黄芩素抗肿瘤机制及其纳米递送系统研究进展

陆林玮[1,2]，丁　源[2]，许倩竹[2]，陆伟跃[2,3]*

（1. 复旦大学附属华山医院中西医结合科，上海 200040；2. 复旦大学药学院药剂学系，智能化递药教育部及全军重点实验室（复旦大学），复旦大学中西医结合研究院，上海 201203；3. 上海泰禛生物技术有限公司研发部，上海 201314）

摘要：黄芩素是来源于中药黄芩的一种黄酮类成分，能通过抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、调节肿瘤微环境等多种途径发挥抗肿瘤作用。然而，其溶解度不高，影响了体内生物利用度和药效。因此，许多研究采用丰富多样的纳米递送策略帮助改善其生物利用度以提升抗肿瘤药效。该文总结了黄芩素抗肿瘤机制及其纳米递送系统，以期为黄芩素的基础研究及临床应用提供参考。

关键词：黄芩素；抗肿瘤机制；生物利用度；纳米递药系统；肿瘤治疗

中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1052-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.009

Recent Advances in Antitumor Mechanism of Baicalein and Its Nano Delivery Systems

LU Linwei[1,2], DING Yuan[2], XU Qianzhu[2], LU Weiyue[2,3]*

(*1. Dept. of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040; 2. Key Lab. of Smart Drug Delivery (Fudan University), Ministry of Education and PLA, Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University & Institutes of Integrative Medicine, Fudan University, Shanghai 201203; 3. Dept. of Research and Development, Shanghai Tayzen PharmLab Co., Ltd., Shanghai 201314*)

ABSTRACT: Baicalein, a flavone derived from *Scutellaria baicalensis*, exhibits antitumor effect by suppressing tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor angiogenesis, and regulating the tumor microenvironment. However, its poor solubility has attenuated the bioavailability and thus restricting the efficacy. Many studies utilize nano-drug delivery systems to improve bioavailability and antitumor efficacy of baicalein. This review summarizes the recent studies concerning the antitumor mechanisms of baicalein and its nano delivery systems to provide approaches for its further basic research and clinical application.

Key Words: baicalein; antitumor mechanism; bioavailability; nano-drug delivery system; tumor treatment

据 GLOBOCAN 2020 统计数据，2020 年全球新发病例约 1 929 万、新增死亡病例约 995 万[1—2]。由此可见，恶性肿瘤不仅是导致死亡的主要原因，也是提高预期寿命的主要障碍，已对全球人类生存和健康构成较大威胁。现代科学技术的进步推动了中医药现代化研究的深入，在抗肿瘤方面，已有一系列研究表明中药具有一定的优势及潜力[3—4]。黄芩药材为唇形科草本植物黄芩（*Scutellaria baicalensis*）的干燥根，含有多种黄酮类成分；体内外研究显示，其中的黄芩素（baicalein，**1**）抗肿瘤活性较强、作用机制多样、毒性和不良反应小，具有良好的应用前景[5]。但 **1** 易形成分子内氢键、亲水性不佳、生物利用度较差，临床应用受限[6]。利用纳米技术设计并制备 **1** 纳米递送系统，有利于改善生物利用度，从而更好地发挥抗肿瘤作用。本研究综述了近年来 **1** 抗肿瘤机制及其纳米递送系统的相关研究，以期为其基础研究及临床应用提供参考。

收稿日期：2023-05-10

基金项目：上海市青年科技英才扬帆计划(20YF1404500)、复旦大学附属华山医院科研启动基金项目(2019QD012)

作者简介：陆林玮(1990—)，女，中西医结合临床博士，复旦大学附属华山医院中西医结合科助理研究员，从事中药有效成分及中西药物结合抗肿瘤、药物靶向递送抗肿瘤研究。

通信作者：陆伟跃(1960—)，男，博士，复旦大学药学院教授、博士生导师，从事药物靶向策略及递药系统研究。

E-mail：wylu@shmu.edu.cn

1 1 抗肿瘤机制研究

1.1 单药治疗

1.1.1 抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移

研究[7]显示，**1** 可作为转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路的抑制剂，在人宫颈癌细胞（HeLa 细胞）中能抑制下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/p70 核糖体蛋白 S6 激酶（p70 ribosomal protein S6 kinase，p70S6K）信号通路介导的细胞增殖以及上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）介导的细胞侵袭。**1** 还能通过抑制局部黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）活性[8]、抑制小窝蛋白 -1 表达[9]、上调环状 RNA 海马丰富转录物 1（circular RNA hippocampus abundant transcript 1，circHIAT1）、下调微小 RNA（microRNA，miR）-19a-3p[10] 以及下调长非编码 RNA（long noncoding RNA，lncRNA）AL049314[11] 等多种途径阻止下游蛋白激酶 B（Akt）/mTOR 信号通路激活，抑制胃癌、前列腺癌等肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。研究[12—14]报道 **1** 能抑制裸鼠人非小细胞肺癌细胞（A549 细胞）皮下移植瘤或原位瘤的生长。YU 等[15]研究显示 **1** 也具有停滞肿瘤细胞周期效应，可活化 lncRNA PAX8-AS1 并与 miR-17-5p 结合以上调抑癌分子磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A（cyclin-dependent kinase inhibitor 1A，CDKN1A）及含锌指和 BTB 结构域蛋白 4（zinc finger and BTB domain-containing protein 4，ZBTB4），使人乳腺癌细胞（MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞）停滞在 G1 期，在体内也可显著抑制裸鼠 MDA-MB-231 细胞皮下移植瘤模型的生长。SONG 等[16]研究显示 **1** 可通过阻断音猬因子（Sonic hedgehog，Shh）信号通路而抑制具有较高干细胞潜能的人胰腺癌细胞（PANC-1 细胞）的自我更新。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡和自噬

研究[17]显示在人胃癌细胞（SGC-7901 细胞）中，**1** 能显著降低线粒体膜电位、下调 B 细胞淋巴瘤 2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）的表达、上调 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）的表达，从而促进 SGC-7901 细胞凋亡。除诱导 MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞凋亡以外，**1** 还能诱导二者产生自噬体和自噬溶酶体，促进微管相关蛋白 1 轻链 3β（microtubule-associated protein 1 light chain 3β，LC3B）和 Bcl-2 同源结构域蛋白（Beclin-1）表达[18]。这种诱导凋亡和自噬的作用可能与抑制磷脂酰肌醇 -3- 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt 信号通路相关。YU 等[19]研究显示 **1** 能促使半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 -3（cysteinyl aspartate specific proteinase-3，caspase-3）活化、阻止 NF-κB 入核，使人宫颈癌细胞（C33A 细胞）凋亡。**1** 对 NF-κB 信号通路的抑制作用也能诱导多种人口腔鳞癌细胞凋亡[20]。另有研究[21]报道，**1** 能抑制小鼠非小细胞肺癌细胞（LLC 细胞）皮下移植瘤生长：AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）信号通路在 **1** 诱导的凋亡及自噬调控中起重要作用，体外敲除 AMPK 可削弱其抗肿瘤作用。此外，小 RNA 测序结果显示，**1** 作用于 PANC-1 细胞后能通过调控不同 miR 水平以促进肿瘤细胞凋亡[22]。

1.1.3 抑制肿瘤血管生成

研究[23]显示 **1** 能显著抑制裸鼠非小细胞肺癌（H-460 细胞）皮下移植瘤生长并延长裸鼠生存期，降低肿瘤组织微血管密度，下调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和成纤维细胞生长因子受体 -2（fibroblast growth factor receptor-2，FGFR-2）的表达水平，抑制肿瘤血管生成。CHEN 等[24]研究表明 **1** 能直接与人结直肠癌细胞（HCT-116 细胞和 DLD1 细胞）表面 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）稳定结合，减少下游信号分子缺氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）及 VEGF 蛋白表达；体内抗结直肠癌试验结果显示肿瘤组织中 VEGF、CD31 的表达量降低，且鸡胚绒毛尿囊膜血管生成、大鼠动脉环血管出芽及人内皮细胞小管形成均减少，说明 **1** 可抑制血管生成。ZHANG 等[25]研究显示 **1** 具有

类似 Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil-containing protein kinases，ROCKs）抑制剂的作用，在 A549 细胞中能抑制 RhoA、ROCK1、ROCK2 等促拟态血管生成蛋白表达，在肿瘤组织中减少 $CD34^-/PAS^+$ 肿瘤细胞数目，抑制肿瘤拟态血管生成。

1.1.4　调节肿瘤微环境

DANI 等[26]研究显示 **1** 可通过降低小鼠乳腺癌细胞（4T1 细胞）诱导的促炎细胞因子白细胞介素 -6（interleukin-6，IL-6）水平，抑制下游信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）磷酸化，阻止肿瘤细胞增殖及转移。通过下调炎症微环境中诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的表达，**1** 能使人非小细胞肺癌细胞（A549 细胞和 H1299 细胞）中的细胞膜 - 细胞骨架连接蛋白（ezrin）的巯基亚硝基化修饰水平下调以降低 ezrin 张力，从而抑制肿瘤的侵袭和转移[27]。有研究[28]显示 **1** 可减少 PI3Kγ 的蛋白表达并抑制 PI3Kγ 的蛋白激酶活性，介导肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）向 M1 型极化，在体内产生抗小鼠黑色素瘤和乳腺癌皮下移植瘤效应。

1.2　联合治疗

LI 等[29]将 **1** 与顺铂（cisplatin，CDDP）联用，结果显示 **1** 可通过调控 Akt/mTOR 和核因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap 1）信号通路诱导耐顺铂人胃癌细胞（SGC-7901/CDDP 细胞）的凋亡和自噬，增强细胞对顺铂的敏感性。另有研究[30]显示 **1** 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 EMT，可减轻耐顺铂人非小细胞肺癌细胞（A549/CDDP 细胞）的耐药性。LU 等[31]将 **1** 与多西他赛（DTX）联用，结果显示联用方案具有协同增效作用，对 A549 细胞的毒性更强，其机制可能与阻断 β- 连环蛋白（β-catenin）介导的信号转导以及稳定微管相关。CHEN 等[32]研究显示 **1** 可通过抑制 HIF-1α 的表达，抑制其介导的有氧糖酵解，恢复线粒体数量及其产生活性氧的能力，从而增强多种耐他莫昔芬人乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性。**1** 还可与 PI3K 抑制剂 LY294002 联用，增强对人肝癌细胞（SMMC-7221 细胞）的杀伤作用[33]。KUO 等[34]用溶瘤麻疹病毒初次感染 MCF-7 细胞后再用 **1** 处理，可显著增强 **1** 的抗肿瘤作用、促进肿瘤细胞凋亡，表明 **1** 与溶瘤麻疹病毒的组合有望作为乳腺癌的一种全新治疗策略。

2　1 纳米递送系统研究

尽管 **1** 具有前述良好的抗肿瘤效果，但其生物利用度不佳，严重影响临床疗效。有研究[6]报道对 **1** 羟基及 8 位氢原子进行修饰可有效提高水溶性，但仍需考虑目标化合物的反应产率及后续生物利用率问题。近年来，亦有众多研究者设计并制备了不同形式的纳米递送系统帮助改善 **1** 生物利用度，为后续临床应用提供了理论基础。

2.1　基于脂质的纳米递药系统

2.1.1　脂质体

脂质体在结构上与细胞膜的磷脂双分子层类似，具有良好的生物相容性且可生物降解，是基础研究和临床应用中均较成熟的一种纳米递药系统。MARKOWSKI 等[35]采用被动载药法将 **1** 包载于脂质体中，并用二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇（DSPE-PEG）提高纳米载药系统的稳定性，所得制剂粒径（100 nm）均一、包封率接近 90%。在人胰腺癌细胞（BxPC-3 细胞和 AsPC-1 细胞）的二维和三维细胞模型中，该载药脂质体均显示出较强的细胞毒性，而对人正常皮肤成纤维细胞的毒性低，也无溶血风险。LIANG 等[36]用乙醚注入法制得的载 **1** 脂质体可显著提升小鼠体内 **1** 的口服生物利用度（约为游离药的 4.5 倍），且具有长循环作用。以薄膜水化法制得的载 **1** 脂质体粒径（200 nm）均一，与游离药相比，其抑制小鼠宫颈癌（U14 细胞）皮下移植瘤生长的作用更强[37]。

2.1.2　固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles，SLNs）

SLNs 通常以室温下低熔点及低硬度的脂质、表面活性剂和（或）助表面活性剂为材料制备，具有低毒性、高稳定性及良好生物相容性[38]。JOSHI 等[39]用聚甘油 -6 二硬脂酸酯制备的载 **1** SLNs 使

小鼠体内 **1** 的口服生物利用度提升 >300%，能减少放疗引起的小鼠脾淋巴细胞凋亡，并且在以产生辐射防护效应的剂量作用于 A549 细胞时表现出放疗增敏作用，可作为放疗的辅助治疗手段。另有研究[40]设计并合成了 pH 敏感性的转铁蛋白 - 聚乙二醇 - 腙 - 单硬脂酸甘油酯用于共包载 **1** 和 DTX，所得纳米递药系统的结构完整性和血清稳定性较高，具有缓释特性，在体外能显著抑制耐 DTX 人非小细胞肺癌细胞（A549/DTX 细胞）的生长，发挥协同效应，且在荷皮下移植瘤裸鼠体内也实现了高效、安全的治疗。

2.1.3 纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers，NLCs）

NLCs 由 SLNs 发展而来，其脂质材料包括固体脂质和液体脂质，主要优势在于载药能力的提升[41]。有研究[42]制备了共载 **1** 和多柔比星（DOX）的 NLCs，并用靶向分子透明质酸修饰。结果显示，在 pH 7.4 条件下，该 NLCs 可在 72 h 内持续释放 2 种药物；与 2 种药物的混合溶液、无靶向修饰的载单药制品、无靶向修饰的共载药制品相比，该 NLCs 对耐 DOX 人乳腺癌细胞（MCF-7/DOX 细胞）和荷皮下移植瘤裸鼠肿瘤的生长抑制作用较强。另有研究[43]合成了吉西他滨 - 硬脂酸前药及透明质酸 - 氨基酸 -**1** 前药，通过溶剂蒸发法制得了载药 NLCs。所得制品载药量高、稳定性好，在裸鼠胰腺癌细胞（AsPC-1 细胞）皮下移植瘤内蓄积量高，抗肿瘤作用显著。

2.1.4 纳米乳及自微乳

纳米乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂按合适比例制成的 O/W 型、W/O 型或 W/O/W 型乳滴，粒径为 10 ～ 100 nm。自微乳化药物递送系统（self-microemulsifying drug delivery system，SMEDDs）则不含水相，服用后在胃肠蠕动或温和搅拌、37 ℃下，可自发形成各向同性的 O/W 型分散体系。这 2 种乳剂均能提高难溶性药物溶解度，从而提升药物的口服生物利用度[44]。有研究[45]将乳化得到的载 **1** 粗乳液以高压均质法加工，可减少表面活性剂用量，包封率达到 99%，其在大鼠体内相对 **1** 混悬剂、**1** 常规乳液的口服生物利用度分别为 524%、242%，跨膜转运能力和口服安全性良好。SRIVASTAVA 等[46]采用高压均质法制得的载 **1** 纳米乳均一、稳定，在 4 ℃贮存 6 个月未出现相分离现象，且对 MDA-MB-231 细胞的细胞毒作用明显。MENG 等[47]也采用高压均质法将 **1** 和紫杉醇（PTX）共包载于纳米乳中，结果增加了细胞摄取量，从而增强体内外抗肿瘤药效。LIU 等[48]制备的载 **1** 自微乳明显改善了大鼠体内的药物口服生物利用度（约为 **1** 混悬剂的 200%）。另有研究[49]制备了 **1**- 磷脂复合物，可大幅增加药物在油相及自微乳体系中的饱和溶解度，以该复合物为中间体制得的载药自微乳较常规处方粒径更小（10 nm）、稳定性更高。

2.2 基于聚合物的纳米递药系统

2.2.1 聚合物胶束

聚合物胶束由合成的两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成，临界胶束浓度较低，有助于难溶性药物的增溶，可延长药物体内循环时间，并具有被动靶向作用。研究[50]采用薄膜分散法制备并优化得到载 **1** 的 15- 羟基硬脂酸聚乙二醇酯 / Pluronic F68 混合聚合物胶束，其包封率高、载药能力强，大鼠口服生物利用度约为游离药的 3 倍。人结直肠癌细胞（Caco-2 细胞）转运试验证明，**1** 本身的低水溶性是制约其口服生物利用度的主要原因，具备完整结构的聚合物胶束有助于药物被安全递送至小肠部位吸收。SRIVASTAVA 等[51]将 **1** 包载于聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯（D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate，TPGS）/Pluronic F127 混合聚合物胶束中。结果显示，该胶束在 pH 7.4 环境下能持续释放 **1**；MDA-MB-231 细胞对载 **1** 聚合物胶束的摄取量比游离 **1** 更高，因而胶束对肿瘤细胞的生长抑制效果更为明显。

2.2.2 聚合物纳米粒

将药物封装于聚合物形成的核心中，所得的聚合物纳米粒能将药物有效递送至病灶部位，且具有良好的缓释或控释特性。有研究[52]制备了载 **1** 的壳聚糖纳米粒，包封率、载药量分别达到 97.2%、9.1%，具有缓释特性，能有效抑制 MCF-7 细胞生

长并促使其凋亡。ZHENG 等[53]将 **1** 包载于聚乙二醇 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PEG-PLGA）纳米粒中，可增加 **1** 对 TGF-β 信号通路的抑制效果，并诱导 M2 型 TAMs 向 M1 型 TAMs 转化。其与载 DOX 的 PEG-PLGA 纳米粒联用时可增强抗小鼠 4T1 细胞皮下移植瘤作用。另有研究[54]合成了透明质酸修饰的 **1** 前药，与叶酸修饰的 PTX 前药共载于 PLGA 纳米粒中，所得制品粒径均一、稳定，在体外可协同抑制耐 PTX 人非小细胞肺癌细胞（A549/PTX 细胞）增殖。在荷皮下移植瘤裸鼠模型中，其药效显著优于载单药纳米粒，且几乎无全身毒性。LIU 等[55]将 **1** 与金属离子螯合，通过亚铁离子（Fe^{2+}）与 **1** 的酚羟基配位制得 PEG 化载药铁纳米粒。该纳米体系不仅具有 45.6%的光热转换效率，且 **1** 在肿瘤微环境中可促进铁离子（Fe^{3+}）还原为 Fe^{2+}，产生更多羟基自由基（·OH），增强了化学动力学疗法的疗效。

2.3　基于药物晶体的纳米递药系统

药物纳米晶（drug nanocrystals，NCs）中的药物可包裹于稳定剂层中，具有载药量高、赋形剂用量少的优势，能改善难溶性药物的溶解度、溶出度及生物利用度[56]。ZHANG 等[57]采用高压均质法制得的 **1** 纳米晶呈圆柱状且晶型稳定，体外溶出度显著提升，大鼠口服后的生物利用度约为 **1** 混悬剂的 1.6 倍，且用于肺部给药时吸收迅速、广泛，表现出与 **1** 静脉注射给药几乎相同的药动学行为。

药物共晶是活性药物成分和共晶形成物按固定的化学计量比通过非共价键形成的晶体，能在不改变药物本身化学结构的前提下改善其稳定性、溶解度、溶出度及生物利用度[58]。有研究[59]将纳米晶技术和共晶技术相结合，以 Pluronic F68 作为稳定剂，采用高压均质法制备了短棒状 **1**- 烟酰胺纳米共晶。所得制品粒径小（250 nm）、药物溶出度高，且口服生物利用度增加（约为 **1** 纳米晶的 1.8 倍），是一种能同时发挥 2 种晶体技术优势的新策略。

2.4　基于金属 - 有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）材料的纳米递药系统

MOFs 是由金属离子或团簇与有机连接体自组装而成的多孔有机 - 无机杂化材料，具有结构灵活可调、比表面积大、可生物降解等优点[60]。时慧等[61]采用溶剂扩散法制得的载 **1** 沸石咪唑类骨架形貌良好，呈菱形十二面体晶型，与未负载药物时一致。有研究[62]报道以沸石咪唑类骨架包载的 **1** 纳米给药系统粒径均一、载药量高，在 pH 5.0（微酸环境）中的释药速度比在 pH 7.4（正常生理环境）中更快、累积释放率更高，有望利用肿瘤微环境的酸性特质实现 **1** 的 pH 响应性释放，增强抗肿瘤效果。

不同纳米递药系统的优缺点如表 1 所示。

表 1　1 纳米递药系统的优缺点

Tab.1　Advantages and Disadvantages of the **1** Nano Delivery Systems

纳米递药系统		主要优点	主要缺点
基于脂质	脂质体	毒性低；生物相容性良好，可生物降解；可控释、缓释	稳定性不佳；易被网状内皮系统吞噬
	SLNs	制备时无需有机溶剂；形态稳定；生物相容性良好，可生物降解；可控释、缓释；易于功能化修饰	载药能力有限；贮存时药物易泄漏
	NLCs	制备时无需有机溶剂；形态稳定；生物相容性良好，可生物降解；可控释、缓释；易于功能化修饰	载药能力有限
	纳米乳及自微乳	黏度低；减少或避免首过效应	生产成本较高；辅料过量使用易刺激胃肠道或引起其他不良反应
基于聚合物	聚合物胶束	粒径小；稳定性好；载药能力强；可控释、缓释；不易被网状内皮系统吞噬；易于功能化修饰	制备时需要有机溶剂；大规模生产难以保证均一性；生产成本较高
	聚合物纳米粒	以 PLGA 为代表的材料生物相容性良好；稳定性好；载药能力强；可控释、缓释；易于功能化修饰	制备时需要使用有机溶剂；大规模生产难以保证均一性
基于药物晶体	NCs	制备工艺简单；辅料含量低；载药量高	晶体稳定性不佳；制备工艺效率及重复性有待进一步提高
	纳米共晶	在不改变药物化学结构的基础上对药物进行改性；粒径小，进一步提升共晶的生物利用度	制备工艺复杂
基于MOFs材料	MOFs	结构多样；生物相容性良好，可生物降解；载药能力强；易于功能化修饰	结构稳定性不佳；体内过程有待进一步研究

3 总结与展望

本研究总结了黄酮类化合物 **1** 的抗肿瘤机制及其纳米递送系统的研究进展。目前，已有丰富多样的纳米递送策略用于 **1** 的递送，可改善 **1** 的生物利用度。然而，目前的研究大多聚焦于递药系统的表征，缺少抗肿瘤药效及安全性的体内外验证试验。并且体内药效试验多采用荷皮下移植瘤的动物模型，其高通透性和滞留（enhanced permeability and retention，EPR）效应较强，而临床实际情况中实体瘤的 EPR 效应有限，皮下移植瘤可能会放大药效。相较之下，荷原位瘤模型应该是一种更为合理的选择。此外，口服纳米递药系统虽然有助于规避药物自身理化性质的限制，但由于人体胃肠道内胃液 pH 值、消化酶、黏膜屏障等构成了复杂的生理环境，关于纳米递药系统如何经胃肠道以完整形态吸收入血，入血后如何延长纳米递药系统体内循环时间、提高靶向性能、增强调控肿瘤微环境能力等的研究仍有所欠缺。纳米递送策略的合理运用和系统评估将增加 **1** 临床应用的潜能，基于其抗肿瘤机制，有针对性地对 **1** 进行修饰或构建合适的递送载体、增强抗肿瘤作用、降低毒性可能是未来研究的方向。

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] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, **13**(3): 63-69.

[3] 牛春超, 张立德, 黄晶晶. 中药抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, **25**(3): 132-136.

[4] LU L W, DONG J C, GONG W Y. Advances in basic research of traditional Chinese medicine herbal formulae in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Tradit Med Mod Med*, 2022, **4**(1): 1-11.

[5] GONG W Y, ZHAO Z X, LIU B J, *et al*. Exploring the chemopreventive properties and perspectives of baicalin and its aglycone baicalein in solid tumors [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **126**: 844-852.

[6] 邱 爽, 牟佳佳, 邓雁如. 黄芩素的结构修饰及其药理活性研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, **31**(5): 390-399.

[7] YU G, CHEN L Z, HU Y H, *et al*. Antitumor effects of baicalein and its mechanism via TGFβ pathway in cervical cancer HeLa cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, **2021**: 5527190.

[8] QIAO D, JIN J, XING J, *et al*. Baicalein inhibits gastric cancer cell proliferation and migration through a FAK interaction via AKT/mTOR signaling [J]. *Am J Chin Med*, 2021, **49**(2): 525-541.

[9] GUO Z X, HU X L, XING Z Q, *et al*. Baicalein inhibits prostate cancer cell growth and metastasis via the caveolin-1/AKT/mTOR pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, **406**(1/2): 111-119.

[10] HU J, WANG R, LIU Y, *et al*. Baicalein represses cervical cancer cell growth, cell cycle progression and promotes apoptosis via blocking AKT/mTOR pathway by the regulation of circHIAT1/miR-19a-3p axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, **14**: 905-916.

[11] YU X L, YANG Y C, LI Y, *et al*. Baicalein inhibits cervical cancer progression via downregulating long noncoding RNA BDLNR and its downstream PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, **94**: 107-118.

[12] ZHAO Z X, LIU B J, SUN J, *et al*. Scutellaria flavonoids effectively inhibit the malignant phenotypes of non-small cell lung cancer in an Id1-dependent manner [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(7): 1500-1513.

[13] ZHAO Z X, LIU B J, SUN J, *et al*. Baicalein inhibits orthotopic human non-small cell lung cancer xenografts via Src/Id1 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, **2019**: 9806062.

[14] GU L, XU F, ZHANG X L, *et al*. Baicalein inhibits the SMYD2/RPS7 signaling pathway to inhibit the occurrence and metastasis of lung cancer [J]. *J Oncol*, 2022, **2022**: 3796218.

[15] YU X L, CAO Y, TANG L, *et al*. Baicalein inhibits breast cancer growth via activating a novel isoform of the long noncoding RNA PAX8-AS1-N [J]. *J Cell Biochem*, 2018, **119**(8): 6842-6856.

[16] SONG L B, CHEN X Y, WANG P, *et al*. Effects of baicalein on pancreatic cancer stem cells via modulation of sonic Hedgehog pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*(Shanghai), 2018, **50**(6): 586-596.

[17] MU J S, LIU T R, JIANG L, *et al*. The traditional Chinese medicine baicalein potently inhibits gastric cancer cells [J].

J Cancer, 2016, **7**(4): 453-461.

[18] YAN W J, MA X C, ZHAO X Y, *et al*. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/AKT pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, **12**: 3961-3972.

[19] YU X L, LIU Y Q, WANG Y Z, *et al*. Baicalein induces cervical cancer apoptosis through the NF-κB signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, **17**(4): 5088-5094.

[20] GAO Z L, ZHANG Y Q, ZHOU H, *et al*. Baicalein inhibits the growth of oral squamous cell carcinoma cells by downregulating the expression of transcription factor Sp1 [J]. *Int J Oncol*, 2020, **56**(1): 273-282.

[21] DENG X H, LIU J J, LIU L T, *et al*. Drp1-mediated mitochondrial fission contributes to baicalein-induced apoptosis and autophagy in lung cancer via activation of AMPK signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, **16**(8): 1403-1416.

[22] MA D H, CHEN S N, WANG H M, *et al*. Baicalein induces apoptosis of pancreatic cancer cells by regulating the expression of miR-139-3p and miR-196b-5p [J]. *Front Oncol*, 2021, **11**: 653061.

[23] CATHCART M C, USECKAITE Z, DRAKEFORD C, *et al*. Anti-cancer effects of baicalein in non-small cell lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Cancer*, 2016, **16**: 707.

[24] CHEN M T, ZHONG K Y, TAN J C, *et al*. Baicalein is a novel TLR4-targeting therapeutics agent that inhibits TLR4/HIF-1alpha/VEGF signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2021, **11**(11): e564.

[25] ZHANG Z, NONG L, CHEN M L, *et al*. Baicalein suppresses vasculogenic mimicry through inhibiting RhoA/ROCK expression in lung cancer A549 cell line [J]. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai), 2020, **52**(9): 1007-1015.

[26] DANI S G, KIHO M, KEISUKE O, *et al*. Anti-metastatic effects of baicalein by targeting STAT3 activity in breast cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, **43**(12): 1899-1905.

[27] ZHANG X L, RUAN Q L, ZHAI Y Q, *et al*. Baicalein inhibits non-small-cell lung cancer invasion and metastasis by reducing ezrin tension in inflammation microenvironment [J]. *Cancer Sci*, 2020, **111**(10): 3802-3812.

[28] HE S, WANG S S, LIU S Q, *et al*. Baicalein potentiated M1 macrophage polarization in cancer through targeting PI3Kγ/NF-κB signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 743837.

[29] LI P, HU J R, SHI B Z, *et al*. Baicalein enhanced cisplatin sensitivity of gastric cancer cells by inducing cell apoptosis and autophagy via Akt/mTOR and Nrf2/Keap 1 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **531**(3): 320-327.

[30] YU M L, QI B Q, W X X , *et al*. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF-κB pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, **90**: 677-685.

[31] LU L W, ZHANG M F, WANG X Y, *et al*. Baicalein enhances the antitumor efficacy of docetaxel on nonsmall cell lung cancer in a beta-catenin-dependent manner [J]. *Phytother Res*, 2020, **34**(1): 104-117.

[32] CHEN Y, ZHANG J Y, ZHANG M Q, *et al*. Baicalein resensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells by reducing aerobic glycolysis and reversing mitochondrial dysfunction via inhibition of hypoxia-inducible factor-1α [J]. *Clin Transl Med*, 2021, **11**(11): e577.

[33] HE K, YU X L, WANG X Y, *et al*. Baicalein and Ly294002 induces liver cancer cells apoptosis via regulating phosphatidyl inositol 3-kinase/Akt signaling pathway [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, **14**(Suppl): S519-S525.

[34] KUO Y T, LIU C H, WONG S H, *et al*. Small molecules baicalein and cinnamaldehyde are potentiators of measles virus-induced breast cancer oncolysis [J]. *Phytomedicine*, 2021, **89**: 153611.

[35] MARKOWSKI A, ZAREMBA-CZOGALLA M, JAROMIN A, *et al*. Novel liposomal formulation of baicalein for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma: design, characterization, and evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(1): 179.

[36] LIANG J, WU W L, LIU Q W, *et al*. Long-circulating nanoliposomes (LCNs) sustained delivery of baicalein (BAI) with desired oral bioavailability *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2013, **20**(8): 319-323.

[37] LI K, ZHANG H, GAO L, *et al*. Preparation and characterization of baicalein-loaded nanoliposomes for antitumor therapy [J]. *J Nanomater*, 2016, **2016**(12): 1-9.

[38] 栗　达, 贾颜鸿, 周　童, 等. 固体脂质纳米粒药物载体在肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, **46**(1): 200-204.

[39] JOSHI H A, PATWARDHAN R S, SHARMA D, *et al*. Pre-clinical evaluation of an innovative oral nano-formulation of baicalein for modulation of radiation responses [J]. *Int J Pharm*, 2021, **595**: 120181.

[40] LI S, WANG L, LI N, *et al*. Combination lung cancer chemotherapy: design of a pH-sensitive transferrin-PEG-Hz-lipid conjugate for the co-delivery of docetaxel and baicalin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, **95**: 548-555.

[41] 陈梦雨, 王慧楠, 王佩华, 等. 纳米结构脂质载体在抗肿瘤中药单体活性成分中的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, **36**(12): 7227-7229.

[42] LIU Q, LI J, PU G B, *et al*. Co-delivery of baicalein and doxorubicin by hyaluronic acid decorated nanostructured lipid carriers for breast cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(4): 1364-1368.

[43] LU Z H, SU J R, LI Z R, *et al*. Hyaluronic acid-coated, prodrug-based nanostructured lipid carriers for enhanced pancreatic cancer therapy [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, **43**(1): 160-170.

[44] DHAVAL M, VAGHELA P, PATEL K, *et al*. Lipid-based emulsion drug delivery systems – a comprehensive review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(7): 1616-1639.

[45] YIN J T, XIANG C Y, WANG P P, *et al*. Biocompatible nanoemulsions based on hemp oil and less surfactants for oral delivery of baicalein with enhanced bioavailability [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 2923-2931.

[46] SRIVASTAVA S, SINGH S, SARAF S A, *et al*. Encapsulation of baicalein in cinnamon essential oil nanoemulsion for enhanced anticancer efficacy against MDA-MB-231 cells [J]. *BioNanoSci*, 2021, **11**(6): 1049-1060.

[47] MENG L H, XIA X J, YANG Y F, *et al*. Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition [J]. *Int J Pharm*, 2016, **513**(1/2): 8-16.

[48] LIU W L, TIAN R, HU W J, *et al*. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of baicalein [J]. *Fitoterapia*, 2012, **83**(8): 1532-1539.

[49] LIAO H F, GAO Y, LIAN C F, *et al*. Oral absorption and lymphatic transport of baicalein following drug-phospholipid complex incorporation in self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 7291-7306.

[50] SHEN H, LIU Y, ZHANG H, *et al*. Enhancing the oral bioavailability of baicalein via Solutol® HS15 and Poloxamer 188 mixed micelles system [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, **71**(5): 765-773.

[51] SRIVASTAVA S, KUMAR A, YADAV P K, *et al*. Formulation and performance evaluation of polymeric mixed micelles encapsulated with baicalein for breast cancer treatment [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(9): 1512-1522.

[52] NIPUN BABU V, KANNAN S. Enhanced delivery of baicalein using cinnamaldehyde cross-linked chitosan nanoparticle inducing apoptosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, **51**(5): 1103-1108.

[53] ZHENG F, LUO Y J, LIU Y Q, *et al*. Nano-baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm*, 2023, **635**: 122778.

[54] WANG W, XI M, DUAN X Z, *et al*. Delivery of baicalein and paclitaxel using self-assembled nanoparticles: synergistic antitumor effect *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**: 3737-3750.

[55] LIU Z D, HU C L, LIU S N, *et al*. Facile synthesis of Fe-baicalein nanoparticles for photothermal/chemodynamic therapy with accelerated Fe^{III}/Fe^{II} conversion [J]. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(15): 3295-3299.

[56] LU L W, XU Q Z, WANG J, *et al*. Drug nanocrystals for active tumor-targeted drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(4): 797.

[57] ZHANG J J, LV H X, JIANG K, *et al*. Enhanced bioavailability after oral and pulmonary administration of baicalein nanocrystal [J]. *Int J Pharm*, 2011, **420**(1): 180-188.

[58] GUO M S, SUN X J, CHEN J H, *et al*. Pharmaceutical cocrystals: a review of preparations, physicochemical properties and applications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2537-2564.

[59] PI J X, WANG S Y, LI W, *et al*. A nano-cocrystal strategy to improve the dissolution rate and oral bioavailability of baicalein [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, **14**(2): 154-164.

[60] DING M L, LIU W B, GREF R. Nanoscale MOFs: from synthesis to drug delivery and theranostics applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **190**: 114496.

[61] 时 慧, 汪河滨, 连培涵, 等. ZIF-8纳米载体的制备及负载黄芩素性能研究[J]. 塔里木大学学报, 2021, **33**(4): 29-35.

[62] 邬思豪, 陈江波, 刘为营, 等. 沸石咪唑类骨架负载黄芩素纳米材料的构建及释药研究[J]. 天津理工大学学报, 2022, **38**(3): 59-64.