanica* polysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 257 (Pt 2): 128670.

[9] Fazio E, Scala A, Grimat S, et al. Laser light triggered smart release of silibinin from a PEGylated-PLGA gold nanocomposite[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(46): 9023-9032.

[10] Jiang H, Geng D M, Liu H Q, et al. Co-delivery of etoposide and curcumin by lipid nanoparticulate drug delivery system for the treatment of gastric tumors[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3665-3673.

[11] Li D Y, Cui R X, Xu S N, et al. Synergism of cisplatin-oleanolic acid co-loaded hybrid nanoparticles on gastric carcinoma cells for enhanced apoptosis and reversed multidrug resistance[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 191-199.

[12] 王峻峰, 谭曼曼, 王颖, 等. 核酸类药物的修饰和递送研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(4): 417-428.

[13] 徐民昊. 用于肺部给药的藤黄酸和 siRNA 共递送体系的构建与抗肿瘤研究[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2023.

[14] 管庆霞, 周小影, 吕邵娃, 等. 中药复方汤剂多成分自组装纳米相态的形成原理及现状探析[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(11): 872-880.

[15] You G J, Feng T, Zhang G Q, et al. Preparation, optimization, characterization and *in vitro* release of baicalein-solubilizing glycyrrhizic acid nano-micelles [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120546.

[16] Iqbal M, Zafar N, Fessi H, et al. Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 173-190.

[17] Saneja A, Kunar R, Mintoo M J, et al. Gemcitabine and betulinic acid co-encapsulated PLGA-PEG polymer nanoparticles for improved efficacy of cancer chemotherapy[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 764-771.

[18] Zhao Y M, Wang K K, Zheng Y L, et al. Co-delivery of salinomycin and curcumin for cancer stem cell treatment by inhibition of cell proliferation, cell cycle arrest, and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Front Chem*, 2021, 8: 601649.

[19] Lepeltier E, Bourgaux C, Couvreur P. Nanoprecipitation and the "Ouzo effect": Application to drug delivery devices[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 71: 86-97.

[20] Khan I, Joshi G, Nakhate K T, et al. Nano-co-delivery of berberine and anticancer drug using PLGA nanoparticles: Exploration of better anticancer activity and *in vivo* kinetics[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(10): 149.

[21] Xu Y W, Wang C Y, Ding Y F, et al. Nanoparticles with optimal ratiometric co-delivery of docetaxel with gambogic acid for treatment of multidrug-resistant breast cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(9): 1774-1781.

[22] Pulingam T, Foroozandeh P, Chuah J A, et al. Exploring various techniques for the chemical and biological synthesis of Polymeric nanoparticles[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022,

- 12(3): 576.
- [23] Mohammad Gholinia Sarpoli L, Zare-Karizi S, Heidari E, *et al.* Co-delivery of curcumin and Bcl-2 siRNA to enhance therapeutic effect against breast cancer cells using PEI-functionalized PLGA nanoparticles[J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 7(27): 785-793.
- [24] 冯炜玮, 陈志伟. 固体脂质体纳米粒制备方法的研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2011, 6(3): 218-221.
- [25] 李映, 王莉芳, 王金铃, 等. 穿心莲内酯-甘草酸纳米胶束的制备工艺研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(1): 79-85.
- [26] 梁启凡, 崔季维, 张新茹, 等. 丹参酮 II_A-甘草酸自组装纳米胶束的制备及体外抗脑胶质瘤评价[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(6): 534-540.
- [27] 孟征, 李春梅, 王向涛, 等. 纳米中药制备方法的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(1): 96-101.
- [28] 谢龙, 赵雨芯, 刘凯, 等. 黄芩苷-甘草酸纳米晶的制备工艺优化及体外释放考察[J]. *中国药房*, 2023, 34(23): 2829-2834.
- [29] 曾义英. 榄香烯与卡巴他赛复方脂质纳米制剂的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [30] 李春, 冯炜玮, 赵鹰, 等. 纳米粒的制备方法在药物制剂中的应用概况[J]. *天津药学*, 2009, 21(6): 59-60.
- [31] 张紫薇, 栾敏娜, 董金鹏, 等. 黄芪甲苷-(β-榄香烯)微乳制备及其体外抗 A549 细胞活性研究[J/OL]. *中成药*: 1-6 (2024-08-20) [2025-06-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240819.1549.003.html>.
- [32] 郭阳丽, 邱梁楨, 林翔, 等. 载紫杉醇的羧甲基壳聚糖-大黄酸聚合物胶束制备工艺[J]. *福建中医药*, 2017, 48(1): 16-18.
- [33] 李昊保. 聚合物胶束用于姜黄素和白杨素的酸应答共递送研究[D]. 天津: 天津大学, 2016.
- [34] Ajeeshkumar K K, Aneesh P A, Raju N, *et al.* Advancements in liposome technology: preparation techniques and applications in food, functional foods, and bioactive delivery: A review[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2021, 20(2): 1280-1306.
- [35] Lu Z, Su J, Li Z, *et al.* Hyaluronic acid-coated, prodrug-based nanostructured lipid carriers for enhanced pancreatic cancer therapy[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(1): 160-170.
- [36] Luo C, Sun J, Sun B J, *et al.* Prodrug-based nanoparticulate drug delivery strategies for cancer therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(11): 556-566.
- [37] Mahira S, Kommineni N, Husain G M, *et al.* Cabazitaxel and silibinin co-encapsulated cationic liposomes for CD44 targeted delivery: a new insight into nanomedicine based combinational chemotherapy for prostate cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 803-817.
- [38] Rana P, Rajesh S. Prostate cancer chemoprevention by silibinin: bench to bedside[J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(6): 436-442.
- [39] Zhao C Y, Cheng R, Yang Z, *et al.* Nanotechnology for cancer therapy based on chemotherapy[J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 826.
- [40] Kabary D M, Helmy M W, Elkhodairy K A, *et al.* Hyaluronate/lactoferrin layer-by-layer-coated lipid nanocarriers for targeted co-delivery of rapamycin and berberine to lung carcinoma[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169: 183-194.
- [41] Guo N, Yan A, Gao X, *et al.* Berberine sensitizes rapamycin-mediated human hepatoma cell death *in vitro*[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 3132-3138.
- [42] Sabra S, Abdelmoneem M. Self-assembled nanocarriers based on amphiphilic natural polymers for anti-cancer drug delivery applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(35): 5213-5229.
- [43] Li Z, Zhang Y T, Zhu C Y, *et al.* Folic acid modified lipid-bilayer coated mesoporous silica nanoparticles co-loading paclitaxel and tanshinone II_A for the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119576.
- [44] Zhang K J, Li J, Meng W T, *et al.* Tanshinone II_A inhibits acute promyelocytic leukemia cell proliferation and induces their apoptosis *in vivo*[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 56(1): 46-52.
- [45] Watermann A, Brieger J. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, 7(7): 189.
- [46] Wan N W S, Kamari A, Koay Y J. Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) on chitosan and chitosan/PVA beads[J]. *Int J Biol Macromol*, 2004, 34(3): 155-161.
- [47] Liu L, Qi X J, Zhong Z K, *et al.* Nanomedicine-based combination of gambogic acid and retinoic acid chloroalcalone for enhanced anticancer efficacy in osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 79-84.
- [48] Wang J X, Ma Q H, You Q D, *et al.* Studies on chemical modification and biology of a natural product, gambogic acid (II): synthesis and bioevaluation of gambogelic acid and its derivatives from gambogic acid as antitumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 4343-4353.
- [49] Zhang X Q, Li L H, Liu Q, *et al.* Co-delivery of rose bengal and doxorubicin nanoparticles for combination photodynamic and chemo-therapy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 184-195.
- [50] Stanicki D, Vangizagem T, Ternad I, *et al.* An update on the applications and characteristics of magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(3): 321-335.
- [51] Wang K P, Hu H P, Zhang Q, *et al.* Synthesis, purification, and anticancer effect of magnetic Fe₃O₄-loaded poly (lactic-co-glycolic) nanoparticles of the natural drug tetrandrine[J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(4): 356-370.
- [52] Liu C X, Lv L, Guo W, *et al.* Self-nanoemulsifying drug delivery system of tetrandrine for improved bioavailability: physicochemical characterization and pharmacokinetic study[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6763057.
- [53] Hwang D, Ramsey J D, Kabanov A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 80-118.
- [54] 许智谦, 颜可昕, 杨承英杰, 等. 肿瘤微环境响应聚合物

- 胶束在肿瘤诊疗中的应用[J]. 科学通报, 2023, 68(36): 4968-4981.
- [55] Han N N, Li X, Tao L, et al. Doxorubicin and rhein loaded nanomicelles attenuates multidrug resistance in human ovarian cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1): 178-185.
- [56] Du Q, Bian X L, Xu X L, et al. Role of mitochondrial permeability transition in human hepatocellular carcinoma Hep-G2 cell death induced by rhein[J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 68-73.
- [57] Stephan C, Schlawne C, Grass S, et al. Artificial oxygen carriers based on perfluorodecalin-filled poly (*n*-butylcyanoacrylate) nanocapsules[J]. *J Microencapsul*, 2014, 31: 284-292.
- [58] Guo X, Zhao Z Y, Chen D W, et al. Co-delivery of resveratrol and docetaxel via polymeric micelles to improve the treatment of drug-resistant tumors[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(1): 78-85.
- [59] Wu L, Leng D L, Cun D M, et al. Advances in combination therapy of lung cancer: Rationales, delivery technologies and dosage regimens[J]. *J Control Release*, 2017, 260: 78-91.
- [60] 冒玉娟, 郑 义, 朱青青, 等. 纳米混悬液的研究进展[J]. 山东化工, 2022, 51(14): 94-96.
- [61] Sahu B P, Hazarika H, Bharadwaj R, et al. Curcumin-docetaxel co-loaded nanosuspension for enhanced anti-breast cancer activity[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1065-1074.
- [62] Neerati P, Sudhakar Y, Kanwar J. Curcumin regulates colon cancer by inhibiting glycoprotein in *in-situ* cancerous colon perfusion rat model[J]. *J Cancer Sci Ther*, 2013, 5: 313-319.
- [63] Mvller R H, Keck C M. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 62: 3-16.
- [64] 吴 敏, 吴梦莹, 阿旺吉米, 等. 不同纳米药物载体临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(16): 128-131.
- [65] 赵云龙, 赵梦洁, 王华华, 等. 共载吡喹啉与榄香烯纳米乳原位凝胶的制备、表征及其对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(10): 2689-2698.
- [66] Dong Y F, Xia P, Xu X L, et al. Targeted delivery of organic small-molecule photothermal materials with engineered extracellular vesicles for imaging-guided tumor photothermal therapy[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 442.
- [67] Song B H, Wu S Y, Li W P, et al. Folate modified long circulating nano-emulsion as a promising approach for improving the efficiency of chemotherapy drugs in cancer treatment[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(12): 242.

中药干预经前烦躁障碍症下丘脑-垂体-卵巢轴激素研究进展

杨 洁¹, 张 震^{1,2,3*}, 程 茗¹, 蒋召书¹, 罗振亮¹, 杜春雨³

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410012; 3. 秦皇岛市山海关药业有限责任公司, 河北 秦皇岛 066200)

摘要: 经前烦躁障碍症是经前期综合征的严重类型, 其发病机制复杂且目前尚未明确。现有研究表明, 下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴相关激素, 如促性腺激素释放激素能诱导垂体前叶释放黄体生成素、促卵泡激素、促进雌激素、孕酮等激素, 在经前期烦躁障碍的发病机制及治疗中均发挥重要作用。多项临床和动物实验研究发现, 中药复方能够有效调节 HPO 轴功能, 改善神经内分泌紊乱, 从而达到缓解经前期烦躁障碍症状的效果。本文系统梳理了 HPO 轴激素与经前期烦躁障碍发病机制, 结果显示, 卵巢激素水平的急剧变化、 γ -氨基丁酸 A 受体对四氢孕酮的波动敏感性会诱发经前期烦躁障碍; 综述了激素和抗激素治疗及中药复方、中药药对、单味药干预 HPO 轴激素的研究进展, 以期为经前期烦躁障碍激素类药物的治疗提供新思路。

关键词: 中药; 经前烦躁障碍症; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 激素; γ -氨基丁酸; 四氢孕酮

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2970-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.022

收稿日期: 2025-04-25

基金项目: 国家自然科学基金 (82160920, 82360951); 中国博士后科学基金资助项目 (2022M711733); 贵州省博士后择优资助项目 (B2022003040); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2024-011); 贵州省研究生教育创新计划项目 (2024YJSKYJJ377); 贵州中医药大学学术新苗项目 (贵科合学术新苗 [2023] -51 号)

作者简介: 杨 洁 (1999—), 女, 硕士生, 从事中医情志病防治研究。E-mail: 1298496873.com

* **通信作者:** 张 震 (1987—), 男, 博士, 副教授, 从事中医情志病防治研究。E-mail: gzzyy_zz@163.com