

聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸嵌段共聚物载药纳米粒制备方法的研究进展

柳阳^{1*},朱艳华^{1#},孙佳琳²,刘霜琪¹,孟莹¹,刘剑桥¹(1.黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040;2.黑龙江民族职业学院生物科技系,哈尔滨 150066)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2274-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.31

摘要 目的:为聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸(PEG-PLGA)嵌段共聚物载药纳米粒制备方法的进一步研究提供参考。方法:以“聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸”“嵌段共聚物”“载药纳米粒制备方法”“PEG”“PLGA”“PEG-PLGA”等为关键词,组合查询1998年1月—2017年1月在PubMed、SpringerLink、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对溶剂挥发法、沉淀法、自乳化溶剂扩散法、盐析法等制备方法进行综述。结果与结论:共检索到相关文献246篇,其中有效文献28篇。虽然载药纳米粒制备方法已经解决了操作、耗能与环境污染上的一些难题,但仍然存在常使用毒性较大含氯有机溶剂和难以工业化大生产等问题。前者可通过寻找毒性较小的有机溶剂(如丙酮、乙酸乙酯)来代替和通过对PLGA结构修饰基团或合成方法的改进使其可溶于毒性较小的有机溶剂加以解决;后者可通过研发新型辅料,或是改进制备工艺(如冻干)来改善纳米粒的稳定性和研发新型生产设备来解决。

关键词 聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸;嵌段共聚物;载药纳米粒制备方法

目前,抗癌药物多采用脂质体、纳米粒等载药系统实现靶向、缓释给药,其中聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸(PEG-PLGA)嵌段共聚物载药纳米粒应用较多。嵌段共聚物是一种新型的药物传递系统,由疏水段的聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)和亲水段的聚乙二醇(PEG)共同组成,PLGA具有生物降解、缓慢释放的特点,PEG可减少巨噬细胞系统的吞噬和长循环效应^[1]。目前,PLGA微粒药物传递系统已获得显著疗效,但包载蛋白、多肽类药物还存在不足^[2]。此外,嵌段共聚物载药纳米粒的制备方法对药效的发挥起重要作用,例如纳米粒是否成功包裹药物、包封率及载药量是否合适、药物是否能定向输送至靶器官发挥疗效。笔者以“聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸”“嵌段共聚物”“载药纳米粒制备方法”“PEG”“PLGA”“PEG-PLGA”等为关键词,组合查询1998年1月—2017年1月在PubMed、SpringerLink、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献246篇,其中有效文献28篇。现对溶剂挥发法、沉淀法、自乳化溶剂扩散法、盐析法等制备方法进行综述,以期为PEG-PLGA嵌段共聚物载药纳米粒制备方法的进一步研究提供参考。

1 溶剂挥发法

1.1 乳化溶剂挥发法

乳化溶剂挥发法是将聚合物材料和疏水性药物溶解于具有挥发性的有机溶剂(如二氯甲烷、乙酸乙酯)中,不断搅拌下将有机溶剂滴入含有表面活性剂的水相中,待其与水形成较稳定的乳化体系后,在一定的温度

和压力条件下,搅拌去除溶剂,即得纳米粒,此法适用于脂溶性药物^[3]。单独使用二氯甲烷或乙酸乙酯会导致纳米粒的固化时间太短、纳米粒过于疏松和大小不均的缺点。为避免二氯甲烷挥发,有些实验混合使用二氯甲烷和丙酮作为有机溶剂。若是使用丙酮或乙醇代替传统的二氯甲烷或乙酸乙酯,其纳米粒的产率和包封率均会提高^[4]。

李金明等^[5]采用此法制备载咪喃二烯的单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸(mPEG-PLGA)纳米粒,载药量和包封率分别为10.2%和84.5%。Khalil NM等^[6]采用此法制备姜黄素PEG-PLGA纳米粒,纳米粒在-18℃下冻干保存,平均粒径为152 nm,包封率为73.22%;24 h之内的体外释放试验结果显示,姜黄素从纳米粒中释放了21%,第9天释放了56.9%。许娜等^[7]采用此法制备青蒿琥酯mPEG-PLGA纳米粒,平均载药量和包封率分别为14.51%和86.51%,其体外释放试验结果符合Higuchi方程。刘楠楠等^[8]对此法改善后制备了姜黄素衍生物mPEG₅₀₀₀-PLGA纳米粒,平均粒径为86.23 nm,载药量和包封率分别为18.25%和91.25%。

采用此法制备的纳米粒大小规则,呈球形,分布均匀,载药量及包封率均较好。此法的缺点之一为制备过程中需要高能量的设备(如超声仪)以及一些毒性较大的有机溶剂(如二氯甲烷),这些因素不利于药品的开发和放大至工业化生产。另外,该法中脂溶性药物应用较多的是水包油(O/W)溶剂蒸发法,其操作简便、无需特殊设备、重现性好,但制备过程中需高速均质或超声乳化作为辅助手段,耗能大,仅适用于实验室中小剂量制备;水溶性药物一般采用油包水(W/O)溶剂蒸发法,其突释严重、包封率低。故该法常用于包载脂溶性药物,对水溶性药物的包载具有局限性。基于这些原因,研究

* 硕士研究生。研究方向:中药新药研究与开发、缓控释制剂、外用制剂。电话:0451-87266907。E-mail:1468511065@qq.com

通信作者:教授。研究方向:中药新药研究与开发、缓控释制剂、外用制剂。电话:0451-87266906。E-mail:290471982@qq.com

人员对其进行了改进,进一步提出了复乳溶剂挥发法。

1.2 复乳溶剂挥发法

复乳溶剂挥发法是把聚合物溶解在不溶于水的有机溶剂中,将该药物的水溶液缓慢滴入含聚合物的有机相中,形成W/O型初乳;再将初乳加入到含乳化剂的水相中,通过不断搅拌后形成水包油包水(W/O/W)型复乳,当有机溶剂挥发完全即得纳米粒。

祖洪碧等^[9]采用此法以灯盏乙素为模型药,以PEG-PLGA为载体,将灯盏乙素水溶液加入到有机溶剂(乙酸乙酯和二氯甲烷混合溶液)中后超声得初乳,将其注入聚山梨酯80水溶液中超声后得复乳,再旋转蒸发除去有机溶剂,低温高速离心除去上清液得到纳米粒。刘婷^[10]采用此法制备包载水溶性丁香苦苷的PEG-PLGA纳米粒,以丙酮为有机相、0.3%的泊洛沙姆188为外水相,经冻干得纳米粒。结果表明,此法包载药物所得纳米粒,大小分布均匀,粒径较小,有较强的靶向性,可延缓模型药的释放,提高其体内稳定性。

张芳等^[11]以二氯甲烷为有机相、聚乙烯醇(PVA)和十八烷基季铵盐为外水相,采用此法制备得到PEG-PLGA/二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)纳米粒;其平均粒径为138.9 nm,Zeta电位为+4.9 mV。谭远贞等^[12]以二氯甲烷为有机相、1%胆酸钠溶液为外水相,采用此法制备得载H102肽的PEG-PLGA纳米粒;其平均粒径为137 nm,Zeta电位为-38 mV,包封率为64%。何黎黎等^[13]采用此法制备PEG-PLGA纳米粒,按乙酸乙酯-丙酮体积比为9:1配制有机相,经过冻干处理后得纳米粒。结果表明,此法所得纳米粒大小均一,表面光滑,无皱缩,性质良好,毒性低,生物相容性好,且易于保存。

该法不仅可包载1种药物,也可包载2种药物。韩杰等^[14]制备同时包载2种药物的PLGA-聚赖氨酸(PLL)-PEG纳米粒,取汉防己甲素、活化的PLGA-PLL-PEG加入到丙酮与二氯甲烷(体积比为1:1)混合溶剂中溶解,得油相;再取适量柔红霉素加入到聚山梨酯80水溶液中溶解,得内水相;将内水相滴加到油相中超声得初乳,再将初乳加到PVA水溶液中超声得复乳;搅拌除去有机溶剂,经高速冷冻离心得纳米粒,其Zeta电位为-19.16 mV,平均粒径为213.0 nm。Wang H等^[15]也采用此法将紫杉醇和阿霉素共同包载于mPEG-PLGA中制备纳米粒。此法同时包载2种药物所得纳米粒性质稳定,具有缓释效果,并有优良的协同性。

此法制备工艺复杂,影响因素多,对研究人员的操作技术要求较高。应用此法包裹的药物多为水溶性药物,也可用于包裹在有机溶剂中易被破坏的蛋白、抗体以及多肽等生物大分子类药物。复乳的稳定性至关重要,由于复乳间的聚集、破裂易向单乳转化,导致形成的复乳极其不稳定成为其最大的缺点,可以通过实验摸索确定适宜的油水比例及筛选稳定乳化剂等来解决。

2 沉淀法

沉淀法是将药物和载体共同溶于适当溶剂(如二氯

甲烷、丙酮)中,再加入另一种聚合物的非溶剂(一般用水),当两相混溶时界面发生紊乱,药物被溶解度降低而析出的聚合物包裹,最终形成纳米粒。

王俊腾等^[16]以荧光探针香豆素6为模型药,以mPEG-PLGA嵌段共聚物为载体,采用此法制得纳米粒,结果香豆素6的荧光标记率大于80%,24 h内香豆素6的泄漏率小于17%。Tang L等^[17]采用此法并按照作用机制先制得PEG-PLGA溶液,滴入环孢素A水溶液中,磁力搅拌下形成环孢素A的PEG-PLGA纳米粒;磁力搅拌6 h除去有机溶剂,室温下离心,再低速离心收集纳米粒并冻干。Paka GD等^[18]采用此法制备PEG-PLGA-甲基丙烯醛(Mal)载姜黄素纳米粒,将定量PEG-PLGA-Mal和姜黄素于丙酮中溶解,再将有机相加入到水相中,搅拌混合物,然后蒸发有机相形成纳米粒;其平均粒径为149~180 nm,多分散性指数小于0.3,包封率约56%。Han L等^[19]采用此法制备银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C以及银杏内酯4种不同银杏叶提取物的纳米药物传递系统;其总包封率为78%,总载药量为11.90%,粒径为123.3 nm,Zeta电位为-30.86 mV。

采用此法所得纳米粒具备长循环和缓慢降解特性,粒径较小,分布均匀,Zeta电位更趋于平稳,包载稳定性和体内稳定性均好,可使中药材包含的多成分同步释放,半衰期明显延长。此种载体可携带抗癌药物进入靶向组织,更好地降低药物的毒副作用。

由于不是所有的脂溶性药物采用此法制备所得纳米粒的包封率都很理想,在制备时还需考虑一些影响因素,如药物的溶解性,药物、载体、有机溶剂三者之间作用的强弱及比例等。

3 自乳化溶剂扩散法

自乳化溶剂扩散法是对溶剂蒸发法作些细微的改进,将水溶性的有机溶剂(如丙酮、甲醇)与水不溶性的有机溶剂(如二氯甲烷、氯仿)均匀混合作为有机相。由于水溶性溶剂是自发扩散到水相中,此时水相和水不溶性有机溶剂两相之间的界面是紊乱的,聚合物发生沉淀,因而形成纳米粒^[20]。

王俊腾等^[21]采用此法制备mPEG-PLGA纳米粒,通过实验进一步证实,mPEG比例的增加会导致纳米粒的平均粒径减小和Zeta电位的绝对值逐渐减小。谢鑫鑫等^[22]以咪喃二烯为模型药,以不同分子量的mPEG和不同含量的mPEG-PLGA为载体制备纳米粒;采用此法所得纳米粒分布均匀,外观规整,通过调节PLGA与mPEG的比例,可对粒径和Zeta电位产生影响。

此法操作简单,仪器设备要求较低,一般情况下实验室具备其所需条件。制备所得样品粒径均一,方法重现性好,适用于脂溶性药物。与溶剂挥发法比较,此法制得样品的粒径较大、突释较严重,包封率、专属性、精密度、回收率等均较差,不利于工业化大生产。

4 盐析法

盐析法通过向溶解了聚合物的丙酮溶液中加入某

种电解质(如硫酸钠饱和溶液)与一些非电解质(如乙醇、异丙醇)的饱和聚乙烯醇水溶液形成O/W型乳液后,再向乳液中加入足量的水,在丙酮逐渐扩散到水相的过程中会诱导聚合物的沉淀而制得纳米粒^[23-24]。此法适用于热敏性药物。采用此法制得的纳米粒虽有较高的封装率,但盐析法中使用的盐溶液往往与生物活性分子不相容、使用有毒有机溶剂、仅适用于亲脂性药物等缺点^[25]。因此,此法在实际应用中也受到一定程度的限制。

除了上述这些方法,还有透析法、静电作用法、化学结合法、相转化法等制备方法在文献[26-28]中有所提及,但报道不多、应用较少,故本文不再一一阐述。

5 结语

随着载药纳米粒制备方法的不断发展优化,已经解决了一些操作、耗能及环境污染上的难题,例如沉淀法可避免有毒有机溶剂的使用、减少污染、操作简便、可放大至工业化生产。但是大多数方法在应用上仍有一些问题,这些问题主要集中在两个方面。一方面,PLGA易溶解非极性溶剂,在PEG-PLGA嵌段共聚物载药纳米粒制备时,常使用毒性较大的含氯有机溶剂。其解决办法一是寻找毒性较小的有机溶剂(如丙酮、乙酸乙酯)来代替;二是通过对PLGA结构修饰基团或合成方法的改进使其可溶于毒性较小的有机溶剂。另一方面,自乳化溶剂扩散法、乳化溶剂挥发法仅适合于实验室,亟待解决工业化大生产的难题。其解决思路一是研发新型辅料,或是改进制备工艺(如冻干)来改善纳米粒的稳定性;二是研发新型生产设备,以满足工业化大生产的要求。

参考文献

[1] 樊春梅,李慧莉,何黎黎,等.载姜黄素甲氧基聚乙二醇-聚谷氨酸-胆固醇共聚物纳米粒的制备及表征[J].中国新药杂志,2015,24(19):2251-2256.

[2] 赵刚,苏庆,李静,等.聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物及其微粒给药系统的研究进展[J].中国新药杂志,2011,20(1):36-40.

[3] 杜昌余.纳米粒制备方法的筛选及工艺处方优化[D].青岛:青岛科技大学,2013.

[4] 李楠楠,李娟.聚乙二醇-聚乙交酯丙交酯嵌段共聚物的研究进展[J].亚太传统医药,2011,7(6):172-173.

[5] 李金明,林东海,田景振.吠喃二烯 mPEG-PLGA 纳米粒的制备及大鼠口服生物利用度[J].中国新药杂志,2015,24(14):1670-1674.

[6] Khalil NM, do Nascimento TCF, Casa DM, et al. Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend nanoparticles after oral administration in rats[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.06.024.

[7] 许娜,王霜,杜庆锋,等.青蒿琥酯 mPEG-PLGA 纳米粒的制备及其对 K562 细胞的凋亡作用[J].中华中医药杂志,2013,28(1):85-89.

[8] 刘楠楠,蒋福升,俞婷婷,等.改良溶剂挥发法制备姜黄素

衍生物 mPEG₅₀₀₀-PLGA 纳米粒的研究[J].中草药,2013,44(16):2223-2229.

[9] 祖洪碧,李小花.灯盏乙素-PEG-PLGA 载药纳米粒的制备及质量评价[J].中国药房,2015,26(19):2705-2708.

[10] 刘婷.丁香苦苣嵌段共聚物肝靶向给药系统及其体内行为研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.

[11] 张芳,张兆成,刘红芝,等.荷载 Akt 基因的 PEG-PLGA/DOPE 纳米粒的制备及对大鼠缺血性脑损伤的影响[J].江苏医药,2014,40(2):125-128.

[12] 谭远贞,邵夏炎,陈洁,等.载 H102 肽的 PEG-PLGA 纳米粒的制备、表征及其体内研究[J].中国药学杂志,2014,49(3):216-220.

[13] 何黎黎,谭彦,耿欣彤,等. PEG-PLGA 嵌段共聚物空白纳米粒的冻干工艺筛选[J].西南民族大学学报(自然科学版),2015,41(5):566-570.

[14] 韩杰,王永禄,殷海翔,等.载柔红霉素和汉防己甲素的聚乳酸羟基乙酸-聚赖氨酸-聚乙二醇纳米粒的制备[J].中国药学杂志,2014,49(20):1820-1826.

[15] Wang H, Zhao Y, Wu Y, et al. Enhanced anti-tumor efficacy by co-delivery of doxorubicin and paclitaxel with amphiphilic methoxy PEG-PLGA copolymer nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2011, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.032.

[16] 王俊腾,林东海,秦利芳,等.单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸共聚物纳米粒在大鼠鼻黏膜的转运研究[J].药理学学报,2013,48(5):752-758.

[17] Tang L, Azzi J, Kwon M, et al. Immunosuppressive activity of size-controlled PEG-PLGA nanoparticles containing encapsulated cyclosporine A[J]. *J Transplant*, 2012, doi: 10.1155/2012/896141.

[18] Paka GD, Ramassamy C. Optimization of curcumin loaded-PEG-PLGA nanoparticles by GSH functionalization. Investigation of the internalization pathway in neuronal cells[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2016, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00738.

[19] Han L, Fu Y, Cole AJ, et al. Co-encapsulation and sustained-release of four components in ginkgo terpenes from injectable PELGE nanoparticles[J]. *Fitoterapia*, 2012,83(4):721-731.

[20] Wang ZQ, Liu W, Xu HB, et al. Preparation and in vitro studies of stealth PEGylated PLGA nanoparticles as carriers for arsenic trioxide[J]. *Chin J Chem Eng*, 2007, 15(6): 795-801.

[21] 王俊腾,谢鑫鑫,秦利芳,等. ¹H-NMR 法测定单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的表面单甲氧基聚乙二醇含量及链密度[J].中国药学杂志,2012,47(16):1302-1307.

[22] 谢鑫鑫,王俊腾,秦利芳,等.聚乙二醇化聚乳酸羟基乙酸纳米粒的制备及体外抗黏性能评价[J].中国医院药学杂志,2012,32(21):1727-1731.

[23] Kim SY, Shin IG, Lee YM. Preparation and characterization of biodegradable nanospheres composed of methoxy

鸡矢藤的研究进展

胡明勋*, 马逾英#, 蒋运斌, 杨芝芳, 陈玲, 马俊(成都中医药大学药学院, 成都 611137)

中图分类号 R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2277-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.32

摘要 目的:为民族民间药鸡矢藤的深入研究和资源利用提供参考。方法:以“鸡矢藤”“资源”“成分”“药效”“应用”“*Paederia scandens*”“Ingredients”“Pharmacology”等为关键词,组合查询1964—2016年在PubMed、Google Scholar、中国知网、维普等数据库中的相关文献,对鸡矢藤的资源分布现状、化学成分、药理作用、安全性和临床应用进行综述。结果:共检索到相关文献149篇,其中有效文献53篇。鸡矢藤在我国有11种、1变种,主要分布于西南、中南至东部,以西南部为多。鸡矢藤含有环烯醚萜苷类、黄酮类、甾醇类、三萜类等多种化学成分,具有抗炎、镇痛、抑菌、抗肿瘤及影响胃肠道功能等多种药理作用;动物实验表明,鸡矢藤的安全性高、毒性小;临床上常用于治疗各种原因引起的疼痛、胃肠疾病、疮疡肿痛等。结论:目前对于鸡矢藤药理作用的研究多集中于如环烯醚萜苷类、黄酮类等成分群,而对于药效主要贡献成分研究不足,亟待加强相关研究。鸡矢藤还存在资源利用程度较低、缺乏相关产品开发的问题,今后应加强系统的生药学及质量控制的研究,并结合现有的应用基础促进其产品的开发利用。

关键词 鸡矢藤;化学成分;药理作用;应用现状

鸡矢藤为一种常用的民族民间药,在彝族、苗族、土家族等24个少数民族中使用^[1]。1977年版《中国药典》及四川、湖南、福建等地方中药材标准收载鸡矢藤为茜草科植物鸡矢藤[*Paederia scandens* (Lour.) Merr.]或毛鸡矢藤[*Paederia scandens* (Lour.) Merr. var. *tomentosa* (Bl.) Hand.-Mazz.]的干燥地上部分^[2]。鸡矢藤属植物分布较广,其资源丰富,但对其资源的开发利用薄弱。笔者以“鸡矢藤”“资源”“成分”“药效”“应用”“*Paederia scandens*”“Ingredients”“Pharmacology”等为关键词,组合查询1964—2016年在PubMed、Google Scholar、中国知网、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献149篇,其中有效文献53篇。现对鸡矢藤的资源分布现状、化学成分、药理作用、安全性和临床应用进行综述,以期为其深入研究和资源利用提供参考。

1 资源分布现状

鸡矢藤属植物全球有20~30种^[3],大部分分布于亚洲热带地区,其他热带地区亦有少量分布。我国有11种、1变种^[3],分别为耳叶鸡矢藤(*P. cavaleriei*)、臭鸡矢藤(*P. fotida*)、绒毛鸡矢藤(*P. lanuginosa*)、疏花鸡矢藤(*P.*

Laxiflora)、白毛鸡矢藤(*P. pertomentosa*)、奇异鸡矢藤(*P. praetermissa*)、鸡矢藤(*P. scandens*)、云桂鸡矢藤(*P. spectatissima*)、狭序鸡矢藤(*P. stenobotrya*)、狭叶鸡矢藤(*P. stenophylla*)、云南鸡矢藤(*P. yunnanensis*)和变种毛鸡矢藤[*P. scandens* (Lour.) Merr. var. *tomentosa* (Bl.) Hand.-Mazz]^[3],主要分布于西南、中南至东部,而以西南部为多。药用品种主要有鸡矢藤和毛鸡矢藤。据文献报道,地方植物志中记载有鸡矢藤的有16个省^[4]。虽然《河北植物志》中未记载有鸡矢藤,但冯天杰等^[5]发现,河北有鸡矢藤分布。鸡矢藤属植物因环境耐受能力强,且随城市化发展和全球变化,其分布在不断扩大^[6]。

2 化学成分

2.1 环烯醚萜苷类化合物

Inouye H等^[7-8]采用热水提取鸡矢藤茎叶,并用不同浓度的乙醇萃取,采用核磁共振、红外、紫外等技术鉴定出5个环烯醚萜苷,分别为车叶草苷、鸡矢藤苷、鸡矢藤次苷、鸡矢藤苷酸、脱乙酰车叶草苷;但Inouye H等^[9]采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术从鸡矢藤茎叶中仅检测到3个成分,分别为车叶草苷、鸡矢藤苷、鸡矢藤次

poly(ethylene glycol) and DL-lactide block copolymer as novel drug carriers[J]. *J Control Release*, 1998, 56(3): 197-208.

[24] Kim SY, Shin IG, Lee YM. Amphiphilic diblock copolymeric nanospheres composed of methoxy poly(ethylene glycol) and glycolide: properties, cytotoxicity and drug release behaviour[J]. *Biomaterials*, 1999, 20(11): 1033-1042.

* 硕士研究生。研究方向:中药品种、质量及资源开发。电话:028-61800231。E-mail:1575130555@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药品种、质量及资源开发。电话:028-61800231。E-mail:ma-yuying@126.com

[25] 刘春晖,王悦.纳米粒技术在医药领域应用的研究进展[J].*海峡药学*,2013,25(1):18-22.

[26] Carino GP, Jacob JS, Mathiowitz E. Nanosphere based oral insulin delivery[J]. *J Control Release*, 2000, 65(1/2): 261-269.

[27] 刘东红.聚乙二醇-聚丙烯酸酯立体复合胶束及其抗肿瘤药物传输研究[D].长春:长春工业大学,2014.

[28] 赵俊颖,朱艳吉,王岩岩,等.偶联法制备生物降解的聚乳酸-羟基乙酸/聚乙二醇共聚物及其在色素上皮衍生因子载体中的应用[J].*有机化学*,2017,37(1):203-208.

(收稿日期:2016-08-31 修回日期:2017-04-07)

(编辑:余庆华)