

聚合物载体在纳米制剂中的应用

崔兵兵¹, 程丽芳², 闫雪生^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

[摘要] 聚合物纳米制剂是一种新型药物制剂,其体积小,易穿过组织间隙被细胞吸收,在药物输送方面具有多方面的优越性,已成为医药领域重要研究方向之一。作者从聚合物材料应用分类、聚合物载体的制备方法整理其在纳米制剂中的研究状况,以为医药领域中更多聚合物载体材料的应用研究提供参考。

[关键词] 聚合物; 载体; 纳米; 应用

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0245-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014080245

Application of Polymer Carrier into Nano Preparation

CUI Bing-bing¹, CHENG Li-fang², YAN Xue-sheng^{2*}

(1. Traditional Chinese Medicine of Shandong University, Ji'nan 250355, China;
2. Shandong Research Academy of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] Polymer nanocomposites is a new type of pharmaceutical preparations, its small size, easy through the gap to be absorbed by the cells, and it has many advantages in terms of drug delivery, which has become one of important research direction in the field of medicine. This article from the application classification and preparation methods of polymer carrier summarised the research situation, to provide the reference for the more application research of polymer carrier material in the medical field.

[Key words] polymer; carrier; nanometer; applications

聚合物纳米制剂是指利用纳米技术将天然或合成的高分子材料作为载体,与药物一起制成粒径为纳米级别的药物输送系统。自 20 世纪 70 年代, Narty 等人提出将纳米粒(nanoparticles, NP)作为药物载体后,纳米制剂开始在药剂学领域得到广泛地研究与应用,其种类主要包括纳米粒(纳米球、纳米囊)、纳米脂质体、固体脂质体纳米粒、纳米胶束等^[1]。载体材料的性质是纳米制剂成功的关键之一,理想的载体材料应具有较高的载药量、包封率,

具有适当稳定的粒型与粒径,制备和纯化工艺方法简单、便于大工业生产,具有较长的体内循环时间以及可生物降解、无毒或毒性较低等特点。近年来,聚合物的药物载体系统因具有载药范围广,结构稳定及良好的组织渗透性,体内滞留时间长,并能使药物有效地到达靶器官等特点,成为药剂学领域的重要研究热点。

1 聚合物材料的应用分类

1.1 以聚合物为载体修饰材料 脂质体作为一种新型的纳米药物传递系统,直接作用于靶器官,使药物毒性减小、药效增强等诸多优点,正越来越引起人们的重视,传统的磷脂、胆固醇所制备出的未加修饰的脂质体在体内多被网状内皮系统吞噬,在血液循环中滞留时间较短,稳定性不高以及药效不持久等缺点,近年来,采用聚合物载体材料修饰脂质体,通过增加脂质双分子膜的亲水性,在提高其靶向性、稳定性、延长体内循环时间等方面取得了一定的进展。邹永华

[收稿日期] 20130521(008)

[基金项目] 国家重大新药创制专项(2010ZX09401);山东省科技攻关项目(2011GSF11902)

[第一作者] 崔兵兵, 硕士, Tel: 18765828257, E-mail: Cuibingbing2011@163.com

[通讯作者] * 闫雪生, 硕士, 研究员, 从事中药新制剂及新技术的研究, Tel: 0531-82948006, E-mail: temyxs@126.com

等^[2]采用亲水性聚合物二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 修饰固体脂质纳米粒,并进行体内质量评价,结果发现,与未经聚合物修饰的脂质纳米粒相比,聚合物修饰后药物在体内有效浓度持续时间明显延长。唐勇等^[3]研究紫杉醇聚乙二醇(PEG)表面修饰纳米脂质体(PAC-LS)的体外及体内抗肿瘤作用,通过对该剂型的药动实验,结果证实其达到了长循环被动靶向的效果。张自强等^[4]采用甲氧基聚乙二醇磷脂酰乙醇胺(mPEG-DSPE)修饰紫杉醇脂质体,结果发现经 mPEG-DSPE 修饰的紫杉醇脂质体具有显著的长循环特性,在体内的利用度也明显提高。

1.2 以聚合物为载体材料

1.2.1 聚乳酸

聚乳酸(polylactic acid, PLA)是经 FDA 批准的可用作药物辅料使用的生物相容性和降解性优良的高分子材料。它在人体内可生物降解为乳酸并最终转化成 CO₂ 和 H₂O 排出体外,在体内无残留,对人体毒副作用小,被广泛用作纳米粒的理想载体材料^[5]。丁小力等^[6]采用改良的自乳化二元溶剂扩散法制备载异烟肼和利福平聚乳酸纳米粒,结果显示纳米粒表面完整光滑,无明显粘连现象,纳米粒平均粒径 80.4 nm,粒径均匀度好,且具有一定的载药量和包封率,体外释药过程也较平稳,无明显突释现象。尚小广等^[7]制备大黄酸聚乳酸纳米粒,并考察其在大鼠体内的药动学特征,结果显示纳米粒外观呈圆形或类圆形,平均粒径为(134.37 ± 3.61)nm。药动学结果显示,纳米粒可以促进大黄酸的吸收,减缓大黄酸的消除速率,增加血药浓度,延长其在血液中的循环时间,显著改善大黄酸的药动学行为参数,提高了大黄酸的生物利用度。

1.2.2 壳聚糖

壳聚糖是甲壳素脱乙酰基后的产物,为天然多糖中为数不多的带阳离子的、能被生物降解的、分布十分广泛的高分子聚合物。张守强等^[8]探讨茶碱壳聚糖缓释微球吸入对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液、细胞因子及肺组织病理改变的影响。实验结果表明,茶碱壳聚糖缓释微球可以降低气道局部炎症、调整气道平滑肌功能失调的作用,具有减少气道局部刺激、靶向给药以及缓释给药等特征。张光宇等^[9]采用乳化-交联固化法制备阿苯达唑-壳聚糖微球(ABZ-CS-MS),并考察其载药量、包封率、表面形态及结果特性,以及微球在不同介质中的体外释放特性。结果发现,微球形态圆整、粒径分布均匀、平均粒径为(153 ± 7)μm,并且具有较好的载药量和包封率,缓释作用明显。另外,通过控制微球粒径和释药速率制备栓塞微球,可以使药物有较

好的靶向释放作用。

1.2.3 氰基丙烯酸正丁酯

氰基丙烯酸烷酯(alkylcyanoacrylate, PACA)是 1955 年美国 Eastman 公司合成的一类医用黏合剂,由于它可生物降解及其在外科临床应用中的安全性而成为良好纳米材料。近年来研究较多的是聚氰基丙烯酸正丁酯(polybutylcyanoacrylate, PBCA)类,由于其降解产物为水溶性的聚氰基丙烯,可随尿液直接排出,对人体基本无毒副作用^[10],因此被广泛用于纳米载体材料的研究。吴柱等^[11]利用界面聚合法制备云芝糖肽聚氰基丙烯酸正丁酯纳米囊,通过优化工艺,制得的纳米粒外观圆整,粒径分布均匀,平均粒径为 268.5 nm,包封率达 83.7%。葛亮等^[12]制备了氧化苦参碱聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒,并通过小鼠尾静脉注射观察其在血液和肝脏中的分布情况。实验结果表明,该纳米粒的包封率和载药量均较高,平均粒径为(123 ± 86)nm,动物实验证明,该纳米粒在血液中可以起到一定的缓释作用,同时具有肝靶向性,局部药物浓度得到提高。王旭生等^[13]研究阿米替林聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒(AMI-PBCA-NP)对卒中后抑郁(PSD)大鼠的治疗作用,研究表明 AMI-PBCA-NP 具有抗抑郁效果,并且 AMI-PBCA-NP 疗效显著优于阿米替林和舍曲林,实验推测原因除了与 AMI-PB-CA-NP 的脑靶向性有关外,也可能与 AMI-PBCA-NP 作用递质较多、改善递质平衡时间相对较快有关。肖娴等^[14]制备了紫杉醇聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒(PTX-PBCA-NPs),并评价了氰基丙烯酸正丁酯原料的安全性和该纳米粒的细胞毒性。另外,PTX 具有严重的毒副作用,将其包裹于 PBCA-NP 载体中,可以降低其毒副作用,空白 PBCA-NPs 在一定浓度范围内安全性高,基本无毒,对卵巢癌肿瘤细胞有一定的杀伤能力。

1.3 以聚合物胶束为载体

聚合物胶束系指一类由两性嵌段共聚物组成的胶束^[15]。近年来聚合物胶束作为一种有效的药物载体受到广泛的研究,聚合物胶束的亲水性外壳能有效防止微粒聚集,增加难溶性药物溶解度,减少与免疫球蛋白作用,从而保护胶束不被网状内皮系统(RES)识别并清除。同时,聚合物形成的胶束在体内稳定性较好,可以延长药物在体内的循环时间,且聚合物的粒径较小,通常为 10 ~ 100 nm,这些都有助于其利用病变组织血管具有高渗透性和高滞留性(enhanced permeability and retention, EPR)效应,靶向到达目标部位,有效提高药物的生物利用度。

1.3.1 两亲嵌段聚合物胶束 两亲嵌段聚合物是由亲水链段和疏水链段组成的二嵌段(AB)或三嵌段(BAB)两亲性聚合物,其亲水链与疏水链的溶解性存在极大差异,当两亲性聚合物在水中的浓度高于临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)和临界胶束温度(critical micelle temperature, CMT)时,聚合物可以自动聚集成纳米聚集体,又称为自聚集型聚合物胶束^[16]。目前,最常用的亲水链段材料主要有聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)和聚甲基丙烯酸酯氧乙基磷酰胆碱(PMPC)等,疏水链段材料则一般为聚氧丙烯、聚苯乙烯、聚酯和聚氨基酸类成分。黄燕玉等^[17]以丁二酸酐为连接臂,将不同相对分子质量的聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(MPEG-PLA)分别连接到*N*-(2-氨基乙基)胺基- β -环糊精上,制备得到4个未见文献报道的不同相对分子质量的两亲性聚乙二醇单甲醚-聚乳酸- β -环糊精(MPEG-PLA- β -CD),通过对载药胶束的包封率、载药量、粒径及多分散指数的比较,发现MPEG 2K-PLA 6.6K- β -CD具有较小的CMC、较高的包封率和载药能力,有希望成为良好的药物载体材料。霍美蓉等^[18]以天然可生物降解的壳聚糖为原料,通过在壳聚糖6位羟基上引入羧甲基,在2位氨基上引入疏水烷基链,制得*N*-辛基-*O*,*N*-羧甲基壳聚糖(OCC)两亲性衍生物,并以难溶性抗肿瘤药物紫杉醇(paclitaxel, PTX)作为模型药物考察OCC胶束的增溶能力,结果表明OCC对PTX显示了优越的增溶能力、较高的载药量和包封率,并远远高于国内外报道的最高水平,说明OCC是优良难溶性药物的增溶载体材料,应用前景广阔。张灿等^[19]以壳聚糖为原料,将长链烷基辛基作为疏水链引入到壳聚糖的2-NH₂上,将亲水无毒可生物相容的PEG接枝到壳聚糖剩余的2-NH₂,制备得到两亲性*N*-辛基-*N*-PEG化壳聚糖衍生物,对其进行物理性质分析,结果显示壳聚糖经改性后,在水中的溶解性增强,并且可以自发形成胶束,有望作为增溶难溶性药物的聚合物胶束载体材料。

1.3.2 单分子聚合物胶束 单分子胶束是指由单一的聚合物分子,通过共价键和两亲链链接组合而成。其可能会聚集形成多分子,或以单分子胶束形式存在,而且由于其结构和组成的不同,最终可能具有星状^[20]或树枝状结构^[21]。目前应用较多的为树枝状结构高聚物,其与普通高分子聚合物不同,具有低黏度、高溶解及可混合性、高反应性等特性,并且其体积和形状可在多步重复合成时加以控制,因此

可设计合成出一个以树枝状为核心,内部树枝状单元及表面功能团组成的具有空间三维结构的半球形或球形大分子树状聚合物胶束。药物既可以被包封在树枝状聚合物骨架内部的空腔,也可以化学偶联在树枝状聚合物表面的官能团上。同时,靶向配基也可连接在表面官能团上,实现靶向治疗^[22]。姚文军等^[23]制备树枝状聚合物聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)葛根素复合物,并研究其在大鼠肠段的吸收情况。PAMAM葛根素复合物的表征实验表明,PAMAM中空开放结构、内部酰胺以及表面氨基多功能基团能够与葛根素药物分子的羟基功能基团通过氢键作用形成复合物,从而增加葛根素药物的溶解度。同时,肠吸收实验结果表明PAMAM能有效促进葛根素的大鼠小肠吸收。王雪等^[24]探讨聚酰胺-胺型树状聚合物(PAMAM)介导基因转染的可行性,实验中利用绿色荧光蛋白基因EGFP模拟治疗性药物,以PAMAM为基因载体,使用加热的方法降解PAMAM自身,增加了转染的灵活性,使之与DNA的结合更紧密,在释放DNA时更易于膨胀,转染效率明显提高。结果证明PAMAM纳米载体可安全有效地介导基因转染,是一种理想的基因载体,但其转染效率还有待于进一步的优化。

1.3.3 pH敏感型胶束 近年来,具有肿瘤细胞靶向功能胶束的研究开始兴起,其中尤以pH敏感型胶束的研究最为热门。有文献报道^[25-26]大多数实体瘤的pH(<6.5)都低于周围正常组织(pH 7.4),而细胞内涵体和溶酶体的pH 5.0~6.0,利用这两种pH梯度变化可设计pH敏感的释药系统。刘佳等^[27]对pH敏感型*N*-辛基-*N'*-(2-羧基环己甲酰基)-壳聚糖紫杉醇胶束的体内药动学、组织分布和抗肿瘤药效学进行研究,大鼠药动学说明胶束进入体内后会快速地从血液向各组织分布。小鼠组织分布研究表明胶束在肝、脾、肺分布减少,说明网状内皮系统对胶束粒子的吞噬减弱,同时,胶束制剂的抗肿瘤药效有所提高,可能与胶束制剂的EPR效应有关。陈卫等^[28]以薄膜分散法制备了载阿霉素的pH敏感型聚合物胶束,该胶束在pH 7.4时的粒径约为20 nm,实验显示,pH敏感胶束在pH 7.4时进入细胞较少,而pH 6.8时进入细胞增多,在pH 6.8时肿瘤细胞摄取量显著大于pH 7.4,说明该胶束具有pH敏感性,实现了在周围组织和体液中药物吸收减少,而在肿瘤pH条件下介导胶束进入肿瘤细胞。因此,pH敏感胶束是一种有前景的肿瘤靶向给药系统。

1.3.4 疏水改性多糖聚合物胶束 疏水改性多糖聚合物是指在多糖的亲水骨架中引入疏水基团, 从而使其具有两亲性。在水性介质中可通过分子间或分子内的疏水相互作用力自组装形成具有壳-核结构的聚合物胶束。疏水改性的核可以作为疏水性小分子药物、基因、多肽及蛋白质等的储存器, 具有提高药物稳定性、增加药物的溶解性、降低药物毒性等作用, 并能通过化学修饰实现主动靶向, 且其特有的扩大的渗透贮存效应 EPR 效应, 能够有效减少网状内皮系统的清除^[29]。Chae 等^[30]合成了脱氧胆酸-壳聚糖聚合物胶束, 在水中能自聚集成 200 ~ 240 nm 的纳米粒, 作为基因药物的载体, 即使在血清存在下, 该纳米粒也表现出较高的基因转染效率。王宏丽等^[31]通过对亲水性较强的海藻酸钠进行不同程度的疏水性改进, 制备包埋疏水性小分子药物布洛芬的缓释制剂。体外模拟实验结果发现, 在海藻酸钠疏水改性后, 对药物的包封率显著提高, 且具有较好的缓释作用。余杰等^[32]对果胶进行疏水化改性, 并将其与壳聚糖形成水凝胶, 用于硝苯地平缓释作用研究。结果发现制得的疏水果胶水溶性均降低, 且缓释片呈缓慢释放趋势。杨文智等^[33]通过对普鲁兰多糖进行不同程度的疏水改性, 研究其在水中的自组装性质。结果表明改性后的材料在水溶液中能够自组装成纳米粒, 并有望成为疏水性药物载体。刘艳华等^[34-35]制备叶酸(FA)接枝透明质酸(HA)-十八烷基(FA-HA-C₁₈)聚合物胶束, 实验以 HA 作为多糖主链, 经 C₁₈疏水链疏水化修饰, 进一步接枝叶酸配体, 合成叶酸受体靶向的 FA-HA-C₁₈ 聚合物, 结果表明该聚合物胶束可作为难溶性药物紫杉醇优良的纳米载体材料, 且对肿瘤细胞表现出良好的靶向能力。

2 聚合物载药纳米粒的制备方法

纳米粒制备的方法可分为物理法(物理粉碎法, 真空干燥法)和化学法(微乳液法, 溶胶凝胶法, 沉淀法等), 也可按纳米粒形成机制的不同分成单体聚合法和聚合物分散法。

2.1 单体聚合法 单体聚合是指通过单体聚合反应制备, 将单体引入连续相中, 形成反相微乳或分散在聚合物的非溶媒中, 在一定条件下发生成核和成长两步聚合反应。该方法通常需要加入表面活性剂来增强稳定性, 常选用的稳定剂为右旋糖苷、泊洛沙姆、聚醚、聚山梨醇酯等。同时, 聚合物粒子的尺寸、相对分子质量与稳定剂表面活性剂的浓度和类型、pH 等有直接关系。

2.2 聚合物分散法 采用此类方法制备聚合物载

体又可分为合成的聚合物和天然的高分子聚合物(如蛋白质、脂质等)^[36]。而天然的高分子聚合物多需使用大量的机溶媒、油以及毒性化学交联剂等, 限制了该类聚合物的开发与应用, 于是人们将热点转移到合成聚合物载体材料的研究中, 制备方法^[37]主要包括溶剂蒸发法(乳化蒸发法和复乳化蒸发法)、乳化溶剂扩散法、盐析法、超临界流体技术和自组装法。

3 结语

聚合物作为新型的纳米载体材料在医药学领域已取得一定的研究进展, 聚合物纳米粒子粒径小、体内循环时间长, 具有一定的缓释性, 可用作口服或注射药物的载体, 提高生物利用度、降低毒副作用。同时, 聚合物纳米药物粒子可通过被动靶向、主动靶向、物理靶向等方式高选择性地分布于特定的器官、组织和细胞内, 改变原型药物的体内分布特征, 提高药物靶向性。另外, 聚合物纳米粒子经过适当的修饰后, 可通过血脑屏障把药物定向输送到中枢神经系统而发挥作用, 这为中枢性药物的研究提供了一条新的途径。理想的聚合物纳米制剂应具有较好的靶向性、持续性、高效性、稳定性和安全性, 同时具有较高的载药量和包封率, 目前的研究尚存在一些不足, 如能选择的可降解无毒副作用的药用载体材料有限, 有些聚合物价格昂贵, 不适合大工业生产; 制备过程中使用的二氯甲烷、丙酮、芝麻油等有机试剂去除困难, 无机盐、甲醛等试剂尚存在毒性, 需要对生产工艺进行优选; 水溶性药物包封率较低; 聚合物纳米粒子的纯化、灭菌、制剂贮存等方面的问题亟待解决。随着研究的不断深入, 新型聚合物纳米制剂在药剂学领域中将会有良好的发展前景。

[参考文献]

- [1] 钱倩, 王伯瑶. 纳米药物载体在医药领域中的研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2006, 29(2): 82.
- [2] 邹永华, 丁劲松, 郑志难, 等. 吡啶酮长循环固体脂质纳米粒的制备及体内外质量评价[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(6): 438.
- [3] 唐勇, 李坚, 张阳德. 紫杉醇长循环纳米脂质体的抗肿瘤作用[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(10): 29.
- [4] 张自强, 覃斌, 李战, 等. mPEG-DSPE 修饰的紫杉醇脂质体的制备及其药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(3): 199.
- [5] 赵继会, 刘召林, 许洁, 等. 马钱子碱聚乳酸载药纳米粒的制备和体外评价[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2322.
- [6] 丁小力, 王自立, 戈朝晖, 等. 载异烟肼利福平聚乳酸

- 纳米粒的制备及体外释药[J]. 中国组织工程研究, 2012,16(16):2909.
- [7] 尚小广,李颖,徐陆忠,等. 大黄酸聚乳酸纳米粒的制备及大鼠体内药动学研究[J]. 中国药学杂志,2012,47(7):524.
- [8] 张守强,魏春华,高昆山,等. 茶碱壳聚糖缓释微球吸入对小鼠支气管哮喘模型气道炎症及气道痉挛的影响[J]. 中华哮喘杂志,2012,6(3):166.
- [9] 张光宇,晏语,倪进,等. 阿苯达唑-壳聚糖微球的制备及其质量指标的考察[J]. 抗感染药学,2012,9(2):108.
- [10] 冷静,苏华. 纳米高分子材料在生物医学领域的研究与应用[J]. 中国药事,2007,2(11):35.
- [11] 吴柱,李建明,肖海英,等. 灵芝糖肽聚氨基丙烯酸正丁酯纳米囊的制备工艺优选[J]. 中国药业,2012,21(9):29.
- [12] 葛亮,卢曼,陈跃坚,等. 氧化苦参碱聚氨基丙烯酸正丁酯纳米粒的体外释药及肝脏分布研究[J]. 中国药科大学学报,2010,41(6):520.
- [13] 王旭生,宋景贵,李文强. 阿米替林聚氨基丙烯酸正丁酯纳米粒对卒中后抑郁大鼠的治疗[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(17):2604.
- [14] 肖娴,陈如大,任非,等. 紫杉醇聚氨基丙烯酸正丁酯纳米粒对人卵巢癌细胞毒性[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(3):179.
- [15] 蒋小红,黄嫒,黄雄,等. 载药体系-聚合物胶束的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):220.
- [16] Kabanov A V, Nazarova I R, Astaieva I V, et al. Micelle formation and solubilization of fluorescent probes in poly-(oxyethylene-b-oxypropylene-b-oxyethylene) solutions[J]. *Macromolecules*, 1995, 28(7):2303.
- [17] 黄燕玉,孟婷,曲国威,等. 两性性聚合物聚乙二醇单甲醚-聚乳酸- β -环糊精的合成表征及载药性能[J]. 中国药科大学学报,2011,42(4):294.
- [18] 霍美蓉,周建平,张勇,等. 新型两性性壳聚糖衍生物的合成、表征及对难溶性药物的增溶性[J]. 高等学校化学学报,2007,28(10):1995.
- [19] 张灿,丁娅,平其能. 新型两性性 *N*-辛基-*N*-PEG 化壳聚糖衍生物的合成与表征[J]. 中国药科大学学报,2005,36(3):201.
- [20] Kim K H, Lim H J. Synthesis and micellization of star-shaped poly(ethylene glycol)-block-poly(ϵ -caprolactone) [J]. *Macromol Chem Phys*, 2004, 205(12):1684.
- [21] Gitsov I, Lambrych K R, Remnant V A, et al. Micelles with highly branched nanoporous interior: Solution properties and binding capabilities of amphiphilic copolymers with linear dendritic architecture [J]. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2000, 38(15):2711.
- [22] 张倩瑶,李永吉,王向涛. 树枝状聚合物在靶向给药系统中的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2008,27(1):47.
- [23] 姚文军,孙考祥,慕宏杰,等. 树枝状聚合物 PAMAM 葛根素复合物的制备及肠吸收研究[J]. 烟台大学学报:自然科学与工程版,2011,24(2):130.
- [24] 王雪,王丹茹. 聚酰胺-胺型树状聚合物介导基因转染的实验研究[J]. 组织工程与重建外科杂志,2011,7(5):243.
- [25] Du J, Dai J, Liu J L, et al. Novel pH-sensitive polyelectrolyte carboxymethyl Konjac glucomannan-chitosan beads as drug carriers [J]. *Reactive & Functional Polymers*, 2006, 66(10):1055.
- [26] Sethuraman V A, Na K, Bae Y H. pH-responsive sulfonamide/PEI system for tumor specific gene delivery: an *in vitro* study [J]. *Biomacro-molecules*, 2006, 7(1):64.
- [27] 刘佳,张灿,平其能. pH 敏感型紫杉醇胶束的鼠体内评价[J]. 中国科技论文在线,2011,6(12):887.
- [28] 陈卫,金明姬,高钟镐,等. pH 敏感性的 TAT 肽修饰胶束的制备及其体外评价[J]. 药科学报,2011,46(5):599.
- [29] Illum L. Nanoparticulate systems for nasal delivery of drugs: A real improvement over simple systems [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96:473.
- [30] Chae S Y, Son S, Lee M, et al. Deoxycholic acid-conjugated chitosan oligosaccharide nanoparticles for efficient gene carrier [J]. *J Control Release*, 2005, 109(1/3):330.
- [31] 王宏丽,张利,左奕,等. 海藻酸钠的疏水改性及其对药物的缓释[J]. 功能材料,2010,41(9):1568.
- [32] 余杰,武文洁. 果胶疏水化改性及其应用的探讨[J]. 天津科技大学学报,2012,27(5):43.
- [33] 杨文智,李学敏,陈红丽,等. 胆甾醇基-普鲁兰多糖疏水改性材料的制备及其自组装性质的研究[J]. 中国新药杂志,2009,18(1):73.
- [34] 刘艳华,孙进,王文莘,等. 叶酸接枝透明质酸聚合物胶束包载紫杉醇的制备[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):66.
- [35] 刘艳华,孙进,王文莘,等. 包载紫杉醇的透明质酸聚合物胶束细胞毒性及细胞摄取研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):271.
- [36] 姜铁夫,佟志清,刘红霞,等. 毫微粒载体的研究进展[J]. 辽宁药物与临床,2003,6(1):43.
- [37] 赵健,盛燕,单晓茜,等. 纳米载药微囊的研究进展[J]. 生物医学工程学报,2008,25(1):220.

[责任编辑 邹晓翠]