

· 药物代谢 ·

多西紫杉醇纳米胶束在小鼠体内的药代动力学及其肿瘤组织分布

王杰, 王亚杰, 郝单丽, 臧琛, 易红, 德格晶, 陈燕军*
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:探究多西紫杉醇纳米胶束的药代动力学及其在肿瘤组织中的分布情况。方法:采用薄膜水化法制备多西紫杉醇纳米胶束;利用 HPLC 建立多西紫杉醇(DTX)在生物样品中的含量测定方法并进行相应的方法学评价;建立小鼠 Lewis 肺癌模型,利用尾静脉注射给药方式分别考察游离药物(DTX),非 pH 敏感性载药胶束(PELA-DTX),pH 敏感性载药胶束(PBAE-DTX)在给药剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,对荷瘤小鼠药代动力学及组织分布的影响。结果:成功制备了多西紫杉醇纳米胶束 PELA-DTX 与 PBAE-DTX;采用 HPLC 建立了多西紫杉醇在小鼠体内的含量测定方法,且该方法的线性关系、精密性、回收率均符合要求。PBAE-DTX 的血药浓度在 24 h 内一直处于较高的水平。与 PELA-DTX,DTX 相比,PBAE-DTX 的药时曲线下面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)分别增大 3.63%、8.96%,平均驻留时间(MRT)分别延长了 2.86% 和 6.43%,半衰期延长,药物血液循环时间延长。给药后 1 h 内,3 种多西紫杉醇制剂在心、肝、脾、肺、肾及肿瘤组织中均有分布,随时间延长,分布降低,且 24 h 时 PBAE-DTX 在肿瘤组织中的分布显著高于 PELA-DTX 和 DTX。结论:PBAE-DTX 能够延长多西紫杉醇在血液中的循环时间,提高其生物利用度及在肿瘤组织的分布程度。

[关键词] 多西紫杉醇; pH 敏感性载药胶束; 药代动力学; 组织分布; 紫杉醇; 肿瘤组织; 尾静脉注射

[中图分类号] R22;R283.6;R969.1;R94;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0140-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182310

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1125.032.html>

[网络出版时间] 2018-9-12 16:39

Pharmacokinetics and Tumor Tissue Distribution of Docetaxel Nanomicelles in Mice

WANG Jie, WANG Ya-jie, HAO Dan-li, ZANG Chen, YI Hong, DE Ge-jing, CHEN Yan-jun*
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pharmacokinetics and the distribution in tumor tissues of docetaxel nanomicelles. **Method:** The docetaxel nanomicelles was prepared by filming-rehydration method. HPLC was employed to determine the content of docetaxel in biological samples and the corresponding methodological evaluation was carried out. The mouse Lewis lung carcinoma model was established, when dosage of administration in tail vein was $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, and then the effect of free drug (DTX), non-pH-sensitive drug-loaded micelles (PELA-DTX) and pH-sensitive drug-loaded micelles (PBAE-DTX) on the pharmacokinetics and tissue distribution of tumor-bearing mice were investigated. **Result:** The docetaxel nanomicelles (PELA-DTX and PBAE-DTX) were successfully prepared. The method for the determination of docetaxel in mice was established by

[收稿日期] 20180409(020)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2014CB543003)

[第一作者] 王杰,硕士,从事中药药剂研究,Tel:010-84036059,E-mail:zywangjie@163.com

[通信作者] *陈燕军,博士,研究员,从事中药新型给药系统的研究,Tel:010-84036059,E-mail:yjchen@icmm.ac.cn

HPLC, the linearity, precision of the method and the recovery rate of samples all met the requirements. In the pharmacokinetic study, the plasma concentration of PBAE-DTX was always at a high level within 24 h. Compared with PELA-DTX and DTX, the areas under the curve ($AUC_{0-\infty}$) of PBAE-DTX were increased by 3.63% and 8.96%, the mean residence times (MRT) were extended by 2.86% and 6.43%, the half-life and the drug blood circulation time were prolonged. In the tissue distribution study, it was found that three docetaxel preparations were distributed in the heart, liver, spleen, lung, kidney and tumor tissue within 1 h after administration, but the distribution of these drugs in the tissues was reduced along with the extension of time, the accumulation of PBAE-DTX in tumor tissue was significantly higher than that in DTX and PELA-DTX at 24 h.

Conclusion: PBAE-DTX can prolong the circulation time of docetaxel in the blood, increase its bioavailability, and significantly increase its distribution in tumor tissue.

[Key words] docetaxel; pH-sensitive drug-loaded micelles; pharmacokinetics; tissue distribution; paclitaxel; tumor tissue; tail intravenous injection

多西紫杉醇(DTX)又称多西他赛,是半合成紫杉烷类衍生物。作为抗肿瘤药物的 DTX 对多种肿瘤都有一定抑制作用,如非小细胞肺癌^[1]、乳腺癌^[2]、宫颈癌^[3]、前列腺癌^[4]、胃癌^[5]等,目前主要用于非小细胞肺癌及乳腺癌的治疗。由于 DTX 水溶性较差,为提高其溶解性,目前上市的 DTX 制剂中添加了大量助溶剂聚山梨酯-80(tween-80),而 tween-80 是一种黏度比较大的辅料,会对用药者的血管系统造成损伤,引起不良反应。另外,由于药物自身缺乏对肿瘤组织特异性作用,所以会造成系统毒性的发生^[6],这些使得 DTX 在临床上的应用受到了限制。因此改善药物的水溶性、降低药物的不良反应、增强药物对肿瘤组织的特异性靶向作用已成为提高 DTX 临床疗效的关键。

近年来纳米技术在给药系统研制方面的应用引起了广泛的关注,特别是在抗肿瘤药物应用方面具有更广阔的前景。聚乙二醇-聚乳酸(PELA)是目前较常用的一种高分子材料,具有良好的生物降解性,已被应用到多种给药系统的研发中^[7-8]。聚- β -氨基酯(PBAE)是一种由二丙烯酸酯与胺类物质通过 Michael 加成反应合成的一类新型生物可降解材料,其合成方法简单且易操作,合成所需的原料廉价易得,且具有很好的 pH 响应性,可对肿瘤组织行使被动靶向,所以通常被应用于给药系统的研发中^[9-11]。本实验采用薄膜水化法制备纳米胶束 PELA-DTX 和 PBAE-DTX,并将 pH 敏感性的 PBAE-DTX,非 pH 敏感性的 PELA-DTX 以及游离药物 DTX 进行比较,探究三者 C57BL/6 小鼠体内的药代动力学及肿瘤组织中的分布情况。

1 材料

LGJ-10C 型冷冻干燥机(北京四环科学仪器

厂),LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),Zetasizer Nano ZS90 型激光粒度仪(英文 Malvern 公司),NA-5L 型氮气/空气一体机(北京中兴汇利科技发展有限公司),Sciintz-48 型组织匀浆机(宁波新芝生物科技有限公司)。

Lewis 肺癌细胞(中国医学科学院细胞库),DMEM 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号分别为 8114371,8006350),0.25% 胰蛋白酶(美国 Sigma 公司,批号 DH355-2),磷酸盐缓冲液(PBS,HyClone 公司,批号 NAA1314),紫杉醇、多西紫杉醇对照品(北京伊诺凯科技有限公司,批号分别为 P1086434,P1086436,纯度均 $\geq 98\%$),聚乙二醇-聚乳酸(PELA,批号 20171011)与 PELA-聚- β -氨基酯(PBAE)(批号 20171020)均为实验室自制,0.9% 氯化钠注射液(山东齐都药业有限公司,批号 3B16063006),聚山梨酯-80(tween-80,国药集团化学试剂有限公司,批号 30189828),水为去离子水,乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级 C57BL/6 小鼠,雌雄各半,体质量 20 ~ 22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2016-0006。本实验经中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准,批准号 2017090110。

2 方法与结果

2.1 药物的制备与评价

2.1.1 多西紫杉醇注射剂的制备 称取多西紫杉醇对照品 20 mg 于西林瓶中,加入助溶剂(tween-80)0.5 mL 溶解成浓溶液。使用时,向该浓溶液中加入 13% 注射用无水乙醇使之混合均匀,临用前再加入适量的 0.9% 氯化钠注射液稀释至所需浓度,

待用。

2.1.2 多西紫杉醇胶束的制备及表征^[9] 称取 PELA, PELA-PBAE 各 100 mg, 多西紫杉醇 6 mg, 置于 25 mL 梨形瓶中, 加入乙醇 5 mL 使溶解, 待溶解完全后于 50 ℃ 旋转蒸发以除去溶剂, 使瓶底形成均匀完整的薄膜, 加入水 5 mL, 涡旋 10 min, 使载药胶束 PELA-DTX 和 PELA-PBAE-DTX (简称 PBAE-DTX) 自发形成, 将胶束水溶液过 0.22 μm 微孔滤膜, 分装于西林瓶中, 冻干, 即得。利用激光粒度仪检测胶束粒度及 Zeta 电位, 运用 HPLC 检测其载药量及包封率, 见表 1。结果发现 PBAE-DTX 较 PELA-DTX 在粒度、载药量、包封率和 Zeta 电位方面均有所提高。

表 1 多西紫杉醇胶束的性状表征 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Characterization of docetaxel micelles ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

胶束	粒度 /nm	Zeta 电位 /mV	载药量 /%	包封率 /%
PELA-DTX	44.5 ± 0.49	-12.0 ± 0.17	4.9 ± 0.05	87.2 ± 4.10
PBAE-DTX	67.8 ± 0.21	-9.5 ± 1.51	5.3 ± 0.10	93.8 ± 1.70

2.2 小鼠 Lewis 肺癌模型的建立^[12] 取对数生长期的 Lewis 细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化, 收集细胞, 离心 (1 000 r·min⁻¹) 去上清, 用 PBS 洗涤沉淀 2 次后再稀释至适中浓度, 计数, 调整细胞浓度至 1 × 10⁶ 个/mL, 按每只小鼠 0.1 mL 进行皮下接种, 建立小鼠 Lewis 肿瘤模型。

2.3 样品处理

2.3.1 血浆样品 取小鼠血样 500 μL 于 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 吸出上层血浆 200 μL 于离心管中, 加入内标紫杉醇溶液 (20 mg·L⁻¹) 20 μL, 涡旋混匀后加入 3 倍量萃取液 [三氯甲烷-正丁醇 (95:5)], 再次涡旋, 于 13 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 吸取下层有机相, 氮气吹干后加流动相 100 μL 溶解残留物, 采用 HPLC 测定多西紫杉醇在血液中的质量浓度。

2.3.2 组织样品 取小鼠心、肝、脾、肺、肾、肿瘤组织各 50 mg 于离心管中, 加入 3 倍量 0.9% 氯化钠注射液, 于组织匀浆机中匀浆, 取匀浆液 200 μL, 按 2.3.1 项下方法处理, 即可。

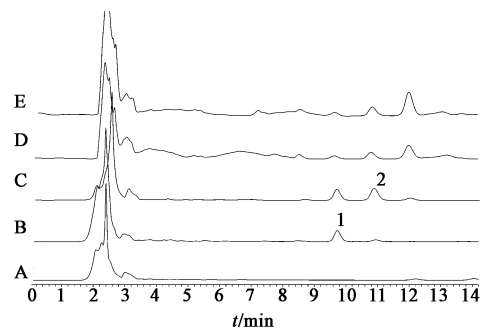
2.4 多西紫杉醇的含量测定^[13]

2.4.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (53:47), 流速

1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 230 nm, 柱温 30 ℃, 进样量 20 μL, 以紫杉醇作内标。

2.4.2 标准曲线的绘制 精密称取多西紫杉醇对照品 1.0 mg 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇使溶解并定容, 得 100 mg·L⁻¹ 对照品溶液。精密称取紫杉醇 1.0 mg 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇使溶解并定容, 得 100 mg·L⁻¹ 内标溶液, 稀释至 20 mg·L⁻¹ 待用。取空白血浆或组织匀浆液, 精密加入多西紫杉醇对照品溶液和紫杉醇内标液, 使多西紫杉醇质量浓度分别为 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 80 mg·L⁻¹, HPLC 检测对照品及内标峰面积, 计算两者的峰面积比, 以峰面积比对多西紫杉醇质量浓度作线性回归, 得血浆及心、肝、脾、肺、肾及肿瘤组织的线性回归方程分别为 $Y = 0.043\ 9X - 0.029\ 5$ ($R^2 = 0.999\ 9$), $Y = 0.045\ 8X - 0.032\ 1$ ($R^2 = 0.999\ 8$), $Y = 0.036\ 5X - 0.028\ 1$ ($R^2 = 0.997\ 8$), $Y = 0.040\ 7X - 0.020\ 3$ ($R^2 = 0.998\ 4$), $Y = 0.045\ 5X - 0.036\ 5$ ($R^2 = 0.998\ 9$), $Y = 0.047\ 1X - 0.032\ 2$ ($R^2 = 0.999\ 7$), $Y = 0.035\ 8X - 0.022\ 1$ ($R^2 = 0.998\ 3$)。

2.4.3 专属性考察 分别取小鼠空白血浆、空白血浆加多西紫杉醇对照品溶液、含多西紫杉醇及紫杉醇的血浆样品、尾静脉给药后 1 h 的小鼠血浆样品、尾静脉给药后 1 h 的小鼠心脏组织样品溶液, 按 2.4.1 项下方法测定, 见图 1。结果显示在选择的光谱条件下, 内源性物质不干扰测定, 说明该方法的专属性良好。



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 多西紫杉醇对照品; C. 含多西紫杉醇及紫杉醇的血浆样品; D. 给药后 1 h 的血浆样品; E. 给药后 1 h 的心脏组织样品; 1. 多西紫杉醇; 2. 紫杉醇

图 1 多西紫杉醇胶束尾静脉给药后样品的 HPLC

Fig. 1 HPLC of samples after intravenous administration of docetaxel micelles

2.4.4 回收率和精密度试验 精密量取多西紫杉醇对照品溶液适量, 制成低、中、高质量浓度 (10, 20, 40 mg·L⁻¹) 的血浆样品及组织样品各 3 份, 按

2.3 项下方法处理,计算多西紫杉醇及内标的质量浓度。同时,配制低、中、高质量浓度(10, 20, 40 mg·L⁻¹)多西紫杉醇对照品溶液,每个质量浓度各 3 份,测定多西紫杉醇及内标的质量浓度。以血浆样品及组织样品测定值与对照品溶液测定值之比计算提取回收率。结果血浆样品低、中、高 3 种质量浓度的平均提取回收率分别为 98.63%, 100.68%, 99.83%;组织样品低、中、高 3 种质量浓度的平均提取回收率分别为 88.73%, 88.65%, 89.21%。

取多西紫杉醇对照品溶液适量,制成低、中、高质量浓度(10, 20, 40 mg·L⁻¹)的血浆样品及组织样品各 3 份,分别于日内连续进样 3 次并连续测定 3 d,计算血浆样品低、中、高质量浓度的日内精密密度 RSD 分别为 1.0%, 1.4%, 1.8%;日间精密密度 RSD 分别为 1.3%, 2.5%, 3.6%。组织样品低、中、高质量浓度的日内精密密度 RSD 分别为 1.2%, 1.3%, 1.9%;日间精密密度 RSD 分别为 2.0%, 2.6%, 2.8%。符合生物样品分析方法的要求。

2.5 多西紫杉醇胶束的药代动力学研究 待小鼠肿瘤体积长至 50 mm³(接种后 1 周左右),将小鼠随机分成 3 组,分别为游离药物组(DTX 组),非 pH 敏感性载药胶束组(PELA-DTX 组),pH 敏感性载药胶束组(PBAE-DTX 组),每组 21 只。分别尾静脉注射不同多西紫杉醇制剂,给药量以多西紫杉醇计均为 20 mg·kg⁻¹,分别于 0.5, 1, 3, 6, 8, 24 h 将小鼠眼球摘除,提取血浆,按 2.3.1 项下方法操作,按 2.4.1 项下方法测定,绘制药-时曲线,见图 2;采用 DAS 3.2.6 软件中非房室模型对各时间点的血药浓度进行分析,计算相关药代动力学参数,见表 2。结果发现 PBAE-DTX 组的血药浓度在 24 h 内一直处于较高的水平,说明 PBAE-DTX 在药物释放、药效发挥上更有优势。与 PELA-DTX 组和 DTX 组相比,PBAE-DTX 组的药时曲线下面积(AUC_{0-∞})提高,平均驻留时间(MRT)和半衰期(t_{1/2})延长。综上所述,PBAE-DTX 具有一定的长循环作用,可提高多西紫杉醇的药效。

2.6 多西紫杉醇胶束的组织分布研究 取 2.5 项下各组小鼠,分别于 0.25, 0.5, 1, 3, 8, 24 h 将小鼠颈椎脱臼处死,提取心、肝、脾、肺、肾、肿瘤组织,按 2.3.2 项下方法处理,照 2.4.1 项下方法测定,采用 OriginPro 8.0 SR3 软件绘制多西紫杉醇在小鼠不同组织中的分布图,见图 3;数据采用 SPSS 15.0 软件进行分析,组间计量资料比较采用 t 检验。结果

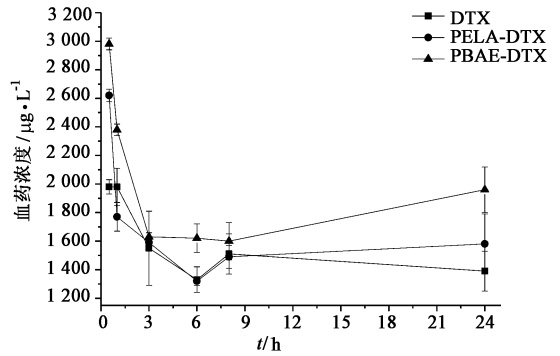


图 2 不同多西紫杉醇制剂的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Plasma concentration-time curves of different docetaxel preparations($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 2 不同多西紫杉醇制剂给药后的药代动力学参数

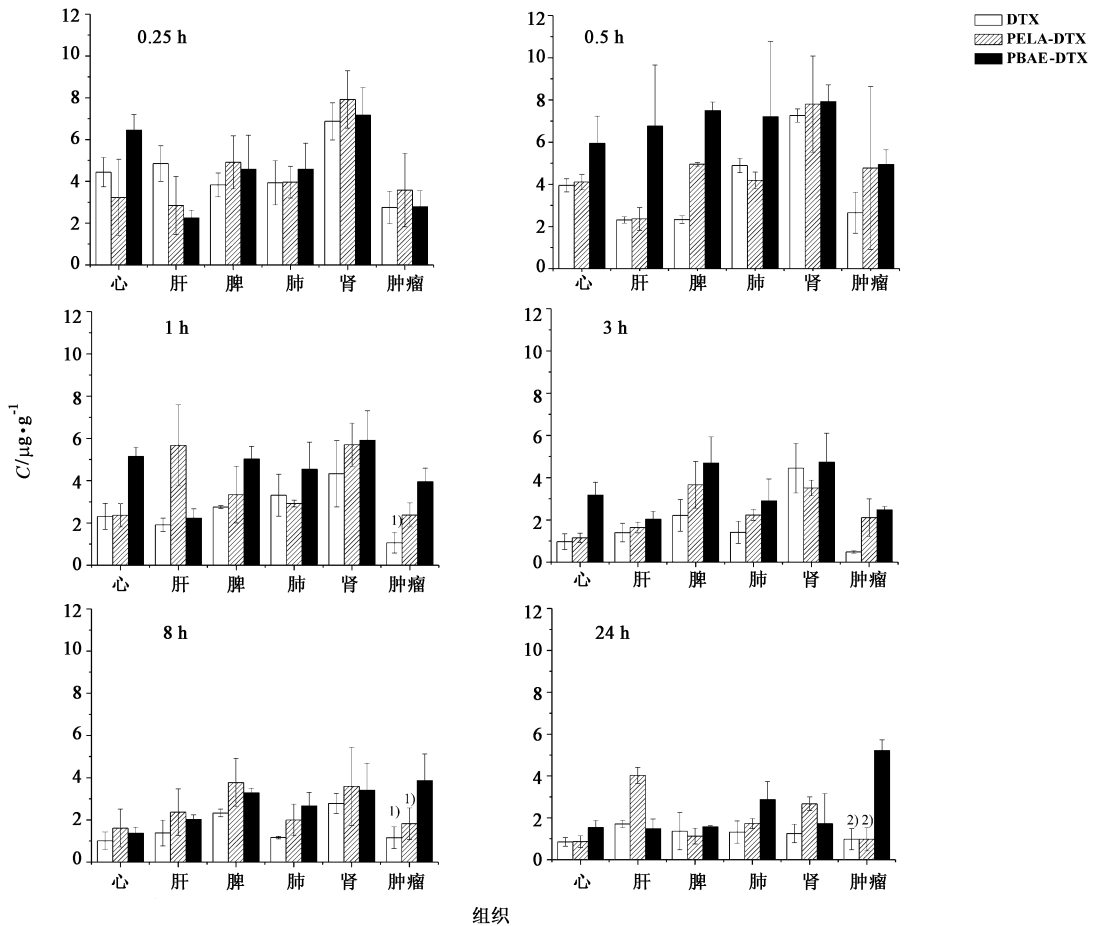
Table 2 Pharmacokinetic parameters of different docetaxel preparations after administration

参数	DTX	PELA-DTX	PBAE-DTX
AUC _{0-∞} /μg·L ⁻¹ ·h	356 110	374 410	388 010
MRT/h	11.50	11.90	12.24
T _{max} /h	0.50	0.50	0.50
V _z /L·kg ⁻¹	12.70	11.76	11.88
CL _z /L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	1.10	0.98	0.97
C _{max} /μg·L ⁻¹	1 980	2 620	2 980

发现给药后 1 h 内 3 种多西紫杉醇制剂在心、肝、脾、肺、肾、肿瘤组织中均有较高分布,其中在肾脏中的药物质量分数最高。3 h 后各药物在组织中的分布开始减少,8 h 时 PBAE-DTX 在肿瘤组织的分布较 DTX 高,且两者存在明显差异($P < 0.05$)。24 h 时,PBAE-DTX 在肿瘤组织中仍保持较高的浓度,同其他两组相比具有极显著性差异($P < 0.01$),说明 PBAE-DTX 能够提高多西紫杉醇在小鼠肿瘤组织中积累。

3 讨论

为探究多西紫杉醇纳米胶束的药代动力学及其在肿瘤组织中的分布情况,本实验选用 C57BL/6 小鼠为模型动物,通过皮下接种小鼠 Lewis 肺癌细胞建立肺癌动物模型。该模型造模周期短、成功率高,小鼠在接种 1 周后肿瘤长出,且体积约 50 mm³。给小鼠尾静脉注射 DTX,PELA-DTX,PBAE-DTX 后,采用 HPLC 测定小鼠血浆及各组织中药物浓度。结果血浆药代动力学数据显示,PBAE-DTX 的血药浓度在 24 h 内一直处于较高的水平,说明 PBAE-DTX 在



与 PBAE-DTX 组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

图 3 不同多西紫杉醇制剂中药物在小鼠各组织内的分布 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Drug distribution of different docetaxel preparations in different tissues of mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药物释放、药效发挥上更具优势;且 PBAE-DTX 可明显提高 AUC, 延长药物在血液中的 MRT 及 $t_{1/2}$, 说明 PBAE-DTX 更能有效提高多西紫杉醇药物的生物利用度, 同时也为该药物在肿瘤组织中疗效的发挥提供了可能。组织分布研究发现给药后 3 h 内, 3 种多西紫杉醇制剂在各组织中均有较高的药物分布, 之后各药物在组织中的分布逐渐减少, 但 PBAE-DTX 在肿瘤组织中药物浓度仍保持较高水平, 这可能是由于肿瘤组织的弱酸性环境对 PBAE-DTX 中多西紫杉醇的释放起到一定促进作用, 促使多西紫杉醇在肿瘤组织中累积量增加^[14]。

综上所述, pH 敏感性载药胶束 PBAE-DTX 相对于非 pH 敏感性载药胶束 PELA-DTX 和多西紫杉醇原料药具有明显优势作用。为探究 PBAE-DTX 对肿瘤组织的靶向作用提供了实验依据, 后续研究中可以采用小动物活体成像系统对药物进行定位^[15], 这样不仅可以减少实验动物的用量, 还可以

得到更为直观、准确的结果。

[参考文献]

[1] HE X, LI C, WU X, et al. Docetaxel inhibits the proliferation of non-small-cell lung cancer cells via upregulation of microRNA-7 expression [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8) : 9072-9080.

[2] LI Y, JIN M, SHAO S, et al. Small-sized polymeric micelles incorporating docetaxel suppress distant metastases in the clinically-relevant 4T1 mouse breast cancer model [J]. BMC Cancer, 2014, doi: 10. 1186/1471-2407-14-329.

[3] LIU E, LIU Z, ZHOU Y. Carboplatin-docetaxel-induced activity against ovarian cancer is dependent on up-regulated lncRNA PVT1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4) : 3803-3810.

[4] XIAO P, MA T, ZHOU C, et al. Anticancer effect of docetaxel induces apoptosis of prostate cancer via the cofilin-1 and paxillin signaling pathway [J]. Mol Med

- Rep, 2016, 13(5):4079-4084.
- [5] Di Lauro L, Vici P, Belli F, et al. Docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine combination chemotherapy for metastatic gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(4):718-724.
- [6] 曹熙. 多西紫杉醇聚合物胶束的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10):1137-1143.
- [7] 季冬英, 吴琼珠, 平其能. PLA-mPEG 的合成和多西紫杉醇聚合物胶束的制备 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(3):223-227.
- [8] 吴秋澜, 栾立标. 7-乙基-10-羟基喜树碱两亲性嵌段共聚物亚微粒的制备及性质 [J]. 药学报, 2007, 42(4):440-444.
- [9] 杜林娇, 岳巧欣, 李真真, 等. 紫杉醇聚合物胶束的制备及其 pH 响应性能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10):9-12.
- [10] 岳巧欣, 杜林娇, 李真真, 等. 载紫杉醇的聚乙二醇-聚乳酸-聚- β -氨基酯纳米胶束药动学及其在小鼠体内分布研究 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(8):933-937.
- [11] SONG W, TANG Z, LI M, et al. Tunable pH-sensitive poly(β -amino ester)s synthesized from primary amines and diacrylates for intracellular drug delivery [J]. Macromol Biosci, 2012, 12(10):1375-1383.
- [12] 刘馨, 伍治平, 左曙光, 等. 小鼠 Lewis 肺癌原位模型的构建 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(1):42-47.
- [13] 王熙才, 邓意辉, 王绍宁, 等. RP-HPLC 法测定多西紫杉醇脂质体药物含量 [J]. 中国药剂学杂志:网络版, 2003, 1(3):115-118.
- [14] CHEN F Q, ZHANG J M, WANG L, et al. Tumor pH_e-triggered charge-reversal and redox-responsive nanoparticles for docetaxel delivery in hepatocellular carcinoma treatment [J]. Nanoscale, 2015, 7(38):15763-15779.
- [15] 张祚德, 王安元, 郝建冬, 等. 二氢吡吩 e6 脂质体在荷瘤小鼠体内的药动学及靶向性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):71-77.

[责任编辑 刘德文]