

灵菌红素递送系统研究进展

吴孔阳¹, 朱玉杰¹, 唐琳¹, 陈雪冬¹, 钟洁¹, 杨梅¹, 杨同香^{2*} (1. 洛阳师范学院生命科学院, 河南 洛阳 471934; 2. 河南科技大学食品与生物工程学院, 河南 洛阳 471023)

摘要: 灵菌红素(prodigiosin, PG)是由微生物次级代谢产生的一类红色素, 具有抗肿瘤作用, 抗菌、抗疟疾、抑藻、杀虫和免疫抑制活性等诸多生物学功能, 然而 PG 难溶于水, 稳定性较差, 易被破坏等限制其功能发挥。因此明确 PG 结构、特性及递送系统刻不容缓。本文从 PG 结构进行介绍, 对现有输送体系进行归纳分析, 以期了解 PG、增强其功能特性, 为进一步扩大 PG 在医药和食品领域的应用提供理论支撑。

关键词: 灵菌红素; 生理功能; 稳定性; 递送系统

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)01-0139-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.01.021

引用本文: 吴孔阳, 朱玉杰, 唐琳, 等. 灵菌红素递送系统研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 139-144.

Research Progress on the Delivery Systems of Prodigiosin

WU Kongyang¹, ZHU Yujie¹, TANG Lin¹, CHEN Xuedong¹, ZHONG Jie¹, YANG Mei¹, YANG Tongxiang^{2*}
(1. College of Life Science, Luoyang Normal University, Luoyang 471934, China; 2. College of Food and Bioengineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471023, China)

ABSTRACT: Prodigiosin(PG) represents a family of occurring red pigments produced by microbial secondary metabolism. PG has been demonstrated valuable biological activities as antitumor effect, antibacterial, antimalaria, antialgae, anti-insect and immunosuppressive activities. However, PG is insoluble and/or hardly soluble in water, poor stability, easier degradation and limit its ability to treat in functional status. Therefore, it is urgent to clarify the structure, characteristics and transport system of PG. This paper analyzed the structure of PG and summarized the existing transportation systems in order to understand PG and improve function, so as to provide theoretical support for further expanding the application of PG in medicine and food field.

KEYWORDS: prodigiosin; physiological function; stability; delivery systems

灵菌红素(prodigiosin, PG)是自然界中广泛存在的一类天然产物,最早从黏质沙雷氏菌中发现^[1]。PG 具有多种生理功能,其抗菌、抗肿瘤、抗原生动物活性等已被广泛报道^[2-6]。由于 PG 属于脂溶性物质,难溶于水且稳定性差,对光和热敏感等^[7],从而使 PG 的生物活性大大降低,限制 PG 在医药、食品、环境等领域的应用。为了提高 PG 的水溶性、稳定性以及生物利用率,近年来研究人员对其进行了相关的研究和探索,将 PG 包封到合适的递送载体中是行之有效的办法。目前关于 PG 递送系统的综述性文献未见报道,本文就 PG 运载体系相关研究进行梳理和总结,以期 PG 的进一步应用提供有益的参考,全文速览见图 1。

1 PG 简介

1.1 PG 的结构与性质

Reapoport 和 Holden 通过化学合成鉴定了 PG

结构, PG 化学式 $C_{20}H_{25}N_3O$, 分子质量为 $323.196\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 熔点为 $151\sim 152\text{ }^{\circ}\text{C}$, 是一类具有 3 个吡咯环的甲氧基吡咯骨架结构的天然红色素,其结构见图 2, 2 个吡咯环通过 C-C δ -键相连,另一吡咯环通过次甲基连接^[8]。截至目前,研究人员至少鉴定了 17 个天然 PG^[9],由于 PG 的烷基侧链不同,已发现许多结构类似物,比如十一烷基灵菌红素、环状灵菌红素等^[10]。PG 存在于微生物细胞的细胞壁内,易溶于乙醇、甲醇等有机溶剂,难溶于水,对光敏感,在酸性条件下较为稳定。在 PG 分离纯化及结构鉴定研究时,通常用酸性甲醇制备 PG 溶液。在 pH 2~5 的环境条件下 PG 呈现红色,且在 535 nm 处有最大吸收峰^[11]。

1.2 PG 的应用潜力

研究人员发现 PG 在医药、食品、化妆品、纺织、环境、新能源等领域发展潜力巨大^[12-13],其

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(20A180018, 21A180017, 22B210006); 国家大学生创新创业训练计划项目(202110482035X); 洛阳师范学院应用科学与技术研究基金项目(2018-YYJJ-003); 教育部产学研协同育人项目(202101228068)

作者简介: 吴孔阳,男,博士,讲师 E-mail: kywu2007@126.com ***通信作者:** 杨同香,女,博士,讲师 E-mail: txyamy@163.com

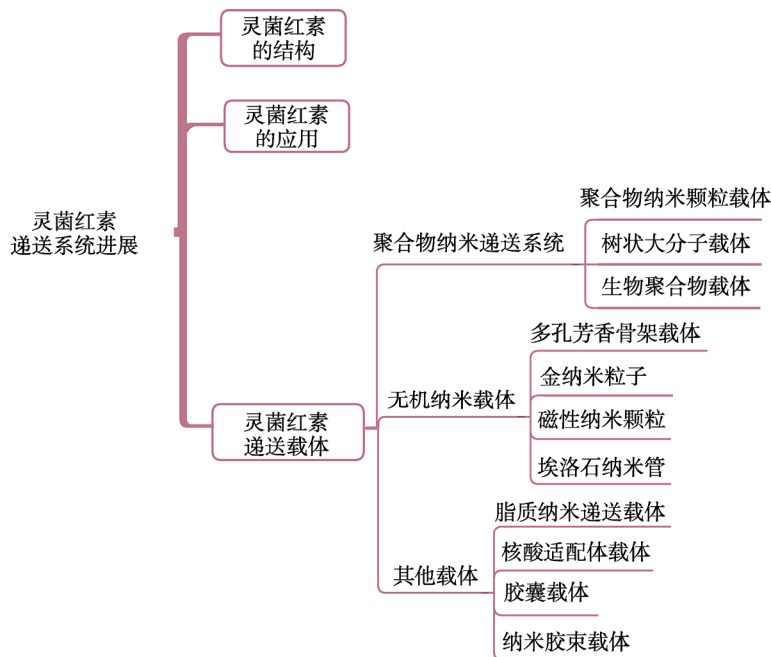


图1 灵菌红素递送系统研究进展速览图

Fig. 1 Quick overview of research progress on the delivery systems loading prodigiosin

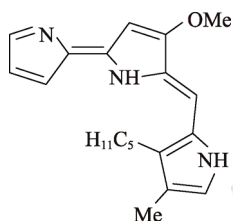


图2 灵菌红素化学结构图

Fig. 2 Chemical structure of prodigiosin

中在医学方面的作用最为突出,得益于 PG 具有良好的抗肿瘤及抗菌性等生理功能。PG 具有靶细胞特异性,即仅对特定肿瘤细胞具有作用,而对正常细胞没有作用,将 PG 应用于医疗行业对治疗肿瘤具有重要意义。有关 PG 抗肿瘤活性的实验研究丰富了人们的认识,研究人员在对 60 多个肿瘤细胞株进行 PG 的抗肿瘤活性实验时,发现 PG 对仅对少数几种人类肿瘤细胞具有细胞毒性,且这种细胞毒性是特异性靶向作用,可诱导肿瘤细胞凋亡^[14]。此外有研究表明 PG 比现有抗菌药物对某些细菌具有更强的抑制作用^[15]。Gondil 等^[16]报道了由嗜线虫沙雷氏菌 RL2 产生的 PG 对单核细胞增多性李斯特菌属、假单胞菌属、耶尔森菌属和志贺氏菌属等细菌均具有抗菌活性。而不同菌株产生的 PG 抑菌功能也存在差异。董婷等^[17]分离鉴定了一株黏质沙雷氏菌,该菌株所产 PG 对大肠杆菌、沙门氏菌均无拮抗作用,对金黄色葡萄球菌具有显著的抑制作用。

2 PG 递送系统

天然色素安全性高,其中很多具有医药价值和营养保健功能,已成为色素产品研究开发的热点,但其总体稳定性较差,极大地限制了天然色素的产品化开发与应用^[18-20]。其中微/纳米包封技术是一种提高天然色素稳定性较为有效的方法。目前,主要的包装技术有喷雾干燥、冷冻干燥、乳液、凝聚、脂质体、包结络合、纳米封装等技术^[21],而 PG 递送载体主要包括以下几类。

2.1 聚合物纳米递送系统运载 PG

聚合物纳米递送系统在改善 PG 的溶解性及药动学等方面都表现出了良好的应用前景。聚合物纳米递送系统具备生物降解性、易修饰性及环境刺激响应性等特性,根据其载体的种类大致分为聚合物纳米颗粒、树状大分子、基于生物聚合物的纳米载体以及聚合物胶束等。

2.1.1 聚合物纳米颗粒 聚合纳米颗粒(或者纳米微球)可以将药物活性成分包封到由聚合物材料形成的核心中,并将其吸附到粒子上。聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]是一种可降解有机高分子化合物,在体内可水解成 CO₂ 和 H₂O,其作为 PG 药物递送纳米载体颇具临床应用价值^[22-23]。研究人员已开发出一种新颖的聚合物,利用溶剂挥发法制备 PLGA-壳聚糖(chitosan, CS)-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)共聚物纳

米微球用于负载 PG 或紫杉醇(paclitaxel, PTX), 探讨其治疗乳腺癌效果^[24], 结果表明制备的 PG 纳米微球体外释放可抑制人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)活性。最近, Jusu 等^[25]选择 PLGA-PEG 包封 PG 和 PTX, 研究三阴性乳腺癌靶向药物治疗效果, 结果表明利用该方法制备的靶向载药微球能够显著提高术后小鼠的存活率。上述研究也表明聚合物纳米微球负载 PG 治疗乳腺癌方面潜力巨大。此外, 利用 PLGA、PEG 和聚己内酯聚合物可以制备负载 PG 的三维微孔载药支架^[26], 使用这种多孔载药支架可进行肿瘤局部给药, 以防止肿瘤局部复发和组织再生; 利用 PLGA、明胶、普兰尼克 F127 和 PG 共混制备复合纳米纤维可以增强细胞黏附和改善药物缓释特性潜力^[27]。

2.1.2 树状大分子 树状大分子化学结构精准, 包括小分子内核、多分枝形成的内部空腔及表面大量的官能团, 具有良好的亲水性、生物相容性及稳定性, 可用于负载多种纳米颗粒及进行功能化修饰, 且经过功能化修饰后的纳米颗粒可在体内实现较长时间的血液循环和较高的组织特异性^[28]。树状大分子目前已被用于药物释放研究, 然而只有少数树状大分子用于包封 PG。多聚赖氨酸树状高分子(poly-L-lysine, DGL)粒径在 2~12 nm, 作为小分子、大分子药物及基因药物等的递送载体备受关注。李丹^[29]以 PG 为模型药物、DGL 为递送载体, 通过油水乳化交联法制备靶向 PG 纳米药剂(DGL-PEG-CSA/PG NPs), 开展靶向治疗绒毛膜癌的研究, 结果发现纳米材料 DGL 及制备的 DGL-PEG-CSA/PG NPs 的平均粒径分别为(70.68±11.26)nm、(786.96±37.93)nm, DGL-PEG-CSA/PG NPs 包封率为(89.39±1.83)%, 载药量为(41.36±0.87)%, 该纳米药剂在 pH 7.4 时具有较好的缓释特性, 且可以很好地在血液中循环, 该研究还证实 DGL-PEG-CSA/PG NPs 相较于未包封的 PG 具有更好的抗绒癌效果。

2.1.3 基于生物聚合物的纳米载体 基于生物聚合物的纳米载体主要有蛋白质和多糖衍生的天然生物聚合物, 以及二者经修饰后产物。生物聚合物具有生物识别、生物相容性、生物降解性、无毒、易修饰和易加工成凝胶等特性。这类生物聚合物与聚二甲基硅氧烷凝胶包埋 PG 不同, 基于生物聚合物的纳米载体还可以克服非降解型高分子控释基质释放完毕后载体必须从活体中取出的缺

点。当药物释放完毕后, 其可以在体内进行降解, 最后排出体外或参与活体的新陈代谢^[30]。研究人员为了开发一种肿瘤靶向药物传递载体系统, 通过交联法制备壳聚糖微球^[31]、壳聚糖季铵盐^[32]或者糖蛋白硫酸软骨素 A/羧甲基壳聚糖纳米粒^[33]负载 PG。研究人员以 3 种水溶性良好的壳聚糖衍生物为载体, PG 为模型药物, 利用聚电解质复合法制备 3 种 PG 纳米粒 PG/CSA-N-2-HACC/CMC-NPs、PG/N-2-HACC/CMC-NPs、PG/SCR-N-2-HACC/CMC-NPs, 探究其生物安全性、体外释药性及动物体内药效, 研究结果与纳米 DGL 负载 PG 相似^[34]。这表明基于上述生物聚合物的纳米载体包封 PG 对绒毛膜癌细胞系有很强的杀伤作用, 而对正常细胞人肾上皮细胞系不良反应极小, 可为绒癌的靶向治疗提供新的思路。

2.2 无机纳米载体运载 PG

有学者认为一些多孔芳香骨架材料或者软金属氧酸盐负载 PG 可用于靶向给药^[35], 而近年来研究更偏重于一些无机纳米材料, 比如金纳米颗粒、磁性纳米颗粒等。金纳米颗粒具有表面等离子体共振和结构多样性, 可通过非共价相互作用来装载药物, 目前报道较多的是 PG 金纳米粒用于乳腺癌的治疗研究^[36]。Nikodinovic-Runic 等^[37]通过偶联法制备 PG 金纳米粒子, 对黑素瘤(A375)、肺癌(A549)、乳腺癌(MCF-7)和结肠癌(HCT-116)细胞具有杀伤活性, 可诱导细胞凋亡。金纳米粒可以克服 PG 损失, 在 pH 3.8~7.4 时表现出较高的稳定性, 且活性不受时间影响, 而未偶联的 PG 会随着时间的推移而失去活性, 并随着 pH 值的变化而改变其生物物理特性。与偶联法制备金纳米粒不同的是, 研究人员发现还可以通过黏质沙雷氏菌制备金纳米颗粒, 而且在 pH 4 条件下, 合成的金纳米颗粒大小在 40~60 nm, 符合其在医学上的使用要求^[38]。也有研究人员以磁性纳米颗粒(Fe_3O_4)、羧甲基壳聚糖(CS)和 β -环糊精(β -CD)为载体材料^[39], 以 PG 为原料构建靶向侵袭性肿瘤细胞模型抗肿瘤药物, 就 PG 包封率而言, β -CD-MNPs 约为 81%, CS-MNPs 为 92%, 且药物负载能力分别为 56.17 和 59.17 $\text{mg} \cdot (100 \text{ mg})^{-1}$, 纳米载体在水解酶作用 1 h 后, 药物的释放率分别为 58.1%和 44.6%。上述研究结果表明, 与 β -CD-MNPs 相比, CS-MNPs 具有更高的效力和更强的靶向性以及对肿瘤细胞的不良反应更强。Albrakati 等^[40]研究了 PG 纳米硒

复合颗粒(PDGs-SeNPs)治疗慢性轻度不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)引起的大鼠抑郁样症的效果,通过真空冷冻干燥技术制备的 PDGs-SeNPs 粒径为 120~150 nm,结果表明 PDGs-SeNPs 对 CUMS 引起的类似抑郁行为具有神经保护作用,同时具有良好的抗氧化、抗炎作用,有望成为抗抑郁药物的候选药物。此外, Guryanov 等^[41]报道了利用埃洛石纳米管负载 PG 对恶性和非恶性细胞生存能力的影响,研究发现埃洛石纳米管可以成功吸附 PG, PG 被包封后可以在细胞质中释放,而在细胞外没有释放。体外试验表明,埃洛石纳米管负载的 PG 具有抑制人结肠腺癌上皮细胞(Caco-2)和人结肠癌细胞(HCT116)的增殖活性,进而改变细胞形态和 F-肌动蛋白结构。此外彗星试验观察到相应的 DNA 碎片,这些表明埃洛石纳米管负载的 PG 治疗效果好。通过比较埃洛石纳米管负载 PG 对恶性肿瘤细胞(Caco-2、HCT116)和非恶性细胞(MSC、HSF)的影响,表明了该 PG 纳米制剂具有选择性细胞毒作用和基因毒性活性,研究人员推测,由于该 PG 纳米制剂具有较高的生物利用度以及能够延长 PG 在细胞内释放时间,该 PG 纳米制剂可能对活体组织治疗有显著的优势。

2.3 其他

PG 递送系统还包括脂质纳米递送、核酸适配体、胶囊和纳米胶束等^[42-44]。尽管目前这些 PG 递送系统的研究还相对很少,但它们的应用也丰富了 PG 递送体系。脂质纳米递送系统具有延长药物活性成分在体内的滞留时间、增强靶向性、增加溶解度等优点。脂质体是由脂质双分子层构成的一种微型囊泡,其结构与生物膜相似。脂质体能运载不同极性的药物抗肿瘤活性成分,可改善 PG 溶解性和稳定性。微/纳米胶囊通常由特殊的芯材物质制备而成具有核-壳结构的小颗粒。Namazkar 等^[45]以卡拉胶和麦芽糊精作为包埋剂,通过喷雾干燥法将 PG 包埋,制成可溶于水的 PG 微胶囊,使其能够成为一种有效的着色剂。另外酪蛋白作为牛奶蛋白质的主要组成部分,由于其功能和结构的多样性,作为一种独特的纳米载体,同样具有广阔的应用前景^[46]。Aboras 等^[47]开展了对健康大鼠静脉注射新型环保酪蛋白纳米给药系统负载阿奇霉素和 PG 评价研究,结果表明所构建的纳米递送系统可成功地将阿奇霉素和 PG 负载。有研究

报道了一种酪蛋白酸钠(sodium caseinate, NaCAS)纳米胶束,通过自组装机制包封阿奇霉素与 PG,包封率均>88%。与亲水性阿奇霉素相比,NaCAS 更能增强亲脂性化合物 PG 的溶解,这是因为 NaCAS 能将亲脂性化合物包裹在胶束的亲脂核中,从而增强其在水介质中的溶解度^[48],而针对含 PG 的 NaCAS 纳米胶束制剂对阿奇霉素药动学特性的影响有待研究^[47]。

3 展望

自 PG 结构被鉴定已有 60 年历史,PG 生物学功能活性也得到了普遍证实,因其可给人体带来诸多健康效益而被广泛研究。作为一种脂溶性化合物,为了提高 PG 功能性,将 PG 进行偶联或包埋在各种微/纳米载体中,目前虽然已有多种包埋方法将其成功包埋,并达到了一定效果,但都处于理论试验阶段,并且多选择体外试验或动物试验,后期临床试验研究相对较少,能否真正达到理想的效果还有待进一步验证。目前现有的包埋技术虽然在某方面提高了 PG 的功能性,但是也存在一定的弊端,例如 β -环糊精的水溶性不理想,一些纳米颗粒的包埋率较低并且成本较高等。对现有的运载体技术进行改进,优化工艺,开发新型的包埋技术,真正实现 PG 的高效利用是未来研究的重点方向。此外,为更好实现 PG 靶向给药,今后仍需要开发一些新颖 PG 递送载体,比如核酸适配体、聚合物胶束、新型多功能纳米递送系统等,以更好地促进细胞内 PG 积累和抗肿瘤作用。

REFERENCES

- [1] SAKAI-KAWADA F E, IP C G, HAGIWARA K A, et al. Biosynthesis and bioactivity of prodiginine analogs in marine bacteria, *Pseudoalteromonas*: A mini review[J]. Front Microbiol, 2019(10): 1715.
- [2] SUDHAKAR C, SHOBANA C, SELVANKUMAR T, et al. Prodigiosin production from *Serratia marcescens* strain CSK and their antioxidant, antibacterial, cytotoxic effect and in silico study of caspase-3 apoptotic protein[J/OL]. Biotech Appl Biochem, (2021-09-28). <http://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bab.2261>.
- [3] JOHN C J, BIBISHNA A V, MALLIKARJUNASWAMY G E. Antimycotic effects of a prodiginosin producing *Serratia marcescens* rhizobacteria[J]. Rhizosphere, 2021(18): 100336.
- [4] HU W, ZHENG R K, LIAO Y H, et al. Evaluating the biological potential of prodiginosin from *Serratia marcescens* KH-001 against Asian *Citrus psyllid*[J]. J Econ Entomol, 2021, 114(3): 1219-1225.
- [5] GOHIL N, BHATTACHARJEE G, SINGH V. Synergistic

- bactericidal profiling of prodigiosin extracted from *Serratia marcescens* in combination with antibiotics against pathogenic bacteria[J]. Microb Pathog, 2020(149): 104508.
- [6] AKIN-OSANAIYE B C, ARUWA I N, OLOBAYOTAN I W. Isolation of *Serratia marcescens* from the soil and *in vitro* prodigiosin production as source of antibiotic, active against oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. South Asian J Res Microbiol, 2019: 1-9.
 - [7] WANG S L, NGUYEN V B, DOAN C T, et al. Production and potential applications of bioconversion of chitin and protein-containing fishery byproducts into prodigiosin: A review[J]. Molecules, 2020, 25(12): 2744.
 - [8] RAPOPORT H, HOLDEN K G. The synthesis of prodigiosin[J]. J Am Chem Soc, 1962, 84(4): 635-642.
 - [9] WANG C, XU Y J, HUANG X L, et al. Pyrrole alkaloids from the deep-sea sediment-derived *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4112[J]. Chin J Mar Drugs(中国海洋药物), 2016, 35(1): 1-9.
 - [10] FÜRSTNER A. Chemistry and biology of roseophilin and the prodigiosin alkaloids: A survey of the last 2500 years[J]. Angew Chem Int Ed, 2003, 42(31): 3582-3603.
 - [11] RAMESH C, VINITHKUMAR N V, KIRUBAGARAN R, et al. Applications of prodigiosin extracted from marine red pigmented bacteria *Zooshikella* sp. and actinomycete *Streptomyces* sp[J]. Microorganisms, 2020, 8(4): 556.
 - [12] REN Y F, GONG J X, FU R R, et al. Dyeing and antibacterial properties of cotton dyed with prodigiosins nanomicelles produced by microbial fermentation[J]. Dyes Pigments, 2017(138): 147-153.
 - [13] YOU Z Y, ZHANG S P, LIU X X, et al. Insights into the anti-infective properties of prodiginines[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(7): 2873-2887.
 - [14] REGOURD J, ALI A A S, THOMPSON A. Synthesis and anti-cancer activity of C-ring-functionalized prodigiosin analogues[J]. J Med Chem, 2007, 50(7): 1528-1536.
 - [15] SURYAWANSHI R K, PATIL C D, BORASE H P, et al. Studies on production and biological potential of prodigiosin by *Serratia marcescens*[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2014, 173(5): 1209-1221.
 - [16] GONDIL V S, ASIF M, BHALLA T C. Optimization of physicochemical parameters influencing the production of prodigiosin from *Serratia nematodiphila* RL2 and exploring its antibacterial activity[J]. 3 Biotech, 2017, 7(5): 338.
 - [17] DONG T, JING B, LI W, et al. Isolation, identification and antibacterial activities of *Serratia marcescens* producing rosy pigment[J]. Acta Agric Zhejiangensis(浙江农业学报), 2016, 28(2): 252-258.
 - [18] SHARMA A, DHIMAN A K, ATTRI S. Encapsulation of extracted carotenoids of *Cucurbita maxima* through lyophilization[J]. Pigment Resin Technol, 2021, 50(6): 523-532.
 - [19] LIU H, ZHANG Y, ZHANG J B, et al. Utilization of protein nanoparticles to improve the dispersibility, stability, and functionality of a natural pigment: Norbixin[J]. Food Hydrocoll, 2022(124): 107329.
 - [20] TAWIAH B, ASINYO B K, FRIMPONG C, et al. An overview of the science and art of encapsulated pigments: Preparation, performance and application[J]. Color Technol, 2022, 138(3): 224-247.
 - [21] GHOSH S, SARKAR T, DAS A, et al. Micro and nanoencapsulation of natural colors: A holistic view[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2021, 193(11): 3787-3811.
 - [22] LI C W, AN Q, CHEN C, et al. Preparation of PLGA/MXene nanofiber film and the influencing factors of its photothermal properties[J]. J Text Sci Eng(纺织科学与工程学报), 2022, 39(1): 64-67, 84.
 - [23] DANYUO Y, E OBERAIFO O, OBAYEMI J D, et al. Extended pulsated drug release from PLGA-based minirods[J]. J Mater Sci Mater Med, 2017, 28(4): 61.
 - [24] JUSU S M, OBAYEMI J D, SALIFU A A, et al. PLGA-CS-PEG microparticles for controlled drug delivery in the treatment of triple negative breast cancer cells[J]. Appl Sci, 2021, 11(15): 7112.
 - [25] JUSU S M, OBAYEMI J D, SALIFU A A, et al. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: *in vitro* and *in vivo* study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14188.
 - [26] OBAYEMI J D, JUSU S M, SALIFU A A, et al. Degradable porous drug-loaded polymer scaffolds for localized cancer drug delivery and breast cell/tissue growth[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020(112): 110794.
 - [27] AKPAN U M, PELLEGRINI M, OBAYEMI J D, et al. Prodigiosin-loaded electrospun nanofibers scaffold for localized treatment of triple negative breast cancer[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020(114): 110976.
 - [28] ZHAO P P, YANG J X, SHI J H, et al. Construction and application of dendrimer-based SPECT imaging agent[J]. Prog Chem(化学进展), 2021, 33(3): 394-405.
 - [29] 李丹. 靶向治疗绒癌内生菌灵菌红素多聚赖氨酸树状高分子纳米药剂的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2017.
 - [30] LI Y. Studies on micro-/ nano-structured drug controlled release systems based on biodegradable polymers: Preparation, characterization and *in vitro/in vivo* evaluation[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2005.
 - [31] DOZIE-NWACHUKWU S O, DANYUO Y, OBAYEMI J D, et al. Extraction and encapsulation of prodigiosin in chitosan microspheres for targeted drug delivery[J]. Mater Sci Eng C, 2017(71): 268-278.
 - [32] ZHAO K, CHENG G G, ZHANG B Z, et al. Targeting delivery of partial VAR2CSA peptide guided N-2-hydroxypropyl trimethyl ammonium chloride chitosan nanoparticles for multiple cancer types[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020(106): 110171.
 - [33] ZHAO K, LI D, CHENG G G, et al. Targeted delivery of prodigiosin to choriocarcinoma by peptide-guided dendrigraft poly-L-lysines nanoparticles[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5458.
 - [34] 程国钢. 靶向灵菌红素壳聚糖季铵盐纳米粒的抗绒癌效果[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2016.
 - [35] CHATTERJEE S, NATH D, DHAR R, et al. Use of prodigiosin for targeted drug delivery[J]. Acta Cryst Sect A, 2017, 73(a2): C176.
 - [36] DOZIE-NWACHUKWU S O, OBAYEMI J D, DANYUO Y, et al. A comparative study of the adhesion of biosynthesized

- gold and conjugated gold/prodigiosin nanoparticles to triple negative breast cancer cells[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2017, 28(9): 143.
- [37] NIKODINOVIC-RUNIC J, MOJIC M, KANG Y J, et al. Undecylprodigiosin conjugated monodisperse gold nanoparticles efficiently cause apoptosis in colon cancer cells *in vitro*[J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(21): 3271-3281.
- [38] DOZIE-NWACHUKWU S O, OBAYEMI J D, DANYUO Y T, et al. Biosynthesis of gold nanoparticles and gold/prodigiosin nanoparticles with *Serratia marcescens* bacteria[J]. *Waste Biomass Valorization*, 2017, 8(6): 2045-2059.
- [39] RASTEGARI B, KARBALAEI-HEIDARI H R, ZEINALI S, et al. The enzyme-sensitive release of prodigiosin grafted β -cyclodextrin and chitosan magnetic nanoparticles as an anticancer drug delivery system: Synthesis, characterization and cytotoxicity studies[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017(158): 589-601.
- [40] ALBRAKATI A, ALSHARIF K F, AL OMAIRI N E, et al. Neuroprotective efficiency of prodigiosins conjugated with selenium nanoparticles in rats exposed to chronic unpredictable mild stress is mediated through antioxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and neuromodulatory activities[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021(16): 8447-8464.
- [41] GURYANOV I, NAUMENKO E, AKHATOVA F, et al. Selective cytotoxic activity of prodigiosin@halloysite nanoformulation[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020(8): 424.
- [42] AYATOLLAHI M, AYATOLLAHI G, RASHIDI M, et al. Prodigiosin-conjugated aptamer for attachment to the surface of brain cancer cells mediated by glutamate receptor[J]. *Colloid Interface Sci Commun*, 2018(24): 45-48.
- [43] RASHIDI M, JEBALI A. Liposomal prodigiosin and plasmid encoding serial GCA nucleotides reduce inflammation in microglial and astrocyte cells by ATM/ATR signaling[J]. *J Neuroimmunol*, 2019(326): 75-78.
- [44] HERNANDO E, CAPURRO V, COSSU C, et al. Small molecule anionophores promote transmembrane anion permeation matching CFTR activity[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2608.
- [45] NAMAZKAR S, AHMAD W A. Spray-dried prodigiosin from *Serratia marcescens* as A colorant[J]. *Biosci, Biotechnol Res Asia*, 2013, 10(1): 69-76.
- [46] AGWA M M, ELESSAWY F M, HUSSEIN A, et al. Development and validation of a robust analytical method to quantify both etoposide and prodigiosin in polymeric nanoparticles by reverse-phase high-performance liquid chromatography[J]. *Anal Methods*, 2018, 10(19): 2272-2280.
- [47] ABORAS S I, KORANY M A, ABDINE H H, et al. HPLC with fluorescence detection for the bioanalysis and pharmacokinetic study of doxorubicin and prodigiosin loaded on eco-friendly casein nanomicelles in rat plasma[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021(1187): 123043.
- [48] MALEKHOSSEINI P, ALAMI M, KHOMEIRI M, et al. Development of casein-based nanoencapsulation systems for delivery of epigallocatechin gallate and folic acid[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(2): 519-527.

收稿日期: 2022-02-18

(本文责编: 沈倩)