

## ● 文献综述 ●

引用:邱文艳,陈思雅,颜红,周莉莉,杨晶. 蟾毒灵抗肝肿瘤活性及靶向载药系统研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(5):189-193.

# 蟾毒灵抗肝肿瘤活性及靶向载药系统研究进展

邱文艳,陈思雅,颜红,周莉莉,杨晶  
(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[关键词] 肝癌;蟾毒灵;作用机制;靶向载药系统;综述,学术性

[中图分类号] R273.57 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.05.042

肝癌是发生于肝脏的恶性肿瘤,为我国多见的恶性肿瘤之一,病死率在癌症中居第二位<sup>[1-2]</sup>。目前,肝肿瘤的主要医治措施有手术治疗(包括切除和肝移植)、放射治疗和药物治疗,药物的联合治疗在癌症晚期显现出优势,但其中出现的相关毒性不容忽视<sup>[3-4]</sup>。因此,在肝肿瘤治疗中迫切需要开发靶向性高、穿透力强的“减毒增效”的药物制剂。

蟾毒灵是我国珍贵中药蟾酥的主要活性成分之一,治疗癌症效果显著,其抗肿瘤主要作用机制包括抑制生长和增殖、诱导凋亡、抑制侵袭和转移、逆转多药耐药或抑制肿瘤血管生成等<sup>[5]</sup>。但是蟾毒灵具有一定毒性,使用不当,会导致致命性心律失常。同时,由于溶解性差、治疗窗狭窄导致其生物利用度很低,临床运用局限。因此,国内外学者采用靶向载药系统包载蟾毒灵,以使其更加安全、有效、稳定地发挥作用<sup>[6]</sup>。本文就近年来蟾毒灵在肿瘤治疗中作用机制及其相关靶向载药系统的发展概况综述如下。

## 1 蟾毒灵抗肝肿瘤作用机制研究

1.1 抑制生长和增殖 蟾毒灵抑制肿瘤细胞生长和增殖呈剂量依赖性和时间依赖性。王海永等<sup>[7]</sup>将肝癌干细胞分为对照组和蟾毒灵组,分别加入正常培养基和含 5 nmol/l 蟾毒灵的正常培养基培养。与对照组肝癌细胞相比,5 nmol/l 蟾毒灵干预后,肝癌干细胞球数目明显减少;接着再将肝癌干细胞分为

对照组、5 nmol/l 蟾毒灵组和 20 nmol/l 蟾毒灵组,分别加入相应药物培养,免疫印迹法检测显示,5、20 nmol/l 蟾毒灵均可显著抑制肿瘤干细胞标记物 CD133、CD44 和 ESA 表达,并且均能引起肝癌干细胞长链非编码 RNA(lncRNAs)分子的差异表达。这证明蟾毒灵可能通过调节 lncRNAs 分子表达降低肝癌干细胞比例,发挥治疗肝细胞癌的作用。Yu Z 等<sup>[8]</sup>发现蟾毒灵作用于体外肝癌细胞 PLC5 时,通过抑制 CCRK 介导的  $\beta$ -连环蛋白/TCF 致癌信号通路,从而抑制肝癌细胞 PLC5 增殖、转化和细胞周期,并且在小鼠模型中也得到证实,说明蟾毒灵是一种潜在的抗肝细胞癌治疗候选药物。张宁等<sup>[9]</sup>发现蟾毒灵作用于肝癌细胞 HepG2 时,通过下调细胞周期相关蛋白 cyclinB1、CDK1,使 HepG2 细胞周期阻滞于 G2/M 期,从而抑制其生长,并且该抑制作用呈时间和剂量依赖性。苏永华等<sup>[10]</sup>发现蟾毒灵作用于肝癌细胞 SMMC-7721、BEL-7402 时,能够使人肝癌细胞阻滞于 G2/M 期,使处于 S 期的细胞比例降低,从而抑制肝癌细胞生长,且所用蟾毒灵浓度低于阳性对照药物丝裂霉素。

1.2 诱导凋亡 Qi F 等<sup>[11]</sup>发现蟾毒灵在作用于肝癌细胞系 HepG(2)时,通过 Fas 和线粒体介导的途径,使 Fas、Bax 和 Bid 表达的增加,Bcl-2 表达的减少,线粒体膜电位破坏,细胞色素 c 释放,caspase-3、-8、-9 和 -10 激活,以及 poly(ADP-ribose)聚合

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(S202010541009);湖南省中医药科研计划项目(2021211)

第一作者:邱文艳,女,2019 级本科生,研究方向:药物制剂

通信作者:杨晶,女,医学硕士,副教授,研究方向:中药制剂新技术与新剂型,E-mail:39767485@qq.com

酶(PARP)裂解,从而诱导 HepG(2)细胞凋亡,而 Fas 介导的 caspase-10 依赖途径可能发挥了关键作用。Miao Q 等<sup>[12]</sup>研究发现蟾毒灵通过依赖于 AMPK-mTOR 通路介导细胞凋亡和自噬,并且蟾毒灵诱导的自噬具有促凋亡的作用。Gu W 等<sup>[13]</sup>发现蟾毒灵作用于肝癌细胞系 BEL-7402/5-FU 时,通过增加 Bax/Bcl-xL 比率诱导细胞凋亡。

**1.3 抑制侵袭和转移** 近年研究表明,蟾毒灵还可以抑制肿瘤细胞侵袭与转移。同癌旁组织相比,肝癌患者组织中 APOBEC3F 高表达,APOBEC3F 能促进 SKpeated Hep1 和 Bel-7404 细胞的转移,而蟾毒灵能降低 APOBEC3F,从而抑制 SKpeated Hep1 和 Bel-7404 细胞转移<sup>[14]</sup>。Feng Y 等<sup>[15]</sup>用转移性肝癌细胞 MHCC97 H 和 TLR3 载体转染的肝癌细胞 HepG2-T 建立了原位异种移植模型,使用 0.5mg/kg 聚核糖胞苷酸[Poly(I:C)]或 0.5 mg/kg 蟾毒灵作为非凋亡剂量来检查 Poly(I:C)或蟾毒灵对原位异种移植模型在肺部转移的影响,发现 0.5mg/kg Poly(I:C)可增强肝癌 MHCC97 H 细胞的转移,而蟾毒灵可抑制转移。在 HepG2-TLR3 模型中,蟾毒灵还能抑制由于 Poly(I:C)增强的转移。这表明蟾毒灵抑制 Poly(I:C)诱导的肝癌细胞侵袭和迁移。Sheng X 等<sup>[16]</sup>在发现蟾毒灵和 Hedgehog 信号通路抑制剂作用于高转移潜能 LM3 肝癌细胞时,蟾毒灵可通过影响 Hedgehog 信号通路中 Gli1、Gli3 的表达,下调肝癌细胞下游靶分子 MMP-2、MMP-9、 $\beta$ -catenin 和 VEGF,从而显著降低肝癌细胞的恶性生物学行为。

**1.4 逆转多药耐药** 肿瘤细胞多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞一旦对某种化疗药物有耐药性,同时对其余结构无关、作用机制各异的抗肿瘤药物也产生交叉耐药性。MDR 一直是肿瘤患者化疗的障碍,为了克服 MDR 并提高化疗疗效,需要具有更高疗效和更低毒性的新型逆转剂。相关研究以多药耐药肝癌细胞系 BEL-7402/5-FU 作为细胞模型,观察非细胞毒性剂量的蟾毒灵对其细胞周期分布的影响,结果发现蟾毒灵明显阻滞了 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周期,通过下调 MRP1 抑制药物外排泵活性,并降低 BEL-7402/5-FU 细胞中生物合成中的限速酶 TS 的表达,说明蟾毒灵能够通过多种途径有效逆转 BEL-7402/5-FU 细胞的 MDR<sup>[13]</sup>。Zhai B 等<sup>[17]</sup>以耐索拉非尼的肝癌细胞系 HepG2 和 Huh7 作为细胞

模型,发现蟾毒灵通过肌醇需求酶 1 途径以内质网应激介导的方式下调磷酸化 Akt,逆转了肝癌细胞对索拉非尼的获得性耐药。孟晓燕等<sup>[18]</sup>发现蟾毒灵在作用于肝癌多药耐药 BEL-7402/5-FU 细胞时,对 BEL-7402 亲本及耐药细胞 24、48 h 的半数抑制浓度不存在统计学差异,能够明显抑制 BEL-7402/5-FU 细胞生长,说明蟾毒灵对肝癌多药耐药 BEL-7402/5-FU 细胞无交叉耐药性。

**1.5 抗肿瘤血管生成** 肿瘤血管生成是肿瘤发展重要缘由,治疗肿瘤主要是抑制肿瘤的血管生成。相关研究表明,蟾毒灵能够影响 Hedgehog 信号通路的 Ptch1、Gli1、Gli3 蛋白的表达,来抑制肝癌细胞的血管生成<sup>[16]</sup>。肿瘤微环境(TME)可以促使肿瘤血管生成。但在蟾毒灵作用下,TME 中细胞介导的血管生成被显著抑制。有研究在小鼠中建立皮下异种移植肿瘤模型和肝转移模型,发现促血管生成基因,如 VEGF、PDGFA、E-选择素和 P-选择素,能被蟾毒灵下调,但 STAT3 的过表达逆转了蟾毒灵对血管生成的抑制作用,说明蟾毒灵通过抑制血管内皮细胞中的 STAT3 信号通路来抑制肿瘤微环境介导的血管生成<sup>[19]</sup>。相关研究发现 VEGF 参与肝肿瘤血管化的发展,并且血管内皮细胞可以通过诱导多种细胞因子(如 VEGF)来影响血管生成,所以抑制从内皮细胞释放的 VEGF 对抑制肿瘤血管生成很重要,Wang H 等<sup>[20]</sup>证明了蟾毒灵通过抑制 PI3K/AKT 通路下调 VEGF 的分泌,从而抑制血管生成。

## 2 蟾毒灵相关纳米级药物递送系统

蟾毒灵归属于蟾蜍二烯内酯类,C<sub>17</sub> 上含有内酯 2-呋喃酮,与毒毛花苷和地高辛等强心甙体类似,均为 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂,能够产生细胞毒性。Li M 等<sup>[21]</sup>研究证实晚期钠电流的增强可能是蟾毒灵心脏毒性主要机制之一,发现心肌细胞在 0.3  $\mu$ mol/L 时,人诱导多能干细胞来源的心肌细胞的自发搏动率减弱,蟾毒灵以浓度依赖性的方式阻断 LNav1.5,分别提高了 hiPSC-CMs 晚期钠电流和 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>+</sup>交换电流,而对其他心脏离子通道电流无显著影响。李旻<sup>[22]</sup>通过研究蟾毒灵对 hiPSC-CMs 搏动(0.003 ~ 0.1  $\mu$ mol/L)、动作电位(0.03 ~ 0.3  $\mu$ mol/L)等的影响,也证实 Nav1.5 通道的抑制、晚钠通道电流和钠钙交换电流的增强是蟾毒灵心脏毒性的主要机制之一。除此之外,蟾毒灵溶解性差、治疗窗狭窄的缺点,导致其生物利用度低,也

极大限制临床运用。因而,选择合适的药物递送系统包载蟾毒灵成为其应用的关键。

**2.1 纳米胶束** 纳米胶束系统在难溶药物的递药系统有着良好的应用前景,具有避免血液循环中药物提早释放、提高靶向性等优势<sup>[23]</sup>。Yuan Z等<sup>[24]</sup>制备蟾毒灵负载的维生素-E-琥珀酸接枝壳聚糖寡糖(VE-CSO)/ $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽)(RGD)混合胶束(BU@VeC/T-RGD MM),同游离蟾毒灵相比,由于改善了药代动力学行为和肿瘤靶向等,BU@VeC/T-RGD MM的治疗效率增强,毒副作用减少。有研究开发了基于Pluronic F127三嵌段共聚物的新型热和氧化还原反应胶束,并将其用于抗癌药物蟾毒灵的氧化还原反应瘤内释放。在正常生理条件下,交联胶束的药物释放较低,但在暴露于代表细胞内肿瘤环境的条件下,药物释放明显加速。交联胶束在细胞内提供高水平的药物释放,具有强大的抗肿瘤活性,导致肿瘤细胞高水平凋亡和肿瘤体积显著减少,无有害的脱靶效应<sup>[25]</sup>。Gou H等<sup>[26]</sup>研究制备的负载蟾毒灵的双靶向免疫胶束(DTIs-BF)具有较好的肝癌治疗效果,DTIs-BF通过主动靶向抗体和被动靶向温度在肝癌细胞表面富集,有助于蟾毒灵进入肿瘤血管,促进蟾毒灵在肿瘤部位的富集,发挥良好的抗肿瘤作用。

**2.2 白蛋白纳米粒** 白蛋白纳米粒作为一种新型药物载体,具备独特的肿瘤靶向特性,对白蛋白纳米粒进行表面化学修饰,可增强药物靶向作用,降低药物毒性,延长体内循环时间,从而增强药物疗效<sup>[27]</sup>。Xu Y等<sup>[28]</sup>合成了双胍和熊去氧胆酸双修饰多功能白蛋白,共同递送蟾毒灵和尼达尼布用于肿瘤靶向联合治疗,增强了抗肿瘤作用和肿瘤靶向效率,且有效载荷效率和稳定性得以实现,说明多功能白蛋白亚微球具有优越的肿瘤靶向效率。Hu H等<sup>[29]</sup>使用人血清白蛋白(HSA)装载蟾毒灵纳米颗粒(TB)制备TBH,赋予白蛋白仿生功能,抑制转移小鼠乳腺癌(4T1)细胞的增殖和线粒体活性。在乳腺癌小鼠模型中,使肿瘤的蓄积和肿瘤块内的深穿透能力得到了显著的改善,从而对肿瘤生长有较强的抑制作用。Zhang H等<sup>[30]</sup>制备蟾毒灵负载牛血清白蛋白纳米颗粒(Bufalin-BSA-NP),经研究发现,其显示出与蟾毒灵相似的抗肿瘤作用,说明Bufalin-BSA-NP制备过程并未破坏蟾毒灵的抗肿瘤

活性。此外,与游离的蟾毒灵相比,Bufalin-BSA-NP注射后10 h,血浆中仍存在Bufalin-BSA-NP,而4 h后就未检测到游离蟾毒灵,说明Bufalin-BSA-NP在血液中的消除速度比蟾毒灵慢,并能长期维持血药浓度,具有缓释特性。并且,与游离蟾毒灵相比,Bufalin-BSA-NP肝脏摄取量和肿瘤摄取量更高,对心脏、肝脏和肾脏的损伤更低。结果表明,Bufalin-BSA-NP能向肝脏和肿瘤输送更多的蟾毒灵,并降低对心脏、肺和肾脏的毒性。

**2.3 脂质体** 脂质体是具备生物相容性的磷脂囊泡,脂质双分子层包裹着离散的水空间。疏水双分子层膜可包封脂类药物,是目前常用的纳米药物载体。脂质体作为新型药物给药系统,可改善药物在水溶液中的溶解度,增强药物生物利用度,降低药物毒副作用。研究显示,尾静脉注射蟾毒灵及蟾毒灵脂质体,小鼠的半数致死剂量(LD50)分别为0.156、3.03 mg/kg;大鼠体内组织分布研究结果显示,与蟾毒灵组相比,蟾毒灵脂质体组给药后,蟾毒灵在大鼠脑组织中的富集显著增加,在心脏组织中的蓄积明显降低。结果表明,与蟾毒灵单体相比,蟾毒灵制备成脂质体具有更好的成药兼容性、更高的安全性和更强的抗神经胶质瘤作用<sup>[31]</sup>。然而脂质体磷脂膜的稳定性差,循环系统中血浆蛋白等物质被脂质体的磷脂膜吸收后,随后引发单核吞噬系统对脂质体的识别和吸收,导致脂质体迅速从血液中清除,从而使药物不能到达靶点发挥作用。因而,脂质体的肿瘤靶向效率实际上不高,肿瘤内部药物浓度过低,是导致许多基础研究与应用失败的一个关键因素<sup>[32-33]</sup>。但对相关脂质体进行修饰可能会增强其在循环系统中的稳定性。Yuan J等<sup>[34]</sup>将蟾毒灵、胆固醇、L- $\alpha$ -磷脂酰胆碱和DSPE-PEG的组合物合成了负载蟾毒灵的聚乙二醇化脂质体,静脉给药后,血液中游离蟾毒灵实体以最高峰浓度迅速清除,而脂质体制剂明显增加了血浆中的药物浓度,并经得起清除,并且聚乙二醇的表面修饰促进了这种效果。表明传统脂质体的缺点显而易见的,但通过表面改性DSPE-PEG2000在蟾毒灵负载脂质体上,蟾毒灵负载PEG化脂质体增强了脂质体制剂在血浆中的耐受清除,延长了半衰期,并扩大了胶质瘤的治疗窗口。

**2.4 固体脂质纳米粒** 固体脂质纳米粒(SLN)被认为是粒径为50~1000纳米的胶体载体系统,通常

由活性药物分子以及固体脂质、表面活性剂或助表面活性剂组成,综合了脂质体、乳剂等其他胶体系统在靶点给药方面的优势,有效解决了脂质体药物易渗漏的缺点,又避免了作为药物载体的物理不稳定性,以及与特定配体进行表面修饰的能力,尤其是在癌症的靶向性方面,这使其成为治疗多种疾病的合适候选载体<sup>[35-37]</sup>。同时,SLN能增强药物稳定性,增大难溶性药物吸收和生物利用度进而增强药效作用,同时可以延缓药物释放、减少药物毒性<sup>[15,38]</sup>。Bhagwat GS等<sup>[39]</sup>设计和开发了表面修饰的SLN,以提高其靶特异性。结果证明,转铁蛋白结合SLN在治疗乳腺癌中具有显著的潜力,并提高了治疗活性,靶向SLN制剂适用于抗癌药物的靶向药物递送。但SLN同样存在有限的药物装载能力、脂质核的内部结构造成的低包封率、药物释放曲线的调整和储存期间潜在的药物排出等问题。

**2.5 纳米结构脂质载体 新一代脂质纳米粒——纳米结构脂质载体(NLC)**,是以混合类脂为载体材料,将液态脂质与固体脂质混合制备而得。液态脂质的加入,提高了载体的载药能力,通过调节液体脂质比例,能够使纳米结构脂质载体在体温下保持固体骨架结构,实现药物控释。与脂质纳米乳、脂质体等其他给药系统相比,NLC稳定性更高,对包封药物的释放控制能力更强,耐受性更好<sup>[40-41]</sup>。近红外染料IR780的亲脂性限制了其应用,Li H等<sup>[42]</sup>采用NLC装载IR780,在模拟生理环境实验条件中,IR780稳定装载于NLC中,累积释放小于9%,泄漏量低。相关研究以SLN和NLC作为载体开发氢氯噻嗪儿科口服液制剂,结果发现,与SLN相比,NLC的性能、包封率及载药率更优<sup>[43]</sup>。因此,以NLC为载体,有望探寻更优越的蟾毒灵抗肿瘤靶向制剂。

### 3 小结及展望

蟾毒灵作为蟾酥的主要活性成分之一,具有抑制生长和增殖、诱导凋亡、抑制侵袭和转移、逆转多药耐药,以及抑制肿瘤血管生成等作用,故在临床应用方面具有很大的前景。但由于蟾毒灵的毒性以及治疗窗狭窄等缺点,使得其在临床应用上大大受限。因此,在降低蟾毒灵毒性的前提下增强其抗肿瘤活性作用是今后研究的关键。

传统纳米级药物递送系统具有一定的靶向性,具备控制药物释放、延长药物作用时间等特点,但

其存在负载药物能力低及释药无选择性等问题。与脂质纳米乳、脂质体等其他给药系统相比,NLC具有稳定性更高、对包封药物的释放控制能力更强、耐受性更好等优势,有望制备成一种高靶向性、高载药量、低毒高效的蟾毒灵纳米给药系统。

### 参考文献

- [1] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 潘睿. 中国慢性病前瞻性研究队列恶性肿瘤发病与死亡分析[D]. 江苏: 南京医科大学, 2017.
- [3] 黄璋侃, 黄小淮, 徐林, 等. 混合细胞型肝癌的临床诊疗进展[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2): 43-46.
- [4] 李闪闪, 魏丹丹, 蒋士卿. 基于藏象理论探讨化疗药的药物毒性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 198-205.
- [5] LI FJ, HU JH, REN X, et al. Toad venom: A comprehensive review of chemical constituents, anticancer activities, and mechanisms[J]. Archiv Der Pharmazie. 2021, 354(7): e2100060.
- [6] CHEN Q, LIU J. Transferrin and folic acid co-modified bufalin-loaded nanoliposomes: Preparation, characterization, and application in anticancer activity[J]. International Journal of Nanomedicine, 2018, 13: 6009-6018.
- [7] 王海永, 张晨月, 李佳, 等. 蟾毒灵抑制肝癌干细胞 lncRNAs 分子筛选研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(12): 41-44.
- [8] YU Z, FENG H, SUN X, et al. Bufalin suppresses hepatocarcinogenesis by targeting  $\beta$ -catenin/TCF signaling via cell cycle-related kinase[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 3891.
- [9] 张宁, 汪晨, 顾伟, 等. 蟾毒灵对人肝癌细胞 HepG2 细胞周期的影响及其机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(3): 439-442.
- [10] 苏永华, 尹西才, 谢觉民, 等. 三种蟾毒单体对 SMMC-7721 和 BEL-7402 人肝癌细胞生长的抑制作用[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(4): 393-395.
- [11] QI F, INAGAKI Y, GAO B, et al. Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas- and mitochondria-mediated pathways. [J]. Cancer Science, 2011, 102(5): 951-958.
- [12] MIAO Q, BI LL, LI X, et al. Anticancer effects of bufalin on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells: Roles of apoptosis and autophagy[J]. IJMS, 2013, 14(1): 1370-1382.
- [13] GU W, LIU L, FANG FF, et al. Reversal effect of bufalin on multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU cells. [J]. Oncology Reports, 2014, 31(1): 216-222.
- [14] YANG Z, TAO Y, XIN X, et al. Bufalin inhibits cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells via APOBEC3F induced intestinal immune network for IgA production signaling pathway[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2018, 503(3): 2124-2131.

- [15] FENG Y, CHEN Y, MENG Y, et al. Bufalin suppresses migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells elicited by poly (I:C) therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(5): e1426434.
- [16] SHENG X, SUN X, SUN K, et al. Inhibitory effect of bufalin combined with hedgehog signaling pathway inhibitors on proliferation and invasion and metastasis of liver cancer cells. [J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 49(4): 1513-1524.
- [17] ZHAI B, HU F, YAN H, et al. Bufalin reverses resistance to sorafenib by inhibiting Akt activation in hepatocellular carcinoma: The role of endoplasmic reticulum stress [J]. *Plos One*, 2015, 10(9): e0138485.
- [18] 孟晓燕, 方凡夫, 顾伟. 蟾毒灵对人肝癌多药耐药 BEL-7402/5-FU 细胞增殖活性的影响 [J]. *山东医药*, 2009, 49(5): 37-39.
- [19] FANG K, ZHAN Y, ZHU R, et al. Bufalin suppresses tumour microenvironment-mediated angiogenesis by inhibiting the STAT3 signalling pathway [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2021, 19(1): 383.
- [20] WANG H, ZHANG C, NING Z, et al. Bufalin enhances anti-angiogenic effect of sorafenib via AKT/VEGF signaling. [J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 48(3): 1229-1241.
- [21] LI M, WANG XJ, ZHAO Q, et al. Bufalin-induced cardiotoxicity: New findings into mechanisms [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2020, 18(7): 550-560.
- [22] 李旻. 华蟾素注射液及其单体成分蟾毒灵心脏毒性及其机制研究 [D]. 北京: 中国医药工业研究总院, 2020.
- [23] 李亚子, 徐书景. 聚合物和卵磷脂纳米胶束递药系统的研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2017, 33(6): 32-38.
- [24] YUAN Z, YUAN Y, HAN L, et al. Bufalin-loaded vitamin E succinate-grafted-chitosan oligosaccharide/RGD conjugated TPGS mixed micelles demonstrated improved antitumor activity against drug-resistant colon cancer [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 7533-7548.
- [25] WANG H, WILLIAMS GR, WU J, et al. Pluronic F127-based micelles for tumor-targeted bufalin delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 559: 289-298.
- [26] GOU H, HUANG RC, ZHANG FL, et al. Design of dual targeting immunomicelles loaded with bufalin and study of their anti-tumor effect on liver cancer [J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2021, 19(5): 408-417.
- [27] 陈行, 许幼发, 武鑫, 等. 白蛋白纳米粒制备工艺及表面修饰研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(16): 1477-1482.
- [28] XU Y, LIU Y, LIU Q, et al. Co-delivery of bufalin and nintedanib via albumin sub-microspheres for synergistic cancer therapy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 338(2): 705-718.
- [29] HU H, QI Q, DONG Z, et al. Albumin coated trimethyl chitosan-based targeting delivery platform for photothermal/chemo-synergistic cancer therapy - ScienceDirect [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 241: 116335.
- [30] ZHANG H, HUANG N, YANG G, et al. Bufalin-loaded bovine serum albumin nanoparticles demonstrated improved anti-tumor activity against hepatocellular carcinoma; Preparation, characterization, pharmacokinetics and tissue distribution [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63311-63323.
- [31] 袁佳妮. 蟾毒灵及其脂质体抗肿瘤作用及机制研究 [D]. 西安: 空军军医大学, 2020.
- [32] 乔迪, 吕宁, 钦佳怡, 等. pH 敏感型纳米递药系统在肿瘤靶向治疗中的作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(2): 288-292.
- [33] 黄梓源, 孙玉琦, 胡海洋, 等. 脂质体制剂学稳定性的研究技术与方法 [J]. *药科学报*, 2016, 51(3): 356-361.
- [34] YUAN J, ZENG C, CAO W, et al. Bufalin-loaded PEGylated liposomes: Antitumor efficacy, acute toxicity, and tissue distribution [J]. *Nanoscale Research Letters*, 2019, 14(1): 223.
- [35] MINOCHA N, SHARMA N, VERMA R, et al. Solid lipid nanoparticles: Peculiar strategy to deliver bio-proactive molecules [J]. *Recent Patents on Nanotechnology*, 2022, 17(3): 228-242.
- [36] 郭童林, 王翠, 沈丽霞. 固体脂质纳米粒的研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2017, 7(6): 15-21.
- [37] RAJPOOT K. Solid lipid nanoparticles: A promising nanomaterial in drug delivery [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2019, 25(37): 3943-3959.
- [38] 严子平, 张磊, 张莉, 等. 蟾皮提取物固体脂质纳米粒的制备工艺研究 [J]. *武警后勤学院学报: 医学版*, 2017, 26(1): 37-41.
- [39] BHAGWAT GS, ATHAWALE RB, GUDE RP, et al. Formulation and development of transferrin targeted solid lipid nanoparticles for breast cancer therapy [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 614290.
- [40] 杜雨涵, 何建丹, 赵海燕, 等. 白藜芦醇脂质纳米粒表征与评价 [J]. *湖北医药学院学报*, 2021, 40(1): 7-10.
- [41] TAPEINOSA C, BATTAGLINIA M, CIOFANIA G, et al. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases [J]. *Journal of Controlled Release Official Journal of the Controlled Release Society*, 2017, 264: 306-332.
- [42] LI H, WANG K, YANG X, et al. Dual-function nanostructured lipid carriers to deliver IR780 for breast cancer treatment: Anti-metastatic and photothermal anti-tumor therapy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 53: 399-413.
- [43] MURA P, MAESTRELLI F, D'AMBROSIO M, et al. Evaluation and comparison of solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) as vectors to develop hydrochlorothiazide effective and safe pediatric oral liquid formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 437.

(收稿日期: 2022-10-26)

[编辑: 王红梅]