

· 综述 ·

## 中药有效成分有机-无机杂化纳米载体的研究进展

蒋自飞, 刘颖, 冯年平\*

(上海中医药大学 中药学院, 上海 201203)

**[摘要]** 纳米载体在改善中药有效成分溶解性、生物膜透过性与生物体内行为、增效减毒等方面发挥着重要作用,具有广阔的应用前景。作为新型纳米载体,有机-无机杂化纳米载体由有机和无机材料或载体复合而形成,结合了两者的优势,能够更好地发挥其在药物递送中的作用,提高药物稳定性、载药量和生物相容性,并可以实现多功能化。笔者对近年来国内外中药有效成分有机-无机杂化纳米载体的研究和应用情况进行了总结与分析,并展望其发展前景,可为高效安全递送中药有效成分的新型递药系统的研究提供参考。

**[关键词]** 中药有效成分; 有机-无机杂化纳米载体; 多功能化; 增效减毒; 安全性

**[中图分类号]** R22;R94;R28;G353.11;TB3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0202-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192247

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190801.1049.004.html>

**[网络出版时间]** 2019-08-01 11:06

### Research Progress on Organic-inorganic Hybrid Nanocarriers of Active Ingredients from Chinese Materia Medica

JIANG Zi-fei, LIU Ying, FENG Nian-ping\*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Nanocarriers for delivering active ingredients from Chinese materia medica play an important role in improving their solubility, membrane permeability and *in vivo* biological behavior, enhancing the therapeutic efficiency and reducing side effects. They are promising for extensive research and application. As novel nanocarriers, organic-inorganic hybrid nanocarriers composed of organic materials or carriers and inorganic parts possess the dual advantages of organic carriers and inorganic carriers. They may exert desirable action in drug delivery. In addition, they have been designed to improve the stability and biocompatibility, further increase the therapeutic efficiency and reduce side effects. They have also been investigated to achieve multi-functionality. In this paper, the research and application of organic-inorganic hybrid nanocarriers delivering active ingredients from Chinese materia medica were summarized and analyzed. The development and application prospect of organic-inorganic hybrid nanocarriers are prospected. The aim of this review is to provide a reference for the investigation of new drug delivery system for delivering active ingredients from Chinese materia medica efficiently and safely.

**[Key words]** active ingredients from Chinese materia medica; organic-inorganic hybrid nanocarriers; multi-functionality; efficacy enhancing and toxicity reducing; safety

许多中药有效成分在溶解性、稳定性、生物膜透 过性或安全性等方面存在着不足,成药性较差<sup>[1]</sup>。

**[收稿日期]** 20190428(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81773913)

**[第一作者]** 蒋自飞,硕士,从事中药新型纳米给药系统的研究,E-mail:18017206471@163.com

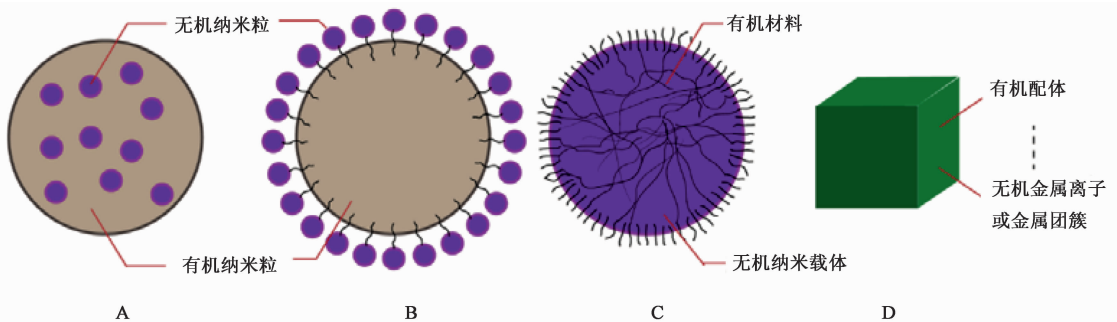
**[通信作者]** \*冯年平,博士,教授,从事中药新型给药系统的研究,Tel:021-51322198,E-mail:npfeng@hotmail.com

因此,安全、高效地递送中药有效成分具有重要意义。近年来,随着纳米技术在医药领域中的研究和应用不断深入,纳米载体在递送中药有效成分方面的优势日益凸显。纳米载体可以改善药物溶解性,提高药物稳定性和生物利用度,靶向递送药物,改善体内生物学行为等<sup>[1-2]</sup>。因此,合理构建纳米载体被认为是解决中药有效成分存在的问题并促进其临床应用的重要途径之一。

纳米载体可按材料类型分为有机材料纳米载体(脂质体、聚合物、微乳和自微乳等),无机材料纳米载体(介孔二氧化硅纳米粒、金纳米粒、磁纳米粒、碳纳米管等)以及杂化纳米载体等<sup>[3]</sup>。有机材料纳米载体在生物相容性、可获得性、可设计性等方面均具有优势。而无机材料纳米载体通常具有较稳定的化学结构,可形成尺寸均一的纳米粒<sup>[4-5]</sup>;此外,与有机材料纳米载体相比,无机材料纳米载体具有一定的优势和特性,特殊的光学、电学、磁学和声学等物理化学性能为其在诊疗中发挥优势作用提供了可

能。为了提高稳定性和生物相容性,进一步增强药物递送效果,降低毒副作用,可利用有机材料纳米载体和无机材料纳米载体各自特性和优势,将两者结合起来设计杂化纳米载体<sup>[6-11]</sup>。在抗肿瘤研究方面,有机-无机杂化纳米载体可以通过被动靶向和/或主动靶向增强抗肿瘤药物在肿瘤部位的蓄积,实现时空间可控的释药,以及实现刺激响应型触发释药<sup>[12]</sup>,多种方式联合应用,增强抗肿瘤效果<sup>[13-16]</sup>,逆转肿瘤多药耐药等<sup>[17-18]</sup>。

按照结构组成,有机-无机杂化纳米载体可分为四类,包括载无机纳米粒的有机杂化纳米载体、无机纳米粒修饰/包覆的有机杂化纳米载体、结合有机材料的无机纳米载体、无机与有机杂化配合物类纳米载体,见图 1。本文着重介绍并分析这四类有机-无机杂化纳米载体,对其研究进展进行综述,以期对中药新型给药系统的研究提供参考。近年来有代表性的有机-无机杂化纳米载体的组成和应用见表 1。



A. 载无机纳米粒的有机杂化纳米载体;B. 无机纳米粒修饰/包覆的有机杂化纳米载体;C. 结合有机材料的无机纳米载体;D. 无机与有机杂化配合物类纳米载体

图 1 有机-无机杂化纳米载体结构组成的示意

Fig. 1 Schematic structure of organic-inorganic hybrid nanocarriers

### 1 载无机纳米粒的有机杂化纳米载体

将无机材料形成的纳米粒包载于有机载体中,形成载无机纳米粒的有机杂化纳米载体。该类型的纳米载体有利于提高生物相容性,偶联或连接特异性生物分子,实现高效递送药物。

硒纳米粒属于非金属无机纳米粒,且可生物降解。硒纳米粒对于阿尔茨海默病(AD)等神经退行性疾病治疗发挥着重要作用<sup>[39]</sup>。姜黄素是从姜科姜黄属植物块茎中提取的多酚类有效成分。药理作用广泛,包括抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、神经保护等。姜黄素毒副作用较小,有良好的应用价值。但其属于生物药剂学分类系统 IV 类药物,溶解性和肠透过性均较低,口服吸收较差,生物利用度较低,

相关纳米载体的研究较多<sup>[40]</sup>。为了更好地发挥姜黄素神经保护作用,增强姜黄素和硒纳米粒对于 AD 的疗效, HUO 等<sup>[19]</sup>以 PLGA 为聚合物纳米载体材料,应用乳化溶剂蒸发法制备了共载姜黄素与硒纳米粒的杂化纳米粒。该制剂有效降低了 AD 模型鼠  $\beta$  淀粉样蛋白的沉积,对模型小鼠的记忆障碍发挥了较好的治疗作用。

### 2 无机纳米粒修饰/包覆的有机杂化纳米载体

将无机纳米粒通过化学键结合修饰或包覆于有机载体表面,形成杂化纳米载体。无机纳米粒的修饰将赋予纳米载体功能化,进而成为多功能载体。

2.1 量子点修饰的有机杂化纳米载体 量子点(QDs)荧光探针是一种新型的分子成像荧光探针,

表 1 有机-无机杂化纳米载体的组成与应用

Table 1 Composition and application of organic-inorganic hybrid nanocarriers

有效成分	制剂	组成		作用/应用	参考文献
		有机部分	无机部分		
姜黄素	载硒纳米粒聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米球	PLGA 纳米粒	硒	抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白在阿尔茨海默氏症聚集	[19]
姜黄素	叶酸修饰载超顺磁性氧化铁聚酰胺-胺 (PAMAM) 纳米系统	PAMAM 纳米粒	超顺磁性氧化铁	主动靶向、热疗与化疗联合治疗肿瘤	[20]
姜黄素	载 $MgFe_2O_4$ 超顺磁脂质体	脂质体	$MgFe_2O_4$	联合磁热疗与化疗抗肿瘤	[21]
槲皮素	载 $\gamma-Fe_2O_3$ 超顺磁性脂质体	脂质体	$\gamma-Fe_2O_3$	联合磁热疗与化疗抗肿瘤	[15]
槲皮素	载氧化铁的超顺磁性聚合物胶束	聚合物胶束	超顺磁性氧化铁	肝癌的监测与治疗	[22]
姜黄素 + 质粒	TAT 多肽偶联的介孔二氧化硅纳米粒	TAT 多肽	介孔二氧化硅纳米粒	促进神经突的生长、提高 N2a 细胞内活性氧水平	[23]
姜黄素	聚乙烯亚胺-叶酸偶联介孔二氧化硅纳米粒	聚乙烯亚胺-叶酸	介孔二氧化硅纳米粒	氧化还原敏感、主动靶向治疗乳腺癌	[24]
紫杉醇 + 姜黄素	聚乙二醇 (PEG) 化脂质双层包覆介孔二氧化硅纳米粒	PEG 化脂质	介孔二氧化硅纳米粒	延缓药物释放、增强对乳腺癌细胞的细胞毒性作用	[25]
姜黄素	聚乙烯亚胺偶联介孔二氧化硅纳米粒	聚乙烯亚胺	介孔二氧化硅纳米粒	增强亲水性和分散性、增强细胞毒性、诱导细胞凋亡	[26]
姜黄素	pH 敏感壳聚糖介孔二氧化硅纳米粒	pH 敏感壳聚糖	介孔二氧化硅纳米粒	pH 敏感释药、增强对 U87MG 细胞细胞毒性	[14]
姜黄素	羧甲基纤维素钬合介孔二氧化硅杂化纳米凝胶	羧甲基纤维素	介孔二氧化硅	促进药物释放和细胞摄取	[12]
丹酚酸 B + 姜黄素	叶酸与聚乙二醇偶联二氧化钛纳米粒	叶酸与聚乙二醇	二氧化钛纳米粒	降低二氧化钛纳米粒所致氧化损伤、主动靶向抗乳腺癌	[27]
姜黄素、甲氨蝶呤、水飞蓟宾	PAMAM 钬合二氧化钛纳米管	PAMAM 聚合物	二氧化钛纳米粒	提高载药能力、改善药物释放、增强细胞毒性	[28]
槲皮素	壳聚糖结合的二氧化钛纳米管	壳聚糖	二氧化钛纳米管	调节药物释放、局部给药	[29]
5-氟尿嘧啶 + 姜黄素	叶酸修饰白蛋白包覆氧化铁纳米粒	叶酸白蛋白钬合物	氧化铁纳米粒	磁响应释药、增强对 MCF-7 细胞毒性、肿瘤细胞主动靶向	[30]
姜黄素	磁性海藻酸/壳聚糖结合的磁性纳米粒	海藻酸/壳聚糖	氧化铁纳米粒	延缓药物释放、增强 MDA-MB-231 的细胞摄取和细胞毒性	[31]
姜黄素	磁响应壳聚糖与海藻酸层层自组装 $MnFe_2O_4$ 纳米粒	壳聚糖与海藻酸	$MnFe_2O_4$ 纳米粒	提高载药量和载体生物相容性、磁响应释药	[32]
槲皮素	多功能超支化聚合物磁性纳米粒	聚柠檬酸-聚乙二醇-叶酸超支化物	$Fe_3O_4$ 纳米粒	主动靶向、增强磁共振造影剂作用	[33]
姜黄素	黄原胶结合金纳米粒	黄原胶	金纳米粒	增强细胞摄取、降低细胞毒性	[34]
姜黄素	姜黄素-透明质酸钬合物共价偶联金纳米粒	透明质酸	金纳米粒	提高血液相容性、细胞内靶向递送药物	[35]
姜黄素 + 阿霉素	脂质聚合物碳酸钙杂化纳米粒	脂质、聚丙烯酸	碳酸钙	pH 敏感释药、改善组织分布、降低心肌毒性	[36]
和厚朴酚	介孔二氧化硅包覆聚吡咯杂化纳米粒	聚吡咯	介孔二氧化硅纳米粒	增强载药、促进药物释放	[37]
白藜芦醇	磷酸单酯阴离子表面活性剂结合介孔二氧化硅	磷酸单酯、氨基正丙基三甲氧基硅烷	介孔二氧化硅	改善药物释放、增强细胞内递送药物	[38]

具有独特的光物理性质,具有尺寸小、亮度高、同时激发多种荧光颜色、抗光漂白等优点。QDs 也是一种多功能纳米粒,具有成像和治疗双重功能。近年来,QDs 以其独特的光学和化学性质被广泛应用于疾病诊断和药物递送<sup>[41]</sup>。然而,QDs 释放游离重金属离子并产生活性氧(ROS),破坏细胞蛋白、脂质和 DNA,QDs 的安全性成为限制其临床应用的关键问题之一。QDs 的毒性与其形状、大小、表面电荷、覆盖度等理化特性和表面特性密切相关<sup>[42]</sup>。为了提高生物相容性,增强安全性,将 QDs 作为修饰材料,与有机载体相结合是一种较为理想的选择。BELLETTI 等<sup>[43]</sup>通过乳化法制备了载姜黄素 PLGA 纳米粒,在此基础上,加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺(NHS)/N-羟基琥珀酰亚胺(EDC),将 QDs 修饰于负载姜黄素的纳米粒(NPs)表面,以实现诊断与治疗双重作用。体外细胞实验结果表明该纳米粒可被细胞高效摄取,增强胞内释药,抑制细胞增殖。由于 QDs 的显像作用,纳米粒胞内定位与蓄积易于观察。因此,该纳米粒有望成为集诊疗于一体的多功能纳米载体,但其体内行为及安全性等方面还有待于进一步研究。

**2.2 介孔二氧化硅纳米粒修饰的有机杂化纳米载体** 介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)具有较高的孔隙率和比表面积,具有独特的光、电、磁特性,因此,可实现较高的载药量、控制药物释放。和厚朴酚作为抗肿瘤中药有效成分,能够抑制多种肿瘤细胞生长,且毒副作用较低,具有较强的研究开发潜力;但其水溶性较差、体内半衰期较短、生物利用度较低,这些都极大地限制了其临床应用。基于化疗与光热疗法联合治疗策略,研究者构建了介孔二氧化硅纳米粒包覆的聚吡咯纳米粒杂化载体<sup>[37]</sup>。介孔二氧化硅的包覆改善了聚吡咯纳米粒较差的载药能力。此外,与厚朴酚混悬剂相比,该纳米载体的溶出速度显著提高。

### 3 结合有机材料的无机纳米载体

将有机材料与无机纳米载体相结合有利于整合诊断(X 射线计算机断层扫描、荧光扫描、磁共振成像、光声成像等)和治疗,或多种模式联合治疗(如化疗、基因疗法、光热疗法)<sup>[44]</sup>。根据无机物的种类,以下分别介绍各种结合有机材料的无机纳米载体。

**3.1 结合有机材料的介孔二氧化硅纳米粒** MSNs 制备简单,既能负载水溶性药物也能负载水难溶性药物,已成为递送中药有效成分研究最为广泛的无

机纳米载体<sup>[45]</sup>。目前,已有姜黄素<sup>[25]</sup>,白藜芦醇<sup>[38]</sup>,新藤黄酸<sup>[46]</sup>,熊果酸<sup>[47]</sup>,葛根素<sup>[48]</sup>,丹参酮 II<sub>A</sub><sup>[49]</sup>,槲皮素<sup>[50]</sup>,水飞蓟宾<sup>[51]</sup>,穿心莲内酯<sup>[52]</sup>等多种中药有效成分以 MSNs 作为药物递送载体。

为了避免药物提前释放,进一步促进细胞摄取,实现主动靶向递送药物,研究者将有机材料与 MSNs 相结合,制备性能更优良的杂化纳米载体。LIN 等<sup>[25]</sup>以豆磷脂、胆固醇和 PEG-2000 为有机材料,制备了脂质双分子层包被的 MSNs,用于递送紫杉醇与姜黄素。该纳米载体粒径较小、分散性较好,改善了亲水性。与不含脂质双分子层包被的 MSNs 相比,该纳米载体显著延缓了药物的释放,同时增强了药物对体外乳腺癌细胞的细胞毒性作用。此外,也有研究报道采用天然高分子物质或合成的聚合物作为有机材料与 MSNs 相结合<sup>[14,25-26]</sup>。由于未修饰的 MSNs 表面有残余硅羟基,当与细胞相互作用时可能产生潜在的细胞毒性作用。此外, TSAI 等<sup>[38]</sup>以磷酸单酯阴离子表面活性剂(PMES)作为结构导向剂,利用氨基丙基三甲氧基硅烷为助结构导向剂制备了载白藜芦醇的 MSNs(PMES-MSNs)。通过改变结构导向剂与助结构导向剂的比例可调节粒子形态和孔结构。PMES-MSNs 内孔道附着 PMES,与煅烧的 PMES-MSNs 相比,药物负载增加。PMES-MSNs 可延缓白藜芦醇从纳米粒中的释放,促进 HeLa 细胞对纳米粒的摄取,增强溶酶体逃逸能力,实现细胞内药物递送。

功能化 MSNs 的研究亦备受关注。AHMADI-NASAB 等<sup>[14]</sup>利用壳聚糖 pH 敏感的特性,制备了 pH 敏感 MSNs。LI 等<sup>[24]</sup>将聚乙烯亚胺-叶酸复合物通过共价偶联与 MSNs 相结合,制备氧化还原敏感 MSNs。该纳米粒易被乳腺癌细胞 MDA-MB-231 内化,同时实现了较理想的肿瘤靶向递药作用。

**3.2 结合有机材料的介孔二氧化钛纳米载体** 二氧化钛(TiO<sub>2</sub>)与其他无机纳米载体相比,具有毒性低、理化性质稳定、丰富的多晶型、价廉易得等优势。其形成的介孔二氧化钛纳米载体按纳米结构可分为纳米粒、纳米管和纳米棒等。介孔二氧化钛纳米载体也具备多孔材料固有的特性。为改善介孔二氧化钛纳米载体的功能和 TiO<sub>2</sub> 材料的性能,纳米载体表面可根据需要修饰各种功能基团<sup>[53]</sup>。作为中药有效成分的载体,目前研究较多的是结合天然高分子或合成的聚合物的介孔二氧化钛纳米载体。

TORRES 等<sup>[28]</sup>采用水热法合成了二氧化钛纳米管(TiO<sub>2</sub>NT),并将第 3 代树枝状分子聚酰胺接枝

于  $\text{TiO}_2\text{NT}$  表面,形成具有纳米结构聚合物配体包覆的  $\text{TiO}_2\text{NT}$ 。接枝聚酰胺分子的目的主要在于可实现对药物更好的包封,同时富含可被修饰的化学官能基团。分别以姜黄素、甲氨蝶呤和水飞蓟宾为模型药物制备载药  $\text{TiO}_2\text{NT}$ 。结果发现该  $\text{TiO}_2\text{NT}$  具有较高的载药量,并且对甲氨蝶呤和水飞蓟宾释药较缓慢。类似的,MOHAN 等<sup>[29]</sup>采用壳聚糖包覆  $\text{TiO}_2\text{NT}$ 。结果发现壳聚糖表面层厚度会影响释药,随着表面层厚度增加其释药越缓慢。

**3.3 结合有机材料的磁性纳米粒** 磁性纳米粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 具有超顺磁性、磁响应性和高矫顽力等独特的物理/表面特性,多用于药物的靶向递送<sup>[54]</sup>。MNPs 也可用于核磁共振、热疗等。通常利用四氧化三铁制备的 MNPs 实现靶向药物递送,并产生磁响应型触发释药。氧化铁纳米粒还可以促进肿瘤细胞对药物的内化,通过内吞途径递送药物至细胞浆,避免药物被外排。然而,磁性纳米粒在医药领域中的应用仍存在着某些不足,例如载药较困难,将足够量的药物递送至作用部位仍存在一些局限性。此外,磁纳米粒易于聚集,表面易被氧化。因此,为了增强载药能力,提高分散体系的稳定性和生物相容性,通常将 MNPs 与表面活性剂、聚合物等有机材料相结合<sup>[55]</sup>。MASHHADI 等<sup>[33]</sup>制备了与聚柠檬酸-PEG-叶酸结合的四氧化三铁纳米粒,包载槲皮素,包封率高达 83%,并且具有缓释作用。该纳米载体可主动靶向递送药物,并可以进行诊断成像。

**3.4 结合有机材料的金纳米粒** 金纳米粒 (AuNPs) 具有表面等离子体共振和结构多样性,通过非共价相互作用或共价偶联作用包载药物。此外,通过光热疗法可实现细胞内递送药物和控制释药<sup>[56]</sup>。MANJU 等<sup>[35]</sup>利用水溶性姜黄素-聚合物偶联物制备并稳定金纳米粒,采用透明质酸进行修饰制备纳米载体。与游离姜黄素相比,透明质酸修饰的纳米粒具有更强的细胞毒性作用。

#### 4 无机与有机杂化配合物类纳米载体

金属有机骨架 (MOFs) 由金属离子或金属簇作为节点,在温和条件下与有机配体通过配位自主装连接而形成。形成 MOFs 常用的金属离子有过渡金属、碱土金属和镧系元素等;有机配体主要有含氮杂环化合物、二元或多元羧酸等。作为一种有机-无机杂化新型晶态材料,MOFs 具有周期性网络结构,在生物医药、吸附分离、化学传感、荧光检测等领域具有良好的应用前景<sup>[57]</sup>。

在药物递送系统领域中,基于 MOFs 的多种载体具有众多优势。首先,MOFs 的尺寸大小可以控制在纳米级,形成纳米载体,有利于药物的吸收。其次,选择适宜的金属和有机配体经合理设计可避免或降低毒性作用。第三,MOFs 的孔隙率超高、表面积和载药量较高、孔径和形状具有可调性,也可控制药物释放,药物释放后容易被生物降解。因此,MOFs 作为药物递送系统受到研究者越来越多的关注<sup>[58]</sup>。作为载体,MOFs 的功能也在不断完善,从最初单一的 MOFs 载体向智能化、功能化发展。MOFs 可负载刺激响应型有机物质或利用敏感有机配体对已合成的 MOFs 进行表面修饰,形成刺激响应型递药系统。目前,已有 pH 响应型<sup>[59]</sup>、还原响应型<sup>[60]</sup>、磁响应型<sup>[61]</sup>、离子响应型<sup>[62]</sup>、温敏型<sup>[63]</sup>等基于 MOFs 的杂化纳米载体研究报道,但目前其作为负载中药有效成分的纳米载体相关研究报道较少。

LEI 等<sup>[60]</sup>利用谷胱甘肽 (GSH) 敏感的 4,4'-二硫代二苯甲酸 (4,4'-DTBA) 作为有机配体,分别用金属和 4,4'-DTBA 构建 MOF-Fe (DTBA), MOF-Al (DTBA) 和 MOF-Zr (DTBA) 响应型递药系统,递送姜黄素。载体易通过高通透性和滞留效应以及细胞内吞作用而被肿瘤细胞内化,随后 MOFs 中的二硫键被 GSH 裂解,引发 MOFs 解体,胞内释放较高浓度的药物,利于发挥药效。

#### 5 总结与展望

有机-无机杂化纳米载体的研究发展迅速,应用于中药有效成分的递送也取得了一定的研究进展。有机-无机杂化纳米载体能够有效解决中药有效成分水溶性较差、体内吸收较差、生物利用度较低、生物相容性较差和特殊的毒副作用等问题,增强中药有效成分的药效,促进其应用,为中药新型给药系统的研究和发展提供了新思路。然而,相关研究仍不够系统和深入。为了更好地发挥中药有效成分的在疾病预防和诊治中的潜在优势,促进其临床应用,需要综合考虑药物、疾病、给药途径、诊疗方式等因素,以合理构建杂化载体。考虑组织层面和细胞层面等多种生理屏障对递送药物的影响,根据病理生理环境实现智能靶向给药、精准递送药物和可控型药物释放是有机-无机杂化纳米载体的未来研究方向。此外,产业化开发等问题也是其面临的困难和挑战。

#### [参考文献]

[1] 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,2018,48(12):

- 2754-2762.
- [ 2 ] 李明玥,倪健,尹兴斌.改善中药口服生物利用度的制剂技术研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(2):307-311.
- [ 3 ] LIU Y, FENG N P. Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional chinese medicine (TCM) [J]. Adv Colloid Interface Sci, 2015, 221: 60-76.
- [ 4 ] 李天傲,许东航,高建青.无机纳米粒克服肿瘤多药耐药的研究进展[J].中国药学杂志,2016,51(16):1360-1363.
- [ 5 ] NAZ S, SHAMOON M, WANG R, et al. Advances in therapeutic implications of inorganic drug delivery nano-platforms for cancer [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):E965.
- [ 6 ] PERALTA D V, HEIDARI Z, DASH S, et al. Hybrid paclitaxel and gold nanorod-loaded human serum albumin nanoparticles for simultaneous chemotherapeutic and photothermal therapy on 4T1 breast cancer cells [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(13):7101-7111.
- [ 7 ] KAMARAJ S, PALANISAMY U M, KADHAR-MOHAMED M S B, et al. Curcumin drug delivery by vanillin-chitosan coated with calcium ferrite hybrid nanoparticles as carrier[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 116: 48-60.
- [ 8 ] LI Z, ZHANG Y T, FENG N P. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(3):219-237.
- [ 9 ] GEORGE D, MAHESWARI P U, BEGUM K M M S. Synergic formulation of onion peel quercetin loaded chitosan-cellulose hydrogel with green zinc oxide nanoparticles towards controlled release, biocompatibility, antimicrobial and anticancer activity [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 132: 784-794.
- [ 10 ] LIU Y, LIU J, LIANG J G, et al. Mucosal transfer of wheat germ agglutinin modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for oral delivery of oridonin [J]. Nanomedicine, 2017, 13(7):2219-2229.
- [ 11 ] MOTTAGHITALAB F, FAROKHI M, FATAHI Y, et al. New insights into designing hybrid nanoparticles for lung cancer: diagnosis and treatment [J]. J Control Release, 2019, 295: 250-267.
- [ 12 ] MANATUNGA D C, DE SILVA R M, DE SILVA K M N, et al. Effective delivery of hydrophobic drugs to breast and liver cancer cells using a hybrid inorganic nanocarrier: a detailed investigation using cytotoxicity assays, fluorescence imaging and flow cytometry [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 128: 18-26.
- [ 13 ] MANDAL B, MITTAL N K, BALABATHULA P, et al. Development and *in vitro* evaluation of core-shell type lipid-polymer hybrid nanoparticles for the delivery of erlotinib in non-small cell lung cancer [J]. Eur J Pharm Sci, 2016, 81: 162-171.
- [ 14 ] AHMADI-NASAB N, HASSANI-KUMLEH H, BEYGZADEH M, et al. Delivery of curcumin by a pH-responsive chitosan mesoporous silica nanoparticles for cancer treatment [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(1):75-81.
- [ 15 ] CRUZ DOS SANTOS S, OSTI SILVA N, DOS SANTOS ESPINELLI J B J, et al. Molecular interactions and physico-chemical characterization of quercetin-loaded magnetoliposomes [J]. Chem Phys Lipids, 2019, 218: 22-33.
- [ 16 ] MALEKMOHAMMADI S, HADADZADEH H, FARROKHPOUR H, et al. Immobilization of gold nanoparticles on folate-conjugated dendritic mesoporous silica-coated reduced graphene oxide nanosheets: a new nanopatform for curcumin pH-controlled and targeted delivery [J]. Soft Matter, 2018, 14(12):2400-2410.
- [ 17 ] 王霖宁,李方舟,黄赛.抗肿瘤多药耐药纳米粒的制备及其对 MCF-7/ADR 细胞的体外评价 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30):5801-5803, 5828.
- [ 18 ] BAGHBANI F, MOZTARZADEH F. Bypassing multidrug resistant ovarian cancer using ultrasound responsive doxorubicin/curcumin co-deliver alginate nanodroplets [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 153: 132-140.
- [ 19 ] HUO X, ZHANG Y, JIN X, et al. A novel synthesis of selenium nanoparticles encapsulated PLGA nanospheres with curcumin molecules for the inhibition of amyloid  $\beta$  aggregation in Alzheimer's disease [J]. J Photochem Photobiol B, 2019, 190: 98-102.
- [ 20 ] MONTAZERABADI A, BEIK J, IRAJIRAD R, et al. Folate-modified and curcumin-loaded dendritic magnetite nanocarriers for the targeted thermo-chemotherapy of cancer cells [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):330-340.
- [ 21 ] CARDOSO B D, RIO I S R, RODRIGUES A R O, et al. Magnetoliposomes containing magnesium ferrite nanoparticles as nanocarriers for the model drug curcumin [J]. R Soc Open Sci, 2018, 5(10):181017.
- [ 22 ] SRISA-NGA K, MANKHETKORN S, OKONOJI S, et al. Delivery of superparamagnetic polymeric micelles loaded with quercetin to hepatocellular carcinoma cells

- [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(2):996-1006.
- [23] CHENG C S, LIU T P, CHEN F C, et al. Codelivery of plasmid and curcumin with mesoporous silica nanoparticles for promoting neurite outgrowth [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(17):15322-15331.
- [24] LI N, WANG Z, ZHANG Y T, et al. Curcumin-loaded redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted breast cancer therapy [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup2):921-935.
- [25] LIN J, CAI Q, TANG Y, et al. PEGylated lipid bilayer coated mesoporous silica nanoparticles for co-delivery of paclitaxel and curcumin; design, characterization and its cytotoxic effect [J]. *Int J Pharm*, 2018, 536(1):272-282.
- [26] HARINI L, KARTHIKEYAN B, SRIVASTAVA S, et al. Polyethylenimine-modified curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticle (MCM-41) induces cell death in MCF-7 cell line [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2017, 11(1):57-61.
- [27] DING L, LI J, HUANG R, et al. Salvianolic acid B protects against myocardial damage caused by nanocarrier TiO<sub>2</sub>; and synergistic anti-breast carcinoma effect with curcumin via codelivery system of folic acid-targeted and polyethylene glycol-modified TiO<sub>2</sub> nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:5709-5727.
- [28] TORRES C C, CAMPOS C H, DIÁZ C, et al. PAMAM-grafted TiO<sub>2</sub> nanotubes as novel versatile materials for drug delivery applications [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 65:164-171.
- [29] MOHAN L, ANANDAN C, RAJENDRAN N. Drug release characteristics of quercetin-loaded TiO<sub>2</sub> nanotubes coated with chitosan [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt B):1633-1638.
- [30] HIREMATH C G, KARIDURAGANAVAR M Y, HIREMATH M B. Synergistic delivery of 5-fluorouracil and curcumin using human serum albumin-coated iron oxide nanoparticles by folic acid targeting [J]. *Prog Biomater*, 2018, 7(4):297-306.
- [31] SONG W, SU X, GREGORY D A, et al. Magnetic alginate/chitosan nanoparticles for targeted delivery of curcumin into human breast cancer cells [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(11):E907.
- [32] JARDIM K V, PALOMECA-GARFIAS A F, ANDRADE B Y G, et al. Novel magneto-responsive nanoplateforms based on MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles layer-by-layer functionalized with chitosan and sodium alginate for magnetic controlled release of curcumin [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92:184-195.
- [33] MASHHADI M A, RAMAZANI A, TABATABAEI R S J, et al. Design and construction of multifunctional hyperbranched polymers coated magnetite nanoparticles for both targeting magnetic resonance imaging and cancer therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 490:64-73.
- [34] MUDDINETI O S, KUMARI P, AJJARAPU S, et al. Xanthan gum stabilized PEGylated gold nanoparticles for improved delivery of curcumin in cancer [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(32):325101.
- [35] MANJU S, SREENIVASAN K. Gold nanoparticles generated and stabilized by water soluble curcumin-polymer conjugate; blood compatibility evaluation and targeted drug delivery onto cancer cells [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 368(1):144-151.
- [36] CHEN Y, KURODA N, NISHIDA K, et al. One-step formation of lipid-polyacrylic acid-calcium carbonate nanoparticles for co-delivery of doxorubicin and curcumin [J]. *J Drug Target*, 2017, 25(8):704-714.
- [37] 朱文静, 张良珂. 载和厚朴酚介孔二氧化硅包覆聚吡咯纳米粒的制备研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(9):2057-2062.
- [38] TSAI C H, VIVERO-ESCOTO J L, SLOWING I I, et al. Surfactant-assisted controlled release of hydrophobic drugs using anionic surfactant templated mesoporous silica nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(26):6234-6244.
- [39] CHAKRABORTY D, CHAUHAN P, ALEX S A, et al. Comprehensive study on biocorona formation on functionalized selenium nanoparticle and its biological implications [J]. *J Mol Liq*, 2018, 268:335-342.
- [40] YALLAPU M M, NAGESH P K, JAGGI M, et al. Therapeutic applications of curcumin nanoformulations [J]. *AAPS J*, 2015, 17(6):1341-1356.
- [41] JUZENAS P, CHEN W, SUN Y P, et al. Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15):1600-1614.
- [42] SHU J, TANG D. Current Advances in Quantum-dots-based photoelectrochemical immunoassays [J]. *Chem Asian J*, 2017, 12(21):2780-2789.
- [43] BELLETTI D, RIVA G, LUPPI M, et al. Anticancer drug-loaded quantum dots engineered polymeric nanoparticles; diagnosis/therapy combined approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 107:230-239.
- [44] TAN L L, SHANG L. Smart delivery systems based on poly(glycidyl methacrylate) s-coated organic/inorganic core-shell nanohybrids [J]. *Macromol Rapid Commun*,

- 2019;e1800879.
- [45] WANG Y, ZHAO Q, HAN N, et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(2):313-327.
- [46] 李囡囡, 费伟东, 张燕, 等. mPEG 修饰的新藤黄酸介孔硅纳米粒的制备及体外评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14):1451-1457.
- [47] ZHAO R, LI T, ZHENG C, et al. Simultaneous inhibition of growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by co-delivery of ursolic acid and sorafenib using lactobionic acid modified and pH-sensitive chitosan-conjugated mesoporous silica nanocomplex [J]. *Biomaterials*, 2017, 143:1-16.
- [48] LUO J, ZHANG L, CHEN D, et al. Molecularly imprinted layer-coated monodisperse spherical silica microparticles toward affinity-enrichment of isoflavonoid glycosides from *Radix Puerariae* [J]. *Analyst*, 2012, 137(12):2891-2902.
- [49] JIANG Y R, ZHANG Z H, LIU Q Y, et al. Preparation, characterization, and *in vivo* evaluation of tanshinone II<sub>A</sub> solid dispersions with silica nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:2285-2293.
- [50] FANG J, ZHANG S, XUE X, et al. Quercetin and doxorubicin co-delivery using mesoporous silica nanoparticles enhance the efficacy of gastric carcinoma chemotherapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:5113-5126.
- [51] CAO X, DENG W, FU M, et al. Seventy-two-hour release formulation of the poorly soluble drug silybin based on porous silica nanoparticles; *in vitro* release kinetics and *in vitro/in vivo* correlations in beagle dogs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(1/2):64-71.
- [52] ZHANG D, LIN J, ZHANG F, et al. Preparation and evaluation of andrographolide solid dispersion vectored by silicon dioxide [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(Suppl 2):S245-S252.
- [53] YIN Z F, WU L, YANG H G, et al. Recent progress in biomedical applications of titanium dioxide [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15(14):4844-4858.
- [54] LIU Y L, CHEN D, SHANG P, et al. A review of magnet systems for targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2019, 302:90-104.
- [55] VEISEH O, GUNN J W, ZHANG M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2010, 62(3):284-304.
- [56] SHAH M, BADWAIK V D, Dakshinamurthy R. Biological applications of gold nanoparticles [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(1):344-362.
- [57] CAI W, WANG J, CHU C, et al. Metal-organic framework-based stimuli-responsive systems for drug delivery [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 6(1):1801526.
- [58] WU M X, YANG Y W. Metal-organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2017, doi:10.1002/adma.201606134.
- [59] ZHU Y D, CHEN S P, ZHAO H, et al. PPy@ MIL-100 nanoparticles as a pH- and near-IR-irradiation-responsive drug carrier for simultaneous photothermal therapy and chemotherapy of cancer cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(50):34209-34217.
- [60] LEI B, WANG M, JIANG Z, et al. Constructing redox-responsive metal-organic framework nanocarriers for anticancer drug delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(19):16698-16706.
- [61] GAO X, ZHAI M, GUAN W, et al. Controllable synthesis of a smart multifunctional nanoscale metal-organic framework for magnetic resonance/optical imaging and targeted drug delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(4):3455-3462.
- [62] HU Q, YU J, LIU M, et al. A low cytotoxic cationic metal-organic framework carrier for controllable drug release [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(13):5679-5685.
- [63] NAGATA S, KOKADO K, SADA K. Metal-organic framework tethering PNIPAM for ON-OFF controlled release in solution [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(41):8614-8617.

[责任编辑 刘德文]