

槲皮素抗肿瘤机制及其纳米制剂的研究进展

乔月南, 李 鑫

哈尔滨商业大学药学院 (哈尔滨 150076)

【摘要】 槲皮素 (Que) 是一类天然黄酮类化合物。近年来, Que 在抗肿瘤研究方面受到极大关注。但 Que 在水中溶解度差和生物利用度低的问题极大限制了其临床应用。纳米给药系统在改善 Que 水溶性差、延缓 Que 体内代谢等方面取得了一定的进展, 显著提高了 Que 的抗癌效果。本文通过对近年来国内外文献中 Que 的抗肿瘤作用机制以及 Que 纳米药物在抗肿瘤方面的研究进行综述, 为 Que 的进一步研究提供参考。

【关键词】 槲皮素; 抗肿瘤; 作用机制; 纳米制剂

【中图分类号】 R961

【文献标识码】 A

Research progress on antitumor mechanism of quercetin and its nano formulation

QIAO Yuenan, LI Xin

School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Corresponding author: LI Xin, Email: 102105@hrbcu.edu.cn

【Abstract】 Quercetin (Que) is a kind of natural flavonoid compound. In recent years, Que has received great attention in anti-tumor research. However, the poor water solubility and low bioavailability of Que greatly limit its clinical application. Nanodelivery systems have made certain progress in improving the poor water solubility of Que and delaying its metabolism in the body, significantly enhancing its anti-cancer effects. This article reviews the anti-tumor mechanism of Que and the research on the anti-tumor effect of Que nanomedicine in recent years in the literature at home and abroad, so as to provide a reference for further research on Que.

【Keywords】 Quercetin; Anti-tumor; Mechanism of action; Nano formulation

槲皮素 (quercetin, Que) 又名槲皮黄素、槲皮素, 是一种天然黄酮类化合物。其分子式为 $C_{15}H_{10}O_7$, 相对分子质量为 302, 是一种黄色针状晶体, 熔点为 314°C , 几乎不溶于水 (溶解度约为 $3.89\ \mu\text{g}/\text{mL}$), 添加聚山梨酯 80 可以提高 Que 在柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.5 ± 0.2) 中的溶解度^[1]。研究表明, Que 在氧气中很不稳定, 氧化产物的量随着暴露在空气中的时间延长而增加^[2]。Que 的毒性与其剂量和给药方式密切相关, 在安全窗

内可发挥抗肿瘤与保护正常组织的双重作用, 但较高剂量的 Que 则会诱导肝毒性应激^[3]。Que 广泛存在于各种蔬菜和水果中, 尤其是在苹果、蔓越莓、蓝莓和洋葱中含量较多^[4], 也是中草药槐花、桑叶的主要活性成分^[5-6]。Que 还具有多种药理活性, 例如抗炎^[7]、抗氧化^[8]、抗菌^[9]、抗病毒^[10]、抗癌^[11]、抗糖尿病^[12]等。

目前尚无临床试验证实 Que 在肿瘤中的作用, 但已有研究报道了 Que 对其他疾病具有一

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502071

基金项目: 黑龙江省重点研发计划指导类项目 (GZ20210092)

通信作者: 李鑫, 副教授, 硕士生研究导师, Email: 102105@hrbcu.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>



定的改善作用。在一项双盲、安慰剂对照的交叉试验中, 超重肥胖高血压病患者连续 6 周每日服用 162 mg Que 后, 未出现肝肾损伤或全身炎症等不良反应, 血糖、血脂代谢指标也未受影响, 但却使患者的 24 h 动态血压得到显著改善, 表明 Que 对特定人群具有调节血压的潜在价值^[13]。在另一项随机、双盲、安慰剂对照试验中, 给与心肌梗塞后患者 500 mg/d 剂量的 Que, 8 周后显著增加了患者的总抗氧化能力并改善生活质量^[14]。此外, Chekalina 等^[15] 针对 85 例稳定型冠心病患者进行了随机对照试验, 结果发现, 每日补充 120 mg Que, 持续 2 个月后可显著降低促炎因子白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 水平, 并抑制核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 炎症通路的活性。尽管抗炎因子 IL-10 未出现显著变化, 但研究证实 Que 通过调控关键炎症信号通路 (NF- κ B/NF- κ B 抑制蛋白) 发挥抗炎作用, 表明其可能成为冠心病患者慢性炎症管理的潜在辅助治疗手段。

近年来, Que 在癌症治疗领域已受到人们的广泛关注, 其通过调节不同的抗肿瘤过程, 如增殖、凋亡、侵袭和扩散等, 发挥抗肿瘤作用^[16-17]。但由于 Que 首过效应和生物利用度差、不易溶于水、不稳定性等特点, 其临床应用受到巨大阻碍^[18]。因此, 开发 Que 纳米制剂成为了解决这些问题的有效方法。迄今为止, 对于 Que 纳米制剂的开发主要在脂质体、纳米粒、胶束、纳米乳等方面。本文将结合 Que 的抗肿瘤作用机制, 对 Que 的纳米制剂进行综述, 为 Que 进一步研究及其临床应用和新药开发提供新思路。

1 Que的抗肿瘤作用机制

1.1 细胞周期阻滞

细胞周期的调控机制主要涉及细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 和周期蛋白, CDKs 是一类蛋白激酶, 其在细胞周期的不同阶段被激活或抑制, 从而控制细胞周期的进程, 而周期蛋白是 CDKs 的调节亚基, 其与 CDKs 结合后, 可以激活激酶活性^[19]。CDK 抑制剂 p21 和 p27 是细胞周期 G1 和 G2 期之间检查点的效应物^[20]。

Mu 等^[21] 证实了 Que 通过提高 p21、p27、p35 的表达使得肝癌细胞 (HepG2) 的 G1 期被阻滞,

从而抑制肿瘤细胞的生长, 同时实验结果还表明, 相同时间内, 较高浓度的 Que 对肝癌细胞的 G1 期阻滞更明显。Yoshida 等^[22] 证实了 Que 能阻断细胞的 G1 期或早期 S 期, 从而抑制胃癌细胞系 HGC27 细胞的生长。同样, 有研究报道, Que 可以诱导细胞周期停滞在 G2/M、G0/G1 和 G2/M 期, 此外, Que 通过抑制 DNA 合成将细胞周期阻滞在 S 期^[23]。Chan 等^[24] 探究了 Que 在厄洛替尼耐药口腔鳞状细胞癌细胞中的作用。结果表明, 肿瘤细胞中 p21 和 p27 的下调可能是其对厄洛替尼不敏感的关键。而 Que 可以通过诱导厄洛替尼耐药细胞中的 p21 和 p27 导致细胞生长停滞。同时, 体内实验结果表明, Que 在体内可能通过增强厄洛替尼耐药 HSC-3 细胞的凋亡去抑制其增长, 从而增强耐药细胞对厄洛替尼的敏感性。Azizi 等^[25] 评估了 Que 和阿奇霉素单独和联合使用对人乳腺癌细胞系 T47D 以及分离的 T47D 癌症干细胞的抗癌活性。结果表明, Que 在两个细胞群中均可以使细胞周期停滞在 G2/M 期, 从而引使细胞因 DNA 损伤而凋亡, 这显著增强了阿奇霉素的细胞毒性, 提高了肿瘤细胞对阿奇霉素的敏感性。

1.2 诱导细胞凋亡

细胞凋亡的诱导主要涉及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、B 淋巴细胞瘤 -2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白等。Hu 等^[26] 将 Que 作用于 HBL-52 脑膜瘤细胞, 结果显示 Bcl-2 表达减少, 而 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl2-associated X protein, Bax) 表达增加, 说明 Que 可能通过激活微小 RNA (microRNA, miR) -197/ 人胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (human insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5) 级联反应和调节 Bcl-2/Bax 来减少脑膜瘤细胞增殖并增加细胞凋亡。Lu 等^[27] 将 Que 和多西他赛 (前列腺癌的一线化疗药物) 联合应用于前列腺癌细胞 LNCaP/R、PC-3/R 和异种移植肿瘤小鼠, 进行体外和体内实验。结果表明, 单一多西他赛应用对多西他赛耐药肿瘤细胞影响不大, 但多西他赛与 Que 联合使用效果显著, 可最大程度抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 通路并促进细胞凋亡。体内研究表明, Que 可以显著降低肿瘤增殖细胞核抗原 Ki67 的表达, 抑制肿瘤细胞增殖, 同时通过调节促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2

的表达, 诱导细胞凋亡, 从而发挥多西他赛耐药逆转作用

此外, 细胞凋亡还与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的破坏有关。Wang 等^[28]通过多种方法证实 Que 显著抑制人多形性胶质母细胞瘤 T98G 细胞的生长, 随着 Que 浓度的增加, MMP 被破坏的比例也随之增加, ROS 水平也显著增高, 从而诱导细胞凋亡。同时为了验证 Que 是否可以提高肿瘤细胞对替莫唑胺的敏感性, 对替莫唑胺耐药细胞进行 Que 和替莫唑胺的单独或联合药物治疗, 结果表明相比于单独用药, 两者联合用药对替莫唑胺耐药细胞显示出更好的抑制作用。这个结果也进一步说明 Que 可以逆转肿瘤细胞对替莫唑胺的耐药性。Ward 等^[29]研究发现 Que 通过影响线粒体完整性并扰乱 ROS 稳态, 使前列腺癌细胞凋亡和坏死细胞死亡, 但不影响正常的前列腺上皮细胞。

1.3 诱导细胞自噬

激活自噬后, 微管相关蛋白 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) -I、酯化形成 LC3-II, 该过程是反映自噬发生的重要指标^[30]。

Xiao 等^[31]发现, Que 可以通过调节 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的活性来抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化, 从而在自噬和细胞凋亡的调节中发挥作用。而钙调蛋白依赖性激酶 β 是 AMPK/mTOR 信号通路的潜在上游分子, Que 通过该通路可以诱导 HL-60 白血病细胞自噬。此外, Guo 等^[32]通过把 Que 作用于人肺癌细胞 A549 和 H1299, 发现 LC3-II 和 苜蓿素 1 (beclin 1, BECN1) 的水平被显著提高, p62 的表达被抑制, 从而引起癌细胞自噬凋亡。进一步研究表明, 人肺癌细胞 A549 和 H1299 的凋亡与 Sirt1/AMPK 信号通路也有关系。Hasan 等^[33]探究 Que 对顺铂耐药卵巢癌细胞 (SKOV-3/CDDP) 的影响, 结果表明, Que 在耐药细胞中显著抑制了抗氧化酶 (如过氧化物歧化酶 2、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 1、血红素加氧酶 1) 和转录因子 Nrf2 的表达, 同时抑制了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关基因的表达, 从而引起细胞自噬, 该实验为克服肿瘤细胞对顺铂的耐药性提供了重要理论依据。

1.4 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

恶性肿瘤与癌细胞的侵袭和转移密切相关。Que 可以通过调节关键信号通路和肿瘤微环境去抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。Liao 等^[34]使用 4T1 细胞和 4T1 细胞的异种移植小鼠模型评估了 Que 对三阴性乳腺癌的抗肿瘤免疫作用及其抗肿瘤机制。体外研究结果表明, Que 能下调 IL-6/Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) / 信号传导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路从而抑制 4T1 细胞的增殖、迁移和侵袭。此外, 体内实验结果表明, Que 能消耗 4T1 异种移植小鼠中的 Treg 细胞含量, 抑制免疫抑制因子 IL-10 的分泌, 提高生物活性因子 TNF- α 的水平, 从而改善肿瘤免疫微环境最后达到抑制肿瘤细胞的侵袭和转移的目的。IL-6/JAK2/STAT3 通路的异常激活与化疗耐药密切相关 (如 STAT3 介导的促生存基因表达), Que 通过抑制该通路, 可能逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 同时 Treg 细胞的耗竭和免疫抑制因子的减少可削弱肿瘤的免疫逃逸能力, 增强化疗药物的敏感性。

Yes 关联蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 是 Hippo 通路的关键下游效应蛋白, 具有促癌作用。Li 等^[35]验证了 Que 在裸鼠移植瘤模型中可以通过抑制 YAP 表达, 激活 Hippo 通路, 显著抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化过程, 并诱导凋亡。此外, Que 通过调控 YAP 克服肿瘤细胞对抗癌药物顺铂的耐药性, 增强其化疗敏感性。这些均证明 Que 具有作为化疗增敏剂的潜力。

1.5 诱导细胞铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡形式, 是由脂质过氧化物的过度积累所引发的。Que 可以促进 ROS 和丙二醛的积累从而诱发细胞铁死亡。Huang 等^[36]将 Que 用于胃癌细胞 AGS 和 MKN45 以及 BALB/c 小鼠, 体内抗肿瘤机制表现为 Que 显著降低细胞内谷胱甘肽, 同时抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 和胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 SLC7A11 的表达, 从而促进 ROS 和丙二醛的积累。此外, Que 通过上调自噬相关蛋白 5、BECN1 和 LC3B-II 的表达, 诱导自噬空泡形成, 进而促进铁蛋白的降解, 释放游离铁离子, 加剧细胞铁死亡。谷胱甘肽过氧化物酶 4 和 SLC7A11 是肿瘤细胞

抵抗铁死亡的关键蛋白，其高表达与化疗耐药密切相关。Que 通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 和 SLC7A11，削弱肿瘤细胞的抗氧化防御能力，从而克服肿瘤耐药性。

Que 尤其适用于以下分子特征显著的肿瘤类型：代谢异常相关肿瘤、激素依赖性肿瘤、信号通路异常驱动的肿瘤、高氧化应激肿瘤、耐药性肿瘤等。

2 Que的纳米给药系统

纳米给药系统通常具有良好的生物相容性、低副作用、靶向性、控释特性^[37]。为了进一步改善 Que 的生物利用度差等缺陷，研究人员已经开发出了负载 Que 的脂质体、胶束、纳米乳、纳米粒等多种纳米制剂，其能显著提高 Que 的抗肿瘤活性，为 Que 的临床应用提供了成药性方案。

2.1 Que纳米乳液

纳米乳剂通常具有粒度分布均匀（20~500 nm）的纳米液滴^[38]。目前，较为常见的纳米乳类型为水包油（O/W）型。

Das 等^[39]通过简单的混合和高剪切均质技术制备了由 Capmul MCM NF（油）和 cremophor RH40（表面活性剂）组成的 Que 纳米乳液。其平均粒径为 50 nm，呈球形，表面光滑。使用噻唑蓝（methyl thiazolyl tetrazolium, MTT）比色法分析游离 Que 和 Que 纳米乳液对选择性癌细胞系肺癌上皮细胞 A549、人胰腺癌细胞 MIA PaCa-2、和宫颈癌细胞 HeLa 的抗癌活性。实验结果表明，在 24 h 后，发现游离 Que 组的半数抑制浓度（median inhibition concentration, IC₅₀）均高于 Que 纳米乳液组，并且 Que 纳米乳液对 HeLa 细胞的毒性更大，其次是 A549 和 MIA PaCa-2 细胞。

Oskooei 等^[40]通过超声的乳化方法来制备橄榄油 Que 纳米乳液，此纳米乳液的粒径、ζ 电位和多分散系数（polydispersity Index, PDI）分别为（21.7 ± 1.6）nm、（-53.7 ± 0.52）mV 和 0.438 ± 0.101。用 Que 纳米乳液处理 HepG2 肝癌细胞发现，Que 纳米乳液能显著上调 Caspase-3 表达，使细胞处于氧化应激状态，从而诱导 HepG2 肝癌细胞凋亡。其 IC₅₀ 为 23.4 μmol/L，相比于游离 Que 下降了约 70%。

Chitkara 等^[41]采用超声乳化法，使用卡波姆 940 作为胶凝剂，制备载有 Que 的纳米乳液，再

使用响应面分析法进行优化。最后制得的 Que 纳米乳液的粒径、ζ 电位、PDI 和包封率分别为（173.1 ± 1.2）nm、（-36.1 ± 5.9）mV、0.353 ± 0.13 和 90.26%。体外研究表明，Que 纳米乳液与游离 Que 相比，对人皮肤癌 A431 细胞系更有效，且 IC₅₀ 分别为 108.5 μmol/L 和 579.0 μmol/L。此外，皮肤刺激研究显示，此纳米乳液未表现出任何毒性，可以安全地局部应用。稳定性研究结果表明，将此 Que 纳米乳液在低温（2~8℃）和高温（40℃）下保存 2 个月，其酸碱度和载药量均无明显变化，证明 Que 纳米乳液具有良好的稳定性。

Que 纳米乳液通过纳米化技术显著提升了其水溶性、稳定性和生物利用度，在抗癌治疗中展现出高效低毒的优势：其纳米级粒径（21.7~173.1 nm）可增强细胞摄取效率，使 IC₅₀ 较游离 Que 大幅下降（如肝癌模型中下降约 70%），并通过诱导氧化应激和凋亡相关基因（如 Caspase-3）表达实现靶向抗癌作用；与其他 Que 纳米制剂相比，Que 纳米乳液能够有效穿透皮肤角质层并深入真皮层，为透皮给药治疗癌症提供了高效递送途径，同时避免了传统给药方式的全身毒副作用^[42-43]。然而，该技术仍面临工艺复杂、依赖超声乳化等高成本设备、批次间粒径分布不均等局限。

2.2 Que纳米混悬液

纳米混悬液主要成分包括原料药、表面活性剂、冷冻保护剂和抗溶剂，其中，原料药作为活性成分通过纳米混悬液实现递送^[44]。相比于普通制剂，纳米混悬液具有无载体要求、辅料含量低等显著优势^[45]。

Qiao 等^[46]采用微沉淀-高压均质法制备了 3 种不同粒径的 Que 纳米混悬液。稳定性测试结果表明，3 种 Que 纳米混悬液在 4℃ 和室温下储存 15 d 后，其粒径均未发生明显变化，因此，这些 Que 纳米混悬液具有良好的储存稳定性。物理状态分析结果表明，与纯 Que 的拉曼光谱相比，3 种 Que 纳米混悬液的激光拉曼光谱中 Que 的特征吸收峰无显著变化，此外，3 种 Que 纳米混悬液的吸收光谱无显著差异，表明 Que 保持相同的物理状态，说明其物理状态稳定。体内药理学结果表明，相比于游离 Que，Que 纳米混悬液的血药时曲线下面积（area under the curve, AUC）更大，

而粒径最大的 Que 纳米混悬液的血浆浓度下降最慢, Que 纳米混悬液还可延长 Que 的平均滞留时间, 并缩短 Que 在体内的暴露。其中粒径最大的 Que 纳米混悬液对人乳腺癌细胞 MCF-7 具有最强的抑制作用。其粒径、 ζ 电位和 PDI 分别为 330 nm、-18.50 mV 和 0.22 ± 0.04 。MTT 结果显示, 此 Que 纳米混悬液对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 相比于游离 Que 下降了约 60%, 具有更高的细胞毒性。体内研究表明, Que 纳米混悬液不仅可以调节荷瘤小鼠的免疫力, 还可以缓解环磷酰胺引起的免疫抑制, 保护正常组织, 同时增强抗肿瘤效果。

Que 纳米混悬液以药物自身为递送系统, 无需额外载体, 安全性较高, 同时具备良好的物理稳定性和溶解性, 可显著提高 Que 的生物利用度与抗肿瘤活性, 例如 Que 纳米混悬液使乳腺癌细胞 MCF-7 的 IC_{50} 相比于游离 Que 降低了 60%, 并能调节免疫、缓解化疗副作用。但较大的粒径可能会限制组织渗透效率, 且依赖高压均质设备导致制备成本较高。

2.3 Que 自微乳给药系统

自微乳给药系统可用于递送水溶性差的亲脂性药物。口服后, 其能在胃肠道液中稀释并乳化成水包油纳米乳剂, 与其他新型递送系统相比, 自微乳给药系统能显著减少剂量, 有效提升不溶性药物的血浆浓度, 提高药物稳定性, 且药物吸收受食物的影响较小^[47-48]。

Jaisamut 等^[49] 制备了一种载有 Que 和白黎芦醇的自微乳给药系统, 其粒径、 ζ 电位和 PDI 分别为 (16.91 ± 0.07) nm、 (-8.9 ± 1.57) mV 和 0.145 ± 0.02 。透射电子显微镜分析显示, 该自微乳给药系统呈球形, 无聚结颗粒的迹象。在中等和加速储存条件下均可稳定保存 12 个月。药理学试验表明, 该自微乳给药系统相比于游离 Que 和白黎芦醇的联用, 其具有更高的 AUC 值。用不同浓度的 Que 和白黎芦醇的自微乳给药系统和单个化合物制剂处理肠 (Caco-2 和 HT29) 和胃细胞, 并根据 MTT 测定评估细胞毒性。结果显示, 该自微乳给药系统增强了对 AGS 胃腺癌细胞和 Caco-2、HT-29 结肠腺癌细胞的体外抗氧化和细胞毒作用。此外, 该自微乳给药系统中 Que 口服生物利用度为 (462.65 ± 141.44) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 。与游离 Que 相比, 其口服生物利用度增加了约 9 倍。

Que 自微乳给药系统具有粒径小、分布均匀

及长期稳定性等优势, 可显著提升 Que 的口服生物利用度并增强其对胃肠癌细胞的联合抗癌活性。其无需复杂的载体系统, 制备工艺相对简便。然而, 大量的表面活性剂也许会引起胃肠道黏膜刺激, 可能带来潜在的生物相容性问题。

2.4 Que 仿生纳米粒

仿生纳米粒是通过将天然或仿生细胞膜材料修饰合成于纳米粒表面所形成的一种药物递送载体, 细胞膜涂层将整个细胞表面的复杂成分保留在纳米颗粒上, 其显示出较长的循环和优先靶向疾病组织的能力, 这增强了化疗药物对恶性肿瘤的肿瘤靶向特性^[50]。仿生纳米粒作为一类新型给药系统近年来受到广泛关注, 在过去的 10 年中, 包括红细胞 (red blood cell, RBC)、血小板、免疫细胞和干细胞在内的多种细胞类型被用于仿生纳米粒^[51]。

李萌等^[52] 通过乳化-溶剂挥发法制得负载 Que 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米粒, 并在表面包覆 RBC 膜后, 采用“后插入法”进行氨基乙基茴香酰胺 [N-(2-aminoethyl)-2-anisamide, AEAA] 靶向修饰, 最终获得靶向仿生纳米粒, 即 PLGA.Que.RBC-AEAA 仿生纳米粒。其平均粒径、 ζ 电位和 PDI、包封率和载药量分别为 (107.3 ± 7.7) nm、 (-17.5 ± 0.6) mV、0.23、 $65.7\% \pm 5.2\%$ 和 $4.8\% \pm 0.2\%$ 。稳定性研究结果表明, PLGA.QT.RBC-AEAA 仿生纳米粒在 4℃ 条件下具有较为良好的稳定性, 可在 PBS 缓冲液中储存 14 d。MTT 实验证明, PLGA.QT.RBC-AEAA 仿生纳米粒能有效提高 Que 对结直肠癌 CT26 细胞的细胞毒性, 与游离药物比较, 其对 CT26 细胞的抑制率提高了近 3 倍, 细胞凋亡实验也进一步验证了该结果, 在相同的给药剂量下, PLGA.QT.RBC-AEAA 仿生纳米粒靶向制剂组具有最强的促凋亡效果, 细胞凋亡率达到了 $41.2\% \pm 2.8\%$, 是游离药物组凋亡率的 3 倍。

Que 仿生纳米粒具有仿生特性, 能够实现肿瘤微环境触发释药, 通过 RBC 膜仿生修饰降低免疫清除, 高效靶向递送药物并显著增强抗肿瘤效果 (对结直肠癌 CT26 细胞的抑制率及凋亡率较游离 Que 提高 3 倍)。然而, 该体系制备工艺复杂, 需多步修饰与包覆, 包封率与载药量较低, 可能会限制给药剂量。

2.5 Que量子点纳米粒

量子点是一种直径在 2~10 nm 之间的球形工程纳米材料,具有良好的光稳定性、可调谐发射波长以及高量子产率等特性,在生物医学领域(如生物分子靶向、荧光成像及药物递送)已经逐渐替代了传统荧光染料^[53]。当用于标记药物载体时,量子点可以帮助监测药物释放和肿瘤治疗,除了上述应用外,其还被用于生物跟踪和检测^[54]。

Pourmadadi 等^[55]采用一步水热法制备了碳量子点,然后使用水/油/水(W/O/W)乳化制备了一种含有羧甲基纤维素、琼脂糖和碳量子点的新型 pH 敏感纳米载体,用于负载 Que,最后制得羧甲基纤维素/琼脂糖/碳量子点@Que 纳米粒,其平均粒径、 ζ 电位、PDI 分别为 279.04 nm, -42.403 mV、0.38,而包封率为 71.0%,载药量为 42.0%。MTT 结果表明,羧甲基纤维素/琼脂糖/碳量子点@Que 作用于 A549 肺癌细胞 72 h 后,相比于游离 Que 表现出更高的细胞毒性,其机制是通过诱导细胞代谢或受损,使 A549 肺癌细胞活力下降,细胞凋亡率约为 50%。

Que 量子点可以通过表面修饰实现精准靶向。如与羧甲基纤维素的结合与琼脂糖的修饰,使其展现出优异的功能特性。同时量子点自身的高生物相容性及代谢调节能力可进一步强化抗肿瘤效果,如在 A549 肺癌细胞中诱导 50% 凋亡率,显著优于游离 Que。然而,现有体系粒径较大可能限制肿瘤的组织穿透效率,制备依赖多步乳化工艺,复杂性与成本增加,而且存在包封率不足等问题。

2.6 其他

目前,较为常见的 Que 纳米制剂包括脂质体、纳米胶束和纳米粒等。这些剂型均具有高生物相容性、低毒性以及肿瘤靶向性,能够发挥良好的抗肿瘤作用。

Li 等^[56]以热敏脂质体为载体,通过共载 Que、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-羧基,并在表面偶联靶向核仁素适配体 AS1411,成功构建了兼具温度响应释药与主动靶向功能的适体功能化 Que 热敏脂质体。其中 AS1411 不仅可以作为载体进入细胞,而且具有抗增殖和细胞毒性作用,可诱导肿瘤细胞发生非凋亡性死亡。在宫颈癌小鼠模型中(水浴加热保持肿瘤部位 42℃),

与正常生理盐水给药相比,静脉注射适体功能化 Que 热敏脂质体能够显著抑制肿瘤细胞的生长,表现出更高的细胞毒性,其抑制率达到 75%。Demirbolat 等^[57]制备了以聚乙二醇 400 修饰的 Que 脂质体,该脂质体将 Que 的溶解度提升了 2.2 倍。将其作用于 HeLa 细胞,MTT 结果表明,IC₅₀ 相较于游离 Que 下降约 1/5,且基于基因表达水平的定量聚合酶链反应检测显示该脂质体处理 HeLa 细胞线粒体凋亡可能比游离 Que 更有效。

Qi 等^[58]用薄膜水合法将 Que 负载在聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(PVCL-PVA-PEG)胶束(Soluplus-Que-PM)上。当聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物/Que 重量比为 16:1 时,包封率接近 100%。体外研究表明,此胶束可以通过抑制肿瘤组织中血管生成的标志物 CD31 和 PI3K/Akt/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路的表达来显著抑制 H22 实体瘤的生长,且几乎无毒副作用。Li 等^[59]将磷酸聚乙二醇生物素和聚乙二醇-甲醚甲基丙烯酸酯-聚[2-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯]-聚己内酯组装的 Que 混合胶束用于非小细胞肺癌的治疗。体外结果表明,该混合胶束可以改善细胞毒性,其 IC₅₀ 相比于游离 Que 下降了约 1/6,并同时阻滞 G2/M 细胞周期、诱导 A549 肺癌细胞凋亡。此外,该混合胶束显示出优秀的肿瘤靶向能力和抗肿瘤疗效,在非小细胞肺癌荷负小鼠模型中表现出优异的抗癌活性。

Dogan^[60]通过离子凝胶法制备了载有 Que 的壳聚糖(chitosan, CS)纳米颗粒。将其作用于人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y,结果表明,CS-Que 纳米颗粒对 SH-SY5Y 细胞有显著的抑制作用,其 IC₅₀ 为 (1.67 ± 0.02) μg/mL,而对 NIH3T3 细胞无毒性作用。在 ELISA 检测中,CS-Que 纳米颗粒可显著提高 8-羟基脱氧鸟苷、裂解的 Caspase-3、Bax、裂解的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)和总氧化剂的水平。通过产生氧化应激、DNA 损伤引起 SH-SY5Y 细胞的凋亡。Mohammed 等^[61]通过乳液扩散法制备了以 PLGA 为载体的 Que 纳米颗粒。与游离 Que 相比,Que-PLGA 纳米颗粒对 RBC 的溶血作用较弱。MTT 试验结果表明,用 50 μg/mL 的 Que-PLGA 纳米颗粒处理 MCF7

细胞系 72 h 后，其抑制率高达 85%，IC₅₀ 为 3 μg/mL。证明其对 MCF7 细胞系有生长抑制作用且呈浓度依赖性。然而，当用 Que-PLGA 纳米颗粒处理正常人 HBL-100 细胞系 72 h，未观察到明显的细胞毒性。

常见的 Que 纳米制剂（如纳米粒、胶束、脂

质体等）通过多样化的载体设计与功能修饰展现出显著优势，提升了药物的溶解性、稳定性和生物利用度，同时具有低毒性和肿瘤靶向性。然而，此类制剂普遍依赖复杂制备工艺（如多步修饰或特殊设备）且长期稳定性有待考究。本文总结所有纳米制剂及其抗肿瘤机制见表 1。

表1 Que纳米给药系统以及抗肿瘤作用机制

Table 1. The Que nano-delivery system and its anti-tumor mechanism of action

剂型	特点	肿瘤模型	作用机制
纳米乳液	稳定性良好、无毒性、粒径小、可以通过透皮给药方式去治疗癌症	肺癌细胞A549、人胰腺癌细胞MIA PaCa-2、宫颈癌细胞HeLa、肝癌细胞HepG2、人皮肤癌细胞A431	相比于游离Que，Que纳米乳液能显著提高肿瘤细胞的ROS水平诱导细胞凋亡，且其对HeLa细胞的毒性更大，其次是A549和MIA PaCa-2癌细胞 显著上调Caspase-3表达，使细胞处于氧化应激状态，诱导HepG2肝癌细胞凋亡 显著增强细胞毒性
纳米混悬液	无载体要求、辅料含量低、稳定性好、提高药物的溶解度及生物利用度，提高药物抗肿瘤的能力	人乳腺癌细胞MCF-7、荷瘤小鼠模型	显著增强细胞毒性、调节荷瘤小鼠的免疫力，缓解环磷酰胺引起的免疫抑制，保护正常组织，同时增强抗肿瘤效果
自微乳给药系统	提高药物稳定性和溶解度，但是其含有大量表面活性剂可能会引起胃肠道黏膜刺激	胃腺癌细胞AGS和结肠癌细胞Caco-2、HT-29	通过清除DPPH、ABTS自由基和增强铁还原能力去抑制肿瘤细胞生长并显著增强细胞毒性作用
仿生纳米粒	循环时间长、稳定性好、但是由于RBC膜的靶向能力较差，因此需对RBC膜涂层的纳米载体进一步进行功能化修饰去优化肿瘤靶向能力	结肠直肠癌细胞CT26	显著提高了Que的细胞摄取率和细胞毒性，增强其对结肠癌细胞的抑制作用并且促进结肠癌细胞凋亡
量子点纳米粒	载药能力强，能提高药物的水溶性、稳定性和生物相容性、通过特殊修饰可以进一步提高药物抗肿瘤能力	肺癌细胞A549	触发A549肺癌细胞中ROS依赖的途径诱导癌细胞凋亡、调节促炎细胞因子、清除自由基，抑制肿瘤细胞生长
其他（脂质体、纳米胶束、纳米粒）	具有高生物相容性、低毒性以及肿瘤靶向性，能够发挥良好的抗肿瘤作用；但由于这些剂型长期稳定性差，需要通过特殊修饰以增强其稳定性	宫颈癌小鼠、宫颈癌细胞HeLa、H22实体瘤、肺癌细胞A549、人神经母细胞细胞SH-SY5Y、人乳腺癌细胞MCF-7	进一步升高ROS水平诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖 抑制肿瘤组织中血管生成标志物CD31和PI3K/Akt/VEGF通路的表达来显著抑制H22实体瘤的生长；阻滞G2/M细胞周期、诱导A549肺癌细胞凋亡 提高8-羟基脱氧鸟苷、裂解的Caspase-3、Bax、裂解的PARP和总氧化剂的水平、产生氧化应激，DNA损伤引起SH-SY5Y细胞的凋亡。对MCF7细胞系有生长抑制作用且呈浓度依赖性增加

3 结语

本文探讨了 Que 的抗肿瘤机制，包括细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、诱导细胞自噬、诱导肿瘤细胞侵袭和转移和诱导细胞铁死亡。在此基础上又进一步阐述 Que 的纳米制剂，为其抗肿瘤临床应用提供了成药性方案。相较于其他 Que 纳米制剂的综述，本文不仅叙述了比较常见的 Que 纳米制剂，而且增添了近几年比较有前景的纳米剂型，如仿生纳米粒、自微乳系统、量子点等。与此同时，将 Que 纳米制

剂与其抗肿瘤机制进行结合，不仅停留在纳米制剂的制备和抗肿瘤作用，而是更深层次地去挖掘两者的关联，为以后 Que 纳米制剂的开发提供一定的借鉴意义。但本文尚存在一定局限性：一是本文的案例多为体外实验，对其他癌症类型的动物实验和人体临床试验数据仍非常匮乏；二是尽管通过改进剂型显著提高了 Que 的溶解性，但纳米制剂在体内的毒性问题（如器官蓄积问题）尚未得到充分验证，后续应更加关注 Que 纳米制剂在体内实验及临床试验中的抗肿瘤作用。

本研究的价值在于为 Que 抗癌研究提供了新思路：一方面，可以通过对 Que 抗肿瘤机制的研究，更加深入地对 Que 纳米制剂进行开发；另一方面，一些新兴剂型的提出为其他难溶性药物的开发利用提供了可参考的技术路径。这些发现不仅拓展了纳米医学在中药现代化中的应用场景，也为开发低毒、高效的抗癌联合疗法奠定了基础。随着 Que 纳米制剂受到越来越大的关注，基于抗肿瘤机制指导的剂型设计策略，Que 纳米制剂有望在恶性肿瘤及耐药性肿瘤治疗领域实现临床应用，或将为突破临床治疗困境提供创新性解决方案，推动肿瘤精准治疗的发展。

参考文献

- Erawati T, Isadiartuti D, Anggalih BD. The effect of polysorbate 20 and polysorbate 80 on the solubility of quercetin[J]. *J Public Health Afr*, 2023, 14(Suppl 1): 2503. DOI: [10.4081/jphia.2023.2503](https://doi.org/10.4081/jphia.2023.2503).
- Ramešová S, Sokolová R, Degano I, et al. On the stability of the bioactive flavonoids quercetin and luteolin under oxygen-free conditions[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402(2): 975–982. DOI: [10.1007/s00216-011-5504-3](https://doi.org/10.1007/s00216-011-5504-3).
- Prabhat S, Sharad S, Srikanta KR. A versatile flavonoid quercetin: study of its toxicity and differential gene expression in the liver of mice[J]. *Phytomedicine Plus*, 2022, 2(1): 100148. DOI: [10.1016/j.phyplu.2021.100148](https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100148).
- Li X, He X, Lin B, et al. Quercetin limits tumor immune escape through PDK1/CD47 axis in melanoma[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(2): 541–543. DOI: [10.1142/S0192415X2450023X](https://doi.org/10.1142/S0192415X2450023X).
- 杨海玲, 苏国惠, 黄华枫, 等. 一测多评法同时测定广西桑叶及其炮制品中 5 种活性成分含量 [J]. *亚太传统医药*, 2023, 19(10): 33–38. [Yang HL, Su GH, Huang HF, et al. Simultaneous determination of 5 active ingredients in mulberry leaves from Guangxi by QAMS[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2023, 19(10): 33–38.] DOI: [10.11954/ytctyy.202310007](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202310007).
- 师艺玮, 王洪玲, 黄慧莲, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定经典方剂槐花散中 7 个成分含量 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(2): 219–226. [Shi YW, Wang HL, Huang HL, et al. Simultaneous determination of 7 components in classic formula Huaihua powder by UPLC-MS/MS[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2023, 43(2): 219–226.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023.02.05](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023.02.05).
- Hou DD, Zhang W, Gao YL, et al. Anti-inflammatory effects of quercetin in a mouse model of MC903-induced atopic dermatitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105676. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105676](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105676).
- Xu D, Hu MJ, Wang YQ, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application[J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1123. DOI: [10.3390/molecules24061123](https://doi.org/10.3390/molecules24061123).
- Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial activity of quercetin: an approach to its mechanistic principle[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2494. DOI: [10.3390/molecules27082494](https://doi.org/10.3390/molecules27082494).
- Saivish MV, de Lima Menezes G, da Silva RA, et al. Antiviral activity of quercetin hydrate against zika virus[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7504. DOI: [10.3390/ijms24087504](https://doi.org/10.3390/ijms24087504).
- Chekuri S, Vyshnava SS, Somiseti SL, et al. Isolation and anticancer activity of quercetin from *Acalypha indica* L. against breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231[J]. *3 Biotech*, 2023, 13(8): 289. DOI: [10.1007/s13205-023-03705-w](https://doi.org/10.1007/s13205-023-03705-w).
- Zu G, Sun K, Li L, et al. Mechanism of quercetin therapeutic targets for Alzheimer disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22959. DOI: [10.1038/s41598-021-02248-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02248-5).
- Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(8): 1263–1277. DOI: [10.1017/S00007114515002950](https://doi.org/10.1017/S00007114515002950).
- Dehghani F, Jandaghi SHSS, Janani L, et al. Effects of quercetin supplementation on inflammatory factors and quality of life in post-myocardial infarction patients: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(4): 2085–2098. DOI: [10.1002/ptr.6955](https://doi.org/10.1002/ptr.6955).
- Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(5): 593–597. DOI: [10.1016/j.ihj.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.04.006).
- Loshaj AS, Ilaria A, Basholli MS, et al. Quercetin and its nano-formulations for brain tumor therapy—current developments and future perspectives for paediatric studies[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 963. DOI: [10.3390/pharmaceutics15030963](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030963).
- Wang Q, Ma C, Wang N, et al. Effects of quercetin on the DNA methylation pattern in tumor therapy: an updated review[J]. *Food Funct*, 2024, 15(8): 3897–3907. DOI: [10.1039/d3fo03831a](https://doi.org/10.1039/d3fo03831a).
- Kamal R, Paul P, Thakur S, et al. Quercetin in oncology: a phytochemical with immense therapeutic potential[J]. *Curr Drug Targets*, 2024, 25(11): 740–751. DOI: [10.2174/0113894501292466240627050638](https://doi.org/10.2174/0113894501292466240627050638).
- Graña X, Reddy EP. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs)[J]. *Oncogene*, 1995, 11(2): 211–219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7624138/>.
- Sherr CJ, Roberts JM. Inhibitors of mammalian G1 cyclin dependent kinases[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(10): 1149. DOI: [10.1101/gad.9.10.1149](https://doi.org/10.1101/gad.9.10.1149).
- Mu C, Jia P, Yan Z, et al. Quercetin induces cell cycle G1 arrest through elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human hepatoma cell line (HepG2)[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007, 29(3): 179–183. DOI: [10.1358/mf.2007.29.3.1092095](https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.3.1092095).
- Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N, et al. The effect of quercetin

- on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 1990, 260(1): 10–13. DOI: [10.1016/0014-5793\(90\)80053-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80053-1).
- 23 Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 55. DOI: [10.1186/s13048-019-0530-4](https://doi.org/10.1186/s13048-019-0530-4).
- 24 Chan CY, Hong SC, Chang CM, et al. Oral squamous cell carcinoma cells with acquired resistance to erlotinib are sensitive to anti-cancer effect of quercetin via pyruvate kinase M2 (PKM2)[J]. *Cells*, 2023, 12(1): 179. DOI: [10.3390/cells12010179](https://doi.org/10.3390/cells12010179).
- 25 Azizi E, Fouladdel S, Movahhed TK, et al. Quercetin effects on cell cycle arrest and apoptosis and doxorubicin activity in T47D cancer stem cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(12): 4145–4154. DOI: [10.31557/APJCP.2022.23.12.4145](https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.12.4145).
- 26 Hu SA, Cheng J, Zhao WH, et al. Quercetin induces apoptosis in meningioma cells through the miR-197/IGFBP5 cascade[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 80: 103439. DOI: [10.1016/j.etap.2020.103439](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103439).
- 27 Lu X, Yang F, Chen D, et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(7): 1121–1134. DOI: [10.7150/ijbs.41686](https://doi.org/10.7150/ijbs.41686).
- 28 Wang W, Yuan X, Mu J, et al. Quercetin induces MGMT+glioblastoma cells apoptosis via dual inhibition of Wnt3a/ β -catenin and Akt/NF- κ B signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154933. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154933](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154933).
- 29 Ward AB, Mir H, Kapur N, et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 108. DOI: [10.1186/s12957-018-1400-z](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1400-z).
- 30 Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12. DOI: [10.1186/s12943-020-1138-4](https://doi.org/10.1186/s12943-020-1138-4).
- 31 Xiao J, Zhang B, Yin S, et al. Quercetin induces autophagy-associated death in HL-60 cells through CaMKK β /AMPK/mTOR signal pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(9): 1244–1256. DOI: [10.3724/abbs.2022117](https://doi.org/10.3724/abbs.2022117).
- 32 Guo H, Ding H, Tang X, et al. Quercetin induces pro-apoptotic autophagy via SIRT1/AMPK signaling pathway in human lung cancer cell lines A549 and H1299 *in vitro*[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(9): 1415–1422. DOI: [10.1111/1759-7714.13925](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13925).
- 33 Hasan AAS, Kalinina EV, Tatarskiy VV, et al. Suppression of the antioxidant system and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cisplatin-resistant cancer cells by quercetin[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 173(6): 760–764. DOI: [10.1007/s10517-022-05626-9](https://doi.org/10.1007/s10517-022-05626-9).
- 34 Liao Y, Xie X, Zhang C, et al. Quercetin exerts anti-tumor immune mechanism by regulating IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway to deplete Treg cells[J]. *Toxicol*, 2024, 243: 107747. DOI: [10.1016/j.toxicol.2024.107747](https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2024.107747).
- 35 Li T, Li Y. Quercetin acts as a novel anti-cancer drug to suppress cancer aggressiveness and cisplatin-resistance in nasopharyngeal carcinoma (NPC) through regulating the yes-associated protein/Hippo signaling pathway[J]. *Immunobiology*, 2023, 228(2): 152324. DOI: [10.1016/j.imbio.2022.152324](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152324).
- 36 Huang J, Chen J, Li J. Quercetin promotes ATG5-mediated autophagy-dependent ferroptosis in gastric cancer[J]. *J Mol Histol*, 2024, 55(2): 211–225. DOI: [10.1007/s10735-024-10186-5](https://doi.org/10.1007/s10735-024-10186-5).
- 37 Li B, Shao H, Gao L, et al. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2130–2161. DOI: [10.1080/10717544.2022.2127213](https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2127213).
- 38 Elzayat A, Adam-Cervera I, Álvarez-Bermúdez O, et al. Nanoemulsions for synthesis of biomedical nanocarriers[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 203: 111764. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2021.111764](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111764).
- 39 Das SS, Sarkar A, Chabattula SC, et al. Food-Grade Quercetin-loaded nanoemulsion ameliorates effects associated with parkinson's disease and cancer: studies employing a transgenic *c. elegans* model and human cancer cell lines[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1378. DOI: [10.3390/antiox11071378](https://doi.org/10.3390/antiox11071378).
- 40 Oskooei FA, Mehrzad J, Asoodeh A, et al. Olive oil-based quercetin nanoemulsion (QuNE)'s interactions with human serum proteins (HSA and HTF) and its anticancer activity[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(3): 778–791. DOI: [10.1080/07391102.2021.2012514](https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2012514).
- 41 Chitkara A, Mangla B, Kumar P, et al. Design-of-experiments (DoE)-assisted fabrication of quercetin-loaded nanoemulgel and its evaluation against human skin cancer cell lines[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2517. DOI: [10.3390/pharmaceutics14112517](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112517).
- 42 Moghassemi S, Dadashzadeh A, Azevedo RB, et al. Nanoemulsion applications in photodynamic therapy[J]. *J Control Release*, 2022, 351: 164–173. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.035).
- 43 Roy A, Nishchaya K, Rai VK. Nanoemulsion-based dosage forms for the transdermal drug delivery applications: a review of recent advances[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(3): 303–319. DOI: [10.1080/17425247.2022.2045944](https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2045944).
- 44 Elsebay MT, Eissa NG, Balata GF, et al. Nanosuspension: a formulation technology for tackling the poor aqueous solubility and bioavailability of poorly soluble drugs[J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(29): 2297–2312. DOI: [10.2174/1381612829666230911105922](https://doi.org/10.2174/1381612829666230911105922).
- 45 Tian Y, Wang S, Yu Y, et al. Review of nanosuspension formulation and process analysis in wet media milling using microhydrodynamic model and emerging characterization methods[J]. *Int J Pharm*, 2022, 623: 121862. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2022.121862](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121862).
- 46 Qiao Y, Cao Y, Yu K, et al. Preparation and antitumor evaluation of quercetin nanosuspensions with synergistic efficacy and regulating immunity[J]. *Int J Pharm*, 2020, 589: 119830. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119830](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119830).
- 47 Vithani K, Jannin V, Pouton CW, et al. Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 142: 16–34. DOI: [10.1016/j.addr.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.008).
- 48 Hsieh CM, Yang TL, Putri AD, et al. Application of design of experiments in the development of self-microemulsifying drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2023, 16(2): 283. DOI:

- 10.3390/ph16020283.
- 49 Patcharawalai J, Subhaphorn W, Surasak L, et al. Enhanced oral bioavailability and improved biological activities of a quercetin/resveratrol combination using a liquid self-microemulsifying drug delivery system[J]. *Planta medica*, 2020, 87(4): 336–346. DOI: [10.1055/a-1270-7606](https://doi.org/10.1055/a-1270-7606).
- 50 Zhang M, Du Y, Wang S, et al. A review of biomimetic nanoparticle drug delivery systems based on cell membranes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5495–5503. DOI: [10.2147/DDDT.S282368](https://doi.org/10.2147/DDDT.S282368).
- 51 Liu Z, Xia Q, Ma D, et al. Biomimetic nanoparticles in ischemic stroke therapy[J]. *Discov Nano*, 2023, 18(1): 40. DOI: [10.1186/s11671-023-03824-6](https://doi.org/10.1186/s11671-023-03824-6).
- 52 李萌, 余玲玲, 邱新云, 等. 载槲皮素仿生纳米粒诱导结肠癌细胞凋亡的研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2023, 37(1): 10–16. [Li M, Yu LL, Qiu XY, et al. Quercetin-loaded biomimetic nanoparticles induce apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai*, 2023, 37(1): 10–16.] DOI: [10.16306/j.1008-861x.2023.01.002](https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2023.01.002).
- 53 Díaz-González M, de la Escosura-Muñiz A, Fernandez-Argüelles MT, et al. Quantum dot bioconjugates for diagnostic applications[J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2020, 378(2): 35. DOI: [10.1007/s41061-020-0296-6](https://doi.org/10.1007/s41061-020-0296-6).
- 54 Zhang LJ, Xia L, Xie HY, et al. Quantum dot based biotracking and biodetection[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(1): 532–547. DOI: [10.1021/acs.analchem.8b04721](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04721).
- 55 Pourmadadi M, Shabestari MS, Abdouss H, et al. Green synthesis of pH-sensitive carboxymethyl cellulose/agarose/carbon quantum dots nanocarriers for quercetin delivery to A549 lung cancer using an emulsification method[J]. *BioNanoScience*, 2024, 14(4): 4570–4584. DOI: [10.1007/s12668-024-01426-9](https://doi.org/10.1007/s12668-024-01426-9).
- 56 Li J, Gao Y, Liu S, et al. Aptamer-functionalized Quercetin thermosensitive liposomes for targeting drug delivery and antitumor therapy[J]. *Biomed Mater*, 2022, 17(6): 065003. DOI: [10.1088/1748-605X/ac8c75](https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac8c75).
- 57 Demirbolat GM, Erdoğan Ö, Coşkun GP, et al. PEG4000 modified liposomes enhance the solubility of quercetin and improve the liposome functionality: in vitro characterization and the cellular efficacy[J]. *Turk J Chem*, 2022, 46(4): 1011–1023. DOI: [10.55730/1300-0527.3411](https://doi.org/10.55730/1300-0527.3411).
- 58 Qi X, Gao C, Yin C, et al. Development of Quercetin-loaded PVCL-PVA-PEG micelles and application in inhibiting tumor angiogenesis through the PI3K/Akt/VEGF pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 437: 115889. DOI: [10.1016/j.taap.2022.115889](https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115889).
- 59 Li K, Zang X, Meng X, et al. Targeted delivery of quercetin by biotinylated mixed micelles for non-small cell lung cancer treatment[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 970–985. DOI: [10.1080/10717544.2022.2055225](https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2055225).
- 60 Dogan M. Assessment of mechanism involved in the apoptotic and anti-cancer activity of quercetin and quercetin-loaded chitosan nanoparticles[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(11): 176. DOI: [10.1007/s12032-022-01820-x](https://doi.org/10.1007/s12032-022-01820-x).
- 61 Mohammed HA, Sulaiman GM, Anwar SS, et al. Quercetin against MCF7 and CAL51 breast cancer cell lines: apoptosis, gene expression and cytotoxicity of nano-quercetin[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2021, 16(22): 1937–1961. DOI: [10.2217/nmm-2021-0070](https://doi.org/10.2217/nmm-2021-0070).

收稿日期: 2025年02月22日 修回日期: 2025年04月30日
本文编辑: 李阳 钟巧妮