

鬼臼毒素固体脂质纳米粒对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖和迁移的影响

王云¹, 柯青², 唐之俭², 周磊¹, 孙颖新¹, 梁爱凤²

1. 复旦大学附属中山医院青浦分院呼吸与危重症科 (上海 201700)

2. 复旦大学附属中山医院青浦分院检验科 (上海 201700)

【摘要】目的 研究鬼臼毒素固体脂质纳米粒 (PPT-SLN_s) 对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖和迁移的影响。**方法** 采用低温乳化凝固法制备 PPT-SLN_s, 透射电镜观察纳米粒的形态, 粒径分析仪测定其粒径和电位, HPLC 法测定 PPT-SLN_s 的包封率, 透析法评估 PPT-SLN_s 体外药物缓释性能, CCK8 和细胞划痕实验检测鬼臼毒素 (PPT) 及 PPT-SLN_s 对 A549 细胞增殖和迁移能力的影响。**结果** PPT-SLN_s 纳米粒基本呈圆球形或椭圆球形, 粒径为 (44.0 ± 21.6) nm, Zeta 电位为 (-15.1 ± 3.2) mV, 包封率为 (85.5 ± 2.6)%; 缓释性能测定显示 PPT-SLN_s 在模拟生理条件下 (pH 7.4) 的稳定性较好, 在弱酸性条件下 (pH 5.0) 水解速度明显加快; PPT-SLN_s 和 PPT 对 A549 细胞增殖的抑制作用呈一定的剂量和时间依赖性, 48 h 浓度为 5 μmol · L⁻¹ 时, PPT-SLN_s 对细胞增殖的抑制作用显著高于 PPT [(69.60 ± 0.62)% vs. (56.61% ± 4.71)%, *P* < 0.05], 在正常肺上皮 BEAS-2B 细胞中, PPT-SLN_s 的增殖抑制作用则显著低于 PPT [(24.52 ± 3.94)% vs. (35.07 ± 0.47)%, *P* < 0.05]; 细胞划痕 24 h 时, PPT-SLN_s 对 A549 细胞体外迁移抑制作用明显高于 PPT [(17.18 ± 2.10)% vs. (28.31 ± 2.71)%, *P* < 0.01]。**结论** PPT-SLN_s 可增强对 A549 细胞增殖和迁移的抑制, 且对正常肺上皮细胞的毒性更小。

【关键词】 鬼臼毒素; 固体脂质纳米粒; 肺癌; 细胞增殖; 细胞迁移

Effects of podophyllotoxin solid lipid nanoparticles on proliferation and migration of non-small cell lung cancer A549 cells

Yun WANG¹, Qing KE², Zhi-Jian TANG², Lei ZHOU¹, Ying-Xin SUN¹, Ai-Feng LIANG²

1. Department of Respiratory and Critical Care, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Qingpu Branch, Shanghai 201700, China

2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Qingpu Branch, Shanghai 201700, China

Corresponding author: Yun WANG, Email: wang_yun1213@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of podophyllotoxin solid lipid nanoparticles (PPT-SLN_s) on the proliferation and migration of non-small cell lung cancer A549 cells. **Methods** PPT-SLN_s was prepared by low-temperature emulsion coagulation method; the morphology of nanoparticles was observed by transmission electron microscopy;

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306006

基金项目: 上海市青浦区科技发展基金 (QKY2022-10); 复旦大学附属中山医院青浦分院科研课题 (QYM2022-03)

通信作者: 王云, 硕士, 主治医师, Email: wang_yun1213@163.com

the particle size and Zeta potential were determined by Zetasizer analyzer; HPLC was used to determine the entrapment efficiency of PPT-SLNs; the drug retardation performance of PPT-SLNs was assessed by dialysis in vitro; the effects of podophyllotoxin (PPT) and PPT-SLNs on the proliferation and migration ability of A549 cells were examined by CCK8 and cell scratch assay. **Results** PPT-SLNs nanoparticles were basically spherical or ellipsoidal in shape, the average particle size was (44.0 ± 21.6) nm, Zeta potential was (-15.1 ± 3.2) mV and entrapment efficiency was $(85.5\pm 2.6)\%$. The slow-release properties showed that the stability of PPT-SLNs was good under simulated physiological conditions (pH 7.4), and the hydrolysis rate was significantly accelerated under weakly acidic conditions (pH 5.0); the inhibitory effects of PPT-SLNs and PPT on the proliferation of A549 cells were dose- and time-dependent. The inhibitory effect of PPT-SLNs on cell proliferation was significantly higher than that of PPT at a concentration of $5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [$(69.60\pm 0.62)\%$ vs. $(56.61\pm 4.71)\%$, $P<0.05$] at 48 h, while in normal lung epithelial cells BEAS-2B, the inhibitory effect of PPT-SLNs on cell proliferation was significantly lower than that of PPT [$(24.52\pm 3.94)\%$ vs. $(35.07\pm 0.47)\%$, $P<0.05$]; at 24 h of cell scratching, the inhibitory effect of PPT-SLNs on the migration of A549 cells was significantly higher than PPT in vitro [$(17.18\pm 2.10)\%$ vs. $(28.31\pm 2.71)\%$, $P<0.01$]. **Conclusion** PPT-SLNs can enhance the proliferation and migration inhibition of A549 cells and is less toxic to normal lung epithelial cells.

【Keywords】Podophyllotoxin; Solid lipid nanoparticles; Lung cancer; Cell proliferation; Cell migration

肺癌是世界范围内癌症相关死亡的主要原因,其发病率呈逐年增加的趋势。虽然临床治疗取得了较大进展,但肺癌5年生存率仅为10%~13%,如何改善肺癌的治疗效果、提高肺癌患者的总生存率是亟待解决的问题^[1]。由于化疗药的不良反应,许多患者往往无法耐受而放弃化疗,严重影响患者生活质量^[2]。因此寻求低毒、高效的天然植物成分成为抗肿瘤研究的热点。

鬼臼毒素(podophyllotoxin, PPT)是一种从莨菪果植物根部分离出来的天然抗萎缩木质素莨菪果树脂,因其出色的药用价值而被广泛研究^[3]。PPT具有显著的抗肿瘤活性,由PPT结构改造所得的衍生物依托泊苷(etoposide, VP-16)和替尼泊苷(teniposide, VM-26)作为抗肿瘤药物来治疗各种癌症,但由于其低溶解性,对健康组织缺乏特定的选择性以及可能导致一些严重不良反应,尤其是剧烈的胃肠道反应限制了其应用^[4]。随着纳米载药系统在生物学及医学领域的不断发展,固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)作为一种新型药物载体制剂,以其良好的组织相容性和靶向缓释特性,成为肿瘤靶向治疗的研究热点^[5-6]。本课题拟设计具有高度靶向性、

缓释性的PPT新型制剂PPT-SLNs,并对比研究PPT和PPT-SLNs对非小细胞肺癌A549细胞增殖和迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Zetasizer3000HS型粒径分析仪(英国Malvern公司);85-2型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂);TMP-1型电子天平(长沙湘仪天平仪器设备有限公司);KQ-250DE超声波清洗器(250W,40KHz,昆山市超声仪器有限公司);H-7500型透射电镜(日本日立公司);Agilent 1200型高效液相色谱(美国Agilent公司)。

PPT(国药集团化学试剂上海有限公司,批号:20181128,纯度98%);二甲基亚砜、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯(Sigma公司,批号:RNBK0607、MKBX3528V);硬脂酸、卵磷脂、吐温-20和氯仿(国药集团化学试剂上海有限公司,批号:20210510、20220516、20210430、20201105);RPMI 1640培养基、胎牛血清、0.25%胰酶(美国Life Technologies公司,批号:8122730、42A1201K、2492939);CCK8试盒(大

连美仑生物技术有限公司, 批号: MA0218-Oct-11F)。

1.2 细胞

A549 细胞(中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心, 目录号: SCSP-503); BEAS-2B 细胞(上海碧云天生物技术有限公司, 产品编号: C6106)。

1.3 方法

1.3.1 PPT-SLN_s的制备

PPT-SLN_s 采用低温乳化凝固法进行制备^[7]: 玻璃烧瓶加入 200 mg 硬脂酸、100 mg 卵磷脂、50 mg PPT、10 mL 氯仿, 超声溶解, 形成有机相; 另将 200 mg 聚氧烯(40)硬脂酸酯超声溶解于 30 mL 双蒸水中, 形成水相; 将有机相缓慢注入水相中, 75℃水浴 1 200 r·min⁻¹ 搅拌 2~3 h, 使溶液浓缩至约 5 mL; 将所得乳液快速混于另一 0~2℃的 5 mL 冰水中, 1 200 r·min⁻¹ 继续搅拌 2 h; 将所得悬浮液用双蒸水以 48 400×g 离心清洗两次; 最后将沉淀重悬于双蒸水中并超声 0.5 h; 在 -80℃条件下冷冻 4 h, 并在台式冻干机中冻干, 即得 PPT-SLN_s。空白 SLN_s 制备不添加 PPT, 其余步骤与 PPT-SLN_s 一致。

1.3.2 PPT-SLN_s的形态学及稳定性观察

取 PPT-SLN_s 混悬液加适量双蒸水稀释, 然后滴加在覆盖碳膜的铜网上, 以 2% 磷钨酸钠进行负染并干燥, 在透射电镜下观察粒径大小、形态并拍照; 取 PPT-SLN_s 及空白 SLN_s 混悬液各 10 份, 其中 5 份放置于室温, 另外 5 份放置于 4℃冰箱内, 观察 24 h、1 周、1 个月、3 个月、6 个月的外观变化, 有无分层。

1.3.3 PPT-SLN_s粒径分布和Zeta电位测定

取 PPT-SLN_s 混悬液 1 μL, 加适量双蒸水稀释, 测定 PPT-SLN_s 混悬液的粒径分布和 Zeta 电位。

1.3.4 PPT-SLN_s的包封率测定

取 PPT-SLN_s 混悬液适量, 13 523×g 离心 30 min, 上清液经 0.22 μm 滤膜滤过; 精密量取滤液 1 mL 加甲醇定容至 10 mL, 采用 HPLC 法^[8]测定 PPT 含量: 色谱柱: ODS-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-冰醋酸(59:41:0.6); 流速: 1 mL·min⁻¹; 柱温: 30℃; 检测波长: 291 nm; 进样量: 20 μL。计算 PPT-SLN_s 的包封率(%), 公式为 $(C_{总}-C_{测})/C_{总} \times 100\%$, 式中 $C_{总}$ 为加入的药物量, $C_{测}$ 为上清液中测得的药物量。

1.3.5 PPT-SLN_s的体外药物缓释性能测定

称取 50 mg 的 PPT-SLN_s 复合材料置入处理后的透析袋中, 并注入 4~5 mL PBS。将透析袋放入装有 200 mL 不同 pH(7.4, 5.0) PBS 的烧杯中, 于 37℃水浴以 100 r·min⁻¹ 转速进行搅拌。按一定时间间隔从瓶内移取 PPT-SLN_s 溶液 2 mL, 同时补充等体积的 PBS, 取 20 μL PPT-SLN_s 溶液采用 HPLC 法检测, 根据峰面积计算不同时间点 PPT 的浓度, 并绘制释放曲线。

1.3.6 CCK8检测细胞增殖

取对数生长期 A549 和 BEAS-2B 细胞, 消化后调整细胞浓度为 2×10^3 个/mL 接种到 96 孔板中, 每孔 100 μL, 细胞贴壁后更换培养液, 分为对照组、不同浓度的 PPT 组和 PPT-SLN_s 组(0.005, 0.05, 0.5, 5, 10, 15, 20 μmol·L⁻¹), 分别处理细胞 24 h 和 48 h, 每组设置 4 个复孔, 每孔加入 10 μL CCK8 试剂, 继续培养 2 h。用酶标仪测定 450 nm 波长下的光密度(OD)值, 并计算细胞存活率(%), 公式为 $(\text{处理组 OD 值} / \text{对照组 OD 值}) \times 100\%$ 。

1.3.7 细胞划痕实验检测细胞迁移

将 A549 细胞接种于 6 孔板中, 1.5×10^6 个细胞孔, 对照组、PPT 组、PPT-SLN_s 组各铺 3 孔, 培养过夜。实验当天用 200 μL 枪头垂直在细胞层中划痕, 用无菌 PBS 将脱落的细胞冲洗干净, 进行 0 h 拍照并记录划痕的宽度, 24 h 后根据记录位置再次拍照, 计算细胞迁移率(%), 公式为 $(0 \text{ h 划痕宽度} - 24 \text{ h 划痕宽度}) / 0 \text{ h 划痕宽度} \times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

采用 Graphpad Prism 7.0 和 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PPT-SLN_s的形态学及稳定性观察

制备的 PPT-SLN_s 混悬液为质地均一、带银白色金属光泽的半透明胶体, 电镜下 PPT-SLN_s 基本呈圆球状或椭圆球状, 见图 1。放置于 4℃冰箱内的样本, 6 个月内无絮状物、沉淀及药物结晶析出。放置于室温的样本, 3 个月内无絮状物、沉淀及药物结晶析出, 但 6 个月时部分样本出现少量沉淀及分层, 振荡后立即恢复均一外观。

2.2 PPT-SLNs粒径分布和Zeta电位

PPT-SLNs 粒径为 (44.0 ± 21.6) nm, 分布较均匀, Zeta 电位为 (-15.1 ± 3.2) mV, 见图2和图3。

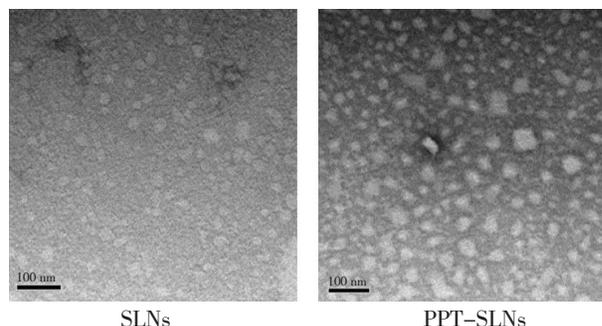


图1 SLNs和PPT-SLNs的透射电镜图

Figure 1. Transmission electron micrographs of SLNs and PPT-SLNs

2.3 PPT纳米粒包封率

测得 PPT-SLNs 混悬液中 PPT 的平均包封率为 (85.5 ± 2.6) %。

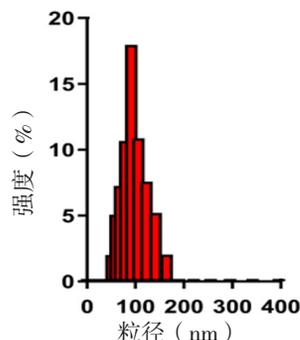


图2 PPT-SLNs粒径分布

Figure 2. Diameter graph of particles of PPT-SLNs

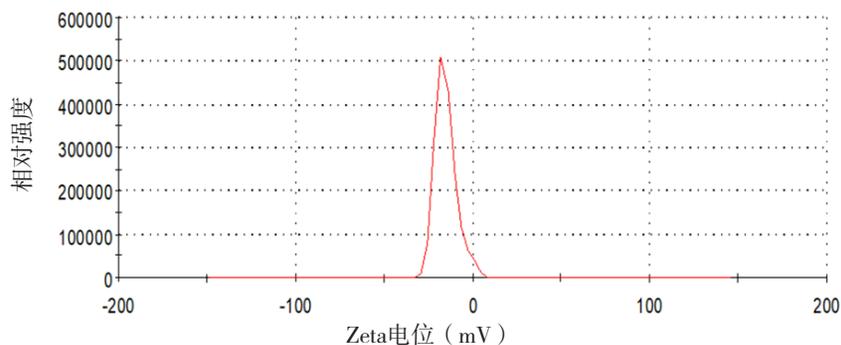


图3 PPT-SLNs Zeta电位

Figure 3. Zeta potential of PPT-SLNs

2.4 PPT纳米粒体外释放率

孵化 48 h 后, PPT-SLNs 在 PBS (pH 7.4) 中释放的游离 PPT 为 (22.6 ± 0.6) %, 表明脂质体纳米粒在模拟生理条件下的稳定性较好。在弱酸性的环境下 (pH 5.0) PPT-SLNs 的水解速度明显加快, 游离药物 PPT 的释放增加到 (76.3 ± 0.9) %。由此可见 PPT-SLNs 具有一定 pH 控释能力, 在体内酸性环境下有效解离并持续释放 PPT。见图 4。

2.5 PPT-SLNs对A549和BEAS-2B细胞增殖的抑制作用

以不同浓度 PPT-SLNs 和 PPT 处理细胞 24 h 和 48 h 后, 在相同浓度下对 PPT-SLNs 和 PPT 的细胞增殖抑制进行比较, 发现 24 h 浓度为 $0.005 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, PPT-SLNs 和 PPT 对 A549 和 BEAS-2B 细胞增殖影响均较小, 两者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 48 h 浓度为 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, PPT-SLNs 对 A549 细胞增殖的抑制作用显著高

于 PPT [(69.60 ± 0.62) % vs. (56.61 ± 4.71) %, $P=0.02$]; 而在正常肺上皮 BEAS-2B 细胞中, PPT-SLNs 的增殖抑制作用则显著低于 PPT [(24.52 ± 3.94) % vs. (35.07 ± 0.47) %, $P=0.03$]。见图 5。

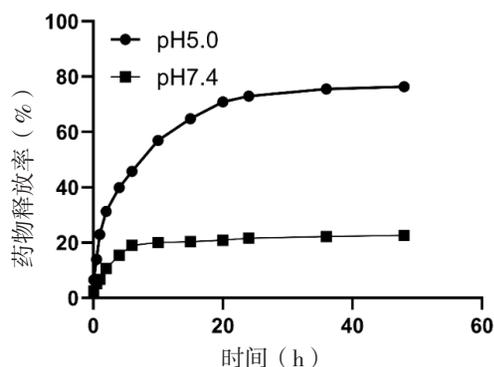


图4 PPT-SLNs在不同条件下的药物释放率 (n=3)

Figure 4. Podophyllotoxin release rate of PPT-SLNs under different conditions (n=3)

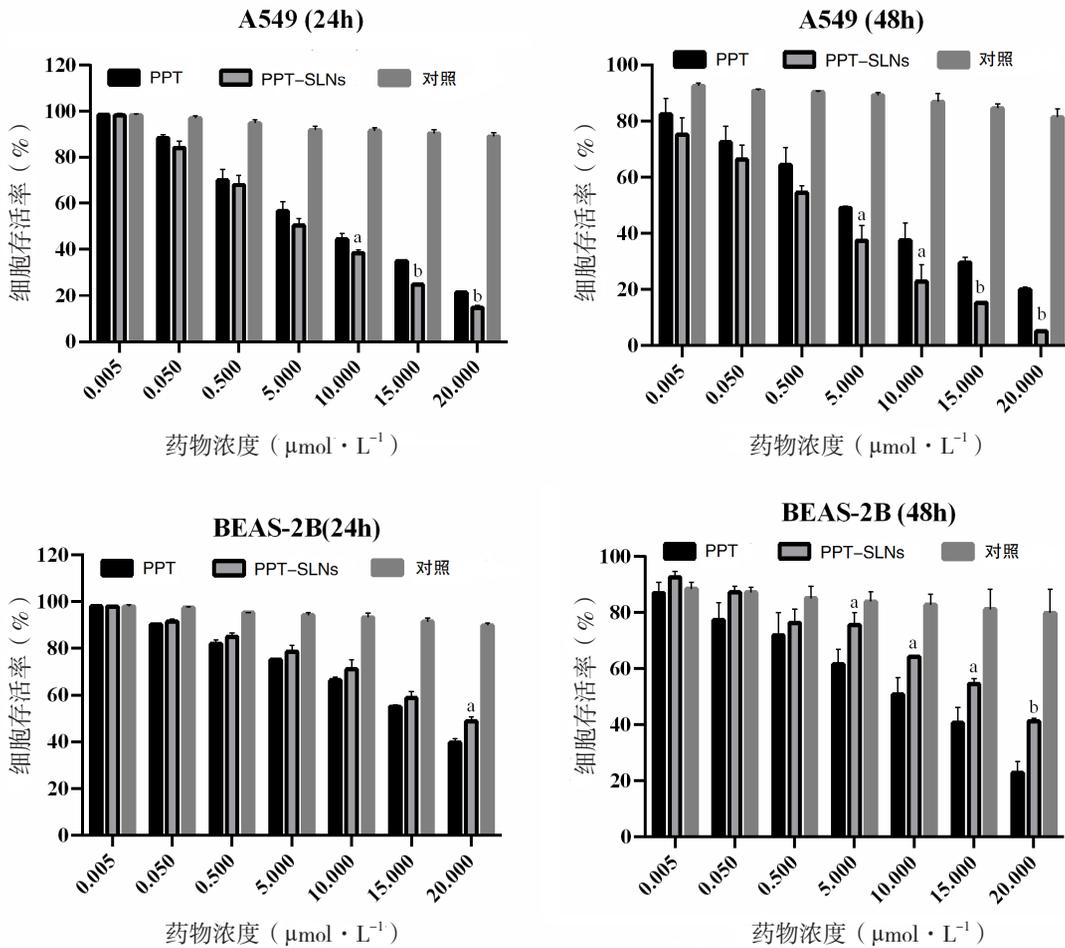


图5 不同浓度与时间处理的PPT和PPT-SLNs对A549和BEAS-2B细胞增殖的影响 (n=4)

Figure 5. Effects of different concentrations and time treatments of PPT and PPT-SLNs on the proliferation of A549 and BEAS-2B cells (n=4)

注: 与PPT组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01

2.6 PPT-SLNs对A549细胞迁移的抑制作用

PPT-SLNs 药物半抑制浓度 (IC₅₀) 为 2.53 μmol·L⁻¹, 以该浓度作为干预浓度, 检测 PPT-

SLNs 和 PPT 对细胞迁移能力的影响。在细胞划痕 24 h 时, PPT-SLNs 对 A549 细胞体外迁移抑制作用明显, 其细胞迁移率低于 PPT 组 [(17.18 ± 2.10) % vs. (28.31 ± 2.71) %, P=0.005]。见图 6。

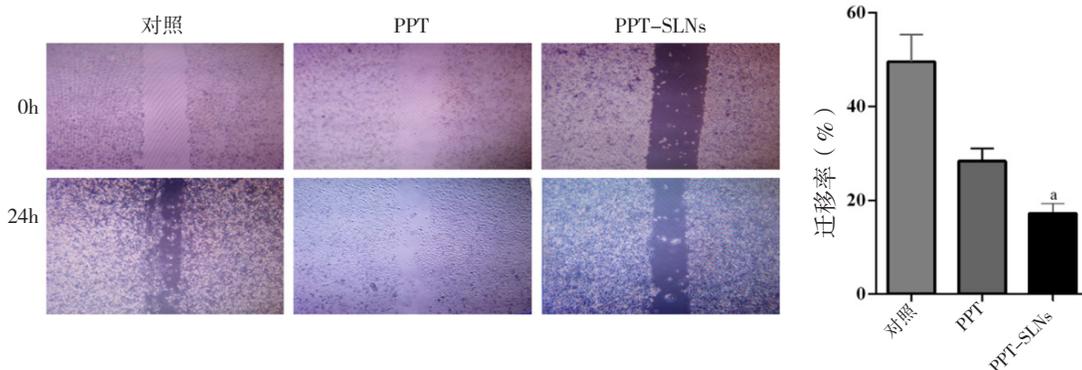


图6 PPT和PPT-SLNs对A549细胞迁移能力影响 (n=4)

Figure 6. Effect of PPT and PPT-SLNs on the migration ability of A549 cells (n=4)

注: 与PPT组比较, ^aP<0.01

3 讨论

PPT 显著的抗癌能力使其成为发现各种新型抗肿瘤药物的先导化合物,但也因其较差的水溶性以及可能导致的严重不良反应,在癌症治疗中的临床应用一直受到限制。据报道,PPT 治疗可能导致不良事件,特别是胃肠道反应和血液学毒性,包括继发性中性粒细胞减少症、白血病和骨髓增生症^[9]。

在过去的几十年里,各种纳米药物递送系统已经被开发出来,以提高水溶性差的药物疗效,包括脂质体、纳米乳剂、高分子纳米颗粒和一些无机材料。这些纳米载体与游离药物相比,表现出较小的全身毒性,主要是由于通过增强渗透性和滞留效应带来了更好的靶向性。其中,脂质体药物载体在癌症治疗中引起了广泛关注^[10]。脂质体是一种理想的药物剂型,具有无毒性、兼容性、靶向性、缓释性的特点,纳米脂质体可有效解决用药依存性和溶解性问题,改善稳定性和生物利用度,在肿瘤病灶堆积释放达到定向给药作用,为解决 PPT 临床应用的难题提供了希望。

研究^[12]发现 PPT-SLN_s 可增强其对 A549 细胞增殖抑制和凋亡诱导作用,部分逆转其耐药性^[11];PPT-SLN_s 可通过内质网应激途径诱导永生人阴道上皮细胞 VK2/E6E7 细胞的凋亡。史毓杰等^[13]在 HeLa 细胞中的研究发现 PPT-SLN_s 具有较强的增殖抑制和诱导凋亡作用,并呈时间和浓度的依赖性,在相同浓度处理下的 PPT-SLN_s 较 PPT 有更强的细胞增殖与迁移抑制作用。本实验通过制备 PPT-SLN_s,以非小细胞肺癌 A549 细胞为靶细胞,研究 PPT-SLN_s 对肺癌细胞的抗增殖和迁移作用。以浓度梯度的 PPT-SLN_s 和 PPT 处理 A549 细胞后,发现其对细胞增殖抑制作用呈一定浓度和时间的依赖性。低浓度时 PPT-SLN_s 与 PPT 对 A549 的增殖抑制作用差异不明显,甚至 PPT 比 PPT-SLN_s 作用略强,但高浓度时,PPT 对细胞的增殖抑制作用显著强于 PPT-SLN_s。这可能与 SLN_s 包封后药物对细胞的粘附性更大,更容易附着到细胞表面有关,同时由于以脂质体为载体的药物更容易通过胞饮或膜融合的方式进入细胞,提高了 A549 细胞对 PPT 的摄取,使 PPT-SLN_s 处理组细胞内的有效

作用浓度大于 PPT 组。本课题组还以正常肺上皮 BEAS-2B 细胞为研究对象,观察了 PPT-SLN_s 对正常细胞的毒性影响,发现与 PPT 相比,PPT-SLN_s 不仅对肺癌细胞杀伤力更强,同时对正常肺上皮细胞的毒性影响更小,且 SLN_s 还具有药物缓释作用,使药物对细胞的抑制作用更为持久。本实验研究结果与 Zhu 等^[8]的研究一致,其发现 PPT-SLN_s 对宫颈癌 HeLa 细胞表现出较高的细胞毒性,而对人肾上皮 293 T 细胞表现出较低的细胞毒性,这可能与 PPT-SLN_s 和 PPT 的细胞摄取不同相关,PPT-SLN_s 在肿瘤细胞中的摄取要显著大于正常细胞。

本研究提示 PPT-SLN_s 作为一种抗肿瘤药物的新型制剂对肺癌细胞表现出较好的增殖与迁移抑制作用,今后的研究中将进一步在体内外验证 PPT-SLN_s 对其他肺癌细胞的作用及机制,为临床应用提供理论依据和实验基础。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 陈培欣,周彩存.非小细胞肺癌药物治疗进展与展望[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 33–39. [Chen PX, Zhou CC. Progress and prospects of drug therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2022, 37(1): 33–39.] DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.006.
- 3 孟振,姚婷婷,赵巍,等.鬼臼毒素及其衍生物生物合成研究进展[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2026–2038. [Meng Z, Yao TT, Zhao W, et al. Advances in the biosynthesis of podophyllotoxin and their derivatives[J]. *Journal of Biological Engineering*, 2021, 37(6): 2026–2038.] DOI: 10.13345/j.cjb.210258.
- 4 成伟华,陈虹,邹忠梅.鬼臼毒素的结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(5): 644–650. [Cheng WH, Chen H, Zou ZM. Advances in structural modifications and antitumor activity of podophyllotoxin[J]. *Journal of China Pharmaceutical Industry*, 2017, 48(5): 644–650.] DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2017.05.004.
- 5 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. [Li D, Jia YH, Zhou T, et al. Research progress of solid lipid nanoparticle drug carriers in tumor therapy[J]. Journal of Jilin University (Medical Edition), 2020, 46(1): 200–204.] DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200135.
- 6 胡洁茹, 傅军霞, 朱雅艳, 等. 新型粉防己碱纳米脂质体通过激活 Nrf2/HO-1 信号通道预防糖尿病心肌病的实验研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(4): 664–669. [Hu JR, Fu JX, Zhu YY, et al. Preventive effect of tetrandrine-loaded nanoliposomes on diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. China Pharmacist, 2021, 24(4): 664–669.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2021.04.009.
- 7 Wang J, Zhu RR, Sun XY, et al. Intracellular uptake of etoposide-loaded solid lipid nanoparticles induces an enhancing inhibitory effect on gastric cancer through mitochondria-mediated apoptosis pathway[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 3987–3998. DOI: 10.2147/IJN.S64103.
- 8 Zhu RR, Qin LL, Wang M, et al. Preparation, characterization, and anti-tumor property of podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles[J]. Nanotechnology, 2009, 20(5): 055702. DOI: 10.1088/0957-4484/20/5/055702.
- 9 Zhao W, Cong Y, Li HM, et al. Challenges and potential for improving the druggability of podophyllotoxin-derived drugs in cancer chemotherapy[J]. Nat Prod Rep, 2021, 38(3): 470–488. DOI: 10.1039/d0np00041h.
- 10 Rajpoot K. Solid lipid nanoparticles: a promising nanomaterial in drug delivery[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(37): 3943–3959. DOI: 10.2174/1381612825666190903155321.
- 11 陈静, 张晓云, 倪京满, 等. 鬼臼毒素纳米脂质体对白血病多药耐药细胞的凋亡诱导和耐药逆转作用 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2008, 34(1): 1–4, 9. [Chen J, Zhang XY, Ni JM, et al. Apoptosis induction and resistance reversal of human leukemia multidrug-resistant cells by podophyllotoxin nanoliposomes[J]. Journal of Lanzhou University (Medical Edition), 2008, 34(1): 1–4, 9.] DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2008.01.017.
- 12 王琦, 韩凯, 李雪芽, 等. 内质网应激途径在鬼臼毒素纳米脂质载体诱导 VK2/E6E7 细胞凋亡的机制 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(6): 832–836. [Wang Q, Han K, Li XY, et al. Mechanism of endoplasmic reticulum stress pathway in the induction of apoptosis in VK2/E6E7 cells by podophyllotoxin nanostructured lipid carriers[J]. Journal of Southern Medical University, 2014, 34(6): 832–836.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.06.16.
- 13 史毓杰, 曾抗, 李国锋, 等. 鬼臼毒素纳米脂质体对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(5): 786–788. [Shi YJ, Zeng K, Li GF, et al. Effects of podophyllotoxin solid lipid nanoparticles on proliferation and apoptosis of cervical carcinoma cells[J]. Journal of Southern Medical University, 2008, 28(5): 786–788.] DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.05.020.

收稿日期: 2023 年 02 月 16 日 修回日期: 2023 年 04 月 16 日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕