

中药有效成分纳米凝胶在癌症治疗中的应用进展

余昆莹, 蔡锦云, 钟海艺*

(广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530200)

摘要:随着癌症发病率的逐年升高,癌症已成为全世界的一个主要死因。除了手术、放疗和化疗等传统治疗方式外,采用中药及其相关制剂治疗癌症的效果也已被许多研究认可。中药大多温和,但部分有效成分存在水溶性低、靶向性差等缺点。纳米凝胶作为一种新兴的药物递送载体,可以改善中药有效成分的溶解度、稳定性和生物相容性,提高药物的靶向性。总结了近年来中药有效成分纳米凝胶在癌症治疗方面的研究进展,希望为中药有效成分纳米凝胶在医疗方面的研发提供一定参考。

关键词:纳米凝胶;中药成分;癌症治疗;抗癌机制;应用进展

中图分类号:R283 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)09-0032-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0191

Progress in the Application of Nanogels as Effective Components of Traditional Chinese Medicine in Cancer Treatment

YU Kun-ying, CAI Jin-yun, ZHONG Hai-yi* (College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

Abstract: With the increasing incidence of cancer, cancer has become a major cause of death worldwide. In addition to traditional treatments such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the use of traditional Chinese medicine (TCM) and their related preparations for treatment of cancer have been recognized in many studies. Most of the active components of TCM are mild, but some of them have disadvantages such as low water solubility and poor targeting. Nanogels, as an emerging drug delivery vehicle, can improve the solubility, stability and biocompatibility of the active ingredients of TCM and enhance drug targeting. The research progress of nanogels as active ingredients of TCM was presented, aiming to provide valuable insights for the research and development of nanogels in medical applications.

Key words: nanogel; traditional Chinese medicine ingredients; cancer treatment; anticancer mechanism; application progress

根据《2020 全球癌症报告》,2020 年全世界新发癌症 1930 万例,癌症死亡病例近 1 000 万^[1],癌症已成为全球人类死亡的一个主要原因。目前,癌症的治疗方法主要包括手术切除、化疗及放疗等。手术都存在一定的风险,特别是在敏感部位的肿瘤,例如脑瘤,手术危险性大,成功率低,并且手术对人体创伤大,会降低患者的免疫力,术后还可能引发并发症,严重则会危及患者生命。化疗因为其药物的副作用及多重耐药性而受到限制^[2,3]。近年来,中药在癌症方面的治疗成效已得到广泛认可^[4,5]。中药较常规化疗药物而言,温和毒性小,但中药的靶向性差^[6],且多为难溶性成分^[7],在临床上使用仍存在一定困难。而随着纳米技术的发展,纳米制剂在医药领域的应用也越来越广泛^[8,9],纳米制剂能够提高中药的生物利用度和靶向性,更好应用于癌症方面的治疗。纳米凝胶作为其中之一,其具有载药量高、可缓释和高渗透率等优点,是一种优良的药物递送载体^[10]。因此,本文对中药有效成分纳米凝胶

在癌症治疗方面的应用进行综述,为中药有效成分纳米凝胶在癌症治疗方向上的研发提供一定参考。

1 纳米凝胶概况

纳米凝胶是由物理或化学交联网络形成的 1~1 000 nm 范围的具有 3D 交联结构的水凝胶纳米颗粒(NPs)^[11,12],亲水或疏水药物被 3D 交联结构包封在纳米凝胶中,能够防止药物在递送或血液循环中降解并减少对人体的毒副作用。纳米

收稿日期:2024-03-23;网络首发日期:2024-06-06

基金项目:广西科技计划项目基地和人才专项项目(桂科 AD20297008)。

作者简介:余昆莹(2000-),女,壮族,广西钦州人,硕士生,主要研究方向为中药化学成分研究与应用。

通讯作者:钟海艺,E-mail:zhonghy711@126.com。

引用本文:余昆莹,蔡锦云,钟海艺.中药有效成分纳米凝胶在癌症治疗中的应用进展[J].化学试剂,2024,46(9):32-40。

凝胶按照相变触发机制可分为普通纳米凝胶和环境响应型纳米凝胶^[13],而环境响应型纳米凝胶根据环境因素又可分为温度响应型纳米凝胶、pH 响应型纳米凝胶及光响应型纳米凝胶等。

在制备载药纳米凝胶时,可根据药物本身的特性和患病部位的周围环境来选择合适的方法制备纳米凝胶,使得药物能在相应的靶部位表现出良好的释药行为,并减少对健康组织和细胞的伤害,从而达到精准治疗的目的。纳米凝胶的制备方法见图 1,根据交联方式的不同,可分为物理交联和化学交联两种方式。

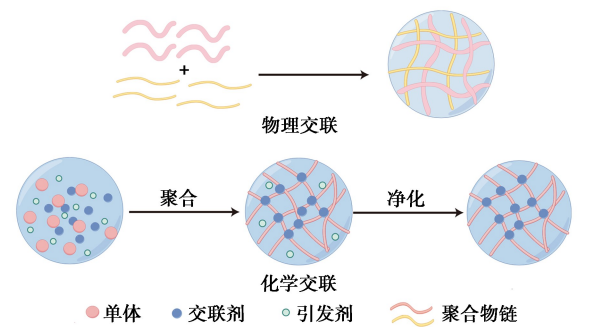


图 1 纳米凝胶的两种制备方法
Fig.1 Two preparation methods of nanogel

物理交联的方法是指分子间通过非共价键(通常为氢键或范德华力)相互连接形成纳米凝胶。与化学交联的方法相比,物理交联形成的纳米凝胶通常是可逆的,并可以避免使用有毒的有机溶剂,具有可降解、生物相容性良好等优点,但非共价键的作用力弱,所以机械性能和稳定性也较差。Yuan 等^[14]通过物理交联制备了一种负载磷酸氢钙的纳米凝胶,能够抑制变形链球菌的生长和生物膜的形成,在龋齿的临床治疗中具有良好的发展前景。Gao 等^[15]采用物理交联的聚乳酸立体配位法形成了温度和还原双刺激响应纳米凝胶,当其用作药物载体时,可以在肿瘤细胞的还原环境下靶向释放。Tai 等^[16]利用自组装的方式形成了三羧酸纳米凝胶体系用于

递送橙皮苷,增强了橙皮苷的释放并具有理性的控释作用。

化学交联是指通过共价键连接形成网状结构,一般通过加入交联剂和引发剂进行聚合等化学反应形成化学交联而得到纳米凝胶。共价键的结构稳定,因而得到的纳米凝胶稳定性较好,但交联剂和未反应的单体容易残留,生物相容性较差。Zhou 等^[17]通过在低密度脂蛋白(LDL)纳米凝胶中加入 EDC/NHS 交联剂,提高了 LDL 纳米凝胶在胃肠道环境下的稳定性。同时与未交联纳米凝胶相比,具有较高的姜黄素包封率,并且在极低的 pH 环境下拥有更好的控释性能。Yang 等^[18]通过紫外线诱导的聚乙二醇化透明质酸侧链中肉桂氧基的化学交联,设计构建了酶响应性光交联纳米凝胶(EPNGs),负载细胞色素 c(CC)的 EPNGs 增强了 CC 的稳定性,能够持续释放 CC,并表现出优异的肿瘤靶向能力。

纳米凝胶作为一种新兴的药物载体,在抗肿瘤^[19]、促进伤口愈合^[20]、抗菌^[21]等方面均表现出良好的治疗效果,但也存在大量生产较为困难,成本较高等问题。

2 中药有效成分在癌症治疗方面的应用

中药作为传统药物,在癌症临床治疗上具有多层次、多靶点和多途径等特点,其有效成分治疗癌症的潜力已经得到认可。中药有效成分可以通过不同信号通路诱导癌细胞凋亡、焦亡和自噬,从而抑制癌细胞增殖,达到抗癌的目的。此外,它与化疗药物共同使用,在起到协同增效作用的同时,还能减轻化疗药物对人体的毒副作用,提高患者的免疫力,重塑肿瘤微环境。近些年来,采用中药有效成分直接治疗或辅助治疗癌症的相关研究层出不穷,中药中的黄酮、生物碱、皂苷及多糖等多类活性成分被证实能够用于癌症的相关治疗,具体有效成分及应用见表 1。

表 1 部分中药有效成分在癌症治疗中的应用

Tab.1 Application of some effective components of traditional Chinese medicine in cancer treatment			
类别	药物	应用	文献
黄酮类	黄芩苷	增加 miR-139-3p 表达,降低 CDK 16 水平,阻断细胞周期,抑制结肠癌细胞的细胞增殖	[22]
	槲皮素	通过抑制 CYP3A4 的活性来抑制花生四烯酸的代谢,从而抑制乳腺癌的进展	[23]
	大豆异黄酮	通过阻断 AKT/mTOR 通路诱导骨肉瘤细胞中的线粒体自噬,有助于抑制骨肉瘤	[24]
生物碱类	小檗碱	通过调节肠道微生物群调节的溶血磷脂酰胆碱水平直接抑制高脂饮食相关的结直肠癌	[25]
	苦参碱	通过 p38 MAPK 介导的 ERK/JNK 信号通路抑制卵巢癌细胞的活力,迁移和侵袭	[26]
	吴茱萸碱	通过升高 CD8 ⁺ T 细胞和下调 MUC 1-C/PD-L1 轴来抑制非小细胞肺癌	[27]

续表

类别	药物	应用	文献
皂苷类	人参皂苷 Rh2	通过诱导线粒体活性氧激活的细胞内钙积累和 ER 应激信号通路,增加细胞凋亡和细胞周期阻滞,从而抑制三阴性乳腺癌	[28]
	三七总皂苷	抑制 PI3K/AKT 信号通路,从而调节细胞凋亡相关基因的表达,抑制视网膜母细胞瘤 Y97 细胞增殖,增加细胞凋亡	[29]
	薯蓣皂苷	通过促进 Fbx 17 诱导的 survivin 泛素化和降解,下调 survivin 表达,从而抑制非小细胞肺癌细胞	[30]
酚类	姜黄素	通过阻断 TAM 的 M2 极化,抑制结直肠癌细胞的细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡	[31]
	白藜芦醇	直接靶向氨基酸蛋白激酶 1,抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞和凋亡,抑制食管鳞状细胞癌肿瘤生长	[32]
	山奈酚	通过限制 Met-通路及其下游 PI 3 K/AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌细胞自噬	[33]
多糖类	黄芪多糖	通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来降低细胞增殖和上皮间质转化介导的乳腺癌细胞的迁移和侵袭	[34]
	枸杞多糖	通过 xCT/GPX 4 途径促进铁凋亡,有效防止乳腺癌细胞增殖	[35]
	铁皮石斛多糖	直接靶向肿瘤相关巨噬细胞的 toll 样受体 2,促进其 M1 极化,从而显著抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长	[36]

3 中药有效成分纳米凝胶在癌症治疗方面的应用

3.1 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,目前已成为全球新发病例数最多的癌症^[1]。乳腺癌早期通常采取手术切除的方式治疗,但早期症状并不明显,因此许多患者一经确诊便是晚期。乳腺癌晚期恶化速度快同时伴随着癌细胞转移,手术治疗的意義并不大,此时采用中药治疗不仅能够延长患者的生命,还能减轻患者的痛苦。

喜树碱(CPT)是从珙桐科早莲属植物喜树的根、皮、果实提取制得的喹啉类生物碱,具有强大的抗肿瘤活性,但毒副作用严重,不利于临床使用,10-羟基喜树碱(HCPT)是喜树碱的衍生物,与CPT相比,HCPT毒性更低,抗癌效果更强,具有广谱抗癌活性^[37]。Guo等^[38]合成了一种带正电荷的壳聚糖(CS)纳米凝胶,HCPT被包裹在核中形成CS/HCPT,其显示出强大的渗透性和滞留性,正电荷增加了小鼠乳腺癌细胞(4T1)对CS/HCPT的摄取,并进一步诱导细胞凋亡,在拥有良好的生物相容性的同时增强了细胞毒性。

紫杉醇(PTX)是一种来源于裸子植物红豆杉的天然二萜生物碱,是目前治疗癌症最为有效的药物之一^[39],可用于治疗乳腺癌、肺癌、肝癌和胃癌等癌症^[40,41]。Gao等^[42]构建了负载PTX的CD44和生物素受体双靶向的酶敏感透明质酸纳米凝胶(PTX/Bio-NG),用于乳腺癌的靶向治疗。研究表明,混合酶溶液会触发PTX/Bio-NG降解,使纳米凝胶释放PTX的速度加快,而肿瘤组织中存在多种酶的过表达,这将有助于药物在靶部位的快速释放,改善治疗效果。PTX/Bio-NG通过CD44和生物素受体介导的胞吞作用对4T1细胞

进行摄取,表现出很强的细胞毒性。与PBS组相比,PTX/Bio-NG组的肿瘤抑制率高达94%,PTX与Bio的联合可能表现出协同作用,从而表现出优异的抗肿瘤效果。此外,紫杉醇还能与姜黄素(Cur)联合用于癌症治疗^[43,44]。Song等^[45]将PTX和Cur通过532 nm可见光聚合法制备纳米凝胶(NG-PC)。NG-PC在90 h内可控制PTX和Cur的累积释放量。此外,NG-PC对4T1和MCF-7细胞表现出明显的杀伤作用。体内抗肿瘤实验表明,NG-PC能够抑制肿瘤生长,诱导肿瘤细胞坏死,凋亡和抑制增殖的能力明显高于单一药物。

Chen等^[46]以莪术醇(CUR)为模型药物,成功制备了一种温度/氧化还原双响应自组装纳米凝胶H-SS-P@CUR,用于乳腺癌治疗和对抗乳腺癌细胞肺转移。研究表明,H-SS-P@CUR纳米凝胶对4T1细胞的IC₅₀值与游离CUR相比明显降低,并且通过EPR效应和CD44介导的内吞作用,H-SS-P@CUR纳米凝胶在肿瘤部位的积累增强,从而显著抑制乳腺肿瘤的发展,减少肺转移。

乳腺癌多发于女性,手术切除可能使部分患者产生心理上的不适。随着医疗技术的进步,医生更加倡导保乳治疗(BCT),患者的接受程度也更高。在采取BCT的同时,利用中药有效成分纳米凝胶进行协同治疗,增强药物对癌细胞的摄取,抑制癌症的发展,减少癌细胞转移,对患者的预后也有所保障。

3.2 肺癌

全球因肺癌而死亡的人数在全部癌症中位居第一,同样也是全球男性新发病例数最多的癌症^[1]。

人参皂苷CK是PDD型人参皂苷的肠道细菌代谢产物之一,其具有抗癌、抗炎、抗衰老等药

理作用^[47,48]。Xue 等^[49]通过酰肼修饰的羧甲基纤维素(CMC)和醛修饰的 β -环糊精(β -CD)构建了一种纳米凝胶并包封人参皂苷 CK,人参皂苷 CK 纳米凝胶(CK-Ngs)在酸性环境中表现出良好的释药行为,在体外细胞学实验中,CK-Ngs 处理的 A549 细胞的存活率仅为 2.98%,表现出极强的细胞毒性。而体内肿瘤模型实验结果表明,CK-Ngs 组与游离人参皂苷 CK 之间存在显著性差异,CK-Ngs 表现出更高的抑制肿瘤生长的作用。

在癌症治疗中,除了抗癌药物对癌细胞起作用外, γ 干扰素(IFN- γ)也是影响治疗效果的细胞因子之一^[50]。Faraji 等^[51]研究合成了一种负载 PTX 和 IFN- γ 的 pH 敏感透明质酸纳米凝胶,流式细胞术和 MTT 实验表明,合成的纳米凝胶对 A549 细胞具有较高的抗肿瘤作用,且纳米凝胶处理的健康细胞存活率是 A549 细胞的 2 倍以上,可以用于肺癌的靶向治疗。

对于肺癌晚期患者,癌细胞会向各个脏器转移,引起各种不适的症状,临床上多采用中药与放疗结合的方式进行治疗。纳米凝胶表现出的良好释药行为能够将中药有效成分递送到靶部位,同时中药成分还能缓解放疗对患者机体产生的不良反应。

3.3 结肠癌

结肠癌的发病率在全部恶性肿瘤中居于第三位,死亡人数位列第二^[1],环境和遗传是引发结肠癌的有关因素^[52]。

Lm 等^[53]采用无表面活性剂乳液聚合(SFEP)法合成了负载姜黄素的刺激响应型纳米凝胶,使用了不同的交联剂制备不可降解纳米凝胶(NE2)和可降解纳米凝胶(ND3、ND4)。研究表明,将 Cur 负载在 NE2 和 ND3 上时,其在 pH 5 的环境下释放速度加快、累积释放量增多。人结肠癌细胞系(HCT-116)的体外研究说明,Cur 和 ND3、ND4 具有协同作用。此外,还研究了 ND3、ND4 的体内急性细胞毒性,说明了它们作为 Cur 纳米载体抗结肠癌治疗的潜力。

Borah 等^[54]通过两步反应制备了具有叶酸功能化支链淀粉壳型纳米凝胶的新型白蛋白核心,并在蛋白质核心进行热凝胶化时负载 Cur。Cur 在纳米凝胶内的包封最高可达约 0.05 mg/mL,在叶酸受体阳性 HT-29 细胞中细胞摄取增强并能诱导早期细胞凋亡。在这项研究中,以更高的稳定性和特异性向结肠癌细胞输送 Cur,为未来的

口服给药系统提供了一个新的思路去搭建新的平台用以输送癌症治疗药物。Abedi 等^[55]制备了一种 pH/热敏生物相容性水凝胶,并将其转化为智能纳米凝胶,用于在 HT-29 细胞中控制和有效递送 Cur 和阿霉素(DOX)。结果表明,结肠癌细胞中的酸性和高温环境促进了纳米凝胶中两种模型药物的释放,Cur 和 DOX 可协同诱导 HT-29 结肠癌细胞凋亡。

在整个结肠癌治疗过程中,中药在延缓症状、提高患者生活质量和延长寿命方面起到积极的作用。纳米凝胶在递送相关有效成分治疗结肠癌的过程中表现出良好的发展潜力,为结肠癌治疗药物的研发提供了一定参考。

3.4 胃癌

胃癌是一种与消化系统相关的疾病,其全球发病率和死亡率分列第四、第五^[1],我国胃癌发病率虽处于下降趋势,但仍高于世界平均水平^[56]。

Rahimivand 等^[57]构建了一种包封青蒿提取物的海藻酸盐纳米凝胶,能够抑制人胃癌细胞(AGS)的生长和增殖。采用 MTT 测定、Annexin-FITC 法、DAPI 染色、细胞周期分析和实时 PCR 法在 AGS 细胞系中评估了青蒿提取物、包封青蒿提取物纳米凝胶和空海藻酸盐纳米凝胶的细胞毒性作用和凋亡诱导作用。与游离提取物相比,包封青蒿提取物的海藻酸盐纳米凝胶增强了对 AGS 细胞的细胞毒性并诱导细胞凋亡的能力。此外,含有该提取物的纳米凝胶可以阻止癌细胞在 G0/G1 期的增殖。因此,这种包封青蒿提取物的纳米凝胶可用于胃癌的药物传递。

在临床治疗上,中药治疗胃癌取得了不错的疗效,但是利用纳米凝胶传递中药有效成分抗胃癌方面的研究仍较少,相信随着纳米技术的不断精进,会填补这方面的空白。

3.5 肝癌

从 2004 年至 2020 年,我国因肝癌死亡的人数呈现总体下降的趋势,但在亚洲,中国的肝癌死亡率高于韩国、日本等国家,且高于世界平均水平^[58]。

冬凌草素又称冬凌草甲素(ORI),是从中药冬凌草中提取出的一种四环二萜类化合物,能够抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制其迁移能力^[59]。Duan 等^[60]研究开发了具有 pH 响应和生物相容性的 ORI 纳米凝胶作为肿瘤靶向药物递送系统。与 ORI 溶液相比,ORI 纳米凝胶对人肝癌 HepG2 细胞的抑制作用更强。

此外,ORI 纳米凝胶在弱碱性环境下的抗肿瘤活性更高。Duan 等^[61]制备了 3 种负载不同程度半乳糖取代的 ORI 纳米凝胶。该纳米凝胶的细胞毒性对 pH 敏感。在 pH 6.5 的环境下,ORI 纳米凝胶的抗癌活性会随着半乳糖化程度的增加而增强。与没有半乳糖化的载药纳米凝胶相比,ORI 纳米凝胶对 MCF-7 细胞的细胞毒性降低。3 种半乳糖修饰的 pH 响应纳米凝胶均可将抗癌药物靶向递送到肝癌细胞。

Radwan 等^[62]在壳聚糖水溶液中利用 γ 射线诱导丙烯酸聚合制备了壳聚糖/丙烯酸纳米凝胶(CAN),并负载芦丁为模型药物。数据表明,相较于游离芦丁而言,CAN 负载的芦丁对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌具有更强的抗增殖、抗血管生成和细胞凋亡的作用,能够达到控制肝癌的最终目的。Wang 等^[63]将甘草酸(GL)引入到海藻酸盐纳米凝胶颗粒(ALG NGPs),构建出以分子间氢键和离子键作为多功能递送载体的 GL-ALG NGPs。在 GL-ALG NGPs 中,GL 不仅作为药物,还通过与 ALG 之间的分子间氢键参与构建 NGPs。同时在 GL-ALG NGPs 负载 DOX,GL 和 DOX 的联合治疗不仅增加了肝癌治疗的活性靶向作用,而且通过调节细胞凋亡途径发挥了显著的抗肿瘤作用,并且降低了游离 DOX 的心脏毒性,这些结果将为癌症提供一种天然产物与化疗药物联合治疗新思路。Qu 等^[64]利用蒸馏-沉淀聚合法制备了一种肿瘤微环境(MAA)响应型 P(CPT-MAA)前药纳米凝胶,用于递送 CPT,在体外及体内实验中均能够观察到 CPT 能显著抑制 HepG2 细胞的增殖,抑制肿瘤生长,且无明显毒副作用。这能够促进其他化疗药物的前药纳米凝胶的开发,为肿瘤治疗提供一些新的选择。

目前,一些中药复方汤剂和现代中药制剂已经成为治疗肝癌的重要辅助治疗手段,将其有效成分制备成纳米凝胶,靶向递送到肝癌细胞,提高

中药有效成分的生物利用度,从而表现出更好的癌症治疗效果。

3.6 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(GBM)是最严重的脑癌,与其他肿瘤相比,虽然发病率低,但是其侵袭力极强^[65]。即使存在标准化的治疗方案,即手术切除肿瘤,再进行放疗和化疗,但仍然难以完全治愈,并且具有很高的复发率^[66]。

Barbarisi 等^[67]使用透明质酸纳米凝胶将槲皮素与替莫唑胺(TMZ)联合用于 GBM 的治疗,发现槲皮素纳米凝胶促进了 CD44 的优先摄取,通过抗炎机制特异性地显著降低 GBM 细胞的白细胞介素分泌,显著增强 TMZ 对 GBM 细胞的治疗效果。Javed 等^[68]将姜黄素和胡椒碱负载到金纳米凝胶中,增强了金纳米凝胶的生物分布和对多形性胶质母细胞瘤细胞的细胞毒性。姜黄素-胡椒碱金复合纳米凝胶通过溶酶体内吞作用进入胶质瘤细胞并分散到细胞质当中,驻留在细胞器中触发细胞死亡。Liang 等^[69]将 Cur 和 TMZ 两种药物包埋在聚乙二醇化聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒(PEG-PLGA)NPs 中,再引入壳聚糖/明胶骨架的热敏水凝胶包封载药的(PEG-PLGA)NPs,最终形成局部给药的纳米凝胶体系。与游离药物相比,该纳米凝胶对于术后体内残余 TMZ 耐药脑瘤复发的抑制作用最强,并且能够很好维持脑内药物协同作用的最佳比例。Cur 与 TMZ 协同治疗,在增强疗效的同时,Cur 还能保护心脏、肝脏和肾脏等正常器官免受 TMZ 诱导引发的毒性。

胶质母细胞瘤发生于脑部,手术难度十分大,将中药有效成分与抗癌药物联合制备成纳米凝胶,不仅能够提高抗癌药物对胶质母细胞瘤的靶向性,增强疗效,还能够减轻抗癌药物对机体正常组织和器官的损伤。

现将上述具有代表性的中药有效成分纳米凝胶的制备机理及抗癌机制总结如下,见表 2。

表 2 部分中药有效成分纳米凝胶的制备机理及抗癌机制

Tab.2 Preparation mechanism and anticancer mechanism of some nanogels as effective components of TCM

癌症种类	药物	纳米凝胶制备机理	抗癌机制	文献
乳腺癌	紫杉醇	通过原位自由基聚合制备酶敏感纳米凝胶(NG),将生物素偶联到 NG 表面,紫杉醇通过疏水相互作用包裹在纳米凝胶中	通过网格蛋白和小泡蛋白介导的 CD44 和生物特异性受体的对 4T1 细胞的胞吞作用	[42]
	莪术醇	PNIPAAm 通过盐酸半胺与透明质酸偶联,合成了共聚物,共聚物可以自组装成规则的球形纳米凝胶,莪术醇可以被自动捕获到纳米凝胶的核心中	通过 EPR 效应和 CD44 介导的内吞作用,H-SS-P@CUR 纳米凝胶在肿瘤部位的积累增强,显著抑制乳腺肿瘤的发展,减少肺转移	[46]

续表

癌症种类	药物	纳米凝胶制备机理	抗癌机制	文献
肺癌	人参皂苷 CK	通过酰肼修饰的羧甲基纤维素和醛修饰的 β -环糊精之间形成席夫碱键构建纳米凝胶,采用油包水反相微乳法,通过 β -环糊精疏水腔包封人参皂苷 CK	通过受体介导的内吞作用内化到 A549 细胞中,通过诱导细胞凋亡显示出对肺癌细胞的显著抑制作用	[49]
结肠癌	姜黄素	利用美拉德反应合成白蛋白-叶酸功能化支链淀粉共聚物,并在蛋白核热凝胶化的同时装载姜黄素	纳米凝胶可能通过叶酸受体依赖性内化机制特异性靶向和内化到 HT29 细胞,姜黄素的生物利用度增加从而诱导癌细胞的早期凋亡	[54]
胃癌	青蒿提取物	通过海藻酸钠的羧基和丙胺的胺基之间的共价键,采用自聚集法制备纳米凝胶,将药物负载到疏水部分	增强对 AGS 细胞的细胞毒性、诱导癌细胞凋亡和将癌细胞的增殖抑制在 G0/G1 期	[57]
肝癌	冬凌草素	以 NIPAAm 和壳聚糖为单体,通过接枝共聚反应制备了 CS-g-PNIPAm 共聚物,作为纳米凝胶的基体,采用自组合法制备负载 ORI 的纳米凝胶	通过内吞或吞噬作用增强纳米颗粒的内化,以及 PNIPAm 链通过颗粒与细胞之间的积极相互作用诱导细胞吞噬和高药物摄取	[60]
	芦丁	壳聚糖通过氢键与丙烯酸形成复合物,通过辐射引发丙烯酸聚合使复合物分离。聚合后的丙烯酸与壳聚糖链产生静电吸引力形成致密的球形结构,并在球内发生交联反应	芦丁通过降低 VEGF 水平抑制血管生成,对肝癌细胞增殖的抑制作用由凋亡信号介导,并与 p53、Bax 和 caspase-3 激活通路以及下调 Bcl-2 过表达相关	[62]
胶质母细胞瘤	槲皮素	通过溶剂-非溶剂法制备透明质酸纳米凝胶,通过冻干干燥纳米凝胶,然后将干燥纳米凝胶放入含槲皮素的磷酸缓冲液中溶胀	槲皮素减少 IL-8、IL-6 和 VEGF 细胞分泌,通过抗炎机制特异性地显著降低 GBM 细胞的白细胞介素分泌	[67]
	姜黄素和胡椒碱	采用原子转移自由基聚合法制备 Lignin-g-PNIPAM 网络,该网络与金纳米粒子交联,能够自组装形成纳米凝胶	纳米凝胶通过溶酶体内吞作用进入胶质瘤细胞并驻留在细胞器内以触发细胞死亡,F-actin 蛋白诱导癌细胞的细胞骨架不稳定,最终触发 caspase-3 凋亡	[68]

4 总结与展望

近年来,由于癌症发病率和病死率的不断升高,许多新的治疗方式和治疗药物不断涌现,为癌症患者的治疗及预后提供了帮助。无论是化学药物还是中药有效成分,在采用口服给药时,均有可能发生首过效应,部分药物进入靶部位前在胃肠壁或肝脏中被代谢、消除,人体对药物的吸收减少,从而导致治疗效应降低。在制备纳米凝胶时,可根据中药有效成分的物理化学性质和靶部位的环境特点及给药方式,选择合适的材料及制备方法,以确保药物在进入人体后的生物活性不被破坏,同时尽可能多的将药物递送到靶部位。虽然目前中药治疗还无法单独作为治疗癌症的手段,但是中药在治疗癌症方面显现出了优于化疗药物的效果。中药有效成分可以与一些抗肿瘤药物如阿霉素、顺铂和替莫唑胺等联合使用,同时也可以采用多种中药有效成分联合使用,如紫杉醇与姜黄素、胡椒碱与姜黄素等,用于改善肿瘤微环境,抑制癌症的发展,减轻术后并发症及放疗、化疗带来的毒副作用,提高患者免疫力,促进康复和增强疗效等。

本文综述了中药有效成分纳米凝胶对 6 种多发癌症的治疗效果,纳米凝胶在其中作为药物递送载体,可改善中药有效成分溶解度差、生物利用度低、分布广等缺点,能够进一步提高中药有效成分治疗癌症的效果,但中药有效成分纳米凝胶治疗癌症的机制和安全性等仍然值得我们去深入研究。相信随着现代科学技术的发展和相关学科的成熟,制备纳米凝胶的技术也会日渐成熟,目前所面临的问题也会得到逐一解决,从而能够研发出更多的中药有效成分纳米凝胶,不仅仅应用到肿瘤治疗方面,还能够应用到更多疾病的治疗,给中药制剂开发提供更多的选择性和可能性。

参考文献:

[1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, **71**(3): 209-249.

[2]黄丽丽, 黄诚宇, 许铭志, 等. 海藻酸盐复合水凝胶在癌症治疗中的应用进展[J]. *中国现代应用药学*, 2023, **40**(16): 2 295-2 305.

[3]LI Z, HUANG J, WU J. pH-Sensitive nanogels for drug

- delivery in cancer therapy [J]. *Biomater. Sci.*, 2021, **9**(3):574-589.
- [4] ZHAO W, ZHENG X D, TANG P Y, et al. Advances of antitumor drug discovery in traditional Chinese medicine and natural active products by using multi-active components combination [J]. *Med. Res. Rev.*, 2023, **43**(5): 1 778-1 808.
- [5] CHEN Y, HAN J, WANG G, et al. Anticancer effects of zapotin flavone in human gastric carcinoma cells are mediated via targeting m-TOR/PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Acta Biochim. Pol.*, 2022, **69**(2):465-469.
- [6] 王敏存, 胡超, 贺玉婷, 等. 基于超分子“气析”理论构建中药制剂靶向性评价方法及实验验证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, **27**(20):113-120.
- [7] 李嘉翔, 李汾. 中药纳米制剂在肿瘤免疫靶向治疗中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, **31**(18):3 512-3 519.
- [8] 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.
- [9] SAHA S, D'SOUZA D, LONDHE V Y. Exploring the concepts of various nano-formulations loaded with herbal drugs moieties against breast cancer using PRISMA analysis [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.*, 2021, **66**:102 865.
- [10] NEAMTU I, RUSU A G, DIACONU A, et al. Basic concepts and recent advances in nanogels as carriers for medical applications [J]. *Drug Deliv.*, 2017, **24**(1):539-557.
- [11] QURESHI M A, KHATOON F. Different types of smart nanogel for targeted delivery [J]. *J. Sci. Adv. Mater. Dev.*, 2019, **4**(2):201-212.
- [12] ABDOLAHIN I A, DALIRA E, BARA T I, et al. Application of nanogels as drug delivery systems in multicellular spheroid tumor model [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2022, **68**:103-109.
- [13] 杨雪华, 李大伟, 毛楷凡, 等. 纳米凝胶的研究进展 [J]. 食品与药品, 2022, **24**(2):183-187.
- [14] YUAN R, ZHANG Y, LIAO L, et al. Biomimetic triumvirate-inspired anti-caries strategy based on multifunctional nanogels as mineral feedstock carriers [J]. *Int. J. Nanomedicine*, 2023, **18**:4 933-4 947.
- [15] GAO W, WANG Z, SONG F, et al. Temperature/reduction dual response nanogel is formed by in situ stereocomplexation of poly (lactic acid) [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, **13**(20):3 492.
- [16] TAI M R, JI H W, CHEN J P, et al. Biomimetic triumvirate nanogel complexes via peptide-polysaccharide-polyphenol self-assembly [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **251**:126 232.
- [17] ZHOU M, KHEN K, WANG T, et al. Chemical crosslinking improves the gastrointestinal stability and enhances nutrient delivery potentials of egg yolk LDL/polysaccharide nanogels [J]. *Food Chem.*, 2018, **239**:840-847.
- [18] YANG H Y, DU J M, JANG M S, et al. CD44-targeted and enzyme-responsive photo-cross-linked nanogels with enhanced stability for in vivo protein delivery [J]. *Bio-macromolecules*, 2021, **22**(8):3 590-3 600.
- [19] 王谋, 胡英, 覃先燕, 等. 一种可用于黑色素瘤靶向递药的透明质酸纳米凝胶 [J]. 药学学报, 2020, **55**(1):146-151.
- [20] LU S, NEOH K G, HUANG C, et al. Polyacrylamide hybrid nanogels for targeted cancer chemotherapy via co-delivery of gold nanoparticles and MTX [J]. *J. Colloid. Interf. Sci.*, 2013, **412**:46-55.
- [21] SUMANTRI I B, ISMAYA D I, MUSTANTI L F. The potency of wound healing of nanogel-containing mikania micrantha leaves extract in hyperglycemic rats [J]. *Pharm. Nanotechnol.*, 2021, **9**(5):339-346.
- [22] CAI R, ZHOU Y P, LI Y H, et al. Baicalin blocks colon cancer cell cycle and inhibits cell proliferation through mir-139-3p upregulation by targeting CDK16 [J]. *Am. J. Chin. Med.*, 2023, **51**(1):189-203.
- [23] TANG H, KUANG Y, WU W, et al. Quercetin inhibits the metabolism of arachidonic acid by inhibiting the activity of CYP3A4, thereby inhibiting the progression of breast cancer [J]. *Mol. Med.*, 2023, **29**(1):127.
- [24] ZHENG Z, ZHAO X, YUAN B, et al. Soy isoflavones induces mitophagy to inhibit the progression of osteosarcoma by blocking the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol. Med.*, 2024, **30**(1):5.
- [25] CHEN H, YE C, WU C, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine [J]. *Int. J. Biol. Sci.*, 2023, **19**(7):2 097-2 113.
- [26] LIANG X, JU J. Matrine inhibits ovarian cancer cell viability and promotes apoptosis by regulating the ERK/JNK signaling pathway via p38MAPK [J]. *Oncol. Rep.*, 2021, **45**(5):82.
- [27] JIANG Z B, HUANG J M, XIE Y J, et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8⁺T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis [J]. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2020, **39**(1):249.
- [28] JIN Y, HUYNH D T N, HEO K S. Ginsenoside Rh1 inhibits tumor growth in MDA-MB-231 breast cancer cells via mitochondrial ROS and ER stress-mediated signaling

- pathway[J]. *Arch. Pharm. Res.*, 2022, **45**(3):174-184.
- [29] LIU J, ZHANG C, JIA B, et al. Panax notoginseng saponins induce apoptosis in retinoblastoma Y79 cells via the PI3K/AKT signalling pathway[J]. *Exp. Eye-Res.*, 2022, **216**:108 954.
- [30] WANG R, LI X, GAN Y, et al. Dioscin inhibits non-small cell lung cancer cells and activates apoptosis by down-regulation of Survivin[J]. *J. Cancer*, 2024, **15**(5):1 366-1 377.
- [31] GE S, SUN X, SANG L, et al. Curcumin inhibits malignant behavior of colorectal cancer cells by regulating M2 polarization of tumor-associated macrophages and metastasis associated in colon cancer 1 (MACC1) expression[J]. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2023, **102**(5):1 202-1 212.
- [32] SONG M, QU Y, JIA H, et al. Targeting TAOK1 with resveratrol inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth in vitro and in vivo[J]. *Mol. Carcinog.*, 2024, **63**(5):991-1 008.
- [33] WANG R, DENG Z, ZHU Z, et al. Kaempferol promotes non-small cell lung cancer cell autophagy via restricting met pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, **121**:155 090.
- [34] YANG S, SUN S, XU W, et al. Astragalus polysaccharide inhibits breast cancer cell migration and invasion by regulating epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Mol. Med. Rep.*, 2020, **21**(4):1 819-1 832.
- [35] DU X, ZHANG J, LIU L, et al. A novel anticancer property of Lycium barbarum polysaccharide in triggering ferroptosis of breast cancer cells[J]. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2022, **23**(4):286-299.
- [36] WANG H Y, GE J C, ZHANG F Y, et al. Dendrobium officinale polysaccharide promotes M1 polarization of TAMs to inhibit tumor growth by targeting TL-R2[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **292**:119 683.
- [37] YANG S, LIN H S, ZHANG L, et al. Formulating 10-hydroxycamptothecin into nanoemulsion with functional excipient tributyrin: An innovative strategy for targeted hepatic cancer chemotherapy[J]. *Int. J. Pharm.*, 2024, **654**:123 945.
- [38] GUO H, LI F, QIU H P, et al. Chitosan-based nanogel enhances chemotherapeutic efficacy of 10-hydroxycamptothecin against human breast cancer cells[J]. *Int. J. Polym. Sci.*, 2019, **2 019**:1-6.
- [39] LI W L, TANG Y H, ZHAO Z R, et al. Synthesis of magnetic bifunctional monomer molecularly imprinted polymers for highly selective separation of paclitaxel from *Taxus cuspidata* [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2024, **656**:159 671.
- [40] GUO B B, QU Y, SUN Y P, et al. Co-delivery of gemcitabine and paclitaxel plus NanoCpG empowers chemoinmunotherapy of postoperative “cold” triple-negative breast cancer[J]. *Bioact. Mater.*, 2023, **25**:61-72.
- [41] WANG W, WANG J, LIU S, et al. An EHMT2/NFYA-ALDH2 signaling axis modulates the RAF pathway to regulate paclitaxel resistance in lung cancer[J]. *Mol. Cancer*, 2022, **21**(1):106.
- [42] GAO D, ASGHAR S, YE J, et al. Dual-targeted enzyme-sensitive hyaluronic acid nanogels loading paclitaxel for the therapy of breast cancer[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **294**:119 785.
- [43] 赵琳娜,唐意念,栗婷婷,等.紫杉醇和姜黄素联合使用的体内外抗乳腺肿瘤效果[J]. *中国兽医杂志*, 2022, **58**(3):62-66;71.
- [44] ZUO S T, WANG Z Y, AN X Q, et al. Self-assembly engineering nanodrugs composed of paclitaxel and curcumin for the combined treatment of triple negative breast cancer[J]. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2021, **9**:747 637.
- [45] SONG X, FENG Z, PENG Y, et al. Nanogels co-loading paclitaxel and curcumin prepared in situ through photopolymerization at 532 nm for synergistically suppressing breast tumors[J]. *J. Mater. Chem. B*, 2023, **11**(8):1 798-1 807.
- [46] CHEN J J, WANG S X, ZHANG H Y, et al. Temperature/redox dual-responsive self-assembled nanogels for targeting delivery of curcumin to enhance anti-tumor and anti-metastasis activities against breast cancer[J]. *J. Drug Deliv. Sci. Tec*, 2024, **92**:105 389.
- [47] AHUJ A, KIM A, KIM J H, et al. Functional role of ginseng-derived compounds in cancer[J]. *Ginseng. Res.*, 2018, **42**:248-254.
- [48] YANG L, ZHANG Z, HOU J, et al. Targeted delivery of ginsenoside compound K using TPGS/PEG-P-CL mixed micelles for effective treatment of lung cancer[J]. *Int. J. Nanomed.*, 2017, **12**:7 653-7 667.
- [49] XUE Z Y, FU R Z, DUAN Z G, et al. Inhibitory effect of pH-responsive nanogel encapsulating ginsenoside CK against lung cancer[J]. *Polymers*, 2021, **13**(11):1 784.
- [50] 孙闻悦,宗丹,葛宜枝,等. γ -干扰素联合顺铂通过调控 xCT 抑制三阴性乳腺癌转移的实验研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, **29**(9):759-766.
- [51] FARAJI N, ESRAFILI A, ESFANDIAR I, et al. Synthesis of pH-sensitive hyaluronic acid nanogels loaded with paclitaxel and interferon gamma: Characterization and effect on the A549 lung carcinoma cell line[J]. *Colloids*

- Surf.B*, 2021, **205**: 111-118.
- [52] RAWLA P, SUNKARA T, BA-RSOUK A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors [J]. *Prz. Gastroenterol.*, 2019, **14**(2): 89-103.
- [53] LM A, ANGEL L, IRASEMA O, et al. Smart nano-formulation based on stimuli-responsive nanogels and curcumin: Promising therapy against colon cancer [J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(16): 9 171-9 184.
- [54] BORAH P K, DAS A S, MUKHOPADHYAY R, et al. Macromolecular design of folic acid functionalized amylopectin-albumin core-shell nanogels for improved physiological stability and colon cancer cell targeted delivery of curcumin [J]. *Colloid. Interf. Sci.*, 2020, **580**: 561-572.
- [55] ABEDI F, DAVARAN S, HEKMATI M, et al. An improved method in fabrication of smart dual-responsive nanogels for controlled release of doxorubicin and curcumin in HT-29 colon cancer cells [J]. *Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 18.
- [56] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, **20**(1): 102-109.
- [57] RAHIMIVAND M, TAFVIZI F, NOORBAZARGAN H. Synthesis and characterization of alginate nanocarrier encapsulating Artemisia ciniformis extract and evaluation of the cytotoxicity and apoptosis induction in AGS cell line [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **158**: 338-357.
- [58] 丁书姝, 郭浩阳, 陈浩, 等. 2004-2020 年中国肝癌死亡率时间趋势分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, **27**(8): 963-967.
- [59] 史国军, 王永生, 何国浓, 等. 冬凌草甲素对肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞增殖、凋亡、细胞周期及 Hippo 信号通路的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2023, **30**(4): 666-670.
- [60] DUAN C, ZHANG D, WANG F, et al. Chitosan-g-poly (N-isopropylacrylamide) based nanogels for tumor extracellular targeting [J]. *Int. J. Pharm.*, 2011, **409**(1/2): 252-259.
- [61] DUAN G, GAO J, ZHANG D, et al. Galactose-decorated pH-responsive nanogels for hepatoma-targeted delivery of oridonin [J]. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(12): 4 335-4 343.
- [62] RADWAN R R, ALI H E. Radiation-synthesis of chitosan/poly (acrylic acid) nanogel for improving the antitumor potential of rutin in hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Deliv. Trans. Res.*, 2021, **11**(1): 261-278.
- [63] WANG Q S, GAO L N, ZHU X N, et al. Co-delivery of glycyrrhizin and doxorubicin by alginate nanogel particles attenuates the activation of macrophage and enhances the therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(21): 6 239-6 255.
- [64] QU Y, CHU B, WEI X, et al. Redox/pH dual-stimuli responsive camptothecin prodrug nanogels for “on-demand” drug delivery [J]. *J. Control Release*, 2019, **296**: 93-106.
- [65] BELTZIG L, CHRISTMANN M, DOBREANU M, et al. Genotoxic and cytotoxic activity of fisetin on glioblastoma cells [J]. *Anticancer Res.*, 2024, **44**(3): 901-910.
- [66] WU H, GUO C, WANG C, et al. Single-cell RNA sequencing reveals tumor heterogeneity, microenvironment, and drug-resistance mechanisms of recurrent glioblastoma [J]. *Cancer Sci.*, 2023, **114**(6): 2 609-2 621.
- [67] BARBARISI M, IAFFAIOLI RV, ARMENIA E, et al. Novel nanohydrogel of hyaluronic acid loaded with quercetin alone and in combination with temozolomide as new therapeutic tool, CD44 targeted based, of glioblastoma multiforme [J]. *J. Cell Physiol.*, 2018, **233**(10): 6 550-6 564.
- [68] JAVED B, ZHAO X, CUI D, et al. Enhanced anticancer response of curcumin and piperine-loaded Ligning-p (NIPAM-co-DMAEMA) gold nanogels against U-251 MG glioblastoma multiforme [J]. *Biomedicines*, 2021, **9**(11): 1 516.
- [69] LIANG Q, ZHUO Y, WU X, et al. Curcumin combining temozolomide formed localized nanogel for inhibition of postsurgical chemoresistant glioblastoma [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, **18**(12): 907-921.