

· 综述 ·

中药自组装纳米策略在肿瘤治疗中应用的研究进展

黄菊¹, 朱禹¹, 肖航², 李松桃¹, 刘静雯¹, 郑巧¹, 孟祥瑞^{1*}, 唐健元^{1*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610032; 2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

[摘要] 中药自组装纳米策略(CSAN)是利用中药成分的自组装特性,使中药成分通过非共价键力自组装形成结构稳定的纳米制剂,中药自组装纳米制剂的形成往往是多种非共价键力的协同结果,很多中药单体因为结构的特殊性容易发生自组装,中药自组装现象在中药单药或复方的水煎液中也普遍存在。研究发现CSAN能够提高中药活性成分的溶解度和生物利用度,对难溶性中药成分的开发和应用具有积极意义,中药汤剂中的自组装现象与疗效之间具有密切关系,研究中药自组装现象为解释中药汤剂起效机制带来新的视角。将CSAN应用于肿瘤领域既可以发挥中药活性成分的抗肿瘤作用,又可以作为天然纳米载体包载化疗药物进行联合化疗,提高药物的靶向性,增强抗肿瘤疗效,并降低化疗不良反应,具有优秀的应用潜力。中药自组装纳米制剂制备方法简单易行,成本低廉,具有比传统纳米制剂更好的安全性,有利于推动纳米制剂的临床转化,也有助于为推动中药现代化进程提供新的策略和视角。该文基于近年来在该领域的研究,通过检索中国知识基础设施工程(CNKI)、PubMed、万方、维普等数据库,对中药自组装纳米粒的形成机制、不同组装形式、形成条件和稳定性进行了概述,并总结了CSAN在不同肿瘤治疗中的应用,为进一步研究CSAN提供参考依据。

[关键词] 中医药(TCM); 自组装纳米粒; 抗肿瘤; 联合化疗; 稳定性; 汤剂; 活性成分

[中图分类号] R22;R28;R94;R73;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)24-0185-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230763

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230406.1552.004>

[网络出版日期] 2023-04-06 16:57:50

Application of Self-assembled Nano-strategies of Traditional Chinese Medicine in Tumor Therapy: A Review

HUANG Ju¹, ZHU Yu¹, XIAO Hang², LI Songtao¹, LIU Jingwen¹, ZHENG Qiao¹,
MENG Xiangrui^{1*}, TANG Jianyuan^{1*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610032, China;
2. School of TCM, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] Chinese medicine self-assembly nano-strategies (CSAN) is to utilize the self-assembly property of Chinese medicine components, so that the Chinese medicine components can self-assemble to form structurally stable nano-preparations through non-covalent interactions. The formation of Chinese medicine self-assembly nano-preparations is often a synergistic result of a variety of non-covalent interactions, and many Chinese medicine monomers are susceptible to self-assembly due to their structural characteristics, and the phenomenon of self-assembly of Chinese medicine is also common in the decoction of single or compound

[收稿日期] 2023-03-03

[基金项目] 中国博士后科学基金面上项目(2022MD713680);四川省科技计划项目重点研发项目(2022YFG0145);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号)

[第一作者] 黄菊,在读博士,从事中医药防治肿瘤研究,E-mail:huangju0777@163.com

[通信作者] * 孟祥瑞,博士,讲师,从事中药新技术和新方法研究,Tel:028-87783481,E-mail:jonias@126.com;

* 唐健元,博士,教授,博士生导师,从事药品监管科学、中医药肿瘤防治的临床和评价研究,Tel:028-87769902,E-mail:tangjy@cdutcm.edu.cn

Chinese medicine, which has attracted the attention of researchers. It is found that CSAN can improve the solubility and bioavailability of active components in Chinese medicine, which is of positive significance for the development and application of insoluble components of Chinese medicine. The self-assembly phenomenon of Chinese medicine decoction is closely related to the therapeutic efficacy, and the study of self-assembly phenomenon of Chinese medicine will bring a new perspective for the explanation of the mechanism of Chinese medicine decoction. At the same time, traditional Chinese medicine(TCM) has unique advantages in the field of anti-tumor. The application of CSAN in the field of oncology can not only exert the anti-tumor effect of the active components of Chinese medicine directly, but also act as a natural nano-carrier to carry chemotherapy drugs for combination chemotherapy, improve the targeting of drugs, enhance the anti-tumor efficacy, and reduce the side effects of chemotherapy, which has excellent anti-tumor potential. The preparation method of Chinese medicine self-assembly nano-preparations is simple, low cost, and has better safety than traditional nano-preparations, which is conducive to the promotion of the clinical transformation of nano-preparations, and also helps to provide new strategies and perspectives for promoting the modernization of TCM. Therefore, based on a large number of researches in this field in recent years, this paper reviewed the formation mechanism, different assembly forms, formation conditions and stability of Chinese medicine self-assembly nano-preparations by searching databases such as China national knowledge infrastructure(CNKI), PubMed, WanFang data and VIP, and summarized the application of CSAN in different tumor therapies, providing a reference for further research on CSAN.

[Keywords] traditional Chinese medicine (TCM); self-assembly nanoparticles; antitumor; combined chemotherapy; stability; decoction; active ingredients

中药自组装是指中药活性成分通过分子间的氢键、范德华力、 π - π 堆积作用、静电作用和配位键等非共价键力,形成稳定而具有特定结构的自组装体系(如纳米颗粒、胶束、纤维等)^[1-2]。本文将有关中药参与自组装过程,形成粒径在10~1 000 nm的纳米制剂统称为中药自组装纳米制剂。

中药自组装纳米策略(CSAN)能提高难溶性中药活性成分的溶解度,改善药物的生物利用度,增强药物靶向性,结合化疗药物并通过联合化疗增强疗效,通过不同的抗癌机制发挥抗肿瘤作用,还可以降低化疗药物的不良反应和耐药性,在肿瘤领域发展潜力巨大。基于CSAN在癌症领域的众多研究,本文综述了CSAN在癌症领域的研究进展,并对比了自组装前后的抗癌效果及安全性,这种来自天然中药植物中有效成分与自组装技术结合的策略有望拓展中医药现代化研究的思路。

1 CSAN的形成机制

中药的化学成分复杂多样,包括萜类、生物碱类、黄酮类、醌类、多糖类、蛋白质类等,其独特的结构及复杂的理化性质使其容易发生自组装^[3]。中药自组装过程并非弱作用力的简单叠加,而是若干个体之间同时自发关联并集合形成的紧密有序的整体,是一种复杂的协同作用。中药自组装制剂主要

通过氢键、范德华力、 π - π 堆积、疏水作用、静电作用及配位作用等非共价作用形成,中药自组装过程不只受一种非共价键驱动,更多时候是2种或多种非共价键作用共同发挥作用^[4],了解中药自组装的背后行为机制对研究中药自组装策略具有重要意义。

氢键是自然界中最基本的分子间弱相互作用力之一^[5],也是中药自组装行为研究最多的作用力。小檗碱和肉桂酸可以通过氢键和 π - π 堆积相互作用形成稳定的自组装纳米粒^[6];齐墩果酸和甘草次酸通过氢键和疏水作用自组装^[7];熊果酸(UA)分子与香菇多糖通过氢键和范德华力相互作用产生自组装^[8]。疏水作用是指在水溶液中的疏水基团彼此靠近聚集以避开水的现象,在中药自组装过程中普遍存在,如UA分子可以通过分子之间的疏水作用和氢键作用形成UA自组装纳米粒子,疏水相互作用和氢键相互作用的强度决定了该纳米粒的稳定性^[9],UA分子与紫杉醇(PTX)分子结构中的苯环具有强烈的疏水性相互作用,使得UA分子中的2个甲基靠近与PTX分子结构的酰胺键相连的2个苯环,并通过疏水相互作用形成自组装纳米粒^[10]。 π - π 堆积是一种常发生在中药自组装中的作用力,比如ZHENG等^[11]发现当pH为8.0~9.4时,某些大黄酸分子会被去质子化而形成大黄酸钠盐,大黄酸单体与

大黄酸钠盐通过 π - π 堆积和氢键形成自组装水凝胶。配位作用是一种可受环境条件调节强度的中等分子间作用力,多种天然黄酮类中成分可以通过配位作用与金属粒子自组装形成纳米粒,例如来自

于金银花、菊花等中药的木犀草素通过配位作用与 Fe^{3+} 自组装形成具有光热作用的自组装纳米粒^[12],这种配位自组装策略能有效地调节天然黄酮的结构和性质。见表1。

表1 中药活性成分的CSAN
Table 1 CSAN of active ingredients in Chinese medicine

纳米制剂	成分	来源	功效	自组装机制	应用	参考文献
小檗碱-肉桂酸纳米粒	小檗碱	黄连	抗菌、抗炎、降血脂等	氢键和 π - π 堆积作用	抗菌	[6]
	肉桂酸	肉桂	抗菌、抗肿瘤等			
齐墩果酸-甘草次酸纳米粒	齐墩果酸	齐墩果叶、女贞子等	抗肿瘤等	氢键和疏水相互作用	抗肿瘤	[7]
	甘草次酸	甘草	抗炎、抗肿瘤等			
UA 纳米粒	UA	枇杷叶、熊果等	抗肿瘤、抗炎等	疏水相互作用和氢键	抗肿瘤	[9]
大黄酸凝胶	大黄酸	大黄	抗菌、抗炎等	π - π 堆积作用和氢键	抗菌	[11]
木犀草素纳米粒	木犀草素	金银花、菊花等	抗肿瘤、抗炎等	配位作用	抗肿瘤	[12]
黄芩苷-小檗碱纳米粒	黄芩苷	黄芩	抗菌、抗炎、抗肿瘤等	静电作用和疏水相互作用	抗菌	[13]
	小檗碱	黄连	抗菌、抗炎、降血脂等			
汉黄芩苷-小檗碱纳米纤维	汉黄芩苷	黄芩	抗炎、抗氧化等	疏水相互作用和静电作用	抗菌	[13]
	小檗碱	黄连	抗菌、抗炎、降血脂等			
大黄酸-小檗碱纳米粒	大黄酸	大黄	抗菌、抗炎等	π - π 堆积作用和静电作用	抗菌	[14]
	小檗碱	黄连	抗菌、抗炎、降血脂等			

2 CSAN的组装形式

CSAN具有多种组装形式,中药从采收到进入体内的全过程中均存在自组装纳米产物^[15],从中药单体活性成分到单药或复方的水煎液及中药其余剂型均有自组装研究报道^[16],同时中药自组装纳米制剂可以作为天然自组装纳米载体递送药物活性成分^[17],或作为具有显著活性的药物参与自组装修饰过程,帮助药物透过血脑屏障^[18-19],CSAN丰富的形式使其在不同疾病领域都具有十足的潜力。

2.1 中药单体的自组装纳米粒 研究发现中药单体如萜类、黄酮类、多糖类、蛋白质类、生物碱类等多种成分均具有自组装特性,可以在不同的溶液中发生自组装反应。

萜类化合物是最丰富的天然植物化学物质之一,具有独特的刚性骨架、手性中心和多修饰位点,容易在不同的介质中折叠形成自组装纳米粒^[20],是目前研究纳米自组装领域的重点。UA分子可在大多数有机和水性有机液体中自组装产生纳米结构^[8-9,21],且合成方法简单高效,整个过程不需要任何载体和水溶性药物的帮助。甘草酸是甘草中最重要的活性成分之一,具有在水溶液中自组装的能力和与其他药物的络合能力^[22],甘草酸自组装纳米胶束被用于递送帕利他赛^[23]、鬼臼毒素^[24]等药物,

并能提高芍药苷的口服吸收度和肠道通透性^[25]。白桦醇、白桦酸、齐墩果酸、甘草次酸、姜果酸及其衍生物等三萜化合物在不同溶液中均被观察到自组装反应^[26]。

多糖是广泛分布于自然界中的天然大分子化合物,具有抗肿瘤、抗氧化等特性^[27]。多糖骨架结构富含大量亲水基团,通过修饰引入疏水性芳香基团或烷基链实现亲水性和疏水性之间的平衡有利于促进多糖类化合物的自组装^[28]。从白及根茎中提取的白及多糖通过硬脂酸修饰后自组装成纳米粒,可以作为递送多西他赛的理想纳米递送载体^[29]。当归多糖具有良好生物相容性、水溶性和内在肝脏靶向能力,疏水基(脱氧胆酸)修饰后的当归多糖可以自组装成纳米粒并负载阿霉素,具有优秀的肝癌靶向能力和抗癌活性^[30]。羧甲基修饰的菊粉多糖可以自组装成球形纳米粒,用于脊髓损伤的协同治疗^[31],多糖优秀的生物相容性和自组装特性有待进一步开发。

蛋白质分子由于结构的特殊性常通过非共价键进行自组装,近年来从中药中提取的植物蛋白自组装现象引起了研究者们进一步注意。太子参蛋白具备良好的自组装能力和抗氧化活性,可以包封姜黄素并提高稳定性和抗氧化活性^[32];在煎煮甘草

的过程中发现糖化甘草蛋白自组装形成纳米粒,能通过包封溶解不溶性药物黄芪甲苷IV^[33],黄连提取物中天然存在的蛋白质纳米颗粒可以促进小檗碱的吸收^[34],制备生物相容性高的蛋白质纳米粒可以为解决难溶性药物载体的开发提供新方法^[2]。

小檗碱属于季铵类生物碱,主要来自于中药黄连、黄柏,小檗碱由于其多芳环结构和季铵离子而容易与多种中药成分发生自组装。如小檗碱-肉桂酸纳米粒^[6]对多重耐药金黄色葡萄球菌具有比几种一线抗生素更好的抑制作用,小檗碱-大黄酸纳米粒^[11]对金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用和良好的生物相容性,小檗碱-黄芩苷纳米粒^[13]显示出优于小檗碱单体的抗菌能力和生物被膜去除能力,小檗碱具有优异的抗菌性能及自组装能力,当前主要应用于抗菌方向探索。

冰片作为一味传统中药在现代研究中证实能促进血脑屏障开放,并以可逆的方式增强药物在大脑中的渗透和分布^[35-36],利用冰片的这一特性可以增强纳米药物的脑靶向能力,这种发挥中药活性成分特异性作用的自组装策略可以增强纳米药物的递送效率。

2.2 中药汤剂中的自组装纳米粒 中药汤剂成分复杂,包含溶质、胶体、团聚体、乳剂和沉淀物等,中药汤剂易在煎煮过程中发生自组装而形成纳米粒^[37-39],多项研究发现中药汤剂中存在的自组装纳米粒与疗效具有密切联系,如黄连汤中的纳米粒主要由多糖组成,能够增强小檗碱在肠道中的吸收^[40];白虎汤中的纳米聚合物具有比白虎汤中其他分散相更好的解热作用^[41];葛根芩连汤中的纳米聚合物表现出更强的降血糖和抗氧化活性^[42];麻杏石甘汤中的纳米粒影响了麻黄碱和伪麻黄碱的生物活性^[43];芍药甘草汤中的纳米粒能显著改善甘草中难溶性成分的体外释放,并促进甘草中主要成分的肠吸收^[44],这可能说明了中药汤剂中的自组装纳米现象对汤剂中的活性物质的起效有密切关系,研究中药汤剂中的自组装纳米粒可能为中药汤剂及其活性物质的起效机制和安全性提供新的视角。

2.3 中药成分经结构修饰后形成自组装纳米粒

通过将中药活性成分修饰以产生自组装纳米粒可以提高中药成分的自组装特性,比如PTX能对癌细胞的线粒体产生直接影响,从而导致癌细胞凋亡,小檗碱可以选择性地积聚到癌症细胞的线粒体中,基于小檗碱优异的线粒体靶向特性和二者潜在的协同抗癌作用,CHENG等^[45]将小檗碱与PTX通

过二硫键修饰形成自组装纳米粒(PTX-ss-BBR),这种自组装策略有望解决PTX的线粒体靶向问题,并具有谷胱甘肽响应性。GENG等^[46]设计了一种嵌段共聚物修饰雷公藤红素,形成两亲性聚合物-雷公藤红素缀合物(OPDMA-Celastrol),并在水溶液中自组装形成纳米粒,具有更好的药代动力学和有效的线粒体靶向能力,这种通过将中药成分结构修饰的自组装策略提高了药物的生物利用度,并可以通过修饰增强纳米制剂的主动或被动靶向能力,增强疗效。

3 中药自组装纳米制剂的制备方法和形成条件

中药自组装纳米制剂的制备方法和形成条件比较简单,不需要复杂的制备工艺和条件,中药成分制备的自组装纳米粒往往将相关成分置于水或缓冲液,通过加热搅拌^[47]、溶剂交换法^[9,48]、乳液溶剂蒸发法^[10]等方法进行组装,中药水煎液自组装则多通过煎煮后提取获得,比如从煮沸的甘草中获得的甘草蛋白纳米粒^[33],芍药甘草汤纳米粒^[49]、麻杏石甘汤纳米粒^[41]等。中药活性成分的结构和制备过程中的时间、温度、pH,及其共组装成分的不同比例等条件都会对自组装过程造成影响,比如UA在溶液中不同的溶液梯度直接影响了UA纳米粒的粒径分布^[9];磷酸盐缓冲液(PBS)的pH对大黄酸自组装凝胶的形成具有重要影响^[11];黄芩苷和汉黄芩苷在相同的条件下与小檗碱自组装,得到的纳米粒粒径和形态均不同,这可能与中药成分的结构不同有关^[13];不同的加热温度、时间长度和pH对甘草蛋白纳米粒的性能均有影响^[33],探究更合适的反应条件有助于获得更均匀的纳米粒并实现大规模生产。

4 CSAN的稳定性研究

纳米药物的稳定性是评价其性能的重要因素,中药自组装纳米粒不需要复杂的贮藏条件便可保持一定的稳定性,如粒径、Zeta电位等指标被用于评价纳米粒的稳定性能,研究发现UA-PTX纳米粒常温储存在PBS中15 d未发现明显变化^[10];大黄酸自组装水凝胶在室温下储存3个月后仍保持良好的稳定性^[11];齐墩果酸-甘草酸纳米粒在室温下储存超过2个月仍有良好的分散性和化学稳定性;为了测试在血液循环下的稳定性,一些自组装纳米粒被保存在含有血清的PBS中,24 h和48 h内依然观察到良好的稳定性^[7,48],但相关的研究仍需进一步深入。

5 CSAN在癌症中的应用

癌症是威胁我国人民生命健康的主要公共卫生问题之一^[50-51],化疗作为治疗癌症的主要方法之

一,长期单药治疗具有疗效不足、耐药性及药物不良反应等缺陷^[52],中药抗肿瘤活性成分能直接作用于肿瘤细胞,抑制肿瘤生长和转移,或缓解机体因化疗、放疗或手术切除等治疗造成的不良反应或并发症等,具有高效、低毒、作用广泛、靶点多等优点^[53-54],将中药抗肿瘤成分与化疗药物联合使用正成为一种新的治疗方法^[55-56]。联合化疗药物的中药自组装纳米抗肿瘤策略能提高组装药物的溶解度和稳定性,增强药物的靶向性和释放能力,将中药小分子的抗肿瘤活性充分发挥,还能够降低负载(或联合自组装)的化疗药物的不良反应,并通过不同的抗肿瘤途径达到协同增效的目的。

UA存在于枇杷叶、熊果、女贞子、白花蛇舌草等天然植物中,其抗肿瘤作用得到了大量研究证实,包括非小细胞肺癌^[57]、乳腺癌^[58]、肝癌^[59]、大肠癌^[60]等多个癌种。UA抗肺癌机制包括诱导细胞凋亡,降低细胞增殖,阻滞周期,降低细胞迁移侵袭等^[61];UA自组装纳米粒(UA NPs)^[9]能显著抑制A549人肺腺癌细胞增殖和诱导其凋亡,12 h和24 h的半数抑制浓度(IC₅₀)均小于游离UA组,体内实验显示肺癌荷瘤小鼠UA NPs组肿瘤体积大小和体质量等指标也优于游离UA组,同时UA NPs还具有保护肝脏及免疫治疗的潜力,这种中药无载体自组装制剂可能是提高中药抗肿瘤活性成分抗癌疗效的一种有前景的策略。UA能增加肝细胞癌细胞的凋亡并阻滞细胞周期,降低致癌生长信号因子的激活^[59]。UA与绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)的共组装纳米粒(UEA NPs)^[48]具有良好的稳定性、pH响应性和对肿瘤组织的强渗透性,在体内实验中均显示出比游离UA组更好的抗肝癌效果和安全性。UA与香菇多糖的自组装药物可以更有效地增强抗肿瘤免疫,从而有效抑制大肠癌的生长和转移^[8],这种将不同的中药抗肿瘤活性成分联合自组装的策略产生了显著的协同治疗效果。UA对乳腺癌的治疗效果也在多项研究中被发现^[58],UA与PTX联合自组装纳米粒^[10]在体外实验中对4T1和MCF-7乳腺癌细胞具有比游离UA组更好的细胞增殖抑制、诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期的作用,在体内实验中显示出更好的靶向性和和肿瘤抑制作用,并通过抗氧化途径有效减少了PTX对肝脏的损伤,显著增强的抗肿瘤作用可能与药物之间不同的抗肿瘤机制间的协同有关,这种自含抗肿瘤活性的中药活性成分与化疗药物共同自组装的策略可以扩展到更多具有自组装功能的中药抗肿瘤活

性小分子中去,对于肿瘤的协同治疗和减低特定化疗药物不良反应的优势使其在肿瘤领域具有十足潜力。

姜黄素主要从姜黄的根茎中提取,姜黄素的抗肿瘤作用得到广泛证实^[62-63]。盐酸伊利替康与姜黄素自组装产生的无载体纳米粒(SICN)^[64]对HGC-27胃癌细胞具有比游离药物更强的细胞增殖抑制作用,显著诱导细胞凋亡并阻滞细胞周期,基于姜黄素的荧光特性,这种联合抗癌的自组装策略同时具有诊断和治疗的功能,可用作实时监测纳米颗粒在体内外的摄取、吸收和排泄。

原人参二醇是从人参中获得的最重要的活性成分,人参纳米颗粒由2种原人参二醇型化合物(Rb₁型和PPD型)自组装形成,这种人参自组装纳米粒^[65]具有合适的尺寸(约110 nm)和高载药效率(约96.8%),和比游离药物长9倍的全身循环半衰期,在LLC肺癌细胞及LLC荷瘤小鼠的体内实验外中显示出更好的抗肿瘤作用,包括在肿瘤部位更高的积聚和减少对正常组织的损伤。这种利用传统中药形成自组装的策略生产过程绿色经济,具有很高的应用潜力。

甘草次酸是甘草的主要活性成分之一,被认为对肝癌、肺癌、乳腺癌等多种癌症具有抑制作用^[66-67],齐墩果酸是一种具有抗肿瘤生物活性的五环三萜类化合物,水溶性较差被认为是其抗肿瘤活性较弱的主要原因之一^[68-69]。齐墩果酸和甘草次酸自组装形成的天然载体药物递送系统(OA-GA NPs)^[7]具有优异的稳定性、高载药量和持续释放特性,这2种药物本身具有抗肿瘤活性,形成自组装纳米粒并包载化疗药物PTX后抗肿瘤活性进一步增加,还能上调关键抗氧化途径减少化疗药物引起的肝脏损伤。这种将2种抗肿瘤活性化合物自组装并负载化疗药物的策略显著提高了纳米制剂的抗肿瘤活性,还能减低化疗药物引起的不良反应,避免长期使用非生物活性纳米载体引起的额外不良反应。

开发合适的药物递送系统是提高羟基喜树碱这一典型DNA拓扑异构酶I抑制剂临床应用的关键,甘草酸-羟基喜树碱自组装胶束能显著提高羟基喜树碱的溶解度和稳定性^[70],体外实验发现甘草酸-羟基喜树碱自组装胶束对HepG2和Huh7肝癌细胞的抗肿瘤活性优于目前使用的注射羟基喜树碱注射液及羟基喜树碱和甘草酸的物理混合,体内实验发现甘草酸-羟基喜树碱自组装胶束对HepG2荷瘤小鼠的

肿瘤生长具有更好的抑制作用和更高的安全性,具有作为新一代DNA拓扑异构酶I抑制剂的开发潜力。由于血脑屏障的存在而导致的药物递送难题是应对胶质母细胞瘤的重大挑战,丹参中的脂溶性活性成分与甘草中的两亲性活性成分可通过自组装策略构建纳米胶束(TGM)^[71],TGM能在穿透血脑屏障和靶向脑胶质母细胞瘤的同时保持结构稳定性,CSAN在穿透血脑屏障给药的研究中具有很好的研究前景,中药自组装纳米制剂作为天然载药系统递送药物具有重要的开发价值。

6 总结与展望

中药的抗肿瘤作用具有极大潜力,中药与化疗药物的联合使用正成为癌症治疗中的一种新方法^[72-75],可以提高癌症的治疗效率并减少不良反应,尤其是将中药抗肿瘤活性成分自组装成纳米药物载体并负载化疗药物的策略,可以改善药物的药代动力学行为、肿瘤靶向能力和积聚能力,并减轻化疗药物的不良反应,自组装策略简便高效的制备工艺和安全性也优于传统纳米药物,这种中药自组装抗肿瘤策略能实现小分子化疗药物和中药抗肿瘤成分的最大组合优势^[76]。

在中药与纳米技术的结合中,聚合物胶束、脂质体自组装等纳米技术也有不少研究^[77]。聚合物胶束常被应用于作为抗肿瘤药物的载体^[78],但聚合物材料和药物的理化性质搭配和选择对聚合物胶束的性能有很大影响,可供选择的高分子辅料不多,本身的药理毒理研究尚不完全清晰,某些聚合物材料具有不可降解性,而且纳米化改造的成本也较高^[79]。脂质体可以同时包载水溶性及脂溶性药物,实现药物的共给药^[80-81],但脂质体的磷脂双分子层结构并不稳定,在递送药物的过程中容易发生水解和泄露,影响药物的生物利用度。相比之下,CSAN能最大程度发挥中药活性成分本身的自组装特性,不需要其余的载体材料,既可以发挥自身的药理活性,又可以作为天然纳米载体递送其余药物,具有高安全性、高稳定性、制备简便及低成本的优势。安全性和制备过程困难是主要限制纳米制剂临床转化的主要原因^[82-83],美国食品药品监督管理局(FDA)要求纳米诊疗制剂必须要在合理的时间完全体内清除,CSAN更好的生物可降解性、生物相容性、安全性及简便的制备方式使其成为有望替代人工合成纳米材料的新型天然递药纳米载体,推动CSAN有望为纳米制剂的临床转化做出贡献。

同时也要对CSAN未来的研究方向提出展望,CSAN依赖于中药成分的自组装特性,目前研究的种类有待进一步开发,不同制备方法得到的纳米粒形态和性能有很大差别^[84],探索适合的制备方法对提高中药自组装纳米粒的性质十分重要,同时中药自组装纳米制剂的稳定性也需要更多的研究来探索和提高,中医理论对临床中药的使用具有重要指导意义,如何将CSAN与中医理论进一步结合也是未来需要努力的方向。虽然目前研究还不够深入,但我们相信发挥中药天然产物的自组装优势是开发中药的重要一步,CSAN巨大研究价值和前景值得进一步探索和研究。

【参考文献】

- [1] 冯星星,谢琪,杨丛莲,等. 基于中药活性成分自组装的无载体纳米制剂[J]. 药科学报, 2021, 56(12): 3203-3211.
- [2] 王艳宏,赵曙宇,张利那,等. 中药成分自组装的机制及应用价值综述[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2803-2806.
- [3] 沈成英,胡菲,朱君君,等. 中药自组装纳米粒的形成及应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4875-4880.
- [4] 王蕾,曹雪晓,栗焕焕,等. 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用[J]. 中草药, 2020, 51(2): 516-521.
- [5] 裴强. 基于氢键的超分子自组装: 缔合方式及稳定性[J]. 信阳师范学院学报: 自然科学版, 2018, 31(1): 160-167.
- [6] HUANG X, WANG P, LI T, et al. Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant staphylococcus aureus[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(1): 227-237.
- [7] WANG J, ZHAO H, QIAO W, et al. Nanomedicine-carrier by co-assembly of natural small products for synergistic enhanced antitumor with tissues protective actions[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(38): 42537-42550.
- [8] MAO Q, MIN J, ZENG R, et al. Self-assembled traditional Chinese nanomedicine modulating tumor immunosuppressive microenvironment for colorectal cancer immunotherapy[J]. Theranostics, 2022, 12(14): 6088-6105.
- [9] FAN L, ZHANG B, XU A, et al. Carrier-free, pure nanodrug formed by the self-assembly of an anticancer drug for cancer immune therapy[J]. Mol Pharm, 2018,

- 15(6):2466-2478.
- [10] WANG J, ZHAO H, ZHI K, et al. Exploration of the natural active small-molecule drug-loading process and highly efficient synergistic antitumor efficacy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(6):6827-6839.
- [11] ZHENG J, FAN R, WU H, et al. Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1604.
- [12] LIU Y, ZHAO L, SHEN G, et al. Coordination self-assembly of natural flavonoids into robust nanoparticles for enhanced *in vitro* chemo and photothermal cancer therapy [J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 2020, 598:124805.
- [13] LI T, WANG P, GUO W, et al. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application[J]. ACS Nano, 2019, 13(6):6770-6781.
- [14] TIAN X, WANG P, LI T, et al. Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9):1784-1795.
- [15] 胡静雯,贾国香,董亚倩,等. 从中药全过程视角探析纳米颗粒自组装行为及应用[J]. 中草药, 2022, 53(22):7307-7316.
- [16] 刘涛,张文君,张国锋,等. 纳米技术在中药中的应用[J]. 药学研究, 2022, 41(3):187-194, 201.
- [17] WEI D, YANG H, ZHANG Y, et al. Nano-traditional Chinese medicine: A promising strategy and its recent advances[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(16):2973-2994.
- [18] LV L, LI X, QIAN W, et al. Enhanced anti-glioma efficacy by borneol combined with CGKRK-modified paclitaxel self-assembled redox-sensitive nanoparticles [J]. Front Pharmacol, 2020, 11:558.
- [19] GUO X, WU G, WANG H, et al. Pep-1&borneol-bifunctionalized carmustine-loaded micelles enhance anti-glioma efficacy through tumor-targeting and BBB-penetrating [J]. J Pharm Sci, 2019, 108(5):1726-1735.
- [20] 高玉霞,胡君,巨勇. 基于天然小分子化合物的超分子自组装[J]. 化学学报, 2016, 74(4):312-329.
- [21] BAG B G, DAS S, HASAN S N, et al. Nanoarchitectures by hierarchical self-assembly of ursolic acid: Entrapment and release of fluorophores including anticancer drug doxorubicin [J]. RSC Advances, 2017, 7(29):18136-18143.
- [22] ZOU L, LI Q, HOU Y, et al. Self-assembled glycyrrhetic acid derivatives for functional applications: A review[J]. Food Funct, 2022, 13(24):12487-12509.
- [23] YANG F H, ZHANG Q, LIANG Q Y, et al. Bioavailability enhancement of paclitaxel via a novel oral drug delivery system: Paclitaxel-loaded glycyrrhizic acid micelles [J]. Molecules, 2015, doi: 10.3390/molecules20034337
- [24] WANG Y, ZHAO B, WANG S, et al. Formulation and evaluation of novel glycyrrhizic acid micelles for transdermal delivery of podophyllotoxin [J]. Drug Deliv, 2016, 23(5):1623-1635.
- [25] SHEN C, SHEN B, ZHU J, et al. Glycyrrhizic acid-based self-assembled micelles for improving oral bioavailability of paeoniflorin [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2021, 47(2):207-214.
- [26] BAG B G, MAJUMDAR R. Self-assembly of renewable nano-sized triterpenoids [J]. Chem Rec, 2017, 17(9):841-873.
- [27] WANG B, WANG X, XIONG Z, et al. A review on the applications of traditional Chinese medicine polysaccharides in drug delivery systems [J]. Chin Med, 2022, 17(1):12.
- [28] 张祎. 自组装纳米药物研究进展[J]. 北方药学, 2013, 10(8):69-70.
- [29] ZHANG G, QIAO J, LIU X, et al. Interactions of self-assembled *Bletilla striata* polysaccharide nanoparticles with bovine serum albumin and biodistribution of its docetaxel-loaded nanoparticles [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(1):43.
- [30] ZHANG Y, CUI Z, MEI H, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide nanoparticles as a targeted drug delivery system for enhanced therapy of liver cancer [J]. Carbohydr Polym, 2019, 219:143-154.
- [31] ZHANG L, LI Y, WANG C, et al. Synthesis of methylprednisolone loaded ibuprofen modified inulin based nanoparticles and their application for drug delivery[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2014, 42:111-115.
- [32] CAI X, WENG Q, LIN J, et al. Radix *Pseudostellariae* protein-curcumin nanocomplex: Improvement on the stability, cellular uptake and antioxidant activity of curcumin[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 151:112110.
- [33] ZHOU J, ZHANG J, GAO G, et al. Boiling licorice produces self-assembled protein nanoparticles: A novel source of bioactive nanomaterials [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(33):9354-9361.

- [34] MA B L, YIN C, ZHANG B K, et al. Naturally occurring proteinaceous nanoparticles in *Coptidis Rhizoma* extract act as concentration-dependent carriers that facilitate berberine absorption [J]. *Sci Rep*, 2016, 9(6):20110.
- [35] CHEN Z X, XU Q Q, SHAN C S, et al. Borneol for regulating the permeability of the blood-brain barrier in experimental ischemic stroke: Preclinical evidence and possible mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2936737.
- [36] ZHENG Q, CHEN Z X, XU M B, et al. Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: A preclinical systematic review and Meta-analysis [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25 (1) : 1617-1633.
- [37] ZHUANG Y, YAN J, ZHU W, et al. Can the aggregation be a new approach for understanding the mechanism of traditional Chinese Medicine? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2):378-384.
- [38] 完茂林, 刘力, 吴鸿飞, 等. 中药水提取液中有效成分的分散行为 [J]. *中药材*, 2011, 34(3):455-458.
- [39] ZHAO Q, LUAN X, ZHENG M, et al. Synergistic mechanisms of constituents in herbal extracts during intestinal absorption: Focus on natural occurring nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2):128.
- [40] WU J, YANG Y, YUAN X, et al. Role of particle aggregates in herbal medicine decoction showing they are not useless: Considering *Coptis chinensis* decoction as an example [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12):10480-10492.
- [41] LÜ S, SU H, SUN S, et al. Isolation and characterization of nanometre aggregates from a Bai-Hu-Tang decoction and their antipyretic effect [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12209.
- [42] LIN D, DU Q, WANG H, et al. Antidiabetic micro-/nanoaggregates from Ge-Gen-Qin-Lian-Tang decoction increase absorption of baicalin and cellular antioxidant activity *in vitro* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:9217912.
- [43] ZHOU J, GAO G, CHU Q, et al. Chromatographic isolation of nanoparticles from Ma-Xing-Shi-Gan-Tang decoction and their characterization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(3):1116-1123.
- [44] 沈成英, 李小芳, 朱君君, 等. 芍药甘草汤中自组装纳米粒形成对甘草主要成分体外释放和肠吸收的影响 [J]. *中国药房*, 2022, 33(3):338-343.
- [45] CHENG Y, JI Y. Mitochondria-targeting nanomedicine self-assembled from GSH-responsive paclitaxel-ss-berberine conjugate for synergetic cancer treatment with enhanced cytotoxicity [J]. *J Control Release*, 2020, 318:38-49.
- [46] GENG Y, XIANG J, SHAO S, et al. Mitochondria-targeted polymer-celastrol conjugate with enhanced anticancer efficacy [J]. *J Control Release*, 2022, 342:122-133.
- [47] 沈成英. 芍药甘草汤自组装纳米粒的识别及其在配伍中的作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [48] ZHANG B, JIANG J, WU P, et al. A smart dual-drug nanosystem based on co-assembly of plant and food-derived natural products for synergistic HCC immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1):246-257.
- [49] 秦祉剑, 闫巧, 杭凌宇, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的分离、表征及抗小鼠银屑病的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8):2116-2125.
- [50] 曹毛毛, 陈万青. 推进农村地区癌症早诊早治提高居民健康水平 [J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(12):937-940.
- [51] 王荟荟, 李惠, 张延英, 等. 中医药辅助癌症免疫治疗的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(3):130-135.
- [52] GAO Q, FENG J, LIU W, et al. Opportunities and challenges for co-delivery nanomedicines based on combination of phytochemicals with chemotherapeutic drugs in cancer treatment [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188:114445.
- [53] WANG K, CHEN Q, SHAO Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111044.
- [54] WANG Y, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109570.
- [55] ARABZADEH A, MORTEZAZADEH T, ARYAFAR T, et al. Therapeutic potentials of resveratrol in combination with radiotherapy and chemotherapy during glioblastoma treatment: A mechanistic review [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):391.
- [56] ZHAO Y Z, DAI Y Z, NIE K. Research progress on the antiemetic effect of traditional Chinese medicine against chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 9(12):790784.
- [57] YANG Y, NGUYEN T T, JEONG M H, et al. Inhibitory activity of (+)-usnic acid against non-small cell lung cancer cell motility [J]. *PLoS One*, 2016, 11

- (1):e0146575.
- [58] YIN R, LI T, TIAN J X, et al. Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(4):568-574.
- [59] KIM G H, KAN S Y, KANG H, et al. Ursolic acid suppresses cholesterol biosynthesis and exerts anti-cancer effects in hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19):4767.
- [60] ZHENG J L, WANG S S, SHEN K P, et al. Ursolic acid induces apoptosis and anoikis in colorectal carcinoma RKO cells [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1):52.
- [61] 赵俊, 张小蕾, 倪倍倍, 等. 熊果酸研究热点与前沿的文献计量学分析[J]. 中国药房, 2022, 33(17):2102-2107.
- [62] 崔明花, 付二花, 林贞花, 等. 姜黄素抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2):186-188, 196.
- [63] 杜艳, 杜丽. 姜黄素聚合物胶束的制备及抗肿瘤活性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(2):181-185.
- [64] LIU H, YUAN M, LIU Y, et al. Self-monitoring and self-delivery of self-assembled fluorescent nanoparticles in cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:2487-2499.
- [65] DAI L, ZHU W, SI C, et al. "Nano-ginseng" for enhanced cytotoxicity against cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2):627.
- [66] 梁亚冰, 苏秀兰. 甘草次酸逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9):1151-1154.
- [67] 王若宁, 柳雨影, 陈健, 等. 甘草酸、甘草次酸的抗肿瘤机制及其作为药物递送载体的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(23):5876-5886.
- [68] 毛午佳, 周立, 雷发敏, 等. 齐墩果酸结构修饰及抗肿瘤活性的探究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(S1):4-5.
- [69] 王璇, 姜晓晔, 黎七雄. 齐墩果酸-川芎嗪衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(2):186-194.
- [70] CAI J, LUO S, LV X, et al. Formulation of injectable glycyrrhizic acid-hydroxycamptothecin micelles as new generation of DNA topoisomerase I inhibitor for enhanced antitumor activity [J]. Int J Pharm, 2019, 571:118693.
- [71] CUI J, WANG X, LI J, et al. Immune exosomes loading self-assembled nanomicelles traverse the blood-brain barrier for chemo-immunotherapy against glioblastoma[J]. ACS Nano, 2023, 17(2):1464-1484.
- [72] 李木兰, 张武岗, 杨武亮, 等. 中药及单体联合化疗调节肿瘤微环境的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(10):1136-1142.
- [73] 鲁孟丽, 邱彤, 詹斯文, 等. 中药活性成分单用及联合化疗药物抗肿瘤研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(4):450-457.
- [74] 石金凤, 李杰, 杨晓琴, 等. 中药活性成分协同化疗药物的纳米共载体体系联合抗肿瘤现状分析[J]. 药学报, 2019, 54(2):258-268.
- [75] 闫飞, 刘颖, 冯年平. 调控EMT的中药有效成分纳米递送系统抑制肿瘤转移的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4):235-241.
- [76] ZHU J, ZHANG Z, WANG Ret al. Review of natural phytochemical-based self-assembled nanostructures for applications in medicine [J]. ACS Appl Nano Mater, 2022, 5(3):3146-3169.
- [77] 蒋自飞, 刘颖, 冯年平. 中药有效成分有机-无机杂化纳米载体的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5):202-209.
- [78] 柯仲成, 孙银宇, 程小玲, 等. 基于改善抗肿瘤药物疗效的聚合物混合胶束研究进展[J]. 药学报, 2021, 56(11):3047-3059.
- [79] 裴泽荣, 李风云, 龚珈苒, 等. 中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(24):7658-7667.
- [80] 陈云艳, 瞿鼎, 郭梦斐, 等. 抗肿瘤中药纳米给药系统的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(3):431-438.
- [81] 李新健, 张冰冰, 欧则民, 等. 穿透血脑屏障靶向给药纳米载体的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19):206-215.
- [82] 陈婷婷, 程浩艳, 李震, 等. 自组装无载体纳米药物的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(12):2278-2291.
- [83] 柳琳, 蔡鑫君, 柴国宝, 等. 自组装纳米粒及其作为药物载体的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(3):479-483.
- [84] 何朝, 浦益琼. 中药复方汤液的血相态差异分析研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15):259-266.
- [责任编辑 李嘉麟]