

- [58] TIAN B F. Experiment to study the effect of colchicine on rat C6 glioma cells *in vitro* and *in vivo* [D]. Kunming: Kunming Medical College, 2009.
- [59] KONO K, TAKAHASHI J A, UEBA T, et al. Effects of combination chemotherapy with biscoclaurine-derived alkaloid (Cepharanthine) and nimustine hydrochloride on malignant glioma cell lines [J]. *J Neurooncol*, 2002, (56): 101-108.
- [60] ZHANG S J, QI J P, CHENG B L, et al. The effects of matrine in apoptosis of C6 glioma cells and TRADD expression [J]. *Prog Mod Biomed*(现代生物医学进展), 2008, 8(4): 643-645.
- [61] ZHANG S J, WANG X H, CHENG B L. Matrine induces apoptosis of glioma cell C6 and the possible mechanism [J]. *Chin J Cancer Biother*(中国肿瘤生物治疗杂志), 2008, 15(5): 451-457.
- [62] GERHARDT D, HORN A P, GAELZER M M, et al. Boldine: a potential new antiproliferative drug against glioma cell lines [J]. *Invest New Drugs*, 2009, 27(6): 517-525.
- [63] LIN T H, KUO H C, CHOU F P, et al. Berberine enhances inhibition of glioma tumor cell migration and invasiveness mediated by arsenic trioxide [J]. *BMC Cancer*, 2008(8): 58. Doi: 10.1186/1471-2407-8-58.
- [64] QI L, JIN H, LI Y Q, et al. Effect of schisandrin on expression of vascular endothelial growth factor in glioma SHG -44 cells and its inhibitory effect on cell growth. [J]. *J Jilin Univ*(吉林大学学报), 2013, 39 (1): 1-4.
- [65] QIAO S L, MURAKAMI K K, ZHAO Q H, et al. Mimosine-induced apoptosis in C6 glioma cells requires the release of mitochondria-derived reactive oxygen species and p38, JNK activation [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(2): 417-427.
- [66] HUANG T Y, CHANG W C, WANG M Y, et al. Effect of sulforaphane on growth inhibition in human brain malignant glioma GBM 8401 cells by means of mitochondrial and MEK/ERK-mediated apoptosis pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(3): 247-259.
- [67] CUI L, LIN W H, JIANG H Y, et al. Antigliomatin inhibitory effect on rat glioma and the impact of neural cell adhesion molecule [J]. *J Apopl Nerv Dis*(中风与神经疾病杂志), 2005, 22 (22): 128-130.
- [68] LIN W H, MA D H, CUI L, et al. Effect of antigliomatin on expression of connexin 43 in rat glioma [J]. *J Jilin Univ*(吉林大学学报), 2008, 34(3): 381-384.
- [69] CUI L, LIN W H, YANG Y, et al. Inhibitory effect of antigliomatin on expression of VEGF in rat C6 brain glioma cells [J]. *J Jilin Univ*(吉林大学学报), 2007, 33(6): 989-991.
- [70] XIE X N, MA D H, LIN W H, et al. Study the effect of Antigliomatin on protein of p16 in C6 glioma cells *in vitro* [J]. *J Apopl Nerv Dis*(中风与神经疾病杂志), 2005, 22(6): 515-516.

收稿日期: 2013-06-18

冬凌草甲素靶向给药系统研究进展

徐懋琳, 许雅妮, 叶琳, 孙晓译* (浙江大学城市学院医学院, 杭州 310015)

摘要: 目的 介绍冬凌草甲素靶向制剂的研究现状。方法 综述近年来国内外相关研究, 介绍靶向制剂靶向原理和特性、药动药效学研究进展, 并对其可行性和前景进行分析。结果 冬凌草甲素靶向制剂不仅可以提高冬凌草甲素的溶解度, 而且提高了靶部位药物浓度, 增强抗肿瘤效果、降低不良反应。结论 开发更高靶向效率、安全、经济、多类型的给药系统是未来冬凌草甲素靶向制剂的研究焦点。

关键词: 冬凌草甲素; 靶向; 抗肿瘤

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)08-1031-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.032

Advances in Oridonin Targeted Drug Delivery System

XU Maolin, XU Yani, YE Lin, SUN Xiaoyi* (*Medical College, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the progress on the research in oridonin targeted delivery. **METHODS** The researches of both domestic and abroad were reviewed in recent years. The targeting principal, efficiency, pharmacokinetics as well as pharmacodynamics were summarized. Its feasibility and prospect in drug delivery system was analyzed. **RESULTS** Oridonin targeted drug delivery system not only improves the solubility of oridonin, but also accumulates the drug at targeted sites, increases the anti-tumor activity and decreases toxicity. **CONCLUSION** The future research will focus on the

基金项目: 浙江省卫生厅科研基金(2012KYA067); 浙江省自然科学基金(LQ12H30004)

作者简介: 徐懋琳, 女 Tel: 18768109285

E-mail: 502019070@qq.com

*通信作者: 孙晓译, 女, 博士, 讲师

Tel: (0571)88284325

E-mail: sunxiaoyi@zucc.edu.cn

冬凌草甲素来源于唇形科(Labiatae)香茶属(*Isodon*)植物冬凌草,于20世纪70年代由中国学者从植物中首次分离得到。它是一种以贝壳杉烯为骨架的四环二萜类化合物,为冬凌草中主要的抗肿瘤活性成分。体内外研究表明,冬凌草甲素对多种肿瘤如肝癌、食道癌、胃癌、大肠癌、白血病、肺腺癌、宫颈癌、黑色素瘤等均有明显抑制作用^[1-4],是一个极具开发前景的天然药物。

冬凌草甲素为白色棱柱状结晶,几乎不溶于水,油溶性差,加之其味苦、口服生物利用度低、水溶液不稳定,大大限制了临床应用^[5]。商品“癌得宁”为注射剂,主要采用非水溶剂和表面活性剂提高溶解度^[6],长期静脉注射可能引起血管炎、带来疼痛,目前已退出市场。而利用新型给药系统如:纳米粒、脂质体、微乳、胶束、包合物等可有效提高溶解度、保护药物、掩盖口味、达到缓控释等目的。在此基础上,近年来人们逐渐将焦点集中到冬凌草甲素靶向制剂的研究上,从而改变药物的体内分布和药动学行为,提高靶区浓度,减小不良反应。笔者针对近年来冬凌草甲素新型靶向制剂的研究进行综述。

1 纳米粒

1.1 聚合物纳米粒

生物可降解聚合物可将药物分子包裹起来,达到增溶、缓释、保护药物活性的目的。使用聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)^[7]和聚己内酯-聚环氧乙烷-聚己内酯共聚物(PCL-PEO-PCL)^[8]制备的冬凌草甲素纳米粒由于其良好的缓释作用延长了静脉给药后冬凌草甲素的血液循环时间,通过被动靶向效应增加了药物在肝、肺和脾脏中的积聚,降低心脏和肾脏中的浓度。有效抑制H22肿瘤体积增长,延长荷瘤小鼠的生存时间。对PLGA表面进行靶向修饰,可进一步提高瘤内药物浓度。RGD肽是一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp)的短肽,可作为肿瘤细胞或者新生血管特异表达的整合素和其配体相互作用的识别位点,增加药物的肿瘤主动靶向特性,达到更有效、精确和安全的治疗^[9-10]。目前有不少研究将RGD引入纳米系统,如量子点^[11]、胶束^[12]、脂质体^[13]、纳米粒^[14]等均获得了良好的显影示踪和抗

肿瘤效果。冬凌草甲素PLGA纳米粒经RGD修饰后,AUC较溶液增加1倍,MRT提高3倍,瘤内药物浓度较普通纳米粒显著提高。延缓了H22肿瘤的生长,肿瘤抑制率为溶液剂的3倍,延长了小鼠存活时间^[15]。说明冬凌草甲素纳米载体的多肽修饰在提高肿瘤靶向性能方面的有效性。

由于冬凌草甲素在肝癌治疗方面的突出潜力^[16],研究者们希望通过主动靶向修饰进一步增加冬凌草甲素的肝靶向效率。 β -半乳糖残基可被肝实质细胞表面广泛表达的去唾液酸糖蛋白受体特异性识别^[17],将乳糖结合到载体表面后,可利用受体-配体生物学识别达到肝脏靶向的目的。白蛋白纳米粒在抗肿瘤纳米载体中显示出极大的应用前景,已有紫杉醇白蛋白纳米粒于2005年上市,成功克服了紫杉醇溶液剂中表面活性剂带来的用药风险,具有良好的抗肿瘤活性。白蛋白分子本身可促进血浆蛋白结合与非结合成分的内皮转胞吞作用,并可以提供羧基及氨基用于功能修饰。Li等^[18]利用这一特性,将牛血清白蛋白(BSA)分子上的氨基与乳糖酸通过酰胺化反应连接起来,合成得到乳糖化BSA,乳糖修饰率可达11~91 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ BSA。克服了通过氰基硼氢化钠还原胺化法将乳糖和BSA赖氨酸残基接合法毒性大、价格高的缺点。然后以乳糖化BSA为纳米粒骨架,制备了载有冬凌草甲素的肝靶向纳米粒,包封率70%,粒径约150 nm,Zeta电位-30 mV,48 h可缓慢释放40%药物,良好的物理化学性质为渗透滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)及肝实质主动靶向功能的实现提供了可能。

除此之外,壳聚糖也被选择用于制备冬凌草甲素肝靶向纳米粒。作为一种天然聚阳离子多糖,壳聚糖对细胞具有高吸附性和生物可降解性。由于其具有高反应活性的氨基,易于修饰,目前以壳聚糖纳米粒为药物靶向载体的研究甚为活跃^[19-20],Zheng等^[21]使用乳糖化的壳聚糖制备包裹有冬凌草甲素的纳米粒,并进行了体内外评价。结果显示壳聚糖乳糖取代度39%,靶向纳米粒具12 h缓释效果。体内分布数据表明靶向纳米粒可有效增加肝脏药物浓度,AUC为溶液剂6.4倍;同时降低冬凌草甲素在心、肾及肺中的积累。药动学参

数血浆 AUC、MRT、 $t_{1/2}$ 证实乳糖化壳聚糖纳米粒可延长药物的体内滞留能力、提高生物利用度。

1.2 脂质纳米粒子

1.2.1 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是指以生理相容的高熔点脂质为材料制成的纳米粒,被称为第 1 代脂质纳米粒子。常用的固体脂质有饱和脂肪酸甘油酯、硬脂酸、山嵛甘油酯癸酸、棕榈酸、甾体、胆固醇等。SLN 具有物理稳定性高、药物泄露少、缓释靶向、可灭菌、低毒性、易于规模生产等优点,特别适合于亲脂性药物的传递,是极有发展前途的新型给药系统。未经修饰的 SLN 被动靶向内皮网状系统(reticulo-endothelial system, RES),以硬脂酸为主要载体的冬凌草甲素 SLN 体内组织分布及药动学特性^[22-23]表明,冬凌草甲素溶液剂在各组织内广泛分布,而 SLN 可提高其肝脾的分布特异性和靶向性,降低药物在心、肾等器官中的分布。药动学参数 MRT 与 AUC 增大约 2 倍,SLN 依赖缓释作用,延长药物的体内循环和作用时间,提高生物利用度。

1.2.2 纳米结构脂质载体 2000 年以后在 SLN 的基础上出现了纳米结构脂质载体(nanostructure lipid carriers, NLC)为第 2 代脂质纳米粒子。SLC 内部以一定比例的液态油或混合脂质替代了 SLN 的固体脂质,可进一步提高载药量和稳定性。由硬脂酸甘油酯和辛酸/癸酸甘油三酯构成的 NLC 通过增加辛酸/癸酸甘油三酯比例促进了冬凌草甲素低结晶性结构的形成,提高了药物的包封率和载药量,体外呈双相释放,缓释效果良好^[24]。与 SLN 类似,该脂质载体在小鼠肝脏富集,AUC 和 $t_{1/2}$ 较溶液剂有显著升高^[25]。

减少或避免 RES 系统对纳米粒的识别及随后的结合、吞噬,可利用增强 EPR 效应,增大颗粒透过肿瘤新生血管的几率,从而增加药物在肿瘤组织内的积聚^[26]。通过提高纳米粒表面亲水性、增加空间位阻、降低 Zeta 电位可达到长循环目的。常用的修饰材料有聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、乙二胺衍生物和多糖等,其中又以 PEG 修饰技术最为成熟^[27]。由硬脂酸甘油酯、中链甘油三酯和 PEG2000-硬脂酸为骨架制备的冬凌草甲素长循环 NLC 粒径较未修饰前有所增大(由 265 nm 增加到 320 nm),Zeta 电位下降(由 -21 mV 变为 -6.8 mV),

对包封率和释放速度无显著影响(约 70%)。静注后长循环脂质载体增加了冬凌草甲素体内平均滞留时间和生物利用度,AUC 与 MRT 约为普通 NLC 的 2 倍,证明了冬凌草甲素脂质纳米粒子长循环修饰的可行性^[28]。

2 脂质体

由磷脂双分子层组成的脂质体可包裹水溶性及脂溶性 2 种类型的药物,进入体内主要被 RES 吞噬,并改变被包封药物的体内分布,使药物主要在肝、脾、肺和骨髓等组织器官中积蓄,从而提高治疗指数、减少药物的治疗剂量和降低药物毒性,具有长效、保护被包封药物、细胞和组织亲和性高等特点,是目前研究相当热门的一类靶向给药系统。对普通脂质体的改造,如长循环脂质体、pH 敏感脂质体、温敏脂质体、磁性脂质体、免疫脂质体、膜融合脂质体等可通过被动靶向、主动靶向或物理化学靶向原理达到不同的靶向目的。

Wang 等^[29]用薄膜分散法制备的冬凌草甲素长循环脂质体由 DSPE-PEG2000 进行表面修饰,提高了小鼠血药浓度和循环时间,减少 RES 对脂质体的摄取,并降低心脏中药物累积。同时,药效学结果证实长循环脂质体可有效抑制 H₂₂ 肿瘤生长,提示长循环脂质体在冬凌草甲素被动靶向给药系统中的应用前景。为解决长循环脂质体长期存放过程中的物理及化学稳定性问题,有研究将其制备成冻干脂质体,并用乙醇注入法提高了脂质体载药量($1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 提升至 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[30]。体内药动学结果显示冻干脂质体与未冻干脂质体长循环效果无显著差异,可有效延长冬凌草的血药滞留时间,维持较高的血药浓度。

主动靶向脂质体方面,Guo 等^[31]将合成的 *N*-十八烷基-4-(半乳糖基)-2,3,5,6-四羟基己酰胺混入普通脂质体中,制备得到肝脏靶向的半乳糖表面修饰脂质体。静脉注射后冬凌草甲素符合二室模型,肝靶向脂质体大幅降低了药物在脾脏中的浓集,增大了血浆中滞留时间和 AUC。靶器官中 k_{10} 较溶液剂和普通脂质体显著减小, $C_{\max}$ 增大。AUC_{0-t} 分别为溶液剂和非靶向制剂的 4.3 倍和 1.8 倍;MRT_{0-t} 约为溶液剂的 2.6 倍、普通脂质体 1.3 倍。肝脏靶向效率为 61.18%,高于非靶向脂质体的 44.06%,在治疗慢性肝病方面具有良好的应用前景。

3 胶束

3.1 长循环胶束

具有表面活性的两亲分子在水溶液中形成的疏水基团朝内、亲水基团朝外的分子缔合体称为胶束。通常低分子表面活性剂的胶束临界胶团浓度较高,稳定性弱,在体内被大量体液稀释后容易破裂。为改善冬凌草甲素胆盐/磷脂混合纳米胶束^[32]的体内稳定性、延长循环时间,何晴等^[33]将 DSPE-PEG 2000 引入胆盐/磷脂胶束,临界胶团浓度降低 1~3 个数量级,大鼠体内半衰期增加 12 倍, AUC 约为普通混合胶束的 6 倍。与低分子胶束相比,聚合物胶束稳定性高,作为药物载体更受关注。它可以提高药物溶解度、延缓释放,在实现靶向给药方面,聚合物亲水链段能保护胶束躲过 RES 系统的识别和捕获,延长血液循环时间;极小的粒径(10~100 nm)能实现对肿瘤的被动靶向。如:胆固醇甲酰-壳聚糖共聚物胶束可有效包裹冬凌草甲素、缓慢释放药物、增加 HeLa 细胞内药物摄取、减慢细胞消除速率,从而增加冬凌草甲素的体外抗肿瘤活性^[34]。利用 PEG 亲水链和其余可生物降解疏水性聚合物嵌段而成的聚乙二醇甲醚-聚乳酸嵌段共聚物胶束^[35]和单甲氧聚乙二醇-聚己内酯(MPEG-PCL)胶束^[36]可解决冬凌草甲素溶解度问题,前者的大鼠体内药动学行为显示胶束具有明显的缓释效应, $t_{1/2}$ 和 AUC 显著增加。

3.2 pH 敏感胶束

设计 pH 响应性两亲聚合物可用于构建 pH 敏感胶束,利用肿瘤部位偏酸生理环境的特点,使药物定点释放。嵌段共聚物壳聚糖-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(CS-g-PNIPAm)由 pH 敏感段疏水性聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)和可生物降解亲水段壳聚糖构成^[37],在水溶液中可自发形成粒径 100 nm 左右的胶束,负载冬凌草甲素后可在 pH 5.0~7.0 的偏酸环境中快速释放药物,具备较中性环境下更高的抗肿瘤活性。

3.3 主动靶向胶束

尽管上述 pH 敏感胶束可选择性在肿瘤部位释放药物,但通过 EPR 效应到达靶点的胶束数量仍然不足。为获得更高的肝脏靶向效率,Duan 等^[38]对上述胶束进行了后续的半乳糖修饰。该胶束通过唾液酸糖蛋白受体介导的内吞,大幅增加了 HepG2 细胞对冬凌草甲素的摄取,并且保留了其 pH 应答特性,提高了抗肿瘤活性,预示其作为肝

肿瘤主动靶向给药系统的良好前景。

4 纳米混悬液

纳米混悬液是 20 世纪 90 年代发展起来的可解决难溶性药物溶解度和生物利用度低的新纳米给药系统。它不借助任何载体,只在少量稳定剂的作用下将纯药物以纳米晶体的形式高度分散在介质中形成胶体分散系统,避免了一般给药系统可能存在的载药量问题,通常粒径为 100~1 000 nm^[39]。山东大学张典瑞课题组针对以卵磷脂、普朗尼克 F68 为稳定剂的冬凌草甲素纳米混悬液开展了一系列研究工作。发现混悬液对不同细胞株如 K562^[40]、PANC-1^[41]、SMMC-7721^[42]和 PC-3^[43]的体外抗肿瘤效果及细胞凋亡诱导能力均较溶液有显著提高。药动学和组织分布研究表明,大粒径纳米混悬液(约 900 nm)可显著改变冬凌草甲素的药动参数和体内分布。家兔静脉注射冬凌草甲素后符合二室模型,上述纳米混悬液 AUC 为溶液的 2 倍, MRT 提高 6 倍, $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 均有显著增加。RES 系统对其有较高的摄取,药物在肝、脾中的分布较溶液有显著提高,心脏中的积聚减少,肾、肺中药物浓度无显著变化。小粒径纳米混悬液(100 nm)体内性质与溶液无异,这主要是由于纳米晶在体液条件下快速溶解造成的^[44]。

5 乳剂

5.1 亚微乳

肠外给药的亚微乳具备提高脂溶性药物溶解度,缓释、控释药物,提高药物淋巴系统和 MPS(单核巨噬细胞系统)靶向的特点。目前冬凌草甲素的亚微乳开发工作主要针对提高载药量和制剂稳定性展开^[45-46],其体内分布和有效性有待进一步研究。

5.2 微乳

微乳是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例混合,自发形成的各向同性、透明、热力学稳定的分散体系。它可显著提高难溶性药物的溶解度、提高生物利用度、有效控制药物释放,近年来作为口服药物的载体受到人们的重视。刘颖等^[47]以 Maisine 35-1 和 Labrafac CC(1:1)为油相, Cremophor EL 为表面活性剂, Transcutol P 为助表面活性剂成功制备了冬凌草甲素自乳化系统,并对其进行了体外释放和大鼠在体小肠吸收研究^[48],发现油相用量和表面活性剂/助表面活性剂比例对小肠吸收有显著影响。后续的小鼠体内抗肿瘤实验结果显示,较混悬剂,上述微乳将冬

凌草甲素的生物利用度提高了 2.2 倍, 对荷有 H22 肿瘤的小鼠有良好抗肿瘤作用, 且对小鼠脏器指数、体质量影响较小^[49]。

6 其他

包合物是一种药物分子被全部或者部分包含进入另外一种物质分子腔隙中而形成的独特形式的络合物。将冬凌草甲素制成包合物的目的主要是提高药物溶解度、稳定性和掩盖苦味。目前研究中关于包合冬凌草甲素的主分子有 β -环糊精^[50-51]和羟丙- β -环糊精^[52]。在对后者的体内分布研究中, 人们发现虽然羟丙- β -环糊精包合物对血浆动力学行为没有显著影响, 但可以减小冬凌草甲素在小鼠心、脾、肾中的浓度, 提高肺部药物浓度。这提示了包合物的各主要器官被动靶向特性。

直接将生物相容性聚合物与药物分子共价结合也是一种可开发的新型给药系统, 它可增加疏水性药物的溶解度, 延长大部分药物的体内循环时间, 避免体内酶对药物的降解, 通过 EPR 效应提高肿瘤部位药物浓度。Shen 等^[53]通过琥珀酸将冬凌草甲素与 PEG 连接起来, 根据 PEG 分子量的不同, 结合物溶解度提高了 5~100 倍, $t_{1/2}$ 约为原型药物的 20 倍。药物释放方面, 结合物通过水解达到缓慢释放冬凌草甲素的目的, 随 PEG 链长增加释放变慢, 缓释时间约 48 h, 且呈现一定的 pH 依赖特性。此结合物有望增加冬凌草甲素的瘤内浓度, 提高抗肿瘤活性。

7 结语

随着对冬凌草甲素抗癌机制的深入认识, 其静脉用新型制剂的研究也日益受到重视。目前主要集中在增加溶解度、缓控释和长效上。为达到更好的治疗效果、降低不良反应, 主动靶向给药系统已成为近年来冬凌草甲素制剂研发的热点方向。尽管现有研究还处于起步阶段, 相信未来在药理学、医学、分子生物学等多学科研究者的共同努力下, 会有更多整合有热敏、单克隆抗体、特殊靶向分子、磁性、pH 敏感等原理的冬凌草靶向制剂被陆续研发出来。

REFERENCES

- [1] LIU Z, OUYANG L, PENG H, et al. Oridonin: targeting programmed cell death pathways as an anti-tumour agent [J]. *Cell Prolif*, 2012, 45(6): 499-507.
- [2] LI C Y, WANG E Q, CHENG Y, et al. Oridonin: An active diterpenoid targeting cell cycle arrest, apoptotic and autophagic pathways for cancer therapeutics [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(5): 701-704.
- [3] KANG N, ZHANG J H, QIU F, et al. Induction of G(2)/M phase arrest and apoptosis by oridonin in human laryngeal carcinoma cells [J]. *J Nat Prod*, 2011, 73(6): 1058-1063.
- [4] CHEN S S, MICHAEL A, BUTLER-MANUEL S A. Advances in the treatment of ovarian cancer: a potential role of antiinflammatory phytochemicals [J]. *Discov Med*, 2012, 13(68): 7-17.
- [5] XU W, SUN J, ZHANG T T, et al. Determination of equilibrium solubility of oridonin and its apparent oil/ water partition coefficient by HPLC [J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2010, 27(2): 81-92.
- [6] WANG Y W, LU X C, CAO J Y. Oridonin injection and its preparation: China, 200410061309.8 [P]. 2005-08-10.
- [7] XING J, ZHANG D, TAN T. Studies on the oridonin-loaded poly(D, L-lactic acid) nanoparticles *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2007, 40(2): 153-158.
- [8] FENG N, WU P, LI Q, et al. Oridonin-loaded poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene oxide)-poly(epsilon-caprolactone) copolymer nanoparticles: preparation, characterization, and antitumor activity on mice with transplanted hepatoma [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(6): 479-485.
- [9] DEL BURGO L S, HERNÁNDEZ R M, ORIVE G, et al. Nanotherapeutic approaches for brain cancer management [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(5): 905-919.
- [10] DANHIER F, LE BRETON A, PRÉAT V. RGD-based strategies to target alpha(v) beta(3) integrin in cancer therapy and diagnosis [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(11): 2961-2973.
- [11] LU Y, ZHONG Y, WANG J, et al. Aqueous synthesized near-infrared-emitting quantum dots for RGD-based *in vivo* active tumour targeting [J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(13): 135101. Doi: 10.1088/0957-4484/24/13/135101.
- [12] MIURA Y, TAKENAKA T, TOH K, et al. Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(10): 8583-8592.
- [13] CHEN C W, YE H M K, SHIAU C Y, et al. Efficient downregulation of VEGF in retinal pigment epithelial cells by integrin ligand-labeled liposome-mediated siRNA delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013(8): 2613-2627.
- [14] ZHEN Z, TANG W, CHEN H, et al. RGD-modified apoferritin nanoparticles for efficient drug delivery to tumors [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(6): 4830-4837.
- [15] XU J, ZHAO J H, LIU Y, et al. RGD-modified poly(D,L-lactic acid) nanoparticles enhance tumor targeting of oridonin [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012(7): 211-219.
- [16] ZHANG D R, REN T C. Oridonin pharmaceutical research progress [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2003, 38(11): 817-820.
- [17] WU J, NANTZ M H, ZERN M A. Targeting hepatocytes for drug and gene delivery: emerging novel approaches and applications [J]. *Front Biosci*, 2002(7): d717-725.
- [18] LI C, ZHANG D, GUO H, et al. Preparation and characterization of galactosylated bovine serum albumin nanoparticles for liver-targeted delivery of oridonin [J]. *Int J Pharm*, 2013, 448(1): 79-86.
- [19] PARK J H, SARAVANAKUMAR G, KIM K, et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(1): 28-41.
- [20] PATEL M P, PATEL R R, PATEL J K. Chitosan mediated targeted drug delivery system: a review [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(4): 536-557.
- [21] ZHENG D, DUAN C, ZHANG D, et al. Galactosylated

- chitosan nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery of oridonin [J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 379-386.
- [22] ZHANG D R, REN T C, LOU H X, et al. Studies on preparation and property of oridonin solid lipid nanoparticles [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2004, 39(2): 123-126.
- [23] ZHANG D R, REN T C, LOU H X, et al. The tissue distribution in mice and pharmacokinetics in rabbits of oridonin-solid lipid nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2005, 40(6): 573-576.
- [24] DAI W, ZHANG D, DUAN C, et al. Preparation and characteristics of oridonin-loaded nanostructured lipid carriers as a controlled-release delivery system [J]. *J Microencapsul*, 2010, 27(3): 234-241.
- [25] ZHENG D, DAI W, ZHANG D, et al. *In vivo* studies on the oridonin-loaded nanostructured lipid carriers [J]. *Drug Deliv*, 2012, 19(6): 286-291.
- [26] DUAN X, LI Y. Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking [J]. *Small*, 2013, 9(9/10): 1521-1532.
- [27] IMMORDINO M L, DOSIO F, CATTEL L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential [J]. *Int J Nanomedicine*, 2006, 1(3): 297-315.
- [28] JIA L, SHEN J, ZHANG D, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of oridonin-loaded long circulating nanostructured lipid carriers [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 50(3): 523-529.
- [29] WANG C, WEI Y, YU L, et al. The effect of stealth liposomes on pharmacokinetics, tissue distribution and anti-tumor activity of oridonin [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2009, 63(5): 409-416.
- [30] LIN H, QU C X, YU Y J, et al. Preparation of freeze-dried long-circulation oridonin liposomes and their pharmacokinetics in rats [J]. *J Zhejiang Univ(Med Sci) (浙江大学学报: 医学版)*, 2013, 42 (6): 638-643.
- [31] GUO B, CHENG Y, LI N, et al. *In vitro* and *in vivo* studies of galactose-modified liver-targeting liposomes [J]. *J Drug Target*, 2013, 21(3): 257-264.
- [32] LU F Q. Preparation and characterization of oridonin bile salt-phosphatidylcholine mixed nano-micelle [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2010.
- [33] HE Q, YANG Q, GONG T, et al. Preparation of long-circulation oridonin-containing micelle and its pharmacokinetics [J]. *West China J Pharm Sci(华西药学报)*, 2012, 27(1): 48-50.
- [34] ZHAO Y. Preparation and intracellular kinetics of oridonin-loaded cholesteryl formate-graft chitosan copolymer micelles [D]. Zhengzhou: Zhenzhou University, 2010.
- [35] ZHANG W T. Study on block copolymer micelles containing oridonin [J]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.
- [36] XUE B, WANG Y, TANG X, et al. Biodegradable self-assembled MPEG-PCL micelles for hydrophobic oridonin delivery *in vitro* [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012, 8(1): 80-89.
- [37] DUAN C, ZHANG D, WANG F, et al. Chitosan-g-poly(*N*-isopropylacrylamide) based nanogels for tumor extracellular targeting [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 252-259.
- [38] DUAN C, GAO J, ZHANG D, et al. Galactose-decorated pH-responsive nanogels for hepatoma-targeted delivery of oridonin [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(12): 4335-4343.
- [39] LIU Y, XIE P, ZHANG D, et al. A mini review of nanosuspensions development [J]. *J Drug Target*, 2011, 20(3): 209-223.
- [40] LOU H, ZHANG X, GAO L, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of oridonin nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2009, 379(1): 181-186.
- [41] QI X, ZHANG D, XU X, et al. Oridonin nanosuspension was more effective than free oridonin on G2/M cell cycle arrest and apoptosis in the human pancreatic cancer PANC-1 cell line [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012(7): 1793-1804.
- [42] LOU H, GAO L, WEI X, et al. Oridonin nanosuspension enhances anti-tumor efficacy in SMMC-7721 cells and H22 tumor bearing mice [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 87(2): 319-325.
- [43] ZHANG Z, ZHANG X, XUE W, et al. Effects of oridonin nanosuspension on cell proliferation and apoptosis of human prostatic carcinoma PC-3 cellline [J]. *Int J Nanomedicine*, 2010(5): 735-742.
- [44] GAO L, ZHANG D, CHEN M, et al. Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of oridonin nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1/2): 321-327.
- [45] YU L, TONG X, TAN Y. Preparation and characterization of oridonin submicron emulsion [J]. *China J Clin Mater Med(中国中药杂志)*, 2009, 34(20): 2590-2593.
- [46] LI D P, LIANG W Q. One kind of milk oridonin vein and its preparation method: China, 200810110556 [P]. 2012-02-08.
- [47] ZHANG P, LIU Y, FENG N, et al. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1/2): 269-276.
- [48] LIU Y, ZHANG P, FENG N, et al. Optimization and *in situ* intestinal absorption of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin [J]. *Int J Pharm*, 2009, 365(1/2): 136-142.
- [49] WU S, GU W L, FENG N P, et al. Study on the anti-tumor effect of oridonin self-microemulsifying drug delivery system on mouse H22 hepatocellular carcinoma *in vivo* [J]. *Tradit Chin Drug Res Pharmacol(中药新药与临床药理)*, 2010, 21(6): 567-569.
- [50] LIU W, ZHAO B, LI Y C, et al. NMR spectra and structures of oridonin derivatives complexes with β -cyclodextrin [J]. *Magn Reson Chem*, 2011, 49(9): 611-615.
- [51] ZHANG Y, KOU X, LU J, et al. Study on the inclusion of oridonin-beta-cyclodextrin [J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 1999, 22(4): 204-205.
- [52] YAN Z, XU W, SUN J, et al. Characterization and *in vivo* evaluation of an inclusion complex of oridonin and 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(6): 632-641.
- [53] SHEN J, ZHANG D, ZHAO Z, et al. Synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation of PEGylated oridonin conjugates [J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(1): 80-86.

收稿日期: 2013-11-10