

硬脂酸改性纳米递送系统递送药物的研究进展

皮雨廷^{1,2}, 徐山根², 栾庆爽², 张启鸿², 于天飞^{*1}, 赵凯^{*1,2}

(1. 齐齐哈尔大学 生命科学与农林学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 台州学院 生命科学学院
浙江省植物进化生态学与保护重点实验室 台州市生物医药与高端剂型重点实验室, 浙江 台州 318000)

摘要:近年来, 纳米技术在生物医学中的应用发展迅猛, 尤其在药物递送领域取得了巨大进展。基于纳米材料开发的新型纳米递送系统具有提高药物生物利用度和降低药物不良反应等优点, 在生物医药领域具有重要的应用价值。作为一种天然的脂肪酸, 硬脂酸具有提高药物肿瘤靶向和抗酸降解等多重作用, 硬脂酸的接枝修饰可有效提高难溶性药物生物利用度, 在药物治疗方面具有广泛的应用前景。对硬脂酸修饰纳米递送系统材料在靶向肿瘤、神经系统疾病和炎症疾病治疗等方面的研究进行总结, 以期对纳米递送系统在药物治疗的深入研究和应用提供参考。

关键词: 纳米递送系统; 药物递送; 硬脂酸; 治疗; 靶向

中图分类号: Q813 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)07-0108-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0797

Research Progress on Stearic Acid-Modified Nano-Delivery Systems for Drug Delivery PI Yu-ting^{1,2}, XU Shan-gen², LUAN Qing-shuang², ZHANG Qi-hong², YU Tian-fei^{*1}, ZHAO Kai^{*1,2} (1. College of Life Sciences and Agriculture and Forestry, Qiqihar university, Qiqihar 161000, China; 2. Taizhou Key Laboratory of Biomedicine and Advanced Dosage Forms, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Plant Evolutionary Ecology and Conservation, School of Life Sciences, Taizhou University, Taizhou 318000, China)

Abstract: In recent years, the application of nanotechnology in biomedicine has seen rapid development, particularly in the field of drug delivery. New nano-drug delivery systems developed from nanomaterials offer enhanced drug bioavailability and reduced adverse drug reactions, holding significant value in the biomedical field. As a natural fatty acid, stearic acid has multiple functions such as improving tumor targeting and resisting acid degradation. Graft modification of stearic acid can effectively improve the bioavailability of poorly soluble drugs and has broad application prospects in drug therapy. This article summarized the research on stearic acid-modified nano-drug delivery system materials in targeting tumors, treating neurological diseases, and managing inflammatory diseases, and provided references for the in-depth research and application of nano-delivery systems in drug treatment.

Key words: nano-drug delivery system; drug delivery; stearic acid; treatment; targeting

药物治疗是当前疾病治疗的主要方法之一, 但目前存在药物生物利用度低、不良反应大、缺乏选择性和给药不便等问题^[1-3]。近年来, 纳米技术的兴起为药物递送技术带来了新希望。人们发现通过传统给药系统与工程技术相结合^[4,5], 制备的纳米递送系统可以实现药物的特异性靶向递送、提高体内渗透率、实现低剂量药物的控制递送^[6]。然而, 对于亲脂性、难溶性药物(例如染料木黄酮(GEN)、紫杉醇(PAC)和依鲁替尼(IBR)等)的递送仍然存在一定的局限性。

作为一种饱和脂肪酸, 硬脂酸(Stearic acid, SA)接枝纳米材料后, 可提高纳米递送系统的两亲性和药物靶向性, 有效解决药物溶解性差、生物利用度低等问题^[7-9]。此外, SA 可以用于改善酸敏感性药物的贮存稳定性和口服生物利用度, 还可以用于制备纳米颗粒, 实现药物的靶向运输。

研究表明, 在制备乙醇类药物靶向纳米颗粒时, 加入 SA 作为辅助剂, 可以使纳米粒子在体内呈现出可控释放、稳定性高和靶向性强的特点, 从而实现药物的高效治疗。目前, 多项研究将 SA 与纳米递送系统相结合实现癌症、神经系统及炎症疾病的诊断和治疗。尽管在过去几十年中, 关于 SA

收稿日期: 2023-12-12; 网络首发日期: 2024-04-28

基金项目: 浙江省重点研发计划项目(2021C02049); 台州市科技计划项目(23gya02)

作者简介: 皮雨廷(1997-), 男, 贵州黔西人, 硕士生, 主要从事疫苗佐剂及递送系统方面的科研工作。

通讯作者: 赵凯, E-mail: zybin395@126.com; 于天飞, E-mail: yutianfei2001@163.com。

引用本文: 皮雨廷, 徐山根, 栾庆爽, 等. 硬脂酸改性纳米递送系统递送药物的研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(7): 108-114。

递药系统领域的研究不断增多,但缺乏其在疾病治疗和机理方面的总结。本文主要介绍 SA 纳米递送系统在相关领域的研究进展,以期为 SA 改性纳米递送系统在药物递送领域的深入研究和应用提供参考。

1 SA 结构和功能简介

SA 又名十八烷酸,是自然界中常见的脂肪酸,广泛存在于动植物脂肪中,由 17 个碳原子直链加 1 个羧基团组成^[10]。SA 表面具有大量的—COOH 基团,可与含—OH 的物质发生脱水反应,引入疏水性—CH₃ 基团,因此具有出色的疏水性^[11]。通常 SA 被活化羧基团与氨基产生酰胺化反应,以酰胺键相连接枝,经乳化法、溶剂挥发法、超声乳化法和反相微乳液法等制备纳米递送系统(图 1),将聚乙烯亚胺(PEI)、壳聚糖等物质通过 SA 改性可获得两亲性,广泛用于药物输送和疫苗输送等纳米递送系统,且 SA 成本低、具有良好的生物相容性和生物可降解性,适合大规模使用。

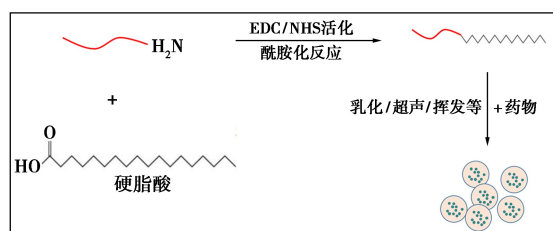


图 1 SA 结构式及纳米递送系统形成示意图

Fig.1 Schematic diagram of SA structure and nano-delivery system

研究表明,SA 具有抑制癌细胞活性、促进凋亡和降低血糖等作用^[12-17]。基于 SA 的特性,接枝 SA 的纳米递送系统取得了广泛的应用(图 2)。

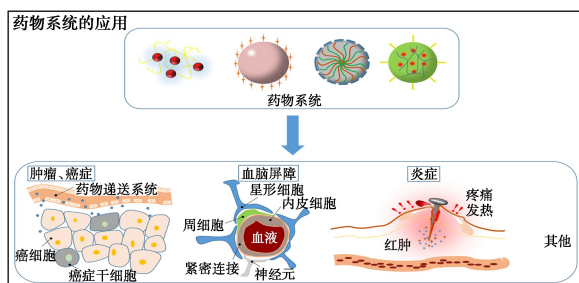


图 2 SA 药物递送系统的应用

Fig.2 Application of SA drug delivery system

2 SA 功能化递送系统在疾病治疗的应用

目前,在包括肿瘤、神经系统疾病和炎症等的

药物治疗中存在组织选择性差、疗效不显著、引起多药耐药、对正常组织有毒副作用等问题^[18],限制了临床药物的应用。纳米医学技术的发展为解决这一难题提供方法和技术,接枝 SA 的纳米递送系统除具备体积小、物理和化学特性高度受控等特性外,还具有提高组织靶向和递送效率等特点,允许将难溶性药物、核酸和其他治疗剂递送到病变部位,使其成为理想的药物输送方式^[19-22]。作者将详细介绍目前 SA 递送系统递送各种抗癌、抗神经系统疾病和抗炎药物等的研究进展(表 1)。

2.1 抗癌抗肿瘤治疗

2.1.1 负载阿霉素(DOX)

DOX 能促进免疫介导的肿瘤细胞清除,用于治疗乳腺癌、卵巢癌和肺癌等多种癌症^[23]。Hu 等^[24]以 DOX 为抗肿瘤模型药物,合成 DOX 共轭 CS-SA 聚合胶束(DOX-CS-SA),该聚合物能提高抗肿瘤药物的疗效,研究表明,DOX-CS-SA 能够有效抑制人乳腺癌细胞和肝癌细胞的生长,同时逆转细胞的耐药性^[25]。在动物实验中,DOX-CS-SA 的抗癌效果与市售阿霉素注射液(DXR)相当,且 DOX-CS-SA 在小鼠体内有着较高的最大耐受剂量。

纳米颗粒(Nanoparticles, NPs)用于靶向癌症部位的亲水和疏水药物递送,利于提高患者依从性并防止复发或多药耐药情况的发生^[26]。Amin 等^[27]以两亲性转铁蛋白(apo-Tf)为核心的 NPs 在转铁蛋白受体(TfR)过表达的细胞上具有癌症靶向性,以 apo-Tf 作为 NPs 核心以消除可能在体内引起不良反应。含 DOX 的 NPs 在 TfR 过表达的癌细胞系中表现出优于游离药物的靶向效率,并且拥有较好的细胞摄取效果和低细胞毒性。另外,将 apo-Tf 与 SA 缀合并通过疲劳平台使其更疏水,制备 TfS 缀合物,使其具有两亲性,在水中自组装形成 NPs。以 TfS 过表达的癌细胞系 A549 和 HCT 116 为靶标,显示出有效的癌细胞靶向和杀伤效果。该 NPs 可直接靶向癌细胞且以 apo-Tf 为 NPs 的核心,有很大潜力应用于更多的亲水和疏水药物给药。Sood 等^[9]合成的 CS/SA NPs (CSSA NPs),可用于靶向治疗结肠癌。该 NPs 基于二硫(—S—S—)交联化学制备,装载亲水 DOX 和疏水姜黄素(Cur)后的 NPs 毒性低,可以杀死癌细胞。相比游离药物,装载 DOX 和 Cur 的 CS-SA NPs 具有更高的癌细胞杀伤效率,证明了其在

癌症治疗中的潜在应用价值。

为解决药物毒性产生负面影响, Sarkar 等^[28]将 SA 与 PEI (2 kDa 和 25 kDa) 进行偶联, 形成 SP-2 和 SP-25 配合物的碳酰亚胺键, 利用叶酸衍生的叶酸碳点 (CD) 装饰表面制备 NPs, 并使用 SA 和 PEI 分别制备不同的 NPs。结果表明, CDSP-25 在酸性 pH 下 DOX 的释放量最高, 该纳米结构在肿瘤酸性微环境中具有高效释放 DOX 的优势, 且 DOX-CDSP-25 的疗效是游离 DOX 的 250 倍, 并发现 DOX-CDSP-25 能够在 24 h 内抑制 MDA-MB-231, 该纳米结构在癌症治疗和成像方面的应用具有很大潜力^[29]。

2.1.2 负载 GEN

GEN 可作为维持、预防、治疗与代谢综合征和癌症相关的一些常见疾病的关键成分^[30]。Jangid 等^[2]为解决在结肠环境中实现疏水药物的控制和部位特异性递送, 将亲水性多糖生物大分子菊粉 (INU) 经疏水 SA 修饰后形成两亲性偶联物 (INU-SA), 可自组装成具有释药特性的球形 NPs。将疏水性的 GEN 包封到 INU-SA 偶联物中制备 GNP。INU-SA 包裹下的 GEN 对 HCT 116 细胞具有更高的细胞毒性和诱导凋亡能力^[2,3], GNP 可能成为治疗结肠疾病的潜在疏水药物载体系统。

2.1.3 负载 5-氟尿嘧啶 (5-FU)

5-FU 是一种半衰期短的抗代谢药物, 经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗各种类型的癌症^[31]。Sauraj 等^[20]合成一种基于两亲性木聚糖-SA (Xyl-SA) 缀合物的自组装 NPs, 将亲脂性的 5-氟尿嘧啶-SA (5-FUSA) 前药包封在 Xyl-SA NPs 的疏水核心中来提高 5-FU 的负载效果。细胞毒性研究表明 Xyl-SA/5-FUSA NPs 对人结直肠癌细胞 (HT-29, HCT-15) 的细胞毒性高于游离药物, 且对肿瘤细胞 (HT-29, HCT-15) 的凋亡有较强的促进作用^[32]。

2.1.4 负载 PAC

PAC 是 FDA 批准用于癌症治疗的一种天然植物来源的化疗药物^[33]。对肺癌、卵巢癌和头颈癌等多种癌症具有明显的疗效^[34]。Amin 等^[35]合成了载脂蛋白转铁蛋白 (Tf)-SA 缀合物, 制备含有疏水药物 PAC 的自组装 NPs, 结果表明, 负载 PAC 的 NPs 在乳腺癌细胞 (MCF-7) 中具有有效的细胞靶向能力。以 Tf 为核心的 NPs 具有受体驱动的靶向能力和杀伤癌细胞的优势。该研究

使用具有双亲性的 TfS 共轭物自组装为 NPs 核心材料, 避免可能带来的负面影响, 消除二次表面修饰的冗余, 且利用疲劳平台合成的 TfS 缀合物, 稳定性高且无毒, 能自组装形成靶向 TfR 过表达的癌细胞, TfS NPs 是靶向 TfR 过表达的癌细胞株的有效递药平台, 可将疏水 PAC 递送到细胞内。

2.1.5 负载水飞蓟素 (SM)

SM 是水飞蓟的提取物, 在各种实验性癌症模型中可能同时具有化学预防和化学增敏活性^[36]。Ma 等^[37]为评估 SA 改性白芨多糖 (BSP) 胶束对 SM 肝脏输送中的潜在应用价值, 制备了基于 SA 疏水改性 (hm-BSP) 且负载 SM 的 NPs, 可以显著提高 HepG2 细胞系的细胞毒性和细胞摄取效率。总之, hm-BSP 衍生物是一种潜在的有效肝靶向药物递送载体。

2.1.6 负载白藜芦醇 (RSV) 和乌尼酸 (Usnic Acid)

RSV 是一种非类黄酮酚类化合物, 是重要的酚类衍生物, 具有抗炎、抗氧化和调节免疫等作用^[38]。Jangid 等^[39]将 pluronic F68、INU 和 SA 功能化合成两亲性缀合物 INU-F68-SA, INU-F68-SA 可以自组装成 NPs, 发现载有 RSV 的 INU-F68-SA NPs (RSNM) 能够通过诱导凋亡和改变线粒体膜电位来显著增强 RSV 对结直肠癌细胞的细胞毒性。此外, RSNM 能够改善 RSV 的药代动力学, 基于 INU 的纳米结构的设计可以用于疏水分子在胃肠道 (GIT) 中的 pH 响应传递^[40]。

Usnic Acid 是一种二苯并呋喃衍生物, 显示出抗癌、抗病毒、抗菌、抗炎和抗氧化活性。Jangid 等^[41]成功合成苯硼酸 (PBA) 偶联聚乙二醇 (PEG) SA (PBA-PEG-SA), 用于制备负载 Usnic Acid 的 NPs (UPNM)。研究表明 UPNM 对人结直肠癌细胞 (HCT 116) 也具有有良好的抗肿瘤活性和诱导凋亡作用。

2.1.7 负载 IBR

IBR 是一种不可逆的 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂, BTK 在巨噬细胞 (TAMs) 中过度表达, 参与促进肿瘤进展、血管生成和免疫抑制, 是一种有效的治疗肿瘤^[42]的方式。然而, IBR 在体内被清除快、肿瘤堆积少, 很难被 TAMs 有效地摄取。因此, Qiu 等^[43]设计并合成了一种表面修饰 SA 缀合物, 包封 IBR 并用于靶向免疫治疗的 SA/IBR/EPG。SA/IBR/EPG 具有较高的 IBR 负载能力, 能够延长血液循环, 较小的粒径能够将

IBR 有效地递送到肿瘤区域,并通过 SA 介导的主动靶向将 IBR 内化至 TAMs 和抑制 BTK 激活的特性,从而抑制 Th2 致瘤细胞因子,达到抗肿瘤效果。

2.1.8 其他药物

除了以上几种药物的有效递送,研究人员还考虑将磷酸二酯型胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(CpG ODNs)有效地运输到达位点。Krieg^[44]和 Akira 等^[45]用 SA 修饰 CpG ODN(CpG1668)得到 SA-CpG1668,并将其装载到聚足 DNA(Tripodna)中,得到 SA-CpG1668/tripodna 复合物,结果表明,SA 修饰和纳米结构化的结合是一种有效的靶向递送 CpG ODNs 到淋巴结的方法,且有助于增强其免疫佐剂效果。

此外,羧甲基壳聚糖(CMC)具有免疫刺激作用,可通过刺激 T 淋巴细胞产生的机制抑制 EAC 细胞生长,且能激活腹膜巨噬细胞和刺激非特异性宿主抵抗的免疫刺激作用,并通过激活淋巴细胞增加淋巴因子的产生^[46]。Habib 等^[47]将 SA 接枝 CMC(SA-CMC),发现可作为转化生长因子- β (TGF- β)和血管内皮生长因子(VEGF)的下调剂。SA-CMC 通过下调 TGF- β 和 VEGF 对瑞士白化小鼠 EAC 具有显著的抗肿瘤活性^[48],该系统可有效恢复血清酶活性并减少肿瘤转移。

2.2 神经系统疾病治疗

血脑屏障(BBB)是一层物理和生理障碍,位于血液和大脑组织之间,限制大多数药物对脑部疾病的治疗^[49]。因此,开发有效的药物输送系统是治疗神经系统疾病的关键。Khan 等^[50]使用 SA 固体脂质 NPs(SLNPs)作为药物载体,将薯蓣皂苷元包裹在 Tween 80(P80)中,结果表明,NPs 具有良好的血液相容性,可以通过 BBB,从而提高药物输送的效率,且包封薯蓣皂苷素的 SLNPs 具有潜在的抗癌和抗抑郁作用。Wang 等^[51]为缓解脊髓损伤(SCI),制备负载芝麻醇(SM)的 SA-

CS NPs(SM@SA-CSNPs),实验发现,该 NPs 可以通过下调 NF- κ B 信号通路的抗氧化、抗凋亡和抗炎作用,对大鼠 SCI 模型 NSC-34 氧化应激起到潜在神经保护作用。表明 SM@SA-CS NPs 可作为一种有前途的平台,用于缓解氧化应激介导的神经细胞凋亡。

2.3 炎症治疗

炎症是机体对于外界刺激的一种防御反应,虽说炎症反应对机体是有益的,但有时候炎症反应可能会引发其他疾病^[52]。Fattahi 等^[53]将甲氨蝶呤(MTX)与 SA 共价偶联,制备一种亲脂性前药。结果表明,MTX-SA 比单一的 MTX 减少了免疫活性细胞的数量。但 MTX-SA 却无法捕获 G0/G1 期的 PBMCs 细胞周期,另外,MTX 和 MTX-SA 都能改变炎症细胞因子的转录,而在 500 nmol/L 的 MTX-SA 中,Bcl2 表达下降,这可能说明 MTX 和 MTX-SA 对细胞周期分析产生了不同的影响。总之,长脂链 MTX-SA 具有不同的免疫应答作用,该系统对于炎症的治疗较明显,后续可进一步进行研究。

2.4 其他

除了肿瘤、治疗神经系统疾病和炎症,研究人员还发现了 SA 在其他方面的作用。Zhang 等^[54]使用熔融均质法制备 SA NPs,并将环孢素 A 作为模型药物封装在 SA NPs 中,通过口服试验探究其药代动力学和生物利用度。发现 SA NPs 可以促进环孢素 A 的吸收,其相对生物利用度接近 80%,说明 SA NPs 具有潜在的药物载体应用价值。Mahmood 等^[55]合成基于两亲性 CS-SA 缀合物(CSA)的硫代 CS 胶束。通过 SA 与 CS 的连接合成了 CS-SA 巯基乙酸(CSA-TGA)缀合物,然后将巯基乙酸与 CS 共价连接。随后,通过含巯基配体 TGA 的附着来扩大黏附,从而生成硫代 CS 胶束。这些聚合物胶束有望在粘膜给药方面提供更好的递送效果,特别是针对疏水药物的递送。

表 1 关于硬脂酸纳米药物递送一览表

Tab.1 List of stearic acid nanodrug delivery

用途	名称	靶向或作用细胞及部位	针对疾病	递送药物	文献
抗癌抗肿瘤治疗	DOX-CDSP-25	MDA-MB-231 细胞		阿霉素(DOX)	[28]
	INU-SA	HCT 116 细胞	结肠癌	染料木黄酮(GEM)	[2]
	Xyl-SA/5-FU	肿瘤细胞(HT-29,HCT-15)		5-氟尿嘧啶-SA(5-FUSA)	[20]
	RSNM	结直肠癌细胞	结直肠癌	白藜芦醇(RSV)	[39]
	TIS	直接靶向癌细胞		阿霉素(DOX)	[27]
	(Tr)-SA	乳腺癌细胞(MCF-7)		紫杉醇(PAC)	[35]

续表

用途	名称	靶向或作用细胞及部位	针对疾病	递送药物	文献
抗癌抗肿瘤治疗	CSSA		结肠癌	DOX 和姜黄素 (Cur)	[9]
	UPNM	人结肠癌细胞 (HCT 116 细胞)		乌尼酸 (Usnic Acid)	[41]
	hm-BSP	HepG2 细胞系	肝癌等肝脏疾病	水飞蓟素 (SM)	[37]
	SA-CpG1668/ tripodna	靶向递送到淋巴结		磷酸二酯型胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤寡脱氧核苷酸 (CpG ODNs)	[44, 45]
	DOX-CS-SA	人乳腺癌细胞和肝癌细胞		阿霉素 (DOX)	[24]
	SA-CMC	下调转化生长因子- β (TGF- β) 和血管内皮生长因子 (VEGF)			[47]
	SA/IBR/EPG	抑制 TAM 释放的血管生成和致瘤细胞因子		依鲁替尼 (IBR)	[43]
神经系统疾病治疗	SLNPs		抗癌和抗抑郁	薯蓣皂苷元	[50]
	SM@SA-CS	下调 NF- κ B 信号通路	脊髓损伤 (SCI)	芝麻醇 (SM)	[51]
炎症治疗	MTX-SA				[53]
其他	SA NPs			环孢素 A	[54]
	CSA-TGA				[55]

3 结论与展望

SA 改性修饰的纳米递送系统具有高稳定性、可控的药物释放行为、可实现靶向递药和高度可定制性,在治疗疾病(例如肿瘤、炎症和神经系统疾病等)方面发挥重要作用,已被广泛应用于递药领域。主要包括以下几种优点:(1)癌细胞靶向:癌细胞的细胞膜上表达大量的脂质转运蛋白 (FATP),这些蛋白能够将游离脂肪酸转运到癌细胞内部,并促进癌细胞增殖、生存和转移等过程。SA 可以通过结合 FATP,实现对癌细胞的特异性靶向输送,从而提高药物的作用效果。(2)提高药物稳定性和生物利用度:SA 可以作为药物的载体,提高药物的稳定性和生物利用度,使药物更容易到达肿瘤组织并发挥治疗作用。(3)抑制癌细胞生长和扩散:SA 通过多种机制抑制癌细胞生长和扩散。例如,SA 可以抑制细胞周期的进程,阻止癌细胞分裂和增殖;可以诱导细胞凋亡,促使癌细胞死亡;还可以抑制癌细胞侵袭和转移,从而防止癌症的恶化。(4)减轻化疗药物的副作用:例如降低药物在肝脏和肾脏中的浓度和毒性,从而保护正常组织免受损伤。携带 SA 的递送系统还具有利于口服、提高疏水性药物递送率、有效克服血脑屏障,对脑部疾病治疗起到一定的促进作用。

未来,SA 在递送系统方面的应用前景十分广阔,以下是几个可能的方向:(1)靶向递送系统的开发:随着越来越多的肿瘤靶点被发现,设计针对性更强的靶向递送系统成为了研究的热点。SA 可以作为靶向递送系统的载体,通过化学修饰和

功能修饰等手段,实现对药物的特异性靶向输送。(2)多功能递送系统的构建:SA 可以与其他材料和药物相结合,构建出具有多种功能的递送系统,例如可控释放、磁性定向和光学成像等功能,从而提高递药效果。(3)基因递送系统的研究:SA 可以作为基因递送系统的载体,用于治疗各种遗传性疾病和肿瘤等疾病。未来,基因递送系统可能成为药物递送领域的一个重要分支。(4)SA 纳米递送系统的研究:SA 可以通过纳米技术制备成为 NPs,进一步提高药物递送的效率和精度。未来,可能成为一种广泛应用于药物递送的新型载体。

参考文献:

- [1] LI C, WANG J, WANG Y, et al. Recent progress in drug delivery[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2019, **9**(6): 145-162.
- [2] JANGID A K, SOLANKI R, PATEL S, et al. Genistein encapsulated inulin-stearic acid bioconjugate nanoparticles: Formulation development, characterization and anticancer activity[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, **206**: 213-221.
- [3] HOU Y, JIN J, DUAN H, et al. Targeted therapeutic effects of oral inulin-modified double-layered nanoparticles containing chemotherapeutics on orthotopic colon cancer[J]. *Biomaterials*, 2022, **283**: 121440.
- [4] SUNG Y K, KIM S W. Recent advances in polymeric drug delivery systems[J]. *Biomater. Res.*, 2020, **24**(1): 12.
- [5] DIN F U, AMAN W, ULLAH I, et al. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors[J]. *Int. J. Nanomedicine*, 2017, **12**: 7291-7309.
- [6] GAD H A, ABD EI-RAHMAN F A, HAMDY G M. Cham-

- omile oil loaded solid lipid nanoparticles: A naturally formulated remedy to enhance the wound healing[J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, **50**:329-338.
- [7] LI Q, DU Y Z, YUAN H, et al. Synthesis of lamivudine stearate and antiviral activity of stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles delivery system[J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2010, **41**(3/4):498-507.
- [8] WANG Z, WANG Y. Tuning amphiphilicity of particles for controllable pickering emulsion[J]. *Materials (Basel)*, 2016, **9**(11):903.
- [9] SOOD A, GUPTA A, BHARADWAI R, et al. Biodegradable disulfide crosslinked chitosan/stearic acid nanoparticles for dual drug delivery for colorectal cancer[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **294**:119 833.
- [10] 唐振雷, 易自力, 李蒙, 等. 硬脂酸改性南荻纳米纤维素的制备与表征[J]. *化纤与纺织技术*, 2023, **52**(8):14-18.
- [11] 唐振雷, 易自力, 李蒙, 等. 硬脂酸改性南荻纳米纤维素的制备与表征[J]. *化纤与纺织技术*, 2023, **52**(8):14-18.
- [12] MENG T, YUAN H, HU F. Antitumor effect of chitosan-g-stearic acid/doxorubicin on human breast cancer MCF-7 and MCF-7 cancer stem-like cell induced tumors[J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2016, **12**(2):481-482.
- [13] BISWAS P, DATTA C, RATHI P, et al. Fatty acids and their lipid mediators in the induction of cellular apoptosis in cancer cells[J]. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.*, 2022, **160**:106 637.
- [14] AHMAD A, RASHID S, CHAUDHARY A A, et al. Nanomedicine as potential cancer therapy via targeting dysregulated transcription factors[J]. *Semin Cancer Biol.*, 2023, **89**:38-60.
- [15] SEVERINO P, PINHO S C, SOUTO E B, et al. Polymorphism, crystallinity and hydrophilic-lipophilic balance of stearic acid and stearic acid-capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2011, **86**(1):125-130.
- [16] GENDASZEWSKA-DARMACH E, DRZAZGA A, KOZIOLKIEWICZ M. Targeting GPCRs activated by fatty acid-derived lipids in type 2 diabetes[J]. *Trends. Mol. Med.*, 2019, **25**(10):915-929.
- [17] SENN J J. Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes[J]. *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**(37):26 865-26 875.
- [18] 韩凯硕, 任婷, 李多, 等. 介孔硅纳米载体应用于肿瘤治疗的研究进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(9):1-10.
- [19] YAMAGATA K. Fatty acids act on vascular endothelial cells and influence the development of cardiovascular disease[J]. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.*, 2023, **165**:106 704.
- [20] SAURA J, KUMAR V, KUMAR B, et al. Lipophilic 5-fluorouracil prodrug encapsulated xylan-stearic acid conjugates nanoparticles for colon cancer therapy[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, **128**:204-213.
- [21] SUNDAR S D, ANTONIRAJ G M, KUMAR S C, et al. Recent trends of biocompatible and biodegradable nanoparticles in drug delivery: A review[J]. *Curr. Med. Chem.*, 2016, **23**(32):3 730-3 751.
- [22] GORDILLO-GALEANO A, MORA-HUERTAS C E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release[J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2018, **133**:285-308.
- [23] AWAD N S, SALKHO N M, ABUWATFA W H, et al. Tumor vasculature vs tumor cell targeting: Understanding the latest trends in using functional nanoparticles for cancer treatment[J]. *Opennano*, 2023, **11**:100 136.
- [24] HU F Q, LIU L N, DU Y Z, et al. Synthesis and antitumor activity of doxorubicin conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles[J]. *Biomaterials*, 2009, **30**(36):6 955-6 963.
- [25] NASIRMOGHADAS P, MOUSAKHANI A, BEHZAD F, et al. Nanoparticles in cancer immunotherapies: An innovative strategy[J]. *Biotechnol. Prog.*, 2021, **37**(2):e3 070.
- [26] NEJATI K, RASTEGAR M, FATHI F, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems to overcome gastric cancer drug resistance[J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2022, **70**:103 231.
- [27] AMIN H H, MEGHANI N M, PARK C, et al. Fattigation-platform nanoparticles using apo-transferrin stearic acid as a core for receptor-oriented cancer targeting[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2017, **159**:571-579.
- [28] SARKAR P, GHOSH S, SARKAR K. Folic acid based carbon dot functionalized stearic acid-g-polyethyleneimine amphiphilic nanomicelle: Targeted drug delivery and imaging for triple negative breast cancer[J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2021, **197**:111 382.
- [29] ZHOU J F, CHEN L M, CHEN L Q, et al. Emerging role of nanoparticles in the diagnostic imaging of gastrointestinal cancer[J]. *Semin. Cancer Biol.*, 2022, **86**:580-594.
- [30] MUKUND V, MUKUND D, SHARMA V, et al. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer[J]. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2017, **119**:13-22.
- [31] VALENCIA-LAZCANO A A, HASSAN D, POURMADADI M, et al. 5-Fluorouracil nano-delivery systems as a cutting-edge for cancer therapy[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, **246**:114 995.
- [32] SHARMA V, ANANDHAKUMAR S, SASIDHARAN M.

- Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs; An efficient carrier for cancer multi-drug delivery [J]. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2015, **56**: 393-400.
- [33] ZHOU M, HAN S, ARAS O, et al. Recent advances in paclitaxel-based self-delivery nanomedicine for cancer therapy [J]. *Curr. Med. Chem.*, 2021, **28**(31): 6 358-6 374.
- [34] YING N, LIU S, ZHANG M, et al. Nano delivery system for paclitaxel; Recent advances in cancer theranostics [J]. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2023, **228**: 113 419.
- [35] AMIN H H, MEGHANI N M, OH K T, et al. A conjugation of stearic acid to apotransferrin, fattigation-platform, as a core to form self-assembled nanoparticles; Encapsulation of a hydrophobic paclitaxel and receptor-driven cancer targeting [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2017, **41**: 222-230.
- [36] FALLAH M, DAVOODVANDI A, NIKMANZAR S, et al. Silymarin (milk thistle extract) as a therapeutic agent in gastrointestinal cancer [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, **142**: 112 024.
- [37] MA Y, HE S, MA X, et al. Silymarin-loaded nanoparticles based on stearic acid-modified blatilla striata polysaccharide for hepatic targeting [J]. *Molecules*, 2016, **21**(3): 265.
- [38] 刘爱萍, 李佟, 程亚青, 等. 白藜芦醇对小鼠 3T3-F442A 脂肪细胞增殖与脂肪生成的影响 [J]. *化学试剂*, 2024, **46**(1): 39-44.
- [39] JANGID A K, PATEL K, JAIN P, et al. Inulin-pluronic-stearic acid based double folded nanomicelles for pH-responsive delivery of resveratrol [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **247**: 116 730.
- [40] CHEN J, CONG X. Surface-engineered nanoparticles in cancer immune response and immunotherapy: Current status and future prospects [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, **157**: 113 998.
- [41] JANGID A K, SOLANKI R, JADAY M, et al. Phenyl boronic acid-PEG-stearic acid biomaterial-based and sialic acid targeted nanomicelles for colon cancer treatment [J]. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 2023, **656**: 130 445.
- [42] LIU X J, XU L, PANG X J, et al. Progress in the development of small molecular inhibitors of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) as a promising cancer therapy [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2021, **47**: 116 358.
- [43] QIU Q, LI C, SONG Y, et al. Targeted delivery of ibrutinib to tumor-associated macrophages by sialic acid-stearic acid conjugate modified nanocomplexes for cancer immunotherapy [J]. *Acta Biomater.*, 2019, **92**: 184-195.
- [44] KRIEG A M. Therapeutic potential of toll-like receptor 9 activation [J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, **5**(6): 471-484.
- [45] AKIRA S, TAKEDA K. Toll-like receptor signalling [J]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, **4**(7): 499-511.
- [46] GENG Y, XUE H, ZHANG Z, et al. Recent advances in carboxymethyl chitosan-based materials for biomedical applications [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2023, **305**: 120 555.
- [47] HABIB S A, AGGOUR Y A, TAHA H A. Downregulation of transforming growth factor- β (TGF- β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in ehrlich ascites carcinoma-bearing mice using stearic acid-grafted carboxymethyl chitosan (SA-CMC) [J]. *Natural Sci.*, 2012, **4**(11): 808-818.
- [48] SRINIVAS B K, SHIVAMADHU M C, JAYARAMA S. Musa acuminata lectin exerts anti-cancer effects on HeLa and EAC cells via activation of caspase and inhibitions of Akt, Erk, and Jnk pathway expression and suppresses the neoangiogenesis in in-vivo models [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **166**: 1 173-1 187.
- [49] BROOKES A, JI L H, BRADSHAW T D, et al. Is oral lipid-based delivery for drug targeting to the brain feasible? [J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2022, **172**: 112-122.
- [50] KHAN H, NAZIR S, FAOOQ R K, et al. Fabrication and assessment of diosgenin encapsulated stearic acid solid lipid nanoparticles for its anticancer and antidepressant effects using in vitro and in vivo models [J]. *Front. Neurosci.*, 2021, **15**: 806 713.
- [51] WANG N, YU H, SONG Q, et al. Sesamol-loaded stearic acid-chitosan nanomicelles mitigate the oxidative stress-stimulated apoptosis and induction of pro-inflammatory cytokines in motor neuronal of the spinal cord through NF- κ B signaling pathway [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **186**: 23-32.
- [52] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy [J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, **18**(3): 175-196.
- [53] FATTAHI N, BAHARI A, RAMAZANI A, et al. In vitro immunobiological assays of methotrexate-stearic acid conjugate in human PBMCs [J]. *Immunobiology*, 2020, **225**(5): 151 984.
- [54] ZHANG Q, YIE G, LI Y, et al. Studies on the cyclosporin a loaded stearic acid nanoparticles [J]. *Int. J. Pharm.*, 2000, **200**(2): 153-159.
- [55] MAHMOOD A, LANTHALER M, LAFFLEUR F, et al. Thiolated chitosan micelles: Highly mucoadhesive drug carriers [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2017, **167**: 250-258.