

# 脑靶向多柔比星胶束的制备及体外性质研究<sup>Δ</sup>

牛江秀<sup>1\*</sup>, 李 锐<sup>2</sup>, 李伟伟<sup>1</sup>, 史建俊<sup>1</sup>, 程子洋<sup>1</sup>(1. 黄山学院化学化工学院制药工程系, 安徽 黄山 245041; 2. 黄河科技学院, 郑州 450063)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0972-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.34

**摘要** 目的: 制备脑靶向多柔比星胶束, 并评价其体外理化性质。方法: 合成葡萄糖修饰的泊洛沙姆P105衍生物(葡萄糖-泊洛沙姆P105), 考察其氢核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)图谱, 计算葡萄糖的偶联率。用透析法以葡萄糖-泊洛沙姆P105制备脑靶向多柔比星胶束, 用单因素法考察处方中多柔比星的投药量、二甲基亚砜(DMSO)与水相的比例对胶束包封率和载药量的影响; 考察所制胶束的粒径、Zeta电位、形貌、体外释药情况; 以星型胶质细胞和小鼠脑微血管内皮(BMVECs)细胞模拟体外血脑屏障(BBB), 比较多柔比星水溶液、多柔比星普通胶束、多柔比星胶束透过BBB的转运率。结果: 合成的葡萄糖-泊洛沙姆P105的葡萄糖偶联率为88.7%。随着多柔比星投药量和DMSO有机相比例的增加, 包封率和载药量均呈先升高后降低的趋势, 其中多柔比星为7 mg、DMSO与水相的体积比为0.10:1时包封率和载药量最好; 所制胶束的平均粒径为(26.7 ± 5.4) nm, Zeta电位为(-6.48 ± 0.64) mV, 透射电镜照片显示呈球状; 体外释药动力学符合Weibull方程; 多柔比星胶束的BBB转运率明显高于多柔比星普通胶束。结论: 成功制得具有脑靶向功能的多柔比星胶束。

**关键词** 脑靶向; 泊洛沙姆P105; 葡萄糖; 多柔比星; 胶束

## Preparation and *in vitro* Properties Study of Brain-targeting Doxorubicin Micelles

NIU Jiang-xiu<sup>1</sup>, LI Kun<sup>2</sup>, LI Wei-wei<sup>1</sup>, SHI Jian-jun<sup>1</sup>, CHENG Zi-yang<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmaceutical Engineering, School of Chemistry and Chemical Engineering, Huangshan University, Anhui Huangshan 245041, China; 2. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare the brain-targeting doxorubicin micelles and evaluate its physical and chemical properties *in vitro*. METHODS: The glucose-mediated poloxamer P105 derivatives (glucose-poloxamer P105) was synthesized, its <sup>1</sup>H-NMR was investigated and coupling rate was calculated. Glucose-poloxamer P105 brain-targeting doxorubicin micelles were prepared by dialysis. The effect of doxorubicin dosage and the proportion of DMSO and water phase on micelles encapsulation efficiency and drug loading amount was investigated with single factor. The diameter, the Zeta potential and appearance of micelles were investigated. Astrocytes and mice brain microvascular endothelial cells (BMVECs) were used to construct blood-brain barrier (BBB) *in vitro* to compare the transport ratio of doxorubicin solution, doxorubicin ordinary micelles and doxorubicin micelles through BBB. RESULTS: The glucose coupling rate of synthesis glucose-poloxamer P105 was 88.7%. As the drug feed and DMSO organic phase ratio increased, the entrapment rate and drug-loading amount were increased first and then decreased, especially best in the volume ratio of DMSO and water phase was 0.10:1 and 7 mg doxorubicin. The micelles had a mean diameter of (26.7 ± 5.4) nm, and Zeta potential was (-6.48 ± 0.64) mV. TEM images showed spherical micelles doxorubicin. The drug release kinetics *in vitro* of micelles met the Weibull equation. In the BBB model, drugs transport ratio of glucose-mediated doxorubicin micelles was significantly higher than ordinary ones. CONCLUSIONS: The brain-targeting doxorubicin micelle is obtained successfully.

**KEYWORDS** Brain-targeting; Poloxamer P105; Glucose; Doxorubicin; Micelles

- 用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 503.
- [2] 贾宝辉. 新型选择性肿瘤化疗药物卡培他滨[J]. 国外医学药学分册, 2002, 29(5): 282.
- [3] 廖才智. 聚合物/蒙脱土纳米复合材料研究进展[J]. 广东化工, 2010, 37(8): 16.
- [4] 邓春兰, 于明安, 王馨, 等. 蒙脱石作为药用辅料及药物载体的研究进展[J]. 硅酸盐通报, 2013, 32(3): 414.
- [5] 郭文姬, 赵彦钊, 王兰. 蒙脱石制备插层复合材料的进展[J]. 陶瓷, 2011(11): 45.
- [6] 严涵, 杨延慧, 崔园园, 等. 聚乙二醇在生物材料中的应用研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(25): 15 189.
- [7] 卢其明, 余林梁, 陈敏, 等. 聚乙二醇/蒙脱石插层复合物的制备及结构表征[J]. 华南农业大学学报: 自然科学版, 2004, 25(1): 112.
- [8] 卢其明, 孙克君, 廖宗文. 不同分子质量聚乙二醇在蒙脱石层间的吸附作用[J]. 矿物学报, 2004, 24(4): 354.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XIX E、X D.
- [10] 韦莉萍, 徐耿明, 邱玉超. 超声波技术制备聚乙二醇/蒙脱石插层复合物[J]. 第一军医大学分校学报, 2004, 12(27): 107.

Δ 基金项目: 安徽省自然科学基金项目(No. 1308085QH139)

\* 讲师, 博士。研究方向: 药物新剂型。电话: 0559-2546637。

E-mail: niujxiu1982@126.com

(收稿日期: 2014-06-30 修回日期: 2014-09-10)

(编辑: 邹丽娟)

血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)是存在于脑与血液之间的一种特殊的生理屏障,由脑毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接、星形胶质细胞和基膜等组成,其致密的结构限制了95%以上的小分子药物和几乎所有的大分子药物进入,使药物难以在脑内达到有效治疗浓度,致使脑部疾病如脑肿瘤、慢性疼痛、癫痫、精神分裂症和中风等难以得到有效治疗<sup>[1]</sup>。故目前临床上治疗脑部疾病主要采用脑部植入、脑室注射和脑内注射等方式,给患者带来极大痛苦。目前,脑肿瘤发病率与病死率不断上升,而脑肿瘤化疗中多数化疗药物不易透过血脑屏障,加大全身给药剂量又会产生严重的毒副作用,因此脑靶向给药在脑肿瘤化疗中日益受到重视。

BBB上存在多种转运蛋白,如葡萄糖转运蛋白(GLUT1)、单羧酸转运蛋白(MCT1)等<sup>[2]</sup>,能够影响药物透过血脑屏障的行为及在脑内的分布程度。GLUT1分布于哺乳动物的血液、脑、胎盘和视网膜中,主要集中在血脑-神经屏障,是细胞摄取葡萄糖、穿过BBB的最基本载体;肌肉、脂肪、肝和其他组织中GLUT1的含量较低<sup>[3]</sup>。人体消耗葡萄糖最大的部位是脑,人类中枢葡萄糖的消耗量占肌体葡萄糖消耗总量的30%,且大脑内皮细胞每1 min转运至脑内的葡萄糖质量是其自身质量的数十倍<sup>[4]</sup>,故被葡萄糖修饰的分子具有良好的脑靶向性<sup>[5]</sup>。泊洛沙姆(Poloxamer)是一种安全的药用高分子材料,是目前少数用于静脉注射的乳化剂之一,由聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯(PEO-PPO-PEO)三嵌段构成,呈两性亲性,在水中能自组装形成胶束,其PPO链可形成疏水内核,包载难溶性抗肿瘤药物,增加其溶解度,提高体内外的稳定性;PEO链可形成亲水外壳,具有空间稳定作用和增强渗透滞留(EPR)效应,避免网状内皮(RES)系统的吞噬,延长体循环时间,增强被动靶向能力,是一种较为理想的药物载体<sup>[6]</sup>。有报道称,泊洛沙姆能克服肿瘤多药耐药性(MDR)<sup>[7]</sup>。另外,泊洛沙姆在药物穿越BBB的过程中亦起着重要作用,可通过不同的作用机制使药物靶向入脑,提高药物在脑内的生物利用度,由此为药物的脑部靶向提供了新的思路和策略。

多柔比星是临床常用的蒽环类抗肿瘤药物,其结构中既有脂溶性蒽醌配基和水溶性的柔红糖胺,又有酸性的酚羟基和碱性的氨基,易通过细胞膜进入肿瘤细胞,通过作用于DNA达到抗肿瘤的目的。多柔比星的抗癌谱较广、疗效好,但毒性较大,长期应用可发生剂量依赖性的不可逆性心肌病变,因而引起严重的心脏毒性和肝脏损害,同时由于其MDR的存在,使其临床应用受到了一定限制<sup>[8-9]</sup>。为了减轻多柔比星的毒性,本研究设计合成了一种采用葡萄糖修饰的泊洛沙姆P105衍生物(葡萄糖-泊洛沙姆P105),以其制备了多柔比星胶束,同时对其体外性质进行了考察。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DRX-500型核磁共振仪(瑞士Bruker公司);UV-9600紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);动态光散射仪(DLS,英国Malvern公司);DELSA400SX型Zeta电位测定仪(美国Beckman Coulter公司);H-7000型透射电子显微镜(日本日立公司);FD-1冷冻干燥机(北京博医康技术公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸多柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司,批号:090904,规格:5 ml:10 mg);泊洛沙姆P105(德国BASF公司,批号:WP0D645F,纯度:99%);葡萄糖(东莞市乔科化学有限公司);其余试剂均为分析纯。

## 1.3 细胞

星型胶质细胞和小鼠脑微血管内皮BMVECs细胞(上海拜力生物科技有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 葡萄糖-泊洛沙姆P105的合成及表征

将3.2 g(0.5 mmol)泊洛沙姆P105溶解于30 ml无水乙醇中,再加入0.86 ml现制的琼斯试剂(2 mol/L),室温下搅拌45 min,滤去不溶物,滤液置于透析袋中,去离子水透析过夜,冻干后得到羧化的泊洛沙姆P105。将3.3 g(0.5 mmol)羧化的泊洛沙姆P105溶解于40 ml二氯甲烷中,加入30 ml含0.22 g(1.0 mmol)二环己基碳二亚胺、10 mg(0.5 mmol)4-二甲氨基吡啶的二氯甲烷溶液,室温下搅拌40 min,在搅拌的条件下缓慢加入10 ml含0.5 g(1.0 mmol)葡萄糖的二氯甲烷溶液<sup>[10]</sup>,室温下搅拌24 h,减压蒸去有机溶剂。将3.6 g(0.5 mmol)产物溶解于40 ml四氢呋喃中,再加入1.5 g(13.0 mmol)三氟乙酸,室温下搅拌1 h,透析过夜后冻干,即得葡萄糖-泊洛沙姆P105。以全氘代三氯甲烷(CDCl<sub>3</sub>)为溶剂,考察产物的氢核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)图谱,并根据积分值计算得葡萄糖的偶联率为88.7%。

### 2.2 多柔比星载药胶束的制备<sup>[11]</sup>

2.2.1 采用透析法制备胶束 取一定量的盐酸多柔比星,2倍摩尔量加入三乙胺及适量的二甲基亚砜(DMSO),避免搅拌过夜。将50 mg葡萄糖-泊洛沙姆P105溶解于适量去离子水中,在搅拌的条件下将一定量的多柔比星溶液缓慢加入到聚合物水溶液中,然后将混合液转移至透析袋中,避光下以pH 7.4的磷酸盐缓冲液透析。分别于1、2、4、8、12 h更换新鲜的缓冲液,透析24 h后得到载药胶束。

2.2.2 载药量和包封率的测定 紫外分光光度法测定不同质量浓度下多柔比星水溶液的吸光度,以多柔比星质量浓度(*c*)对吸光度(*A*)进行线性回归,得回归方程为 $c=0.0165A+0.0093$ ( $r=0.9999, n=6$ )。结果表明,多柔比星检测质量浓度在0.5~64 μg/ml范围内与其吸光度呈良好的线性关系。根据以下公式计算包封率(EE)和载药量(LC): $EE=载入多柔比星质量/投药量 \times 100\%$ ;  $LC=载入多柔比星质量/胶束总质量 \times 100\%$ 。

2.2.3 投药量对包封率和载药量的影响 固定其他条件不变,以葡萄糖-泊洛沙姆P105为200 mg,考察多柔比星的投药量分别为5、6、7、8、9 mg时对胶束包封率和载药量的影响。结果,胶束的载药量随多柔比星投药量的增加而增加,包封率也随之增加,但多柔比星的投药量增加到与葡萄糖-泊洛沙姆P105的质量比为9 mg:200 mg时,载药量和包封率均迅速下降,具体见表1。

表1 多柔比星的投药量对胶束制备的影响( $n=3$ )

Tab 1 Effects of doxorubicin dosage on micelle preparation ( $n=3$ )

多柔比星/葡萄糖-泊洛沙姆P105(mg/mg)	包封率, %	载药量, %
5/200	35.3 ± 0.66	0.86 ± 0.010
6/200	43.2 ± 1.03	1.26 ± 0.012
7/200	46.7 ± 0.85	1.58 ± 0.013
8/200	45.8 ± 0.96	1.76 ± 0.012
9/200	38.4 ± 0.93	1.65 ± 0.016

2.2.4 有机相DMSO和水相的比例对载药量和包封率的影响 固定其他条件不变,考察有机相DMSO和水相的体积比分别为0.05:1、0.10:1、0.15:1、0.20:1时对胶束载药量和包封率的影响。结果当体积比为0.10:1时,胶束的包封率和载药量达到最大值,分别为48.2%和1.85%,表明有机相的量太大或太



小都不利于药物的包封,具体见表2。

表2 有机相DMSO与水相的比例对胶束制备的影响( $n=3$ )  
**Tab 2 Effects of the proportion of DMSO and water phase on micelle preparation ( $n=3$ )**

DMSO/水(ml/ml)	包封率, %	载药量, %
0.05	37.4 ± 0.52	1.44 ± 0.010
0.10	48.2 ± 0.46	1.85 ± 0.012
0.15	45.8 ± 0.41	1.76 ± 0.014
0.20	34.5 ± 0.58	1.32 ± 0.012

综合“2.2.3”“2.2.4”项下结果表明,多柔比星胶束中多柔比星/葡萄糖-泊洛沙姆(mg/mg)为9/200,DMSO与水的体积比为0.10:1。

2.2.5 胶束的粒径、电位及形貌测定 采用动态光散射对空白胶束和按所筛选条件制备的多柔比星胶束在水溶液中的水合粒径尺寸、分布进行了测定。使用Zeta电位测定仪测定胶束的Zeta电位。取稀释后的胶束水溶液滴于铜网上,待网上滴液快干时,滴加1滴磷钨酸(1%)溶液进行负染,自然晾干,用透射电子显微镜观察该胶束的形貌。结果,空白胶束的粒径为(22.6 ± 3.4) nm;多柔比星胶束的粒径为(26.7 ± 5.4) nm, Zeta电位为(-6.48 ± 0.64) mV。透射电镜照片显示,多柔比星胶束为磷钨酸溶液染色的黑色球状,大小较均一,呈良好的分散状态,且无团聚现象发生,这可能与胶束表面亲水层的有效排斥作用相关。多柔比星胶束的粒径分布图见图1,透射电镜图见图2。

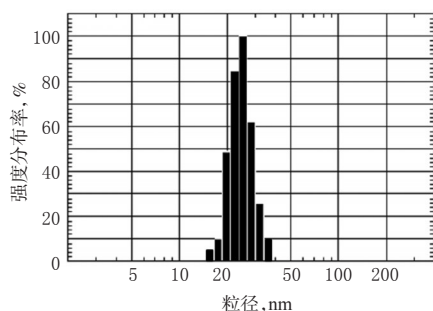


图1 多柔比星胶束的粒径分布

Fig 1 The diameter distribution of doxorubicin micelle

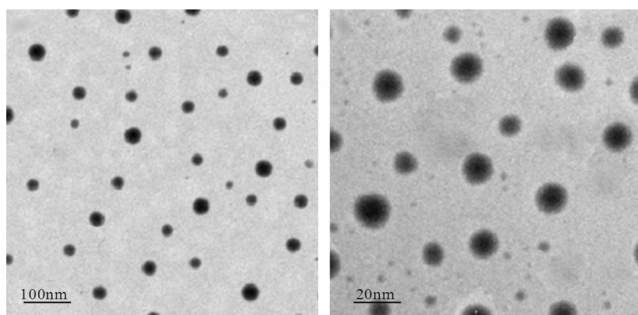


图2 多柔比星胶束的透射电镜图

Fig 2 TEM images of doxorubicin micelle

### 2.3 胶束的体外释放动力学考察

精密吸取多柔比星水溶液或多柔比星胶束2.0 ml,置于透析袋中,置于100 ml、pH 7.4的磷酸盐缓冲液中,37 °C下恒温搅拌,转速为100 r/min。定时取出释放介质10 ml,同时加入等体积等温的新鲜释放介质。采用紫外分光光度法测定释放介质中的药物含量,计算累积释放度并绘制释放曲线。多柔比星水溶液和多柔比星胶束的体外释放曲线见图3。

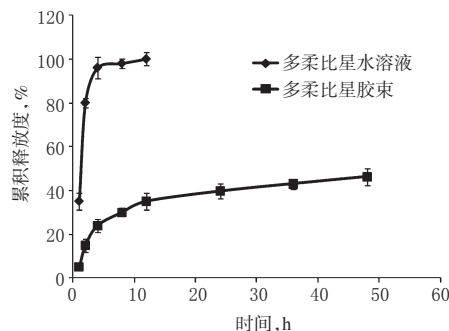


图3 多柔比星水溶液和多柔比星胶束的体外释放曲线( $n=3$ )

Fig 3 Release profiles of doxorubicin solution and doxorubicin micelle *in vitro* ( $n=3$ )

由图3可见,在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中,多柔比星的释放过程包括前期的突释和随后的缓释两个阶段。突释发生的主要原因是由于有部分药物未被包裹在疏水内核中,而吸附于胶束粒子表层,在漏槽条件下其不需克服任何阻力就能直接透过透析袋扩散到磷酸盐缓冲溶液中。这一阶段释放的药物占胶束载药量的23%左右。突释之后的药物释放速率逐渐降低,48 h累积释放度为46.2%,表现出较好的缓释效果。可能的原因是药物缓慢地从载体材料的微孔中扩散出来而释放。载药胶束的缓释特性可有效携带药物至靶组织和靶细胞,减少药物对机体正常组织和器官的毒性。而多柔比星水溶液的体外释放并没有表现出明显的缓释特征。分别将多柔比星水溶液和多柔比星胶束的释放曲线进行线性拟合,结果表明,多柔比星水溶液体外释药动力学符合一级动力学方程( $r=0.9853$ ),多柔比星胶束体外释药动力学符合Weibull方程( $r=0.9547$ )。方程中, $Q$ 为累积释放度, $t$ 为释放时间。考虑到多柔比星在水溶液中的稳定性受pH、温度、光照等因素影响,因此本研究仅考察了多柔比星胶束48 h时的体外释放。通过Weibull方程可预测,36 d时多柔比星从胶束中的释放可达到90%以上。

### 2.8 体外BBB跨膜转运的考察

将星型胶质细胞以 $1.0 \times 10^6$ 个/孔种于预先铺有多聚赖氨酸的插件反面培养约6 h,待细胞贴壁后翻过来培养,培养5 d。BMVECs细胞种在预先涂有2%明胶的12孔插件上,细胞密度为 $6.0 \times 10^4$ 个/孔,用含有20%小牛血清的DMEM作为培养液。两种细胞在37 °C共同培养6 d,每2 d更换1次细胞培养液。试验前,用跨膜电阻仪测定单层细胞的转移上皮电阻(TEER)。TEER值大于 $250 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 方可用于实验。待BBB模型建立后,比较多柔比星水溶液、多柔比星普通胶束、多柔比星胶束透过BBB的转运率。均以 $8 \mu\text{g/ml}$ 多柔比星质量浓度加入模型上层,以Hank's作为转运媒介,在4 h点从下层接收液中取样300  $\mu\text{l}$ 。样品中的含药量用带有荧光检测器的高效液相色谱仪进行测定,结果见图4。

本研究采用BMVECs细胞建立体外BBB。BMVECs细胞是构成BBB的主要成分,拥有内皮细胞的特性和BBB的特征,由于体外培养的BMVECs细胞保持了较多体内固有的特点,因此其体外培养模型已广泛用于研究制剂的转运特性。由图4可见,多柔比星胶束的体外BBB转运率显著高于普通胶束( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

Fernández C等<sup>[12]</sup>合成了一系列多巴胺葡萄糖衍生物,以不同的连接基团将多巴胺的氨基分别于葡萄糖的C-1、C-2和

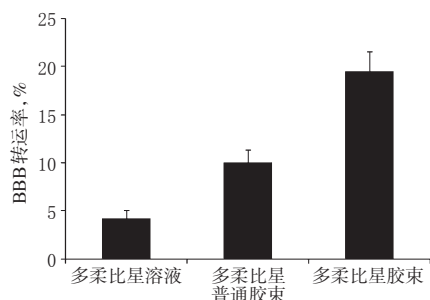


图4 多柔比星水溶液、多柔比星普通胶束和多柔比星胶束的体外BBB转运率( $n=4$ )

Fig 4 Transport ratio of doxorubicin solution, doxorubicin ordinary micelle and doxorubicin micelle through BBB *in vitro* ( $n=4$ )

C-6位相连。通过人体红细胞亲和力测试,发现葡萄糖6位与药物相连形成的前药比与其他位点偶联时对GLUT的识别能力更强。因此,在合成葡萄糖-泊洛沙姆P105时,采用葡萄糖进行化学反应,使葡萄糖的C-6位与泊洛沙姆P105相连。

由于盐酸多柔比星脱盐酸盐后的水溶性很小,所以制得的胶束溶液中未包裹的药物主要以颗粒形式存在。因此将透析后得到的胶束过0.22  $\mu\text{m}$ 滤膜除去未包裹的药物,然后测定包入胶束中的多柔比星的量,根据加入的聚合物材料的量,可计算包封率和载药量。

据文献报道,嵌段共聚物胶束溶液对疏水性药物的增溶作用与药物的分子体积和胶束的疏水核与药物之间的相互作用力如范德华力、氢键以及偶极-偶极相互作用力有关<sup>[13]</sup>。随着投药量的增加,包封率和载药量呈先增加后下降的趋势。开始阶段增加投药量,载药量和包封率上升,主要是由于胶束疏水性内核对药物的包裹未达饱和;而随后载药量和包封率的下降,原因可能是由于多柔比星在胶束疏水性内核的包载达到饱和时,多余的多柔比星因具有高度的疏水性而形成大的药物颗粒沉积下来,由于这些颗粒聚集的速度明显高于药物被胶束包裹的速度,继而产生沉淀,因此导致载药量和包封率显著降低。

在制备的过程中,考察了有机相DMSO和水相的比例对包封率和载药量的影响。若有机相的量太小时,药物的浓度较高,将药物溶液滴加入载体材料水溶液中时,会形成疏水性药物分子局部浓度过高而迅速发生团聚且来不及扩散到胶束中,不利于药物的包封;若有机相的量太大,会干扰胶束的形成,并降低药物进入疏水性胶束内核的内力,也不利于胶束对药物的包封。因此,在制备多柔比星载药胶束时需严格控制有机相的加入量。

有研究表明,当纳米粒子的穿透性与其粒径成反比时,较小的粒子( $<200\text{ nm}$ )更易穿透实体瘤微血管系统<sup>[14]</sup>。这些实体瘤微血管系统由于血管壁间隙较宽、结构完整性较差、淋巴回流缺失,造成实体瘤组织的渗透和EPR效应增强,通过纳米载体在肿瘤组织的高浓度累积实现对肿瘤的被动靶向。本研究所制备的胶束平均粒径约为 $(26.7 \pm 5.4)\text{ nm}$ , Zeta电位为 $(-6.48 \pm 0.64)\text{ mV}$ 。研究表明,微粒表面的电位可影响其与血浆蛋白的结合,带正电的微粒容易和血浆白蛋白发生吸附作用而被白细胞吞噬,带负电的微粒容易附着在血小板表面,而且Zeta电位绝对值越大,越容易附着<sup>[15]</sup>。该胶束的表面Zeta电位绝对值不是很大,可减少胶束和血浆蛋白与血小板的吸

附,提高其在血液中的稳定性,有利于发挥其长循环的作用,使其更多地进入靶组织和靶细胞,提高靶向效率。

## 参考文献

- [1] Wilhelm I, Csilla F, Istvan AK. In vitro models of the blood-brain barrier[J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2011, 71(1):113.
- [2] 张伟,方晓玲.泊洛沙姆在药物穿越血脑屏障中的重要作用[J]. *药学学报*, 2008, 43(9):893.
- [3] 郑雪燕.葡萄糖转运蛋白的脑保护作用研究进展[J]. *国际内科学杂志*, 2009, 36(3):168.
- [4] 李海姣,樊维,李贤坤,等.靶向脂质体配体葡萄糖-胆甾偶联物的设计与合成[J]. *华西药理学杂志*, 2010, 25(3):251.
- [5] Jiang XY, Xin HL, Ren QY, *et al.* Nanoparticles of 2-deoxy-D-glucose functionalized poly (ethylene glycol) - co-poly (trimethylene carbonate) for dual-targeted drug delivery in glioma treatment[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):518.
- [6] Wang Y, Yu L, Han L, *et al.* Difunctional Pluronic copolymer micelles for paclitaxel delivery: synergistic effect of folate-mediated targeting and Pluronic-mediated overcoming multidrug resistance in tumor cell lines[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(2):63.
- [7] Dahmani FZ, Yang H, Zhou J, *et al.* Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in pluronic/LHR mixed polymeric micelles: preparation, in vitro and in vivo evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1):179.
- [8] Yu JL, Kuo CW, Chen CM, *et al.* Dual targeted delivery of doxorubicin to cancer cells using folate-conjugated magnetic multi-walled carbon nanotubes[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, 89(1):6.
- [9] Zhang HT, Li F, Yi J, *et al.* Folate-decorated maleilated pullulan-doxorubicin conjugate for active tumor-targeted drug delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5):517.
- [10] Fan L, Wei F, Xian KL, *et al.* Design, synthesis and preliminary bio-evaluation of glucose-cholesterol derivatives as ligands for brain targeting liposomes[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2011, 22(7):832.
- [11] Yang XQ, Chen YH, Yuan RX, *et al.* Folate-encoded and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-loaded polymeric micelles for dual targeting of cancer cells[J]. *Polymer*, 2008, 49(16):3478.
- [12] Fernández C, Nieto O, Fontenla JA, *et al.* Synthesis of glycosyl derivatives as dopamine prodrugs: interaction with glucose carrier GLUT-1[J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1(5):768.
- [13] 李红霞,吴莉莉,宋佳,等.聚合物胶束在药物传输系统中的应用[J]. *材料导报*, 2013, 27(7):127.
- [14] 罗智琳,李娟.肿瘤靶向纳米递药系统的研究进展[J]. *医学信息*, 2010, 23(6):1705.
- [15] 杨艳芳,谢向阳,杨阳,等.粒径与表面电荷影响脂质体内药物靶向递送的研究进展[J]. *药学学报*, 2013, 48(11):1646.

(收稿日期:2014-09-23 修回日期:2014-11-14)

(编辑:邹丽娟)