

# 制备卡铂缓释微粒的材料及应用研究进展<sup>Δ</sup>

王 瑶<sup>1\*</sup>, 杨军星<sup>1</sup>, 宋立杰<sup>1</sup>, 赵楚翘<sup>1</sup>, 王博蔚<sup>2</sup>, 刘志辉<sup>1#</sup>(1. 吉林大学口腔医院修复科, 长春 130021; 2. 吉林大学第二医院妇产科, 长春 130021)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4882-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.34

**摘要** 目的:为选择制备卡铂缓释微粒的材料提供参考。方法:以“卡铂”“缓释”“微粒”“Carboplatin”“Release”“Microparticle”等为关键词,组合查询1997年1月—2017年4月在中国知网、PubMed、Web of Science、Elsevier等数据库中的相关文献,对常用的制备卡铂缓释微粒的材料特点、制备方法及国内外相关研究等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献193篇,其中有效文献26篇。常用的制备卡铂缓释微粒的材料有聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)、明胶、海藻酸盐/壳聚糖及其他材料。PLGA的降解时间可通过改变丙交酯和乙交酯的比例使其从几天变到几年,可通过更复杂的表面修饰使PLGA微粒的靶向性更强、到达靶器官的药物浓度更高。但PLGA的制备方法目前难以应用于大规模的生产,其重现性和稳定性还有待提高。PCL不仅可主动和被动地靶向肿瘤组织,而且能避免卡铂给药的溶血副作用。但PCL目前的研究均是在体外及动物体内进行,进入人体的研究相对较少。明胶材料的优点包括易乳化、水溶性、成膜、弹性和天然可生物降解,然而其微粒普遍表现出突释现象,想要制备出缓释性能更好的传递系统,需要与其他材料联合应用。海藻酸钠/壳聚糖微粒能有效地保留高分子的生物活性,作为负载各种药剂及食品抗菌剂的包埋材料在医药、食品工业和化妆品等领域中具有良好的应用前景。但对于卡铂的包载,其受到氯离子的影响,包封率较低。虽然每种缓释材料的特性不同,对卡铂的包载程度不一,但制备出的缓释微粒均比卡铂溶液具有更稳定的化学性质、更长的缓释时间、更强的靶向作用以及更低的全身毒性。今后应从卡铂缓释微粒载药量和包封率的进一步提高、药物释放速率及缓释时间的精确控制、缓释体系的表面改性及多种缓释体系的联合应用等方面进行深入研究。

**关键词** 卡铂;缓释;微粒;材料

卡铂属第二代铂类抗癌药,其作用机制主要是引起DNA链间及链内交联,干扰DNA分子,抑制细胞DNA合成。其主要作用于DNA的鸟嘌呤的N-7和O-6原子,产生细胞毒作用,进而导致细胞凋亡。因卡铂具有抗癌谱广、与其他抗癌药无交叉耐药性、易溶解、使用方便等优点,因此在临床上常被用于治疗小细胞肺癌、头颈部鳞癌、卵巢癌等。目前临床使用的卡铂剂型为注射剂,用药后出现耳毒性、骨髓抑制及溶血等毒副作用,严重影响了患者的治疗效果和生活质量。为了克服以上不足,研究人员对新的药物剂型及其制备材料进行了大量的探索,研制出具有靶向性、长效、缓释效果的卡铂缓释微粒<sup>[1-2]</sup>。笔者以“卡铂”“缓释”“微粒”“Carboplatin”“Release”“Microparticle”等为关键词,组合查询1997年1月—2017年4月在中国知网、PubMed、Web of Science、Elsevier等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献193篇,其中有效文献26篇。现从常用的制备卡铂缓释微粒的材料特点、制备方法及国内外相关研究等方面进行综述,以期选择制备卡铂缓释微粒的材料提供

参考。

## 1 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微粒

### 1.1 PLGA材料的特点

PLGA是由乳酸和羟基乙酸两种单体随机聚合而成的高分子聚合物。因为具有生物降解性、生物相容性、非免疫原性、增强药物稳定性等特点,PLGA被美国FDA批准用于生物医学<sup>[3]</sup>。PLGA体内的降解速率与聚合物中羟基乙酸和乳酸的摩尔比、结晶度、聚合物相对分子量等相关。所以,通过调节PLGA的相对分子量或乳酸和羟基乙酸的摩尔比,即可改变其降解时间。因此,PLGA成为一种被广泛应用的药物载体<sup>[4]</sup>。

### 1.2 PLGA微粒的制备方法

PLGA微粒的常用制备方法有溶剂挥发法、微粒沉淀法以及喷雾干燥法等。在包载抗肿瘤药的过程中,可以利用肿瘤细胞表面的特异性配体或高表达的受体对微粒进行适当修饰,制成主动靶向载体,使其直接作用于肿瘤组织,从而减小对正常组织的损伤。目前应用较多的修饰方法有两种:一是在微粒表面应用受体来介导,如叶酸受体、表皮生长因子受体<sup>[5]</sup>、转铁蛋白受体<sup>[6]</sup>等;二是利用细胞表面糖蛋白或膜多糖在细胞之间相互识别的特性,用有机分子或多糖在微粒表面进行修饰,从而增强微粒对某些靶细胞的亲和力<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 载有卡铂的PLGA微粒的应用

Sadhukha T等<sup>[9]</sup>利用双重乳液溶剂蒸发法制备

<sup>Δ</sup> 基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20140311088YY、20150204004YY、201603028YY);长春市科技计划项目(No.14KG049、16ss12)

\* 硕士研究生。研究方向:口腔颌面部组织工程骨研究。E-mail: 1370574862@qq.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:口腔颌面部组织工程骨研究。E-mail: liuzhihui1975@sina.com

PLGA 微粒,将卡铂递送至肿瘤细胞,可以达到7 d连续释放。与卡铂溶液比较,包封的卡铂在人肺癌 A549 细胞和卵巢癌 MA148 细胞中的摄取量更高。体外毒性试验表明,与卡铂溶液比较,卡铂微粒使卡铂的毒性显著降低。Jose S 等<sup>[10]</sup>的研究表明,表面经过修饰的 PLGA 微粒使卡铂的浓度明显增加,包载的卡铂可持续释放超过 48 h。Ji J 等<sup>[11]</sup>设计了一种独特的叶酸偶联壳聚糖包被的 PLGA 微粒,叶酸在微粒的表面对宫颈癌细胞有独特的配体-受体识别能力,使微粒的细胞摄取能力及靶向能力更强,从而提高了封装的卡铂的治疗效果。

与卡铂溶液比较,PLGA 制备的卡铂微粒对肿瘤的摄取量更高、靶向性更强,进而可以提高治疗效果。但是,目前的研究几乎都处于细胞实验或者初步的体内实验阶段,并且制备 PLGA 微粒的方法大多数都难以实现大规模生产。所以,今后需进一步研究出能重复的、相对稳定的制备工艺,并进行更多的体内研究。

## 2 聚己内酯(PCL)微粒

### 2.1 PCL 材料的特点

PCL 是一种人工合成的聚酯类生物高分子材料,是美国 FDA 批准的生物可降解的聚酯聚合物。PCL 的结晶性较强、降解缓慢,在体内降解过程分为两个阶段:第一阶段,分子量不断下降,但材料并不发生形变或失重;第二阶段,当分子量降低到一定量后,材料开始变形降解成碎片同时失重,最终被机体吸收和排泄,而不蓄积于体内。因此,PCL 可作为药物释放载体材料应用于体内,用于包封各种药物(亲水和疏水),其官能团还可与其他聚合物制备共聚物用于靶向药物的递送和控释。

### 2.2 PCL 微粒的制备方法

PCL 微粒的常用制备方法包括化学结合法、物理包裹法和静电作用法。其中,化学结合法是在两亲性聚合物的疏水链段引入可反应性的官能团,然后在一定条件下与药物分子发生化学反应,将药物以共价结合的方式固定在聚合物上,进而有效地控制药物的释放速度<sup>[12-13]</sup>。物理包裹法包括直接溶解法、透析法、乳化法、溶剂浇铸法、冷冻干燥法。静电作用法是利用药物与带相反电荷的聚合物通过静电作用制备微粒<sup>[14]</sup>。

### 2.3 载有卡铂的 PCL 微粒的应用

Karanam V 等<sup>[15]</sup>制备了负载卡铂的 PCL 微粒,表征纳米颗粒的尺寸、形状及体外药物释放曲线,并研究其在人神经胶质瘤 U-87MG 细胞中的体外细胞摄取和细胞毒性。结果表明,微粒粒径范围在  $(23.77 \pm 1.37) \sim (96.73 \pm 2.79)$  nm 之间;药物释放遵循两相模式,初始爆发释放,后持续释放 10 h;载有卡铂的 PCL 纳米颗粒比卡铂溶液对人神经胶质瘤 U-87MG 细胞具有更大毒性。Lee RS 等<sup>[16]</sup>研究了异丙基丙烯酰胺-嵌段-聚( $\epsilon$ -己内酯)微粒,结果表明,与卡铂溶液比较,微粒粒径包载的卡铂在 37 °C 比 25 °C 释放得更慢;生物成像显示药物在肺组织中有显著积累,在心 and 肾组织中的积累明显减少,表明载药微粒具有相对较低的毒性。Alex AT 等<sup>[17]</sup>制备了包载卡铂的 PCL 微粒,用于鼻内施用治疗神经胶

质瘤。结果表明,与卡铂溶液比较,卡铂微粒对人胶质瘤 LN-299 细胞有更大的细胞毒性,鼻内吸收效果也更佳。

PCL 作为一种理想的载体材料,实现了药物的控释和缓释,但其降解速度快、亲水性差。今后 PCL 的研究重点是通过共聚、接枝、嵌段、共混等方法引入其他的大分子,以改善 PCL 的机械强度、熔点、生物降解性能等。

## 3 明胶微粒

### 3.1 明胶材料的特点

明胶是由动物的皮、骨、韧带等含有的胶原蛋白经部分水解后得到的高分子多肽类高聚物。明胶具有水溶性好、易乳化、可食用、自然可生物降解等优点,作为药物载体材料被广泛应用。

### 3.2 明胶微粒的制备方法

明胶微粒只能从明胶材料本身制备而成,其制备方法主要有物理化学法(如喷雾干燥法、冷冻干燥法、单凝聚法、复凝聚法、乳化法等)和化学交联法(如喷雾交联、乳化交联等)。物理方法主要是通过溶剂蒸发、降低温度、超声搅拌或加入另一种聚合物等方法,使明胶析出形成微球。化学交联主要是通过喷嘴把热明胶溶液直接喷入交联剂中,形成的液滴瞬间被交联、固化成微球。

### 3.3 载有卡铂的明胶微粒的应用

Harsha S 等<sup>[18]</sup>利用喷雾干燥法制备卡铂明胶微粒,其粒径为 14.7  $\mu\text{m}$ ,负载量和产率分别为  $(72 \pm 0.4)\%$  和  $(88 \pm 0.2)\%$ ;体外释放遵循 Peppas 模型,12 h 能释放 99.3% 的卡铂,而对于卡铂溶液来说该值在 0.5 h 内即达到 92.4%;体内试验表明,卡铂微球主要分布于肺组织中,可以用于肺癌的靶向传递。Makharza S 等<sup>[19]</sup>利用非共价相互作用制备出包载卡铂的氧化石墨烯-明胶纳米颗粒,用于治疗人神经母细胞瘤。结果表明,纳米骨架在生理介质中具有高稳定性和分散性,可以增强卡铂在人神经母细胞瘤细胞中的抗瘤活性。

明胶微粒把明胶的优异性质和微粒的良好性能相互结合,充分发挥了明胶的吸附和释放功能。但喷雾法需要较高的温度,而且大部分方法制备出的微粒存在突释现象,故明胶微粒的制备方法和性能需进一步改进。

## 4 海藻酸盐/壳聚糖微粒

### 4.1 海藻酸盐/壳聚糖材料的特点

壳聚糖是一种聚阳离子天然多糖,无毒,有良好生物相容性、成膜性和广谱抗菌性,能与多糖聚阴离子形成聚电解质复合物,可用于制备微粒或微囊<sup>[20]</sup>。海藻酸钠是一种水溶性聚阴离子多糖,通过钙离子诱导可获得凝胶化的微粒<sup>[21]</sup>;可与壳聚糖通过阴阳离子的静电吸引生成聚电解质复合微粒,生成的凝胶表现出不同的亲水或疏水性,以及在不同介质环境中的膨胀或收缩能力<sup>[22]</sup>。利用这些特性,可将海藻酸盐/壳聚糖用作药物、蛋白质的载体,进行药物递送和细胞封装,从而提高药物或蛋白质成分的稳定性,并延长其持续有效的时间。

### 4.2 海藻酸盐/壳聚糖微粒的制备方法

离子凝胶法和乳化法是制备海藻酸钠/壳聚糖微粒的常用方法。其中,离子凝胶法制备条件温和,可用于



化学性质不稳定的活性物质的包载,制得微粒的粒径从几十到几百纳米不等。采用乳化法制备的载药纳米乳液,在用于包载水难溶性药物时载药量大,并且能增强药物生物利用度和药物稳定性。与离子凝胶法比较,乳化法更易实现工业化。

#### 4.3 载有卡铂的海藻酸盐/壳聚糖微粒的应用

Nanjwade BK等<sup>[23]</sup>利用离子凝胶技术制备了海藻酸钠/壳聚糖微粒,并探究其包封率、负载能力、外释放模式和靶向效率。结果表明,卡铂溶液体外释放时间为3 h,而卡铂微粒的体外释放时间达到12 h以上。将药物于胃肠道外施用于小鼠,结果表明,在肝、肺、脾等组织中,卡铂溶液存在的药物剂量比卡铂微粒的药物剂量高、毒性大。

海藻酸钠/壳聚糖微粒具有优良的物理性能。离子凝胶法和乳化法制得的载药微粒,制备过程温和,能有效地保留高分子的生物活性。对卡铂的包载也表明,海藻酸钠/壳聚糖微粒可较好地保存药物的生物活性,延长药物的体外释放时间。

#### 5 载有卡铂的其他材料微粒的制备及应用

目前开发的制备微粒的材料还有很多,如聚合物类、氨基酸类、多糖类、蛋白质类等,其中很多都被应用于卡铂的包载。Ahmed F等<sup>[24]</sup>利用乳铁蛋白和转铁蛋白制备了载有卡铂的蛋白微粒,用于治疗视网膜母细胞瘤。结果表明,与卡铂溶液比较,卡铂微粒可被视网膜母细胞瘤细胞更好地摄取。Arlt M等<sup>[25]</sup>通过碳基载体传递卡铂,结果表明其在体内14 d的持续释放可高达68%,5 μg/mL载卡铂的碳基即可与50 μg/mL的卡铂溶液对DV145细胞表现出同等诱导凋亡能力。

#### 6 结语

随着研究人员对缓释材料的不断深入研究,每种缓释材料的优越性和缺陷性也逐渐显现。如,PLGA的降解时间可通过改变丙交酯和乙交酯的比例使其从几天变到几年,可通过更复杂的表面修饰使PLGA微粒的靶向性更强<sup>[26]</sup>,到达靶器官的药物浓度更高。但PLGA的制备方法目前难以应用于大规模的生产,其重现性和稳定性还有待提高。PCL不仅可主动和被动地靶向肿瘤组织,而且能避免卡铂给药的一项重要副作用,即溶血。但PCL目前的研究均是在体外及动物体内进行,进入人体的研究相对较少。明胶材料的优点包括易乳化、水溶性、成膜、弹性和天然可生物降解,然而其微粒普遍表现出突释现象,想要制备出缓释性能更好的传递系统,需要与其他材料联合应用。海藻酸钠/壳聚糖微粒能有效地保留高分子的生物活性,作为负载各种药剂及食品抗菌剂的包埋材料在医药、食品工业和化妆品等领域中具有有良好的应用前景。但其对于卡铂的包载,受到氯离子的影响,包封率较低。综上,虽然每种缓释材料的特性不同,对卡铂的包载程度不一,但制备出的缓释微粒均比卡铂溶液具有更稳定的化学性质、更长的缓释时

间、更强的靶向作用以及更低的全身毒性。

今后应从卡铂缓释微粒载药量和包封率的进一步提高、药物释放速率及缓释时间的精确控制、缓释体系的表面改性及多种缓释体系的联合应用等方面进行深入研究。

#### 参考文献

- [1] Stroh M, Zimmer JP, Duda DG, *et al.* Quantum dots spectrally distinguish multiple species within the tumor milieu in vivo[J]. *Nat Med*, 2005, 11(6):678-682.
- [2] Kaul G, Amiji M. Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: in vitro and in vivo studies[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(6):951-961.
- [3] Menon JU, Ravikumar P, Pise A, *et al.* Polymeric nanoparticles for pulmonary protein and DNA delivery[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(6):2643-2652.
- [4] Uskokovic D, Stevanovic M. Poly(lactide-co-glycolide)-based micro and nanoparticles for the controlled drug delivery of vitamins[J]. *Curr Nanosci*, 2009, 5(1):1-14.
- [5] Wang Y, Liu P, Qiu L, *et al.* Toxicity and therapy of cisplatin-loaded EGF modified mPEG-PLGA-PLL nanoparticles for SKOV3 cancer in mice[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(16):4068-4077.
- [6] Zheng Y, Yu B, Weecharansan W, *et al.* Transferrin-conjugated lipid-coated PLGA nanoparticles for targeted delivery of aromatase inhibitor 7 $\alpha$ -APTADD to breast cancer cells[J]. *Int J Pharm*, 2010, 390(2):234-241.
- [7] Wang G, Yu B, Wu Y, *et al.* Controlled preparation and antitumor efficacy of vitamin E TPGS-functionalized PLGA nanoparticles for delivery of paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2013, 446(1/2):24-33.
- [8] Chakravarthi SS, Robinson DH. Enhanced cellular association of paclitaxel delivered in chitosan-PLGA particles[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2):111-120.
- [9] Sadhukha T, Prabha S. Encapsulation in nanoparticles improves anti-cancer efficacy of carboplatin[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(4):1029-1038.
- [10] Jose S, Juna BC, Cinu TA, *et al.* Carboplatin loaded surface modified PLGA nanoparticles: optimization, characterization, and in vivo brain targeting studies[J]. *Colloid Surface B*, 2016, doi:10.1016/j.colsurfb.2016.02.026.
- [11] Ji J, Zuo P, Wang YL. Enhanced antiproliferative effect of carboplatin in cervical cancer cells utilizing folate-grafted polymeric nanoparticles[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, doi:10.1186/s11671-015-1162-2.
- [12] Shahin M, Lavasanifar A. Novel self-associating poly(ethylene oxide)-b-poly( $\epsilon$ -caprolactone) based drug conjugates and nano-containers for paclitaxel delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2):213-222.
- [13] Hu X, Liu S, Huang Y, *et al.* Biodegradable block copolymer-doxorubicin conjugates via different linkages: preparation, characterization, and in vitro evaluation[J]. *Biomacromolecules*, 2010, 11(8):2094-2102.

# 介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂的研究进展<sup>Δ</sup>

刘 勋<sup>1,2\*</sup>, 顾艳丽<sup>2</sup>, 王 瑛<sup>3</sup>, 金星<sup>1</sup>, 任常胜<sup>1</sup>, 崔 颖<sup>2</sup>, 王慧敏<sup>1#</sup>(1. 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010000; 3. 内蒙古自治区肿瘤医院心血管内科, 呼和浩特 010000)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4885-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.35

**摘要** 目的: 为介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂提供参考。方法: “介孔分子筛”“药物载体”“缓释”“控释”“靶向”“Mesoporous molecular sieves”“Drug carrier”“Sustained release”“Controlled release”“Targeting”等为关键词, 组合查询1985年1月—2017年6月在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献, 就介孔分子筛的分类及特点、对药物体外释放行为的影响、药物体外释放动力学机制、药物体内药物动力学及生物活性等研究进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献31 052篇, 其中有效文献38篇。根据介观结构分类, 介孔分子筛主要有2D结构的MCM-41, 3D结构的MCM-48及无序、层状结构的HMS、MSU、TUD-1。MCM-41的相关研究较MCM-48、MSU及TUD-1多; HMS及介孔二氧化硅纳米粒子载药量大且可修饰性好; 介孔分子筛的孔径尺寸、修饰分子、有序度和载药方法及模型药物固有特性等因素, 均对药物体外释放行为产生影响; MCM-41及MCM-48的生物活性较好且COK-12以人为受试对象进行药理学评估时未见明显排斥反应。现有研究主要从结构修饰、嫁接、改变载药模式等方面进行缓/控释及靶向传递的研究。今后应着眼于提高模型药物多样性研究, 评价介孔分子筛的体内毒性及生物相容性, 构建修饰与掺杂型载体, 以设计出适宜用于人体的多功能、多靶向、多重刺激响应、高载药量、低毒性的新型药物传递系统。

**关键词** 介孔分子筛; 药物传递系统; 药物载体; 缓释; 控释; 靶向

- [14] Yue X, Qiao Y, Qiao N, *et al.* Amphiphilic methoxy poly (ethylene glycol) -b-poly (ε-caprolactone) -b-poly (2-dimethylaminoethyl methacrylate) cationic copolymer nanoparticles as a vector for gene and drug delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2010, 11(9): 2306-2312.
- [15] Karanam V, Marslin G, Krishnamoorthy B, *et al.* Poly (ε-caprolactone) nanoparticles of carboplatin: preparation, characterization and in vitro cytotoxicity evaluation in U-87 MG cell lines[J]. *Colloid Surface B*, 2015, 130(1): 48-52.
- [16] Lee RS, Lin CH, Aljuffali IA, *et al.* Passive targeting of thermosensitive diblock copolymer micelles to the lungs: synthesis and characterization of poly (N-isopropylacrylamide)-block-poly(ε-caprolactone)[J]. *J Nanobiotechnol*, 2015, doi: 10.1186/s12951-015-0103-7.
- [17] Alex AT, Joseph A, Shavi G, *et al.* Development and evaluation of carboplatin-loaded PCL nanoparticles for intranasal delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7): 2144-2153.
- [18] Harsha S, Al-Khars M, Al-Hassan M, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of spray-dried carboplatin microspheres: lung targeting via intravenous route[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(3): 352-360.
- [19] Makhazra S, Vittorio O, Cirillo G, *et al.* Graphene oxide-gelatin nanohybrids as functional tools for enhanced carboplatin activity in neuroblastoma cells[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(6): 2132-2143.
- [20] 李志宏, 梁国雷, 关静, 等. 1, 2-苯并异噻唑啉-3-酮-壳聚糖缓释微球的制备及其性能研究[J]. *化工新型材料*, 2015, 43(6): 77-79.
- [21] Mladenovska K, Cruaud O, Richomme P, *et al.* 5-ASA loaded chitosan-Ca-alginate microparticles: preparation and physicochemical characterization[J]. *Int J Pharm*, 2007, 345(1/2): 59-69.
- [22] 李洁, 朱红娜, 周莉莉, 等. 海藻酸盐-壳聚糖复合微/纳米凝胶研究进展[J]. *化学研究*, 2013, 24(2): 207-211.
- [23] Nanjwade BK, Singh J, Parikh KA, *et al.* Preparation and evaluation of carboplatin biodegradable polymeric nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2010, 385(1/2): 176-180.
- [24] Ahmed F, Ali MJ, Kondapi AK. Carboplatin loaded protein nanoparticles exhibit improve anti-proliferative activity in retinoblastoma cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 70(1): 572-582.
- [25] Arlt M, Haase D, Hampel S, *et al.* Delivery of carboplatin by carbon-based nanocontainers mediates increased cancer cell death[J]. *Nanotechnology*, 2010, doi: 10.1088/0957-4484/21/33/335101.
- [26] 应懿, 周世文, 汤建林, 等. 卡铂微囊的制备及其在小鼠体内的组织分布[J]. *中国药房*, 2007, 18(1): 28-30.

Δ 基金项目: 内蒙古自治区科技创新引导项目(No.1639002); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(No.YKD2015KJBW002); 内蒙古医科大学博士启动基金项目(No.bsjj1501); 内蒙古医科大学优秀教学团队计划项目(No.NYJXTD201703)

\* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型及药理学。电话: 0471-6657605。E-mail: liuxun779728828@vip.qq.com

# 通信作者: 讲师, 博士。研究方向: 中药制剂及中药新剂型。电话: 0471-6657605。E-mail: imuwahm105@163.com

(收稿日期: 2017-03-27 修回日期: 2017-07-20)  
(编辑: 余庆华)