

氧化苦参碱药理作用及其新型给药系统的研究进展^{*}

郭 健^{1,2,3}, 曾华婷^{1,2}, 陈 彦^{1,2**}

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 南京 210028; 2. 江苏省中医药研究院 南京 210028;
3. 安徽中医药大学药学院 合肥 230012)

摘 要:氧化苦参碱是苦参所含的活性成分之一,研究表明氧化苦参碱具有抗肿瘤、抗纤维化、抗病毒、抑制炎症等多种作用,但因其水溶性高、吸收代谢快、组织分布无选择性、生物利用度低等缺点,限制了氧化苦参碱临床疗效的发挥。对氧化苦参碱新型给药系统的开发可有效提高其生物利用度和组织分布,具有较好的应用前景。本文基于氧化苦参碱的最新研究进展,对氧化苦参碱的药理作用和新型给药系统进行了综述,旨在为氧化苦参碱的临床应用与新药研发提供支持。

关键词:氧化苦参碱 药理作用 新型给药系统 抗肿瘤 抗纤维化 生物利用度 研究进展

doi: 10.11842/wst.20210903004 中图分类号: R285 文献标识码: A

苦参来源于豆科槐属植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干燥根,始载于《神农本草经》,《本草纲目》对其的评价为“苦以味名,参以功名,槐以叶形名也”。苦参性寒,味苦,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热燥湿、杀虫、利尿的功效。目前已从苦参中提取出多种活性成分,包括生物碱类、黄酮类、三萜苷类、脂肪酸类、挥发油等。

氧化苦参碱(Oxymatrine, OM)是中药苦参的主要活性成分之一,又称苦参素,外观为白色或类白色结晶状粉末。OM分子具有四环哌啶类结构(图1),分子式为 $C_{15}H_{24}N_2O_2$,分子量为264.36,为弱碱性生物碱($pK_a=6.71$)^[1]。由于OM分子中含有半极性配位键,导致OM的亲脂性较弱($\log P: -0.7$)。OM可溶于水、甲醇、乙醇、苯、氯仿、丙酮,难溶于乙醚。OM经口服后可被肠道中酶催化转化为脂溶性更强的苦参碱^[2]。

近年来,国内外对OM的药理作用研究不断深入,

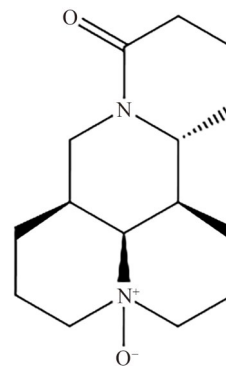


图1 氧化苦参碱化学结构式

发现OM对肿瘤(表1、图2)、纤维化等疾病表现出较好的治疗潜力。如Lan等^[3]根据作用机制将OM的药理作用归纳为抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、凋亡与代谢调节作用。但目前基于疾病分类的OM药理作用系统综述尚未见报道。此外,伴随着近年来药剂学技术

收稿日期:2021-09-03

修回日期:2022-05-24

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(81873016):靶向CAF的中药脂质体构建及联用抗肝癌脂质微乳复合系统促渗增效作用研究,负责人:陈彦;国家自然科学基金委员会面上项目(82173985):可调控TILs功能水平的中药组分Fe基MOF纳米给药系统的构建及其协同PD-1抑制剂抗肝癌增效研究,负责人:陈彦;江苏省科教强卫医学重点人才项目(ZDRCA2016036),体内尺寸可调控式抗肿瘤中药脂质复合系统的构建与评价,负责人:陈彦。

^{**} 通讯作者:陈彦,本刊编委,研究员,博士生导师,主要研究方向:中药新制剂、新剂型研究。

表1 氧化苦参碱的抗肿瘤作用

抗肿瘤作用	细胞或组织来源	具体作用及其机制	参考文献
抗肝癌	SMMC-7721 细胞	通过抑制 JAK-STAT 信号通路,抑制细胞增殖;阻滞细胞周期于 G2/M 和 S 期,下调 Bcl-2 和上调 p53 表达,诱导 SMMC-7721 细胞凋亡。	[5]
抗肝癌	HepG2 细胞	干扰细胞能量代谢,抑制细胞增殖;下调 NS5ATP13 抑制 AKT/GSK/mTOR 信号通路,诱导细胞凋亡。	[6-7]
抗肺癌	A549 细胞	激活 Caspase-3/8/9 和调控 Bcl-2/Bax 表达诱导 A549 细胞凋亡。	[10-11]
抗肺癌	A549 细胞	通过抑制 EMT 降低肿瘤转移。	[12]
抗肺癌	NSCLC 细胞及其裸鼠异位瘤	通过降低 JAK1/2 和 c-Src 表达抑制 STAT5 激活,抑制非小细胞肺癌细胞的增殖。	[13]
抗肺癌	NSCLC 细胞	通过抑制 EGFR/Akt/Cyclin D1 信号通路将肺癌细胞周期阻滞于 G0/G1 期。	[14]
抗肺癌	MCF-7 细胞、MDA-MB-231 细胞	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,发挥抗乳腺癌作用;阻滞细胞周期于 S 期;调控 Bcl-2/Bax、Caspase-3/9、多聚 ADP-核糖聚合酶表达,诱导细胞凋亡。	[18-20]
抗肺癌	MDA-MB-231 细胞、4T1 细胞	通过抑制 α V β 3 integrin/FAK/PI3K/Akt 信号通路,逆转 MDA-MB-231 和 4T1 细胞的 EMT,降低肿瘤转移。	[18-21]
抗肺癌	A549 细胞、H1299 细胞	通过下调 TGF- β 、抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,影响 EMT,降低非小细胞肺癌细胞侵袭和迁移。	[17]
抗乳腺癌	MCF-7 细胞	通过诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,抑制 MCF-7 细胞的增殖。	[21-22]
抗乳腺癌	MKN-28 细胞、SGC-7901 细胞	通过抑制胃癌细胞中 miR-93-5p 的表达,上调下游靶基因 AHNAK 表达,发挥治疗胃癌作用。	[22,24]
抗乳腺癌	HGC-27 细胞、AGS 细胞	通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。	[24-25]
抗胃癌	MKN-45 细胞、BGC823 细胞、SGC7901 细胞	通过抑制 EGFR (Tyr845) 磷酸化,下调 EGFR 相关的信号通路,抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。	[25-26]
抗胃癌	SW116 细胞	诱导细胞周期阻滞于 G1/G0 期,通过下调 hTERT 及其上游调控基因,剂量依赖性抑制肿瘤细胞增殖。	[28]
抗结直肠癌	RKO 细胞	逆转 RKO 细胞 EMT,下调活化 NF- κ B 所必需蛋白 p65 的表达,抑制直肠癌侵袭。	[29]
	宫颈癌 CaSki 细胞	阻滞细胞周期于 G0/G1 期和 S 期,时间和剂量依赖性抑制癌细胞生长和诱导细胞凋亡。	[33]
抗结直肠癌	HT-29, SW620	降低 FHL-2 的蛋白水平,增加 SPTAN1 蛋白水平,抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡。	[32]
抗其他类型肿瘤	胰腺癌 PANC-1 细胞	通过降低 NF- κ B 和 VEGF 的表达,抑制肿瘤组织血管生成	[35]
	骨肉瘤细胞系 (MG-63、MNNG/HOS); 脑胶质瘤细胞系 (U251MG、U251、A172); 黑色素瘤细胞系 (A375、Sk-Mel-28、MM96L); 鼻咽癌细胞系 (HK-1)、前列腺癌细胞系 (DU145、PC-3)、膀胱癌细胞系 (T24)	通过调控 Caspases-3/9, Bax/Bcl-2, p53 及细胞周期调控蛋白等机制,促进癌细胞凋亡。	[36-37]

不断发展,多种新型制剂技术被应用于OM体内递送,有效提高了OM的生物利用度与组织靶向能力。因此,有必要对目前应用于OM的新型给药技术进行梳理。本文综述了近年来OM的药理作用和新型给药系统研究进展,以期OM的新药研发及临床应用提供科学理论依据。

1 氧化苦参碱药理作用研究进展

1.1 氧化苦参碱的抗肿瘤作用

1.1.1 氧化苦参碱对肝癌的作用

肝癌是最常见的癌症之一,肝癌细胞具有较强的增殖、侵袭和转移能力。研究发现,OM可呈剂量依赖性的抑制人源肝癌SMMC-7721细胞增殖,其机制与

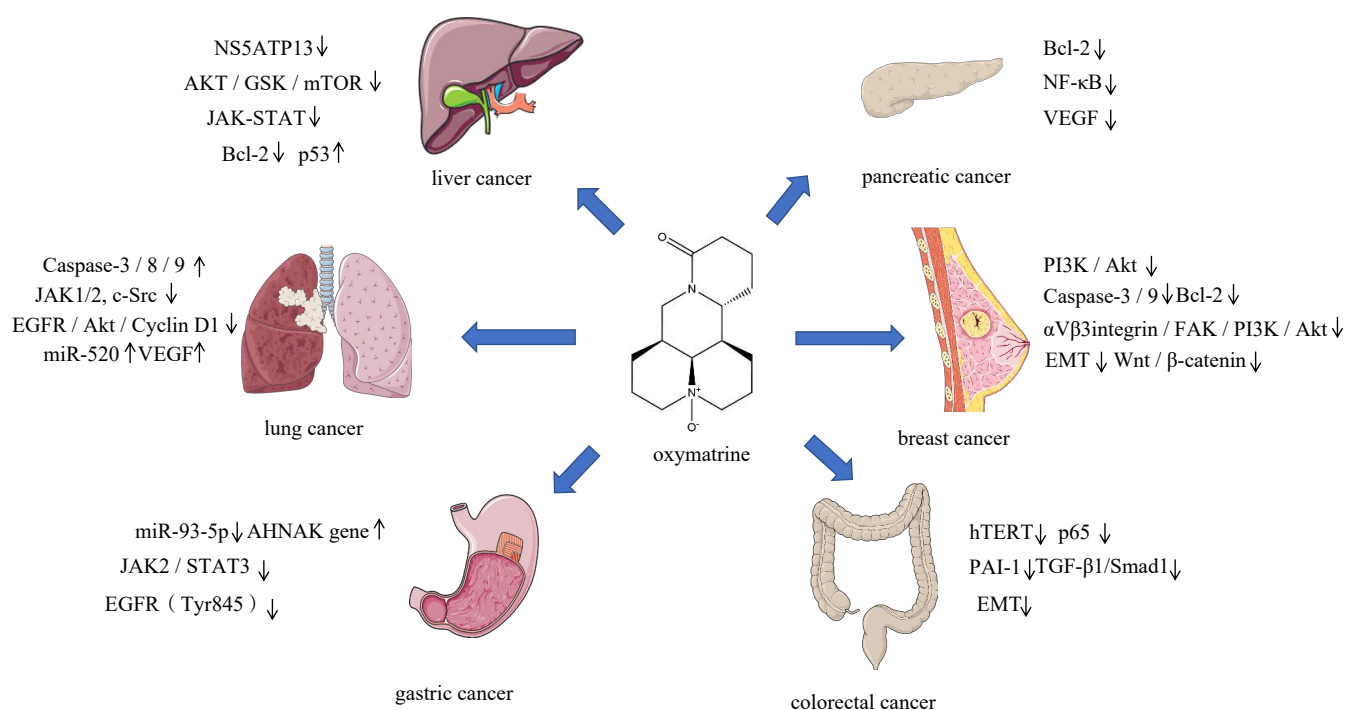


图2 氧化苦参碱抗肿瘤作用机制

抑制 JAK-STAT 信号通路有关^[4]。OM 通过阻滞 SMMC-7721 细胞周期于 G2/M 和 S 期,下调 Bcl-2 和上调 p53 表达,诱导 SMMC-7721 细胞凋亡^[5]。OM 还可通过干扰细胞能量代谢抑制 HepG2 细胞增殖。OM 作用于 HepG2 细胞 48 h 后,发现细胞内的己糖激酶、丙酮酸激酶、琥珀酸脱氢酶活性明显下降^[6]。同时,亦有研究发现 OM 通过下调 NS5ATP13 抑制了 AKT/GSK/mTOR 信号通路,诱导 HepG2 细胞凋亡^[7]。另外,肝癌转移是造成肝癌患者死亡的重要原因,研究发现 OM 可通过抑制 MMP-2/9 表达和 p38 磷酸化,抑制肝癌细胞转移^[8]。此外,Liu 等^[9]发现 OM 与 5-氟尿嘧啶联合使用对 HepG2 和 SMMC-7721 细胞增殖具有协同抑制作用。以上研究从不同层面揭示了 OM 对肝癌的治疗机制,表明 OM 在肝癌治疗中有着巨大的潜力。

1.1.2 氧化苦参碱对肺癌的作用

OM 呈时间和剂量依赖性抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖,并通过激活 Caspase-3/8/9 和调控 Bcl-2/Bax 表达诱导 A549 细胞凋亡^[10-11]。Izdebska 等^[12]研究发现,对 A549 细胞给予 OM 处理可导致癌细胞中 N-cadherin 和波形蛋白表达减少,E-cadherin 水平升高,这一结果提示 OM 可通过抑制上皮间质转化(EMT)降低肿瘤转移。Jung 等^[13]发现 OM 可通过调控 STAT5 信号轴抑制非小细胞肺癌 NSCLC 细胞的增殖,具体机制

为通过降低 JAK1/2 和 c-Src 表达抑制 STAT5 的激活。OM 还可通过阻滞肺癌 NSCLC 细胞生长发挥抗肿瘤作用,有研究表明 OM 通过抑制 EGFR/Akt/Cyclin D1 信号通路将肺癌细胞周期阻滞于 G0/G1 期^[14]。OM 还可通过调节免疫反应提高化疗药物的抗肺癌治疗药效。如 OM 和顺铂联合给药在体内外均能抑制非小细胞肺癌细胞和 Lewis 肺癌小鼠移植瘤的生长,表现为 CD8⁺T 细胞数量上升及 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 分泌增加^[15]。OM 可以通过促进树突状细胞成熟,介导 T 细胞向 Treg 细胞分化,逆转肿瘤细胞对顺铂的耐药性^[16]。此外,Jung 等^[17]发现 OM 可通过下调 TGF- β ,干预与 EMT 相关的线纤连蛋白、波形蛋白、MMP-9、MMP-2、N-cadherin、Snail 等表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,降低非小细胞肺癌细胞侵袭和迁移水平。

1.1.3 氧化苦参碱对乳腺癌的作用

药理学研究表明,OM 呈时间和浓度依赖性抑制乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-231)增殖,其可通过激活 P13K 和 Akt 的去磷酸化,抑制 PI3K/Akt 信号通路,发挥抗乳腺癌作用^[18]。Wu 等^[19]研究发现 OM 可阻滞 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞周期于 S 期。OM 通过调控 Bcl-2/Bax、Caspase-3/9、多聚 ADP-核糖聚合酶表达,诱导 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡^[18-20]。此外,低浓度 OM 可通过抑制 $\alpha_v\beta_3$ integrin/FAK/PI3K/

Akt 信号通路,逆转 MDA-MB-231 和 4T1 细胞的 EMT,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭^[21]。Zhang 等^[22]研究发现 OM 可诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,并抑制具有肿瘤干细胞特征的乳腺癌细胞和 MCF-7 细胞的增殖。肿瘤血管生成抑制药物贝伐单抗在乏氧和营养应激环境中可诱导三阴性乳腺癌细胞发生 EMT 并形成肿瘤干细胞^[23],作用机制可能与贝伐单抗激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,而 OM 可以拮抗这一作用^[23]。以上研究表明 OM 对于乳腺癌治疗具有较好的应用前景。

1.1.4 氧化苦参碱对胃癌作用

Liu 等^[24]发现 OM 通过抑制胃癌 MKN-28 和 SGC-7901 细胞中 miR-93-5p 的表达,上调下游靶基因 AHNK 的表达水平,发挥治疗胃癌作用。Huang 等^[25]对胃癌 HGC-27、AGS 细胞给予 OM 处理后,白细胞介素 21 受体(IL-21R)表达降低,其可进一步抑制 JAK2/STAT3 信号通路,抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。Guo 等^[26]研究发现 OM 可通过抑制 MKN-45、BGC823 和 SGC7901 细胞中 EGFR(Tyr845)磷酸化,下调 EGFR 相关的信号通路,如 EGFR/Cyclin D1/CDK4/6、EGFR/Akt、MEK-1/ERK1/2/MMP-2,抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。另外,Liu 等^[27]发现 OM 可增强顺铂对胃癌细胞(BGC-823,SGC7901)的抑制作用。OM 和顺铂联合用药可降低 cyclin D1 表达,使细胞周期阻滞在 G0/G1 期,并通过生成 ROS,抑制 AKT/ERK 信号通路诱导细胞凋亡^[27]。

1.1.5 氧化苦参碱对结直肠癌的作用

OM 对结直肠癌 SW116 细胞具有剂量依赖性杀伤作用,可诱导细胞周期阻滞于 G1/G0 期^[28]。实验结果表明,OM 的抗结直肠肿瘤活性可能是通过下调癌细胞端粒酶逆转录酶(hTERT)及其上游调控基因活性所致^[28]。Liang 等^[29]研究发现 OM 可以调控直肠癌 RKO 细胞的 EMT 标志物表达,下调活化 NF- κ B 所必需蛋白 p65 的表达,抑制直肠癌侵袭。结肠癌细胞的 EMT 与 5-氟尿嘧啶耐药有关,OM 可通过介导 TGF- β 1/P38/PAI-1 和 NF- κ B 信号通路失活逆转 5-氟尿嘧啶耐药^[30]。Liu 等^[31]发现 OM 和奥沙利铂联用应用对结肠癌细胞(HT29,SW480)有较强的抑制作用。体内外实验证实,OM 和奥沙利铂联合给药可通过上调 P21、P27 和下调 Cyclin D 阻滞细胞周期于 G0/G1 期,并通过降低 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR、p-p70S6K 水平诱导癌细胞凋亡。此外,Pan 等^[32]研究发现,OM 可提升阿霉素

治疗直肠癌的效果。体外抗增殖实验结果证实,与 OM 或阿霉素的单药治疗相比,OM+阿霉素联合治疗抑制 HT-29、SW620 细胞增殖效果更显著。OM+阿霉素联合治疗可通过产生活性氧机制大幅提高癌细胞凋亡比例。这可能与联合给药导致 HT-29、SW620 细胞中 FHL-2 蛋白水平降低和 SPTAN1 蛋白水平升高有关。值得关注的是,联合给药显著降低了阿霉素的心脏组织毒性,提示 OM 具有解毒增效的药理作用。

1.1.6 氧化苦参碱对其它类型的肿瘤作用

除了上述肿瘤,OM 对其它类型的肿瘤也有一定的抑制作用,如宫颈癌、胰腺癌、骨肉瘤、脑胶质细胞瘤等。Pei 等^[33]研究发现 OM 以时间和剂量依赖性方式抑制宫颈癌 CaSki 细胞生长和诱导细胞凋亡,阻滞 CaSki 细胞的细胞周期于 G0/G1 期和 S 期。CaSki 细胞和喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞经 OM 处理后,宫颈癌和喉鳞状细胞癌相关基因(HPV16E7)表达显著下调,这表明 OM 是一种潜在的治疗宫颈癌和喉鳞状细胞癌药物^[33-34]。此外,Chen 等^[35]发现 OM 可能通过降低 PANC-1 细胞中 NF- κ B 和 VEGF 的表达,抑制肿瘤组织血管生成,发挥抗胰腺癌作用。Zhang 等^[36]、Wei 等^[37]发现 OM 呈剂量依赖性地抑制骨肉瘤 MG-63 和 MNNG/HOS 细胞增殖,并通过上调 Caspases-3/9 和下调 Bax/Bcl-2,促进癌细胞凋亡。OM 还可通过类似机制抑制脑胶质瘤 U251MG、U251 和 A172 细胞的增殖^[38-39]。此外,OM 还通过调控 Caspases 家族蛋白、Bax、Bcl-2、p53 及细胞周期调控蛋白等多种方式对多种癌细胞系发挥抗肿瘤作用,如黑色素瘤细胞系(A375、Sk-Mel-28、MM96L)、鼻咽癌细胞系(HK-1)、前列腺癌细胞系(DU145、PC-3)、膀胱癌细胞系(T24)^[40-43]。

1.2 氧化苦参碱的抗纤维化作用

OM 能有效减少肝纤维化大鼠肝组织中胶原和促纤维化细胞因子的生成。在给予 OM 治疗后,肝纤维化大鼠肝组织中 α -SMA、I 型和 IV 型胶原、透明质酸、层粘连蛋白等表达显著降低^[44-47]。作用机制研究发现,OM 能够抑制 TLR 相关配体(HMGB1)的生成,进而抑制 TLR4 介导的 TGF- β 1 等炎性因子分泌,降低下游 TGF- β 1 介导的纤维细胞活化^[45]。OM 还能通过下调 TIMP-1、MMP 表达,间接抑制肝成纤维细胞的增殖,进而降低肝组织中胶原蛋白沉积及纤维化相关基因表达^[44,48]。肝纤维化与肝星状细胞异常激活导致的 ECM 沉积密切相关。OM 可通过介导 Y-box 结合蛋白

I 的核异位,抑制人肝星状细胞(LX-2)活化和 I 型胶原表达^[49]。

心肌纤维化会引起心肌组织重构,导致心脏舒张和收缩功能障碍,诱发急性和慢性心肌梗死,采用 OM 进行抗纤维化治疗可缓解这一病理过程。OM 可抑制 TGF- β 1 诱导的心肌成纤维细胞增殖,降低心肌成纤维细胞中 α -SMA、I 型胶原、III 型胶原的表达,其作用是通过抑制 ERK1/2 和 p38MAPK 信号通路实现的^[50]。此外,OM 对肺纤维化也表现出一定的治疗潜力。Chen 等^[51]发现 OM 可抑制小鼠肺成纤维细胞增殖,使细胞周期阻滞于 G0/G1 期,减缓博来霉素诱导的小鼠肺纤维化进程。瘢痕疙瘩是一种良性皮肤纤维增生,其特征是成纤维细胞异常增殖和细胞外基质过度堆积。OM 可呈剂量依赖性抑制人原代瘢痕疙瘩成纤维细胞中 I 和 III 型前胶原、纤维粘连蛋白的 mRNA 表达,并通过诱导 MMP-1 mRNA 表达来促进 ECM 降解^[52]。以上研究表明,OM 是一种有前景的预防或治疗纤维化候选药物。

1.3 氧化苦参碱的抗病毒作用

乙型肝炎病毒(HBV)可导致乙型肝炎,每年约有 20% 慢性乙型肝炎患者发展为乙型肝炎肝硬化,代偿期肝硬化则会进一步发展为失代偿期肝硬化和肝细胞癌^[53]。OM 对 HBV 转染细胞中 HBV-DNA、HBsAg、HBeAg 的抑制作用呈现剂量依赖性^[54]。对 HBV 感染小鼠给予 OM 治疗,连续治疗 6 周后,OM (20 mg·kg⁻¹) 对 HBV 复制产生抑制作用,OM 对 HBsAg 和肝内 HBeAg 的清除效果优于恩替卡韦,且可促进 IFN- γ 的生成^[55]。进一步研究发现,OM 与拉米夫定联合给药可降低 HBV 耐药性,显示出更强的抗 HBV 效果^[56]。改善慢性 HBV 患者的细胞免疫,特别是 HBV 特异性细胞免疫功能,可提高对慢性乙型肝炎患者的抗病毒治疗效果。OM 可降低 HBV 特异性 T 淋巴细胞表面的程序性死亡受体-1 表达,提高 HBV 特异性 T 淋巴细胞水平,这可能是 OM 清除或抑制 HBV 的免疫机制^[57]。丙型肝炎是丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的一种慢性肝脏疾病。Ding 等^[58]使用抗 HCV 药物利巴韦林和 OM 对斑马鱼模型进行测试,结果显示 OM (20 μ g·mL⁻¹) 表现出与利巴韦林相似的 HCV 复制抑制性。

1.4 氧化苦参碱的炎症抑制作用

成纤维细胞样滑膜细胞具有侵袭性表型,在类风湿性关节炎软骨破坏中起重要作用。OM 可通过抑制

NF- κ B 信号通路,降低 TNF- α 诱导的 IL-6 和 IL-8 的表达,抑制成纤维细胞样滑膜细胞的增殖、迁移和侵袭^[59]。Zhang 等^[60]采用脂多糖诱导 RAW264.7 和 THP-1 细胞建立炎症模型,在给予 OM 处理后,发现巨噬细胞上清中 NO、IL-1 β 和 TNF- α 含量降低,OM 通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来发挥抗炎作用。Yang 等^[61]发现 OM 可明显减轻脂多糖所致的小鼠乳腺炎损伤,其抗炎机制具体表现为抑制 NF- κ B 信号通路的 NF- κ B p65 和 I κ B 磷酸化,和降低 MAPK 信号通路中 p38、ERK 和 JNK 磷酸化。此外,Jiang 等^[62]还发现 OM 对柯萨奇病毒 B3 诱导的小鼠心肌炎具有保护作用。

2 氧化苦参碱的新型给药系统研究进展

OM 具有抗肿瘤、抗病毒、抗纤维化、提高机体免疫力等药理作用,是一种具有临床应用潜力的药物。目前以 OM 为主要活性成分开发的临床上市制剂有复方苦参注射液、苦参素注射液、苦参素片、苦参素胶囊等,主要用于慢性乙型肝炎、肿瘤治疗引起的癌症疼痛及白细胞减少症的治疗。然而,OM 的传统制剂在给药后多以全身分布为特征且缺乏缓控释性能,存在复方成分复杂、体内分布无选择性、口服生物利用度和局部血药浓度低等缺陷。因此,随着药剂学技术不断发展,国内外研究人员开发了一系列新型给药系统以进一步提高 OM 的生物利用度和组织靶向能力,见表 2。

2.1 普通脂质体

人体药代动力学研究表明,OM 在注射给药后会快速分布于全身,且体内半衰期较短, T_{max} 和 $T_{1/2\alpha}$ 分别为 15.52 $\pm$ 4.23 min 和 29.84 $\pm$ 13.80 min^[63]。为了提高 OM 对肝炎、肝纤维化及肝癌的治疗效果,有必要增强 OM 在肝脏中的蓄积,延长血液半衰期。粒径小于 200 nm 的脂质体在体内可被网状内皮系统摄取,优先被动靶向于肝、肾等器官,因此,脂质体是 OM 的理想载体。由于 OM 属于水溶性弱碱,油-水分配系数为 0.2,按常规方式制成脂质体包封率较低(<20%),因此多采用主动载药技术,如 pH 梯度法制备包载 OM 的脂质体。Liu 等^[64]以氢化卵磷脂、胆固醇为材料,采用 pH 梯度法制备包载 OM 的脂质体。与 OM 裸药相比,OM 脂质体在体内半衰期由 2.58 h 延长至 17.10 h。静脉注射 OM 脂质体 8 h 后,肝脏中 OM 浓度约为 OM 裸药给药的 2 倍。Zhang 等^[65]进一步在 OM 脂质体膜中加入维生素

表2 氧化苦参碱的新型给药系统及体内药效

给药系统	载体材料	动物模型	给药途径和给药剂量	体内药效作用	参考文献
脂质体	HSPC、胆固醇	CCl ₄ 诱导的肝纤维化大鼠	静注、50 mg·kg ⁻¹	ALT↓、AST↓、体内半衰期↑、AUC↑、肝脏中OM浓度↑	[64]
脂质体	大豆磷脂、胆固醇、TPGS	CCl ₄ 诱导的肝纤维化大鼠	静注、10 mg·kg ⁻¹	肝保护作用↑、胶原↓、AUC↑、肝脏中的OM浓度↑	[65]
修饰型脂质体	大豆卵磷脂、胆固醇、RGD肽	CCl ₄ 诱导的肝纤维化大鼠	肌注、50 mg·kg ⁻¹	HSC凋亡↑、MMP-2↓、TIMP-1↓、胶原↓、ALP↓	[67]
修饰型脂质体	蛋黄卵磷脂、胆固醇、DSPE-PEG ₂₀₀₀ 、RGD环肽	CCl ₄ 诱导的肝纤维化大鼠	皮下注射、2 mg·kg ⁻¹	肝内胶原生成↓、COL1A2 mRNA↓、α-SMA蛋白↓	[68]
修饰型脂质体	磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、三油酸甘油酯、胆固醇、N-三甲基壳聚糖	—	口服、50 mg·kg ⁻¹	生物利用度↑	[70]
修饰型脂质体	蛋黄卵磷脂、胆固醇、乳糖酰-L-2-磷脂酰乙醇胺	—	静注、13.45 mg·kg ⁻¹	AUC↑、清除率↓、体内驻留时间↑	[69]
修饰脂质体	氢化大豆磷脂酰胆碱、胆固醇、DSPE-PEG ₂₀₀₀ 、CFH肽	肝癌荷瘤裸鼠	腹腔注射、50 mg·kg ⁻¹	α-SMA、N-钙粘蛋白、波形蛋白↓、E-钙黏蛋白↑	[71]
固体脂质纳米粒	OM-大豆磷脂复合物、硬脂酸、大豆磷脂、Kolliphor HS15	—	—	释药速度↓、缓释效果↑	[72]
聚合物泡囊	MPEG-b-PCL、RGD环肽	胆管结扎诱导肝纤维化大鼠	静注、30 mg·kg ⁻¹	HSC增殖↓、α-SMA↓、collagen I↓、结缔组织沉积↓	[73]
聚合物胶束	Lipoid S75、MPEG2000-PLA3000、F68、Poloxamer18	—	—	释药速度↓、SMMC-7721增殖↓	[74]
PLGA纳米粒	PLGA、Pluronic F68	—	腹腔注射，3、6、12 mg·kg ⁻¹	肝脏组织的聚集↑、生物利用度↑	[75]
PLGA纳米粒	PLGA、铁粉	二甲基亚硝胺诱导小鼠肝纤维化模型	静注、10 mg·kg ⁻¹	ALT↓、α-SMA↓、结缔组织↓	[76]
微乳	OM-大豆磷脂复合物、肉豆蔻酸异丙酯、RH40、PEG400	—	—	体外皮肤通透性↑、瘢痕成纤维细胞增殖↓	[80]
微球	OM-乙基纤维素固体分散体、海藻酸钠、壳聚糖	—	—	胃漂浮微球、缓释性能↑	[82]

注：“—”表示无相关数据。

E 聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以改善 OM 的体内药动学性能。该脂质体给药后的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)是OM裸药的11.5倍,显著提升了OM在纤维化肝脏中的积聚^[65]。

2.2 修饰型脂质体

在脂质体表面修饰靶向配体可增强普通脂质体的药效并改变OM的体内代谢行为。例如,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(RGD)对肝星状细胞具有特异靶向性^[66]。将RGD修饰于脂质体表面,可以增强OM脂质体对肝纤维化的治疗作用。与普通脂质体相比,RGD修饰的OM脂质体可显著抑制肝星状细胞增殖并诱导其凋亡,降低肝纤维化大鼠体内ALP水平、ECM沉积和MMP-2、TIMP-1基因的表达^[67]。修饰RGD环

肽(Cyclic Arg-Gly-Asp-Tyr-Lys)的OM脂质体可显著抑制肝脏内胶原生成和α-SMA表达,其药效优于普通脂质体^[68]。此外,将乳糖脂修饰于脂质体后,OM的体内清除率明显降低,AUC提高1.48倍,延长了OM在体内的驻留时间^[69]。Cao等^[70]发现,N-三甲基壳聚糖包衣的OM脂质体的AUC分别是OM裸药和普通脂质体的3.26倍和1.96倍。这是由于N-三甲基壳聚糖提高了脂质体对胃肠道粘膜的粘附和穿透能力,进而提高口服脂质体的生物利用度。肝肿瘤相关成纤维细胞中的Tenascin-C蛋白与FH肽片段具有高度亲和力,Guo等^[71]利用此特点,将半胱氨酸连接的FH肽(CFHKHKSPALSPVGGG)修饰于OM脂质体表面,构建靶向肿瘤相关成纤维细胞的载OM脂质体(CFH/

OM-L)。CFH/OM-L可主动靶向 CAFs,抑制肿瘤相关成纤维细胞中胶原分泌,下调 α -SMA、N-钙粘蛋白、波形蛋白表达,上调E-钙粘蛋白表达,逆转肿瘤组织中EMT。CFH/OM-L具有提升抗肿瘤纳米药物治疗效果的药理作用。

2.3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒是将药物吸附或包裹于脂质中制成的一种亚微粒给药系统,具有载药量高、稳定性好、生物可降解性等优点。严俊丽等^[72]将OM和大豆磷脂组成复合物,采用微乳法制备固体脂质纳米粒冻干粉,发现其可减缓OM的释放。体外释放2 h后,OM裸药和固体脂质纳米粒冻干粉分别释放了98.60%和72.63%。固体脂质纳米粒具有被动肝靶向功能,可降低药物的全身分布,减少给药剂量和给药次数,是治疗肝病药物的理想载体。目前,固体脂质纳米粒对OM的药效学提升作用还有待进一步研究。

2.4 聚合物泡囊和胶束

聚合物泡囊由两亲性聚合物分子自组装形成,结构上类似于脂质体的脂质双分子层,其内部亲水区体积较大,对OM的包封能力更强。Yang等^[73]采用(Poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone), PEG-b-PCL)制备包载OM的聚合物泡囊,并在聚合物泡囊外修饰环状RGD肽。研究发现,修饰环状RGD肽的载OM聚合物泡囊可有效抑制肝星状细胞的增殖,降低肝星状细胞中 α -SMA表达和血清中III型胶原、IV型胶原水平^[73]。聚合物胶束具有制备简单、缓控释药等特点。MPEG₂₀₀₀-PLA₃₀₀₀和普朗尼克共聚物可通过自组装溶剂挥发法形成包载OM的胶束,在制备过程中需要加入Lipoid S75增强OM的脂溶性。与OM裸药相比,OM胶束具有显著的缓释效应^[74]。

2.5 PLGA 纳米粒

聚乳酸羟基乙酸(Poly D,L-lactide-co-glycolide, PLGA)由乳酸和乙醇酸共聚而成,具有优良生物相容性和生物可降解性。陈纭等^[75]以PLGA为载体,Pluronic F68为乳化剂,制备了包载OM的PLGA纳米粒。载OM的PLGA纳米粒体内代谢符合一级房室模型,药物吸收快,消除较慢,在体内驻留时间比OM普通粉针剂更长。PLGA纳米粒显著提高了OM在肝脏组织的聚集和靶向性,其在肝组织中的药物浓度是OM裸药的1.55倍^[75]。将PLGA纳米载药系统与磁力靶向相结合,可进一步通过增强纳米粒在靶器官的聚

集,提高疗效。郑智武等^[76]以Fe₃O₄为导向磁流体,制备了包载OM的磁靶向PLGA纳米粒,发现其能够显著降低肝纤维化小鼠的ALT的水平,有效缓解了肝细胞变性坏死和成纤维细胞生成。

2.6 磷脂复合物和微乳

磷脂复合物是药物和磷脂分子通过电荷迁移作用形成的稳定化合物或络合物。OM-磷脂复合物具有无定形态和高分散性特征。OM-磷脂复合物中OM的极性基团可被磷脂所掩盖,导致OM脂溶性增强。OM在形成磷脂复合物后,对肝细胞的通透性提高了约10倍,其体内生物利用度明显提高^[77]。丁志远等^[78]将OM与大豆磷脂组合,制备OM-磷脂复合物,发现OM-磷脂复合物在体外可有效抑制HBV复制。王陆军等^[79]制备的OM-磷脂复合物可显著降低HBV阳性HepG2.215细胞系的HBsAg、HBeAg和HBV-DNA表达。

OM-大豆磷脂复合物与油相、表面活性剂混合可进一步制备成载药微乳。Cao等^[80]将OM-磷脂复合物与肉豆蔻酸异丙酯、RH40、聚乙二醇400组合制备成载药微乳。载药微乳在角质层皮肤中的OM保留率显著高于OM水溶液,结果表明了微乳能增加OM在皮肤中的蓄积并具有一定的缓释作用,这有利于OM的局部药效发挥^[80]。

2.7 微丸和微球

微丸和微球指粒径为1-2.5 mm的小球状口服剂型,具有载药范围宽、吸收均匀、生物利用度高的特点。陈阳等^[81]以微晶纤维素为基质制备了载OM速释微丸,体外溶出度30 min内可达到75%以上。然而,由于OM的生物半衰期较短(2-2.5 h),制剂的快速释放易引起血药浓度剧烈波动。因此,开发具有缓释效应的载OM微球制剂更有实际应用意义。如在速释微球外进行乙基纤维素包衣或肠溶的聚丙烯酸树脂包衣可延缓OM的释放。此外,Liu等^[82]采用离子凝胶法制备了载OM的海藻酸钠-壳聚糖胃漂浮微球。在体外模拟胃液条件下,OM胃漂浮微球显著降低了OM的释放速率。OM海藻酸钠-壳聚糖微球可漂浮在胃上部滞留至少8.5 h,克服了OM在肠道内代谢为苦参碱的问题,有助于提高OM的口服生物利用度。

3 总结与展望

OM作为我国传统中药苦参中的主要有效成分,具

有抗肿瘤、抗肝纤维化、抗病毒及抗炎等多种功效。OM抗肿瘤机制主要涉及抑制细胞增殖、转录因子和肿瘤血管的形成和转移等方面,涉及多个信号通路,如:AKT/GSK/mTOR、EGFR/Akt/cyclin D1、Wnt/ β -catenin。OM与一些肿瘤治疗药物(贝伐单抗、顺铂、奥沙利铂)联合应用,相比于单独使用这些抗肿瘤药物,能够显著增强其治疗效果,或降低化疗药物的副作用与耐药性。此外,OM对肿瘤微环境中其它基质细胞(肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞等)的干预作用也是值得研究的方向,这有助于进一步拓宽OM的抗肿瘤作用机制。目前对OM的抗纤维化、抗病毒、抗炎的作用机制研究尚不深入,多停留于细胞与动物模型的阶段,缺乏在人群中的药物临床研究。后续应加强其有关临床方面的相关研究,使其疗效得到确证以获得推广及应用。

值得注意的是,一些研究已发现OM在体内的无规则分布可能导致疗效降低或产生不良反应。因

此,可通过探索开发OM的新型给药系统提高OM在靶器官的药物浓度和减轻不良反应。近年来,OM已开发了脂质体、胶束、微乳、微球等新型给药系统,有效降低了OM的体内无规则分布,提高了药物的生物利用度和稳定性。一些新型给药系统还具有靶向和缓释性能,有助于提高患者顺应性。但目前开发的新型给药系统中,也存在着一些问题,如脂质体普遍存在载药量低,给药剂量偏大。OM的高水溶性导致胶束的制备工艺复杂、包封率低等问题。微乳中大量的表面活性剂可能造成潜在毒性等问题。此外,目前OM的新型给药系统研究还处于基础研究阶段,多停留在解决药物释放、体内分布等基础问题上,缺乏与疾病病理特征和新型治疗手段的结合。未来OM的新型给药系统可利用新开发的光、热、pH、酶等敏感型功能材料或仿生型载体(细胞外囊泡、外泌体、细胞膜载体等),拓展当前治疗手段,充分发挥OM的治疗潜力。

参考文献

- Du S, Deng Y. Studies on the encapsulation of oxymatrine into liposomes by ethanol injection and pH gradient method. *Drug Dev Ind Pharm*, 2006, 32(7):791-797.
- 王明雷,周秋丽,王本祥. 氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究. *中国中药杂志*, 2001, 26(4):272-274.
- Lan X, Zhao J, Zhang Y, et al. Oxymatrine exerts organ- and tissue-protective effects by regulating inflammation, oxidative stress, apoptosis, and fibrosis: From bench to bedside. *Pharmacol Res*, 2020, 151:104541.
- 郑艳敏,李轩,赵红艳,等. 苦参碱和氧化苦参碱对SMMC-7721细胞增殖及Stat3, Stat5基因表达的影响. *中国中药杂志*, 2008, 33(19):2234-2237.
- Song G, Luo Q, Qin J, et al. Effects of oxymatrine on proliferation and apoptosis in human hepatoma cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2006, 48(1):1-5.
- 王淑静,刘欢,赵健凯,等. 氧化苦参碱对人肝癌HepG2细胞增殖及能量代谢的影响. *中成药*, 2017, 39(9):1932-1935.
- 尹玥,韩铭,朱晓宁,等. 氧化苦参碱调节NS5ATP13对人肝母细胞瘤HepG2细胞系增殖及凋亡的作用机制. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(2):1-9.
- Chen K L, Zhu P F, Ye J W, et al. Oxymatrine inhibits the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by reducing the activity of MMP-2/-9 via regulating p38 signaling pathway. *J Cancer*, 2019, 10(22):5397-5403.
- Liu Y, Bi T T, Dai W, et al. Oxymatrine synergistically enhances the inhibitory effect of 5-fluorouracil on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Tumour Biol*, 2016, 37(6):7589-7597.
- Zhou G Z, Shi Y Y, Cui L S, et al. Oxymatrine induces A549 human non-small lung cancer cell apoptosis via extrinsic and intrinsic pathways. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1071-1076.
- Wang B Y, Han Q Q, Zhu Y Q. Oxymatrine inhibited cell proliferation by inducing apoptosis in human lung cancer A549 cells. *Biomed Mater Eng*, 2015, 26(Suppl 1):S165-S172.
- Izdebska M, Zielińska W, Hałas-Wiśniewska M, et al. The cytotoxic effect of oxymatrine on basic cellular processes of A549 non-small lung cancer cells. *Acta Histochem*, 2019, 121(6):724-731.
- Jung Y Y, Shanmugam M K, Narula A S, et al. Oxymatrine attenuates tumor growth and deactivates STAT5 signaling in a lung cancer xenograft model. *Cancers*, 2019, 11(1):49.
- Li W, Yu X F, Tan S M, et al. Oxymatrine inhibits non-small cell lung cancer via suppression of EGFR signaling pathway. *Cancer Med*, 2018, 7(1):208-218.
- Ye J, Zou M M, Li P, et al. Oxymatrine and cisplatin synergistically enhance anti-tumor immunity of CD8⁺ T cells in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*, 2018, 8:631.
- Liu H, Zou M M, Li P, et al. Oxymatrine-mediated maturation of dendritic cells leads to activation of FOXP3⁺/CD4⁺ Treg cells and reversal of cisplatin-resistance in lung cancer cells. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):4081-4090.
- Jung Y Y, Baek S H, Narula A S, et al. Potential function of oxymatrine

- as a novel suppressor of epithelial-to-mesenchymal transition in lung tumor cells. *Life Sci*, 2021, 284:119893.
- 18 Guo L, Yang T F. Oxymatrine inhibits the proliferation and invasion of breast cancer cells via the PI3K pathway. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10499–10508.
 - 19 Wu J, Cai Y, Li M L, *et al*. Oxymatrine promotes S-phase arrest and inhibits cell proliferation of human breast cancer cells *in vitro* through mitochondria-mediated apoptosis. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8):1232–1239.
 - 20 Lin B R, Li D N, Zhang L. Oxymatrine mediates Bax and Bcl-2 expression in human breast cancer MCF-7 cells. *Pharmazie*, 2016, 71 (3):154–157.
 - 21 Chen Y, Chen L, Zhang J Y, *et al*. Oxymatrine reverses epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by depressing $\alpha_v \beta_3$ integrin/FAK/PI3K/Akt signaling activation. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:6253–6265.
 - 22 Zhang Y, Piao B K, Zhang Y, *et al*. Oxymatrine diminishes the side population and inhibits the expression of β -catenin in MCF-7 breast cancer cells. *Med Oncol*, 2011, 28(1):99–107.
 - 23 Xie W, Zhang Y, Zhang S W, *et al*. Oxymatrine enhanced anti-tumor effects of Bevacizumab against triple-negative breast cancer via abating Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Am J Cancer Res*, 2019, 9 (8):1796–1814.
 - 24 Liu Z M, Yang X L, Jiang F, *et al*. Matrine involves in the progression of gastric cancer through inhibiting miR-93-5p and upregulating the expression of target gene *AHNAK*. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3):2467–2477.
 - 25 Huang Y X, Zhang J, Wang G, *et al*. Oxymatrine exhibits anti-tumor activity in gastric cancer through inhibition of IL-21R-mediated JAK2/STAT3 pathway. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 2058738418781634.
 - 26 Guo B Y, Zhang T T, Su J Y, *et al*. Oxymatrine targets EGFR^{p-Tyr845} and inhibits EGFR-related signaling pathways to suppress the proliferation and invasion of gastric cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(2):353–363.
 - 27 Liu Y, Qin L, Bi T T, *et al*. Oxymatrine synergistically potentiates the antitumor effects of cisplatin in human gastric cancer cells. *J Cancer*, 2018, 9(23):4527–4535.
 - 28 Zou J, Ran Z H, Xu Q, *et al*. Experimental study of the killing effects of oxymatrine on human colon cancer cell line SW1116. *Chin J Dig Dis*, 2005, 6(1):15–20.
 - 29 Liang L, Huang J A. Oxymatrine inhibits epithelial-mesenchymal transition through regulation of NF- κ B signaling in colorectal cancer cells. *Oncol Rep*, 2016, 36(3):1333–1338.
 - 30 Liang L, Wu J, Luo J, *et al*. Oxymatrine reverses 5-fluorouracil resistance by inhibition of colon cancer cell epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B signaling *in vitro*. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 519–526.
 - 31 Liu Y, Bi T T, Wang Z, *et al*. Oxymatrine synergistically enhances antitumor activity of oxaliplatin in colon carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway. *Apoptosis*, 2016, 21(12):1398–1407.
 - 32 Pan D, Zhang W, Zhang N L, *et al*. Oxymatrine synergistically enhances doxorubicin anticancer effects in colorectal cancer. *Front Pharmacol*, 2021, 12:673432.
 - 33 Pei Z J, Zeng J, Gao Y, *et al*. Oxymatrine inhibits the proliferation of CaSki cells via downregulating HPV16E7 expression. *Oncol Rep*, 2016, 36(1):291–298.
 - 34 Zhao H, Guo Y M, Li S, *et al*. A novel anti-cancer agent Icaritin suppresses hepatocellular carcinoma initiation and malignant growth through the IL-6/Jak2/Stat3 pathway. *Oncotarget*, 2015, 6(31):31927–31943.
 - 35 Chen H, Zhang J H, Luo J, *et al*. Antiangiogenic effects of oxymatrine on pancreatic cancer by inhibition of the NF- κ B-mediated VEGF signaling pathway. *Oncol Rep*, 2013, 30(2):589–595.
 - 36 Zhang Y, Sun S G, Chen J, *et al*. Oxymatrine induces mitochondria dependent apoptosis in human osteosarcoma MNNG/HOS cells through inhibition of PI3K/Akt pathway. *Tumour Biol*, 2014, 35(2):1619–1625.
 - 37 Wei J H, Zhu Y, Xu G, *et al*. Oxymatrine extracted from *Sophora flavescens* inhibited cell growth and induced apoptosis in human osteosarcoma MG-63 cells *In vitro*. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1439–1444.
 - 38 Liu F L, Wang B C, Wang J J, *et al*. Oxymatrine inhibits proliferation and migration while inducing apoptosis in human glioblastoma cells. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:1784161.
 - 39 Dai Z B, Wang L G, Wang X X, *et al*. Oxymatrine induces cell cycle arrest and apoptosis and suppresses the invasion of human glioblastoma cells through the EGFR/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and STAT3. *Oncol Rep*, 2018, 40(2):867–876.
 - 40 Li S, Zhang Y, Liu Q Y, *et al*. Oxymatrine inhibits proliferation of human bladder cancer T24 cells by inducing apoptosis and cell cycle arrest. *Oncol Lett*, 2017, 13(6):4453–4458.
 - 41 Ni Z L, Yi J M. Oxymatrine induces nasopharyngeal cancer cell death through inhibition of PI3K/AKT and NF- κ B pathways. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):9701–9706.
 - 42 Zhang Y F, Liu H H, Jin J Y, *et al*. The role of endogenous reactive oxygen species in oxymatrine-induced caspase-3-dependent apoptosis in human melanoma A375 cells. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(5):494–501.
 - 43 Wu C Z, Huang W P, Guo Y, *et al*. Oxymatrine inhibits the proliferation of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4129–4134.
 - 44 Shi G F, Li Q. Effects of oxymatrine on experimental hepatic fibrosis and its mechanism *in vivo*. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(2):268–271.
 - 45 Zhao H W, Zhang Z F, Chai X, *et al*. Oxymatrine attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF- β 1 signaling pathways. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36:249–255.
 - 46 Deng Z Y, Li J, Jin Y, *et al*. Effect of oxymatrine on the p38 mitogen-activated protein kinases signalling pathway in rats with CCl₄ induced

- hepatic fibrosis. *Chin Med J*, 2009, 122(12):1449–1454.
- 47 Wu X L, Zeng W Z, Jiang M D, *et al.* Effect of Oxymatrine on the TGFβ₁–Smad signaling pathway in rats with CCl₄–induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(13):2100–2105.
 - 48 Jian YC, Li W, He Y, *et al.* Effect of oxymatrine on hepatic gene expression profile in experimental liver fibrosis of rats. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(6):445–450.
 - 49 Du M L, Zhang J, Xu D N, *et al.* Inhibition of pro-collagen I expression by oxymatrine in hepatic stellate cells is mediated via nuclear translocation of Y-box binding protein 1. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 8101–8106.
 - 50 Xu Y N, Xiao H, Luo H, *et al.* Inhibitory effects of oxymatrine on TGF-β₁-induced proliferation and abnormal differentiation in rat cardiac fibroblasts via the p38MAPK and ERK1/2 signaling pathways. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):5354–5362.
 - 51 Chen X H, Sun R S, Hu J M, *et al.* Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oxymatrine is associated with regulation of fibroblast proliferation and collagen production in primary culture. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 103(3):278–286.
 - 52 边曦, 吴江群, 聂兴举, 等. 氧化苦参碱对人瘢痕成纤维细胞前胶原及纤维粘连蛋白表达的影响. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(10): 1390–1393.
 - 53 Jiang X T, Xie L L, Huang C H, *et al.* Oral oxymatrine for hepatitis B cirrhosis: A systematic review protocol. *Medicine*, 2018, 97(49):e13482.
 - 54 Lin M, Yang L Y, Li W Y, *et al.* Inhibition of the replication of hepatitis B virus *in vitro* by oxymatrine. *J Int Med Res*, 2009, 37(5): 1411–1419.
 - 55 Sang X X, Wang R, Han Y, *et al.* T cell-associated immunoregulation and antiviral effect of oxymatrine in hydrodynamic injection HBV mouse model. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(3):311–318.
 - 56 Wang Y P, Zhao W, Xue R, *et al.* Oxymatrine inhibits hepatitis B infection with an advantage of overcoming drug-resistance. *Antiviral Res*, 2011, 89(3):227–231.
 - 57 Gu X B, Yang X J, Hua Z, *et al.* Effect of oxymatrine on specific cytotoxic T lymphocyte surface programmed death receptor-1 expression in patients with chronic hepatitis B. *Chin Med J*, 2012, 125(8):1434–1438.
 - 58 Ding C B, Zhao Y, Zhang J P, *et al.* A zebrafish model for subgenomic hepatitis C virus replication. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3):791–797.
 - 59 Liang J, Chang B, Huang M, *et al.* Oxymatrine prevents synovial inflammation and migration via blocking NF-κB activation in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55:105–111.
 - 60 Zhang Y, Yan R H, Hu Y E. Oxymatrine inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by down-regulating Toll-like receptor 4/nuclear factor-κB in macrophages. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(4): 253–260.
 - 61 Yang Z T, Yin R L, Cong Y F, *et al.* Oxymatrine lightened the inflammatory response of LPS-induced mastitis in mice through affecting NF-κB and MAPKs signaling pathways. *Inflammation*, 2014, 37(6):2047–2055.
 - 62 Jiang Y, Zhu Y, Mu Q, *et al.* Oxymatrine provides protection against Coxsackievirus B3-induced myocarditis in BALB/c mice. *Antiviral Res*, 2017, 141:133–139.
 - 63 王毅, 孟根达莱, 郑文艳, 刘栓娣. 氧化苦参碱注射液的人体药代动力学. *中国临床药理学杂志*, 2003, 19(4):301–302.
 - 64 Liu M F, Jin S, Yan H, *et al.* Effect of oxymatrine HSPC liposomes on improving bioavailability, liver target distribution and hepatoprotective activity of oxymatrine. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104:212–220.
 - 65 Zhang S J, Wu J, Wang H, *et al.* Liposomal oxymatrine in hepatic fibrosis treatment: Formulation, *In vitro* and *In vivo* assessment. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(3):620–629.
 - 66 Li F, Yan H, Wang J, *et al.* Non-invasively differentiating extent of liver fibrosis by visualizing hepatic integrin αvβ3 expression with an MRI modality in mice. *Biomaterials*, 2016, 102:162–174.
 - 67 Chai N L, Fu Q, Shi H, *et al.* Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(31):4199–4206.
 - 68 唐东, 吴建新, 陆伟跃, 等. RGD 环肽修饰纳米脂质体显著降低氧化苦参碱抗大鼠四氯化碳肝纤维化有效剂量与用药频次. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(8):696–702.
 - 69 张梦, 柯玲玲, 唐直婕, 等. 乳糖脂修饰氧化苦参碱脂质体在家兔体内的药代动力学研究. *药物分析杂志*, 2014, 34(10):1777–1781.
 - 70 Cao J N, Sun J K, Wang X Y, *et al.* N-Trimethyl chitosan-coated multivesicular liposomes for oxymatrine oral delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(11):1339–1347.
 - 71 Guo J, Zeng H T, Shi X M, *et al.* A CFH peptide-decorated liposomal oxymatrine inactivates cancer-associated fibroblasts of hepatocellular carcinoma through epithelial-mesenchymal transition reversion. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):114.
 - 72 严俊丽, 李婉蓉, 杨佳佳, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物固体脂质纳米粒冻干粉的制备与质量评价. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(7): 146–152.
 - 73 Yang J, Hou Y, Ji G, *et al.* Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 52:180–190.
 - 74 Jin N, Zhao Y X, Deng S H, *et al.* Preparation and *in vitro* anticancer activity of oxymatrine mixed micellar nanoparticles. *Pharmazie*, 2011, 66(7):506–510.
 - 75 陈纭, 金涌. 注射用苦参素纳米球与普通粉针剂在大鼠体内药动学比较. *中草药*, 2011, 42(3):526–529.
 - 76 郑智武, 陈岳祥, 陈伟忠, 等. 磁性聚乳酸羟基乙酸氧化苦参碱纳米微球的制备及抗小鼠肝纤维化作用. *第二军医大学学报*, 2009, 30(5):500–504.
 - 77 Yue P F, Yuan H L, Li X Y, *et al.* Process optimization, characterization and evaluation *in vivo* of oxymatrine-phospholipid complex. *Int J Pharm*, 2010, 387(1–2):139–146.
 - 78 丁志远, 陈新梅, 段章好, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物的制备、表征

- 和体外抗乙型肝炎病毒研究. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 974-978.
- 79 王陆军, 岳鹏飞, 赵艳玲, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物的制备及其体外抗乙型肝炎病毒活性的研究. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(2):146-152.
- 80 Cao F H, Ouyang W Q, Wang Y P, *et al*. A combination of a microemulsion and a phospholipid complex for topical delivery of oxymatrine. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(4):551-562.
- 81 陈阳, 王宝华, 伍丹. 氧化苦参碱微丸的制备及其性质考察. 中国药房, 2008, 19(33):2576-2578.
- 82 Liu Y H, Chen L H, Zhou C M, *et al*. Development and evaluation of alginate-chitosan gastric floating beads loading with oxymatrine solid dispersion. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(3):456-463.

Emerging Research in Pharmacology Effects and Novel Drug Delivery Systems of Oxymatrine

Guo Jian^{1,2,3}, Zeng Huating^{1,2}, Chen Yan^{1,2}

(1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, China;

2. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;

3. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: Oxymatrine is one of the active ingredients derived from *Sophora flavescens* (kushen). In recent years, studies have shown that oxymatrine perform anti-tumor, anti-fibrosis, anti-viral, and anti-inflammatory effects. However, due to the disadvantages of oxymatrine, such as high hydrophilicity, fast absorption and metabolism, non-selective tissue distribution, and low bioavailability, which limited the clinical application of oxymatrine. The recent development of new drug delivery systems for oxymatrine has effectively improved the bioavailability and tissue distribution, resulting a great application prospect. Therefore, we systematically reviewed the latest pharmacological effects and novel drug delivery systems related to oxymatrine, aiming to provide support for the clinical application and pharmaceutical development of oxymatrine

Keywords: Oxymatrine, Pharmacology effects, Novel drug delivery systems, Anti-tumor, Anti-fibrosis, Bioavailability, Research progress

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)