

中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制及相应新剂型研究进展^Δ

滕舒慧^{1*},周梦婕²,于冰清²,杨文婷^{1#}[1.青岛市海慈医疗集团(青岛市中医医院)药剂科,山东青岛 266000; 2.山东中医药大学中医学院,济南 250355]

中图分类号 R944;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2934-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.21



摘要 目的:总结中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制及相应新剂型的研究进展,以为抗脑胶质瘤的新剂型开发提供参考。方法:以“脑胶质瘤”“机制”“中药活性成分”“剂型”“glioma”“mechanism”“active components of traditional Chinese medicine”“dosage form”等为关键词在中国知网、维普网、万方数据库、Web of Science 中组合检索2010年1月—2021年4月发表的相关文献,对中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制及相应新剂型进行归纳总结。结果与结论:中药活性成分(如木犀草素、没食子酸、黄芩苷元、槲皮素、山柰素等)可通过诱导自噬、调控细胞周期、抑制肿瘤相关细胞因子活性等作用机制,发挥抗脑胶质瘤的作用。目前中药活性成分已被设计成多种靶向制剂,如基于生物特异性的靶向制剂(包括纳米粒靶向制剂、微乳制剂、水凝胶制剂、以内源性细胞为载体的靶向制剂等)、基于肿瘤微环境的靶向制剂(包括靶向肿瘤细胞内活性氧升高效应的制剂、靶向肿瘤内环境谷胱甘肽过表达的制剂、靶向肿瘤弱酸性环境的制剂等)等,提高了药物的滞留时间以及生物利用度,增强了药物的靶向性,延迟了药物的多药耐药,进而提高了药物疗效。目前中药活性成分抗脑胶质瘤的剂型研究多是基于紫杉醇、山柰素等常规药物成分,较为单一,后续应开发更多中药活性成分抗脑胶质瘤的新剂型。

关键词 中药活性成分;剂型;脑胶质瘤;靶向递药

脑胶质瘤是原发性脑肿瘤中发病率最高且预后最差的肿瘤,手术难以完全切除,且患者复发率高、生存期短^[1]。现阶段,临床上治疗脑胶质瘤以手术切除为主,并结合化学疗法、靶向治疗及免疫治疗等措施延长患者的生存时间,但由于术后复发率、致残率和病死率高,以及化疗药物靶向性不明显或难以透过血脑屏障或生物有效利用度较低,难以在病灶部位形成有效的药物浓度,且长期用药易产生多药耐药等问题,从而使脑胶质瘤的治疗难以取得理想效果^[2-3]。

近年来,中药活性成分在抗脑胶质瘤方向取得了较大的突破,其可通过调整多种生物机制来抑制脑胶质瘤的发生^[4]。尽管中药活性成分对脑胶质瘤的治疗作用良好,但是仍存在生物利用度低、副作用大等现状^[5]。因此,为了起到有效的治疗作用,研究人员结合脑胶质瘤的机制以及中药活性成分的特点,设计了多种剂型药物进行靶向递药,以针对脑胶质瘤发病部位进行治疗。

基于此,笔者以“脑胶质瘤”“机制”“中药活性成分”“剂型”“glioma”“mechanism”“active components of traditional Chinese medicine”“dosage form”等为关键词在中国知网、维普网、万方数据库、Web of Science 中组合检索2010年1月—2021年4月发表的相关文献,对中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制及相应新剂型进行归

纳总结,以为抗脑胶质瘤的新剂型开发提供参考。

1 中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制

中药中存在多种抗脑胶质瘤的活性成分,大多为黄酮类、醌类、三萜类、甾体类、生物碱类,少数为苯丙素类、多糖类,主要可通过诱导自噬、调控细胞周期、抑制肿瘤相关细胞因子活性等发挥作用。基于此,笔者对不同中药活性成分抗脑胶质瘤的作用机制进行详细介绍。

1.1 诱导自噬

自噬是一种普遍存在于各种细胞的生理活动,可将损伤的蛋白质以及细胞器包入细胞产生囊泡,然后与溶酶体结合并将包入的物质降解,是一种细胞的自我保护机制^[6]。研究发现,木犀草素、丹参酮Ⅱ_A、姜黄素、异甘草素以及雷公藤甲素可以通过作用于凋亡信号通路,调控蛋白激酶B(Akt)、LC3- I/LC3- II等相关信号通路以增强胶质瘤细胞的自噬活动,从而抑制胶质瘤细胞的生长与增殖^[7-11]。木犀草素和黄芩苷元还可通过磷酸化腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)来诱导自噬,从而抑制细胞的增殖,促进细胞的凋亡,进而发挥抗脑胶质瘤的作用^[7,12]。

1.2 调控细胞周期

细胞有丝分裂是细胞不断更新的过程,包含分裂间期以及分裂期两个阶段;分裂间期又分为DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G₂)^[13]。研究发现,杨梅素可通过升高活性氧水平使线粒体发生损伤,导致细胞复制停滞于G₂/M期,从而影响细胞的周期性复制^[14]。没食子酸、蛇床子素、芹菜素、芦丁、紫杉

^Δ 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(No.2019-0590)

* 初级中药师。研究方向:中药外用剂型。E-mail:18561379811@163.com

通信作者:主管中药师。研究方向:中药学。E-mail:491035190@qq.com

醇、白藜芦醇、柴胡皂苷D、番木鳖碱、粉防己碱、槐定碱、青藤碱、甘草查尔酮A、苦参碱、喜树碱和乌索酸等可通过下调细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖激酶(CDKs)、胱天蛋白酶(caspases)以及肿瘤抑制基因(p53)等的表达,使多数细胞停滞于G₂期,从而抑制细胞的增殖与迁移,进而发挥抗脑胶质瘤的作用^[15-29]。

1.3 抑制肿瘤相关细胞因子活性

细胞因子是由一些免疫细胞和某些非免疫细胞被刺激后所产生的一类具备生物活性的小分子蛋白质,常见的有白细胞介素(ILs)、缺氧诱导因子1(HIF-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子(CXCR4)以及生长因子[如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子β(TGF-β)、血管内皮生长因子(VEGF)]等^[13]。研究发现,黄芩苷元、人参皂苷Rg₃、蟾毒灵、槐定碱、雷公藤甲素、淫羊藿苷可通过下调TNF、核因子κB(NF-κB)表达,抑制脑胶质瘤的生长^[30-34]。

生长因子受体是肿瘤生长时过表达的一种受体,其在受到生长因子的刺激时会促进肿瘤相关新血管的生成以及肿瘤的生长。研究发现,黄芩苷元、长春新碱、和厚朴酚、大黄素、当归多糖、雷公藤红素可通过阻断生长因子与其相关受体的结合,抑制肿瘤相关新血管的生成,从而发挥抑制脑胶质瘤生长的作用^[35-40]。

肿瘤生长过程中常伴随炎症因子过表达的现象,这也为肿瘤的生长与转移提供了内环境^[41]。和厚朴酚可通过抑制ILs类炎症因子,发挥抗脑胶质瘤的作用^[42]。橙皮素可通过抑制HIF-α,发挥抗脑胶质瘤的作用^[43]。

肿瘤的转移是恶性肿瘤的一个标志性演变,趋化因子的大量表达与肿瘤的转移息息相关,而其中CXCR4、CXCL12是目前最常见的趋化因子^[44-45]。研究发现,川芎嗪可以通过抑制CXCR4,进而抑制脑胶质瘤的生长与转移^[46]。

1.4 其他

肿瘤的发生、转移与一氧化氮(NO)、活性氧、谷胱甘肽(GSH)以及基质金属蛋白酶(MMPs)、环氧合酶2(COX-2)、雌激素受体β(ESRβ)、CD44抗原(CD44)等的表达密切相关^[47-48]。研究发现,葛根素、柚皮苷可通过抑制肿瘤细胞MMPs的过表达来抑制脑胶质瘤细胞的转移和侵袭^[49-50]。小檗碱、山柰素、槲皮素可通过抑制活性氧的产生^[51-53],异甘草素和番木鳖碱可通过抑制COX-2的表达^[22,54],甘草素可通过抑制ESRβ的过表达^[55],从而发挥抑制脑胶质瘤细胞增殖的作用。银杏内酯A可通过促进NO的产生,发挥抑制脑胶质瘤细胞增殖的作用^[56]。透明质酸可通过靶向作用于CD44,减少内源性透明质酸与CD44的结合,从而减弱脑胶质瘤细胞间的信号传递,进而抑制脑胶质瘤的发展^[57]。

肿瘤细胞间信号传递强烈且迅速,通常以第二信使

为纽带,因此阻断细胞间的信号传递对抗脑胶质瘤具有一定作用。Yulyana等^[58]研究发现,甘草次酸可通过抑制细胞间缝隙连接,阻断细胞间信号的传递,从而抑制脑胶质瘤细胞的增殖。

2 中药活性成分抗脑胶质瘤的新剂型

2.1 基于生物特异性的靶向制剂

肿瘤的发生、生长、转移伴随着一定的形态改变以及一些特定蛋白的差异性表达,如P-糖蛋白(P-gp)、CD44、5-脂氧合酶(ALOX5)、MMP2、骨桥蛋白(SPP1)、透明质酸酶(HYAL2)、含铁硫结构域蛋白(CISD1)等的过表达^[59-60],而这些特定蛋白以及其独特的生理特性是抗肿瘤靶向剂型研究的关键。针对以上生物特异性,研究人员设计了多种靶向纳米制剂(图1)。笔者从常见的纳米粒、微乳、水凝胶、细胞制剂等4个方面进行分类阐述。

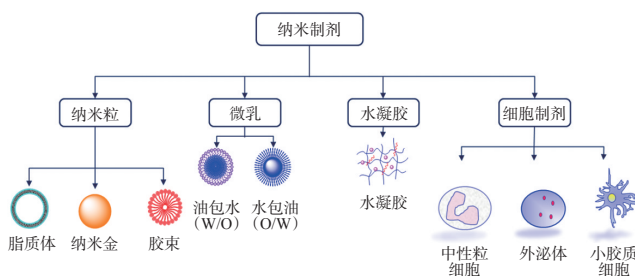


图1 基于生物特异性的靶向纳米制剂分类

2.1.1 纳米粒靶向制剂 Hu等^[61]研究并制备了一种抗脑胶质瘤的新型低水溶性靶向聚合物脂质体。细胞实验显示,此聚合物脂质体可将槲皮素和替莫唑胺递送至人神经胶质瘤U87细胞内;进一步的大鼠实验显示,槲皮素和替莫唑胺可在大鼠脑内显著积累,从而使药物在血浆中的浓度升高。Zhang等^[66]设计了可被转铁蛋白受体(TF-R)识别的七肽配体(T7)脂质体、可被VEGF受体2(VEGFR2)识别的(D)A7R脂质体,以及T7与(D)A7R双肽修饰的脂质体,并以这3种脂质体分别负载阿霉素和长春新碱,然后递送至小鼠体内。结果显示,双肽修饰后的脂质体比单配体修饰的脂质体或者游离药物具有更好的脑胶质瘤靶向性。Hayward等^[62]研究发现,透明质酸能较好地靶向至在脑胶质瘤细胞中过表达的蛋白CD44上;基于此,该研究者设计并合成了表面修饰有透明质酸并负载阿霉素的脂质体,结果发现该脂质体可通过作用于CD44受体在脑胶质瘤细胞中的介导位点进行药物传递。相关研究还发现,通过抑制P-gp的表达可抑制肿瘤的生长,并延缓患者出现多药耐药性^[63-64]。Priya等^[65]以聚乙烯亚胺、巯基琥珀酸为偶联剂,合成了具备良好缓冲能力和氧化还原敏感性的普鲁兰多糖纳米粒,可靶向递送阿霉素至大鼠脑胶质瘤C6细胞;动物实验结果显示,该制剂可靶向抑制P-gp的过表达,从而

抑制大鼠脑胶质瘤细胞的增殖。

一些具备挥发特性的芳香类中药小分子物质(如麝香酮、冰片),虽自身抗脑胶质瘤效果不明显,但因其具备芳香透皮特性而对血脑屏障具有较强的穿透性,因此在药物剂型研究中常用其作为“引导”,将其修饰到载体上或者同时与药物负载于新剂型上,使得载体能够更大程度地透过血脑屏障,达到病灶部位^[66]。Kang等^[67]将麝香酮与小鼠单克隆抗体RI7217共同修饰于脂质体表面,同时负载紫杉醇,制成新型紫杉醇脂质体,进行抗脑胶质瘤剂型的研究。结果发现,经过修饰的新型紫杉醇脂质体穿透细胞和血脑屏障的能力更强,延长了药物滞留时间,且靶向性更强,延长了脑胶质瘤模型小鼠的存活时间。Lv等^[68]利用胶质瘤细胞上硫酸肝素过表达的特点,将冰片与硫酸肝素配体CGKRK肽修饰于DSPE-PEG2000表面而制成新型纳米粒,并负载紫杉醇前体药物进行小鼠体内给药。结果发现,该纳米粒相较于游离药物在小鼠脑部的积累量更高,且可延长小鼠的中位生存时间至39 d,表明基于冰片特性设计的新型纳米粒可更好地抑制脑胶质瘤生长。

Jing等^[15]将没食子酸负载至经柠檬酸钠还原的纳米金颗粒上,结果该制剂可显著抑制脑胶质瘤细胞的生长。Mohanty等^[69]基于白藜芦醇的抗氧化性能,将其修饰至纳米金上并负载阿霉素,结果发现该制剂可抑制脑胶质瘤细胞的增殖。

2.1.2 微乳制剂 微乳是指粒径为0.01~0.1 μm的乳剂,常采用W/O或者O/W的方式在不同的分散相中形成微乳颗粒^[70]。Colombo等^[62]采用高压均质法制备了山柰素微乳,并经大鼠鼻腔给药后发现,该微乳进入大鼠脑组织内的药物量比游离药物高出5倍;此外,与游离山柰素相比,山柰素微乳能更好地诱导大鼠脑胶质瘤C6细胞死亡。Kumar等^[71]制备了姜黄素微乳,其对U87MG胶质瘤细胞株的半数抑制浓度(IC₅₀)为16.41 μmol/L,远低于单独使用姜黄素的IC₅₀(24.23 μmol/L)。

2.1.3 水凝胶载体制剂 水凝胶具有极为亲水的三维结构,可在水中迅速溶胀并在溶胀状态下保持大量体积的水而不溶解^[72]。水凝胶材料多为亲水高分子物质,如多糖(纤维素、透明质酸、海藻酸等)、多肽(胶原、聚L-赖氨酸等),因而具备极高的生物相容性^[73]。其中,水凝胶材料应用最广泛的是透明质酸,其可靶向至在脑胶质瘤细胞中过表达的蛋白CD44上,从而将所载药物靶向脑胶质瘤,进而抑制其生长与转移^[57]。Zhang等^[74]将经修饰的乳铁蛋白和透明质酸以二硫键交联剂交联,形成纳米水凝胶并负载阿霉素,进行抗脑胶质瘤药物递送研究。结果发现,该纳米水凝胶递送的阿霉素在大鼠脑部的蓄积量是单用阿霉素的12.37倍,由此推测其抗脑胶

质瘤的效果更好。

Schiapparelli等^[28]基于多肽C16-Gly-Val-Val-Gln-Gln-His-Lys-OH(C16-HK)的结构,在C末端修饰2个羧基,使其在磷酸盐缓冲液(pH 7.0)中形成自支撑水凝胶,再与被二硫键修饰的喜树碱结合。结果发现,该水凝胶可在脑胶质瘤模型小鼠的患病部位稳定长效地释放喜树碱,从而延长小鼠的生存期。Babaei等^[75]将聚(ε-己内酯-丙交酯)-b-聚(乙二醇)-b-聚(ε-己内酯-丙交酯)(PCLA-PEG-PCLA)加入载姜黄素的聚乙二醇-b-聚丙交酯(mPEG-PLA)中形成一种可降解的水凝胶,结果发现该水凝胶可增强姜黄素对脑胶质瘤的抑制作用。

2.1.4 以内源性细胞为载体的靶向制剂 细胞介导的药物递送以生物内源性细胞为载体,借助其较好的生物相容性来达到药物递送的目的,该类细胞制剂常常以免疫细胞、单核吞噬细胞(包括单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等)、淋巴细胞、中性粒细胞和干细胞等为药物载体^[76]。

小胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞,可以被脑胶质瘤吸收。Du等^[77]利用薄膜水化法制备了紫杉醇脂质体(PTX-LP),再与小胶质细胞(BV2)共培养,得到富含紫杉醇脂质体的小胶质细胞(PTX-LP/BV2);进一步在小鼠体内的研究发现,与单纯地注射PTX-LP相比,PTX-LP/BV2在小鼠脑内可更多地累积,且能更好地抑制脑胶质瘤的生长。

外泌体是指包含了复杂RNA和蛋白质的小膜泡,广泛存在于体液中,因其具有低毒性、低免疫原性和生物相容性而受到广泛关注^[78]。基于此,Jia等^[79]利用电穿孔法将超顺磁氧化铁纳米粒与姜黄素导入外泌体膜中,形成负载纳米粒和姜黄素的外泌体制剂,并研究其对脑胶质瘤模型小鼠的作用。结果发现,该外泌体制剂可显著延长脑胶质瘤模型小鼠的生存期。

Xue等^[80]制备了以中性粒细胞为载体的紫杉醇阳离子脂质体(PTX-LP/NEs),并将其注射在小鼠体内。结果显示,该脂质体可以有效抑制小鼠恶性脑胶质瘤的复发性生长,且显著提高了小鼠的生存率。

2.2 基于肿瘤微环境的靶向制剂

肿瘤在发生、生长和转移过程中始终与内环境保持一定的稳态,这种稳态为肿瘤的生长提供了最佳的生长环境,例如肿瘤周边表现出活性氧升高、GSH表达量升高、环境pH呈弱酸性等微环境的改变^[47]。这也为肿瘤靶向制剂的研发提供了一定的启示。基于此,下文对根据肿瘤微环境的相关特征所设计的靶向剂型进行概述。

2.2.1 靶向肿瘤细胞内活性氧升高效应的制剂 Dong等^[81]以硼酯为纽带,两端分别外接聚乙二醇、紫杉醇形成具备两亲性的长链物质,进而自组装形成胶束。进一

步的体外研究结果显示,该胶束在人胶质瘤细胞内活性氧水平较高时可快速分解,进而释放出紫杉醇,从而抑制该细胞的增殖。Wu等^[82]设计了一种可响应活性氧升高的紫杉醇纳米粒,其可借助超声准确释放出紫杉醇,从而使药物在小鼠脑胶质瘤的病灶区有效蓄积,达到了更好的治疗效果。

2.2.2 靶向肿瘤内环境GSH过表达的制剂 Xiang等^[83]制备了负载姜黄素的GSH响应型胶束,结果发现该胶束可靶向治疗脑胶质瘤,且比单独使用姜黄素的效果更好。Tian等^[84]设计了低分子量(50 kDa)、中分子量(200~500 kDa)以及高分子量(1 000~2 000 kDa)的透明质酸胶束,并分别负载姜黄素,然后将载药透明质酸胶束作用于小鼠神经胶质瘤G422细胞。结果发现,低、中分子量的载药透明质酸胶束具备更好的GSH响应效果。

2.2.3 靶向肿瘤弱酸性环境的制剂 翟美芳^[85]采用酸碱度梯度法制备了硫酸长春新碱铁蛋白纳米粒,进一步经体外药物释放研究发现,该纳米粒在pH7.4环境中的释放速度显著低于在pH5.0环境中;且在释放36 h时,该纳米粒在pH5.0环境中的累积释放量约为在pH7.4环境中的5倍,表明该纳米粒可使药物在肿瘤部位释放,且能够显著提高药物的滞留浓度,从而发挥更好的抗脑胶质瘤作用。

3 结语

中药活性成分在抗脑胶质瘤治疗方面具有重要作用,可通过诱导自噬、调控细胞周期、抑制肿瘤相关细胞因子活性等作用机制,发挥抗脑胶质瘤的作用。为了达到更好的治疗效果,研究人员基于肿瘤发生、发展的特点,设计了多种靶向制剂,如基于生物特异性的靶向制剂(包括纳米粒靶向制剂、微乳制剂、水凝胶制剂、以内源性细胞为载体的靶向制剂等)、基于肿瘤微环境的靶向制剂(包括靶向肿瘤细胞内活性氧升高效应的制剂、靶向肿瘤内环境GSH过表达的制剂、靶向肿瘤弱酸性环境的制剂等),从而提高了药物的滞留时间以及生物利用度,增强了药物的靶向性,延迟了药物的多药耐药,进而提高了药物疗效。但是,目前中药活性成分抗脑胶质瘤的剂型研究,多是基于紫杉醇、山柰素等常规药物成分,较为单一,因此后续应开发更多中药活性成分抗脑胶质瘤的新剂型。

经笔者归纳后发现,当前中药活性成分抗脑胶质瘤剂型的研究热点是纳米制剂。该制剂可改善药物半衰期短、稳定性差等实际临床应用中的问题,且可在不破坏血脑屏障的情况下,穿透血脑屏障使药物进入病灶发挥治疗作用,从而提高中药活性成分的生物利用度^[86]。因此,中药活性成分靶向制剂尤其是纳米制剂的开发,是治疗脑胶质瘤的有效途径之一。

参考文献

- [1] 刘福生,金贵善.脑胶质瘤基础与临床研究[M].北京:人民卫生出版社,2016:43.
- [2] FURNARI F B, FENTON T, BACHOO R M, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21):2683-2710.
- [3] WEN P Y, KESARI S. Malignant gliomas in adults[J]. *NEJM*, 2008, 359(5):492-507.
- [4] 白若冰,荔志云,任海军.中医中药在脑胶质瘤治疗中的作用研究[J].*西部中医药*, 2018, 31(1):134-137.
- [5] LUIZ M T, DELELLO DI FILIPPO L, TOFANI L B, et al. Highlights in targeted nanoparticles as a delivery strategy for glioma treatment[J]. *Int J Pharm*, 2021, 604:120758.
- [6] 宋强,王志宏.医学生物学[M].4版.上海:上海科学技术出版社,2019:25-30.
- [7] YOU Y, WANG R, SHAO N, et al. Luteolin suppresses tumor proliferation through inducing apoptosis and autophagy via MAPK activation in glioma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2383-2395.
- [8] DING L, WANG S, WANG W, et al. Tanshinone II_A affects autophagy and apoptosis of glioma cells by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *Pharmacology*, 2017, 99(3/4):188-195.
- [9] SHINOJIMA N, YOKOYAMA T, KONDO Y, et al. Roles of the Akt/mTOR/p70S6K and ERK1/2 signaling pathways in curcumin-induced autophagy[J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):635-637.
- [10] WU C, CHEN H, WANG C, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):73432-73447.
- [11] LIU X, ZHAO P, WANG X, et al. Triptolide induces glioma cell autophagy and apoptosis via upregulating the ROS/JNK and downregulating the Akt/mTOR signaling pathways[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:387.
- [12] LIU B, DING L, ZHANG L, et al. Baicalein induces autophagy and apoptosis through AMPK pathway in human glioma cells[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(6):1405-1418.
- [13] 崔行,朱怀荣,侯建军,等.医用分子细胞生物学[M].北京:人民卫生出版社,2000:40-45.
- [14] LI H G, CHEN J X, XIONG J H, et al. Myricetin exhibits anti-glioma potential by inducing mitochondrial-mediated apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and ROS generation[J]. *J BUON*, 2016, 21(1):182-190.
- [15] JING Z, LI M H, WANG H Y, et al. Gallic acid-gold nanoparticles enhance radiation-induced cell death of human glioma U251 cells[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(2):398-407.

- [16] ZHU X, SONG X, XIE K, et al. Osthole induces apoptosis and suppresses proliferation via the PI3K/Akt pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1143-1151.
- [17] WANG D, WANG Z, DAI X, et al. Apigenin and temozolomide synergistically inhibit glioma growth through the PI3K/Akt pathway[J/OL]. *Cancer Biother Radio Pharm*, 2021[2021-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471569/>. DOI:10.1089/cbr.2020.4283.
- [18] SANTOS B L, SILVA A R, PITANGA B P S, et al. Anti-proliferative, proapoptotic and morphogenic effects of the flavonoid rutin on human glioblastoma cells[J]. *Food Chem*, 2011, 127(2):404-411.
- [19] 史记, 张焯, 孙佩欣, 等. 紫杉醇联合紫草素对U87脑胶质瘤细胞的作用及机制初探[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(5):691-698.
- [20] CLARK P A, BHATTACHARYA S, ELMAYAN A, et al. Resveratrol targeting of Akt and p53 in glioblastoma and glioblastoma stem-like cells to suppress growth and infiltration[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(5):1448-1460.
- [21] LI Y, CAI T, ZHANG W, et al. Effects of saikosaponin D on apoptosis in human U87 glioblastoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1459-1464.
- [22] WANG R, MENG W, WANG Y, et al. Inhibition of glioblastoma cell growth in vitro and in vivo by brucine, a component of Chinese medicine[J]. *Oncol Res*, 2015, 22(5/6):275-281.
- [23] CHEN J, HWANG J, CHIU W, et al. Tetrandrine and caffeine modulated cell cycle and increased glioma cell death via caspase-dependent and caspase-independent apoptosis pathways[J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(4):700-706.
- [24] WANG W, SUN Z, CHEN H, et al. Role and mechanism of sophoridine on proliferation inhibition in human glioma U87MG cell line[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):464-471.
- [25] HE X, MAIRNAITI M, JIAO Y, et al. Sinomenine induces G1-phase cell cycle arrest and apoptosis in malignant glioma cells via downregulation of sirtuin 1 and induction of p53 acetylation[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17:1533034618770305.
- [26] LU W J, WU G J, CHEN R J, et al. Licochalcone A attenuates glioma cell growth in vitro and in vivo through cell cycle arrest[J]. *Food Funct*, 2018, 9(8):4500-4507.
- [27] HAN S, GONG H, WANG Y, et al. The preparation of matrine liposome and its antiglioma activity study[J]. *J Chem*, 2014, 1:1-5.
- [28] SCHIAPPARELLI P, ZHANG P, LARA-VELAZQUEZ M, et al. Self-assembling and self-formulating prodrug hydrogelator extends survival in a glioblastoma resection and recurrence model[J]. *J Control Release*, 2020, 319:311-321.
- [29] BERGAMIN L S, FIGUEIRO F, DIETRICH F, et al. Interference of ursolic acid treatment with glioma growth: an in vitro and in vivo study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 811:268-275.
- [30] JIANG G, ZHANG L, WANG J, et al. Baicalein induces the apoptosis of U251 glioblastoma cell lines via the NF- κ B-p65-mediated mechanism[J]. *Anim Cells Syst*, 2016, 20(5):296-302.
- [31] ZHU Y, LIANG J, GAO C, et al. Multifunctional ginsenoside Rg3-based liposomes for glioma targeting therapy[J]. *J Control Release*, 2021, 330:641-657.
- [32] LINGHU H R, LUO H, GANG L. Bufalin induces glioma cell death by apoptosis or necroptosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:4767-4778.
- [33] 蔡风景, 徐朝阳, 陈峻严, 等. 雷公藤甲素对C6胶质瘤细胞凋亡及TNF- α 、NF- κ B和caspase-3表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6):14-17.
- [34] YANG L, WANG Y, GUO H, et al. Synergistic anti-cancer effects of icariin and temozolomide in glioblastoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3):1379-1385.
- [35] 岳霖霖. 黄芩素通过EGFR-Akt信号通路抑制由hEGF诱导的神经胶质瘤细胞的增殖和迁移[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [36] ZHANG Y, ZHAI M, CHEN Z, et al. Dual-modified liposome codelivery of doxorubicin and vincristine improve targeting and therapeutic efficacy of glioma[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1):1045-1055.
- [37] FAN Y, XUE W, SCHACHNER M, et al. Honokiol eliminates glioma/glioblastoma stem cell-like cells via JAK-STAT3 signaling and inhibits tumor progression by targeting epidermal growth factor receptor[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):22.
- [38] KIM J, LEE J, JUNG J, et al. Emodin suppresses maintenance of stemness by augmenting proteasomal degradation of epidermal growth factor receptor/epidermal growth factor receptor variant III in gliomastem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(3):284-295.
- [39] ZHANG W F, YAN Y, XIN L, et al. Angelica polysaccharides inhibit the growth and promote the apoptosis of U251 glioma cells in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2017, 33:21-27.
- [40] ZHU Y, LIU X, ZHAO P, et al. Celastrol suppresses gliomavascularogenic mimicry formation and angiogenesis by blocking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:25.

- [41] HUAKAN Z, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):263.
- [42] CRANE C, PANNER A, PIEPER R O, et al. Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway a potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function[J]. *J Immunother*, 2009, 32(6):585-592.
- [43] ZHANG X, ZHANG N, MENG X, et al. Hesperetin inhibits the proliferation of cerebrally implanted C6 glioma and involves suppression of HIF-1 alpha/VEGF pathway in rats[J]. *Bio Res*, 2017, 28(3):1205-1211.
- [44] MOUSSESIAN A S, SILVA C, OBA-SHINJO S M, et al. CXCR7, CXCR4 and their ligands expression profile in traumatic brain injury[J]. *World Neurosurg*, 2020, 147:e16-e24.
- [45] SHI Y, RIESE D J, SHEN J. The role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:574667.
- [46] CHEN Z, PAN X, GEORGAKILAS A G, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) protects cerebral neurocytes and inhibits glioma by down regulating chemokine receptor CXCR4 expression[J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(2):281-289.
- [47] 吕程亮, 张帆, 魏炜, 等. 基于肿瘤微环境构建纳米药物的研究进展[J]. *生物加工过程*, 2020, 18(6):799-805.
- [48] WARD J A, HUANG L, GUO H M, et al. Perturbation of hyaluronan interactions inhibits malignant properties of glioma cells[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(5):1403-1409.
- [49] 岳双柱, 袁国艳, 金保哲, 等. 葛根素对胶质瘤细胞迁移侵袭能力影响研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(3):309-311.
- [50] AROUI S, AOUEY B, CHTOUROU Y, et al. Naringin suppresses cell metastasis and the expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) via the inhibition of ERK-p38-JNK signaling pathway in human glioblastoma[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 244:195-203.
- [51] PALMA T V, LENZ L S, BOTTARI N B, et al. Berberine induces apoptosis in glioblastoma multiforme U87MG cells via oxidative stress and independent of AMPK activity[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6):4393-4400.
- [52] COLOMBO M, FIGUEIRÓ F, AMANDA D F D, et al. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro[J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2):214-223.
- [53] CHEN T, JENG J, LIN C, et al. Quercetin inhibition of ROS-dependent and -independent apoptosis in rat glioma C6 cells[J]. *Toxicology*, 2006, 223(1/2):113-126.
- [54] WANG C, CHEN Y, WANG Y, et al. Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):371.
- [55] LIU X, WANG L, CHEN J, et al. Estrogen receptor beta agonist enhances temozolomide sensitivity of glioma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2):1516-1522.
- [56] ZHAO H W, LI X Y. Ginkgolide A, B, and huperzine A inhibit nitric oxide production from rat C6 and human BT325 glioma cells[J]. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1999, 20(10):941-943.
- [57] LESLEY J, ENGLISH N, CHARLES C, et al. The role of the CD44 cytoplasmic and transmembrane domains in constitutive and inducible hyaluronan binding[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 30(1):245-253.
- [58] YULYANA Y, ENDAYA B B, NG W H, et al. Carbenoxolone enhances TRAIL-induced apoptosis through the up-regulation of death receptor 5 and inhibition of gap junction intercellular communication in human glioma[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(13):1870-1882.
- [59] LIU Y, XU Z, JIN T, et al. Ferroptosis in low-grade glioma: a new marker for diagnosis and prognosis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e921947.
- [60] XIAO Y, CUI G, REN X, et al. A novel four-gene signature associated with immune checkpoint for predicting prognosis in lower-grade glioma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:605737.
- [61] HU J, WANG J, WANG G, et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of DSPE-PEG2000 polymeric liposomes loaded with quercetin and temozolomide: analysis of their effectiveness in enhancing the chemosensitization of drug-resistant glioma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3):690-702.
- [62] HAYWARD S L, WILSON C L, KIDAMBI S. Hyaluronic acid-conjugated liposome nanoparticles for targeted delivery to CD44 overexpressing glioblastoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34158-34171.
- [63] FALLACARA A L, ZAMPERINI C, PODOLSKI-RENI A, et al. A new strategy for glioblastoma treatment: in vitro and in vivo preclinical characterization of Si306, a pyrazolo [3,4-d]pyrimidine dual Src/P-glycoprotein inhibitor[J]. *Cancers*, 2019, 11(6):848.
- [64] WU Y H, YAO Y, YUN Y L, et al. MicroRNA-302c enhances the chemosensitivity of human glioma cells to temozolomide by suppressing P-gp expression[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9):BSR20190421.

- [65] PRIYA S S, REKHA M R. Redox sensitive cationic pullulan for efficient gene transfection and drug retention in C6 glioma cells[J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 401-414.
- [66] 王南卜, 张芹欣, 宁百乐, 等. 4种开窍药促进替莫唑胺进入U251细胞及减低耐药性的对比研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5): 2206-2209.
- [67] KANG S, DUAN W, ZHANG S, et al. Muscone/RI7217 co-modified upward messenger DTX liposomes enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting glioma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4308-4322.
- [68] 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.
- [69] MOHANTY R K, THENNARASU S, MANDAL A B. Resveratrol stabilized gold nanoparticles enable surface loading of doxorubicin and anticancer activity[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 114: 138-143.
- [70] 赵振国. 胶束催化与微乳催化[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 86-90.
- [71] KUMAR A, AHUJA A, ALI J, et al. Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells[J]. *Drug Delivery*, 2014, 23(1): 214-229.
- [72] 梁飞. 新型水凝胶的结构和性能研究[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2020: 45-47.
- [73] 李子怡, 顾丽莉, 佟振浩, 等. 水凝胶功能改性研究与应用进展[J]. *高分子通报*, 2019, 8: 7-13.
- [74] ZHANG M, ASGHAR S, TIAN C, et al. Lactoferrin/phenylboronic acid-functionalized hyaluronic acid nanogels loading doxorubicin hydrochloride for targeting glioma[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 253(4): 117194.
- [75] BABAEI M, DAVOUDI J, DEGHAN R, et al. Thermo-sensitive composite hydrogel incorporated with curcumin-loaded nanopolymerosomes for prolonged and localized treatment of glioma[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, 59: 6.
- [76] BATRAKOVA E V, KABANOV A V. Cell-mediated drug delivery to the brain[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2013, 23(5): 419-433.
- [77] DU Y, YANG Z, SUN Q, et al. Engineered microglia potentiate the action of drugs against glioma through extracellular vesicles and tunneling nanotubes[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(9): e2002200.
- [78] 谈胤求, 陈谦学. 外泌体在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 731-735.
- [79] JIA G, HAN Y, AN Y, et al. NRP-1 targeted and cargo-loaded exosomes facilitate simultaneous imaging and therapy of glioma in vitro and in vivo[J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 302-316.
- [80] XUE J, ZHAO Z, ZHANG L, et al. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(7): 692-700.
- [81] DONG C, ZHOU Q, XIANG J, et al. Self-assembly of oxidation-responsive polyethylene glycol-paclitaxel prodrug for cancer chemotherapy[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 529-539.
- [82] WU P Y, DONG W, GUO X Y, et al. ROS-responsive blended nanoparticles: cascade-amplifying synergistic effects of sonochemotherapy with on-demand boosted drug release during SDT process[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(18): e1900720.
- [83] XIANG Y, DUAN X, FENG L, et al. tLyp-1-conjugated GSH-sensitive biodegradable micelles mediate enhanced pUNO1-hTRAILa/curcumin co-delivery to gliomas[J]. *Chem Eng J*, 2019, 374: 392-404.
- [84] TIAN C, ASGHAR S, XU Y, et al. The effect of the molecular weight of hyaluronic acid on the physicochemical characterization of hyaluronic acid-curcumin conjugates and in vitro evaluation in glioma cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 165: 45-55.
- [85] 翟美芳. 硫酸长春新碱铁蛋白纳米粒的制备及治疗脑胶质瘤研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2018.
- [86] 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.

(收稿日期: 2021-05-19 修回日期: 2021-10-13)

(编辑: 唐晓莲)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅