

· 综述 ·

## 盐霉素纳米制剂的研究进展

朱冰<sup>1,2</sup>, 盛丹丹<sup>1</sup>, 李善心<sup>1</sup>, 张黎<sup>1</sup> (1. 第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 2. 解放军 96263 部队医院药房, 河南 洛阳 471500)

**[摘要]** 盐霉素(salinomycin, SAL)作为一种抗生素,已广泛用于畜牧业,近年来研究人员发现该药对多种肿瘤及肿瘤干细胞具有较强的抑制作用,而且体内外研究及早期临床试验结果均表明 SAL 具有抗肿瘤多重耐药活性,有望成为一种新型的抗肿瘤药物。但是,SAL 的水溶性较差,且有一定的毒副作用,为获得更好的治疗效果,SAL 制剂学的研究得到药学界的广泛关注。本文对近年来 SAL 纳米制剂的研究进展进行综述。

**[关键词]** 盐霉素;纳米脂质体;纳米粒;纳米胶束

**[中图分类号]** R978.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)06-0489-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.003

## Advances in the nanotechnology-based drug delivery systems of salinomycin

ZHU Bing<sup>1,2</sup>, SHENG Dandan<sup>1</sup>, LI Shanxin<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Hospital of No. 96263 Unit of PLA, Luoyang 471500, China)

**[Abstract]** Salinomycin, extensively used as an antibiotic in animal husbandry for a long time, has recently been found to possess strong anti-cancer and anti-cancer stem cell efficacy, as well as activities to overcome multi-drug resistance of tumor based on studies *in vivo* and *in vitro* in case reports in pilot clinical trials. Therefore, salinomycin promised to be a novel anti-cancer agent. However, the unfavorable property of poor aqueous solubility and the adverse effects of salinomycin were greatly hinder its clinical use. In order to improve its therapeutic index and alleviate its toxicity, studies on nanotechnology-based delivery systems of salinomycin had been widely conducted. In this article, the latest development and application of salinomycin nanoformulations were reviewed.

**[Key words]** salinomycin; nanoliposome; nanoparticle; nanomicelle

### 1 盐霉素概述

日本学者宫崎等首次发现了一种新的一元羧酸聚醚类抗生素——盐霉素(salinomycin, SAL),自20世纪70年代起主要用于防治家禽的球虫病和提高反刍动物饲料的吸收率。2009年,Gupta等<sup>[1]</sup>首先发现SAL具有选择性杀死乳腺癌肿瘤干细胞的特性,且其效率比紫杉醇高出100多倍,这一发现意义重大。此后,许多研究者在体内外实验中发现SAL可抑制肺癌、结直肠癌等多种肿瘤干细胞的生长,且对其他肿瘤细胞同样具有杀伤作用。SAL可通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡、降低其耐药作用、抑制其增殖转移,而且可以增强肿瘤细胞对药物治

疗的敏感性,有望成为一种新型的抗肿瘤化疗药<sup>[2-5]</sup>。

多项研究报道SAL在体外有较强的抗肿瘤效果,但是SAL的亲脂性较高,水溶性较低,吸收程度差,导致其在血液中难以达到治疗浓度;另外,其给药方式多为在乙醇辅助下行腹腔注射<sup>[1]</sup>,且在全身给药时可造成生殖系统损伤等较为严重的副作用<sup>[6]</sup>。因此,亟待开发新的符合条件的SAL衍生物或者剂型,改变其生物制药学和药动力学特性,以期获得更好的治疗效果。

### 2 盐霉素纳米制剂

**2.1 纳米脂质体** 纳米脂质体是一种粒径为100 nm左右的脂质微囊,由磷脂双分子层构成,其内核为水相。作为药物载体,纳米脂质体具有良好的生物相容性,可以包载亲水性、疏水性及两性药物,直接输送至靶组织发挥药效作用,具有低毒、低成本、表面

**[作者简介]** 朱冰,硕士研究生,药师。Tel:18101728108;E-mail: zhubing@smmu.edu.cn

**[通讯作者]** 张黎,博士,副研究员,硕士生导师。研究方向:肿瘤药理学。E-mail:chyyczkz@163.com

修饰相对容易等优点,是研究最多和最成熟的纳米药物载体之一。但是,制备粒径 $<50\text{ nm}$ 的脂质体较为困难,在单核巨噬细胞摄取、增加储存稳定性等方面尚需进一步研究。目前,FDA已经批准该类制剂用于临床肿瘤治疗<sup>[7]</sup>。

巩志荣等<sup>[8]</sup>选用氢化大豆磷脂、胆固醇和磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000为脂质体材料,通过薄膜分散法制备SAL纳米脂质体。透射电镜结果显示该脂质体形态圆整、分散性良好;其平均粒径为 $99.0\text{ nm}$ ,Zeta电位为 $-33.5\text{ mV}$ ;包封率为 $85.7\%$ ,载药量为 $6.7\%$ 。该脂质体制剂包裹的SAL将水中最高浓度提高了15倍,且具有一定的缓释效果。稳定性实验表明,在 $4^\circ\text{C}$ 条件下,该脂质体制剂分散性良好,无聚集现象发生,稳定性较好。

Momekova等<sup>[9]</sup>合成了SAL和Na、K、Mn、Co和Ni共5种金属离子配合物,并采用薄膜水化法制备了DPPC-CHOL-DSPE-PEG2000和上述配合物的脂质体,该制剂空间结构较为稳定,其粒径为 $130\sim 160\text{ nm}$ 。噻唑蓝(MTT)法体外细胞毒性试验结果显示,脂质体制剂可明显抑制急性髓性白血病等3种细胞系(KG-1、U-266、Reh)的活性;而且2价金属盐脂质体降低细胞活性的效果总体强于1价金属盐。脂质体制剂显著增强诱导KG-1细胞凋亡作用( $P\leq 0.05$ )。机制研究表明SAL金属配合物脂质体制剂可诱导KG-1细胞系凋亡,并影响其细胞周期;SAL可导致显著的G1期阻滞,使得S期细胞比例明显降低,而G2期细胞比例则几乎为0。

**2.2 纳米粒** 可生物降解的共聚物纳米粒由亲水性和疏水性片段组成,作为药物输送载体,它具有多方面的优势:缓控释、靶向作用、增加药物的溶解度、改善药物的吸收率和提高生物利用度,以及改变药物的药动学性质;此外,PLGA、PEG等亲水性组分的引入,可进一步改善聚合物纳米粒的生物降解、释药、体内分布等行为,大幅降低其对全身的毒副作用<sup>[10]</sup>。但是,纳米粒给药系统后处理步骤较为复杂,纯化、灭菌、储存稳定性等问题不容忽视,一些聚合物存在价格昂贵、制备工艺复杂、重现性不够理想、产率低等问题。

Ni等<sup>[11]</sup>通过乳化溶剂挥发法制备了SAL-乳酸-聚乙醇酸共聚物纳米粒SAL-NP,采用EDC/NHS技术将CD133适体A15与之连接得到Ap-SAL-NP,并取得了理想的粒径( $150\text{ nm}$ )、包封率( $50\%$ )和药物释放性能,其载药量为 $7\%$ ,多分散系数(polydispersity index, PDI)为0.2。体外细胞毒性实验结果显示,Ap-SAL-NP对Saos-2 CD133<sup>+</sup>骨

肉瘤细胞具有特异选择性,其细胞抑制作用显著强于其他组;机制研究表明Ap-SAL-NP与细胞结合后更易内化进入细胞,并在细胞质释放药物,与SAL-NP和SAL相比,对Saos-2 CD133<sup>+</sup>骨肉瘤细胞的毒性更强。在荷瘤小鼠体内抗肿瘤实验中发现,Ap-SAL-NP治疗组的肿瘤体积和瘤重均显著小于其他组( $P<0.001$ )。值得注意的是,尽管Ap-SAL-NP表现出很好的治疗效果,但是并不能完全消除骨肉瘤。

Jiang等<sup>[12]</sup>通过乳化-溶剂挥发法制备了SAL-PLGA纳米粒(SN),并采用EGFR和CD133的适体(A15和CL4)与SN连接,得到适体修饰的纳米粒CSN、ESN和CESN,CESN的粒径为( $152.8\pm 21.2$ ) $\text{ nm}$ ,Zeta电位为( $-34.7\pm 7.8$ ) $\text{ mV}$ ,PDI $<0.2$ ,载药量 $>7\%$ ,包封率 $>50\%$ ;适体修饰引起粒径增加和Zeta电位降低。体外实验选用Huh7和Hep3B两种肝癌细胞系,细胞摄取实验显示CESN对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中同时表达EGFR和CD133的细胞具有较好的靶向性;CCK-8(cell counting kit-8)细胞毒性实验结果显示CESN的 $\text{IC}_{50}$ 值显著低于其他组( $P<0.05$ ),对CD133<sup>+</sup>的HCC细胞和总体HCC细胞的毒性要强于CSN、ESN和SN。荷瘤小鼠体内实验结果显示,CESN具有很强的抗肿瘤活性,且安全性较好;细胞微球形成实验中,CESN的抑制作用最强( $P<0.05$ )。CESN的卓越性能可能是由于其对HCC细胞的靶向作用更强,并且进入细胞内SAL的量有所增加,但是仍有少量CD133-EGFR的HCC细胞无法被靶向和清除。

Zhao等<sup>[13]</sup>精心设计并制备了免疫耐受的弹性蛋白样多肽(immune-tolerant elastin-like polypeptide, iTEP)偶联的SAL纳米粒。首先,将iTEP和SAL化学连接得到两亲性的iTEP-SAL偶联物,通过自组装制成纳米胶束iTEP-SAL(NP),在组装过程中游离的SAL可被包裹于胶束内部,得到iTEP-SAL(NP2);然后,添加可以改善其载药量和释放性能的 $\alpha$ -生育酚和N,N-dimethyl-hexylamine(DM-HA),进行共微囊化得到iTEP-SAL(NP3)。NP3的粒径为( $179.9\pm 43.0$ ) $\text{ nm}$ ,包封率为( $75.0\pm 6.2\%$ ),使得SAL的溶解度增加了430倍,达( $7\ 320\pm 230$ ) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。NP3显著提升了SAL的药时曲线下面积和肿瘤蓄积。获取4T1原位肿瘤组织后,经处理获得单细胞悬液,接种培养后分为不同的处理组,结果发现NP3对于细胞的清除效率显著高于对照组和游离SAL处理组( $P<0.05$ )。但是

肿瘤生长抑制实验结果显示, NP3 对于肿瘤体积和瘤重的抑制作用并不像对肿瘤干细胞那般明显。其原因可能为肿瘤组织中部分细胞(如分化的细胞和基质细胞)对 SAL 的敏感性低于肿瘤干细胞, 或者是 SAL 无法完全清除其中的肿瘤干细胞。

Wang 等<sup>[14]</sup> 采用对明胶酶敏感的 mPEG-Pep-PCL 为载体, 并分别通过单一乳化法(single emulsion, SE)和纳米沉淀法(nanoprecipitation, NR)制备了 SAL 核-壳共聚物纳米粒(NPs)。SE-NPs 和 NR-NPs 的粒径分别为(235.8±1.9)和(151.1±1.1) nm, 稳定性实验结果显示 SE-NPs 优于 NR-NPs。上述结果表明 SE-NPs 具有较好的稳定性和释放性能、较高的载药量和包封率, 因而该研究中应用 SE 法优于 NR 法。体内试验结果发现, 两种纳米粒均可增强 SAL 的抗肿瘤效果, 并降低其毒性, 这可能是由于多数肿瘤组织中明胶酶较为丰富, 纳米粒中的 mPEG-Pep-PCL 对肿瘤组织具有靶向作用。

Aydin<sup>[15]</sup> 以 PLGA 和 Herceptin(HER)为载体和配体, 采用乳化溶剂挥发法制备了纳米粒 HER-SAL-PLGA, 粒径约 200 nm, 均一性较好, 而 HER 配体的引入导致其粒径显著增加( $P<0.001$ )和载药量略有降低。对细胞摄取和靶向作用考察结果显示, 引入 HER 使得细胞摄取纳米粒的量增加了(16.20±0.23)%, 证明 HER-SAL-PLGA 对 HER2<sup>+</sup> 细胞具有良好的靶向性及抑制活性。

**2.3 纳米胶束** 纳米胶束是两亲性片段共聚物在水性介质中通过自组装形成的一种内核疏水、外壳亲水的核-壳型胶束, 粒径通常<100 nm, 生物相容性好, 可有效增加难溶性药物的溶解度, 降低药物的毒性。而粒径<30 nm 的纳米胶束可逃避单核细胞的吞噬作用, 且易于透过肿瘤血管内皮细胞间隙<sup>[16]</sup>, 可有效渗透至肿瘤组织内部, 增加药物在实体瘤中的蓄积; 另外, 通过对聚合物胶束表面接入具有特异性识别功能的靶向分子可实现主动靶向功能。在纳米胶束的体内稳定性及体内代谢行为、胶束的性质对药物体内分布的影响等方面, 尚需进行系统研究。

毛晓丽等<sup>[17]</sup> 采用薄膜分散法制备了新型线肽 CRGDK 修饰的 DSPE-PEG2000 SAL 胶束(DSPE-PEG2000-CRGDK)。其平均粒径仅 13 nm, 于透射电镜下观察其结构为类球形, 大小均一, 分布均匀; 包封率和载药量分别为 62.08% 和 5.72%, 48 h 累积释放量达 62%。细胞毒性实验结果表明, 载 SAL 胶束对 HepG2 的细胞毒性较游离 SAL 强, 其 IC<sub>50</sub> 值分别为 5.42、17.35 μg/ml。有报道称 CRGDK

可以靶向细胞表面的 NRP-1 受体, 增强药物传递系统的渗透性<sup>[18]</sup>。

张杨等<sup>[19]</sup> 以聚乙二醇-聚己内酯共聚物(mPEG-b-PCL)作为载体, 采用溶解成膜法制备 SAL 共聚物胶束。其平均粒径<30 nm, 呈球形, 分布均匀; 聚合物 mPEG-b-PCL 的临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)值为 0.811 μg/ml, 经多重稀释后仍能保持较小的粒径和较高的药物包封率, 经 4℃ 放置 1 个月和室温放置 10 d, 实验结果表明其热稳定性良好。采用侧群(side population, SP)细胞分析的方法测定其对乳腺癌细胞 MCF-7 体外活性的影响, 结果显示 SAL 载药胶束能够降低 MCF-7 细胞中 SP 细胞的比例, 具有选择性杀伤作用。

Mao 等<sup>[20]</sup> 采用脂基薄膜法(lipid-based film method)制备了 iRGD(internalizing Arg-Gly-Asp peptide)修饰的 DSPE-PEG2000 纳米胶束(M-SAL-iRGD)。其粒径约为 10 nm, Zeta 电位为(-17.1±3.1) mV, 包封率高达 90%, 载药量约 9.0%, 外观呈球形, 且分散性良好。药物释放实验在 pH 值分别为 5.5 和 7.4 的条件下进行评估, 48 h 累积释放率分别为 80%、60%, 表明 M-SAL-iRGD 药物释放具 pH 依赖性, 在 pH 较低的肿瘤组织中释放度可能更好。在 HepG2 细胞和肿瘤微球毒性实验中, M-SAL-iRGD 的细胞毒性作用显著强于其他组( $P<0.05$ )。另外, M-SAL-iRGD 还能显著降低 HepG2 细胞中干细胞的比例, 推测可能是由于 iRGD 可以辅助药物传递到肿瘤血管并透过肿瘤实质, 增加其进入细胞的量。荷瘤小鼠体内实验结果确证了 M-SAL-iRGD 较为突出的肿瘤穿透效率和抗肿瘤活性。体内药动学结果表明, M-SAL-iRGD 可显著延长 SAL 的循环时间, 增加其血浆浓度。

Zhang 等<sup>[21]</sup> 分别以 PEG-b-PCL 聚合物、奥曲肽作为载体和配体, 采用薄膜水化法分别制备了紫杉醇(PTX)和 SAL 纳米胶束, 即 Oct-M-PTX 和 M-SAL。M-SAL 的粒径为(27.21±0.19) nm, PDI 为(0.13±0.01), 包封率高达(99.78±0.12)%。M-SAL 对 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 的乳腺癌 MCF-7 肿瘤干细胞具有选择性抑制作用。体外和体内抗肿瘤试验结果均表明, 联合用药的抗肿瘤活性强于单独用药( $P<0.05$ ), 而且体内试验结果显示 M-SAL 和 Oct-M-PTX 合用组的抗肿瘤活性显著强于其他组( $P<0.05$ ); 但在体外实验中则发现 M-SAL+Oct-M-PTX 联用组效果虽然强于 M-SAL+M-PTX 联用组, 但与 SAL+PTX 联用组结果相差不大。上述体

内外结果的差异可能是由于纳米胶束制剂比游离制剂对肿瘤组织具有更高的递药效率,这种优势在体外实验中则难以体现。另外,体内实验还发现,不同处理组的小鼠皮下肿瘤中的 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 干细胞比例存在较大差异,M-SAL 治疗组显著低于 5% 葡萄糖组和游离 SAL 组 ( $P < 0.05$ );而且,M-SAL + Oct-M-PTX 联合治疗乳腺癌,可同时清除肿瘤细胞及干细胞,提高治疗效果。

**2.4 其他纳米制剂** Wei 等<sup>[22]</sup>采用胆固醇-透明质酸(cholesteryl-HA, CHA)为载体,通过可生物降解的酯键与 SAL 相结合,制备了粒径为 20~40 nm 的球形纳米凝胶,载药量高达 20%,其溶解度较之游离药物可增加至少 100 倍,具有缓释作用和较好的稳定性。体外实验结果显示,CHA-SAL 对 CD44<sup>+</sup> 乳腺癌和胰腺癌干细胞的毒性较游离 SAL 和 HA-SAL 分别提高了约 5.5 倍和 3.5 倍,而且可快速穿透细胞膜,治疗效果较好。该纳米制剂中 HA 对 CD44<sup>+</sup> 的耐药肿瘤干细胞具有靶向作用,胆固醇作为细胞膜的组分不但有助于纳米载体的制备,而且可以加强其与细胞膜的相互作用,另外,粒径 20~40 nm 的纳米制剂具有较好的渗透、摄取和保留作用,最终大幅增加了细胞内的药量和抗肿瘤作用。

近年来,功能化的单层碳纳米管(SWNTs)作为一种前景较好的肿瘤治疗载药系统获得广泛关注,SWNTs 具有水溶性和细胞膜渗透性好、载药量高、循环时间长以及毒性低等特点,并且可以选择性富集于肿瘤组织<sup>[23,24]</sup>。Yao 等<sup>[25]</sup>制备了一种 CD44<sup>+</sup> 胃癌干细胞靶向的给药系统——SAL-SWNT-CHI-HA 复合物,其中 SAL 和 SWNT 之间通过非共价键产生微弱的结合作用,然后在外层包裹生物相容性和降解性良好的壳聚糖(chitosan, CHI)以增加其水溶性和结合的稳定性,通过透明质酸(HA)修饰 CHI,延长 SAL-SWNT-CHI-HA 的血液循环时间,并产生 CD44<sup>+</sup> 干细胞靶向作用。该复合物粒径为 (237.09 ± 3.46) nm, Zeta 电位为 (-11.23 ± 1.15) mV。体外实验结果表明,该纳米复合物可以抑制 CD44<sup>+</sup> 细胞的自我复制,降低干细胞的微球形成和克隆形成,并大幅降低 CD44<sup>+</sup> 胃癌干细胞的转移和侵袭作用,经 HA 修饰后促进了细胞摄取 SWNTs。其作用机制为 CD44 受体介导的胞吞作用增加了 SAL 的摄入量,使 SAL 深度渗透到干细胞微球,增加其对肿瘤干细胞的毒性,最终通过诱导凋亡对 CD44<sup>+</sup> 胃癌干细胞产生强大的抑制作用。

### 3 总结与展望

综上所述,SAL 纳米药物传递系统可以通过靶

向肿瘤细胞提高药物的传递效率,降低副作用。在纳米药物表面结合适当的配体,可以增加其对肿瘤细胞特定受体的选择性,进一步提升药物传递效率,促进细胞毒类药物进入肿瘤细胞内部,进而增加细胞杀伤作用。一系列的纳米制剂(如纳米胶束、纳米脂质体、纳米粒等)在一定程度上提高了 SAL 的溶解度、延长了驻留时间、提高了药物的靶向性、降低了不良反应、增强了生物活性,这说明纳米制剂在 SAL 的递药系统中具有较大潜力。但是,肿瘤组织中可能存在多种类型的干细胞,而且在特定条件下,非肿瘤干细胞可转化为肿瘤干细胞,因而只杀伤肿瘤干细胞未必能完全清除肿瘤<sup>[11-13]</sup>。可以尝试多种治疗方法和药物联用,尽可能多地杀伤各种肿瘤细胞,并改善肿瘤微环境。尽管引入配体可以增强纳米制剂的肿瘤干细胞主动靶向作用,但是配体会对纳米制剂的粒径、载药量和体内稳定性等方面产生一定影响,因此需要针对载体、配体和药物的选择以及制备方法等方面开展深入研究。此外,纳米药物在临床应用中的安全性不容忽视<sup>[26]</sup>,必须结合药动学及毒理学研究,充分确证其安全性和有效性。随着国内外学者研究的深入,SAL 及其纳米制剂有望成为一种新型的抗肿瘤药物,为广大肿瘤患者减轻痛苦。

### 【参考文献】

- [1] Gupta PB, Onder TT, Jiang GZ, *et al.* Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening[J]. *Cell*, 2009, 138(4): 645-659.
- [2] Wang Y. Effects of salinomycin on cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Med Chem*, 2011, 7(2): 106-111.
- [3] Dong TT, Zhou HM, Wang LL, *et al.* Salinomycin selectively targets CD133<sup>+</sup> cell subpopulations and decreases malignant traits in colorectal cancer lines[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1797-1804.
- [4] Kim WK, Kim JH, Yoon K, *et al.* Salinomycin, a p-glycoprotein inhibitor, sensitizes radiation-treated cancer cells by increasing DNA damage and inducing G2 arrest[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1311-1318.
- [5] Huczynski A. Salinomycin: a new cancer drug candidate[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(3): 235-238.
- [6] Ojo OO, Bhaduria S, Rath SK. Dose-dependent adverse effects of salinomycin on male reproductive organs and fertility in mice[J]. *Plos One*, 2013, 8(7): e69086.
- [7] Barenholz Y. Doxil—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [8] 巩志荣,何文婷,孙治国,等. 盐霉素钠纳米脂质体的制备及表征[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(1): 36-39.

## 【参考文献】

- [1] Lamoral-Theys D, Andolfi A, Van Goietsenoven G, *et al.* Lycorine, the main phenanthridine amaryllidaceae alkaloid, exhibits significant antitumor activity in cancer cells that display resistance to proapoptotic stimuli: an investigation of structure-activity relationship and mechanistic insight [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(20): 6244-6256.
- [2] Liu J, Yang Y, Xu Y, *et al.* Lycorine reduces mortality of human enterovirus 71-infected mice by inhibiting virus replication [J]. *Virol J*, 2011, 8: 483.
- [3] 抗晶晶, 王 辉. 石蒜碱抗炎作用研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2013, 32(6): 1-3.
- [4] 秦昆明, 李 笑, 徐 昭, 等. 石蒜碱及其衍生物的药理作用研究概况 [J]. *北京联合大学学报(自然科学版)*, 2009, 23(1): 6-10.
- [5] 孙 倩. 文殊兰化学成分及生物活性研究 [D]. 上海: 第二军

- 医大学, 2008.
- [6] Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [7] Wang P, Li LF, Wang QY, *et al.* Anti-dengue-virus activity and structure-activity relationship studies of lycorine derivatives [J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(7): 1522-1533.
- [8] Schultz AG, Holoboski MA, Smyth MS. The first asymmetric total syntheses of (+)-lycorine and (+)-1-deoxylycorine [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(26): 6210-6219.
- [9] Evdokimov NM, Lamoral-theys D, Mathieu V, *et al.* In search of a cytostatic agent derived from the alkaloid lycorine: synthesis and growth inhibitory properties of lycorine derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2011, 19(23): 7252-7261.
- [10] Kurti L, Czako B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis [M]. Elsevier: Academic Press, 2005.

【收稿日期】 2016-04-16 【修回日期】 2016-06-21  
【本文编辑】 李睿旻

(上接第492页)

- [9] Momekova D, Momekov G, Ivanova J, *et al.* Sterically stabilized liposomes as a platform for salinomycin metal coordination compounds: physicochemical characterization and in vitro evaluation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2013, 23(3): 215-223.
- [10] Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(9): 771-782.
- [11] Ni M, Xiong M, Zhang X, *et al.* Poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles conjugated with CD133 aptamers for targeted salinomycin delivery to CD133+ osteosarcoma cancer stem cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2537-2554.
- [12] Jiang J, Chen H, Yu C, *et al.* The promotion of salinomycin delivery to hepatocellular carcinoma cells through EGFR and CD133 aptamers conjugation by PLGA nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(12): 1863-1879.
- [13] Zhao P, Dong S, Bhattacharyya J, *et al.* iTEP nanoparticle-delivered salinomycin displays an enhanced toxicity to cancer stem cells in orthotopic breast tumors [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2703-2712.
- [14] Wang Q, Wu P, Ren W, *et al.* Comparative studies of salinomycin-loaded nanoparticles prepared by nanoprecipitation and single emulsion method [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9(1): 351-359.
- [15] Aydin RS. Herceptin-decorated salinomycin-loaded nanoparticles for breast tumor targeting [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(5): 1405-1415.
- [16] Lei Y, Lai Y, Li Y, *et al.* Anticancer drug delivery of PEG based micelles with small lipophilic moieties [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(2): 579-586.
- [17] 毛晓丽, 张 翮, 俞 媛, 等. 穿膜肽修饰盐霉素胶束的制备与表征 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(23): 2812-2816.
- [18] Wei T, Liu J, Ma H, *et al.* Functionalized nanoscale micelles

- improve drug delivery for cancer therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nano Letters*, 2013, 13(6): 2528-2534.
- [19] 张 杨, 代文兵, 王坚成, 等. 载盐霉素聚合物胶束的构建与抗肿瘤干细胞的体外研究 [J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(5): 384-391.
- [20] Mao X, Liu J, Gong Z, *et al.* iRGD-conjugated DSPE-PEG2000 nanomicelles for targeted delivery of salinomycin for treatment of both liver cancer cells and cancer stem cells [J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(17): 2677-2695.
- [21] Zhang Y, Zhang H, Wang X, *et al.* The eradication of breast cancer and cancer stem cells using octreotide modified paclitaxel active targeting micelles and salinomycin passive targeting micelles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(2): 679-691.
- [22] Wei X, Senanayake TH, Warren G, *et al.* Hyaluronic acid-based nanogel-drug conjugates with enhanced anticancer activity designed for the targeting of CD44-positive and drug-resistant tumors [J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(4): 658-668.
- [23] Fabbro C, Ali-Boucetta H, Da Ros T, *et al.* Targeting carbon nanotubes against cancer [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48(33): 3911-3926.
- [24] Piovesan S, Cox PA, Smith JR, *et al.* Novel biocompatible chitosan decorated single-walled carbon nanotubes (SWNTs) for biomedical applications: theoretical and experimental investigations [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12(48): 15636-15643.
- [25] Yao HJ, Zhang YG, Sun L, *et al.* The effect of hyaluronic acid functionalized carbon nanotubes loaded with salinomycin on gastric cancer stem cells [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(33): 9208-9223.
- [26] Nyström AM, Fadeel B. Safety assessment of nanomaterials: implications for nanomedicine [J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 403-408.
- 【收稿日期】 2016-03-03 【修回日期】 2016-05-24  
【本文编辑】 李睿旻