

· 药物代谢 ·

## 螯甲肽脂质体药代动力学及肝靶向分析

汤晗霄, 赵天文, 黄宇, 盛云杰, 郑杭生, 张永生\*  
(浙江中医药大学药学院, 杭州 310053)

**[摘要]** 目的:制备含 DiR 碘化物荧光染料的长循环脂质体(DiR-SSL),采用 SD 大鼠和 BALB/c 裸鼠进行荧光成像的体内靶向性研究,利用空白 SSL 包封含 5-羧基荧光素(5-FAM)的螯甲肽(HGRFG-5-FAM, HF)制备 HGRFG-5-FAM-SSL(HFL),研究 HF 及 HFL 分别给药于大鼠的药代动力学。**方法:**采用薄膜分散法制备 DiR-SSL 及 HFL,取 2 组 SD 大鼠分别尾静脉注射 HF 及 HFL,其 HF 质量浓度及剂量一致,于不同时间点采血,利用多功能微孔板检测仪分析 HF 血药浓度,计算药代动力学参数;将 DiR-SSL 尾静脉注射于 BALB/c 裸鼠,分别于 1, 2, 5, 7, 24 h 活体成像,读取荧光强度值;取正常 SD 大鼠尾静脉注射 DiR-SSL, 24 h 后解剖心、肝、脾、肺、肾于荧光成像系统成像并读取荧光强度值,将肝组织冷冻切片进行激光共聚焦扫描。**结果:**HF 注射到 SD 大鼠体内,其半衰期( $T_{1/2}$ )仅 0.826 h,而 HFL 在相同剂量下, $T_{1/2}$ 和药时曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )分别为 HF 的 16.253, 11.899 倍;在 BALB/c 裸鼠活体成像中,荧光主要集中于肝脏位置,随着时间增加荧光强度逐渐减弱;SD 大鼠各脏器中的 DiR-SSL 荧光在肝脏中最强,注射 24 h 后 DiR-SSL 仍能在肝脏滞留。**结论:**SSL 递药系统能显著延长 HF 在 SD 大鼠体内的  $T_{1/2}$ 。SSL 递药系统具有肝靶向作用,提示该系统可作为药物载体进行肝靶向递药。

**[关键词]** 肝靶向;长循环脂质体;DiR;螯甲肽;药代动力学;5-羧基荧光素

**[中图分类号]** R969.1;R945;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0068-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090068

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1427.038.html>

**[网络出版时间]** 2017-02-14 14:27

## Pharmacokinetics and Hepatic Targeting of Trionycis Carapax Peptide Sterically Stabilized Liposomes

TANG Han-xiao, ZHAO Tian-wen, HUANG Yu, SHENG Yun-jie,  
ZHENG Hang-sheng, ZHANG Yong-sheng\*  
(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional  
Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

**[Abstract]** **Objective:** In this study, sterically stabilized liposomes (SSL) containing DiR-iodide fluorescent dye (DiR-SSL) was prepared, this liposome was performed on SD rats and BALB/c nude mice for *in vivo* targeting studies. HGRFG-5-FAM-SSL (HFL) was preparing by SSL loading Trionycis Carapax peptide containing 5-carboxylfluorescein (5-FAM) (HGRFG-5-FAM, HF), and to investigate pharmacokinetics of administration by HF and HFL in rats, respectively. **Method:** DiR-SSL and HFL were prepared by thin-film dispersion method. HF and HFL were injected into the tail vein of two groups of SD rats, respectively; the concentration and dose of HF were the same. Plasma samples were collected at different time points and analyzed by multi-function microplate detector, and pharmacokinetic parameters were calculated. DiR-SSL was injected intravenously in BALB/c nude mice, the mice were *in vivo* imaged respectively at 1, 2, 5, 7, 24 h, and

**[收稿日期]** 20161207(024)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573700);浙江省自然科学基金项目(LY16H280004)

**[第一作者]** 汤晗霄,在读硕士,从事抗肝纤维化研究,Tel:0571-86613763,E-mail:3236625163@qq.com

**[通讯作者]** \*张永生,博士,副研究员,从事抗肝纤维化研究,Tel:0571-86613763,E-mail:alex.yzhang@zcmu.edu.cn

fluorescence values were read. The normal SD rats were injected DiR-SSL intravenously, after 24 h, the heart, liver, spleen, lung and kidney were imaged in fluorescence imaging system and fluorescence values were read, frozen sections of liver tissue were taken for confocal laser scanning. **Result:** After HF being injected into rats, its  $T_{1/2}$  was only 0.826 h; at the same dose,  $T_{1/2}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of HFL were 16.253 times and 11.899 times that of HF, respectively. *In vivo* fluorescence imaging of BALB/c nude mice showed fluorescence was mainly in the liver position and weakened gradually over time. The fluorescence of DiR-SSL in the liver of SD rats among different organs was strongest, DiR-SSL remained in the liver tissue at 24 h after injection. **Conclusion:** SSL drug delivery system can significantly extend  $T_{1/2}$  of HF in SD rats, and this system has a liver targeting effect, suggesting that this system can be used as drug carriers to realize liver targeted drug delivery.

[ **Key words** ] liver targeting; sterically stabilized liposomes; DiR; Trionycis Carapax peptide; pharmacokinetics; 5-carboxylfluorescein

鳖甲为补阴类中药,亦是药食同源的保健食品,善能养阴、平肝、攻坚,用于治疗劳热骨蒸、癥瘕痞癖等。目前,已在临床使用的鳖甲煎丸、青蒿鳖甲片、复方鳖甲软肝片等中成药疗效显著<sup>[1]</sup>。鳖甲肽(氨基酸序列 H-G-R-F-G, HGRFG)为鳖甲中提取的活性肽,可抑制大鼠肝星状细胞(HSC-T6)活化<sup>[2]</sup>,对肝纤维化具有潜在的治疗作用。HGRFG 属于寡肽类物质,可避免小分子药物的毒副作用,安全性较高<sup>[3]</sup>,但肽类药物口服却易被水解,常注射使用,但体内多种蛋白酶对其的降解作用使其半衰期较短<sup>[4]</sup>,因此需要频繁给药。同时,由于 HGRFG 的理化性质,常规分析不易鉴别,本文选择 HGRFG 氨基端连接 5-羧基荧光素(5-FAM)基团的 HGRFG-5-FAM(HF)进行研究,利于荧光分光光度法检测,灵敏度较高。脂质体具低毒、可降解、生物相容性良好及可改善药物的体内分布等优势,近年来常作为递药系统实现药物的靶向递送<sup>[5-7]</sup>。脂质体作为药物载体可避免肽类药物被快速降解,尤其是空间稳定脂质体(sterically stabilized liposomes, SSL),亦称长循环脂质体。SSL 表面被聚乙二醇(PEG)修饰,可减少单核巨噬细胞系统(MPS)的清除作用,增加循环半衰期,减少给药频次<sup>[8]</sup>。此外,脂质体双分子层若嵌合 DiR 碘化物近红外染料,适合于脂质体自身的体内成像示踪<sup>[9]</sup>。故本实验制备了含 DiR 荧光染料的长循环脂质体(DiR-SSL)及包封 HF 的 HF-SSL(HFL),分为直接 HF 给药组及 HFL 给药组,考察 SSL 对 HF 在 SD 大鼠体内药物代谢动力学的影响,通过 SD 大鼠和 BALB/c 裸鼠对 DiR-SSL 进行荧光成像研究,拟初步评价 SSL 递药系统的体内分布及肝靶向效果。

## 1 材料

Mini-Extruder LF1 型脂质体挤出仪(加拿大

Avestin 公司), Zetasizer Nano ZS90 型纳米粒度分析仪(英国 Malvern 公司), IVIS Lumina LT 型小动物成像系统(美国 Caliper 公司), FV1000 型激光扫描共聚焦显微镜(日本 Olympus 公司), CM1950 型冰冻切片仪(德国 Leica 公司), Varioskan™ Flash 型多功能微孔板检测仪(美国 Thermo Fisher 公司)。

蛋黄卵磷脂 PC-98T, 胆固醇和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000)(上海艾韦特医药科技有限公司,批号分别为 AL14015, B40333, B50845); 磷酸盐缓冲液(PBS, 杭州吉诺生物医药技术有限公司,批号 16030106), 鳖甲肽-5-羧基荧光素[HF, 吉尔生化(上海)有限公司,批号 P160704-CQ516315], 1, 1'-dioctadecyl-3, 3', 3'-tetramethylindotricarbocyanine iodide (DiR, 美国 Sigma 公司,批号 071M1271V)。

清洁级雄性 SD 大鼠, 10 周, 体重 360 ~ 390 g; SPF 级雄性 BALB/c 裸鼠, 4 周, 体重(20 ± 2) g; 均由浙江中医药大学实验动物中心提供, SD 大鼠许可证号 SYXK(浙)2013-0184, BALB/c 裸鼠合格证号 SCXK(浙)2013-0058。经浙江中医药大学实验动物伦理委员会批准进行动物实验。

## 2 方法与结果

### 2.1 HF 在大鼠血浆中的定量分析

**2.1.1 标准曲线的制备** 精确称取 HF 样品约 10 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加 PBS 稀释至刻度, 配制 1 g·L<sup>-1</sup> 的 HF 贮备液, 于 4 °C 条件下保存。准备若干只 SD 大鼠, 自由摄食和饮水, 适应饲养环境 7 d, 用 10% 水合氯醛麻醉后心脏采血, 将血样置于离心管中, 用高浓度肝素(1:100, 下同)抗凝, 于 4 °C, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液, 得空白血浆, 置于离心管中可立即使用。用空白血浆稀释 HF 贮备液, 得质量浓度为 0.1, 0.2, 1, 2, 4,

10 mg·L<sup>-1</sup> 的 HF 系列溶液。按 100 μL/孔吸取 HF 系列溶液至微孔板中,于激发光 492 nm,发射光 518 nm 条件下测定荧光强度。以待测样品中 HF 质量浓度为横坐标,测定的荧光强度(扣除空白血浆的荧光强度)为纵坐标,得回归方程  $Y = 193.8X - 14.918$  ( $r = 0.9985$ ),提示 HF 溶液质量浓度在 0.1 ~ 10 mg·L<sup>-1</sup> 时与荧光强度呈良好线性关系。

**2.1.2 精密度试验** 配制低、中、高质量浓度(质量浓度分别为 0.2, 4, 8 mg·L<sup>-1</sup>) 的 HF 血浆样品,按 2.1.1 项下方法操作,分别于 1 d 内进行测定 6 次,结果荧光强度的 RSD 分别为 1.7%, 1.5%, 1.0%, 表明仪器精密度良好。

**2.2 DiR-SSL 和 HFL 的制备及表征** 采用薄膜分散法制备。精密称取卵磷脂,胆固醇,DSPE-PEG2000 和 DiR 适量(四者的摩尔比 100 : 50 : 4 : 0.5),置于茄形瓶中,加入适量三氯甲烷,振荡,40 °C 减压旋转蒸干三氯甲烷。将 PBS 作为水化液加入茄形瓶中,旋涡振荡后形成脂质体混悬液,于 60 °C 孵育 30 min。采用 Mini-Extruder LF1 型脂质体挤出仪通过 50 nm 聚碳酸酯膜 15 次,得 DiR-SSL。将水化液替换为 5 g·L<sup>-1</sup> HF 溶液,脂质体处方中除去 DiR,原料比例同上,按上述方法制备,得 HFL。将 DiR-SSL 稀释一定倍数后,粒径约 100 nm,多分散系数(PDI) 0.091,数值较小,提示脂质体均一性较好。

**2.3 药代动力学研究** 取 SD 大鼠 6 只,在适应环境 7 d 后进行试验,给药前禁食 12 h,自由饮水,分别经尾静脉注射 HF(剂量 5 mg·kg<sup>-1</sup>),给药体积设定

1 mL·kg<sup>-1</sup>。分别于给药后 5, 15 min 和 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 h 眼眶静脉丛取血 0.5 mL。将血样置于离心管中,用肝素抗凝,于 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清,按 2.1.1 项下条件测定荧光强度。另取 SD 大鼠 6 只,按上述条件尾静脉注射 2.2 项下制备好的 HFL(剂量按 HF 计, 5 mg·kg<sup>-1</sup>),给药体积 1 mL·kg<sup>-1</sup>,分别于给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h 眼眶静脉丛取血 0.5 mL,按 2.1.1 项下条件测定荧光强度。计算血浆中 HF 质量浓度,绘制 HF 及 HFL 给药组血浆 HF 质量浓度-时间曲线,采用 DAS 2.0 软件分析,计算药代动力学统计矩参数,见图 1 和表 1。结果发现 HFL 的半衰期( $T_{1/2}$ )及药时曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )分别为 HF 的 16.253, 11.899 倍,平均滞留时间(MRT)显著延长;但 HFL 的血浆清除率(CL)仅为 HF 的 8.388%,提示 SSL 可显著延缓 HF 在大鼠体内的清除率,延长循环半衰期。

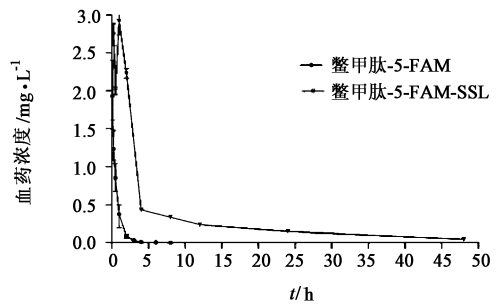


图 1 HF 及 HFL 给药后血浆中 HF 质量浓度-时间曲线( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
Fig. 1 Plasma concentration-time curves of HF after administration of HF and HFL ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 1 HF 及 HFL 给药于 SD 大鼠后 HF 的药代动力学参数( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

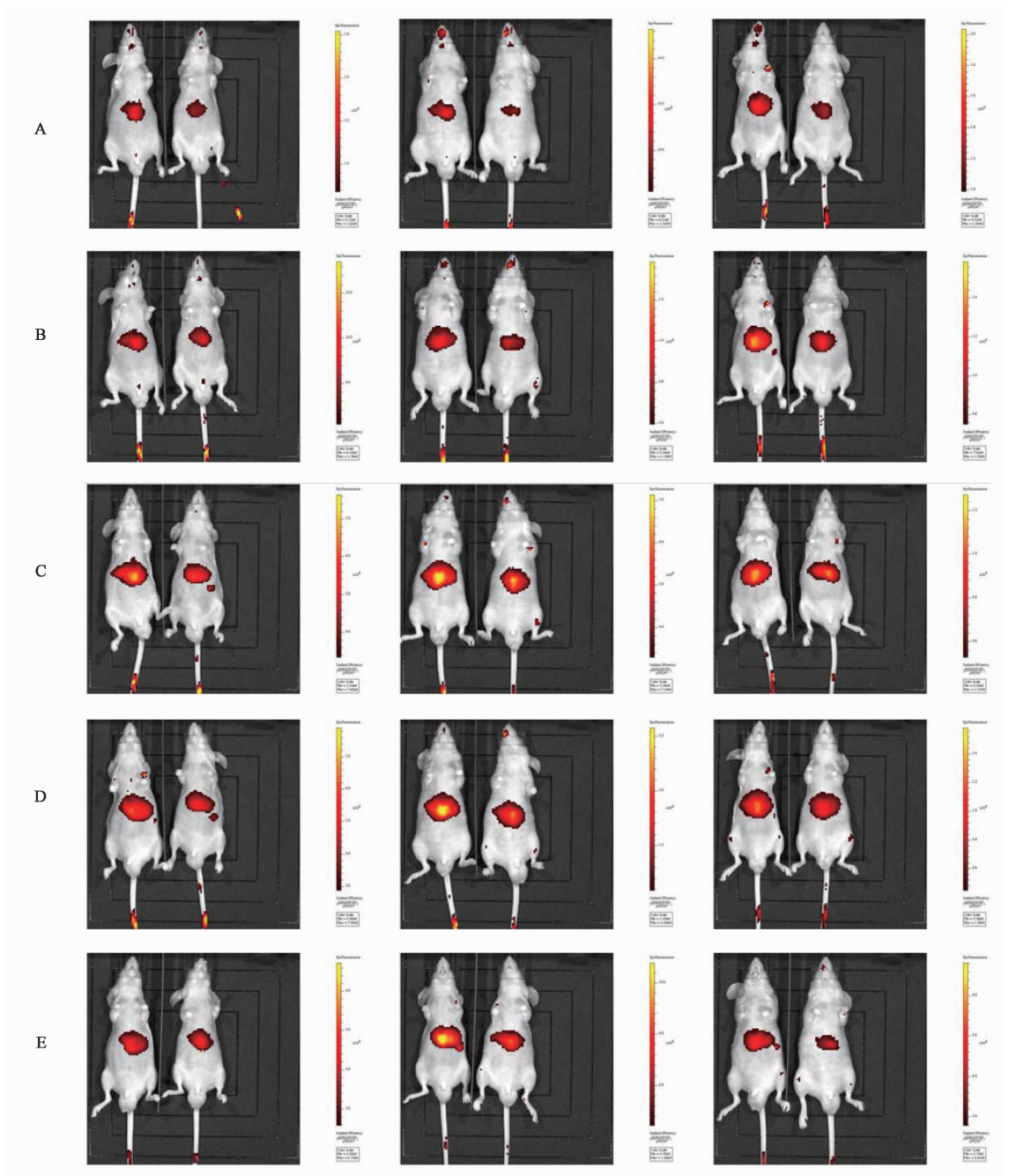
Table 1 Pharmacokinetic parameters of HF after administration of HF and HFL in SD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	$AUC_{0-t}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	$AUC_{0-\infty}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	$MRT_{0-t}/\text{h}$	$MRT_{0-\infty}/\text{h}$	$T_{1/2}/\text{h}$
HF	1.324 ± 0.122	1.324 ± 0.122	0.668 ± 0.038	0.683 ± 0.041	0.826 ± 0.22
HFL	14.954 ± 0.981 <sup>1)</sup>	15.754 ± 1.066 <sup>1)</sup>	9.143 ± 0.548 <sup>1)</sup>	12.363 ± 0.997 <sup>1)</sup>	13.425 ± 1.597 <sup>1)</sup>
组别	$CL/\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	$V_d/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	$C_{\text{max}}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$R^2$	
HF	3.803 ± 0.361	4.529 ± 1.229	1.933 ± 0.28	0.997 ± 0.005	
HFL	0.319 ± 0.022 <sup>1)</sup>	6.162 ± 0.779 <sup>2)</sup>	2.931 ± 0.432 <sup>1)</sup>	0.956 ± 0.004	

注:与 HF 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.4 活体荧光成像** 取 DiR-SSL 适量,用 PBS 适当稀释,以相同剂量按体重计算后尾静脉注射于正常 BALB/c 裸鼠,拍摄前及拍摄时用异氟烷麻醉,分别于注射后 1, 2, 5, 7, 24 h 置于活体成像仪(仰卧位),选择 DiR 激发光拍摄,拍摄结果去背景后进行荧光定量,见图 2, 3。结果发现裸鼠活体成像时,调整比

色刻度尺后荧光主要集中在肝脏解剖位置,荧光强度随着时间的延长而逐渐减小,注射后 24 h 肝脏区域荧光仍较强,可能由于粒径在 100 nm 左右的脂质体穿过肝窦内皮细胞(LSEC)窗孔而储留在肝脏,提示制备的 SSL 递药系统在裸鼠体内可能具有粒径控制的被动肝靶向性。



A. 1 h; B. 2 h; C. 5 h; D. 7 h; E. 24 h

图 2 DiR-SSL 对 BALB/c 裸鼠活体成像的影响

Fig. 2 Effect of DiR-SSL on BALB/c nude mice *in vivo* imaging

**2.5 DiR-SSL 在 SD 大鼠体内的分布** 取正常 SD 大鼠 5 只,以相同剂量按体重尾静脉注射 DiR-SSL。于注射 24 h 后将大鼠脱颈处死,取心、肝、脾、肺及肾,纱布拭净,按顺序排列在平皿中,置于成像仪内,选择 DiR 激发光拍摄,拍摄结果去背景后进行荧光定量,见图 4,5。此外,肝脏拍摄完成后立即进行冷冻切片,切片厚度 8  $\mu\text{m}$ ,置于激光共聚焦显微镜拍摄,见图 6。

由图 4 可知,DiR-SSL 尾静脉注射于大鼠 24 h

后在肝脏内仍有储留;脾脏的荧光强度较高,可能是由于脾脏具有不连续内皮结构及 MPS 系统,使得脂质体蓄积。由图 5 可知,肝脏的荧光强度显著高于其他脏器。图 6 结果表明 DiR-SSL 注射 24 h 后仍在肝组织中广泛分布,可能由于脂质体外具有 PEG 链而延长了其  $T_{1/2}$ ,同时 SSL 也许可以穿过肝窦内皮细胞的窗孔储留于肝窦隙。

### 3 讨论

脂质体作为递药系统,其磷脂成分不易被酶促

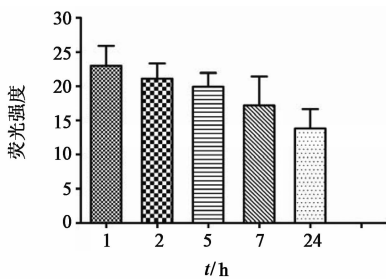
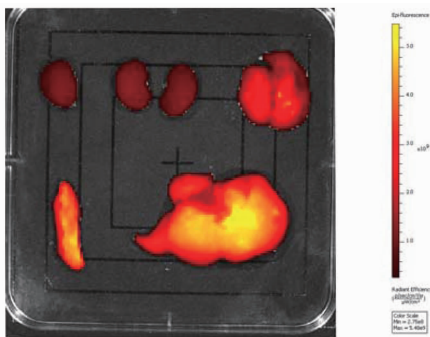


图 3 BALB/c 裸鼠活体成像的荧光强度 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 3 Fluorescence intensities of BALB/c nude mice *in vivo* imaging



从左至右, 从上至下排列依次为心、肾、肺、脾及肝

图 4 DiR-SSL 在 SD 大鼠体内的分布情况

Fig. 4 *In vivo* distribution of DiR-SSL in SD rats

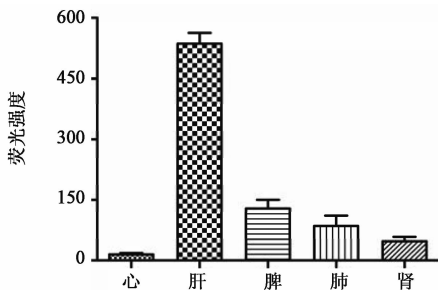


图 5 DiR-SSL 在 SD 大鼠体内分布的荧光强度 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Fig. 5 Fluorescence intensities of *in vivo* distribution of DiR-SSL in SD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

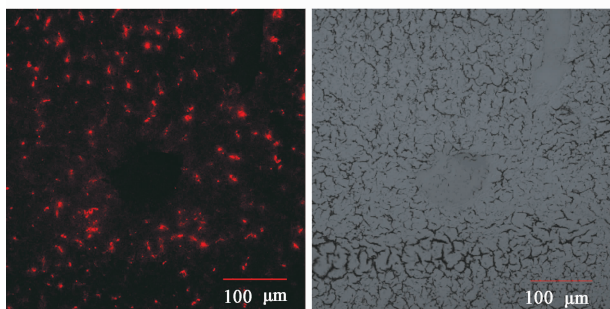


图 6 大鼠肝组织 DiR-SSL 激光共聚焦扫描 ( $\times 200$ )

Fig. 6 Confocal laser scanning of DiR-SSL in liver tissue of rats ( $\times 200$ )

降解, 以此用于在循环中保护包载的药物<sup>[10]</sup>, 从而达到增强药物稳定性、提高药效的效果。目前, 已知 SSL 表面的 PEG 构象云能阻碍 MPS 的清除作用<sup>[11]</sup>, 延长循环  $T_{1/2}$ , 并且 PEG 链一端可修饰各种特异性配基, 如抗体、肽类、糖类等。因此, 近年来 SSL 被广泛应用于脂质体处方设计, 同时配基作为靶头用以主动靶向特定组织或细胞, 而脂质体粒径大小可控制其被动靶向于靶器官、肿瘤或炎性部位。

研究显示巨噬细胞一般摄取 1 ~ 6  $\mu\text{m}$  的粒子, 粒径 100 ~ 200 nm 的脂质体本身不易被巨噬细胞摄取而主要存在于血液循环中, 而 LSEC 窗孔约 50 ~ 150 nm<sup>[12]</sup>, 足够小的脂质体可渗透进入 Disse 腔而储留于肝脏。由此, 较小的 SSL 可相对减少枯否细胞的吞噬而增加与其他肝脏实质或非实质细胞结合的机会, 而某些肝脏疾病与特定的细胞类型密切相关, 如肝星状细胞与肝纤维化<sup>[13]</sup>等。根据粒径分布结果, 本文制备的脂质体平均粒径约 100 nm, 分布范围较窄, 适合于在肝脏储留, 而表面的 PEG2000 链使脂质体具有长循环性, 可延长循环  $T_{1/2}$ 。

HGRFG 为水溶性寡肽类药物, 口服经胃肠道会被其中的酶类降解, 静脉注射可能更为可取。鉴于肽类在血液成分中辨识度低, HGRFG 连接 5-FAM 荧光基团后利于荧光分光光度法进行检测分析。然而, 5-FAM 的标记可能改变 HGRFG 的理化性质, 如增加药物脂溶性等, 而肽类的脂化可能使药物代谢稳定性提高, 增加膜的渗透性及生物利用度, 或许将改变肽类的药代动力学和药效学特性<sup>[14]</sup>, 而本文主要侧重于脂质体包载药物后对药物代谢动力学方面的影响。结果发现直接尾静脉注射 HF 于 SD 大鼠后, 其  $T_{1/2}$  仅 0.826 h, 而相比于 HF 直接给药, HFL 的 AUC, MRT 和  $T_{1/2}$  等参数均显著增加, 可能是由于脂质体避免了血液中调理素、酶等因素对药物的降解, 提高了 HF 在体内的稳定性, 降低了 CL, 提高了药物有效作用时间。

此外, SSL 双分子层中嵌合脂溶性近红外染料 DiR 碘化物, 该染料淬灭常数高, 能穿透深层组织。BALB/c 裸鼠荧光成像结果显示, 荧光主要集中在肝脏解剖区域, 荧光强度随时间递减。而 SD 大鼠的 DiR-SSL 体内分布及肝组织激光共聚焦结果表明, 肝脏 DiR-SSL 荧光强度显著高于其他脏器, 且 24 h 后肝组织内脂质体仍广泛储留。说明本文制备的 SSL 递药系统可较好地 在肝脏富集而可能发挥局部生物学效应, 可为药物肝靶向递送提供参考依据。然而, PEG 修饰的脂质体包载药物长期使用是

否会刺激免疫系统,或者蓄积在肝脏引起不必要的副作用仍待进一步研究考察。

[参考文献]

- [ 1 ] 吴军伟. 复方鳖甲软肝片与慢肝解郁胶囊治疗肝炎后肝硬化的临床评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 327-329.
- [ 2 ] TANG Y P, HU C L. Synthesis of an active peptide from Carapax Trionycis and its inhibitory effect on the proliferation of hepatic stellate cells[J]. J Chin Pharm Sci, 2012, 21(2): 132-135.
- [ 3 ] Craik D J, Fairlie D P, Liras S, et al. The future of peptide-based drugs[J]. Chem Biol Drug Des, 2013, 81(1): 136-147.
- [ 4 ] 姚金凤, 张瑞锋, 苏春梅, 等. 几种新型合成肽的体外稳定性和酶降解机制研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(20): 2453-2458.
- [ 5 ] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: classification, preparation, and applications [J]. Nanoscale Res Lett, 2012, 8(1): 1-9.
- [ 6 ] CHANG H I, Yeh M K. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy [J]. Int J Nanomed, 2012, doi: 10. 2147/IJN. S26766.
- [ 7 ] Maherani B, Arabtehrany E, Mozafari M R, et al. Liposomes; a review of manufacturing techniques and targeting strategies [J]. Curr Nanosci, 2011, 7(3): 436-452.
- [ 8 ] Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2013, 65(1): 36-48.
- [ 9 ] 涂柳晓, 徐月红, 汤晨懿, 等. RGD 环肽介导的靶向脂质体体内药动学及荷瘤动物活体成像研究[J]. 药理学学报, 2012, 47(5): 646-651.
- [ 10 ] Dua J S, Rana A C, Bhandari A K. Liposome: methods of preparation and applications [J]. Int J Clin Pharmacol Res, 2012, 3(2): 14-20.
- [ 11 ] Steichen S D, Caldorera-Moore M, Peppas N A. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics [J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 48(3): 416-427.
- [ 12 ] Rabanel J M, Aoun V, Elkin I, et al. Drug-loaded nanocarriers: passive targeting and crossing of biological barriers [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(19): 3070-3102.
- [ 13 ] Puche J E, Saiman Y, Friedman S L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis [J]. Compr Physiol, 2013, 3(4): 1728-1734.
- [ 14 ] ZHANG L, Bulaj G. Converting peptides into drug leads by lipidation [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(11): 1602-1618.

[责任编辑 刘德文]