

[综 述]

榄香烯及 β -榄香烯抗肿瘤靶向药物递送系统的研究进展

翟秉涛¹, 田 欢², 孙 静¹, 史亚军¹, 张小飞¹, 邹俊波¹, 程江雪¹, 郭东艳^{1*}

[1. 陕西中医药大学, 秦药特色资源研究与开发国家重点实验室 (培育) /陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 西安 712046; 2. 西安市中医医院, 陕西 西安 710001]

摘要: 与化疗药物相比, 从温郁金中提取分离得到的活性成分榄香烯及 β -榄香烯在抗肿瘤方面具有高效低毒的特点, 并且具有提高机体免疫功能, 逆转化疗药物多药耐药性等优势, 已被国家食品药品监督管理局用于多种实体瘤的治疗。近年来, 随着分子生物学及材料科学的不断发展, 新型药物递送系统在传统榄香烯制剂的基础上, 提高了药物在肿瘤部位的聚集、控制释放能力, 或使多药协同发挥治疗作用, 在精准治疗、提高生物利用度、增强药效、降低不良反应等方面具有重要意义。本文对榄香烯及 β -榄香烯的抗肿瘤新型药物递送系统的研究进展进行总结和分析, 以期

关键词: 榄香烯; β -榄香烯; 药物递送系统; 抗肿瘤

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2023)06-1921-08

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 06. 029

榄香烯是从温郁金中提取分离的高效低毒的抗癌活性成分, 包含 β -榄香烯 (85%) 及其同分异构体 γ -榄香烯和 δ -榄香烯 (15%), 其中 β -榄香烯是其主要抗癌活性成分。研究表明, 榄香烯及 β -榄香烯能够通过诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和转移、抑制新血管生成等途径对肿瘤产生抑杀作用, 同时还能激活机体免疫功能, 并且联合放化疗可以起到增效减毒、逆转化疗耐药性的作用^[1-3]。

但是, 榄香烯存在疏水性强, 生物利用度低的缺点。尽管榄香烯口服乳和注射液的研发提高了水溶性和生物利用度^[4-8]; 但在临床应用时还存在静脉刺激性大, 肿瘤靶向能力弱, 疗效不足等问题。近年来, 随着分子生物学及材料科学的发展, 新型药物递送系统可使多药协同或通过多模态发挥抗肿瘤作用, 或使药物具备主动靶向能力、免疫逃逸性能; 根据肿瘤微酸环境设计的刺激响应型递送系统, 可减少药物因非特异性细胞摄取引起的不良反应增多及药效减弱等问题。本文对口服及静脉注射给药的榄香烯及 β -榄香烯新型抗肿瘤药物递送系统进行综述, 包括被动靶向制剂、主动靶向制剂、物理化学靶向制剂、共载药纳米递送系统、含 β -榄香烯的多模态纳米递送系统及仿生纳米递送系统, 以期

1 被动靶向制剂

被动靶向制剂是基于肿瘤部位增强的渗透及滞留效应

使药物被动富集于肿瘤组织的药物递送系统, 其与主动靶向制剂最大的区别在于载体上未修饰抗体或配体, 包括脂质体、长循环脂质体、聚合物胶束、纳米粒、微乳及自微乳给药系统等^[9]。

1.1 长循环脂质体 脂质体是一种药物被类脂双分子层包裹制成的微小囊泡, 磷脂双分子层能够很好地包载脂溶性药物, 改善其水溶性。然而, 传统脂质体存在易被单核吞噬细胞系统摄取的问题。在脂质体表面用亲水的聚乙二醇修饰制成长循环脂质体, 可以防止脂质体与血清中多种成分相互作用, 从而减少单核吞噬细胞系统的摄入来延长血液循环时间, 进一步提高药物的生物利用度^[10]。Zhai 等^[11]以二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 为载体材料制备了一种聚乙二醇化 β -榄香烯长循环脂质体, 其相比市售榄香烯注射剂的清除率降低了 1.75 倍, 而半衰期、血药浓度-时间曲线下面积分别增加了 1.62 倍、1.76 倍, 延长了药物在体内的循环时间, 对 KU-19-19 荷瘤小鼠模型的肿瘤抑制率也进一步增强 (抑制率为 45.67%); 并且治疗后小鼠的主要器官没有明显的损伤, 安全性良好。

1.2 聚合物胶束 聚合物胶束是一种由两性亲性聚合物经自组装形成的具有亲水性外壳核-疏水性内核的纳米粒。胶束的亲水外壳能够提供空间稳定性, 避免网状内皮系统的快速摄取, 从而延长药物在体内循环时间; 而疏水内核与包载的疏水药物具有良好的相容性, 从而赋予胶束高载药能

收稿日期: 2022-05-23

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目 (2022JQ-917, 2022JQ-932); 陕西省教育厅重点科研计划项目 (21JS009); 西安市卫生健康委员会科研项目 (2022yb01); 陕西中医药大学学科创新团队项目 (2019-YL11); 国家自然科学基金资助项目 (82204935); 陕西中医药大学校级科研课题 (2021GP04)

作者简介: 翟秉涛 (1990—), 男, 博士, 讲师, 从事中药制剂新剂型及体内过程研究。Tel: (029) 38185180, E-mail: zbt17792075288@163.com

* 通信作者: 郭东艳 (1973—), 女, 博士, 教授, 从事中药制剂新剂型及体内过程研究。Tel: (029) 38185180, E-mail: winter180@163.com

力^[12]。基于上述优点，聚合物胶束已成为一种优异的抗肿瘤药物递送系统。

二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 作为一种两亲性聚合物胶束载体材料，具有临界胶束浓度低，所形成胶束粒径小（10~100 nm），可避免网状内皮系统的识别和摄取，具有耐稀释能力强等优点^[13]。袁子民等^[14]以二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 为载体材料制备了一种 β -榄香烯纳米聚合物胶束， β -榄香烯与二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 的质量比为 1 : 10，所制得的纳米聚合物胶束形态规则，大小均匀，平均粒径为 56 nm，平均包封率和载药量分别达到 88.83%、8.33%。

甲基化聚乙二醇-聚己内酯是由亲水性的甲基化聚乙二醇和疏水性的己内酯通过开环聚合形成的两亲性嵌段共聚物材料，具有较高的生物相容性和生物降解性，在疏水性药物递送、药物缓释、药物靶向治疗等方面具有良好的应用前景^[15]。Hu 等^[16-17]制备了一种甲基化聚乙二醇-聚己内酯聚合物包裹的 β -榄香烯胶束，与游离 β -榄香烯相比， β -榄香烯胶束的血药浓度-时间曲线下面积和半衰期提高了 1.79 倍、1.62 倍，而清除率降低了 1.76 倍，延长了药物在血液中的循环时间，在 C26 结肠癌裸鼠模型上表现出更强的抑制肿瘤增殖和抗肿瘤血管生成作用，并且 β -榄香烯制成纳米胶束还能够显著缓解游离 β -榄香烯对注射部位血管和肌肉的刺激性。因此，甲基化聚乙二醇-聚己内酯聚合物包裹的 β -榄香烯胶束是一种具有临床转化潜力的安全的纳米制剂，有望在未来的癌症临床治疗中发挥作用。

1.3 纳米粒 纳米结构脂质载体是由固体与液体脂质混合制备的一种脂质纳米粒，能够改善固体脂质纳米粒易泄漏的弊端，提高药物的溶解性及包封率，并增强药物的生物利用度及靶向性^[18]。Shi 等^[19]以单硬脂酸甘油酯作为固体脂质，以亚油酸甘油酯-油酸聚乙二醇甘油酯（1 : 1）的混合物作为液体脂质，制备了一种装载 β -榄香烯的纳米结构脂质载体。与市售榄香烯注射剂相比， β -榄香烯的纳米结构脂质载体消除速率常数、表观分布容积、清除率分别降低了 1.5 倍、1.8 倍、3.5 倍，而血药浓度-时间曲线下面积提高了 2.5 倍，因此增强了对 H₂₂ 肝癌模型的抗肿瘤效果，并且还减小了药物的静脉刺激性。

聚氰基丙烯酸正丁酯是一种具有良好生物相容性的生物可降解纳米材料，在药物递送方面具有良好的应用前景^[20]。王博等^[21]采用界面缩聚法制备了一种聚氰基丙烯酸正丁酯包裹的 β -榄香烯纳米粒，其平均粒径为 254 nm， β -榄香烯平均包封率达到了 90.17%；在此基础上，袁子民等^[22]以 5% 乳糖为支架剂将其制备为冻干粉针，进一步提高了其稳定性。李英夫等^[23-25]也采用界面缩聚法制备了一种聚氰基丙烯酸正丁酯包裹的 β -榄香烯纳米粒，具有缓慢释药特性，能够实现靶向脑组织成像，并且对 SHG-44 脑胶质瘤细胞有明显的抑制作用。

1.4 微乳及自微乳 微乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂在适当比例下自发形成的一种透明或半透明、低黏度、

各向同性且热力学稳定的油水混合系统^[26]。自微乳则是进入人体胃肠道后，经胃肠道的蠕动可以自发形成水包油型微乳的给药系统，两者均能够改善药物的溶解度和生物利用度^[27]。刘星言等^[28]以榄香烯直接作为油相，吐温 80 作为表面活性剂，乙醇、丙二醇、甘油作为助表面活性剂，制备了一种口服榄香烯微乳，与市售榄香烯口服乳相比，榄香烯微乳的相对生物利用度达 163.1%，峰浓度提高了 1.3 倍^[29]。闫贝贝^[30]则以肉豆蔻酸异丙酯作为油相，聚氧乙烯 35 蓖麻油作为表面活性剂，丙二醇作为助表面活性剂制备了一种 β -榄香烯自微乳，其相比 β -榄香烯混悬液的半衰期、血药浓度-时间曲线下面积、达峰浓度分别增加了 3.8 倍、2.3 倍、2 倍，而清除率则降低了 1.3 倍，使药物在体内的生物利用度提高。

2 主动靶向制剂

基于肿瘤细胞表面高表达的一些受体，如转铁蛋白受体、分化簇 44 受体、尿激酶型纤溶酶原激活物受体、叶酸受体 α ，设计构建主动靶向肿瘤的 β -榄香烯纳米递药系统能够有效防止纳米粒在肝、脾内浓集，提高药物在靶细胞内的浓度，进而增强药效并降低药物的毒副作用。

2.1 转铁蛋白介导的主动靶向微乳 转铁蛋白受体是一种跨膜糖蛋白，通过与转铁蛋白结合介导细胞对铁的吸收，是体内铁代谢的主要蛋白受体。研究发现，癌细胞在快速生长过程中对铁的需求增加，导致转铁蛋白受体在癌细胞表面的表达升高，转铁蛋白可用作药物递送系统中的靶向配体，与转铁蛋白受体特异性结合将纳米递送系统主动靶向到肿瘤细胞^[31]。

沈展等^[32]将 β -榄香烯和雷公藤红素按最佳协同配比（40 : 1）制备成转铁蛋白修饰的微乳，通过与转铁蛋白受体特异性结合在 Lovo 细胞上显示出增强的细胞毒性和细胞凋亡作用，并且对 Lovo 大肠癌裸鼠的肿瘤抑制率也进一步提高，裸鼠 60 d 后生存率可达 37.5%，安全性也进一步提升。该研究提出了“药辅合一”的设计理念，将 β -榄香烯作为油相来使用，既降低了辅料的用量，又提升了抗肿瘤效果，为多组分协同靶向治疗结直肠癌的药物递送系统的设计提供了一种创新性的思路。

Zhang 等^[33]进一步研究了转铁蛋白修饰的 β -榄香烯和雷公藤红素微乳对肺癌的治疗效果，研究发现其在 A549 细胞上也显示出增强的细胞毒性和细胞凋亡作用，并且对 A549 荷瘤裸鼠的肿瘤抑制率达到 80%，且裸鼠 70 d 后生存率可达到 37.5%，与正常组比较，治疗后小鼠血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、尿酸、血尿素氮、肌酐，以及肝脏和脾脏的质量均没有显著性差异，安全性良好。

2.2 核酸适体介导的主动靶向微乳 核酸适体是一类能与靶标高特异性高亲和力结合的短的单链寡核苷酸，具有合成简便、易于进行化学修饰、不易变性、靶标范围广、免疫原性低、细胞内化快等诸多优点，被称为“化学抗体”。作为一种优异的靶向识别工具，核酸适体可用于主动靶向递药系统的构建，实现抗肿瘤药物的精准递送^[34]。Zhou

等^[35]制备了一种核酸适体 SYL3C 修饰的包载 β -榄香烯和紫杉醇的微乳，与未修饰的微乳相比，SYL3C 修饰的微乳在 HT-29 和 Lovo 细胞上的摄取率及细胞毒性升高，对 HT-29 荷瘤小鼠模型的肿瘤抑制率也增强（抑制率为 79.3%）；并且小鼠治疗 76 d 后的存活率达到 37.5%，与正常组比较，治疗后小鼠血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、肌酐水平均没有显著性差异，安全性良好，其抗肿瘤作用可能与诱导 M1 巨噬细胞极化，降低突变型 p53 蛋白和降低蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白表达有关。

2.3 ATF₂₄ 多肽介导的主动靶向脂质体 尿激酶型纤溶酶原激活物受体是一种单链膜糖蛋白受体，在健康组织中几乎不存在，但在多种恶性肿瘤中高表达，使其成为肿瘤诊断和治疗的理想靶标^[36]。Zhai 等^[37]制备了一种 ATF₂₄ 多肽修饰的 β -榄香烯长循环脂质体，与长循环脂质体相比，靶向脂质体能够通过主动靶向尿激酶型纤溶酶原激活物受体进一步抑制 KU-19-19 膀胱癌细胞增殖和迁移，并且与顺铂联用能够发挥协同增效作用。体内研究表明，靶向脂质体和顺铂的联合治疗策略对 KU-19-19 荷瘤裸鼠模型的肿瘤抑制率达到 74.18%，并且对肝、肾和脾没有明显的损伤，安全性良好。

2.4 叶酸介导的主动靶向脂质体 叶酸受体 α 也是一种单链膜糖蛋白受体，能够与叶酸高亲和性结合并将其转运至细胞内。研究发现，叶酸受体 α 在正常组织中低表达，而在多种肿瘤细胞（如结肠癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌等）中过表达，因此可以作为肿瘤治疗的靶标^[38]。何君等^[39]制备了一种叶酸修饰的 β -榄香烯纳米脂质体，其能够通过主动靶向叶酸受体 α 增强 4T1 细胞摄取率及细胞毒性，并且在 4T1 乳腺癌裸鼠上表现出高效的肿瘤杀伤效果，而且对小鼠的主要脏器损伤也很小，安全性良好。

2.5 透明质酸和叶酸介导的双靶向聚合物胶束 分化簇 44 是一种在多种恶性肿瘤中过表达的跨膜糖蛋白，能够作为肿瘤诊断和治疗的靶标。透明质酸是一种具有良好生物相容性、生物可降解性的天然线性多糖，能够与肿瘤细胞表面高表达的分化簇 44 受体特异性结合，实现载药纳米粒的主动靶向递送^[40]。己二酸二酰肼是一种双功能交联试剂，易溶于水，能够通过其结构上的氨基与透明质酸以及叶酸上的羧基交联得到较为稳定的酰胺结构，形成具有良好稳定性的 pH 响应的双靶向给药载体^[41]。Liu 等^[42]将合成的叶酸-己二酸二酰肼-低聚透明质酸作为载体材料，制备了一种共载姜黄素和 β -榄香烯的 pH 敏感型双靶向聚合物胶束，有望通过同时靶向分化簇 44 和叶酸受体增强抗肿瘤效果。此外，利用酰胺键在酸性环境中水解的特性，聚合物胶束能够在肿瘤部位实现良好的 pH 响应释药特性。

3 物理化学靶向制剂

物理化学靶向制剂是应用某些物理化学方法使药物在特定部位发挥药效的靶向给药系统，包括磁性、栓塞、热敏感、pH 敏感靶向制剂等。已有的关于 β -榄香烯的物理化学靶向制剂的研究主要依赖于肿瘤微环境的 pH 响应和

外源性磁响应实现。

3.1 pH 敏感靶向制剂 人体正常组织的 pH 值在 7.4 左右，而癌细胞在需氧或厌氧条件下都有很高的糖酵解速率，糖酵解使葡萄糖转化为乳酸，从而导致肿瘤组织环境的 pH 低于正常组织呈现酸性（pH 6.0~7.2），肿瘤细胞中的内体和溶酶体的 pH 更低，在 4.0~6.0 范围内。通过上述 pH 变化设计具有 pH 响应释药功能的纳米载体，有助于实现药物在肿瘤组织的靶向释放^[43]。目前已有研究报道 β -榄香烯在肿瘤部位的 pH 响应性释放有利于生物利用度和抗肿瘤效果的进一步提高。

聚多巴胺是多巴胺氧化自聚合形成的一种无毒、可降解的 pH 敏感材料。盛晓丹等^[44]制备了一种聚多巴胺修饰的装载 β -榄香烯的介孔二氧化硅纳米粒。因聚多巴胺在酸性条件下表面氨基和邻苯二酚会质子化，导致药物和聚多巴胺之间的结合力降低。因此，聚多巴胺修饰的装载 β -榄香烯的介孔二氧化硅纳米粒能够响应肿瘤酸性微环境，实现 pH 控制的药物靶向释放。与未修饰的介孔二氧化硅纳米粒相比，聚多巴胺修饰的装载 β -榄香烯的介孔二氧化硅纳米粒抑制 A549 细胞增殖的效果提升了 4 倍，并且其能够通过增加活性氧水平和降低线粒体膜电位进一步诱导 A549 细胞凋亡。

在纳米载体中引入 pH 敏感基团，如脘、酰胺、缩酮、缩醛、原酸酯等，通过其水解引发纳米载体结构的破坏，也能够实现 pH 响应性药物释放。Yan 等^[45]制备了一种聚丙烯酸修饰的装载 β -榄香烯的 pH 敏感型介孔二氧化硅纳米粒，制备时将孔封闭剂聚丙烯酸通过酸可裂解的酰胺接头接枝到介孔二氧化硅纳米粒上，以最大限度地减少药物过早释放并提供 pH 响应释药性能。体外释放度研究表明，聚丙烯酸修饰的装载 β -榄香烯的介孔二氧化硅纳米粒在 pH 为 7.4 时 24 h 仅有 44% 的药物释放，而在 pH 为 5.0 时 24 h 释放了约 78% 的药物。此外，口服给药后聚丙烯酸修饰的装载 β -榄香烯的介孔二氧化硅纳米粒相比 β -榄香烯介孔二氧化硅纳米粒的生物利用度也进一步提升。

脘是脘与醛或酮缩合产生的一类化合物，其 C=N 键具有酸性易水解特性。Cao 等^[46]制备了一种共同包载阿霉素和 β -榄香烯的包含酸敏感脘键的纳米结构脂质载体，见图 1。甲氧基聚乙二醇-脘键-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺中的脘键在 pH 为 5.5 时发生水解，加快了纳米结构脂质载体中阿霉素和 β -榄香烯的释放，相比非 pH 响应的纳米结构脂质载体在 A549 和 A549/ADR 细胞上均显示出增强的细胞毒作用，并且对阿霉素耐药的 A549 肺癌的抑制率达到 (82.9±3.7)%。

3.2 磁性靶向制剂 以磁性纳米材料为基础的载药系统是一种在外加磁场作用下，能够将药物定时、定点、定向地富集于肿瘤病灶部位的靶向递送系统，具有高效低毒的作用特点。近年来，有研究将 β -榄香烯负载于磁性纳米粒上治疗恶性肿瘤。

范钰等^[47]采用四氧化三铁制备了一种超顺磁性 β -榄香

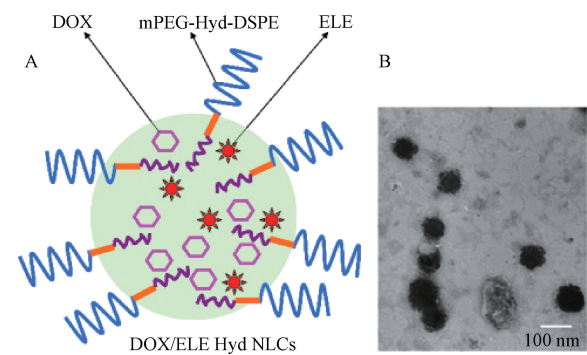


图 1 阿霉素 (DOX) 和 β -榄香烯共载的 pH 敏感纳米结构脂质载体 (DOX/ELE Hyd NLCs) 的示意图 (A) 和透射电子显微镜图像 (B)

烯纳米粒, 纳米粒的水动力学半径为 67.7 nm。研究表明, 超顺磁性 β -榄香烯纳米粒能够抑制结直肠癌 HCT116 细胞的增殖和侵袭, 并且可能与降低 miR-155 相关; 此外, 超顺磁性 β -榄香烯纳米粒还能够抑制人喉癌 Hep-2 细胞的克隆形成能力和侵袭力^[48]。但是, 以上研究均未考察超顺磁性 β -榄香烯纳米粒在体内的磁靶向能力及治疗效果, 后续还需要进一步研究。

4 β -榄香烯纳米递送系统新发展

4.1 β -榄香烯的共载药纳米递送系统 与单药治疗相比, 多药联用策略能够同时作用于多通路、多靶点发挥协同抗肿瘤作用, 并降低单一药物引起的毒副作用, 克服治疗相关的多药耐药性等。但是, 药物不同的理化性质和药动学性质会导致药物不能同步到达肿瘤细胞发挥抗肿瘤效果。纳米载体介导的多药递送系统能够改善现有抗肿瘤多药联用递送策略的不足, 将药物以最佳协同比例同步递送至肿瘤细胞, 进而发挥增效减毒作用^[49-50]。已有多项研究表明, 在同一纳米载体中共载 β -榄香烯和化疗药物能够显著改善化疗药物的抗肿瘤作用, 降低化疗药物的毒副作用, 并在一定程度上逆转多药耐药性。

Cao 等^[51] 制备了一种共载 β -榄香烯和顺铂的脂质体, 与游离 β -榄香烯和顺铂相比, 共载药脂质体在体内的分布半衰期、消除半衰期、平均滞留时间延长; 与 β -榄香烯脂质体和顺铂脂质体联合治疗相比, 共载药脂质体在 A549、A549/DDP、LCC 细胞上均显示出更强的细胞毒性和更高的活化的天冬氨酸蛋白水解酶-3 蛋白表达, 在 LCC 皮下异种移植瘤小鼠模型和肿瘤患者来源的异种移植小鼠模型上也显示出增强的抗肿瘤作用, 且副作用较小。

卡巴他赛是一种化学半合成紫杉烷类小分子化合物, 卡巴他赛注射液已被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于多西他赛治疗后疾病进展的去势抵抗性前列腺癌患者, 但严重的毒副作用限制了其临床应用^[52-53]。Zeng 等^[54] 制备了一种包载 β -榄香烯和卡巴他赛的脂质体, 与卡巴他赛脂质体相比, 复合脂质体中卡巴他赛用药剂量降低 25% 后, 其对紫杉醇耐药的肺腺癌小鼠依然具有良好的抗肿瘤的效果, 表明 β -榄香烯可以通过逆转紫杉醇耐药

性, 增强卡巴他赛的抗肿瘤作用, 同时还能够降低其毒副作用。

耐药肿瘤细胞中存在的多种三磷酸腺苷结合盒转运蛋白如 P-糖蛋白能够促进化疗药物的细胞外排, 从而降低化疗药物的治疗效果。近年来多项研究已证明, β -榄香烯能够通过三磷酸腺苷结合盒转运蛋白的直接相互作用抑制药物外排, 并降低 P-糖蛋白和多药耐药基因 1 的表达, 增强化疗药物对耐药肿瘤细胞如 A549/DDP、MCF-7/DOC 的细胞毒性作用^[55-57]。因此, 采用纳米递送系统将化疗药物与 β -榄香烯共同递送至耐药肿瘤细胞, 抑制三磷酸腺苷结合盒转运蛋白的外排作用, 增强药物的递送效率, 是治疗耐药肿瘤的一种可行策略。米托蒽醌是一种细胞周期非特异性抗肿瘤药物, 能够与 DNA 高度结合并抑制 DNA 拓扑异构酶 II 活性, 可用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、肝癌等。但是有研究报道, 白血病细胞中过表达的 P-糖蛋白是导致米托蒽醌疗效降低的重要原因^[58]。基于此, Amerigos 等^[59] 将米托蒽醌和 β -榄香烯按最佳协同比例 (1:2) 共载于固体脂质纳米粒上, 明显逆转了 K562/DOX 细胞的耐药性, 并且其逆转耐药性与阻止细胞内三磷酸腺苷产生和阻断 P-糖蛋白的药物外排作用有关。此外, 纳米粒在 K562/DOX 荷瘤小鼠模型上也表现出高效的抗白血病作用, 对耐药肿瘤的抑制率达到了 75.58%。因此, 米托蒽醌和 β -榄香烯共载的固体脂质纳米粒是克服白血病耐药的潜在联合治疗策略, 见图 2。

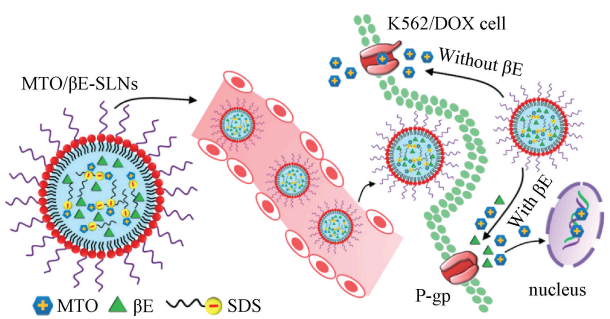


图 2 米托蒽醌 (MTO) 和 β -榄香烯共载的固体脂质纳米粒 (MTO/ β E-SLNs) 通过抑制 P-糖蛋白 (P-gp) 表达克服白血病多药耐药性的示意图

董博宇^[60] 还开发了一种包含 20 mg 姜黄素和 5 mg β -榄香烯的双载药脂质体, 该双载药脂质体联合多西紫杉醇能够抑制 Lewis 肺癌细胞的生长。但是, 该脂质体总载药量仅为 (0.192 5 \pm 0.006)%, 并且其药效未在动物模型上验证。

4.2 含 β -榄香烯的多模态纳米递送系统 基于纳米材料的某些物理或化学特性所发展起来的肿瘤新型治疗模式 (光热治疗、光动力学治疗、声动力治疗等), 由于具有微创、高效、毒副作用低等特点, 逐渐引起了人们的广泛关注。近年来, 有研究将 β -榄香烯与多种有机或无机光敏材料、声敏材料联合用于恶性肿瘤的治疗, 并且均显示出良好的治疗效果, 为肿瘤治疗提供了一种新的策略。

IR780 是一种脂溶性小分子近红外光敏剂，在肿瘤成像和治疗领域具有广阔的应用前景。研究证明，IR780 能够选择性地蓄积于细胞的线粒体中，在近红外激光照射下产生局部高热和大量活性氧，利用光热效应和光动力效应杀伤肿瘤细胞^[61]。但是，IR780 单独使用仍存在肿瘤消融不完全或肿瘤细胞对热应激耐受性增加等问题。史巧^[62]制备了一种共载 IR780 和 β -榄香烯的长循环脂质体，通过 β -榄香烯与 IR780 介导的光疗相结合，其能提高对 LLC 细胞的杀伤力。在 LLC 小鼠皮下肺癌肿瘤模型上，脂质体不仅可以作为荧光染料用于肿瘤成像，监测药物在组织的分布及肿瘤的变化情况，而且在近红外激光照射下能够发挥协同抗肿瘤作用（肿瘤抑制率为 85.82%），其疗效优于单一光疗（肿瘤抑制率为 73.37%），且对主要脏器无明显毒性。

自石墨烯被成功开发以来，二维单元素烯类材料（如硼烯、硅烯、锗烯、锡烯、磷烯、砷烯、锑烯和铋烯）受到研究者广泛的关注。近年来研究发现，二维单元素烯类材料由于其独特的结构和物理化学性质，比如超高比表面积、超薄厚度、可调带隙、出色的光热效应、高载药量等特点，在生物传感、疾病诊疗和治疗递送等方面也显示出巨大的潜力^[63]。Chen 等^[64]通过液相剥离策略开发了一种新型二维锡烯纳米片（SnNSs@PEG）；由于锡烯半导体具有独特的带隙（2.3 eV）和出色的光热转换效率（37.9%），能够作为声敏剂和光热剂实现声动力和光热治疗效果，进一步装载 β -榄香烯后还能够实现化疗、声动力治疗、光热治疗三模式协同抗肿瘤效果。在 H1299 皮下异种移植裸鼠模型上，三模式联合疗法治疗 6 d 后就能够完全根除肿瘤，并且在 14 d 内未出现肿瘤复发，在治疗期间小鼠体质量也没有下降，安全性良好。

4.3 仿生纳米递送系统 纳米药物在癌症的精准医疗方面具有广阔的应用前景，但纳米材料易被机体免疫系统识别并清除的特性使得其在癌症治疗方面的应用受限。受自然界生物系统的启发，生物细胞介导的药物递送系统近年来得到了广泛关注。该技术通过将生物体内源性细胞膜或膜蛋白包覆在纳米药物表面，赋予其细胞膜的天然属性，有效地将生物体“自体”的性质与“人工”纳米材料的优势相结合，这不仅大大提高了纳米药物的生物相容性，使其具备体内长循环、免疫逃逸等特性，而且还可使其具备更强的肿瘤靶向能力^[65]。

胶质瘤是最具威胁的恶性肿瘤之一，具有高发病率和死亡率。目前，化疗药物治疗胶质瘤受到血脑屏障通透性差，肿瘤靶向能力低，中枢神经系统毒性大，以及血脑屏障上存在的外排蛋白 P-糖蛋白会增加药物清除率等多种因素的限制^[66-68]。榄香烯作为一种脂溶性小分子化合物，可以穿过血脑屏障，在临床上对恶性胶质瘤有很好的疗效^[69-70]。转铁蛋白受体在血脑屏障上的表达丰富，因而采用转铁蛋白修饰的靶向药物递送系统能够有效实现跨血脑屏障转运^[71]。Li 等^[72]将神经胶质瘤 RG2 细胞中提取的

膜蛋白与转铁蛋白修饰的共载榄香烯和卡巴他赛脂质体相融合，开发了一种主动靶向的仿生脂质体。主动靶向仿生脂质体相比其他细胞（A549、LM-3、SPC-A-1、MDA-M-231、U251、C6 细胞）在 RG2 细胞上的摄取效率提高了 1.21~2.02 倍，而相比主动靶向脂质体在 RAW 264.7 巨噬细胞上的内化率降低了 1.83 倍，显示出良好的同源靶向性和免疫逃逸特性；此外，主动靶向仿生脂质体能够通过转铁蛋白受体介导的内吞作用更有效的穿过血脑屏障到达脑肿瘤部位，并降低 P-糖蛋白对药物的外排效应，从而增强抗胶质瘤效果；并且其在正常小鼠的脑组织中积累很少，对小鼠主要器官也没有明显的毒性。因此，转铁蛋白修饰的共载榄香烯和卡巴他赛主动靶向仿生脂质体是一种很有前景的可用于脑胶质瘤治疗的纳米递送系统，见图 3。

5 结语与展望

榄香烯口服乳和榄香烯注射液是我国原研并拥有自主知识产权的国家二类抗癌药物，在提高肿瘤患者的生活质量和生存期方面具有明显的优势。在传统榄香烯制剂的基础上开发的 β -榄香烯长循环脂质体、聚合物胶束、纳米粒、微乳、自微乳给药系统能够进一步提高药物在体内的循环时间，从而增强抗肿瘤效果。 β -榄香烯联合多种化疗药物开发的多药联用型纳米递送系统能够将多种药物以最佳协同比例同步递送至肿瘤细胞，不仅能够增强化疗药物的抗肿瘤作用，还能够降低化疗药物的毒副作用，并具有逆转肿瘤多药耐药性的作用，显示出良好的应用前景。基于多种化疗药物联用设计的首个共载脂质体 Vyxeos（阿糖胞苷和柔红霉素的比例为 5 : 1）已于 2017 年 8 月被美国食品药品监督管理局批准上市，可以改善急性白血病患者的生存率并减少不良反应的发生，期待榄香烯联合化疗药物的共载纳米递送系统也能够成功开发并应用于临床，以更好的发挥中西医结合治疗的优势。基于肿瘤细胞表面高表达受体设计构建的主动靶向型 β -榄香烯纳米递药系统，以及基于 pH 变化设计的具有 pH 响应释药功能的 β -榄香烯纳米递药系统，在提高药物靶向性及在靶部位控释方面具有重要的意义。此外， β -榄香烯与多种有机或无机光敏材料、声敏材料联合构建的纳米递送系统对多种恶性肿瘤也显示出良好的治疗效果，为肿瘤治疗提供了一种新的策略。但是，因为 β -榄香烯属于挥发油，对光比较敏感，实验时需要严格控制光照时间。仿生纳米递送系统作为一种新的药物递送系统，赋予了榄香烯纳米药物更好的生物相容性、免疫逃逸能力及同源肿瘤靶向性能，为肿瘤患者的个性化治疗提供了新的思路；后续可以进一步开发红细胞膜、血小板膜、免疫细胞膜、肿瘤细胞膜、内皮细胞膜、干细胞膜等伪装的纳米递送系统，为中药榄香烯抗肿瘤开辟新的方向。

肿瘤的免疫疗法是继传统的手术、放疗、化疗之后的又一重要肿瘤治疗方法，其中以程序性死亡受体 1 抗体为代表的靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗已经取得突破性进展和显著疗效。榄香烯在调整和恢复机体免疫功能方面具

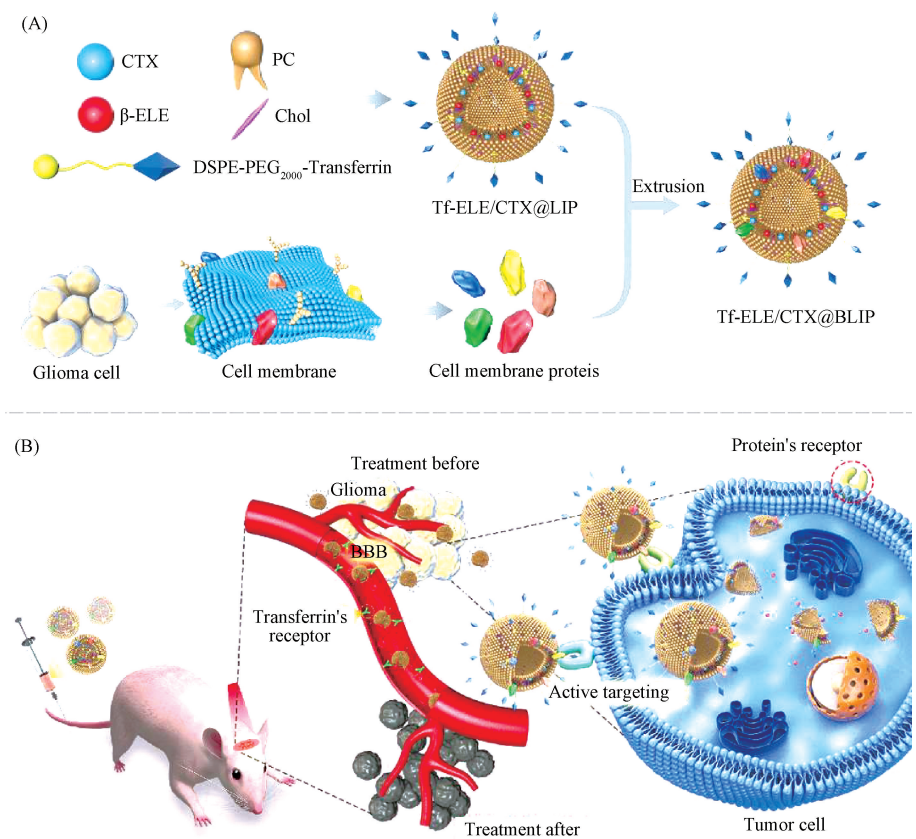


图 3 转铁蛋白修饰的共载榄香烯和卡巴他赛（CTX）主动靶向仿生脂质体（Tf-ELE/CTX@BLIP）的制备过程及优化脑胶质瘤小鼠的血脑屏障（BBB）穿透性和同源靶向递送的示意图

有独特的优势，能够通过驱邪扶正发挥抗肿瘤作用；因此，针对多种免疫细胞（巨噬细胞、自然杀伤细胞和细胞毒 T 淋巴细胞等）构建纳米递送系统，对于中药活性成分榄香烯及 β-榄香烯发挥抗肿瘤免疫调节作用具有重要的意义，是该领域值得研究的一个重要方向。

参考文献：

[1] Zhai B T, Zhang N N, Han X M, *et al.* Molecular targets of β-elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108812.

[2] Tan T T, Li J, Luo R H, *et al.* Recent advances in understanding the mechanisms of elemene in reversing drug resistance in tumor cells: a review[J]. *Molecules*, 2021, 26 (19): 5792.

[3] Jiang X T, Hidru T H, Zhang Z, *et al.* Evidence of elemene injection combined radiotherapy in lung cancer treatment among patients with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6963.

[4] Zhai B T, Zeng Y Y, Zeng Z W, *et al.* Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β-elemene, and its derivatives in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6279-6296.

[5] Yao Y, Chen J J, Jiao D C, *et al.* Elemene injection combined with transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J].

Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17813.

[6] Wang X W, Liu Z T, Sui X B, *et al.* Elemene injection as adjunctive treatment to platinum-based chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis following the PRISMA guidelines [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152787.

[7] Wang Q T, Zhang Z L, Xiong H, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of elemene in treating malignant pleural effusion caused by tumors: a PRISMA guided meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e12542.

[8] 谢 恬, 程海波. 榄香烯脂质体抗肿瘤中西医结合基础与临床研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[9] Bonferoni M C, Rassu G, Gavini E, *et al.* Electrochemotherapy of deep-seated tumors: state of art and perspectives as possible “EPR effect enhancer” to improve cancer nanomedicine efficacy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (17): 4437.

[10] Ye H W, Zhou L P, Jin H L, *et al.* Sorafenib-loaded long-circulating nanoliposomes for liver cancer therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1351046.

[11] Zhai B T, Wu Q B, Wang W G, *et al.* Preparation, characterization, pharmacokinetics and anticancer effects of PEGylated β-elemene liposomes[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 60-75.

[12] Cavalcante C H, Fernandes R S, de Oliveira Silva J, *et al.*

Doxorubicin-loaded pH-sensitive micelles: a promising alternative to enhance antitumor activity and reduce toxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111076.

[13] Yan H M, Wei P P, Song J, *et al.* Enhanced anticancer activity *in vitro* and *in vivo* of luteolin incorporated into long-circulating micelles based on DSPE-PEG2000 and TPGS[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1290-1298.

[14] 袁子民, 高春华, 王 静, 等. β -榄香烯聚合物胶束的制备工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1280-1283.

[15] Hu Y Z, He Y H, Ji J R, *et al.* Tumor targeted curcumin delivery by folate-modified MPEG-PCL self-assembly micelles for colorectal cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1239-1252.

[16] Hu Q Q, Bai L, Zhu Z J, *et al.* β -Elemene-loaded polymeric micelles intensify anti-carcinoma efficacy and alleviate side effects[J]. *Chin Chem Lett*, 2020, 31(3): 915-918.

[17] 胡巧巧. β -榄香烯聚合物胶束的体内外抗肿瘤研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2020.

[18] Dhiman N, Awasthi R, Sharma B, *et al.* Lipid nanoparticles as carriers for bioactive delivery [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 580118.

[19] Shi F, Yang G, Ren J, *et al.* Formulation design, preparation, and *in vitro* and *in vivo* characterizations of β -elemene-loaded nanostructured lipid carriers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 2533-2541.

[20] Ghaferi M, Amari S, Mohrir B V, *et al.* Preparation, characterization, and evaluation of cisplatin-loaded polybutylcyanoacrylate nanoparticles with improved *in vitro* and *in vivo* anticancer activities [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(3): 44.

[21] 王 博, 袁子民, 程 岚. β -榄香烯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的制备工艺研究[J]. 中草药, 2011, 42(3): 474-477.

[22] 袁子民, 王 静, 王 博, 等. β -榄香烯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒冻干粉针的制备及理化性质研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 650-651.

[23] 李英夫, 宣兆博, 王 鹤, 等. 榄香烯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒子制备[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(3): 100-101.

[24] 李英夫, 宣兆博, 王 鹤, 等. 榄香烯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒子在 Wistar 大鼠脑组织中的靶向分布[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3400-3401.

[25] 李英夫, 宣兆博, 王 鹤, 等. 榄香烯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒子对 SHG-44 脑胶质瘤的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3917-3918.

[26] 许锦涛, 郑家勤, 王哈毓, 等. 陈皮油微乳处方的优化[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2262-2266.

[27] 赵惠茹, 史 洋, 陈 红, 等. 芦丁自微乳处方的优化[J]. 中成药, 2019, 41(1): 23-26.

[28] 刘星言, 曾昭武, 刘 宏, 等. 口服榄香烯微乳的制备与表征[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(21): 3933-3935.

[29] 曾昭武, 周广林, 王小丽, 等. 一种榄香烯口服微乳相对生物利用度的初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(2): 218-220.

[30] 闫贝贝. 榄香烯自微乳给药系统的研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2020.

[31] Nogueira-Librelo D R, Codevilla C F, Farooqi A, *et al.* Transferrin-conjugated nanocarriers as active-targeted drug delivery platforms for cancer therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(3): 454-466.

[32] 沈 展, 陈文斌. 转铁蛋白功能化的 β -榄香烯-雷公藤红素共传递微乳协同靶向抗结直肠癌研究[J]. 中草药, 2019, 50(2): 471-480.

[33] Zhang Q, Tian X, Cao X F. Transferrin-functionalised microemulsion co-delivery of β -elemene and celastrol for enhanced anti-lung cancer treatment and reduced systemic toxicity[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(3): 667-678.

[34] Xie S T, Ai L L, Cui C, *et al.* Functional aptamer-embedded nanomaterials for diagnostics and therapeutics [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(8): 9542-9560.

[35] Zhou X R, Cao C P, Li N, *et al.* SYL3C aptamer-anchored microemulsion co-loading β -elemene and PTX enhances the treatment of colorectal cancer[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 886-897.

[36] Metrangolo V, Ploug M, Engelholm L H. The urokinase receptor (uPAR) as a “Trojan horse” in targeted cancer therapy: challenges and opportunities [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5376.

[37] Zhai B T, Chen P, Wang W G, *et al.* An ATF₂₄ peptide-functionalized β -elemene-nanostructured lipid carrier combined with cisplatin for bladder cancer treatment [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 676-692.

[38] Farran B, Montenegro R C, Kasa P, *et al.* Folate-conjugated nanovehicles: strategies for cancer therapy[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110341.

[39] 何 君, 张成大, 罗晓霞. β -榄香烯纳米脂质体对乳腺癌 4T1 细胞靶向治疗研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(20): 1421-1426.

[40] Li M, Sun J, Zhang W J, *et al.* Drug delivery systems based on CD44-targeted glycosaminoglycans for cancer therapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 251: 117103.

[41] 许载阳, 郑文益, 尹宗宁. 透明质酸-己二酸二酰肼中间体的活性氨基的测定[J]. 华西药学杂志, 2012, 27(6): 687-688.

[42] Liu M N, Wu J, Wang K L, *et al.* Dual targeting pH-sensitive co-delivery curcumin and β -elemene nanomedicine for breast cancer therapy [J]. *Sci Adv Mater*, 2019, 11(10): 1362-1368.

[43] Li Z, Huang J, Wu J. pH-Sensitive nanogels for drug delivery in cancer therapy[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(3): 574-589.

[44] 盛晓丹, 刘 臻, 罗砚曦, 等. 聚多巴胺修饰的载榄香烯介孔二氧化硅纳米粒的制备及其靶向抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2745-2754.

- [45] Yan B B, Wang Y C, Ma Y Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of poly (acrylic acid) modified mesoporous silica nanoparticles as pH response carrier for β -elemene self-micro emulsifying[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118768.
- [46] Cao C S, Wang Q, Liu Y. Lung cancer combination therapy: doxorubicin and β -elemene co-loaded, pH-sensitive nanostructured lipid carriers[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1087-1098.
- [47] 范 钰, 徐 娟, 满昌峰, 等. 超顺磁性纳米榄香烯对大肠癌 HCT-116 细胞增殖、侵袭及微小 RNA-155 表达的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(12): 2593-2595.
- [48] 范 钰, 满昌峰, 徐 娟, 等. 榄香烯超顺磁性隐形纳米脂质体对肿瘤 Hep-2 细胞克隆形成和侵袭的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(3): 619-620.
- [49] 江文心, 张华清, 丁 杨, 等. 抗肿瘤多药联用型纳米递送系统的研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57(1): 1-12; 275.
- [50] Fumoto S, Nishida K. Co-delivery systems of multiple drugs using nanotechnology for future cancer therapy [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2020, 68(7): 603-612.
- [51] Cao M X, Long M M, Chen Q P, *et al.* Development of β -elemene and cisplatin co-loaded liposomes for effective lung cancer therapy and evaluation in patient-derived tumor xenografts[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(8): 121.
- [52] de Wit R, de Bono J, Sternberg C N, *et al.* Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2506-2518.
- [53] Pean E, Demolis P, Moreau A, *et al.* The European Medicines Agency review of cabazitaxel (Jevtana[®]) for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer; summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use[J]. *Oncologist*, 2012, 17(4): 543-549.
- [54] Zeng Y Y, Zeng Y J, Zhang N N, *et al.* The preparation, determination of a flexible complex liposome co-loaded with cabazitaxel and β -elemene, and animal pharmacodynamics on paclitaxel-resistant lung adenocarcinoma[J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1697.
- [55] Tang C Y, Zhu L X, Yu J D, *et al.* Effect of β -elemene on the kinetics of intracellular transport of d-luciferin potassium salt (ABC substrate) in doxorubicin-resistant breast cancer cells and the associated molecular mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 120: 20-29.
- [56] Yao C C, Jiang J, Tu Y R, *et al.* β -Elemene reverses the drug resistance of A549/DDP lung cancer cells by activating intracellular redox system, decreasing mitochondrial membrane potential and P-glycoprotein expression, and inducing apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(4): 304-312.
- [57] Guo H Q, Zhang G N, Wang Y J, *et al.* β -Elemene, a compound derived from *Rhizoma zedoariae*, reverses multidrug resistance mediated by the ABCB1 transporter[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 858-866.
- [58] Imrichova D, Messingerova L, Seres M, *et al.* Selection of resistant acute myeloid leukemia SKM-1 and MOLM-13 cells by vincristine-, mitoxantrone- and lenalidomide-induced upregulation of P-glycoprotein activity and downregulation of CD33 cell surface exposure[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 77: 29-39.
- [59] Amerigos D J C K, Chen M L, Raza F, *et al.* Co-encapsulation of mitoxantrone and β -elemene in solid lipid nanoparticles to overcome multidrug resistance in leukemia[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 191.
- [60] 董博宇. β -榄香烯-姜黄素复方脂质体的制备与联用多西他赛抗肺癌作用的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [61] Wang L, Niu C C. IR780-based nanomaterials for cancer imaging and therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(20): 4079-4097.
- [62] 史 巧. 载 β -榄香烯与光敏剂的长循环脂质体用于光疗-化疗协同抗肿瘤研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [63] Tao W, Kong N, Ji X Y, *et al.* Emerging two-dimensional monoelemental materials (Xenes) for biomedical applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(11): 2891-2912.
- [64] Chen W, Liu C, Ji X Y, *et al.* Stanene-based nanosheets for β -elemene delivery and ultrasound-mediated combination cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(13): 7155-7164.
- [65] Wang H J, Liu Y, He R Q, *et al.* Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2): 552-568.
- [66] Han B, Xie W Y, Zhang Y X, *et al.* The influx/efflux mechanisms of d-peptide ligand of nAChRs across the blood-brain barrier and its therapeutic value in treating glioma [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 384-396.
- [67] Zhu J J, Zhang Y, Chen X J, *et al.* Angiopep-2 modified lipid-coated mesoporous silica nanoparticles for glioma targeting therapy overcoming BBB [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 902-907.
- [68] Liu Q J, Zhou L, Lu R X, *et al.* Biotin and glucose co-modified multi-targeting liposomes for efficient delivery of chemotherapeutics for the treatment of glioma [J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 29: 115852.
- [69] Zhang X M, Chen Y D, Yao J, *et al.* β -Elemene combined with temozolomide in treatment of brain glioma [J]. *Biochem Biophys Res*, 2021, 28: 101144.
- [70] Yang D L, Xu X X, Wang X, *et al.* β -Elemene promotes the senescence of glioma cells through regulating YAP-CDK6 signaling[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(2): 370-388.
- [71] Johnsen K B, Burkhart A, Thomsen L B, *et al.* Targeting the transferrin receptor for brain drug delivery[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 181: 101665.
- [72] Li J, Zeng H M, You Y, *et al.* Active targeting of orthotopic glioma using biomimetic liposomes co-loaded elemene and cabazitaxel modified by transferritin [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 289.