

红松松塔抗癌成分、存在问题 及对策的研究进展

辛 超,张艳东,王振宇*

(哈尔滨工业大学化工与化学学院,黑龙江哈尔滨 150090)

摘要:红松松仁具有降血压、调节血脂、护肝等多种生物活性,是一类富含营养物质的保健食品。采集松子后的松塔通常被丢弃或焚烧,导致了环境污染及资源浪费。最近的研究表明红松松塔中的多糖、萜类化合物、多酚抗肿瘤活性优异,应用前景良好,但也存在较多的缺陷如效果差、稳定性低、生物利用度低等,为此,本文针对红松松塔抗癌成分的不足提出了两种对策即化学修饰与活性成分纳米递送,以期为实现红松松塔的资源化利用提供参考。

关键词:红松松塔,抗癌成分,化学修饰,纳米递送

Research Progress of Existing Problems and Countermeasures of Anticancer Components from Pinecones of *Pinus koraiensis*

XIN Chao,ZHANG Yandong,WANG Zhenyu*

(School of Chemistry and Chemical Engineering,Harbin Institute of Technology,Harbin 150090,China)

Abstract: Pine nuts of *Pinus koraiensis* was the health food rich in nutrients, showing various biological activities such as lowering blood pressure, regulating blood fat and protecting liver, etc. As the by-product of picking pine nuts, pinecones were often burned or discarded, resulting in environmental pollution and waste of resources. Recent studies suggested polysaccharides, terpenoids, polyphenols contained in pinecones were some components with superior antitumor activity but there were many defects, such as poor effect, low stability and low bioavailability. In order to provide theoretical reference to the resource utilization of pinecones, research progress of existing problems and countermeasures of anticancer components from pinecones of *Pinus koraiensis* were summarized in this paper.

Key words: pinecones of *Pinus koraiensis*; anticancer components; chemical modification; nano-delivery

中图分类号:TS255.6

文献标识码:A

文章编号:1002-0306(2021)04-0344-06

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2020040134

引文格式:辛超,张艳东,王振宇.红松松塔抗癌成分、存在问题及对策的研究进展[J].食品工业科技,2021,42(4):344-348,355.

XIN Chao,ZHANG Yandong,WANG Zhenyu.Research Progress of Existing Problems and Countermeasures of Anticancer Components from Pinecones of *Pinus koraiensis*[J].Science and Technology of Food Industry,2021,42(4):344-348,355.(in Chinese with English abstract) <http://www.spgykj.com>

癌症严重地危害着人类健康,是2017年全球第二大致死因素^[1],其治疗方式有手术、化疗、放疗、中药治疗或者多种方法联合治疗等,其中,化疗因其可发挥全身效果,被作为肿瘤治疗的首选。然而,高效低毒药物的缺乏极大地限制了该疗法的发展。解决这一问题的一条有效途径是从天然产物中发现新型化合物,并开发适合其发挥药效的给药方式。红松(*Pinus koraiensis*)又名韩松、果松、海松、朝鲜松,广泛分布于我国东北部、日本、朝鲜、韩国等^[2]。红松松子是一种具有多种保健功能的食品,表现出良好的护肝、降血脂、降血压等生物活性,而收取松子后

的多数松塔被当作燃料,甚至丢弃,造成了较大的浪费^[3]。近年来,研究者发现,红松松塔提取物呈现出较好的抗肿瘤效果,其抗癌功效物质基础呈现出了多样性和复杂性。本文对近几年针对红松松塔抗癌成分的研究进行概述,提出了存在问题及对策。

1 红松松塔抗癌化学成分

1.1 多酚

多酚类化合物是指化学结构中存在一个或多个苯环且苯环上有一个或多个酚羟基的一类化合物,可分为黄酮类及非黄酮类多酚^[4-5]。黄酮类多酚是

收稿日期:2020-04-14

作者简介:辛超(1987-),男,博士研究生,研究方向:天然产物化学,E-mail:xinchao198811@126.com。

*通信作者:王振宇(1957-),男,博士,教授,研究方向:天然产物化学、极端环境营养,E-mail:wzy219000@126.com。

基金项目:十三五国家重点研发计划(2016YFC0500307-07)。

由两个中间通过杂环吡喃酮 C 环连接苯环组成; 非黄酮类多酚是由复杂的分子如苯甲酸、羟基肉桂酸酯、芪类、没食子单宁、木质素、倍单宁组成。多酚类化合物广泛的存在于水果、茶、坚果、蔬菜、咖啡、啤酒中^[6-10], 存在多种生理功能如抗氧化、抗感染、抗癌、神经保护、抗炎等^[11]。

红松松塔 60% 乙醇 (V/V) 提取物, 经过大孔树脂吸附、63% 乙醇 (V/V) 洗脱可以获得的主要成分为儿茶素、甲基槲皮素、邻香兰素、木犀草素和冠状酸, 多酚纯度为 27.93% (M/M) 的提取物, MTT 实验表明该提取物可压制多种肿瘤细胞的增殖, 尤其可在较低 EC_{50} 下抑制 LOVO 细胞的活力^[12]。吸附红松松塔醇提物的大孔树脂不同浓度的乙醇 (20%、40%、60%, V/V) 洗脱物, 多酚含量差异较大, 其中 40% 乙醇洗脱物, 多酚含量高达 57.25% (M/M), 细胞活力实验表明此部分 (PPP-40) 对 LOVO 细胞的抑制作用最强, 其 EC_{50} 低至 0.21 mg/mL。PPP-40 体外抗肿瘤机制研究表明, LOVO 细胞经该多酚处理后, 同时表现出线粒体及外源性凋亡的特点, ROS 活性氧、细胞色素 C 水平升高、ATP 与线粒体膜电位降低、DNA 损伤出现、caspase 3, 8, 9 激活等^[13]。肉瘤 S180 荷瘤小鼠经过 PPP-40 灌胃给药后, 肿瘤生长可被有效地抑制, 分子机制可能涉及多种; 通过改变 Bax、Bcl-2 等蛋白表达量并激活 caspase 3 诱导线粒体凋亡; 提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性及谷胱甘肽水平, 进而增加胞内抗氧化能力; 促进脾细胞的增殖, 抑制其凋亡并增加脾 T 淋巴细胞及相关细胞因子产生, 最终提高荷瘤小鼠免疫力^[14-15]。红松多酚抗肿瘤呈现出多靶点、多通路的特点, 可有效地抑制肿瘤多重耐药 (MDR) 的发生, 保证化疗效果^[16], 此外, 不同于多数化疗药物, 该多酚可同时杀灭肿瘤细胞和提高机体免疫力, 可能会是新型低毒高效化疗药的来源, 值得深入研究。

1.2 萜类

红松松塔中的萜类化合物主要存在于挥发油等脂溶性部位中, 主要由单萜、倍半萜、二萜及萜类的含氧衍生物组成。水蒸馏法提取的红松松塔精油主要由 α 蒎烯、柠檬烯、 β 蒎烯等挥发性单萜构成, 可在较低浓度通过激活 HIPPO/YAP 通路抑制胃癌细胞 MGC-803 细胞增殖^[17]。红松松塔中非挥发型抗肿瘤萜类化合物主要为松香烷类二萜化合物, 研究发现, 不同于水提物, 红松松塔 95% 乙醇、乙酸乙酯、氯仿萃取物均能高效地抑制多种癌细胞系生长, 其中氯仿萃取物尤甚, 经多种分离纯化手段后, 得到两种单体化合物——脱氢枞酸与红松二萜酸 A, 后者对结肠癌细胞 HCT-8 的 IC_{50} 低至 10.25 μ g/mL^[18-19]。此外, Lee 等^[20-21]的研究表明红松松塔水提物能不依赖 P53 状态, 通过激活 caspase 3 诱导肺癌的四种细胞系 A549、H1264、H1299、Calu-6 凋亡, IC_{50} 为 0.62~1.73 mg/mL, 其主要成分可能为萜类化合物与酚酸, 其中, 7 α , 15-二羟基脱氢枞酸可下调 VEGF, p-Akt 和 p-ERK 信号通路抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的血管生成。

1.3 多糖

松塔多糖可分为酸性多糖 (木质素与多糖的复合物) 与中性多糖, 其提取方式略存差异。中性多糖粗提物的提取通常包括醇或醚除脂、热水浸提、离心或过滤、提取液浓缩、乙醇分级沉淀、离心干燥等过程^[22-23], 而酸性多糖的提取涉及醇或醚除脂、水提 (或不经水提)、碱液浸提、酸化、提取液浓缩、乙醇分级沉淀、离心干燥等步骤^[24]。研究发现除脂后的红松松塔多糖含量高达 38%, 而热水浸提法提取多糖的得率为 1.52%^[22-23], 膜分离技术表明红松松塔多糖由分子量分别为 6~10 kDa (17.1%)、10~50 kDa (3.2%)、50~100 kDa (70.2%)、>100 kDa (9.5%) 的多糖组成^[24]。红松松塔酸性多糖对胃肠道肿瘤有一定的抑制作用, 并可诱导人骨髓白血病细胞分化为成熟的巨噬细胞^[25], 通过激活 caspase 家族蛋白, 诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 的凋亡^[26]。Zou 等^[27]通过醇沉方法将红松松塔多糖分成五部分 PKP A-E, 并研究了它们对 HepG2 细胞的作用, 发现 PKP-A (6881.6 kDa)、PKP-E (5120.1 kDa) 抗肿瘤效果尤为显著, 作者认为单糖组成与分子量是影响多糖组分活性的最重要因素。

2 存在问题

红松松塔可能是新型抗癌化合物的廉价来源之一, 但其抗癌功效物质基础存在一些不足, 需要考虑。首先, 类似于许多天然产物, 红松松塔中的抗癌成分效果不足, 如何增效是急需解决的问题; 其次, 一些化合物如多酚在生理条件下不稳定, 易与体内氧化性物质发生反应而失活^[28]; 再次, 多糖分子量大, 难以被细胞直接摄入发挥作用; 最后, 活性部位可能是多单体协同作用, 合用的抗癌效果优于其某一单体^[29], 然而适合多单体又高效的体内递送系统较少。解决以上问题, 可从两方面入手: 通过化学修饰改变化合物自身结构, 实现增效目的; 选择合适的活性成分递送系统, 搭载多组分, 弥补活性成分低效、稳定性差、生物利用度低的缺陷。

3 对策

3.1 化学修饰

萜类化合物化学稳定性好、易于修饰, 因此, 改变其自身结构实现增效是较为理想的方法。松香烷型二萜化合物是红松松塔中一类重要的抗肿瘤物质, 其结构中的三环二萜结构是主要的功能基团^[30], 且环上取代基的位置、种类亦可影响其活性^[31]。近年来研究显示, 通过化学反应在脱氢枞酸的三环结构上引入含氮和 (或) 芳香基团, 如硫脲、呋喃、酰胺、咪唑啉和磺酰胺等, 可显著提高化合物对肿瘤细胞的毒性^[32-34], 表明引入正电性及疏水性取代基是增强此类先导化合物抗肿瘤活性的有效手段。目前松香烷二萜类化合物化学修饰多数是针对其三环上的取代基, 可控性较差, 且步骤繁琐、试剂不稳定、反应条件苛刻, 限制了此类方法在红松松塔二萜化合物的改性运用, 但可提供一定的理论参考。松香烷型二萜化合物中的三环结构兼有抗肿瘤活性与强疏水性, 多个环结构的“叠加”可能是增强药效重要途

径^[35-36]。鉴于羧基存在于大部分的红松松塔二萜化合物中,缩醛结构可通过酰胺反应被修饰到环结构,并在氢离子的参与下发生水解-缩合反应生成三环二萜结构的寡聚体(图1),从而达到活性基团“相加”的目的。该合成路线简单、反应条件温和,控制反应2中的含水量,便可有效控制聚合度,按需合成^[37]。

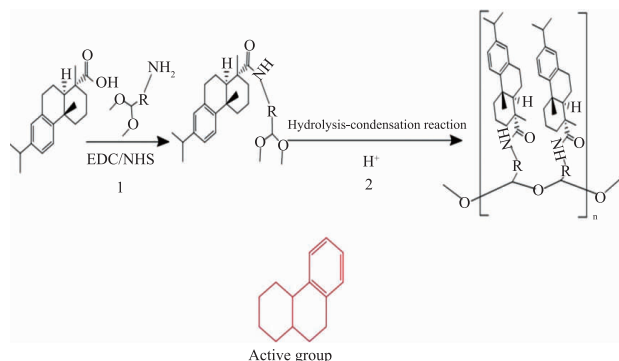


图1 相关化合物的合成路线

Fig.1 Synthetic pathway to related compounds

3.2 活性成分的纳米递送

不同于萜类化合物,多糖与多酚化学可修饰性较差,化学改性并非为改进红松松塔多酚与多糖活性的较好选择,但可通过两类物质递送系统的纳米化提高其活性。

纳米递送系统是指以纳米材料为载体,通过非化学键如氢键、范德华力、 $\pi-\pi$ 堆积等或化学键如共价键、金属键等或物理形式如包裹、包埋等与具有肿瘤治疗作用的两种或多种活性成分形成的纳米递送“共同体”。此“共同体”区别于简单成分的物理叠加,是一种“同呼吸,共命运”系统,活性物质之间或与纳米载体之间往往具有协同作用,可在肿瘤治疗中起到更好的效果,且纳米递送系统可使剂量得到准确地控制,避免多种成分简单混合引起的剂量不确定性^[38]。此外,该系统能高效地增强活性成分的血清稳定性及体内控释性,减少非特异性细胞的摄取,延长其体内半衰期^[39]。更重要的是,此递送系统可改善化疗药物缺乏靶向性、易触发肿瘤细胞MDR的缺陷。

多酚类化合物可通过多靶点抗肿瘤且对正常细胞的毒性较弱,但较差的化学稳定性与较弱的活性限制了它们的应用。近年来,研究者利用多酚能通过非共价键与蛋白质可逆性结合的性质^[40],将蛋白药物赫赛汀或蜂毒肽与儿茶素型多酚组装为粒径100 nm左右的纳米颗粒,用于小鼠肿瘤的治疗,结果表明多酚可短暂屏蔽但不损害药物蛋白的活性,提高药物半衰期,靶向瘤部释药;更重要的是,多酚与主药协同抗肿瘤,呈现出增效减毒作用^[41-42]。此外,多酚因结构中存在芳香环可通过 $\pi-\pi$ 堆积力、疏水力等作用力可逆结合阿霉素,自组装为高载药量、强稳定性、靶向控释的纳米粒子,该粒子抗肿瘤作用强于多酚与阿霉素,多酚的加入不仅减弱了阿霉素的心脏毒性,而且有效逆转了肿瘤细胞的耐药性,提高预后^[43-44]。具有抗肿瘤活性的多糖,分子量通常较大,难以直接被细胞摄入发挥作用^[45],故效果不佳。为了打破这种局限,研究者利用多糖易络合金属的

性质,将其与抗肿瘤药物顺铂及靶向剂叶酸组装为粒径约为200 nm左右的配合物,用于小鼠肿瘤的治疗,结果显示配合物中的顺铂与多糖发挥了协同抗肿瘤作用,疗效显著,且高生物利用度的多糖可显著提高患病小鼠的机体免疫力,减轻顺铂对正常细胞的损伤,延长荷瘤小鼠的生存期^[45-46]。简而言之,多糖或多酚与主流化疗药纳米自组装实现了活性成分与药之间的优势互补,并改善了各组分的不足。在这些“药辅合一”的纳米粒子中,多酚与多糖既作为粒子载体又充当了活性成分,与药物组成一个整体发挥作用,减毒增效。因此,活性成分与抗肿瘤药物纳米化联用是改善红松松塔多酚、多糖活性不足的重要手段之一。

如前文所述,红松松塔的某些抗肿瘤活性部位,可能是多单体协作,整体发挥作用,因此,想要通过改变递送方式提高其活性,就必须选择适合搭载多组分的递送系统。近年的研究表明水凝胶与包裹型纳米粒是较理想的候选者。水凝胶是一类由天然或合成高分子构成的吸水性强的膨胀网络,适合充当水溶性成分的载体,具有生物相容性好、载药量大的特点,且可实现多组分如中药提取物的同步递送及控释^[47]。水凝胶中众多亲水基团的存在使其不易包裹疏水性成分,因此,该载体难以满足某些强疏水性物质的递送需求。此外,水凝胶通常作为膜剂“贴敷”使用,不适合作为注射或口服剂型,存在一定的局限性。包裹型纳米粒,顾名思义就是使载体材料形成空腔用于装载活性组分,适合装载多种活性物质,且能通过被动靶向或主动靶向将各组分较准确地递送到病变部位,提高疗效,降低副作用。常见的载体材料有脂质体与PLGA。Wang等^[48]制备了粒径为94.3 nm、包封率为61.4 wt%的黄芩70%乙醇提取物的脂质体,考察了它的皮肤抗炎性,结果显示,区别于未包裹提取物,该纳米粒能高效地渗透到人成纤维细胞中,产生明显的抗炎作用。PLGA是一种FDA批准用于临床的医用高分子材料,具有生物相容性高、体内易降解的特点^[49]。研究者制备了以PLGA为载体,以商陆、钩吻、肉桂皮、薰衣草等提取物(醇提或水提物)为活性组分的包裹型纳米粒子,并探究相关纳米粒在抗肿瘤、抗菌、抗衰老等方面应用,发现PLGA包裹可有效规避游离植物提取物生物利用度低、药效与靶向性差、副作用大的缺点^[50-53]。基于以上实例,通过水凝胶与包裹型纳米粒递送红松松塔活性部位是增效的合适之选。

含多种单体的活性成分能通过复杂多样的机制起效,避免耐药,但目前适合递送多组分的纳米系统较少,主要是因为单体之间的化学性质往往差别较大,而能同时与各种化合物产生非共价键作用力的载体缺乏。最近,多种适合递送多级药物的纳米载体被提出,其中,天然黑色素应用前景颇佳。黑色素广泛存在于生物体内,由吡咯衍生物聚合而成,主要分为真黑色素与脱黑色素,前者构成单体为5,6-二羟基吡咯(DHI)和5,6-二羟基吡咯-2-羧酸(DHICA),而后者为苯并噻嗪和苯并噻唑^[54],其自身及其降解产物无毒^[55]。天然黑色素表面具有众多的活性位点如羧基、氨基、邻醌、儿茶酚结构,化学可修饰

性强,能与多种化合物结合^[56]并可通过 $\pi-\pi$ 堆积、疏水力、氢键等非共价键吸附不饱和键多或疏水性强的化合物^[56-57]。鉴于红松松塔中的活性物质如儿茶素型多酚与松香烷型萜类化合物中双键及疏水基团较多,天然黑色素可能是递送红松松塔相关活性物质的理想载体,当然,进一步的验证实验是必不可少的。

总的来说,解决红松松塔抗癌成分中存在的问题可从活性成分“自身”与“外界”两方面着手,化学修饰较适合松香烷类二萜化合物,而对多糖与多酚来讲,纳米递送或许是理想的选择。

4 结论与展望

红松是我国东北地区重要的松科植物,资源十分丰富,红松松塔是具有抗肿瘤药效的物质,研究表明其抗癌化学成分可能为多酚、萜类、多糖类化合物,然而,准确药效物质基础尚未阐明,因此采用多种分离纯化手段结合活性筛选,探明相关化合物是后续其它研究的基础。类似于众多天然活性成分,松塔的抗癌成分虽优势明显,但不足的活性、较差的稳定性与生物利用度等缺点限制了它们的利用。为此,本文针对松塔抗癌活性成分的自身结构特点,提出了两种对策即化学修饰与纳米递送,区别于化学方法,纳米递送操作简单、灵活可控且可实现多组分递送,有望成为一条弥补松塔抗癌成分不足的有效途径。天然成分纳米递送系统开发的关键是寻找低毒、智能化、载药量大、可搭载多组分的新载体材料,遗憾的是,这类材料目前并不多,主要有水凝胶、脂质、PLGA、蛋白多肽等。天然黑色素作为一种神秘的生物大分子,可通过疏水作用、静电力、 $\pi-\pi$ 堆积等作用力与多类化合物产生联系,化学可修饰性强,无毒易降解,天然来源广,可能是一类适合搭载松塔抗肿瘤成分理想载体材料,但此类研究寥寥无几。综上,实现红松松塔抗肿瘤活性物质的利用,既要探寻准确的活性化合物,又要借助其它方法实现增效减毒的目的,可谓任重而道远。

参考文献

- [1] Cortes J, Perez - García J M, Llombart - Cussac A, et al. Enhancing global access to cancer medicines[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(2): 105-124.
- [2] Hou K X, Bao M L, Wang L, et al. Aqueous enzymatic pretreatment ionic liquid-lithium salt based microwave-assisted extraction of essential oil and procyanidins from pinecones of *Pinus koraiensis* [J]. Journal of Cleaner Production, 2019, 236: 117581.
- [3] Qu H, Gao X, Zhao H T, et al. Structural characterization and *in vitro* hepatoprotective activity of polysaccharide from pine nut (*Pinus koraiensis* Sieb. et Zucc.) [J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 223: 115056.
- [4] Parisi O I, Puoci F, Restuccia D, et al. Polyphenols and their formulations [M]//Polyphenols in human health and disease. Amsterdam: Elsevier, 2014: 29-45.
- [5] Yang C S, Lee M J, Chen L, et al. Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis[J]. Environmental Health Perspectives, 1997, 105

(Suppl 4): 971-976.

- [6] Amatori S, Mazzoni L, Alvarez-Suarez J M, et al. Polyphenol-rich strawberry extract (PRSE) shows *in vitro* and *in vivo* biological activity against invasive breast cancer cells[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 30917.
- [7] Pieme C A, Ngogang J, Costache M. Polyphenol contents of five of medicinal plants from Cameroon and effects of their extracts on antioxidant capacities of human breast cancer cells [J]. Toxicological & Environmental Chemistry, 2014, 96(7): 1120-1130.
- [8] Ko Y S, Lee W S, Joo Y N, et al. Polyphenol mixtures of *Euphorbia supina* the inhibit invasion and metastasis of highly metastatic breast cancer MDA - MB - 231 cells [J]. Oncology Reports, 2015, 34(6): 3035-3042.
- [9] Kubatka P, Kapinová A, Kello M, et al. Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer[J]. European Journal of Nutrition, 2016, 55(3): 955-965.
- [10] Liu S M, Ou S Y, Huang H H. Green tea polyphenols induce cell death in breast cancer MCF-7 cells through induction of cell cycle arrest and mitochondrial-mediated apoptosis[J]. Journal of Zhejiang University-Science B, 2017, 18(2): 89-98.
- [11] Abdal Dayem A, Choi H, Yang G M, et al. The anti-cancer effect of polyphenols against breast cancer and cancer stem cells: Molecular mechanisms[J]. Nutrients, 2016, 8(9): 581.
- [12] Yi J J, Wang Z Y, Bai H N, et al. Optimization of purification, identification and evaluation of the *in vitro* antitumor activity of polyphenols from *Pinus koraiensis* pinecones [J]. Molecules, 2015, 20(6): 10450-10467.
- [13] Yi J J, Wang Z Y, Bai H N, et al. Polyphenols from pinecones of *Pinus koraiensis* induce apoptosis in colon cancer cells through the activation of caspase *in vitro* [J]. RSC Advances, 2016, 6(7): 5278-5287.
- [14] Yi J J, Cheng C L, Li X Y, et al. Protective mechanisms of purified polyphenols from pinecones of *Pinus koraiensis* on spleen tissues in tumor-bearing S180 mice *in vivo* [J]. Food & Function, 2017, 8(1): 151-166.
- [15] Yi J J, Qu H, Wu Y Z, et al. Study on antitumor, antioxidant and immunoregulatory activities of the purified polyphenols from pinecone of *Pinus koraiensis* on tumor-bearing S180 mice *in vivo* [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 94: 735-744.
- [16] Ohsaki Y, Gazdar A F, Chen H C, et al. Antitumor activity of Magainin analogues against human lung cancer cell lines [J]. Cancer Research, 1992, 52(13): 3534-3538.
- [17] Zhang Y D, Xin C, Qiu J Q, et al. Essential oil from *Pinus koraiensis* pinecones inhibits gastric cancer cells via the HIPPO/YAP signaling pathway[J]. Molecules, 2019, 24(21): 3851.
- [18] 苏晓雨. 红松松塔萜类成分及生物活性研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2006.
- [19] 杨鑫, 张英春, 张华, 等. 一种红松松塔提取物及其应用和提取方法: CN101066916A[P]. 2007-11-07.
- [20] Lee T K, Roh H S, Yu J S, et al. Pinecone of *Pinus koraiensis* inducing apoptosis in human lung cancer cells by activating

- caspase-3 and its chemical constituents [J]. Chemistry & Biodiversity, 2017, 14(4): e1600412.
- [21] Lee T K, Park J Y, Yu J S, et al. 7 α , 15-Dihydroxydehydroabietic acid from *Pinus koraiensis* inhibits the promotion of angiogenesis through downregulation of VEGF, p-Akt and p-ERK in HUVECs [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018, 28(6): 1084-1089.
- [22] 张曜武, 高原. 红松松塔残渣多糖的抗氧化活性研究[J]. 化学与生物工程, 2015, 32(7): 41-43.
- [23] 杨鑫, 王鑫森, 高星烨, 等. 红松松塔多糖提取工艺优化及其含量测定[J]. 中成药, 2011, 33(2): 351-353.
- [24] 张楨, 孙帮燕, 郭贵唐, 等. 华山松松塔提取物抗 HIV 活性部位中铅含量的测定[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(11): 1-2.
- [25] Sakagami H, Kushida T, Oizumi T, et al. Distribution of lignin-carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2010, 128(1): 91-105.
- [26] 安巍巍, 唐雅莉, 赵莲花, 等. 红松松塔提取物多聚苯丙素-多糖复合物诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(4): 289-293.
- [27] Zou P, Yang X, Huang W W, et al. Characterization and bioactivity of polysaccharides obtained from pine cones of *Pinus koraiensis* by graded ethanol precipitation [J]. Molecules, 2013, 18(8): 9933-9948.
- [28] Wang L, Li X Y, Wang H C. Physicochemical properties, bioaccessibility and antioxidant activity of the polyphenols from pine cones of *Pinus koraiensis* [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 126: 385-391.
- [29] Sanna V, Lubinu G, Madau P, et al. Polymeric nanoparticles encapsulating white tea extract for nutraceutical application [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(7): 2026-2032.
- [30] Rao X P, Song Z Q, He L, et al. Synthesis, structure analysis and cytotoxicity studies of novel unsymmetrically N, N'-substituted ureas from dehydroabietic acid [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2008, 56(11): 1575-1578.
- [31] Huang X C, Wang M, Pan Y M, et al. Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonates dehydroabietic acid derivatives [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 23(19): 5283-5289.
- [32] Pertino M W, Verdugo V, Theoduloz C, et al. Synthesis and antiproliferative activity of some novel triazole derivatives from dehydroabietic acid [J]. Molecules, 2014, 19(2): 2523-2535.
- [33] Huang X C, Wang M, Wang H S, et al. Synthesis and antitumor activities of novel dipeptide derivatives derived from dehydroabietic acid [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(6): 1511-1518.
- [34] 李军, 李玉明, 申利群, 等. 脱氢枞酸磺酰脲类化合物的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1778-1783.
- [35] Huang X C, Huang R Z, Liao Z X, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of dehydroabietic acid thiourea derivatives containing bisphosphonate moiety as an inducer of apoptosis [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 108: 381-391.
- [36] Wang Y Y, He Y, Yang L F, et al. Synthesis of novel diterpenoid analogs with in-vivo antitumor activity [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 120: 13-25.
- [37] Zheng Y, Tang Q, Wang T, et al. Synthesis of a green fuel additive over cation resins [J]. Chemical Engineering & Technology, 2013, 36(11): 1951-1956.
- [38] Zhang L F, Radovic-Moreno A, Alexis F, et al. Co-delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs from nanoparticle-aptamer bioconjugates [J]. Chem Med Chem, 2007, 2(9): 1268-1271.
- [39] Hu C M, Zhang L F. Therapeutic nanoparticles to combat cancer drug resistance [J]. Current Drug Metabolism, 2009, 10(8): 836-841.
- [40] Stojadinovic M, Radosavljevic J, Ognjenovic J, et al. Binding affinity between dietary polyphenols and β -lactoglobulin negatively correlates with the protein susceptibility to digestion and total antioxidant activity of complexes formed [J]. Food Chemistry, 2013, 136(3/4): 1263-1271.
- [41] Chung J E, Tan S, Gao S J, et al. Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy [J]. Nature Nanotechnology, 2014, 9(11): 907-912.
- [42] Qiao H Z, Fang D, Zhang L, et al. Nanostructured peptidotoxins as natural pro-oxidants induced cancer cell death via amplification of oxidative stress [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(5): 4569-4581.
- [43] Liang K, Chung J E, Gao S J, et al. Highly augmented drug loading and stability of micellar nanocomplexes composed of doxorubicin and poly(ethylene glycol)-green tea catechin conjugate for cancer therapy [J]. Advanced Materials, 2018, 30(14): 1706963.
- [44] Cheng T J, Liu J J, Ren J, et al. Green tea catechin-based complex micelles combined with doxorubicin to overcome cardiotoxicity and multidrug resistance [J]. Theranostics, 2016, 6(9): 1277-1292.
- [45] Qiu J Q, Zhang H, Wang Z Y, et al. Response surface methodology for the synthesis of an *Auricularia auriculajudae* polysaccharides-CDDP complex [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 93: 333-343.
- [46] Qiu J Q, Zhang H, Wang Z Y, et al. The antitumor effect of folic acid conjugated-*Auricularia auricular* polysaccharide-cisplatin complex on cervical carcinoma cells in nude mice [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 107(Pt B): 2180-2189.
- [47] Lai W F, Rogach A L. Hydrogel-based materials for delivery of herbal medicines [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(13): 11309-11320.
- [48] Choi W, No R H, Kwon H S, et al. Enhancement of skin anti-inflammatory activities of *Scutellaria baicalensis* extract using a nanoencapsulation process [J]. Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 2014, 16(6): 271-278.

(下转第 355 页)

501-509.

[53] Bhatta S, Stevanovic Janezic T, Ratti C. Freeze - drying of plant-based foods [J]. Foods, 2020, 9(1): 87.

[54] Ghirisan A, Miclăuş V. Comparative study of spray - drying and freeze drying on the soluble coffee properties [J]. Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia, 2017, 62(4): 309-316.

[55] Huang M, Zhang M. Tea and coffee powders [M]. Handbook of Food Powders. Amsterdam: Elsevier, 2013: 513-531.

[56] Ratti C. Freeze drying for food powder production [M]. Handbook of Food Powders. Amsterdam: Elsevier, 2013: 57-84.

[57] Burmester K, Fehr H, Eggers R. A comprehensive study on thermophysical material properties for an innovative coffee drying process [J]. Drying Technology, 2011, 29(13): 1562-1570.

[58] Padma Ishwarya S, Anandharamakrishnan C, Stapley A G F. Spray freeze drying [M]. Handbook of Drying for Dairy Products. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017: 123-148.

(上接第 343 页)

学, 2004(3): 207-211.

[78] 王治会, 杨普香, 岳翠男. 黄茶滋味感官定量描述分析与接受性评价模型构建 [J]. 食品工业, 2019, 40(9): 204-208.

[79] 王辉强, 汪小谷, 戴前颖. 差异程度检验法在眉茶审评中的应用 [J]. 安徽农业大学学报, 2019, 46(4): 564-569.

(上接第 348 页)

[49] Lee S Y, Cho H J. Dopamine-conjugated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for protein delivery to macrophages [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2017, 490: 391-400.

[50] Pereira F, Baptista R, Ladeiras D, et al. Production and characterization of nanoparticles containing methanol extracts of Portuguese Lavenders [J]. Measurement, 2015, 74: 170-177.

[51] Bhattacharyya S S, Paul S, Khuda - Bukhsh A R. Encapsulated plant extract (*Gelsemium sempervirens*) poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles enhance cellular uptake and increase bioactivity *in vitro* [J]. Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.), 2010, 235(6): 678-688.

[52] Hill L E, Taylor T M, Gomes C. antimicrobial efficacy of poly(dl-lactide-co-glycolide) (plga) nanoparticles with entrapped cinnamon bark extract against *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* [J]. Journal of Food Science, 2013, 78(4): N626-N632.

[53] Das J, Das S, Samadder A, et al. Poly(lactide-co-glycolide) encapsulated extract of *Phytolacca decandra* demonstrates better

[59] Leuenberger H, Plitzko M, Puchkov M. Spray freeze drying in a fluidized bed at normal and low pressure [J]. Drying Technology, 2006, 24(6): 711-719.

[60] Leuenberger H. Spray freeze-drying-the process of choice for low water soluble drugs? [J]. Journal of Nanoparticle Research, 2002, 4(1-2): 111-119.

[61] Ishwarya S P, Anandharamakrishnan C. Spray - Freeze - Drying approach for soluble coffee processing and its effect on quality characteristics [J]. Journal of Food Engineering, 2015, 149: 171-180.

[62] Anandharamakrishnan C. Spray - freeze - drying of coffee [M]. Caffeinated and Cocoa Based Beverages, Amsterdam: Elsevier, 2019: 337-366.

[63] Ishwarya S P, Anandharamakrishnan C, Stapley A G F. Spray - freeze - drying: a novel process for the drying of foods and bioproducts [J]. Trends in Food Science & Technology, 2015, 41(2): 161-181.

[80] 戴前颖, 宋丽. 基于 MOOC 教学模式茶叶感官审评课程改革探析 [J]. 现代农业科技, 2019(17): 260-261.

[81] 王璟, 高静, 刘思彤, 等. 基于色差系统的黄茶外观色泽评价模型构建及其关键物质基础分析 [J]. 食品科学, 2017, 38(17): 145-150.

intervention against induced lung adenocarcinoma in mice and on A549 cells [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 47(2): 313-324.

[54] Xin C, Ma J H, Tan C J, et al. Preparation of melanin from *Catharsius molossus* L. and preliminary study on its chemical structure [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2015, 119(4): 446-454.

[55] Ye M, Guo G Y, Lu Y, et al. Purification, structure and anti-radiation activity of melanin from *Lachnum* YM404 [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014, 63: 170-176.

[56] Wang X Y, Zhang J S, Wang Y T, et al. Multi-responsive photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergetic tumor ablation [J]. Biomaterials, 2016, 81: 114-124.

[57] Chu M Q, Hai W X, Zhang Z Y, et al. Melanin nanoparticles derived from a homology of medicine and food for sentinel lymph node mapping and photothermal *in vivo* cancer therapy [J]. Biomaterials, 2016, 91: 182-199.