

胡桃醌的抗肿瘤作用机制及靶向递送系统评价

陈亚娟, 梁旭华*

商洛学院, 生物医药与食品工程学院, 陕西 商洛

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月23日; 发布日期: 2023年5月30日

摘要

胡桃醌是一种具有高活性的单体物质, 对肿瘤细胞有一定的抑制作用, 可使细胞DNA损坏、抑制转录、减少蛋白质水平以及诱导细胞死亡等, 具有非常高的药用价值。但胡桃醌作为萘醌类化合物其自身仍具有多种缺陷, 例如: 水溶性低, 稳定性较差, 生物利用度低, 并且具有一定的毒副作用, 从而影响其在临床中的使用。由此大量实验研究企图将其与目前广泛应用于临床肿瘤和癌症治疗的药物载体技术相结合, 研制胡桃醌纳米脂质载体, 实现定点靶向给药、提高药物的治疗指数、减少药物的治疗剂量, 尽可能的减少其在人体内的毒副作用, 实现胡桃醌的临床应用。本文以最近的研究文献为参考, 从胡桃醌的抗肿瘤机制、药物靶向递送系统研究、药物靶向递送系统安全性评价三个方面对胡桃醌进行系统的综述, 指明其研究的可行性。

关键词

胡桃醌, 抗肿瘤, 作用机制, 靶向递送系统

Evaluation of the Anti-Tumor Mechanism and Target Delivery System of Juglone

Yajuan Chen, Xuhua Liang*

College of Biology Pharmacy and Food Engineering, Shangluo University, Shangluo Shaanxi

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 23rd, 2023; published: May 30th, 2023

Abstract

Juglone is a highly active monolithic substance, which has a certain inhibitory effect on tumor cells. Juglone could make cell DNA damage, inhibit transcription, reduce protein levels and induce cell death, etc., and has very high medicinal value. However, as a carbide compound, Juglone still has a

*通讯作者。

variety of defects, such as low water solubility, poor stability, low bio-utilization, and has certain toxic side effects, thus affecting the use of such substances in the clinic. Thus, a large number of experimental studies attempt to combine it with the drug carrier technology currently widely used in clinical tumor and cancer treatment, develop Juglone nanolipid carrier, realize its targeted drug administration, improve the therapeutic index of the drug, reduce the therapeutic dose of the drug, minimize its toxic side effects in the human body, and realize the clinical application of Juglone. This paper will take the recent research literature as a reference, from the anti-tumor mechanism of Juglone, drug-targeted delivery system research, drug-targeted delivery system safety evaluation of three aspects of Juglone to a systematic review, indicating the feasibility of its research.

Keywords

Juglone, Anti-Tumor, Mechanism of Action, Target Delivery System

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胡桃初入药始于唐代,《本草纲目》中记载,胡桃肉具消痰止咳的功效,胡桃连皮具敛肺之功效。可见,从古至今,人们均认为胡桃类植物具有药用疗效。如今,国内外对胡桃醌的研究持续进行,1985年我国科学家许绍惠等[1]首次从核桃青皮中提取出胡桃醌(Juglone)及其衍生物,自此开启了我国关于胡桃醌药理作用的漫长研究。胡桃醌,化学名为5-羟基-1,4-萘醌,主要提取自胡桃科(Juglandaceae)胡桃属(Juglans)植物核桃(又名胡桃,羌桃)的果实、外果皮或枝皮中,具有一定毒性,其中外果皮的含量最高[2]。胡桃醌在500℃以下具有高热稳定性,采用DCFH-DA标记SGC-7901细胞,给药后发现胡桃醌能使SGC-7901细胞活性氧水平升高,并且呈浓度依赖,而用抗氧化剂NAC干扰处理SGC-7901细胞则能抑制胡桃醌诱导的细胞内活性氧水平,还能抑制胡桃醌诱导的凋亡,说明胡桃醌诱导SGC-7901细胞凋亡的过程为活性氧所调控[3]。据研究报道,胡桃醌具有抗肿瘤活性,对于临床常见的口腔鳞癌Tca8113细胞、肝癌HepG2细胞、卵巢癌SKOV3细胞、前列腺癌LNCaP细胞等肿瘤细胞均有抑制作用[4][5][6][7][8]。为充分开发胡桃醌的临床应用价值,本文系统阐述其与药物载体技术相结合而进行的研究,为胡桃醌的临床应用提供强有力的理论依据。

2. 胡桃醌的抗肿瘤作用机制

2.1. 抑制肿瘤细胞蛋白质的合成

研究表明胡桃醌可以通过抑制肿瘤细胞蛋白质的合成影响肿瘤细胞的增殖与凋亡,其作用的增长随剂量的增加而增加。有学者研究报道[4],采取不同浓度的胡桃醌作用于口腔鳞癌Tac8113细胞,经过24小时的体外培养,检测细胞中各蛋白的水平表达,结果显示随胡桃醌剂量的梯度增加,口腔鳞癌Tac8113细胞中的P38/JNK蛋白表达不明显,其余的蛋白表达均与剂量呈正比,由此胡桃醌可以通过抑制Tac8113细胞的P38/JNK MAPK通路诱导细胞凋亡。同时,吴建安等[5]还发现在不同剂量下,采用MTT法检测出胡桃醌可抑制CDK4表达诱导Tac8113细胞凋亡。鞠晓红等[6]将胡桃醌作用于SKOV3细胞24小时,通过细胞划痕实验对比发现,胡桃醌可使SKOV3细胞迁移能力下降,免疫印迹实验表明,胡桃醌作用

于 SKOV3 细胞后, 其中 NF- κ B/Snail 的蛋白表达均有所下降, 发现胡桃醌通过 NK- κ B/Snail 途径抑制 SKOV3 上皮细胞向间质转化, 从而影响卵巢细胞的增殖。方芳等[7]发现, 以不同浓度胡桃醌作用于前列腺癌 LNCaP 细胞, 检测得当胡桃醌浓度 $\geq 12.5 \mu\text{mol/L}$, 其对细胞的抑制作用显著增强。对比与体外肝癌细胞的研究[8], 同样可以发现类似的现象, 随着给药浓度增加, 胡桃醌对 HepG2 细胞增殖抑制率增加, 呈现依赖性。据相关文献报道[9], 这一现象是由于胡桃醌血浆蛋白结合率高, 所以需要较高浓度才能发挥抗肿瘤作用, 其细胞学作用机制是通过增加细胞膜流动性, 促进药物进入细胞内部, 影响细胞线粒体、内质网的正常功能, 进而影响细胞骨架及其超微结构, 诱导细胞死亡, 并发现胡桃醌可以抑制肿瘤细胞的血道转移。

2.2. 自身细胞毒性

基于胡桃醌自身具有的细胞毒性, 无论将其作用于动物、植物还是微生物, 都表现出不同程度的体内毒性。许绍惠等[1]发现, 将胡桃醌以不同剂量作用于黄瓜、茄子种子, 观察对其发芽, 呼吸, 幼苗生长的影响, 与对照组相比, 在 400 ppm (浸种浓度)时, 茄子的发芽率降低 25%, 呼吸作用降低 17%; 黄瓜的发芽率降低 25.9%, 呼吸作用降低 10.4%, 出苗率降低 5.5%。R.L. Thiboldeaux 等[10]研究发现, 胡桃醌会改变蚕蛾体内的谷胱甘肽, 而其对细胞起重要作用, 所以谷胱甘肽的缺失必然对机体组织产生损伤, 具有一定的细胞毒性。有学者认为[11], 萘醌类化合物中的氢的酸性随着位置的转移而急剧下降, 在其 5,8 位 C 上各有一个 OH 结构, 侧链 α 位 C11 上也常有一个 OH, 5,8 位碳上 OH 的 BDE 值分别为 404.55 和 394.13 kJ/mol, 401.58 和 393.34 kJ/mol 以及 401.58 和 401.58 kJ/mol, 8 位 C 上 O-H 的 BDE 值更小, 意味着萘醌结构的母体萘茜环上 8 位 C 上的羟基 O-H 键更容易解离出 H 自由基, 在清除致癌自由基时起到更主要的作用。

2.3. 抑制肿瘤细胞生长周期

无论肿瘤细胞, 还是正常的体内细胞, 都有各自的生长周期, 肿瘤细胞为正常细胞突变所致, 细胞周期失控, 就像寄生在细胞内的微生物, 不受正常生长调控系统的控制, 且肿瘤细胞凋亡的相关信号通路存在障碍, 也就是说肿瘤细胞具有不死性, 具有无限增殖能力, 能持续的分裂与增殖。因此, 抑制肿瘤细胞的生长周期显得尤为重要。曹军等人[12]在胡桃醌体外抗胰腺癌细胞机制的初步研究中发现, 胡桃醌对体外培养的人胰腺癌 BXPC-3 细胞抑制作用明显, 24、48 h 的 IC₅₀ 值为 1.64×10^{-5} 、 $5.8 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, 诱导 BXPC-3 细胞周期停滞于 G2 期和 S 期。Kamei H 等[13]研究发现, 将萘醌类化合物(含胡桃醌, 1,8-二羟基苯丙酮等)作用于人类结肠癌中提取的 HCT-15 细胞可抑制肿瘤细胞生长的 S 期。李岩等人[14]的实验指出, 以胡桃醌含药血清作用于人肺癌 A549 细胞, 利用流式细胞仪分析 A549 细胞周期的变化, 并用 Westernblot 验证, 同一时间段, 10% 高剂量组(0.107 $\mu\text{g/mL}$ 组)与阴性组对比, S 期细胞数所占比例增大, 其余细胞期的数目明显降低, 由此, 胡桃醌含药血清可能具有将 A549 细胞株阻滞在 S 期, 诱导细胞凋亡的作用。许庆瑞等[15]研究发现, 经复方青龙衣胶囊处理过的胃癌肿瘤细胞 SGC-7901, 筛选出 78 个差异表达基因(其中上调基因 23 个, 下调基因 55 个), 与细胞周期相关的基因有 CDKN2B、CDK4、SKP2 等, 显示复方青龙衣胶囊作用于胃癌肿瘤细胞 SGC-7901 的机制为影响细胞生长周期, 从而影响细胞分裂、增殖、分化, 最终凋亡。

2.4. 其他

实验发现, 将 $12.5 \mu\text{mol/L}$ 的胡桃醌作用于肝癌 BEL-7402 细胞 24 h, 结果细胞胞体与周围细胞群脱离, 细胞间隙增宽, 胞核浓集等[9]。由此得出结论, 胡桃醌可通过改变细胞膜的流动性, 提高药物的作用效果。此外, 不同浓度的胡桃醌对大鼠的主动脉微血管形成有抑制作用($P < 0.01$); 使得鸡胚绒毛尿囊

膜的血管出现不同程度的充血、出血、甚至凝血。因此, 胡桃醌能抗肿瘤血管生成, 抑制血道转移。有学者报道[16], 胡桃醌还可以堵塞人外周血淋巴细胞上的 K^+ 通道, 以剂量依赖的方式使人淋巴细胞去极化, 也可为胡桃醌的抗肿瘤机制提供思路。研究显示, 胡桃醌在氧化还原过程中, 能产生活性氧, 提高肿瘤细胞中活性氧的含量, 进而氧化损伤线粒体[17]。众所周知, 线粒体是细胞中制造能量的结构, 是细胞进行有氧呼吸的主要场所。除了为细胞供能外, 线粒体还参与诸如细胞分化、细胞信息传递和细胞凋亡等过程, 并拥有调控细胞生长和细胞周期的能力。线粒体的损伤必然会影晌肿瘤细胞的生长, 诱导细胞凋亡。

3. 药物靶向递送系统研究

3.1. 以 PLGA 为载体

聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)是一种可降解的功能高分子有机化合物, 粒径小, 具有良好的生物相容性、成囊和成膜性能, PLGA 纳米粒作为成熟的纳米载体, 被广泛应用于制药、医用工程材料和现代化工业领域[18]。PLGA 缓释微球常涉及到的制备方法有复乳(W/O/W)溶剂挥发法等[19]。实验研究表明, 与胡桃醌单独作用于 A357 黑色素恶黑细胞相比, 将胡桃醌聚乳酸-羟基乙酸纳米粒(Jug-PLGA-NPs)作用于裸鼠的 A357 黑色素恶黑细胞, 表现出良好的治疗效果, 肿瘤的抑制率呈正浓度梯度型($P < 0.05$), 在此靶向给药体系中, Jug-PLGA-NPs 的包封率达(68.39 ± 2.51)%, 载药率达(5.07 ± 0.98)%, 具有较好的穿透性和靶向性能, 240 h 累积释放量高达 78.21%, 缓释性能优良。相比于空白组, Jug-PLGA-NPs 在细胞 G_0/G_1 期作用明显, 细胞比例显著升高, 推断为载体药物的主要作用时期。与传统的胡桃醌效应药理实验对比, Jug-PLGA-NPs 具有明显的治疗优势, 在整个实验中表现出优良的治疗性能, 且经过药物体内毒性分析, 观察各内脏组织生理切片均未发现明显形态改变。

3.2. 以脂质体为载体

脂质体(Liposomes)是由卵磷脂和神经酰胺等制得的脂质体(空心), 具有双分子层结构。直径为 25~1000 nm 不等, 可用于转基因、药物的制备等。药剂学中定义脂质体为将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体。脂质体具有多重优良性能: 靶向性和淋巴定向性, 缓释作用, 降低药物毒性, 提高稳定性等[20]。临床上作为药物载体与抗肿瘤药物、抗寄生虫药物、抗菌药物、激素类药物等多种药物联合使用。实验研究指出, 将胡桃醌与脂质体联合应用, 制备胡桃醌脂质载体将具有较好疗效。罗国伟等人[21]在实验研究中以脂质体技术对胡桃醌进行包埋, 制备温度敏感型脂质体, 通过单因素实验法, 分别探究卵磷脂与胆固醇质量比(膜材比), 脂质壁材质量与胡桃醌质量比(脂药比), 注入速度, 缓冲液 PBS 温度, 超声时间对胡桃醌脂质体包封率的影响, 优化胡桃醌脂质体的制备工艺。由此获得最佳工艺路线: 膜材比为 4.86:1, 脂药比为 10.92:1, 注入速度为 1.52 mL/min, 缓冲液 PBS 温度为 30°C, 超声时间为 10 min。结果显示胡桃醌的包封率为 79.8%, 具有较好的性能。在胡桃醌温敏脂质体的特性研究中, 发现与常规脂质体进行对比, 温敏脂质体的包封率提高了 8.35%, 具有更大粒径的多室脂质体, 且多室脂质体药物包封率更高; 通过差示扫描量热(DSC)分析可以看出, 在相同的制备温度和储存温度下(-8°C), 温敏脂质体处于紧密的凝胶状态, 包封性能更为优异; 在控制温度的情况下, 表现出更好的癌细胞增长抑制作用。由此, 以脂质体包载的胡桃醌也具有较好的操作性和可行性。

3.3. 以自微乳为载体

微乳(micro emulsion, ME)是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例混和, 自发形成的各向同性、透明、热力学稳定的油水混合体系。由于微乳表面存在活性剂和助表面活性剂, 因而其结构较

为稳定, 且具有粒径小, 透明等优点, 使其在药物制剂方面应用越来越广泛[22]。作为一种新型的药物释放载体, 自身性能优良, 临床应用价值高, 具有很大发展前景。与此同时, 由此衍生的自微乳化给药系统也体现了其优异的价值。实验研究表明[23] [24], 若以自微乳载带胡桃醌给药, 可表现出优良的体内外肿瘤治疗靶向性。以三组对照试验(胡桃醌裸药注射液, 普通自微乳注射液, 经叶酸-聚乙二醇(PA-PEG)修饰的自微乳注射液)进行研究, 分别作用于胃癌细胞 SGC-7901, 经叶酸修饰的自微乳注射液抑制率最高可达 30%左右, 明显高于其余两种注射液, 作用效果良好; 同时研究药物靶向性, 发现 PA-PEG 修饰自微乳实验组, 体外胃癌细胞 SGC-7901 中胡桃醌质量浓度可达 $12.5 \pm 2.83 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 远高于其他对照组, 证明药物体外靶向性良好; 药物在 S180 荷瘤小鼠体内给药 1 h 后, 肿瘤处含量高达 $43.3 \pm 1.3\%$, 在肿瘤细胞处的分布量明显高于其它组织, 以此证明药物体内靶向性良好。胡桃醌自微乳化给药系统的开发, 表现出其良好性能, 不仅有助于临床肿瘤治疗, 同时还可填补胡桃醌剂型的空白。

3.4. 其他

综上, 目前研究较为成熟的多种脂质载体均可作为天然产物胡桃醌的药物载体, 实现胡桃醌在体内的药物递送系统研究。脂质体的部分缺点也可以通过载体修饰加以弥补, 上文介绍了三种脂质药物载体与胡桃醌的联合应用, 事实上, 应用于实验研究的药物载体远不止于此, 如细胞穿膜肽[25]、脂质立方液晶[26]、氧化石墨烯[27]、外泌体[28]等, 这些载体的高效利用, 均旨在高效利用药物的活性成分, 克服药物的毒副作用, 增强治疗效果。更多的实验研究将推动胡桃醌新剂型的开发, 随着靶向给药体系的迅猛发展, 越来越多的药物载体给药系统趋于成熟, 将进一步填补药物剂型空白。

4. 药物靶向递送系统安全性评价

目前应用于癌症治疗的手段主要有三种形式: 手术, 化疗(化学药物治疗), 放疗(放射治疗)。其中, 仅有化疗可以达到全身性治疗, 其余两种均属于局部治疗, 治标不治本。因此, 对于化学药物治疗的途径得到了全世界医学人员的广泛关注。虽然化疗一直是治疗恶性肿瘤的重要手段, 但是化疗的副作用太大, 对人体产生的不良影响太多, 诸如胃肠道反应、神经毒性、过敏反应、脱发、免疫功能下降、骨髓抑制等等。

如今, 靶向治疗应运而生, 成为治疗恶性肿瘤的主力军。传统的化疗治疗就像是火炮“伤敌一万, 自损八千”, 而靶向治疗相当于“精准的导弹, 把敌人瞄到了靶点上, 一打一个准”。药物靶向递送系统的安全性非常的高, 具有定位明确、浓集、控释、刺激性低、低毒性、可生物降解等优点[29]。大量实验研究表明, 将药物直接递送到细胞核内, 从而避免了药物疗效的大大降低, 显著的改善了药物的疗效。对于药物靶向递送系统的安全性, 将从以下几个方面, 系统阐述。

4.1. 定位明确, 高靶向性

靶向给药(targeted drug delivery)是指靶制剂选择性地与靶细胞结合产生药理效应的过程。药物靶向递送系统通过将药物以局部或者全身血液循环的方式, 非常明确和浓集的定位至靶部位使药物发挥药效。对于传统的药物递送系统, 其首过消除效应非常明显, 定位不明确, 导致生物利用度非常低。在疾病治疗方面, 此方法效率非常的低, 而药物靶向递送系统有效的解决了这些问题, 通过将药物有选择性的递送至靶部位, 大大提高了靶部位的药物浓度, 减少了药物全身性的分布, 也减少了药物对全身正常组织的毒副作用, 减轻了患者的病痛, 从而提高了药物治疗效果。吴小祥等人[30]发现在 HCTP-PLGA 在大鼠肝内的滞留时间延长, 在肝内的峰浓度比 C_e 为 27.45, 相对提取率 R_e 为 23.40; 对照组 HCTP 的 C_e 为 9.33, R_e 为 4.24, 靶向疗效提高明显。

4.2. 控释和缓释

药物控释(drug delivery)是通过控释衣膜来定量匀速的向外释放药物,使血药浓度保持恒定。将药物粉末包埋在 PLGA 纳米粒中,使药物在预定的时间内,自动按某一速度从 PLGA 纳米粒中恒速释放于靶部位,并使靶部位的药物浓度能够在较长时间内维持在有效药物浓度范围之内[31],从而减少了给药次数,提高药物治疗效果。进而通过药物靶向递送系统将药物递送至靶部位,药物能在机体内缓慢释放,控制药物释放的空间,提高肿瘤细胞对药物的吸收率。控释与缓释疫苗注射剂更是成为 WHO/UNDP 的主要发展目标之一。研究人员将营养物质包埋在 PLGA 载体微球中,通过微球内营养物质的可控释放,以此达到营养物质长效,持续的作用于支架内部,数据显示[32],168 h 后 PLGA 累积释放量为 $(24 \pm 0.83)\%$,支架内部蛋白质浓度为 $(11.44 \pm 1.81) \times 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。相比于传统的自由扩散,可维持较长时间的浓度稳定。

4.3. 生物安全性高

胡桃醌属于天然的萘醌类化合物,具有较强的抗肿瘤活性,但由于其本身具有细胞毒性,当胡桃醌单体正常摄入机体内时,不仅会对肿瘤细胞产生毒害作用,也会毒杀正常的细胞。因此,以无毒的载体运输药物显得尤为重要。PLGA 载体由乳酸和羟基乙酸随机聚合而成,是一种无毒,可降解的高分子有机化合物,最终会通过降解为水和二氧化碳排出体外[33],使用 PLGA 载体本身不会对机体产生任何损伤。PLGA 的优势之一就是无毒性,非常的安全可靠。通过在小白鼠体内的急性及亚急性毒性实验,验证了纳米粒的安全性,小白鼠通过静脉注射给药后,一段时间并未出现中毒,食欲减退,体重下降等现象,实验结果表明多糖修饰的 PLGA 纳米粒并无毒性,不会对机体产生损伤[34]。另外,沈雪等人[35]在多功能 PLGA 纳米诊疗剂的抗肿瘤作用及多模态成像研究实验中,对实验结束的小鼠进行血液及组织切片进行分析,评估纳米粒子的生物安全性。数据显示,小鼠的器官形态,各项指标浓度于生理盐水组几乎一致,由此判定,纳米粒子无细胞毒性,生物安全性高。实验中将 PLGA 纳米颗粒尾静脉注射进入小鼠体内,观察小鼠动脉粥样硬化,发现 PLGA 纳米颗粒会造成斑块面积增加,但同时并未对其他脏器产生明显危害。

4.4. 生物降解性

生物降解性(biodegradability)是药物载体重要特征之一,载体与药物靶向进入肿瘤细胞之后,表层的载体被生物降解,内部的药物释放出来发挥疗效,避免了药物在其他组织中释放,避免堵塞毛细血管,对机体产生多余的影响。PLGA 纳米粒为一种亲脂的生物相容的可降解聚合物,在构建纳米药物传递系统中应用非常广泛[36]。对于人工合成的聚乙交酯丙交酯-聚乙二醇-聚乙交酯丙交酯三嵌段共聚物,采用三种方法分析其可降解性,研究显示乙,丙交酯比例越高,降解速度越快,同样时间,总降解量也会越高,可进行生物降解[37]。人工合成的聚谷氨酸苄酯-聚氧乙酯(PBLG-PEO)纳米粒可生物降解,以此达到缓释的目的[38]。王静等[39]在探讨 PLGA 与中药混合栓剂(大黄蛰虫方剂)的生物相容性实验中,将高分子中药缓释栓剂埋入大鼠大腿肌肉中,梯度时间段(4, 8, ...24W)处死老鼠,观察组织切片,数据显示,与最初的 4W 相比,PLGA 试件的降解率由 5.6%增至 90%,发现随着时间的延长,PLGA 试件逐渐降解,并最终与对照组一致。因此可生物降解的高功能分子对药物的控释和缓释起着重要作用,PLGA 更是常被作为各种药物的缓释载体,以此来达到药物高效,有针对性治疗的目的。

5. 结语

现代药理学研究表明,胡桃醌具有较好的抗肿瘤活性。在抗肿瘤机制方面,表现良好,可从多个方面诱导杀死肿瘤细胞。具有独特的抗肿瘤优势,将其与目前国内外肿瘤治疗的靶向给药系统相结合,实

现胡桃醌的高效利用, 增加肿瘤治疗手段。更多药物脂质载体的开发有望使得越来越多诸如胡桃醌这类的单体得到更好的发展, 为肿瘤治疗填补新的药物剂型。诸如 PLGA、脂质体、自微乳, 这些均是目前非常成熟的药物载体, 具有良好的生物相容性、无毒、无刺激性、无免疫原性和无药物释缓等特性, 在药物靶向递送系统中具有非常高的应用价值。

基金项目

国家级大学生创新创业训练计划项目(202111396007); 陕西省教育厅服务地方专项科研计划项目(22JC031); 商洛学院科研创新团队(20SCX02)。

参考文献

- [1] 许绍惠, 唐婉屏, 韩忠环. 核桃楸毒性成分研究[J]. 沈阳农业大学学报, 1987, 17(2): 34-39.
- [2] 孙墨珑. 核桃楸的杀虫活性及活性成分研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2007: 6.
- [3] Masek A., Chrzescijanska E., Latos-Brozio, M. and Zaborski, M. (2019) Characteristics of Juglone (5-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone) Using Voltammetry and Spectro Photometric Methods. *Food Chemistry*, **301**, Article ID: 125279. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125279>
- [4] 徐怡, 董伟杰. 胡桃醌通过 p38/JNK MAPK 信号通路调控口腔鳞癌 Tac8113 细胞增殖和凋亡[J]. 中国药师, 2020, 23(1): 1-4.
- [5] 吴建安, 尚厦, 胡倩. 胡桃醌通过调节 CDK4 表达调控口腔鳞癌 Tca8113 细胞增殖和凋亡[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 329-333.
- [6] 鞠晓红, 徐海月, 李强. 胡桃醌通过调节 NF- κ B/Snail 通路抑制卵巢癌细胞上皮间质转化[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(4): 241-244.
- [7] 方芳, 陈爽, 张万生, 等. 胡桃醌通过 PI3K/AKT 途径促进前列腺癌 LNCaP 细胞氧化应激[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(1): 63-66.
- [8] 赵行宇, 杨森, 周丽霞, 等. 胡桃醌对肝癌 HepG2 细胞的增殖抑制及诱导凋亡作用[J]. 吉林大学学报, 2013, 39(2): 255-258.
- [9] 陈丽. 胡桃醌抗肿瘤作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [10] Thiboldeaux, R.L., Lindroth, R.L. and Tracy, J.W. (1998) Effects of Juglone (5-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone) on Midgut Morphology and Glutathione Status in Saturniid Moth Larvae. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, **120**, 481-487. [https://doi.org/10.1016/S0742-8413\(98\)10070-1](https://doi.org/10.1016/S0742-8413(98)10070-1)
- [11] Apurba, K., Bhattacharjee, Savita, S., et al. (1997) Conformational and Electrostatic Properties of Naphthazarin, Juglone, and Naphthoquinone: An Ab Initio Theoretical Study. *Cancer Investigation*, **15**, 531-541. <https://doi.org/10.3109/07357909709047594>
- [12] 曹军, 刘建生. 胡桃醌体外抗胰腺癌细胞机制的初步研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(10): 22-23.
- [13] Kamei, H., Koide, T., Kojima, T., et al. (1998) Inhibition of Cell Growth in Culture by Quinones. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **13**, 185-188. <https://doi.org/10.1089/cbr.1998.13.185>
- [14] 李岩, 赵剑璞, 王燕妮, 等. 胡桃醌含药血清体外抗肿瘤实验研究[J]. 北京理工大学学报, 2013, 33(5): 545-550.
- [15] 许庆瑞, 张树明, 张俊威, 等. 复方青龙衣胶囊对胃癌细胞 SGC-7901 基因芯片表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 180-183.
- [16] Varga, Z., Bene, L., Pieri, C., et al. (1996) The Effect of Juglone on the Membrane Potential and Whole-Cell K⁺ Currents of Human Lymphocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **218**, 828-832. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0147>
- [17] 辛国松. 基于线粒体损伤胡桃醌抗乳腺癌作用机制研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2018, 34(5): 516-521, 559.
- [18] 尹雅琪. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物多孔微球微载体的制备、修饰及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [19] 岳武恒, 梅瑞, 蔡娟, 等. 胡桃醌-PLGA 纳米粒制备及对 A357 恶黑细胞的体外抗肿瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 87-93.

- [20] 胡志民, 刘思颖, 杨宏业, 等. 脂质体药物递送系统在口腔医学中的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(3): 294-300.
- [21] 罗国伟. 胡桃醌温敏脂质体的制备及理化性质的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [22] 李法威, 付京, 李萍. 微乳技术在中药分析中的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(6): 109-112.
- [23] 黄可心. 叶酸修饰胡桃醌自微乳的制备与靶向性研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2016.
- [24] 黄可心, 王晓扬, 沈韵桐, 等. 胡桃醌叶酸修饰自微乳的体内外靶向性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 285-289.
- [25] 岳瀚勋, 余娴. 细胞穿膜肽药物载体研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(4): 397-401.
- [26] 杨杰, 田兰, 柴东坤, 等. 脂质立方液晶作为药物载体的靶向作用研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2019, 53(7): 79-85.
- [27] 胡玉婷, 李培源. 氧化石墨烯作为药物载体的研究进展[J]. 山东化工, 2019, 48(24): 50-52+56.
- [28] 解曼曼, 张海涛, 林文勇, 等. 外泌体作为药物载体的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(22): 3525-3528.
- [29] 史一杰, 程刚. 纳米制剂生物安全性评价研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 987-992.
- [30] 吴小祥, 朱娜, 邢亚群. 肝靶向羟基喜树碱 PLGA 纳米微球的药动学与组织分布研究[J]. 2020, 10(19): 72-77.
- [31] 长效药物制剂新剂型-PLGA 控释微球注射剂[Z]. 大连理工大学, 2005.
- [32] 宋克东, 刘天庆, 郭文华. 包埋 PLGA 微球的可控释壳聚糖支架材料的研究[J]. 高校化学工程学报, 2010, 24(6): 985-992.
- [33] 陈红丽. 多糖修饰的 PLGA 纳米粒作为抗肿瘤药物载体的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院, 2009.
- [34] 任玉珍. PLGA 纳米颗粒对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块发生发展的影响及其机理研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆大学, 2019.
- [35] 沈雪. 多功能 PLGA 纳米诊疗剂的抗肿瘤作用及多模态成像研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2019.
- [36] 王凯苑, 孟颖, 阎雪莹. PEG-PLGA 包裹的介孔碳纳米给药系统的制备和表征[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(2): 248-250, 251.
- [37] 秦莉. 可生物降解型 PLGA-PEG-PLGA 的合成及体外释药性能研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海大学, 2008.
- [38] Kim, S.Y., Shin, I.G. and Lee, Y.M. (1998) Preparation and Characterization of Biodegradable Nanospheres Composed of Methoxy Poly(Ethylene Glycol) and DL-Lactide Block Copolymer as Novel Drug Carriers. *Journal of Controlled Release*, 56, 197-208. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00083-2)
- [39] 王静, 吴运景, 徐效义. 生物降解乙交酯与丙交酯共聚物缓释中药大黄蛰虫栓的生物相容性研究[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(14): 1331-1333.