

白花丹醌透明质酸-癸烯基丁二酸酐新型纳米胶束的制备及体外释放研究

杨蓉, 杜鹏飞, 易静, 舒婷, 任静* (成都大学药学院, 四川省药物制剂及装备工程技术研究中心, 成都 610106)

摘要:目的 制备白花丹醌(plumbagin, PLB)透明质酸-癸烯基丁二酸酐(HA-DSA)新型纳米胶束, 并对其质量及体外释药规律进行研究。方法 首先合成载药材料 HA-DSA, 再以粒径为指标, 用 Box-Behnken 响应面优化 PLB-HA-DSA 处方工艺, 采用透析法评价 PLB-HA-DSA 的体外释放并拟合最优方程。结果 PLB-HA-DSA 最佳处方工艺为: 有机相-水相(1:20), 药物与材料比为 1:11; PLB-HA-DSA 呈球状分布, 粒径为 (110.71 ± 2.03) nm, Zeta 电位为 (-42.12 ± 2.34) mV, 包封率为 $(92.12 \pm 0.06)\%$, 载药量为 $(5.13 \pm 1.06)\%$; 体外释放实验中, PLB-HA-DSA 累积释放度较原料药明显减慢。结论 本研究成功制备得到 PLB-HA-DSA 纳米胶束, 可减缓 PLB 的体外释放, 具有一定的缓释作用。

关键词: 白花丹醌; 透明质酸-癸烯基丁二酸酐胶束; Box-Behnken 响应面优化; 体外释放; 纳米胶束

doi: 10.11669/cpj.2025.03.009 中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2025)03-0266-06

Preparation and *in Vitro* Evaluation of a Novel Nanomicelle Containing HA-DSA Containing Alboflora Danquinone

YANG Rong, DU Pengfei, YI Jing, SHU Ting, REN Jing* (College of Pharmacy, Chengdu University, Sichuan Pharmaceutical Preparation and Equipment Engineering Technology Research Center, Chengdu 610106, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare a new type of hyaluronic acid-decenylsuccinic anhydride (HA-DSA) nanomicelles loaded with plumbagin (PLB), and to study their quality and *in vitro* drug release. **METHODS** Firstly, the drug-loaded material HA-DSA was synthesized, and then the formulation process of PLB-HA-DSA was optimized by Box-Behnken response surface and the *in vitro* release of PLB-HA-DSA was evaluated by dialysis method and the optimal equation was fitted. **RESULTS** The optimal formulation process of PLB-HA-DSA was as follows: organic phase-aqueous phase(1:20), drug:material ratio(1:11). PLB-HA-DSA was spherical with a particle size of (110.71 ± 2.03) nm, a Zeta potential of (-42.12 ± 2.34) mV, an encapsulation efficiency of $(92.12 \pm 0.06)\%$, and a drug load of $(5.68 \pm 0.06)\%$. In the *in vitro* release experiment, the cumulative release degree of PLB-HA-DSA was significantly lower than that of the API. **CONCLUSION** PLB-HA-DSA nanomicelles are successfully prepared, which could retard the release of PLB *in vitro* and have a certain sustained release effect.

KEY WORDS: plumbagin; HA-DSA micelle; Box Behnken response surface optimization; *in vitro* release; nanomicelle

白花丹醌(plumbagin, PLB)主要来自白花丹的根部, 是一种天然萘醌类化合物^[1], 具有抗炎^[2]、抗肿瘤^[3]和抗菌^[4]等药理学活性。PLB 对癌细胞毒性强, 作用浓度低^[5]。研究证实 PLB 可通过诱导 p53 和 c-jun 的活化^[6]; 激活 NRF2-ARW 通路^[7]; 抑制组蛋白乙酰基转移酶 p300^[8] 和 VEGF2 介导的 RAS 信号通路的活化^[9] 等抑制肿瘤。然而, PLB 水溶性差, 生物利用度低, 限制了其应用, 目前尚未见上市药物。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是存在于人体内的天然黏附性多糖, 具有良好的亲水性。HA 是 CD44 的主要配体, 而 CD44 在肿瘤细胞中均过度表达。基于 HA 修饰的纳米载体能通过与 CD44 的特

异性结合显著提高肿瘤细胞对药物的摄取量^[10]。本研究设计用不同侧链长度的丁二酸酐(succinic anhydride, SA)修饰 HA, 形成透明质酸-癸烯基丁二酸酐(HA-DSA)两亲性共聚物。

基于此, 本研究首先设计合成了 HA-DSA 两亲性聚合物, 制备了 PLB-HA-DSA 新型纳米胶束, 并通过 Box-Behnken 响应面法优化处方, 全面考察 PLB-HA-DSA 的质量和体外释放行为, 以期为进一步的制剂开发提供依据。

1 材料与仪器

Waters 2695 型高效液相色谱仪(美国沃特世公

基金项目: 国家药监局药物制剂体外相关性技术研究重点实验室开放课题资助(2022-KFKT-002)

作者简介: 杨蓉, 女, 硕士研究生 研究方向: 药物新剂型与新技术研究 * 通讯作者: 任静, 女, 博士, 硕士生导师, 研究员 研究方向: 药物新剂型与新技术研究 Tel: (028)84216070

司); ES225SM-DR(E)型分析天平(瑞士普利赛斯公司);多角度粒度及高灵敏 Zeta 电位分析仪(美国布鲁克海文仪器公司);JEM-F2010HR 型场发射透射电子显微镜(日本 Hitachi 公司);

PLB 对照品(湖北摆渡化学有限公司,批号:20211202);PLB(成都钠钨锂生物科技有限公司,批号 nkl210815036);HA(上海麦克林生化科技股份有限公司);癸烯基丁二酸酐(DSA,梯希爱化成工业发展有限公司);聚乙烯醇(PVA,成都市科隆化学品有限公司,批号:2020040101);甲醇(成都市科隆化学品有限公司);水为自制去离子水。

2 方法与结果

2.1 HA-DSA 材料合成

按比例称取适量丁二酸酐及透明质酸,加入适量纯化水及碳酸氢钠($2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $70 \text{ }^\circ\text{C}$ 油浴 24 h,用薄层色谱法检测反应进行程度,反应结束用体积分数 50% HCl 调节 $\text{pH} = 1$,加入乙酸乙酯萃取,取上清液用 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 滤膜过滤, $50 \text{ }^\circ\text{C}$ 旋蒸,得 HA-DSA 材料。

2.2 PLB-HA-DSA 的制备

采用溶剂注入法制备 PLB-HA-DSA。称取一定量 HA-DSA,加入适量有机溶剂在一定温度下超声溶解作为油相;同时称取适量的聚乙烯醇 17-88 于

25 mL 烧杯中,加入适量纯化水在 $90 \text{ }^\circ\text{C}$ 下完全溶解作为水相。在搅拌状态下,将油相缓慢注入到一定温度的水相中,继续加热搅拌直至有机溶剂完全除尽,放置室温自然冷却,即得 PLB-HA-DSA 溶液。

2.3 含量测定

2.3.1 对照品溶液 PLB 对照品储备液:取 PLB 对照品适量,精密称定,于 25 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声溶解,定容至刻度,摇匀,得质量浓度为 $61.00 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PLB 对照品储备液。

PLB 供试品储备液:取 PLB 原料药适量,精密称定,于 25 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声溶解,定容至刻度,摇匀,得质量浓度为 $60.80 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PLB 供试品溶液。

2.3.2 色谱条件 色谱柱: Hypersil BDS C_{18} 柱 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}, 5 \text{ } \mu\text{m}$);流动相:体积分数 0.5% 乙酸溶液-甲醇(40:60);流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;检测波长: 265 nm ;进样量: $10 \text{ } \mu\text{L}$;柱温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.3.3 专属性实验 精密移取 1 mL PLB 溶液、空白 HA-DSA 溶液及 PLB-HA-DSA 溶液至 20 mL 量瓶中,甲醇稀释后放入进样瓶中,在“2.3.2”项色谱条件下进样测定分析,空白 HA-DSA 在 PLB 色谱峰处无吸收峰,则 HA-DSA 辅料对 PLB 的测定无干扰,该检测方法的专属性符合要求(图 1)。

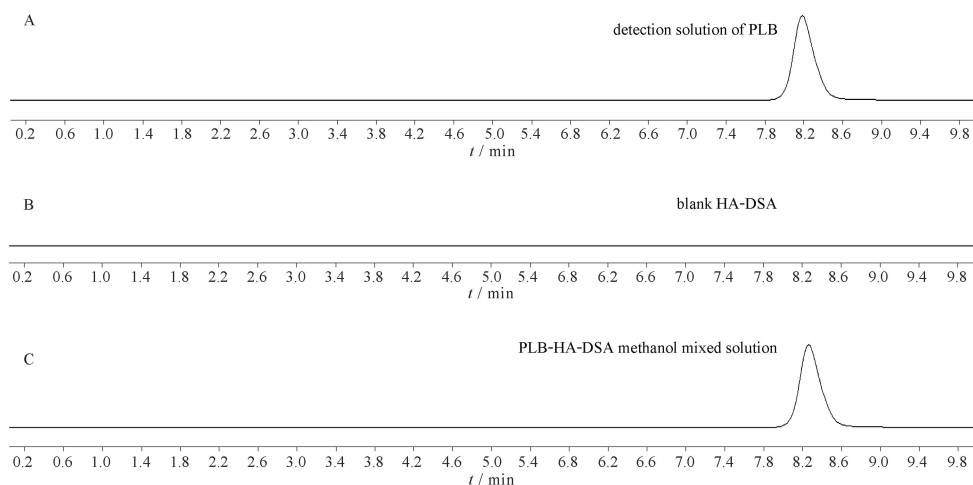


图 1 白花丹醌(PLB)溶液(A)、空白透明质酸-癸烯基丁二酸酐(HA-DSA)溶液(B)及甲醇混合(C)的高效液相(HPLC)色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram results of detection solution of PLB(A), blank HA-DSA(B) and PLB-HA-DSA methanol mixed solution(C)

2.3.4 线性关系考察 取“2.3.1”项下的 PLB 对照品储备液,置于 20 mL 量瓶中,甲醇稀释成 4.00 、 8.00 、 16.00 、 32.01 、 40.02 、 50.02 、 $61.00 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液,按照“2.3.2”项下色谱条件,以峰面积 A 为纵坐标,PLB 质量浓度 ρ 为横坐标进行线性回归,绘

制标准曲线,得到其线性关系为 $A = 37\ 228\rho - 2\ 325.1$,相关系数 $r = 1.000$,表明在 $4.00 \sim 61.00 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内的线性关系良好,符合 PLB 的要求。

2.3.5 方法学考察 精密移取“2.3.1”项下的 PLB 供试品溶液,于 20 mL 量瓶中,甲醇稀释成质量浓度

分别为 8.00、32.01、50.02 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PLB 供试品溶液,按照“2.3.2”项下色谱条件下进样测定,日内精密度的 RSD 分别为 0.21%、0.19%、0.26%;日间精密度的 RSD 为 0.62%、0.04%、0.31%。精密移取“2.3.1”项下的 PLB 储备液,用甲醇稀释制备为体积分数 80%、100%、120% 的 PLB 样品溶液,回收率分别为 99.04%、99.12%、98.78%,表明该方法具有良好的准确度,可用于 PLB 含量测定。精密移取“2.3.1”项下的 PLB 储备液,甲醇稀释成质量浓度为 32.01 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PLB 样品溶液,置于室温避光、室温不避光、室温强光、高温(70 $^{\circ}\text{C}$)避光条件下,平行制备 3 份,分别于 0、1、2、4、6、8、24 h 时取样分析。与 0 h 时间点药物含量相比较,在不同放置条件下,PLB 的含量差异均小于 2%,表明 PLB 在 4 种不同的条件下至少能稳定 24 h。

2.4 包封率及载药量的测定

精密吸取 1 mL PLB-HA-DSA 至 20 mL 量瓶中,甲醇定容,用 0.45 μm 滤膜过滤后 HPLC 进样测定,计算,得到 PLB-HA-DSA 中总药物含量(w_1);精密吸取 400 μL PLB-HA-DSA 溶液置于 1.5 mL 离心管中,5 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,离心结束后。小心移取上清液 200 μL 至 5 mL 离心管中,加入 1 800 μL 甲醇稀释,经 0.45 μm 滤膜过滤后 HPLC 进样测定,计算,得到 PLB-HA-DSA 中胶束包载药物量(w_0),按公式 1~2 计算包封率(EE)和载药量(DL),式中 w 为 PLB-HA-DSA 的总质量:

$$\text{EE}(\%) = \frac{w_0}{w_1} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

$$\text{DL}(\%) = \frac{w_0}{w} \times 100\% \quad \text{公式(2)}$$

2.5 BBD-RSM 优化处方工艺

在单因素实验结果的基础上,选择有机相与水相比例(A)、药物与载体材料比例(B)和药物质量浓度(C, $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 3 个因素作为考查因素,以粒径(Y, nm)为评价指标,采用 BBD-RSM 对 PLB-HA-DSA 进行处方优化,得到最佳处方比。BBD-RSM 优化编码及水平见表 1。

采用 BBD-RSM 设计了 17 组实验,设计因素及响应值见表 2。

对表 2 的实验结果进行分析并绘制自变量与因变量等高线图与 3D 图谱(图 2~4),以多元二次回归方程拟合,得拟合回归方程: $Y = 115.32 - 13.35A + 0.070B + 4.56C - 3.56AB - 6.71AC + 22.65BC + 32.25A^2 + 3.49B^2 + 18.48C^2$ ($r^2 = 0.97451$; 模型:

表 1 Box-Behnken 设计响应面法优化水平及编码

Tab. 1 Optimization level and coding of Box-Behnken design response surface methodology

Factor	Level	
	-1	1
A	1:20	1:10
B	1:28	1:7
C	0.5	1

表 2 BBD-RSM 实验设计的自变量(A,B,C)和因变量(Y)

Tab. 2 Independent variables (A,B,C) and dependent variables (Y) for BBD-RSM experimental design

Std	Run	Factors			Responses/nm
		A	B	C	Y
15	1	0.1	0.09	0.75	112.12
9	2	0.10	0.04	0.50	142.33
6	3	0.15	0.09	0.50	169.91
16	4	0.10	0.09	0.75	132.13
5	5	0.05	0.09	0.50	167.12
3	6	0.05	0.14	0.75	170.12
12	7	0.10	0.14	1.00	177.56
2	8	0.15	0.04	0.75	145.12
13	9	0.10	0.09	0.75	125.11
8	10	0.15	0.09	1.00	157.56
14	11	0.10	0.09	0.75	107.12
11	12	0.10	0.04	1.00	114.19
10	13	0.10	0.14	0.50	115.09
7	14	0.05	0.09	1.00	181.62
4	15	0.15	0.14	0.75	120.21
1	16	0.05	0.14	0.75	180.78
17	17	0.10	0.09	0.75	100.12

$P < 0.0001$, 有意义)。失拟项显著水平为 0.1984 ($P > 0.05$, 无意义), r^2 预测为 -0.6678, r^2 调整后为 0.6528, 即粒径的拟合方程具有显著性差异。最优处方验证结果为表 3, 测得与拟合误差为 1.75%, 表明模型拟合重复性良好, 综合考虑, 最终模型预测 PLB-HA-DSA 的最优处方为: 有机相与水相比为 1:20, 药物与材料比为 1:11, PLB 质量浓度为 0.9 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5.1 最优处方验证 优化最终处方为: 有机相与水相比为 1:20, 药物与材料比为 1:11, PLB 质量浓度为 0.9 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 按最优处方平行制备 3 批 PLB-HA-DSA, 测得其粒径见表 3, 最终测得 PLB-HA-DSA 的包封率为 $(92.12 \pm 0.06)\%$ 、粒径为 (110.71 ± 2.03) nm、载药量为 $(5.13 \pm 1.06)\%$ 、预测误差为 1.75%, 表明该最优处方重复性良好。

2.5.2 胶束的粒径、电位与形态 取适量 PLB-HA-DSA 滴在含碳膜的铜网表面, 使液体均匀铺满整个铜网, 放置室温 10 min, 用滤纸吸取多余液体, 滴加适量 2% 磷钨酸进行染色, 染色 5 min, 吸走

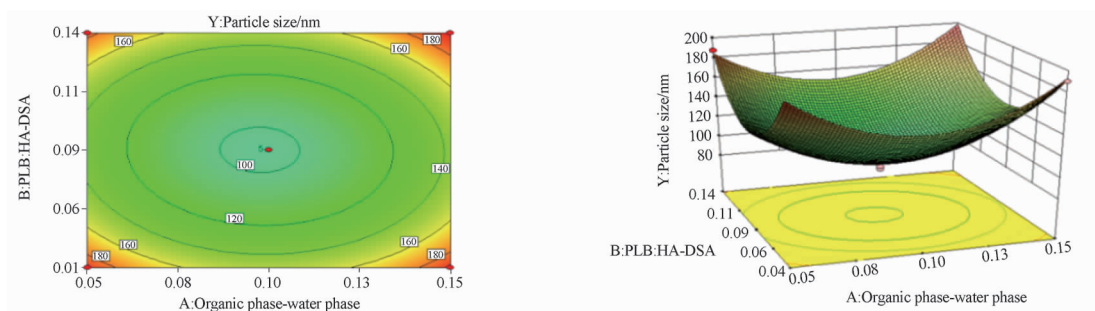


图2 有机相与水相比例(A)与药物与载体材料比例(B)与粒径(Y)的等高线图与3D图谱

Fig. 2 Contour plot and 3D graph of ratio of organic phase to aqueous phase(A) and drug-to-carrier material ratio(B) and particle size(Y)

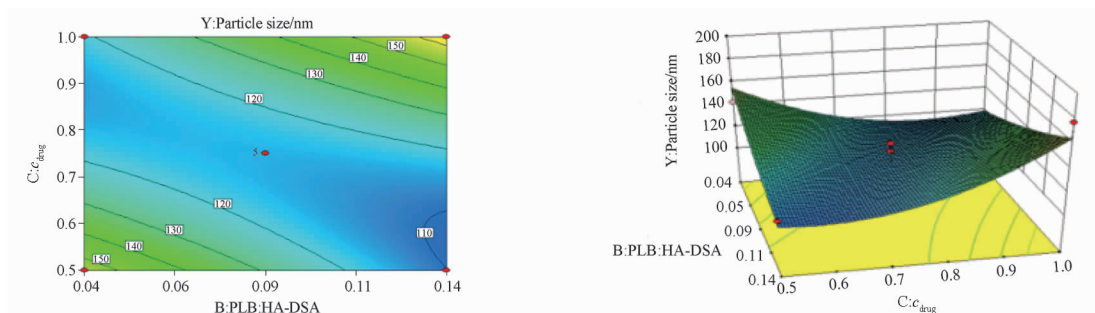


图3 药物与载体材料比例(B)与药物浓度(C)与粒径(Y)的等高线图与3D图谱

Fig. 3 Contour plots and 3D plots of drug-to-carrier material ratio(B) and concentration of the drug(C) and Particle size(Y)

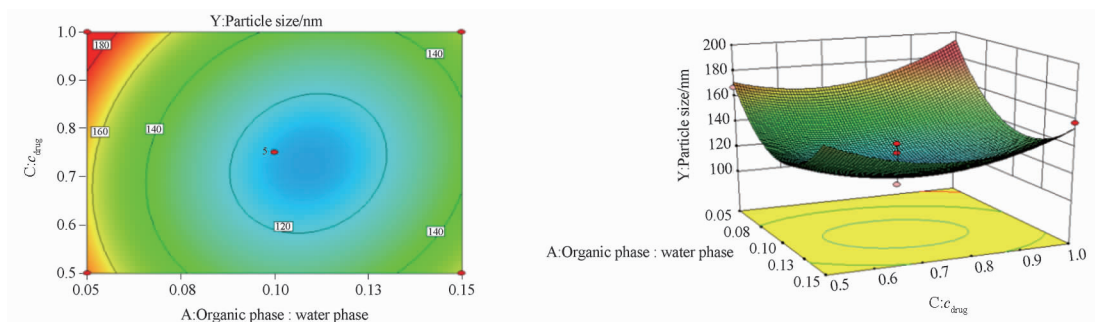


图4 有机相与水相比例(A)与药物浓度(C)与粒径(Y)的等高线图与3D图谱

Fig. 4 Contour and 3D maps of ratio of organic phase to aqueous phase(A) and concentration of the drug(C) and Particle size(Y)

表3 根据最优处方制备的 PLB-HA-DSA 的粒径预测值及实测值

Tab. 3 The predicted and observed particle size values of PLB-HA-DSA prepared based on the optimal prescription

Batch	Predicted/nm	Observed/nm	Predicted error/%
1		108.12	1.79
2	110.09	111.92	1.66
3		112.09	1.81
4	-	110.71	1.75

多余液体,烘干,置于透射电镜下观察形态,在透射电镜下 PLB-HA-DSA 呈均匀分布的球形或类球形,见图 5,粒子大小均匀,表面完整。

取适量的 PLB 胶束,用 UP 水进行稀释,采用激光粒度测定仪测定 PLB-HA-OSA 的粒径及多分散系数(PDI)和 Zeta 电位分别为 (110.71 ± 0.023) nm, (0.153 ± 0.04) , (-42.12 ± 2.34) mV, 包封率为 $(92.12 \pm 0.06)\%$,载药量为 $(5.13 \pm 1.06)\%$ 。其粒径分布均匀,呈单峰,与透射电镜一致。

2.6 体外释药实验

透析膜的两侧存在渗透压差,小分子药物在膜两侧渗透压差的驱动下,通过透析膜进入释放介质中,使两侧的渗透压差减小达到平衡。采用透析法,选择 pH 值 7.4、6.8 的 PBS 缓冲溶液作为释放介质,将 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PLB 饱和溶液

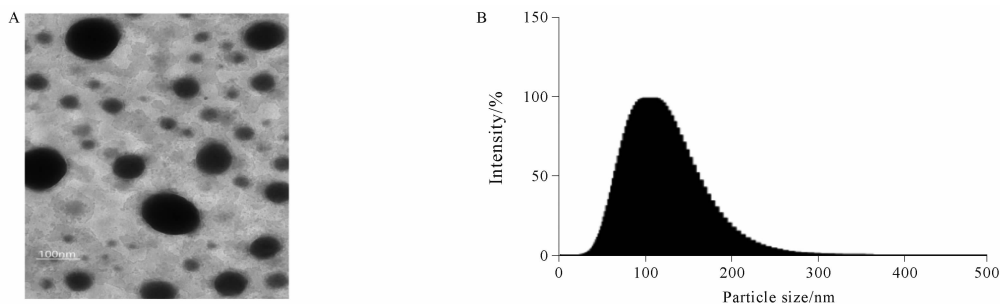


图5 PLB-HA-DSA 透射电镜(TEM)图(A, $\times 40\ 000$)和 PLB-HA-DSA 粒径分布(B)
 Fig. 5 PLB-HA-DSA TEM(A, $\times 40\ 000$) and PLB-HA-DSA particle size distribution(B)

与 PLB-HA-DSA 溶液各 2 mL 装入透析袋中(截留相对分子质量 3 500),将两端封紧,确保液体不渗漏,将透析袋装入加有 30 mL 磷酸缓冲溶液的玻璃瓶中,每组 pH 平行设定 3 组,将玻璃瓶置于水浴恒温振荡器中,在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、

$100\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下模拟释放情况。分别在设定时间取 1 mL 释放外液,同时补充同温同体积的释放介质。取释放液进 HPLC 分析,计算各点药物累积释放度,PLB 在各点的累积释放率(%)结果见图 6。

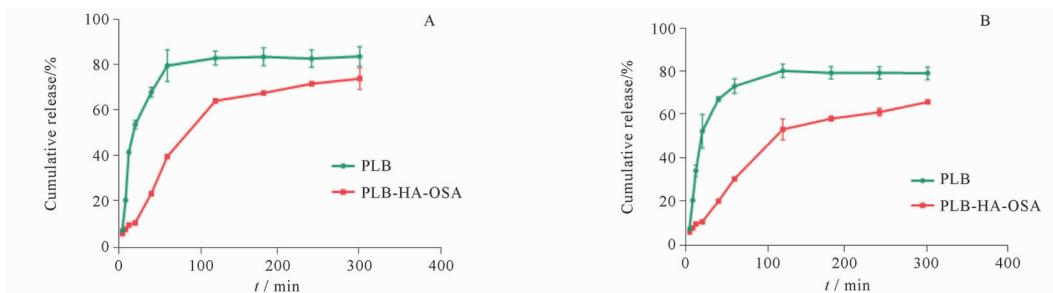


图6 药物在 pH 值 6.8 释放介质(A)和 pH 值 7.4 释放介质(B)中的累积释放曲线。 $n = 3, \bar{x} \pm s$
 Fig. 6 Accumulated release curve in pH 6.8 release medium(A) and pH 7.4 release medium(B). $n = 3, \bar{x} \pm s$

将数据分别用零级动力学、一级动力学、Higu-chi 和 Weibull 方程拟合,以 Weibull 方程拟合最佳结果见表 4~5。

根据各取样点药物浓度计算 PLB 累积释放量(图 6),在 2 种不同 pH 值的释放介质当中,PLB 混

悬液在 2 h 时的累积释放量均能达到 80% 以上,随着时间延长累积释放度没有明显增加,PLB-HA-OSA 纳米胶束制剂在 5 h 时累积释放量均低于 75%,相较于 PLB 组释放速度明显减慢,随着时间的延长累积释放量呈增长趋势。

表4 在 pH 值 6.8 释放介质中的体外释放曲线拟合
 Tab. 4 Fitting of *in vitro* release curve in pH 6.8 release medium

Sample	Model	Expression	Fitted equation	r^2
PLB	Zero-order kinetics	$Q = a_1 + k_1 t$	$y = 0.1157t + 0.423$	0.5203
	First-order kinetics	$\ln(1 - Rt) = a_2 + k_2 t$	$y = -0.3237t - 0.6556$	0.6496
	Higuchi	$Rt = a_3 + k_3 t^{1/2}$	$y = 2.1057t - 0.207$	0.7027
	Weibull	$\ln[\ln(1/(1 - Rt))] = a_4 + k_4 t$	$y = 0.6366t + 0.0372$	0.8444
PLB-HA-OSA	Zero-order kinetics	$Q = a_1 + k_1 t$	$y = 0.1527t + 0.1313$	0.8590
	First-order kinetics	$\ln(1 - Rt) = a_2 + k_2 t$	$y = -0.2963t - 0.1202$	0.9190
	Higuchi	$Rt = a_3 + k_3 t^{1/2}$	$y = 2.3818t + 0.1739$	0.9491
	Weibull	$\ln[\ln(1/(1 - Rt))] = a_4 + k_4 t$	$y = 0.7904t - 0.8188$	0.9642

注: Rt - 药物的累积释放百分比; t - 取样时间; a_1, a_2, a_3, a_4 - 常数; k_1, k_2, k_3, k_4 - 释药常数。

Note: Rt - Percent cumulative release of the drug; t - sampling time; a_1, a_2, a_3, a_4 - constants; k_1, k_2, k_3, k_4 - release constants.

表 5 在 pH 值 7.4 释放介质中的体外释放曲线拟合

Tab. 5 Fitting of *in vitro* release curve in pH 7.4 release medium

Sample	Model	Expression	Fitted equation	r ²
PLB	Zero-order kinetics	$Q = a_1 + k_1t$	$y = 0.1114t + 0.3997$	0.5224
	First-order kinetics	$\ln(1 - Rt) = a_2 + k_2t$	$y = -0.2798t - 0.5994$	0.6311
	Higuchi	$Rt = a_3 + k_3t^{1/2}$	$y = 2.1966t - 0.1962$	0.7067
	Weibull	$\ln[\ln(1/(1-Rt))] = a_4 + k_4t$	$y = 0.6155t - 0.0666$	0.8486
	Zero-order kinetics	$Q = a_1 + k_1t$	$y = 0.132t + 0.1139$	0.8957
PLB-HA-DSA	First-order kinetics	$\ln(1 - Rt) = a_2 + k_2t$	$y = 0.226t - 0.1031$	0.9406
	Higuchi	$Rt = a_3 + k_3t^{1/2}$	$y = 2.8399t + 0.1449$	0.9674
	Weibull	$\ln[\ln(1/(1-Rt))] = a_4 + k_4t$	$y = 0.7113t - 0.9998$	0.9717

3 讨论

HA/DSA 摩尔比与反应中试剂分子的量有关,不同比例的 DSA 在反应过程中取代度会有所不同,取代度过低会导致 HA-DSA 整体亲水性过高,导致其包封率降低。而 HA: DSA 比例越低, DSA 取代度增高直至达到相对饱和,包封率不会有明显变化,综合考量,选择 1: 10 为最佳比例。

在 pH 值 6.8 和 7.4 的释放介质当中, PLB 饱和溶液在 2 h 时的累积释放量均能达到 80% 以上,随着时间延长累积释放度没有明显增加, PLB-HA-DSA 纳米胶束制剂在 5 h 时累积释放量均低于 75% 且后续释放量呈上升趋势,具有一定缓释效果。

本实验选择 HA-DSA 纳米聚合物胶束,包载 PLB 后,有望将药物主动靶向到肿瘤细胞,减少药物的毒性,增加药物稳定性并提高生物利用度。经 Box-Behnken 响应面优选制备的脂质体粒径大小约为 100 nm,据报道,此粒径不易被内皮网状系统识别捕获,能在血液中稳定长时间存在,同时通过 EPR 效应实现对肿瘤部位的被动靶向作用^[11-12]。研究结果将为后期的药效学评价、制剂进一步开发奠定良好理论基础,同时也为低溶解性中药天然有效成分的制剂开发提供有益借鉴。

REFERENCES

[1] YIN Z, ZHANG J, CHEN L, *et al.* Research progress on the anticancer effect and mechanism of action of plum bagasse glycoside[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:6940953.
[2] LIU C M, HUANG X C, DU B. Experimental study on the

mechanism of Plumbagin regulating ROS inhibition of NLRP3 inflammasome to alleviate IgA renal injury [J]. *Chin J Clin Anato*, 2020, 38(3):308-313.

[3] HAN X, BI X, GUO T, *et al.* Nanoparticle co delivery of Plumbagin and Dihydrotanshinone can reverse immunosuppressive TME in liver cancer[J]. *Controlled Public J*, 2022, 348:250-263.
[4] QAIS F A, KHAN M S, AHMAD I, *et al.* The virulence and biofilm of Plumbagin inhibiting quorum sensing regulation in Gram negative bacteria: *in vitro* and computer studies[J]. *Bio-fouling*, 2021, 37(7):724-739.
[5] YANG F, HOU Q, LI N, *et al.* Plumbagin inhibits colon cancer cell proliferation and promotes apoptosis through the CXCL8/P13K/AKT glycolytic pathway[J]. *Mod Oncol Med*, 2023, 31(3):411-416.
[6] SON T G, CAMANDOLA S, ARUMUGAM T V, *et al.* Plumbagin, a novel Nrf 2/ARE activator, protects against cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(5):1316-1326.
[7] RAVINDRA K C, SELVI B R, ARIF M, *et al.* Inhibition of lysine acetyltransferase KAT 3B/p300 activity by a naturally occurring hydroxynaphthoquinone, plumbagin [J]. *Biol Chem*, 2009, 284(36):24453-24464.
[8] LAI L, LIU J, ZHAI D, *et al.* Plumbagin inhibits tumour angiogenesis and tumour growth through the Ras signalling pathway following activation of the VEGF receptor-2 [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(4):1084-1096.
[9] WU B H, YANG H Y, SUN J, *et al.* Research progress on hyaluronic acid modified anti-tumor drugs [J]. *Chem World*, 2020(61):662-668.
[10] LIU Y, CAI Y, HE C, *et al.* Research progress on anticancer properties and pharmaceutical applications of plumbagin [J]. *Am J Tradit Chin Med*, 2017, 45(3):423-441
[11] PEI Q, HU X, LIU S, *et al.* Paclitaxel dimers assembling nanomedicines for treatment of cervix carcinoma [J]. *J Controlled Release*, 2017, 254:23-33.
[12] MEDINA O P, ZHU Y, KAIREMO K. Targeted liposomal drug delivery in cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(24):2981-2989.

(收稿日期:2024-02-26)