

# 聚乙二醇化脂质体引起的加速血液清除现象研究进展

徐焕春<sup>1\*</sup>, 宋彦峰<sup>2</sup>, 钱小亮<sup>1</sup>, 马忠英<sup>1</sup>, 赵先<sup>1</sup>, 乔逸<sup>1</sup>, 文爱东<sup>1#</sup> (1. 第四军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032; 2. 第四军医大学药剂学教研室, 西安 710032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1414-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.36

**摘要** 目的:为聚乙二醇(PEG)化脂质体的研究和应用提供参考。方法:以“PEG”“Accelerated blood clearance phenomenon”“加速血液清除”等为关键词,组合查询1987—2013年在PubMed、Elsevier ScienceDirect、维普数据库中相关文献,就PEG化脂质体引起的加速血液清除现象(ABC现象)的产生原因和影响因素进行归纳与总结。结果与结论:共查询到83条文献,其中有效文献37条。经分析文献发现,注射剂量、PEG的量和PEG链的长度、粒径和表面电荷、注射时间间隔以及不同动物模型、包裹药物等,均可导致不同程度的ABC现象,建议通过对PEG部分进行修饰、改变聚合物材料、包裹具有免疫抑制作用的药物以及改变注射方式等方法减弱或消除ABC现象。研究表明,对PEG的修饰和寻找PEG的替代品是比较有前途和希望的解决方案,可为日后开发一种没有免疫原性的PEG化脂质体提供一定的理论基础。

**关键词** 聚乙二醇;脂质体;免疫原性

脂质体可提高被包裹药物的稳定性和改善药物的药动学特性,以及其本身良好的生物相容性,使得其在生物医学和药理学中得到了广泛关注和应用。然而,普通脂质体作为药物载体进入血液后,极易被单核巨噬细胞系统(Mononuclear phagocyte system, MPS)吞噬,导致其在血液中被迅速清除,并蓄积在肝、脾等器官,使药物不能到达靶器官而发挥作用,严重限制了其临床应用。为此,有人将聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)类脂质插入到脂质体中进行修饰,结果发现此举可明显延长脂质体在体内的循环时间,减少被MPS的摄取,使得靶器官的积累量增加,同时可提高脂质体及包裹物的物理、化学和生物学稳定性。但近几年的研究发现,脂质体的PEG化也存在一些不容忽视的问题,如向同一动物静脉重复注射(间隔几天)PEG化脂质体时,第2次注射的PEG化脂质体会从血液中迅速被清除(即Accelerated blood clearance phenomenon, 简称“ABC现象”),从而限制了其临床应用。为了对PEG化脂质体的临床研究和应用提供参考,本文拟以“PEG”“Accelerated blood clearance phenomenon”“加速血液清除”等组合作为关键词,检索1987—2013年在PubMed、Elsevier ScienceDirect、维普数据库中关于PEG化脂质体ABC现象的研究进展,并对这种现象的影响因素及解决方案进行综述。结果,共查询到83条文献,其中有效文献37条,现综述如下。

## 1 ABC现象的提出

已有报道称,对啮齿类动物和恒河猴反复注射(间隔几天)PEG化脂质体时,第2次注射的脂质体可从血液中被迅速清除,导致脂质体在体内循环的时间被缩短,同时在肝脏和脾脏的积累量增加,这种现象被称为ABC现象<sup>[1]</sup>。

PEG修饰的脂质体被认为没有免疫原性<sup>[2]</sup>,并且会明显延长体内循环的时间。但有研究表明,在兔子、恒河猴和老鼠体

内重复注射PEG化脂质体(2.5 μmol/kg)后,第2次注射的PEG化脂质体没有显现出应有的长循环特性,相反其在血液中的清除速率加快,并且在肝脏和脾脏的聚集量明显增加,由此大大限制了其临床应用<sup>[3-5]</sup>。Dams ET等<sup>[6]</sup>以<sup>99m</sup>Tc标记脂质体,将大鼠分为4组,每组至少接受3次静脉注射<sup>99m</sup>Tc标记的脂质体(每只4 μmol/kg),用来研究大鼠重复注射PEG化脂质体的体内分布情况。结果发现,相比与第1次,第2次注射的脂质体在血浆中的分布水平明显降低,且肝脏的摄取量(占注射总量的百分比)也从(8.1±0.8)%上升至(46.2±9.8)%。对恒河猴进行考察时,发现也产生了明显的ABC现象,脂质体的半衰期由87.5 h减至14.2 h,而肝脏的摄取量由原来的17.6%增至41.2%<sup>[7]</sup>。该项研究首次提出了ABC现象。

## 2 ABC现象的机制

在发现上述现象后,有研究者认为是PEG与脂质体分离,从而使脂质体暴露于MPS的“监视”之下,进而被吞噬,导致其在血液中的浓度迅速下降<sup>[8]</sup>。有研究表明,PEG-二硬脂酰磷脂酰胆碱(PEG-DSPE)从脂质双分子层的交换半衰期(指PEG-DSPE脂质穿过细胞膜的脂质双分子层的时间)接近70 h,这一时间远远长于两次注射的间隔时间<sup>[9]</sup>。因此,此原因并非产生ABC现象的主要原因。

在Dams ET等<sup>[6]</sup>提出ABC现象后,推测可能的原因是一种不耐热的非抗体分子,但并不是免疫球蛋白(Ig)G和IgM引起。Laverman P等<sup>[9]</sup>通过将预注射脂质体的大鼠血清通过抗大鼠IgM琼脂糖色谱柱后,得到不含IgM的大鼠血清,洗脱琼脂糖色谱柱则得到IgM。当向动物体内注射不经处理的大鼠血清时并未引起ABC现象,而注射不含IgM的大鼠血清时则引起其清除加快,因此得出结论:ABC现象并不是由IgM诱导的。但这与一些ABC现象的相关结论<sup>[10]</sup>不一致,其可能原因是经过色谱柱分离的IgM血清中残留IgM。Ishida T等<sup>[10]</sup>通过电泳法证明了与PEG化脂质体结合的血清蛋白是IgM,并通过将注射动物的脾脏切除之后连续注射PEG化脂质体,结果发现未切除脾脏的实验动物血清与脂质体结合的IgM比切除

\* 药师。研究方向:医院药学。电话:029-84771162。E-mail: xuhuanchn@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:029-84773636。E-mail: adwen-2004@hotmail.com

脾脏组高8倍,表明脂质体与IgM的结合是诱导ABC现象的关键因素<sup>[11]</sup>。

综合目前的研究,得出ABC现象的产生机制(见图1):第1次注射PEG化脂质体到达脾脏后,刺激产生抗PEG-IgM抗体;第2次注射后,血液中残存的抗PEG-IgM抗体选择性地结合在PEG上,随后激活补体系统,增强了肝脏Kupffer细胞对脂质体的摄取,于是产生了ABC现象。

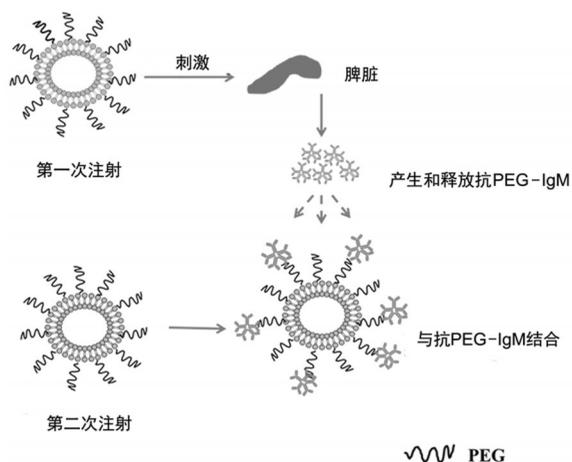


图1 ABC现象的产生机制图

此外,ABC现象还有其他解释。如Zhao Y等<sup>[12]</sup>发现,皮下注射PEG化脂质体出现ABC现象,推测系因局部淋巴结和淋巴细胞的免疫应答引起或产生对抗PEG的抗体,但是还需要更多的数据支持。

综上所述,PEG化脂质体诱导的ABC现象是一个复杂的过程,因此还需要更多的研究来阐明此过程的产生原因。

### 3 ABC现象的影响因素

#### 3.1 注射剂量的影响

Ishihara T等<sup>[13]</sup>的研究表明,PEG化脂质体的首剂量与ABC现象的发生程度呈负相关:当脂质量超过 $1\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 时,ABC现象并不明显。原因可能是高剂量的脂质容易使B淋巴细胞中毒,结果导致抗PEG-IgM抗体减少,进而阻滞了ABC现象的发生。临床中推荐使用阿霉素脂质体(Doxil)<sup>[14]</sup>的脂质量为 $15\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 。因此,在临床上可采用较高脂质量修饰的脂质体来阻滞ABC现象的发生。

#### 3.2 PEG的量和PEG链长度的影响

PEG化脂质体可诱发T细胞产生抗PEG-IgM,并且在此过程中PEG可能作为一种诱变剂。因此,推断PEG的量和PEG链的长度均可对ABC现象的诱导产生影响。研究表明,当给兔子注射包含5%甲氧基醚PEG(mPEG2000)-DSPE的PEG化脂质体时,尽管很低的脂质量( $0.001\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ )也可明显引起ABC现象;然而,在脂质量高于或低于5%时,ABC现象则减弱。原因可能是低脂质量不能诱导B淋巴细胞产生抗PEG-IgM,而高脂质量则减弱了PEG化脂质体与B淋巴细胞的反应。PEG链的长度(分子质量为2000和5000)对ABC现象的影响没有区别<sup>[8]</sup>。但Ishihara T等<sup>[15]</sup>证明,PEG化脂质体的摩尔比(0.7:100,11:100,18:100,30:100)与ABC现象的发生程

度之间没有明显的关系。Li C等<sup>[16]</sup>研究发现,9%PEG衍生化的脂质体比3%PEG衍生化的脂质体能引起更明显的ABC现象,尽管第1次注射3%PEG和9%PEG衍生化的脂质体后血清中产生的抗PEG-IgM水平一样。抗体中和试验表明,与3%PEG修饰的脂质体相比,9%PEG衍生化的脂质与抗PEG-IgM有更强的亲和力,因而可导致更严重的ABC现象。

#### 3.3 粒径和表面电荷的影响

研究表明,粒径分别为100、400、800 nm,表面电荷分别为+13.15、-46.15、-1.51 mV的3种PEG化脂质体在动物体内第1次注射后可引起相同程度的ABC现象<sup>[17]</sup>。Koide H等<sup>[18]</sup>报道,小鼠提前注射粒径为50.2 nm的聚合物胶束后,随后注射的粒径为127 nm的PEG化脂质体很快被从血液中清除;如果提前注射粒径为9.7 nm和31.5 nm的聚合物胶束,并不会改变随后注射的PEG化脂质体的血浆浓度和肝脏的摄取。因此推测,提前注射大粒径的聚合物胶束(50.2 nm)更容易引起ABC现象,有可能是因为容易被免疫细胞识别,进而激活免疫系统;相反,小粒径的聚合物胶束(31.5 nm)能够躲避免疫细胞的“监视”。

#### 3.4 注射时间间隔以及连续注射的影响

先前的研究表明,PEG化脂质体诱导的ABC现象具有时间依赖性,并且前后两次注射的时间间隔是非常重要的诱导ABC现象的因素。Dams ET等<sup>[6]</sup>发现,能够诱导ABC现象的两次注射最短时间间隔为5 d;Ishida T等<sup>[3]</sup>的研究证明,两次注射间隔为7 d时ABC现象最强。另有研究报道,大鼠间隔35 d第2次注射PEG化脂质体后,再间隔4 d或7 d进行第3次注射PEG化脂质体,其血液清除速度虽略有增加,但无显著性差异,而在肝、脾的积累量没有变化,说明多次重复注射并不能继续引发ABC现象<sup>[5]</sup>。两次注射的间隔时间延长都会使ABC现象消失,表明接受PEG化脂质体的动物不能产生ABC作用的免疫记忆,或者获得了对PEG化脂质体的免疫耐受性。

#### 3.5 不同动物模型的影响

研究者采用包括恒河猴、兔子和老鼠在内的动物研究ABC现象。Dams ET等<sup>[6]</sup>研究表明,大鼠和恒河猴均可产生ABC现象,小鼠则不产生。Ishihara T等<sup>[13]</sup>的研究结果表明,小鼠体内能够产生明显的ABC现象。最近,Suzuki T等<sup>[19]</sup>用比格犬来研究ABC现象,发现比格犬对抗PEG-IgM更敏感,更容易引起ABC现象:当给予比格犬 $16.7\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 的PEG化脂质体时,可产生较高水平的抗PEG-IgM,最终导致ABC现象的发生。这些结论和以前的研究(当兔子注射 $5\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 的空PEG化脂质体时,ABC现象减弱<sup>[20]</sup>)相矛盾。因此,在临床中应用PEG化脂质体时应该考虑不同物种间的差异。

#### 3.6 包裹药物的影响

PEG化脂质体被广泛应用于抗肿瘤药物的递送,是因为它可通过肿瘤组织透过性增强及滞留效应(Enhanced permeability and retention, EPR)到达肿瘤细胞。由于需要重复注射,因此不可避免会产生ABC现象。包裹多柔比星的长循环脂质体已经上市,但还没有关于阿霉素脂质体的ABC现象<sup>[13]</sup>的报道。可能原因是损害脾细胞减少了抗PEG-IgM的产生,进而

抑制或杀害B细胞,阻止了两次注射PEG化脂质体的加速清除。递送核酸类的阳离子脂质体由于核酸的转染率低,为了达到治疗效果需要重复注射,因此ABC现象随之产生<sup>[21]</sup>。

#### 4 减弱ABC现象的策略

越来越多的研究者开始关注ABC现象。关于ABC现象的研究很多,针对减弱ABC现象的策略已经被提出来,但是还没有办法完全消除或解决这个问题。

##### 4.1 对PEG部分进行修饰

研究者通过不同的方法试图降低重复注射PEG的免疫原性。Ambegia E等<sup>[22]</sup>建议采用不同长度的烷基链修饰可降解的PEG脂质来调节脂质体的体内活性;并且发现和传统的PEG化脂质体(如mPEG-DSPE)相比,采用短链的烷基修饰的PEG化脂质体可以快速地脂质层分离,结果可以阻滞ABC现象的发生。

有研究者将注意力集中在改变PEG与脂质体的连接方式上<sup>[23]</sup>。Xu H等<sup>[24]</sup>合成了通过酯键连接的两种PEG脂质衍生物:PEG与胆固醇氯甲酸酯连接物(PEG-CHMC)、PEG与胆固醇连接物(PEG-CHEMS)。其酯键可以被血液中的酶降解,因此可以阻滞ABC现象的发生<sup>[25]</sup>。最近,Chen D等<sup>[26]</sup>将PEG和胆固醇通过胺键连接,与酯键连接的相比,胺键连接方式既可以延长脂质体在体内的循环时间,又不引起ABC现象。

##### 4.2 改变聚合物材料

尽管PEG在修饰脂质体方面有优良的特性,但是研究者希望找到可以替代PEG并且可以克服ABC现象的材料。研究者用聚羟乙基-L-丙氨酸、聚羟乙基-L-天冬氨酸修饰脂质体,结果发现与PEG修饰的脂质体相比,前者可以减弱ABC现象的发生程度<sup>[27]</sup>。尽管用水溶性的乙烯基吡咯烷酮(PVP)修饰的脂质体在血浆中的循环时间比PEG修饰的短,但是前者在血浆中的残留量较多,原因可能是没有产生抗PVP的IgM抗体<sup>[13]</sup>。生物可降解的聚氨基酸<sup>[28]</sup>、聚甘油<sup>[29]</sup>等都被看作很有前途的材料。

##### 4.3 包裹具有免疫抑制作用的药物

重复注射Doxil脂质体,不会引起ABC现象,因为阿霉素具有免疫抑制作用<sup>[9]</sup>。相似的结果也出现在米托蒽醌和依托泊苷(L-OHP)<sup>[30-31]</sup>。因此,包裹具有免疫抑制作用的药物可以阻滞ABC现象的发生,但是这种策略严重限制了PEG化脂质体的临床应用。

##### 4.4 改变注射方案

很多研究表明,第1次注射高剂量的PEG化脂质体,并且延长第2次注射的间隔可以明显降低ABC现象的发生几率<sup>[32-33]</sup>。但是,这种策略不可避免地会带来高剂量下的不良反应或者影响包裹药物的疗效。

#### 5 结语

PEG因可延长脂质体在体内的循环时间和低免疫原性而被广泛应用。但是,ABC现象的出现对于PEG化脂质体的临床应用产生了一定影响。尽管PEG化脂质体诱导的ABC现象在肿瘤的化疗方面影响不大,一方面可能因为给药的剂量大,另一方面是因为包裹药物对B细胞的毒性作用。但是对于像

核糖核酸(RNA)这种无毒或者低毒的药物来说,这种现象会被加强。最近有关于PEG化载体材料在分子影像诊断中的应用<sup>[34]</sup>,但是同样可能会引起ABC现象。因此,未来开发一种可以降低或者消除PEG化脂质体引起的免疫反应,又不影响在体内治疗效果的药物,变得迫切和必要。

#### 参考文献

- [1] Ishida T, Atobe K, Wang XY, *et al.* Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes upon repeated injections: effect of doxorubicin-encapsulation and high-dose first injection[J]. *J Control Release*, 2006, 115(3):251.
- [2] Harding JA, Engbers CM, Newman MS, *et al.* Immunogenicity and pharmacokinetic attributes of poly(ethylene glycol)-grafted immunoliposomes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1327(2):181.
- [3] Ishida T, Masuda K, Ichikawa T, *et al.* Accelerated clearance of a second injection of PEGylated liposomes in mice [J]. *Int J Pharm*, 2003, 255(1/2):167.
- [4] Ishida T, Maeda R, Ichihara M, *et al.* Accelerated clearance of PEGylated liposomes in rats after repeated injections [J]. *J Control Release*, 2003, 88(1):35.
- [5] Yang Q, Ma Y, Zhao Y, *et al.* Accelerated drug release and clearance of PEGylated epirubicin liposomes following repeated injections: a new challenge for sequential low-dose chemotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(1):1257.
- [6] Dams ET, Laverman P, Oyen WJ, *et al.* Accelerated blood clearance and altered biodistribution of repeated injections of sterically stabilized liposomes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292(3):1071.
- [7] Allen TM, Chonn A. Large unilamellar liposomes with low uptake into the reticuloendothelial system[J]. *FEBS Lett*, 1987, 223(1):42.
- [8] Ishida T, Harada M, Wang XY, *et al.* Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes following preceding liposome injection: effects of lipid dose and PEG surface-density and chain length of the first-dose liposomes [J]. *J Control Release*, 2005, 105(3):305.
- [9] Laverman P, Carstens MG, Boerman OC, *et al.* Factors affecting the accelerated blood clearance of polyethylene glycol-liposomes upon repeated injection[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(2):607.
- [10] Ishida T, Ichihara M, Wang X, *et al.* Injection of PEGylated liposomes in rats elicits PEG-specific IgM, which is responsible for rapid elimination of a second dose of PEGylated liposomes[J]. *J Control Release*, 2006, 112(1):15.
- [11] Ishida T, Ichihara M, Wang X, *et al.* Spleen plays an important role in the induction of accelerated blood clearance of PEGylated liposomes[J]. *J Control Release*, 2006,

- 115(3):243.
- [12] Zhao Y, Wang C, Wang L, *et al.* A frustrating problem: accelerated blood clearance of PEGylated solid lipid nanoparticles following subcutaneous injection in rats[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(3):506.
- [13] Ishihara T, Maeda T, Sakamoto H, *et al.* Evasion of the accelerated blood clearance phenomenon by coating of nanoparticles with various hydrophilic polymers[J]. *Biomacromolecules*, 2010, 11(10):2700.
- [14] Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, *et al.* Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89(5):1037.
- [15] Ishihara T, Takeda M, Sakamoto H, *et al.* Accelerated blood clearance phenomenon upon repeated injection of PEG-modified PLA-nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(10):2270.
- [16] Li C, Cao J, Wang Y, *et al.* Accelerated blood clearance of pegylated liposomal topotecan: influence of polyethylene glycol grafting density and animal species[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(10):3864.
- [17] Ishida T, Ichikawa T, Ichihara M, *et al.* Effect of the physicochemical properties of initially injected liposomes on the clearance of subsequently injected PEGylated liposomes in mice[J]. *J Control Release*, 2004, 95(3):403.
- [18] Koide H, Asai T, Hatanaka K, *et al.* Particle size-dependent triggering of accelerated blood clearance phenomenon[J]. *Int J Pharm*, 2008, 362(1/2):197.
- [19] Suzuki T, Ichihara M, Hyodo K, *et al.* Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes containing doxorubicin upon repeated administration to dogs[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):636.
- [20] Ichihara M, Shimizu T, Imoto A, *et al.* Anti-PEG IgM response against PEGylated liposomes in mice and rats[J]. *Pharmaceutics*, 2010, 3(1):1.
- [21] Semple SC, Harasym TO, Clow KA, *et al.* Immunogenicity and rapid blood clearance of liposomes containing polyethylene glycol-lipid conjugates and nucleic acid[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(3):1020.
- [22] Ambegia E, Ansell S, Cullis P, *et al.* Stabilized plasmid-lipid particles containing PEG-diacylglycerols exhibit extended circulation lifetimes and tumor selective gene expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1669(2):155.
- [23] 徐洋, 石莉, 邓意辉. 聚乙二醇-脂质衍生物修饰对脂质体稳定性的影响[J]. *药学学报*, 2011, 46(10):1178.
- [24] Xu H, Deng Y, Chen D, *et al.* Esterase-catalyzed dePEGylation of pH-sensitive vesicles modified with cleavable PEG-lipid derivatives[J]. *J Control Release*, 2008, 130(3):238.
- [25] Xu H, Wang KQ, Deng YH, *et al.* Effects of cleavable PEG-cholesterol derivatives on the accelerated blood clearance of PEGylated liposomes[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(17):4757.
- [26] Chen D, Liu W, Shen Y, *et al.* Effects of a novel pH-sensitive liposome with cleavable esterase-catalyzed and pH-responsive double smart mPEG lipid derivative on ABC phenomenon[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6(1):2053.
- [27] Romberg B, Oussoren C, Snel CJ, *et al.* Pharmacokinetics of poly(hydroxyethyl-L-asparagine)-coated liposomes is superior over that of PEG-coated liposomes at low lipid dose and upon repeated administration[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768(3):737.
- [28] Metselaar JM, Bruin P, de Boer LW, *et al.* A novel family of L-amino acid-based biodegradable polymer-lipid conjugates for the development of long-circulating liposomes with effective drug-targeting capacity[J]. *Bioconjug Chem*, 2003, 14(6):1156.
- [29] Abu Lila AS, Kiwada H, Ishida T. The accelerated blood clearance (ABC) phenomenon: clinical challenge and approaches to manage[J]. *J Control Release*, 2013, 172(1):38.
- [30] Cui J, Li C, Wang C, *et al.* Repeated injection of pegylated liposomal antitumor drugs induces the disappearance of the rapid distribution phase[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(12):1651.
- [31] Abu Lila AS, Eldin NE, Ichihara M, *et al.* Multiple administration of PEG-coated liposomal oxaliplatin enhances its therapeutic efficacy: a possible mechanism and the potential for clinical application[J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1/2):176.
- [32] Taguchi K, Ogaki S, Watanabe H, *et al.* Fluid resuscitation with hemoglobin vesicles prevents Escherichia coli growth via complement activation in a hemorrhagic shock rat model[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(1):201.
- [33] Li C, Zhao X, Wang Y, *et al.* Prolongation of time interval between doses could eliminate accelerated blood clearance phenomenon induced by pegylated liposomal topotecan[J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1/2):17.
- [34] Kumagai M, Kano MR, Morishita Y, *et al.* Enhanced magnetic resonance imaging of experimental pancreatic tumor in vivo by block copolymer-coated magnetite nanoparticles with TGF-beta inhibitor[J]. *J Control Release*, 2009, 140(3):306.

(收稿日期:2014-07-17 修回日期:2014-11-20)

(编辑:杨小军)