

# 固体脂质纳米粒用于细胞毒性药物传递系统综述的研究进展

李慧<sup>1\*</sup>, 张志岳<sup>2</sup>, 孙萍<sup>3#</sup> (1. 山东中医药大学, 济南 250000; 2. 山东大学, 济南 250012; 3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0848-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.29

**摘要** 目的: 介绍固体脂质纳米粒(SLN)用于细胞毒性药物传递系统以治疗癌症的情况。方法: 依据文献综述SLN用于抗癌药物载体的原理、包载细胞毒性药物后可解决的主要问题、用于癌症治疗的未来研究方向。结果与结论: 设计合理的SLN可利用实体瘤组织的高通透性和滞留效应达到被动靶向的目的; 解决的主要问题有提高对水溶性抗癌化合物的包封率、改进药物的控释速率和释放程度、避免被网状内皮系统清除; 未来的研究方向为细胞毒性药物与增敏剂的联合治疗、细胞毒性药物SLN的特异性靶向, 以及用于肿瘤治疗的基因传递。

**关键词** 固体脂质纳米粒; 癌症; 细胞毒性药物; 药物传递系统; 特异性靶向

细胞毒性药物是一类可有效杀伤免疫细胞并抑制其增殖的药物, 可用于抗恶性肿瘤, 也可用作免疫抑制剂, 是化疗的主要用药, 主要通过毒化某些快速增长和分裂的细胞来治疗癌症。这类药物因具有致癌、致畸、生殖毒性以及低剂量时致系列器官毒性等毒副作用, 从而影响了其临床疗效的发挥<sup>[1]</sup>。近年来国内外的一些研究人员采用高分子生物可降解物质为膜材, 制备固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN), 用于传递细胞毒性药物, 以期达到降低其毒副作用、提高临床疗效的目的。

SLN的研究起始于20世纪90年代, 其是新型的亚微粒胶体给药系统, 是一种以室温下为固态的天然的或合成的脂质或类脂。如以卵磷脂、三酰甘油等及稳定的生物相容性好的表面活性剂(非离子型或离子型)为基质, 将药物包裹于类脂核中制成粒径为50~1 000 nm的固体脂质粒子给药体系<sup>[2]</sup>。本文综述了传统细胞毒性化疗药物的常见问题和当前SLN在癌症治疗过程中的应用情况, 讨论癌症治疗中SLN用于药物传递系统的未来研究方向。

## 1 传统细胞毒性化疗药物存在的问题

传统的细胞毒性药物对肿瘤细胞的特异性不高, 常大量且无目的地与身体组织和血清蛋白以一种高效的不可预知的

方式结合, 只有一小部分药物能到达肿瘤部位, 在杀伤肿瘤细胞的同时也严重损坏正常组织细胞。因而不能用足够高的剂量来根除少数敏感的肿瘤细胞, 易引起肿瘤细胞出现耐药性, 最终导致肿瘤治疗失败<sup>[3-5]</sup>。非特异性细胞毒性药物对不同器官和组织的一些副作用为某些药物所特有, 例如蒽环类药物可引起心脏毒性, 作用明显而持久, 其中部分副作用会不断积累以致危及生命, 限制治疗过程中药物剂量的提高, 影响了疗效<sup>[6]</sup>。典型的细胞毒性药物所显现的陡峭的剂量-反应曲线以及高剂量强度是确保治疗成功所必需的, 但增加剂量势必增加全身毒性反应, 使临床应用受到很大限制。研究发现肿瘤细胞形成多细胞球后, 会降低其对多种化疗药物的敏感性, 这种耐受能力的增强是由于药物不易进入球体内所致, 此现象称为“多细胞耐药(MCR)”<sup>[7]</sup>。癌症细胞运用多种细胞水平机制减少化疗制剂对其的毒性, 其中最著名的多药耐药性(MDR)<sup>[8-9]</sup>表型就是能将细胞毒性药物分子移出细胞质的膜约束转运蛋白。此外, 实体瘤中的癌症细胞也比非聚集型癌症细胞表现出更强的化疗耐受性。

## 2 应用SLN作为抗癌药物载体的原理

肿瘤血管的生成本身不易调节, 通常伴随着不健全的、破损的血管结构生长, 因此血管生成是许多肿瘤生长和转移的

ed delivery of siRNA using polyelectrolyte complex micelles self-assembled from siRNA-PEG-LHRH conjugate and PEI[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(2): 156.

[10] Wu Y, Wang WW, Chen YT, et al. The investigation of polymer-siRNA nanoparticle for gene therapy of gastric cancer in vitro[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 129.

[11] Yuan X, Naguib S, Wu Z. Recent advances of siRNA delivery by nanoparticles[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(4): 521.

\* 硕士研究生。研究方向: 中药制剂新剂型。E-mail: lihui01\_lihui@yeah.net

# 通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 药物新剂型、新技术和中药制剂质量标准。电话: 0531-68617919。E-mail: tsunping@163.com

[12] 董文娟, 周银键, 梁伟. siRNA脂质纳米输送载体的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(5): 396.

[13] Scholz C, Wagner E. Therapeutic plasmid DNA versus siRNA delivery: common and different tasks for synthetic carriers[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 554.

[14] Akinc A, Zumbuehl A, Goldber GM. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(5): 561.

[15] Judge AD, Robbins M, Tavakoli I, et al. Confirming the RNAi-mediated mechanism of action of siRNA-based cancer therapeutics in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3): 661.

(收稿日期: 2012-09-05 修回日期: 2012-12-05)

关键因素以及恶性肿瘤的重要标志<sup>[10]</sup>。实体瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差、淋巴回流缺失,造成不溶性亚微粒具有选择性高通透性和滞留性,这种现象被称作实体瘤组织的高通透性和滞留效应,简称EPR效应(Enhanced permeability and retention effect)<sup>[11]</sup>。设计合理的纳米粒给药系统,如SLN可利用EPR效应达到被动靶向的目的,从而使组织特异性低的问题得到部分解决;而且借助表面修饰技术,通过对SLN表面物理化学性质的进一步修饰来制备组织特异性靶向SLN,改进其生物分布,可使药物尽可能地到达肿瘤靶点并减少系统药物毒性<sup>[12]</sup>。陈大兵等<sup>[13]</sup>报道用Brij78进行表面修饰的硬脂酸纳米粒,可以减少或避免载体输送系统亚微粒在体内对吞噬细胞的趋向性及增加纳米粒与所载药物对网状内皮系统(RES)器官的分布。

细胞毒性抗癌药物以其异质性而著称,是一类有高度多样性分子结构和理化性质的化合物。一种载体材料(如聚合物)与一种细胞毒性药物结合,但可能不会与另外一种细胞毒性药物相结合。SLN的多样性在包裹细胞毒性药物方面有非常大的应用价值,除了本身可以有效地结合亲脂性化合物以外,最新的研究显示SLN在包封亲水性、离子化合物方面也得到了合理应用。许多可降解的生物相容性的脂质(如甘油三酯——三硬脂酸甘油酯、甘油三棕榈酸酯、三月桂酸甘油酯;硬脂肪——Witepsol系列、甘油山嵛酸、十六酸鲸蜡酯;脂质酸——硬脂酸、棕榈酸)都可以用于制备SLN。此外,大部分乳化剂(如泊洛沙姆188、吐温80、卵磷脂、甘胆酸钠)可用于调节SLN制剂<sup>[14]</sup>。以上特性使得SLN成为一个潜在的传递不同细胞毒性抗癌药物的通用载体。

### 3 SLN 包封细胞毒性药物解决的主要问题

自1990年初,SLN作为细胞毒性药物载体已经被成功制备和检测,目前已经有不同种类的细胞毒性药物及其衍生物包括蒽环类(如多柔比星、伊达比星)、紫杉烷类(如紫杉醇)、喜树碱(Camptothecin)、依托泊苷和维甲酸,还有一些其他化合物(如胆固醇丁酸)被包裹<sup>[15]</sup>。此外,一些具有抵抗细胞耐药性的化合物(维拉帕米、环孢菌素A)也已经被包封。

相比其他的药物传递系统,SLN研究的历史相对较短,临床研究也同样很少。然而,目前为止应用细胞培养和动物模型进行的临床前研究已取得较大进展。亲脂性抗癌化合物可很好地与脂质结合,因此其可以很好地包封于SLN内(如紫杉烷类、喜树碱类药物)。多种策略已用于解决抗癌药物传递系统中的一些主要问题,包括:(1)提高对水溶性抗癌药物的包封率;(2)改进药物的释放速率和释放程度;(3)防止SLN被RES清除。以下进行详细介绍。

#### 3.1 提高对水溶性抗癌药物的包封率

无论选择哪种制备方法(通过机械或化学方法),在SLN的准备阶段,脂质必须熔融并以亚微粒大小的油滴分散于水介质中而形成纳米粒,药物必须充分地被熔融的脂质滴包裹才能得到良好的载药SLN。然而,对于水溶性的细胞毒性药物[如5-氟尿嘧啶<sup>[16]</sup>(5-FU)、丝裂霉素C]及一些经常以盐形式应用的亲脂性药物(使用常用溶液作为赋形剂,如0.9%的生理盐水稀释和贮存),用传统的SLN制备方法只能达到较低的载药量和包封率。如果亲水性药物的作用比较强且只要1 min就可以起效,可认为SLN是较理想的药物载体,但是这通常不适用于细胞毒性药物。事实上,SLN通常需要包封几毫克的

细胞毒性药物才能达到理想的抗癌效果,因此一种能有效地包封水溶性抗癌药物的SLN的制备方法显然是很必要的。

已有多种设计用于包封离子型细胞毒性药物,如添加有机粒子形成离子对的药物分子。利用癸基磷酸盐和十六烷基磷酸盐来提高多柔比星和伊达比星在硬脂酸SLN中的包封率,证明了此方法可有效改善脂质对药物的包封。一种类似的并且比较相近的方法是制备“脂质药物共轭”纳米粒<sup>[17]</sup>。首先通过共价键(例如酯键)或盐的形式连接形成一种水不溶性药物-脂质团,然后通过常规方法(例如均质)与水性表面活性剂混合制备纳米粒。然而,迄今为止这种拥有潜在应用价值的方法还未用于抗癌药物传递。最新的方法是使离子聚合物和药物络合制备“聚合物-脂质混合纳米粒”(PLN)<sup>[18]</sup>,这一方法之前已用于包封离子型抗癌药物和增敏剂。在该方法中离子型药物分子被反离子聚合物中和,随后药物聚合物被包裹进脂质中形成纳米粒。利用这种方法,药物的包封率如盐酸多柔比星和盐酸维拉帕米从20%~35%提高到80%以上。选择一对兼容性良好且等离子物质的量之比的聚合物-药物复合物和脂质,可以使盐酸维拉帕米在脂质中的药物含量达33%,并且包封率高达90%。

对于某些不带电的水溶性细胞毒性药物,上述所有基于电荷中和的方法可能就不适用了。一种可能的解决办法是制备药物亲脂性衍生物。例如,5-FU是水溶性(12.2 mg/ml)低分子量(130.08D)非离子型抗代谢药物,为了有效地包裹5-FU进入SLN,Wang JX等<sup>[19]</sup>制备了FuDR(一种5-FU的亲脂性衍生物)并将其成功包裹,包封率超过90%。这种方法的主要缺点在于其涉及到烦琐的化学合成和精制过程,药物衍生物也需要进行稳定性、安全性和有效性评估。

#### 3.2 改进药物的控释速率和释放程度

早期开发的SLN系统通常以非均匀、双向性的形式释放药物,起初经常会观察到剂量的药物快速释放,然后是缓慢且不完全地释放,此现象称为“突释效应”或“突释”<sup>[20]</sup>。因为细胞毒性药物的强毒性会引起潜在的严重并发症,所以大剂量的静脉给药或局部给药可能会引起严重的健康问题。

SLN的突释效应通常是因为药物在粒子表面分布不均匀所造成的。许多脂质,例如甘油三棕榈酸酯在SLN的制备过程中会形成一个近乎完美的固态晶格体系,脂质分子紧密整齐地排列其中。这些晶格有许多不完整之处,不能容纳大量的药物分子,故会将药物分子驱逐到纳米粒外围。此外,长时间的贮存可能会引起纳米粒态跃迁以致脂质晶体增长,引起药物向纳米粒的表面释放。在这两种状态下,药物集中或分布在粒子表面均可迅速释放到周围介质中而引起突释效应。

为了消除或减少突释效应,可以调节纳米粒的制备条件,如降低表面活性剂的浓度和/或迅速冷却脂肪乳剂,使纳米粒结构主要由固体药物溶液组成。另外,由于SLN中药物的突释效应主要由高脂质结晶所引起,选择结晶性不好的脂质(包括单或双甘油酯、或不同链长的甘油三酯)也可以减少这种现象的发生。Müller RH等<sup>[21]</sup>提出了SLN的一种新的改良形式——纳米脂质载体(NLC),在这个系统中,通过混合空间不相容的固体脂质或含少量油质的固体脂质可减少结晶度。作为抗癌药物的载体,NLC减少突释效应的能力和增加脂溶性药物有效载药量的能力相当显著。

在多数形式的治疗中,延长药物的释放通常认为是一个

积极的过程,然而对于癌症的化疗过程来讲其影响是很难预测的。已经证实细胞毒性药物最佳水平的持续释放可能会引发膜相关性药物转运蛋白的表达(如p糖蛋白),从而增强癌症细胞的耐药性。SLN会较快地释放药物并防止突释效应进而避免这种潜在风险。

将离子聚合物包裹进SLN可能会提高药物的释放速率。除了能够增加荷电药物在脂质相的分布从而增加药物包载,离子聚合物一旦重新获得电荷也能够加快SLN的崩解,并在药物-聚合物络合物分解后使其更具有亲水性。这样可能会产生孔道从而加快药物的释放,因此可有效控制大部分包载的药物在几小时内释放。然而,通过这种方法传递的抗癌药物几乎都是氢氯化盐形式(如多柔比星、维拉帕米)。这种做法是否可以加快普通细胞毒性药物的释放还需进一步研究。

### 3.3 避免SLN被网状内皮系统清除

静脉给药后,药物释放系统如聚合物纳米粒和脂质体被RES迅速清除。只有当以淋巴结、肝或脾为靶点时,RES对药物的清除才有应用价值,然而对于其他癌症这可能是SLN包载细胞毒性药物传递的主要障碍。当药物载体用亲水性聚合物[如泊洛沙姆、聚乙二醇(PEG)等最常用的材料]作为涂层时,对RES清除的耐受性增强。其中部分原因是这些聚合物吸附在蛋白的表面从而抑制蛋白的体内调理作用。这种聚合物类型涂层的药物转运系统通常认为是“隐形的”(因为其具有逃避免疫系统监视的能力)或者说是长循环药物载体<sup>[22]</sup>。

长循环SLN<sup>[23]</sup>的应用目前还处于早期阶段,但人们对它的使用越来越有兴趣。其中多柔比星和紫杉醇的长循环SLN制剂就是以PEG2000作为涂层。为了促进亲水性PEG分子更安全地连接在脂质核的表面,PEG分子要先结合到脂质基上(如硬脂酸-PEG2000)形成两亲性的隐形涂层材料。研究结果显示,通过增加包衣材料(硬脂酸-PEG2000)的浓度可以使纳米粒的Zeta电位降低、粒径增加。通过连接脂质基团,亲水性聚合物分子可明显屏蔽表面电荷,增加纳米粒的流体力学体积。在同一研究中使用较高浓度的硬脂酸-PEG2000也可适度增加多分散性指数。因此,可以证实SLN隐形涂层影响的不仅仅是RES清除率,微粒系统的多种理化性质也得以改善,这可能会大大影响SLN的有效性、安全性及制剂稳定性。隐形涂层对载药SLN生物分布的影响已经通过动物模型评估,一般可以明显延长SLN在体内的滞留时间。很明显,SLN具有表面修饰的潜能,像其他药物转运系统一样,能提高药物到达癌症靶点的能力。

## 4 SLN用于癌症治疗的未来研究方向

### 4.1 细胞毒性药物和增敏剂的联合治疗

为了克服MDR和膜相关性药物的外排,简单的以SLN作为细胞毒性药物的给药载体可能会有效但是不大可能解决抗药性的所有问题。很多具有抑制P糖蛋白活性的化合物可以解决这个问题,因其可以抑制P糖蛋白介导的细胞毒性药物外排,有时将其称为增敏剂<sup>[24]</sup>,其可以恢复耐药细胞对化学治疗的敏感性。然而,早期的增敏剂,如维拉帕米和环孢菌素A<sup>[25]</sup>由于低效力及药物外排的低特异性,导致其存在显著的毒性和药物代谢相互作用。尽管较新的因子,如PSC-833(又名伐司朴达)和GG918<sup>[26]</sup>(GF1209或Elacridar)有比较好的效力和特异性,但是共同给药还是会影响到细胞毒性药物的代谢动力学。此外,这些增敏剂对实体肿瘤无确切的疗效。

增敏剂的一些缺点可通过药物传递系统给药来解决,比如已经研究和制备了一些增敏剂的SLN制剂。尽管还未进行生物系统检测,环孢菌素A SLN和维拉帕米SLN已被成功制备。有趣的是,将多柔比星和维拉帕米同时载入SLN给药系统,结果显示该系统可同时释放细胞毒性药物(多柔比星)和增敏剂(维拉帕米),且2种药物的释放互不影响。研究中选择维拉帕米作为增敏剂,但其对P糖蛋白无特异性,可能会有副作用。

与等量的药物溶液相比,双因子SLN载体系统在体外试验中可杀死更多的细胞。同时值得指出的是将2种药物加载到单独SLN载药系统中(如多柔比星SLN和GG918 SLN)而不是单个的双因子载体系统,经证实细胞毒性要低得多。结合使用多柔比星SLN和GG918 SLN仅比单独使用多柔比星SLN疗效稍微好一点。所以从策略上来讲,这些研究结果显示这2种药物需要彼此存在于独立的空间里以发挥最好的抗癌效果。此外,比起简单的制备剂型,包载组合药物的SLN系统可能会增加药物的治疗优势。

### 4.2 细胞毒性药物SLN的特异性靶向

为了增加癌症细胞对细胞毒性药物的选择性,应提高对分子靶向性药物转运系统的表面修饰。此方法主要是利用了癌症细胞和健康细胞的差异,尤其是表面抗原的差异。理论上,抗原(肿瘤细胞上的分子特异性靶向)是癌症细胞本身的一个重要功能,不像增殖癌症细胞那样容易变异。例如,用人体表皮生长因子受体2(HER-2/neu)的抗体碎片作为脂质涂层已经应用于多柔比星载体,结果与游离药物和非靶向多柔比星脂质体相比具有更好的疗效。这种方法最近已经应用于SLN抗癌药物载体中。一种叶酸受体靶向的SLN系统已用于转运紫杉醇前药,之所以选择叶酸受体是因为其可被多种肿瘤过度表达。与非靶向SLN相比,靶向制剂已被证实会增加药物吸收和表达叶酸受体细胞株的细胞毒性,显著提高药物的肿瘤生长抑制能力和荷瘤动物的存活率(与非靶向SLN和聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇比较)。此项研究的结果可以为以后制备抗癌药物SLN靶向制剂提供动力。

### 4.3 肿瘤治疗的基因传递

伴随癌症遗传学和人类基因组学的进步,在过去的几年里基因治疗成为癌症治疗中非常有前景的策略,可以单独使用或与细胞毒性药物结合治疗。在p53基因突变的肿瘤细胞重组p53表达、防御造血干细胞受细胞毒性药物影响、抑制乳腺癌细胞中HER-2/neu基因<sup>[27]</sup>的表达及对癌症组织中新血管系统的靶向性等领域已经取得令人振奋的进展。基因治疗的一个主要问题是要找出一种稳定、无毒的介质,其能够特异性靶向癌症组织并且具有高效的癌症细胞基因转染能力。传统的病毒转运系统可能会引起不必要的免疫反应;一些非病毒转染因子已被开发和评价,包括树突体、肽类、阳离子聚合物,以及最新的阳离子脂质和脂质体。虽然这些药物表现出足够高的体外转染效率,但其体内作用远远低于预期,对新的更好的转染介质的寻找仍在积极进行。

目前为止,还未见SLN系统应用于癌症治疗中遗传物质的传递,但最近发现阳离子SLN可能会做到这一点。阳离子SLN可以像脂质体系统一样与阳离子脂质结合。应用猴肾成纤维细胞COS-1进行的相同阳离子脂质的SLN和脂质体的等效体外转染率试验,结果发现在以脂质为基础的处方中是脂

质成分而非脂质结构影响转染率<sup>[28]</sup>。换句话说,在基因传递中SLN至少应该和脂质体一样有效。通过选择合适的双尾阳离子组合脂质和脂质体,并且保持较高的转染效率,阳离子基因转介质中普遍存在的内在毒性也可以降至最低。简单地说,SLN作为癌症治疗的基因传递载体有良好的发展前景。

## 5 结论

相比其他类药物,抗癌药物特别是细胞毒性药物具有更强的活性、不稳定性、毒性及分子结构和理化性质的多样性。鉴于SLN系统较强的灵活性及其他有利的特性,不难想象作为一种新型的载体,SLN将很快用于多种抗癌药物的传递。当前以SLN为基础的抗癌药物载体已被证实优于常规药物溶液,与其他载药系统相比在如疗效、药动力学和药物的体内分布方面也表现更好。很多SLN系统也表现出对那些耐受细胞毒性药物的癌症的治疗能力。在不久的将来,预计SLN的改良形式如NLC、药脂结合物、PLN、隐形SLN、靶向SLN及包载组合药物的SLN将被完善和利用,以进一步改善癌症治疗中化疗药物的疗效,降低副作用。

## 参考文献

[1] 刘晓琦,杨敏,陈奇.细胞毒药物的合理应用[J].中国药房,2010,21(38):3 641.

[2] 李欣玮,孙立新,郑利强,等.固体脂质纳米粒作为药物载体[J].化学进展,2007,19(1):87.

[3] 张洁,蒋惠留.细胞毒药物集中配置中必须注意的一些问题[J].中国药房,2007,18(10):794.

[4] 梁苹,蔡红,赵嗣英.监控肿瘤化疗细胞毒药物的使用与管理[J].中国药房,2000,11(1):41.

[5] 沈炜明,徐东红.细胞毒药物基因组学研究进展[J].中国药房,2006,17(20):1 591.

[6] 崔银珠.细胞毒药物的心脏毒性[J].世界临床药物,2004,24(11):688.

[7] 郑晨宏,梁后杰,周琪.黏附分子在肿瘤多细胞耐药中的研究进展[J].肿瘤,2008,28(7):626.

[8] Gieseler F, Rudolph P, Foelsch UR, et al. Resistance mechanisms of gastrointestinal cancers: why does conventional chemotherapy fail?[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2003, 18(6):470.

[9] Baird RD, Kaye SB. Drug resistance reversal— are we getting closer?[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(17):2 450.

[10] 屠哲玮,陶一飞,董缙,等.细胞毒药物与肿瘤血管生成[J].中国现代应用药学,2011,28(7):618.

[11] 梅梅,袁守军.实体瘤的EPR效应及治疗策略[J].解放军药学学报,2008,24(4):345.

[12] Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles: production, characterisation and applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(2/3):165.

[13] 陈大兵,王杰,张强.表面修饰对硬脂酸固态脂质纳米粒体内组织分布的影响[J].北京大学学报:医学版,2001,33(3):233.

[14] 徐元龙,李学明,张琪,等.固体脂质纳米粒的研究新进展[J].中国新药杂志,2005,14(7):838.

[15] Serpe L, Catalano MG, Cavalli R, et al. Cytotoxicity of anticancer drugs incorporated in solid lipid nanoparticles on HT-29 colorectal cancer cell line[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(3):673.

[16] 张万年,缪震元.抗肿瘤创新药物研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(24):2 277.

[17] 许东航,高建青,姚琴,等.固体脂质纳米粒克服肿瘤多药耐药性的研究进展[J].中国药理学杂志,2010,45(6):401.

[18] Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, et al. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle system[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3):1 372.

[19] Wang JX, Sun X, Zhang ZR. Enhanced brain targeting by synthesis of 3', 5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(3):285.

[20] Müller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1):161.

[21] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(Suppl 1):S131.

[22] 孙毅毅.去甲斑蝥素壳聚糖-聚乙二醇接枝共聚物胶束纳米粒长循环给药系统的研究[D].成都:华西医科大学,2005.

[23] 陈大兵,杨天智,吕万良,等.紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内外研究[J].药学学报,2002,37(1):54.

[24] Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drug[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(4):265.

[25] Gokce EH, Sandri G, Bonferonim C, et al. Cyclosporine A loaded SLNs: evaluation of cellular uptake and comeal cytotoxicity[J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(1):76.

[26] Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, et al. Simultaneous delivery of doxorubicin and GG918 (elacridar) by new polymerlipid hybrid nanoparticles (PLN) for enhanced treatment of multidrug-resistant breast cancer[J]. *J Controlled Release*, 2006, 116(3):275.

[27] 李莉,朱建,吴萍,等.乳腺癌Her-2/neu蛋白表达与基因扩增的相关性分析[J].诊断学理论与实践,2011,10(3):234.

[28] Tabatt K, Kneuer C, Sameti M, et al. Transfection with different colloidal systems: comparison of solid lipid nanoparticles and liposomes[J]. *J Control Release*, 2004, 97(2):321.

(收稿日期:2012-04-16 修回日期:2012-06-04)