

抗肿瘤中药纳米给药系统的研究进展*

陈云艳^{1,2,3}, 瞿鼎^{1,2}, 郭梦斐^{1,2}, 秦越^{1,2}, 陈彦^{1,2**}

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 南京 210028; 2. 江苏省中医药研究院 中药组分与微生态研究中心 南京 210028; 3. 皖南医学院 芜湖 241002)

摘要: 纳米给药系统是靶向递送抗肿瘤药物的理想载体,它可以极大地提高抗肿瘤药物的治疗效果,明显减轻系统毒性,在替代传统化疗方面极具应用前景。在中医药理论指导下,抗肿瘤中药有着许多化疗药物难以比拟的多组分协同优势。但是,受制于难溶性成分的吸收障碍以及体内的无选择性分布,抗肿瘤中药的治疗效果还有很大的提升空间。近年来,通过对纳米给药系统和中药多组分在抗肿瘤领域优势的有机整合,多种中药纳米给药系统见于报道:在改善药物的生物利用度,提高药物的靶向能力,增加药物体内外稳定性,智能调节组分释放以及增效减毒方面优势显著,大量的研究实例丰富了中药制剂现代化的研究策略,也为今后的临床应用提供了大量的科研数据,本文以靶向策略方式为切入点,综述了近年来中药纳米给药系统的研究进展。

关键词: 中药 纳米给药系统 抗肿瘤治疗

doi: 10.11842/wst.2018.03.016

中图分类号: R91

文献标识码: A

WHO发布的一份全世界癌症统计报告显示:2014年,全世界癌症病例总数呈现持续上升趋势,全球卫生医疗负担快速增加^[1]。目前恶性肿瘤的治疗策略主要为化疗、放疗、手术切除为主,其中80%以上的肿瘤患者都要经过化疗,因此化学药物治疗手段尤为关键。众所周知的是,许多化疗药物由于在体内无选择性分布,绝大部分化疗药物不能够真正到达肿瘤组织,这也是化疗药物常引起全身毒副作用的主要原因。“魔法子弹(Magic bullet)”的概念是由德国著名的细菌学家Paul Ehrlich于19世纪末正式提出^[2],这是药物靶向传递概念的先驱,该类药物的优势可精准定位体内病灶部位,在发挥治疗作用同时减少正常组织的损伤。

自上世纪后期,肿瘤生理学、药理学、药剂学等学科的发展以及相关交叉学科不断发展,我们逐渐解开

了肿瘤的血管异常、淋巴功能缺失、胶原增多等各种谜团,并创造性地通过肿瘤的一些生理学特性,构建了一系列具有纳米尺寸的药物传输系统,在理论和实验基础上证实了实体肿瘤渗透及滞留增强效应(EPR)的存在^[3]。一时间,纳米药物递送系统成为肿瘤靶向药物递送领域的研究热点。

纳米给药系统通常是指粒径1-1 000 nm的分散体系,根据组装方式和结构的不同,可以分为以下几类:脂质体、胶束、微乳、纳米粒、纳米脂质结构载体、无机纳米粒等。这些纳米载体均能够显著包埋难溶性药物,提高药物的生物利用度,延长体循环时间,同时促进细胞对于药物的摄取,可以实现对化疗药物的增效减毒作用。经过数十年的努力,现阶段已有诸如力扑素(紫杉醇脂质体)、阿霉素长循环脂质体、紫杉醇白蛋白纳米粒等多种纳米制剂进入临床应用^[4]。然而,目前的纳米制剂多基于单一成分的化疗药物构建,尚无中药纳米制剂用于临床的报道。

收稿日期:2018-02-13

修回日期:2018-03-11

* 国家自然科学基金委面上基金项目(81673606):基于粒径程序化调控策略构建的抗肿瘤中药脂质微乳复合系统及其瘤内聚集渗透研究,负责人:陈彦;江苏省中医药局重点科技项目(ZD201509):中药活性多糖在口服抗肿瘤微乳构建中的作用及机制探讨;负责人:陈彦。国家自然科学基金青年项目(81503264):微环境调控协同层次化“靶向-释药”策略促中药脂质体肿瘤深层递送研究,负责人:瞿鼎;江苏省医学青年重点人才(QNRC2016631),基于肿瘤微环境调控释放策略构建的中药脂质复合系统逆转肿瘤多药耐药研究,负责人:瞿鼎。

** 通讯作者:陈彦,教授,博士生导师,主要研究方向:中药新型给药系统。

在中医药理论指导下,抗肿瘤中药有着许多化疗药物难以比拟的多组分协同优势。但是,受制于难溶性成分的吸收障碍以及体内的无选择性分布,抗肿瘤中药的治疗效果还有很大的提升空间。此外,抗肿瘤中药多组分纳米制剂也还面临着化疗药物纳米化时所未遭遇的难题,譬如多组分共载、组分间协同递送、药效物质基础探究等。本文以靶向方式的不同,将纳米制剂分为被动靶向、主动靶向、混合靶向、仿生型靶向几大类,结合近年来纳米技术在中药抗肿瘤领域的研究实例,综述抗肿瘤中药纳米制剂的研究进展、面临的发展瓶颈,并对发展现状提出见解。

1 被动靶向型中药纳米给药系统

1.1 脂质体

脂质体是由磷脂和胆固醇在水中形成的具有生物膜双分子层结构的囊泡。脂质体具有较大亲水性内腔和疏水性双层膜,其最大的优势是能够同时包载水溶性和脂溶性药物。此外,脂质体还能够通过阳离子脂质材料的修饰,改变表面电位,因此还是一种可靠的基因药物载体。同时,为降低脂质体的免疫原性,还可以进行聚乙二醇类脂质修饰^[5]。较强的药物搭载能力、功能拓展性和体内安全性使得脂质体成为最具转化前景的纳米剂型。

抗肿瘤中药成分繁多,各成分间的水溶性差异大,脂质体包埋技术成为这些成分纳米化的优选平台。文献报道的黄芪多糖、虫草多糖、香菇多糖、淫羊藿多糖等制备成脂质体后稳定性和抗肿瘤活性均出现显著性改善^[6-9]。此外,灯盏花素(Brevi-scipine)是近年来抗肿瘤活性成分的研究的热点,其传统剂型包括有颗粒剂、注射剂、片剂,但是这些传统剂型中的主成分的溶出度和生物利用度均较低。有文献报道了^[10]采用薄膜分散法制备将灯盏花素的脂质体,其生物利用度明显优于口服和普通的静脉注射剂,并具有了长循环和脑靶向的优势。雷公藤红素(Celastrol)具有较高的抗癌活性,但是其溶解性较差,诸多研究均止步于体外阶段。Joy等^[11]评价了雷公藤红素脂质体在前列腺癌中的抗癌功效,评估了雷公藤红素脂质体与游离药物是否具有相似的抗癌功效,结果表明,雷公藤红素脂质体可以降低前列腺癌细胞的活力,同时减少对毒性增溶剂的使用。

1.2 纳米粒

纳米粒是指一类由特定的高分子载体为赋形剂,

难溶性药物高度分散于材料中,通过溶剂挥发、透析等方法形成的球状固体分散体。依据来源可分为天然及合成两类。常用的天然来源的材料包括:白蛋白、肝素、明胶、右旋糖酐、壳聚糖等;而合成的高分子材料种类更多,常见的有:聚乙二醇(PEG)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚己酸内酯(PCL)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、聚天冬氨酸(PAA)等,其中PEG最为常用。根据载体组成的不同又可分为固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles)、纳米脂质结构载体(Nano-lipid structure carrier)、树状纳米粒等(Dendritic nanoparticles)。

近年来有诸多中药单体成分被组装成各种类型的纳米粒,这些中药纳米给药系统在体内外均表现出明显的增效减毒优势。譬如,溶解性差、口服生物利用度低的白藜芦醇被制备成固体脂质纳米粒后,对肝癌(H22瘤体)模型小鼠抑瘤作用明显增强,小鼠生存时间明显延长,系统毒性显著降低,可能与提高了白藜芦醇的生物利用度和病灶部位的靶向性有关^[12]。Li^[13]等制备了雷公藤红素纳米粒(CNPs),通过改善雷公藤红素的亲水性,提高视网膜母细胞瘤的治疗作用。研究表明,CNPs克服了雷公藤红素裸药的脂溶性较大等缺陷,在体外能够通过诱导小鼠视网膜母细胞瘤细胞(SO-Rb50)凋亡抑制小鼠异种移植模型中成视网膜细胞瘤的生长,其机制可能与增加的Bax/Bcl-2比率和NF- κ B的抑制相关,体内药效学实验同时证明了雷公藤红素纳米粒有较好的抗视网膜细胞瘤的作用,这些优势的出现均与纳米剂型在体内外的摄取、靶向性等提高有关。

Yuan^[14]等制备了细胞穿膜肽包埋的雷公藤红素纳米结构脂质载体(CT-NLC),改善了雷公藤红素的亲水性,与雷公藤红素游离药物以及雷公藤红素纳米结构脂质载体(T-NLC)相比较,CT-NLC组显示出较高的抗前列腺肿瘤细胞(PC-3)活性。

Boridy^[15]等制备了雷公藤红素树枝状纳米粒,解决了雷公藤红素的溶解度较差的问题,研究了雷公藤红素枝状纳米粒对细胞存活率、NO调节、IL-6、TNF- α 的释放和蛋白激酶和NF- κ B的活化作用。结果显示,雷公藤红素制备成树枝状纳米粒后,溶解度与水中相比提高了12倍,同时还提高了雷公藤红素对中枢神经系统炎症的抑制作用。

1.3 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水性介质中

自发形成的一种粒径通常小于 100 nm 的核壳结构,其作为一种多功能纳米技术在难溶性药物的递送研究中获得了巨大的关注^[16-18],是目前研究中较为热门的药物传递系统。

Li^[9]等以高分子材料普朗尼克 P105 作为载体,采用薄膜法制备雷公藤甲素胶束,显著提高了雷公藤甲素在水相的溶解度,并且凭借其表面巨大的 PEG 刷状结构,有效地阻止药物被血液循环中的网状内皮系统 (RES) 系统摄取,使血药浓度在一定时间内都维持在较高的水平。与注射用雷公藤甲素溶液相比,雷公藤甲素胶束体内生物利用度提高了 4.7 倍,肝、肾等器官中药物的浓度降低,而靶器官卵巢中的浓度显著提高,实验结果说明胶束具有一定的被动靶向作用,这种效应与胶束在肿瘤部位通透及滞留增强 (EPR) 效应有关。

聚合物胶束可以提高药物溶解度,延长半衰期,同时在肿瘤部位可以选择性聚集,具有降低毒性等独特优点^[20]。近年来,随着对聚合物胶束研究的深入,很多产品已进入临床试验阶段,但具有中药特色的聚合物胶束大多止步于实验室阶段,主要原因是受制于包埋药物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,中药治疗效价不高,纳米化改造成本过高等因素。

1.4 微乳

微乳是由油相、水相、表面活性剂、助表面活性剂形成的一种热力学稳定的分散体系,分为水包油型、油包水型以及双连续相型微乳。将难溶性抗肿瘤药物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。本课题组^[21]采用薏苡仁油为油相,聚氧乙烯蓖麻油 RH40 和 PEG400 作为表面活性剂和助表面活性剂,制备了一系列的口服微乳载药系统,该研究中将薏苡仁油以及依托泊苷作用于人肺癌 (A549) 细胞并诱导细胞凋亡,结果显示,含有 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 依托泊苷的微乳诱导细胞凋亡的能力分别为载依托泊苷的微乳及游离药物的 3.3 倍和 3.5 倍。此外,我们潜心挖掘临床验方“灵慧方”的科学内涵,构建了以薏苡仁油为油相,灵芝三萜为包埋药物,薏苡仁多糖和灵芝多糖为类表面活性剂的“灵慧方多组分微乳”^[22]。该系统显著提高了难溶性成分薏苡仁油和灵芝三萜的水中溶解性,大幅提高了口服生物利用度,在治疗荷肺癌裸鼠模型中,表现出比传统“灵慧方”更强大的抑瘤效率和更可靠的安全性。依托这些前期研究成果,我们逐渐意识

到中药许多抗肿瘤组分不仅具备很好的抗肿瘤效果,在物化性质上也有独特之处:一些皂苷、多糖具有很好的表面活性剂样作用,某些油类药物可以作为油相辅料。由此,近年来我们还提出“药辅合一”的设计理念,即遴选一批既具有抗肿瘤活性,又有辅料性质的中药组分,以药物直接构建递药系统的方式替代传统的以辅料为主的制剂构建模式。以“薏苡仁油-人参皂苷-依托泊苷”微乳、“薏苡仁油-薏苡仁多糖-雷公藤红素”微乳、“薏苡仁油-枸杞多糖”微乳等为代表的一批中药多组分微乳在治疗小鼠肝癌、肺癌、乳腺癌、耐药型乳腺癌等疾病中表现出令人振奋的结果^[23]。这些多组分协同治疗的策略为多种肿瘤的治疗提供了一条新思路,也为临床的用药方案带来了新的选择。

2 主动靶向型中药纳米给药系统

2.1 受体介导的纳米给药系统

2.1.1 透明质酸介导的主动靶向载体材料

透明质酸 (HA) 又名玻尿酸,广泛存在于皮肤及组织中的酸性黏多糖,具有高黏弹性、可降解性及良好的生物相容性,在机体内具有出多种生理功能,如润滑关节,调节蛋白质及水电解质扩散及运转,同时具有促进创伤愈合及保湿等作用^[24,25]。

人体内有多种透明质酸的受体,如 CD44 受体、透明质酸介导能动性受体 (RHAMM)、透明质酸内吞受体 (HARE) 等,其中 CD44 研究最为广泛,与肿瘤密切相关,在肿瘤的发生、发展中起到重要作用^[26]。研究者尝试在透明质酸骨架结构上引入不同的疏水基团得到多种具有自组装能力的透明质酸纳米胶束,将其作为抗肿瘤药靶向递送载体。有研究^[27-30]表明,通过透明质酸对纳米载体的修饰,药物在肿瘤细胞内的富集明显上升,抗肿瘤效果显著提高。

姜黄素是中药姜黄中的一种抗肿瘤成分,然而由于其溶解度低,生物利用度差,限制了临床应用。把姜黄素包埋在聚合物中形成可溶解分散的透明质酸修饰的纳米姜黄素^[31],在胰腺癌细胞中可完全发挥姜黄素的活性,包括诱导凋亡,阻断 NF- κ B 活性,前炎症因子表达减少,扩大了临床应用领域。

2.1.2 蛋白介导的主动靶向载体材料

抗体、生长因子、转铁蛋白 (Transferrin, Tf) 和乳铁蛋白 (Lactoferrin, Lf) 这些不同类型的蛋白现均被广泛用于修饰的纳米载体材料中,作为一种主动靶向的组分。转铁蛋白又称运铁蛋白,是一种重要的单链非血

红素结合铁的 β 球蛋白,可以靶向于恶性肿瘤细胞或血脑屏障内皮细胞表面过度表达的转铁蛋白受体,具有一定的肿瘤精准定位功能。

Mulik^[32]等制备了转铁蛋白介导的姜黄素固体脂质纳米粒,实验结果表明Tf-C-SLN增强了姜黄素抑制乳腺癌细胞(MCF-7)活性的能力。Sahoo^[33]等采用转铁蛋白制备成NPs-Tf纳米粒,然后将紫杉醇(Taxol, Tx)搭载在NPs-Tf的表面制备了Tx-NPs-Tf,采用人前列腺癌细胞和前列腺大鼠模型来检测Tx-NPs-Tf的抗癌活性,Tx-NPs-Tf纳米粒的IC₅₀降低了5倍。

2.1.3 小分子介导的主动靶向载体材料

叶酸(FA)、生物素(Biotin)等小分子物质具有无毒、价廉、易修饰、无免疫原性的特点,在肿瘤化疗作为一种常用的靶向配体,叶酸在靶向载体系统中应用尤为广泛。

有文献报道^[34]将叶酸修饰于紫杉醇的PLGA纳米粒表面,药物在肿瘤部位的蓄积显著增强并表现出最优的抗肿瘤活性。Wang等^[35]合成了新的壳聚糖衍生物半乳糖基化壳聚糖(GC),利用离子交联法制备了半乳糖去甲斑蝥素纳米粒,并评价了半乳糖去甲斑蝥素纳米粒对肝癌细胞系SMMC-7721和HepG2的体外细胞摄取和细胞毒性,实验结果表明该纳米粒子对肝癌细胞具有特异的靶向性,在小鼠体内的抑瘤效果更好。

3 物理化学靶向型中药纳米给药系统

物理化学靶向是指将pH敏感、热敏、磁性、超声波响应、红外线响应、电磁波响应等材料结合到纳米粒表面使纳米粒能响应体内外各种刺激(如pH、温度、外加磁场、超声波、红外线、电磁辐射),使药物直接定位于靶区。其中pH敏感型以及温度敏感型是目前研究较广、成果较多、成果转化较易的一种靶向策略。下文将对具体的靶向策略进行分类综述。

3.1 pH敏感型纳米给药系统

pH敏感聚合物胶束以其粒径小、载药量高、可控释药等优势近年来受到广泛关注。对于口服给药途径来说,药物需要经过强酸性的胃部环境(pH 1.3-2.5)到达中性至弱碱性的肠道环境中(pH 5.1-7.8),利用pH变化规律,可以合理设计pH敏感性聚合物胶束包载药物,形成合适的纳米给药系统。对于静脉给药途径来说,血液和组织为中性至弱碱性的环境(pH 7.23),而肿瘤组织成弱酸性环境(pH约6.0-7.0)^[36],针对肿瘤微环境的特殊性可利用pH敏感聚合物胶束达到将抗肿

瘤药物靶向递送至肿瘤组织后得以释放。

Tang等^[37]采用双pH敏感胶束(DPM)包载紫杉醇(PTX),DPM具有pH敏感核心,在酸性条件下可裂解成阴离子壳和聚乙二醇(PEG)。药物在肿瘤组织的弱酸性环境中,可以去除阴离子壳,体现为更有效的细胞摄取。同时,pH敏感性核心赋予DPM在内切/溶酶体中快速的药物释放性质。对肿瘤生长和肺转移的抑制率分别达到77.7%和88.3%,未见明显毒性。实验结果表明,DPM有望用于有效治疗转移性乳腺癌。

3.2 温度敏感型纳米给药系统

肿瘤组织的微环境存在着局部温度较高的特点,触发式释药方式主要是利用外源性的加热、超声或激光刺激等因素,借助于肿瘤组织微环境的特点可以合理设计合适的温度敏感性聚合物胶束包载药物,达到更好的治疗效果。

有文献报道^[38]以采用姜黄素为主药、泊洛沙姆407作为基质,制备得到了姜黄素温敏凝胶,采用小鼠腹水型肝癌高淋巴道转移细胞株(HCA-F)制备小鼠肝癌实体瘤模型。通过瘤内注射姜黄素温敏凝胶的方式给药,观测了小鼠肿瘤的生长情况。实验结果表明给予姜黄素温敏凝胶的实验组,小鼠肿瘤体积增长程度显著减小同时肿瘤质量明显减轻,抑瘤率最终达到了54.87%。

4 仿生型中药纳米给药系统

仿生型药物递送系统以天然微粒载体为基础,具有良好的靶向性和低免疫原性,是近年来兴起的一种极具发展潜力的药物递送系统。目前研究热点主要集中在哺乳动物细胞(红细胞)、内源性蛋白、外泌体相关方向的一系列靶向策略。下面将对具体的靶向策略进行重点分类综述。

4.1 哺乳动物细胞的纳米给药系统

近年来的研究表明,将人体红细胞膜包覆于纳米粒的外部即可使纳米粒表面携带内源性细胞膜相应蛋白的目的,从而伪装成内源性的物质,达到有效延长血液循环时间的目的^[39]。另有文献报道,采用血小板膜包裹的PLGA纳米粒可以有效逃避免疫系统的清除,在体内实现长循环的基础上还能发挥血小板的自然属性治疗细菌感染以及修复受损血管^[40]。此类纳米粒表面表达了肿瘤细胞膜的抗原,在激活机体的免疫系统杀死肿瘤细胞的同时,也可以将药物靶向传递至与之具有同源性的肿瘤细胞中以达到更好的治疗效果^[41]。

4.2 内源性蛋白的纳米给药系统

脂蛋白是人体中天然的脂质运送载体,具有良好的体内生物相容性与安全性,同时具有天然的生物靶向性。目前的研究主要集中在以低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白和高胆固醇脂质剂(LDE)及他们的重组修饰产物。HDL具有逆转胆固醇转运,保护心血管的功能,同时可以抗炎、抗氧化^[42]。HDL受体—清道夫受体(Scavenger receptor type B1 receptor)介导的通路能有效将药物转运至细胞质,拟HDL纳米载体能有效与HDL受体—清道夫受体结合,通过脂筏/小窝体通路将所运载的药物直接转运至细胞质^[43]。近年来基于HDL的研究众多^[44-50],这些研究均表明基于HDL构建纳米给药系统可以取得良好的效果。Yang^[51]等和Zheng^[52]等分别通过实验验证了基于HDL及HDL受体—清道夫受体通路构建纳米给药系统适合抗肿瘤药物的研究。Liu等^[53]采用新型抗肿瘤中药活性成分藤黄酸(GA)制备得到rHDL/GA纳米复合物,有效改善藤黄酸(GA)在水中的溶解度,并表现出了较强的体外细胞毒性。

LDL是在血浆中含量最高的脂蛋白,具有天然的肿瘤靶向性,例如结肠癌细胞、肾上腺癌细胞、白血病细胞上均有LDL受体表达的增加。Khumsupan^[54]等采用E.coli表达分离并纯化了具有N-残基末端的apoE3,采用二肉豆蔻酰磷脂胆碱(DMPC)制备了载姜黄素的重组HDL,载体能与LDL受体有效结合。Huntosova等^[55]采用葡聚糖(Dextran)制备了包载了金丝桃素(Hyp)的LDL纳米粒,有效降低了Hyp进入体内后与血液中其他蛋白质结合,并经过LDL受体(LDLR)通路介导脑胶质瘤细胞U87对LDL纳米粒的内吞作用,完成Hyp的胞内的递送。

LDE的组成与LDL的脂类部分相似,LDE载体外部本身并不包覆蛋白,但是进入血液循环后可以从血液中的脂蛋白上获得apoE,由于LDL受体可以识别apoE,因此LDE可以通过LDL受体介导的细胞内吞途径被特异性的摄取。Kretzer^[56]等和Kong^[57]等通过研究证实高胆固醇脂质剂同样是构建纳米给药系统的优良载体。

4.3 外泌体相关的纳米给药系统

外泌体含有多种特异性蛋白,这些蛋白可以作为不同细胞表面受体的配体,结合到靶细胞的表面,从而在不同细胞间传递信号,发挥介导细胞间信息的功

能。将药物载入外泌体用来构建纳米给药系统,可以获得生物靶向性。

Sun^[58]等将姜黄素载入EL-4衍生的外泌体构建纳米给药系统,通过实验验证其抗肿瘤活性增强。Samir^[59]等将含有姜黄素的外泌体经口服或者腹腔注射的方式给药,实验结果表明含有姜黄素的外泌体在增加姜黄素的抗感染活性的同时,还可以同时用于注射内毒素小鼠引起的感染性休克的抢救。

5 结语与讨论

得益于高分子化学的不断发展,药剂学、药理学、物理化学等学科的不断交叉融合,纳米给药系统近年来发展势头十分迅猛,国内外均有一定数量的纳米制剂进入临床应用。但是,中药纳米制剂的发展整体滞后,无论从剂型的功能化、实用化均处于起步阶段。更值得注意的是,包埋的抗肿瘤药物多属于中药单体,造成了既比不上西药纳米制剂的抗肿瘤效果,也体现不了中药抗肿瘤特色的尴尬局面。而多组分中药纳米给药系统的研究亦面临着种种困难:多组分共载技术是否可靠、多组分的物质基础是否明晰、多组分的组合方式是否科学、多组分的体内命运如何追踪和预测等。我们基于本课题组和国内外已取得的研究成果提出3点见解:1、坚持学科交叉发展,善于挖掘和理解经典古方的科学内涵,从药物分析手段入手结合药效学阐明多组分的物质基础,借助药剂学的构建手段开发适合中药多组分的纳米剂型,同时积极跟踪植物化学领域的最新成果,寻找高效价的中药成分/组分,集众家之所长,发展具有中医药特色的纳米新剂型;2、坚持中医药理论的指导,摒弃一味模仿西药纳米制剂的研发策略,积极探索传统理论中的“归经”、“君臣佐使”、“药对”等理论的科学内涵,这将有助于我们开发出真正意义上的中药多组分纳米给药系统;3、要有可医学转化为导向的意识,在项目设计之初就需紧跟临床的需求,使制剂最终能够转化成产品,服务于临床,这也是我们中药制剂工作者所追求的最终目标。

纳米技术在中药中的运用,对于中医药国际化是一种契机,利用新型纳米制剂技术必然是中药未来发展的重要方向,我们应该站在中医药理论与实践和西药纳米药剂学两个巨人的肩膀上,不断解放思想,开拓研究思路,为中药纳米给药系统的发展不断添砖加瓦。

参考文献

- 1 WHO. Globocan 2014, IARC[OL]. <http://globocan. irac>
- 2 Datta N R, Krishnan S, Speiser D E, *et al.* Magnetic nanoparticle-induced hyperthermia with appropriate payloads: Paul Ehrlich's "magic (nano)bullet" for cancer theranostics?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 217-227.
- 3 Danquah M K, Zhang X A, Manado R I. Extravasation of polymeric nanomedicines across tumor vasculature. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63 (8): 623-639.
- 4 Slingerland M, Guchelaar H J, Gelderblom H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road. *Drug Discov Today*, 2012, 17(3-4): 160-166.
- 5 Slingerland M, Chelaarh J, Gelderblom H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road. *Drug Discov Today*, 2012, 7 (3-4): 160-166.
- 6 杨志杰, 李秀丽. 中医药诱导细胞凋亡治疗恶性肿瘤的研究进展. *中医学报*, 2013, 28(1): 18-20.
- 7 侯秀娟. 补阳还五汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛临床研究. *中医学报*, 2013, 28(3): 405-406.
- 8 蒋立峰, 刘怀民. 当归补血汤防治肿瘤化疗后骨髓抑制临床观察. *中医学报*, 2013, 28(4): 475-477.
- 9 芦晓帆, 李亚, 张伟宇, 等. 中医药治疗耐药细菌性肺部感染的研究述评. *中医学报*, 2013, 23(8): 1120-1123.
- 10 Lv W J, Guo J, Li J, *et al.* Distribution of liposomal breviscapine in brain following intravenous injection in rats. *Int J Pharm*, 2005, 306(1-2): 99-106.
- 11 Wolfram J, Suri K, Huang Y, *et al.* Evaluation of anticancer activity of celastrol liposomes in prostate cancer cells. *Journal of Microencapsul*, 2014, 31(5): 501-507.
- 12 熊清平, 张强华, 徐燕萍. 白藜芦醇固体脂质纳米粒抑制小鼠移植性肿瘤H22的研究. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(2): 153-155.
- 13 Li Z R, Wu X H, Li J, *et al.* Antitumor activity of celastrol nanoparticles in a xenograft retinoblastoma tumor model. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7 (default): 2389-2398.
- 14 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. *Int J Nanomedicine*. 2013, 8: 4339-4350.
- 15 Boridy S, Soliman G M, Maysinger D. Modulation of inflammatory signaling and cytokine release from microglia by celastrol incorporated into dendrimer nanocarriers. *Nanomedicine*, 2012, 7(8): 1149-1165.
- 16 Riess G. Micellization of block copolymers. *Progress Polymer Sci*, 2003, 28: 1107-1170.
- 17 Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. *Int J Pharm*, 2013, 453(1): 198-214.
- 18 Oerlemans C, Bult W, Bos M, *et al.* Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharm Res*, 2010, 27 (12): 2569-2589.
- 19 Li H, Wen X S, Di W. In vitro and in vivo evaluation of triptolide-loaded pluronic P105 polymer micelles. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62 (7): 340-344.
- 20 Sutton D, Nasongkla N, Blanco E, *et al.* Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery. *Pharma Res*, 2007, 24(6): 1029-1046.
- 21 Qu D, Ma Y, Sun W, *et al.* Microemulsion-based synergistic dualdrug codelivery system for enhanced apoptosis of tumor cells. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 1173-1187.
- 22 Qu D, He J, Liu C, *et al.* Triterpene-loaded microemulsion using Coix lacryma-jobi seed extract as oil phase for enhanced antitumor efficacy: preparation and in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*, 2014(9): 109-119.
- 23 Qu D, Sun W, Liu M, *et al.* Bitargeted microemulsions based on coix seed ingredients for enhanced hepatic tumor delivery and synergistic therapy. *Int J Pharm*, 2016(1-2): 90-101.
- 24 Sun D M, Zhuang X Y, Xiang X Y, *et al.* Exosomes are endogenous nanoparticles that can deliver biological information between cells. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3): 342-347.
- 25 Zhang H B. Diatom silica microparticles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9210-9219.
- 26 Hu C M, Fang R H, Copp J, *et al.* A biomimetic nanosponge that absorb spore-forming toxins. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8 (5): 336-340.
- 27 Dufay W A, Hillaireau H, Nascimento T L, *et al.* Hyaluronic acid-bearing lipoplexes: physico-chemical characterization and in vitro targeting of the CD44 receptor. *J Controlled Release*, 2012, 162(3): 545-552.
- 28 Yang X Y, Li Y X, Li M, *et al.* Hyaluronic acid-coated nanostructured lipid carriers for targeting paclitaxel to cancer. *Cancer Lett*, 2013, 334 (2): 338-345.
- 29 Kim E J, Cho H J, Park D, *et al.* Antifibrotic Effect of MMP13-encoding Plasmid DNA Delivered Using Polyethylenimine Shielded with Hyaluronic acid. *Mol Ther*, 2011, 19(2): 355-361.
- 30 Lee M Y, Yang J A, Jung H S, *et al.* Hyaluronic acid-gold nanoparticle/interferon a complex for targeted treatment of hepatitis C virus infection. *ACS Nano*, 2012, 6(11): 9522-9531.
- 31 Bisht S, Feldmann G, Soni S, *et al.* Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnol*, 2007, 5(1): 3.
- 32 Mulik R S, Monkkone J, Juvonen R O, *et al.* Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: Enhanced in vitro anticancer activity by induction of apoptosis. *Int J Pharm*, 2010, 398(1-2): 190-203.
- 33 Sahoo S K, Ma W, Labhasetwar V. Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer.

- Int J Cancer*, 2004, 112(2): 335–340.
- 34 Kim S, Kim J Y, Huh K M, *et al.* Hydrotropic polymer micelles containing acrylic acid moieties for oral delivery of paclitaxel. *J Control Release*, 2008, 132(3): 222–229.
 - 35 Qin W, Meda M, Liang Z h, *et al.* Norcantharidin- associated galactosylated chitosan nanoparticles for hepatocyte- targeted delivery. *Nanomed-Nanotechno*, 2010, 6(2): 371.
 - 36 Cardone R A, Casavola V, Reshkin S J. The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(10): 786–795.
 - 37 Shan T, Meng Q, Sun H, *et al.* Dual pH-Sensitive Micelles with Charge-Switch for Controlling Cellular Uptake and Drug Release to Treat Metastatic Breast Cancer[J]. *Biomaterials*, 2016, 114(1): 44–53.
 - 38 高萌, 蒋妮, 徐红. 注射用姜黄素温敏凝胶体内外抗肿瘤实验研究. *中国药房*, 2014, 25(7): 605.
 - 39 Liu S, Tong Y, Yang Y Y. Incorporation and in vitro release of doxorubicin in thermally sensitive micelles made from Poly (N- isopropylacrylamide- co- N, N- dimethylacrylamide)- b- poly (d, l- lactide-co-glycolide) with varying compositions. *Biomaterials*, 2005, 26(24): 5064–5074.
 - 40 Hu C M, Fang R H, Copp J, *et al.* A biomimetic nanosponge that absorbspore-forming toxins. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8(5): 336–340.
 - 41 Hu C M, Fang R H, Wang K C, *et al.* Nanoparticle biointerfacing by latelet membrane cloaking. *Nature*, 2015, 526(7571): 118–121.
 - 42 Fang R H, Hu C M, Luk B T, *et al.* Cancer cell membrane- coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano Lett.*, 2014, 14(4): 2181–2188.
 - 43 Marrache S, Dhar S. Biodegradable synthetic high-density lipoprotein nanoparticles for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(23): 9445–9450.
 - 44 Lin Q, Chen J, Ng K K, *et al.* Imaging the cytosolic drug delivery mechanism of hdl-like nanoparticles. *Pharm Res*, 2014, 31(6): 1438–1449.
 - 45 Yuan Y, Wang W N, Wang B L, *et al.* Delivery of hydrophilic drug doxorubicin hydrochloride-targeted liver using apoAI as carrier. *J Drug Target*, 2013, 21(4): 367–374.
 - 46 Shin J Y, Yang Y, Heo P, *et al.* PH- responsive high- density lipoprotein- like nanoparticles to release paclitaxel at acidic pH in cancer chemotherapy. *Int J Nanomed*, 2012, 7(6): 2805–2816.
 - 47 Ding Y, Wang W, Feng M, *et al.* A biomimetic nanovector- mediated targeted cholesterol-conjugated siRNA delivery for tumor gene therapy. *Biomaterials*, 2012, 33(34): 8893–8905.
 - 48 Rui M, Tang H, Li Y, *et al.* Recombinant high density lipoprotein nanoparticles for target-specific delivery of siRNA. *Pharm Res*, 2013, 30(5): 1203–1214.
 - 49 McMahon K M, Mutharasan R K, Tripathy S, *et al.* Biomimetic high density lipoprotein nanoparticles for nucleic acid delivery. *Nano Lett*, 2011, 11(3): 1208–1214.
 - 50 Shahzad M M, Mangala L S, Han H D, *et al.* Targeted delivery of small interfering RNA using reconstituted high- density lipoprotein nanoparticles. *Neoplasia*, 2011, 13(4): 309–319.
 - 51 Lin Q, Chen J, Jin H, *et al.* Efficient systemic delivery of siRNA by using high- density lipoprotein- mimicking peptide lipid nanoparticles. *Nanomedicine*, 2012, 7(12): 1813–1825.
 - 52 Yang S, Damiano M G, Zhang H, *et al.* Biomimetic, synthetic HDL nanostructures for lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(7): 2511–2516.
 - 53 Liu C Y, Wang W, Zhou J P, *et al.* Study on preparation and properties of gambogic acid- loaded reconstituted high density lipoprotein nanoparticles. *J China Pharm Univ*, 2013, 44(4): 311–315.
 - 54 Khumsupan P, Ramirez R, Khumsupan D, *et al.* Apolipoprotein E LDL receptor- binding domain- containing high- densit lipoprotein: a nanovehicle to transpor curcumin, an antioxidant and anti- amyloid bioflavonoid. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1808(1): 352–359.
 - 55 Huntosova V, Buzova D, Petrovajova D, *et al.* Development of a new LDL-based transport system for hydrophobic/amphiphilic drug delivery to cancer cells. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 463–471.
 - 56 Kretzer I F, Maria D A, Maranhao R C. Drug-targeting in combined cancer chemotherapy: tumor growth inhibition in mice by association of paclitaxel and etoposide with a cholesterol- rich nanoemulsion. *Cell Oncol*, 2012, 35(6): 451–460.
 - 57 Kong W H, Park K, Lee M Y, *et al.* Cationic solid lipid nanoparticles derived from apolipoprotein- free LDLs for target specific systemic treatment of liver fibrosis. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 542–551.
 - 58 Sun D M, Zhuang X Y, Xiang X Y, *et al.* Exosomes are endogenous nanoparticles that can deliver biological information between cells. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3): 342–347.
 - 59 Samir EL A, Samira L, Imre M, *et al.* Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3): 391–397.

Review on Antitumor Nano-sized Drug Delivery System Based on Traditional Chinese Medicine

Chen Yunyan^{1,2,3}, Qu Ding^{1,2}, Guo Mengfei^{1,2}, Qin Yue^{1,2}, Chen Yan^{1,2}

(1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. Multi-component of Traditional Chinese Medicine and

Microecology Research Center, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;
3. Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

Abstract: Nano-sized drug delivery system is an ideal carrier for the delivery of antitumor drugs. It is able to greatly improve the therapeutic effect and obviously reduce the systemic toxicity. It presents promising potential as an alternative treatment to the traditional chemotherapy. Based on the theory of traditional Chinese medicine (TCM), the antitumor multicomponent medicine possesses a lot of advantages over chemotherapy drugs. However, TCM still faces several issues due to the poor absorption of insoluble components and the non-selective biodistribution. Recently, due to the rational combination of nano-sized drug delivery system and multicomponent TCM in the field of antitumor study, a variety of nano-drug system based on TCM have been reported, which exhibited lots of advantages such as improved bioavailability, enhanced tumor targeting, optimized stability in vitro and in vivo, smart drug release and synergistic antitumor effects. These studies enrich the modernization of TCM, and offer a feasibility of antitumor treatment for clinical application. This review focused on the research progress of nano-sized drug delivery system based on TCM for anticancer therapy in the perspective of target manner, and gave out our views on the current situation of TCM pharmaceuticals.

Keywords: Traditional Chinese medicine, nano-sized drug delivery system, antitumor treatment

(责任编辑:陈 宁,责任译审:王 晶)