

分类号：  
学号：20222007067

密级：公开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 负载中药分子的多功能介孔二氧化硅纳米系统的 构建及协同抗肿瘤研究

学位申请人	李嘉怡
指导教师	于锋 教授 杨盛超 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	生物医药材料
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子  
2025年5月

分类号：  
学号：20222007067

密级：公开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 负载中药分子的多功能介孔二氧化硅纳米系统的 构建及协同抗肿瘤研究

学位申请人	李嘉怡
指导教师	于锋 教授 杨盛超 教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	生物医药材料
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子  
2025年5月

**Construction of Multifunctional Mesoporous Silica Nanosystems  
Loaded with Traditional Chinese Medicine Molecules for Synergistic  
Antitumor Therapy**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Engineering**

By

**Li Jia-Yi**

**(Chemical Engineering and Technology)**

Dissertation Supervisor: **Prof. Yu Feng**

**Prof. Yang Shengchao**

May, 2025

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：李嘉怡

时间：2025年5月29日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：李嘉怡

时间：2025年5月29日

导师签名：柏盛超

时间：2025年5月29日

## 摘要

肺癌作为全球高发恶性肿瘤，其治疗面临严峻挑战。中药虽在抗肿瘤中展现潜力，却受限于稳定性差、易氧化降解等缺陷。为此，多功能药物递送系统成为研究焦点，其既能特异性响应肿瘤环境，又可改善中药分子缺陷，实现高效抑制肿瘤并降低毒副作用。介孔二氧化硅纳米颗粒（MSN）凭借可调孔径、高比表面积及丰富表面修饰位点，成为理想载体。本文以 MSN 为载体，以不同中药有效分子为抑制剂，通过不同的修饰设计了三种能够响应肿瘤微环境的纳米递送系统，提高癌症治疗的效果和安全性。具体的研究内容如下：

（1）环境响应性双纳米粒子的构筑及其联合应用于肿瘤抑制中的性能研究：为克服中药有效分子的生物利用度、主动性差等缺陷，合成了大孔径的树枝状介孔二氧化硅（DMSN），分别负载能够减轻肿瘤微环境的炎症的甘草酸（GA）和能够抑制肿瘤细胞的生长的 18 $\beta$ -甘草次酸（18 $\beta$ -Gly），表面用 3-磺丙基十六烷基二甲甜菜碱（SB）进行包覆，设计了一种能够响应肿瘤环境、具有长循环性的纳米递送系统：SB@DMSN-GA 和 SB@DMSN-18 $\beta$ -Gly。该系统载药量高，能够对药物实现可控释放，在模拟肿瘤微环境的条件下对 GA 和 18 $\beta$ -Gly 的释放量分别能达到 61.79%和 76.47%，且两种纳米粒子联合应用时比单组分组的细胞存活率低 13%，对肿瘤表现出更强的抑制效果。

（2）具备靶向性及 pH 响应性纳米粒子的构筑及其与光热疗法协同抑制肿瘤的性能研究：为克服单一修饰难以将纳米粒子聚集在肿瘤部位的问题，合成了高比表面积的树枝状介孔硅（HMSN），接枝具有光热性能和 pH 响应性的共聚物（PDA-CS-mPEG），并用具有靶向功能的透明质酸（HA）包覆，负载能够激活免疫系统并抑制肿瘤细胞的增殖的黄芪多糖（APS），设计合成了一种能与光热协同治疗癌症的多功能性纳米系统：HA-APS@HMSN-PDA-CS-mPEG。该纳米系统能实现对药物的可控释放（64.31%），并能够将光能转换为热能，使肿瘤局部温度升高，近红外照射后比无光照组的细胞存活率低 11.7%，对癌细胞表现出了更强的杀伤力。此外，HA 的引入使纳米系统能够特异性识别肿瘤细胞，减少被正常细胞的摄取，进一步降低对正常组织细胞的毒副作用。

（3）化学动力学疗法纳米系统的构筑及其与饥饿疗法协同抑制肿瘤的性能研究：为克服单一药物易出现耐药性、单一疗法效果不佳的问题，合成了更易被细胞摄取的指纹棒状介孔硅（RMSN），表面接枝葡萄糖氧化酶（GOX）和二氧化锰（MnO<sub>2</sub>）进行功能化修饰，同时负载能够诱导肿瘤细胞凋亡的芦荟大黄素（AE）和具有抗氧化性的白藜芦醇（RES），设计开发了一种能够同时实现药物治疗、化学动力学疗法与饥饿疗法的纳米药物递送系统：AE-RES@RMSN-GOX-MnO<sub>2</sub>。该药物递送系统具有高载药量，能够实现药物的可控释放（AE 为 89.41%，RES 为 54.69%），MnO<sub>2</sub> 催化类芬顿反应需要高浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 GSH，因此该纳米粒子能够具有针对性的在肿瘤环境中发挥作用。用药物浓度为 4  $\mu$ g/mL 的纳米粒子处理后，仅有 19.4%的细胞存活率，表现出了优异的抗肿瘤性能。

**关键词：**介孔二氧化硅；中药有效分子；联合治疗；纳米递送系统；非小细胞肺癌

## Abstract

Lung cancer, as a highly prevalent malignant tumor globally, poses severe challenges in its treatment. Although traditional Chinese medicine shows potential in anti-tumor treatment, it is limited by defects such as poor stability and easy oxidation and degradation. For this reason, multifunctional drug delivery systems have become the focus of research. These systems can not only specifically respond to the tumor environment but also improve the defects of traditional Chinese medicine molecules, achieving efficient tumor suppression and reducing toxic and side effects. Mesoporous silica nanoparticles (MSN), with their adjustable pore size, high specific surface area, and abundant surface modification sites, have become an ideal carrier. In this thesis, using MSN as the carrier and different effective molecules of traditional Chinese medicine as inhibitors, three kinds of nanoscale drug delivery systems that can respond to the tumor microenvironment have been designed through different modifications, aiming to improve the effectiveness and safety of cancer treatment. The specific research contents are as follows:

(1) Construction of Environmentally Responsive Dual Nanoparticles and Their Combined Application in Tumor Suppression: To overcome the limitations of TCM active molecules, such as low bioavailability and poor targeting, large-pore dendritic mesoporous silica nanoparticles (DMSN) were synthesized. These nanoparticles were loaded with glycyrrhizic acid (GA), which alleviates inflammation in the tumor microenvironment, and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid (18 $\beta$ -Gly), which inhibits tumor cell growth. The surface was coated with 3-sulfopropyl hexadecyl dimethyl betaine (SB) to design a tumor microenvironment-responsive, long-circulating nanodelivery system: SB@DMSN-GA and SB@DMSN-18 $\beta$ -Gly. The system exhibits a high drug-loading capacity and enables controlled drug release. Under simulated tumor microenvironment conditions, the cumulative release rates of GA and 18 $\beta$ -Gly reached 61.79% and 76.47%, respectively. Notably, when the two nanoparticles were applied in combination, they demonstrated 13% lower cell viability compared to single-component groups, showing enhanced inhibitory effects against tumors.

(2) Construction of Targeted and pH-Responsive Nanoparticles and Their Synergistic Tumor Suppression with Photothermal Therapy: To address the challenge of insufficient nanoparticle accumulation in tumor sites with single modifications, dendritic mesoporous silica (HMSN) with a high surface area was synthesized. It was grafted with a copolymer (PDA-CS-mPEG) exhibiting photothermal properties and pH responsiveness, and coated with hyaluronic acid (HA) for targeting. The system was loaded with astragalus polysaccharide (APS), which activates the immune system and inhibits tumor cell proliferation, to design a multifunctional nanopatform for synergistic photothermal cancer therapy: HA-APS@HMSN-PDA-CS-

mPEG. This system achieved controllable drug release (64.31%) and converted light energy into heat, increasing the local temperature of the tumor. After near-infrared irradiation, cell viability was 11.7% lower than in the non-irradiated group, demonstrating stronger cancer cell-killing effects. Additionally, the introduction of HA enabled the system to specifically recognize tumor cells, reducing uptake by normal cells and further minimizing toxicity to normal tissues.

(3) Construction of a Chemodynamic Therapy Nanosystem and Its Synergistic Tumor Suppression with Starvation Therapy: To overcome issues such as drug resistance with single drugs and the limited efficacy of monotherapies, rod-like mesoporous silica (RMSN) with enhanced cellular uptake was synthesized. It was functionalized with glucose oxidase (GOX) and manganese dioxide ( $\text{MnO}_2$ ) and co-loaded with aloe-emodin (AE), which induces tumor cell apoptosis, and resveratrol (RES), which exhibits antioxidant properties. This led to the development of a nanodrug delivery system capable of integrating drug therapy, chemodynamic therapy, and starvation therapy: AE-RES@RMSN-GOX- $\text{MnO}_2$ . The system demonstrated high drug-loading capacity and controllable release (89.41% for AE and 54.69% for RES).  $\text{MnO}_2$  catalyzed the Fenton-like reaction, which requires high concentrations of  $\text{H}_2\text{O}_2$  and GSH, enabling the nanoparticles to function specifically in the tumor microenvironment. Treatment with nanoparticles at a drug concentration of 4  $\mu\text{g/mL}$  resulted in only 19.4% cell viability, showcasing excellent anti-tumor performance.

**Key words:** Mesoporous silica; Effective molecules of traditional Chinese medicine; Combined therapy; Nanodelivery systems; Non-small cell lung cancer

# 目录

摘要.....	I
Abstract .....	I
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 中药用于肿瘤治疗的研究.....	2
1.2.1 甘草酸及 18 $\beta$ -甘草次酸的抗肿瘤作用研究.....	2
1.2.2 黄芪多糖的抗肿瘤作用研究 .....	3
1.2.3 芦荟大黄素的抗肿瘤作用研究 .....	4
1.2.4 白藜芦醇的抗肿瘤作用研究 .....	5
1.3 常见的纳米载体类型.....	6
1.3.1 脂质体纳米载体 .....	7
1.3.2 聚合物胶束 .....	7
1.3.3 树枝状大分子 .....	8
1.3.4 无机纳米载体 .....	9
1.3.5 仿生纳米载体 .....	10
1.4 基于介孔二氧化硅的药物递送系统.....	11
1.4.1 介孔二氧化硅纳米颗粒的合成 .....	12
1.4.2 介孔二氧化硅的表面功能化修饰 .....	12
1.4.3 介孔二氧化硅纳米载体的释放机制 .....	13
1.5 肿瘤治疗的新方向.....	13
1.5.1 光热疗法 .....	14
1.5.2 化学动力学疗法 .....	14
1.5.3 饥饿疗法 .....	15
1.6 选题依据及研究内容.....	16
1.6.1 研究目的 .....	17
1.6.2 研究内容 .....	17
1.6.3 技术路线图 .....	18
第 2 章 实验材料及仪器.....	19
2.1 实验药品.....	19

2.2 实验仪器.....	21
第 3 章 环境响应性双纳米粒子的构筑及其联合应用于肿瘤抑制中的性能研究.....	22
3.1 前言.....	22
3.2 实验部分.....	24
3.2.1 MSN 的制备.....	24
3.2.2 DMSN-GA 和 DMSN-18 $\beta$ -Gly 的制备 .....	24
3.2.3 两性离子膜的包覆 .....	24
3.2.4 纳米粒子的结构表征 .....	24
3.2.5 药物标准曲线的建立 .....	25
3.2.6 纳米粒子的药物负载实验 .....	25
3.2.7 SB@DMSN-GA 和 SB@DMSN-18 $\beta$ -Gly 的药物释放试验.....	26
3.2.8 纳米粒子稳定性测试 .....	26
3.2.9 纳米粒子的溶血测试 .....	26
3.2.10 人非小细胞肺癌细胞 A549 培养 .....	27
3.2.11 细胞对纳米粒子的摄取实验 .....	28
3.2.12 纳米粒子的细胞毒性实验 .....	28
3.2.13 纳米粒子的细胞活死染色实验 .....	28
3.3 结果与讨论.....	29
3.3.1 纳米粒子的结构表征 .....	29
3.3.2 纳米粒子的载药性能分析 .....	33
3.3.3 纳米粒子的释药性能分析 .....	34
3.3.4 纳米粒子的稳定性测试 .....	35
3.3.5 纳米粒子的溶血性能测试 .....	36
3.3.6 细胞摄取实验 .....	37
3.3.7 细胞毒性 .....	38
3.3.8 细胞活死染色实验 .....	39
3.4 本章小结.....	40
第 4 章 具备靶向性及 pH 响应性纳米粒子的构筑及其与光热疗法协同抑制肿瘤的性能研究.....	41
4.1 前言.....	41
4.2 实验部分.....	43
4.2.1 MSN 的制备.....	43
4.2.2 HMSN-NH <sub>2</sub> 的制备.....	43
4.2.3 PDA-CS-mPEG 的制备 .....	43

4.2.4 HMSN-PDA-CS-mPEG 的制备 .....	43
4.2.5 HA@HMSN-PDA-CS-mPEG 的制备 .....	43
4.2.6 纳米粒子的结构表征 .....	44
4.2.7 标准曲线的建立 .....	44
4.2.8 纳米粒子的载药性能测试 .....	44
4.2.9 纳米载体的释药性能测试 .....	44
4.2.10 纳米载体的光热性能测试 .....	45
4.2.11 纳米给药系统的稳定性测试 .....	45
4.2.12 纳米粒子的溶血测试 .....	45
4.2.13 人非小细胞肺癌细胞 A549 培养 .....	45
4.2.14 细胞对纳米粒子的摄取实验 .....	45
4.2.15 纳米粒子的细胞毒性实验 .....	45
4.2.16 纳米粒子的细胞活死染色实验 .....	46
4.3 结果与讨论 .....	46
4.3.1 纳米粒子的结构表征 .....	46
4.3.2 纳米粒子的载药性能分析 .....	51
4.3.3 纳米粒子的释药性能分析 .....	51
4.3.4 纳米粒子的光热性能测试 .....	52
4.3.5 纳米粒子的稳定性能测试 .....	54
4.3.6 纳米粒子的溶血性能测试 .....	55
4.3.7 细胞摄取实验 .....	55
4.3.8 细胞毒性 .....	56
4.3.9 细胞活死染色实验 .....	57
4.4 本章小结 .....	58
第 5 章 化学动力学疗法纳米系统的构筑及其与饥饿疗法协同抑制肿瘤的性能研究 .....	60
5.1 前言 .....	60
5.2 实验部分 .....	62
5.2.1 MSN 的制备 .....	62
5.2.2 RMSN-NH <sub>2</sub> 的制备 .....	62
5.2.3 RMSN-GOX 的制备 .....	62
5.2.4 RMSN-GOX-MnO <sub>2</sub> 的制备 .....	62
5.2.5 AE-RES@RMSN-GOX-MnO <sub>2</sub> 的制备 .....	62
5.2.6 纳米粒子的结构表征 .....	63
5.2.7 标准曲线的建立 .....	63

5.2.8 纳米粒子的载药性能测试 .....	63
5.2.9 纳米载体的释药性能测试 .....	63
5.2.10 纳米给药系统的稳定性测试 .....	64
5.2.11 纳米粒子的溶血测试 .....	64
5.2.12 人非小细胞肺癌细胞 A549 培养 .....	64
5.2.13 细胞对纳米粒子的摄取实验 .....	64
5.2.14 纳米粒子的细胞毒性实验 .....	64
5.2.15 纳米粒子的细胞活死染色实验 .....	64
5.3 结果与讨论.....	64
5.3.1 纳米粒子的结构表征 .....	64
5.3.2 纳米粒子的载药性能分析 .....	69
5.3.3 纳米粒子的释药性能分析 .....	70
5.3.4 纳米粒子的降解性能测试 .....	71
5.3.5 纳米粒子的溶血性能测试 .....	72
5.3.6 细胞摄取实验 .....	72
5.3.7 细胞毒性 .....	73
5.3.8 细胞活死染色实验 .....	74
5.4 本章小结.....	75
第 6 章 结论与展望.....	77
6.1 结论.....	77
6.2 展望.....	78
参考文献.....	79
致谢.....	89
作者简介.....	90

# 第 1 章 绪论

## 1.1 引言

恶性肿瘤作为全球公共卫生领域的重大挑战，其治疗策略的创新一直是医学研究的重点方向<sup>[1, 2]</sup>。传统化疗药物由于缺乏靶向特异性，在杀伤肿瘤细胞的同时往往导致严重的全身毒性反应，这一问题严重制约了临床治疗效果<sup>[3, 4]</sup>。近年来，中医药在肿瘤治疗中的应用价值日益受到关注<sup>[5]</sup>，其中紫杉醇<sup>[6]</sup>、喜树碱<sup>[7]</sup>、姜黄素<sup>[8]</sup>等中药有效成分已被证实具有多靶点抗肿瘤活性。然而，这些活性成分的临床应用受到其固有理化性质的限制，包括水溶性差、生物利用度低以及缺乏靶向特异性等问题<sup>[9]</sup>。

纳米技术的快速发展为克服上述局限性提供了创新性解决方案<sup>[10, 11]</sup>。基于脂质体、聚合物胶束和树枝状大分子等纳米载体的递送系统能够显著改善中药有效成分的药代动力学特征<sup>[12]</sup>。具体而言，纳米包裹技术可有效提高难溶性药物的溶解度和稳定性，延长其体内半衰期，并通过增强渗透滞留效应（EPR effect）促进药物在肿瘤组织的特异性蓄积<sup>[13, 14]</sup>。此外，纳米载体可提供物理屏障保护，防止活性成分在体内复杂环境中的降解，同时实现药物的缓释、控释。更重要的是，通过表面修饰靶向配体，纳米递送系统可实现药物的主动靶向输送，显著提高治疗效果并降低系统毒性。

基于纳米技术的共递送系统可协同递送中药有效成分与传统化疗药物，这种策略不仅展现出显著的协同抗肿瘤效应，还为克服肿瘤多药耐药提供了新思路。随着智能材料的发展，刺激响应型纳米递送系统已成为研究热点，这些系统能够响应肿瘤微环境的特异性刺激（如 pH 值、酶浓度、氧化还原电位等）实现精准释药，进一步提高了治疗的精准度<sup>[15, 16]</sup>。值得注意的是，中药有效成分的多靶点作用机制与纳米载体的多功能特性相结合，为开发新一代抗肿瘤纳米药物提供了广阔的研究空间和应用前景。

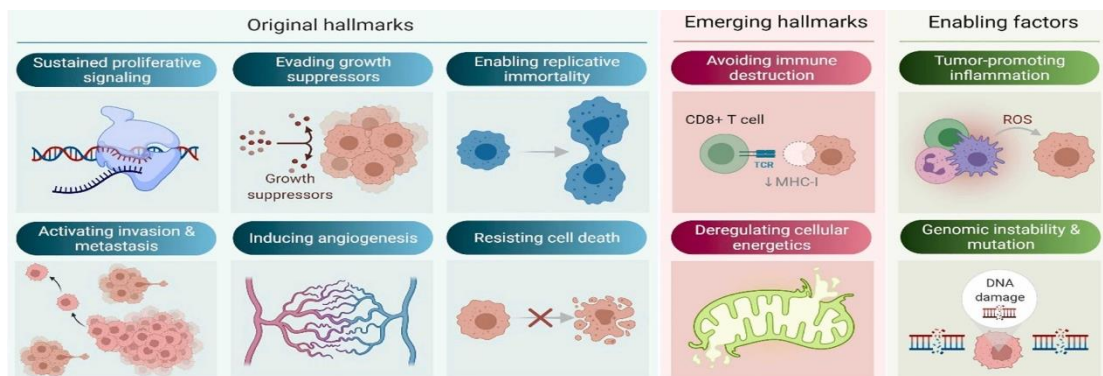


图 1-1 癌症的特征<sup>[17]</sup>

Figure 1-1 Hallmarks of cancer<sup>[17]</sup>

## 1.2 中药用于肿瘤治疗的研究

近年来,随着分离纯化技术和分子生物学研究的深入发展,一系列具有显著抗肿瘤活性的中药有效成分已被成功鉴定和表征<sup>[18]</sup>。研究表明,甘草酸<sup>[19]</sup>、黄芪多糖<sup>[20]</sup>、芦荟大黄素<sup>[21]</sup>等中药有效成分在基础研究和临床试验中均展现出良好的抗肿瘤效果。这些活性成分通过多途径作用机制发挥抗肿瘤效应,包括但不限于调控细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制血管生成等<sup>[22]</sup>。值得注意的是,其多靶点作用特性为克服肿瘤耐药性问题提供了新的解决思路。

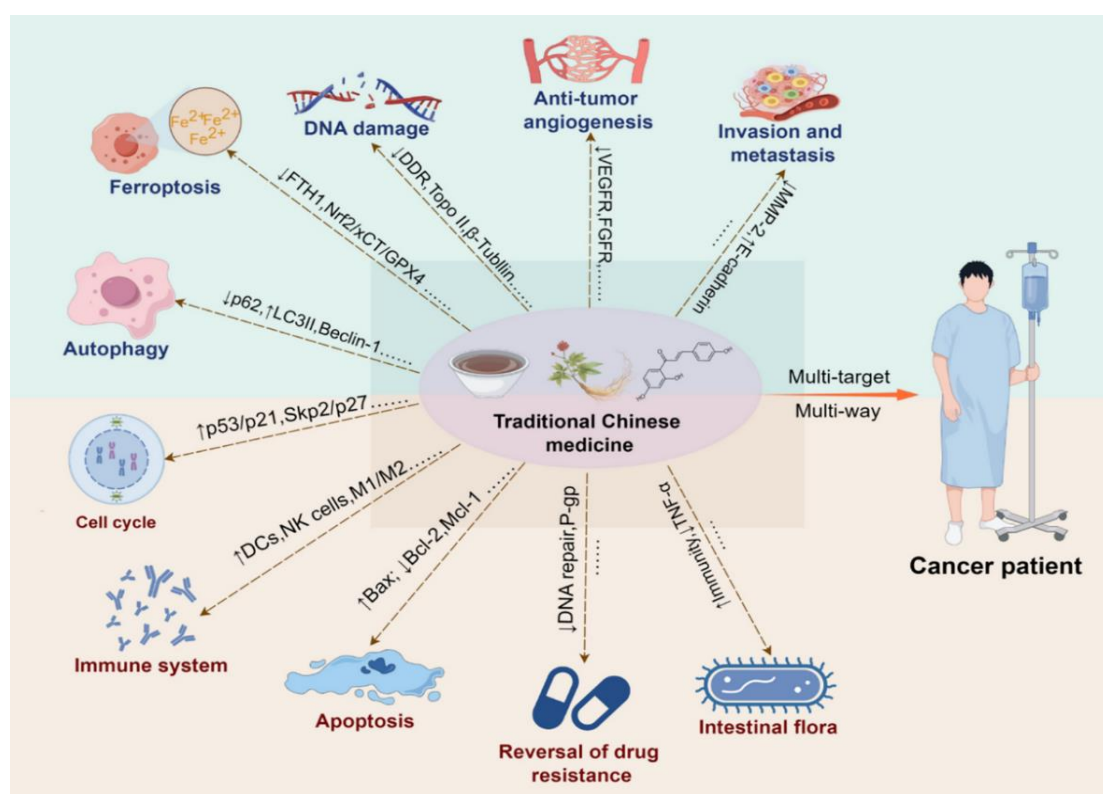


图 1-2 传统中药通过“多成分-多靶点-多途径”协同抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、重塑免疫微环境并逆转多药耐药<sup>[22]</sup>

Figure 1-2 Traditional Chinese medicine suppresses the proliferation of tumor cells, induces apoptosis, remodels the immune microenvironment, and reverses multidrug resistance in a coordinated manner through the "multiple components-multiple targets-multiple pathways" approach <sup>[22]</sup>

### 1.2.1 甘草酸及 18 $\beta$ -甘草次酸的抗肿瘤作用研究

甘草酸(GA)和 18 $\beta$ -甘草次酸(18 $\beta$ -Gly)是中药甘草的主要有效成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、肝脏保护及免疫调节等多种生物活性<sup>[23,24]</sup>。Juin 等人发现 GA 能够抑制磷酸化的 STAT3 蛋白来调节免疫反应,从而促进 T 细胞调节和髓样来源性抑制细胞发挥功能,增强抗肿瘤的效果,并且能够有效的抑制晚期实体瘤的生长<sup>[25]</sup>。Lü 等

人以中药成分甘草酸为载体制备阿霉素-甘草酸分子复合物, 该复合物对 HepG2 细胞和 MDA-MB-23 干细胞的阴性干细胞群具有和阿霉素同样的抑制作用, 表明了甘草酸与阿霉素联用能在不降低其抗肿瘤性能的同时降低其毒副作用<sup>[26]</sup>。Liu 等人发现体内静脉注射甘草酸能够抑制肿瘤生长可能与 miR-21/PTEN 途径有关, 而在缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  因子的累积、STAT3 磷酸化会影响甘草酸对 miR-21/PTEN 轴的调控<sup>[27]</sup>。Stecanella 等人发现, 将 18 $\beta$ -甘草次酸引入纳米载体后不会影响其抗肿瘤效果, 同时能够降低对正常细胞的毒副作用<sup>[28]</sup>。Luo 等人发现 18 $\beta$ -甘草次酸能够调控 ROS/MAPK/STAT3/NF- $\kappa$ B 信号通路诱导肺癌细胞凋亡, 并能够将细胞周期阻滞在 G2M 期<sup>[29]</sup>。

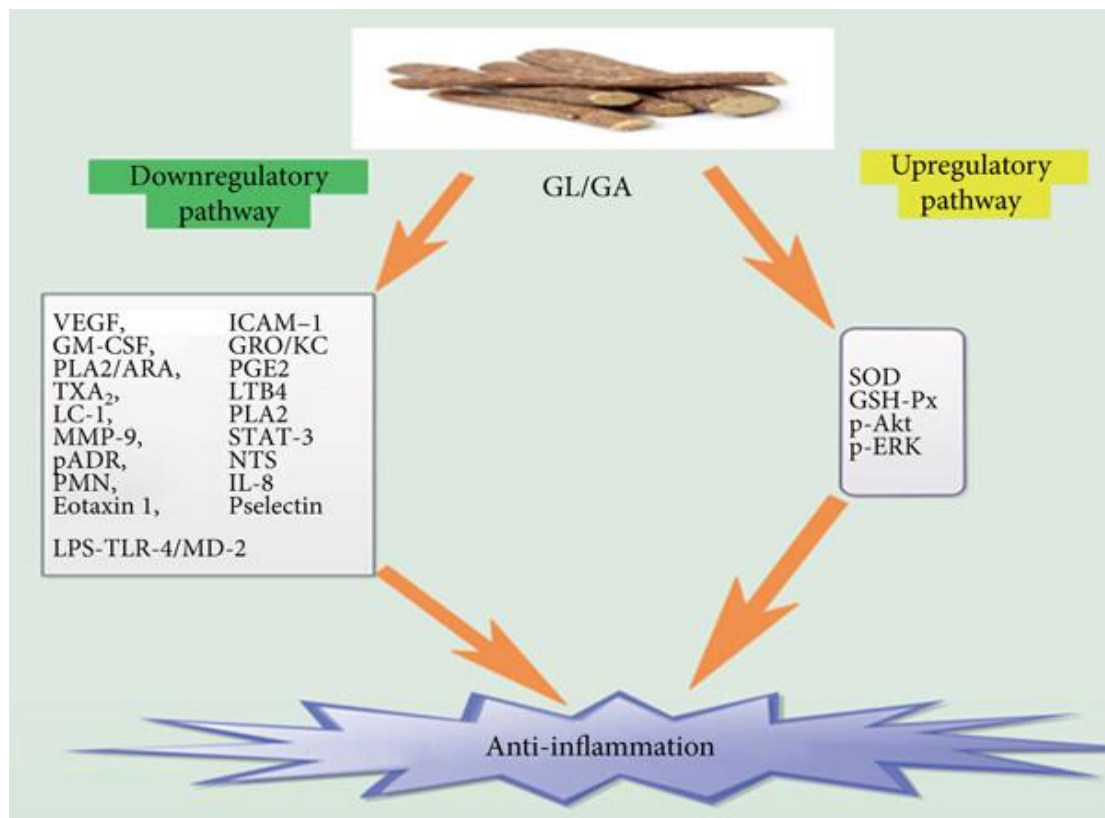


图 1-3 GL (甘草酸) 和 GA (甘草次酸) 通过上下调多种途径发挥抗炎作用的综合机制<sup>[24]</sup>

Figure 1-3 Comprehensive down and upregulatory pathways via which GL and GA elicits anti-inflammation<sup>[24]</sup>

## 1.2.2 黄芪多糖的抗肿瘤作用研究

黄芪多糖 (APS) 是一种天然活性多糖成分, 主要存在于中药黄芪中, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗氧化等等功能<sup>[30-32]</sup>。Xie 等人发现, APS 能够下调 Wnt/b-catenin 信号通路, 降低细胞中 Bcl-2 水平以及上调 Bax 蛋白的表达, 诱导 MDA-MB-231 凋亡<sup>[33]</sup>。Lv 等人也同样发现经过 APS 处理后, 细胞内的 Bcl-2、b-catenin、cmyc 和 Cyclin D1 的水平显著降低, 加速了 HepG2 细胞的凋亡。Guo 等人发现, APS 能够抑制肿瘤细胞内

过表达的 miR-27a, 上调 FBXW7 基因的表达, 从而抑制 OV-90 和 SKOV-3 的增殖, 并使细胞凋亡率显著提高<sup>[34]</sup>。Zhang 等人发现, p53 和 p21 蛋白能够在体外被黄芪多糖激活, 限制癌症的发展, 抑制肿瘤细胞增殖, 促使肿瘤细胞凋亡<sup>[35]</sup>。Shi、Yu 等人的研究表明 APS 能够通过多种通路促进细胞周期阻滞从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[36, 37]</sup>。Yang 等人发现, 黄芪多糖能够通过抑制肿瘤细胞生长和侵袭以及增强细胞凋亡来防止前列腺癌、肝癌、宫颈癌、卵巢癌和非小细胞肺癌的进展<sup>[38]</sup>。

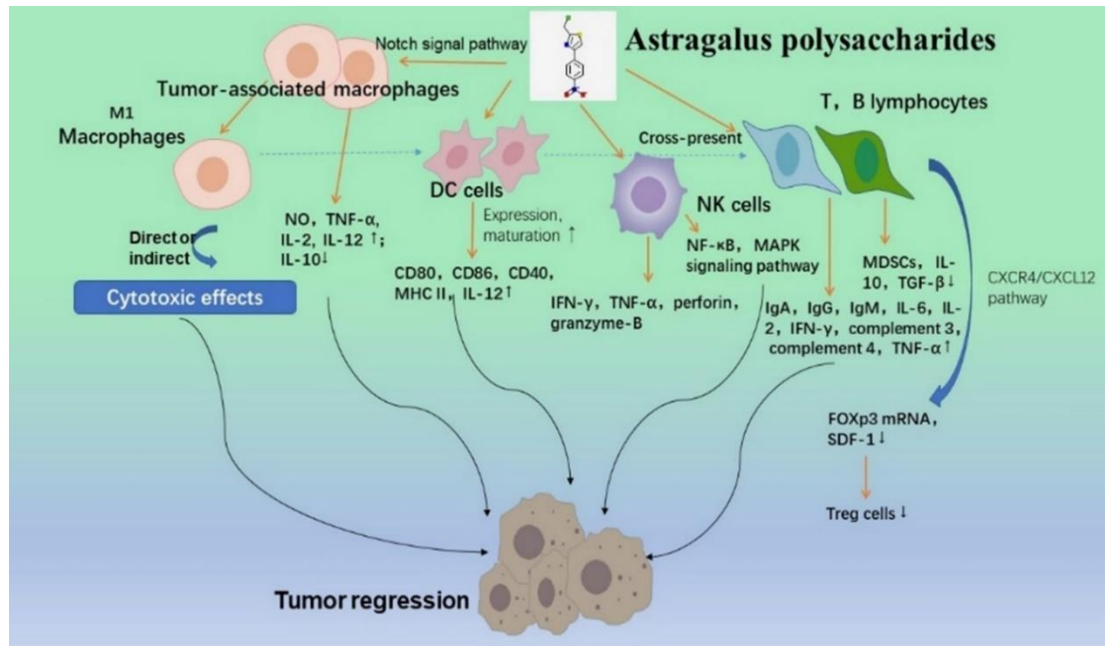


图 1-4 黄芪多糖作用于免疫微环境<sup>[32]</sup>

Figure 1-4 Astragalus polysaccharides acting on immune microenvironment<sup>[32]</sup>

### 1.2.3 芦荟大黄素的抗肿瘤作用研究

芦荟大黄素 (AE) 广泛存在于芦荟、大黄等植物中, 是一种天然蒽醌类化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌和抗氧化等多种药理活性<sup>[39, 40]</sup>。芦荟大黄素能够促进细胞周期阻滞并且能够诱导癌症细胞凋亡是其焗油抗肿瘤活性的两大主要原因。Zhang 等人研究发现芦荟大黄素能够降低细胞周期蛋白 D1 的转录活性从而抑制 G1/S 细胞周期转变, 能够通过抑制细胞外信号调节激酶/MSK1 和 AKT/GSK3 $\beta$  信号通路来抑制肿瘤细胞的转化<sup>[41]</sup>。Amira 等人的研究表明芦荟大黄素不仅能够抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 还能够有效抑制其下游靶分子的表达, 此外, AE 可以通过抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-6 因子的分泌以及 VEGF 和 MMP 的表达来抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[42]</sup>。Shen 等人的研究表明, 在 A549 和 H1299 肺癌细胞中, 芦荟大黄素能够通过激活 MAPK 信号, 抑制 Akt/mTOR 通路, 增大细胞内活性氧水平, 引起胱天蛋白酶依赖性的细胞凋亡和自噬<sup>[43]</sup>。

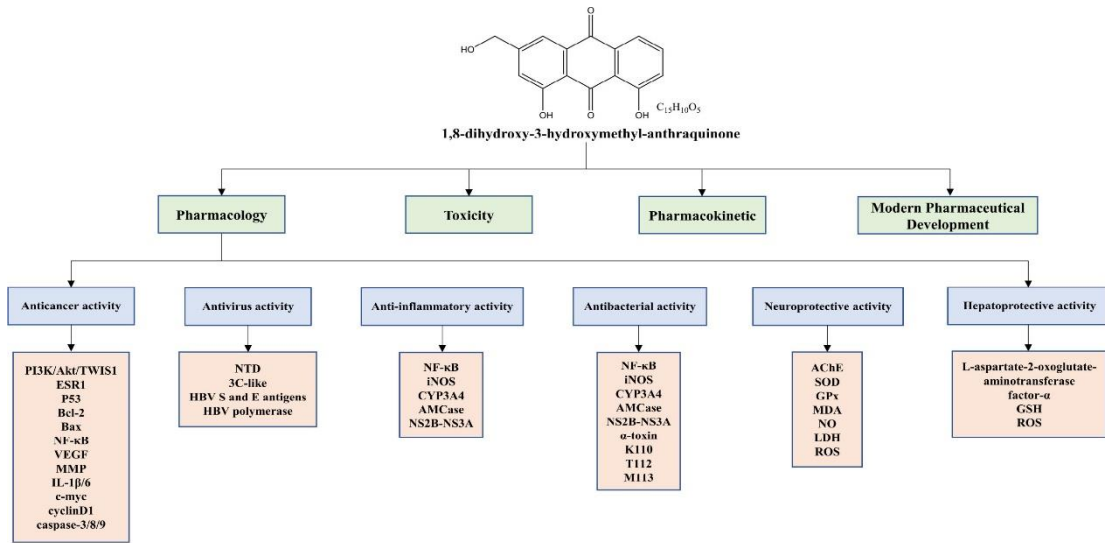


图 1-5 AE 的药理活性及药理机制概述<sup>[40]</sup>

Figure 1-5 Overview of the pharmacological activities and pharmacological mechanisms of AE<sup>[40]</sup>

### 1.2.4 白藜芦醇的抗肿瘤作用研究

白藜芦醇 (RES) 是一种天然多酚类化合物, 在葡萄、蓝莓中分布广泛, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、心血管保护等生物活性<sup>[44]</sup>。白藜芦醇能够靶向 EGF、IGF 和 VEGF 及其相关受体、TGF、酪氨酸激酶等多种生长因子, 增强自然杀伤 (NK) 细胞和 CD8 + T 淋巴细胞 (CTLs) 的免疫激活功能<sup>[45]</sup>。

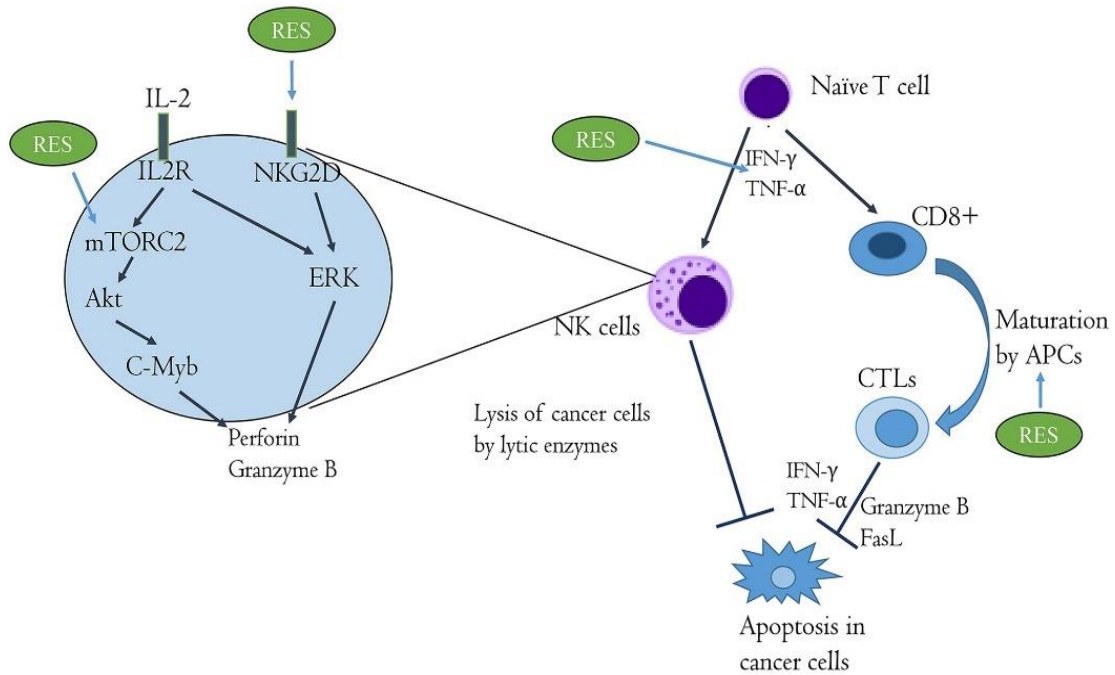


图 1-6 白藜芦醇激活自然杀伤 (NK) 细胞和 CD8 + T 淋巴细胞 (CTLs) 的机制<sup>[45]</sup>

Figure 1-6 Mechanisms behind activation of natural killer (NK) cells and CD8+ T lymphocytes (CTLs) by resveratrol<sup>[45]</sup>