

# 载中药肝靶向纳米给药系统的研究进展<sup>Δ</sup>

管庆霞\*, 华晓丹, 李伟男, 张喜武, 赵宇巍(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R944;R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-1002-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.42

**摘要** 目的:综述载中药肝靶向纳米给药系统的研究进展。方法:以“Nanoparticles drug delivery system”“中药”“肝靶向”“纳米给药系统”等组合作为关键词,检索2000—2014年PubMed、中国知网、维普中文期刊全文数据库、万方数据库中有关肝靶向纳米给药系统的研究成果,并对其中的载中药肝靶向纳米给药系统进行整理、综述。结果:共检索到相关文献157篇,有效文献43篇。经对多聚体纳米粒、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊泡、磁纳米粒等载药系统包载去甲斑蝥素、氧化苦参碱、羟基喜树碱等中药的情况进行分析,结果表明纳米载药系统是一种极具开发潜力的新型载药系统,是现代药剂学研究的一个热点,其不仅改良了中药传统的剂型,而且在一定程度上提高了中药的疗效。结论:随着新型肝靶向载体材料的不断合成、纳米制备技术的不断优化、更多肝靶向新靶点的不断发现,在中医药理论的指导下,中药肝靶向制剂将会得到很大的发展,为防治肝脏疾病提供更多安全、可靠的治疗方案。

**关键词** 中药;肝靶向;纳米给药系统;药动学;药效学

目前,临床治疗肝脏疾病(病毒性肝炎、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化、肝癌<sup>[1]</sup>)的方法很多,其主要依靠药物分子到达病变部位从而达到有效的药物浓度,以杀灭致病病原体、修复病变组织、阻止疾病症状进一步恶化。开展肝靶向给药系统研究,将药物定位、聚集于病变部位是非常必要的<sup>[2]</sup>。随着中药化学、药理学的发展,越来越多的中药有效成分、有效单体被分离纯化,阐明了中药作用的物质基础,为临床用药提供了有效保障。中药以其独特的作用特点被广泛应用于临床,而将纳米技术应用于药物靶向性研究,系利用纳米粒子的表面效应、量子化效应,使其在药物传递方面具有高效、定向、特异性强的优点。纳米给药系统粒径在20~200 nm时,载药粒子能通过实体瘤的高通透性和滞留效应(简称EPR效应)到达肿瘤组织,实现药物的靶向聚积,提高其生物利用度<sup>[3-4]</sup>。

中药纳米给药系统集中药与纳米的优势用于治疗肝脏疾病,为临床治疗肝脏疾病提供了更多可能。笔者以“Nanoparticles drug delivery system”“中药”“肝靶向”“纳米给药系统”等组合作为关键词,检索2000—2014年PubMed、中国知网、维普中文期刊全文数据库、万方数据库中有关肝靶向纳米给药系统的研究成果,并对其中的载中药的肝靶向纳米给药系统进行整理、综述。共检索到相关文献157篇,其中有效文献43篇。现对多聚体纳米粒、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊泡、磁纳米粒等载药系统的研究进展进行综述。

## 1 多聚体纳米粒

多聚体纳米粒是以天然或合成的载体材料为基质制成的具有壳膜型或骨架型的固态胶粒给药系统,药物可通过溶解、

包裹、夹嵌、吸附等方式被载体材料装载。

粒径为50~200 nm的纳米粒进入循环系统后,并未进入体内循环,而是被网状内皮系统(RES)摄取,进入单核-巨噬细胞较丰富的肝组织,实现载药纳米粒的被动肝靶向。匡长春等<sup>[5]</sup>采用离子交联法制备以壳聚糖为载体的去甲斑蝥素纳米粒,通过小鼠尾静脉注射给药,记录不同时间点各脏器的药物浓度,并与去甲斑蝥素溶液组小鼠进行比较,用靶向参数(TI)评价制剂的靶向性。结果发现,去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒组小鼠在肝脏、脾脏的药物聚积浓度明显高于去甲斑蝥素溶液组小鼠,肝脏的TI值为4.43,具有明显的肝靶向作用,而对其他组织的TI值均小于1,表明无靶向作用。

葛亮等<sup>[6]</sup>选择生理盐水为释放介质,用透析法考察以聚氰基丙烯酸正丁酯为载体的氧化苦参碱纳米粒的体外释放行为,并进行药物肝脏分布研究,比较纳米粒组小鼠与溶液组小鼠血药浓度、肝脏中药物浓度随时间变化的曲线。结果发现溶液组4 h内释放完全,纳米粒组4 h仅释放出36.73%、8 h后释放平稳,说明将氧化苦参碱用适当的载体制备成纳米粒后能延长药物在小鼠体内的作用时间,并起到一定的缓释作用;纳米粒组小鼠肝脏中的药物分布TI值为8.338,靶向参数较高,表明将苦参碱制备成纳米粒后肝靶向性明显,可提高局部药物浓度。孙毅毅等<sup>[7]</sup>制备了载药量为 $(37.33 \pm 0.19)\%$ 、封装率为 $(88.63 \pm 0.13)\%$ 的以聚氰基丙烯酸正丁酯BCA为载体的土贝母有效成分纳米粒(TBMS-PBCA-NP),经小鼠急性毒性实验、血管刺激实验及肝组织病理切片,并与TBMS注射剂进行毒理学比较,发现TBMS注射剂组小鼠半数致死量(LD<sub>50</sub>)比TBMS-PBCA-NP组小鼠降低了13.5%;经透射电镜下观察小鼠肝组织切片观察显示,前者肝细胞损伤较严重,出现水肿,而后者细胞损伤比较轻微;前者低剂量注射,静脉血管即出现

本栏目协办

北京康众时代医学研究发展有限公司

地址:北京丰台区西三环南路201号融达国际中心715室  
电话:010-83624052 邮编:100070

<sup>Δ</sup>基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No.12531624)

\*副教授,博士。研究方向:中药新药开发。电话:0451-87266893。

E-mail:546105832@qq.com

青紫,后者需高剂量注射才出现青紫。由此表明,将原药配以适当的载体制成纳米制剂后可降低其毒性。为解决纳米粒稳定性问题,可制成冻干粉,而且复溶后仍具有良好的肝靶向性<sup>[8-10]</sup>。

此外,通过对载体材料的灵活修饰或合成,可使其具有主动肝靶向的功能<sup>[11-12]</sup>。有研究表明,去甲斑蝥素具有良好的抗肿瘤疗效,而去唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R)是一种表达在肝实质细胞表面的专一性识别末端含有半乳糖或乙酰氨基半乳糖的糖蛋白<sup>[13]</sup>。胡展红等<sup>[14-15]</sup>合成了以壳聚糖为载体的乳糖化的去甲斑蝥素,用离子诱导法制备成平均粒径为 $(149.46 \pm 1.79)$  nm、包封率为 $(80.29 \pm 0.56)\%$ 、载药量为 $(9.58 \pm 0.09)\%$ 的乳糖化-去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒,并对其肝靶向抗癌活性进行体内外研究。体外研究通过对人肝癌细胞株HepG2和SMC-7721进行细胞培养,比较乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒、乳糖化-去甲斑蝥素溶液及去甲斑蝥素溶液;分别对这两种细胞株的细胞毒性测定,结果发现乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒的细胞毒性最强。体内研究通过对荷瘤小鼠抑瘤率进行评估,并计算其脏器指数,结果发现乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒组小鼠抑制肿瘤效果最为明显,且胸腺和脾脏的脏器指数明显增加。可见,乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒结合了纳米粒的被动靶向性和药物的主动靶向性,作用于肝癌细胞并抑制肿瘤的生长,减轻了毒性,增加了抗癌作用,且有促进免疫和保护脏器的功能。

## 2 纳米脂质体

纳米脂质体是将药物载于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体。其利用脂质体细胞亲和性和组织相容性可与细胞膜融合的特点,直接将药物送入细胞内,避免了高浓度药物游离,同时对肝脏具有较强的亲和性。静脉注射脂质体时,其主要分布在网状内皮系统发达的组织或脏器(肝脏、脾脏等),能将药物被动靶向到肝脏,被广泛应用于肝脏疾病的治疗<sup>[16]</sup>。

未经修饰的脂质体载药,多数依靠粒径、表面的性质等因素进入机体被RES摄取,被动靶向作用于肝<sup>[17-18]</sup>。严菲等<sup>[19]</sup>以磷脂和胆固醇为载体,用超声薄膜分散法制备了包封率为 $(81.2 \pm 4.2)\%$ 的汉黄芩素脂质体混悬液,分别以摄取率、靶向效率、相对靶向效率为评价指标,结果发现脂质体组肝靶向性较汉黄芩素溶液组高。

为提高普通脂质体的肝靶向性效率,可通过连接特异性的配体或特异性的功能基因对其进行靶向性修饰。研究表明,转铁蛋白受体在肿瘤细胞表面的表达是正常细胞的100倍,可将其与相应载体连接载药介导肝肿瘤的靶向<sup>[20-21]</sup>。魏志芳等<sup>[22]</sup>采用后插入法制备了转铁蛋白修饰的载紫杉醇和人参皂苷Rg<sub>3</sub>的双载药脂质体,其粒径为 $(113 \pm 8.9)$  nm, Zeta电位为 $(2.35 \pm 1.15)$  mV, Rg<sub>3</sub>包封率为67.4%,紫杉醇包封率为81.7%。对荷瘤小鼠尾分别静脉注射经转铁蛋白修饰的脂质体与未被修饰的脂质体,并进行活体成像实验,结果发现前者在小鼠肿瘤部位的荧光强度明显高于后者,表明前者有明显的肿瘤主动靶向功能,对肝癌HepG2细胞的抑制率为 $(78.7 \pm 7.6)\%$ ,对荷瘤裸鼠肿瘤生长的抑制率为 $(76.5 \pm 7.3)\%$ 。可见,经转铁蛋白修饰的脂质体被肿瘤细胞摄取率更高,提高了紫杉醇和Rg<sub>3</sub>的生物利用度。

整合素 $\alpha\beta_3$ 在多种肿瘤细胞及肿瘤相关的内皮细胞高度表达,可作为肿瘤靶向的特异性靶点<sup>[23]</sup>。研究表明,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)能特异性地识别 $\alpha\beta_3$ 的整合素<sup>[24]</sup>。马哲松等<sup>[25]</sup>采用薄膜分散法制备了经RGD修饰的紫杉醇脂质体,其平均粒径为 $(118.5 \pm 11.2)$  nm, Zeta电位为 $(-2.55 \pm 0.43)$  mV,包封率为84.9%,体外血清稳定,细胞的摄取、抑制肿瘤细胞增殖的作用均明显高于未修饰的脂质体。栗婕等<sup>[26]</sup>采用薄膜分散法制备了经甘茨草酸修饰的多西紫杉醇脂质体,发现细胞摄取、细胞毒性实验结果均优于未经修饰的脂质体。

脂质体作为药物载体,备受世界各国科学家的关注。药物经脂质体携带后,能改变其体内的药物分布,降低毒副作用和提高疗效,但稳定性不够,且产品包封率低、靶向性分布欠佳。凌加峻等<sup>[27]</sup>采用薄膜超声分散法制备了羟基喜树碱磁性脂质体,由于四氧化三铁的强极性不能被脂质体包裹在内部,考虑用油酸对其表面进行改性。根据相似相容原理与脂质体结构结合形成磁性脂质体,获得了物理性质比较稳定的磁性脂质体;经运用微透析技术考察微透析回收率,发现其有较好的肝靶向性。

## 3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒为20世纪90年代初兴起的一种新型纳米载药系统。其利用生理相容、生物可降解的天然或合成固体脂质为骨架材料,将药物包裹或内嵌于类脂核中,制成粒径约为50~1 000 nm的固体胶粒给药系统。固体脂质纳米粒在室温及体温下呈固态粒子,不仅具备物理稳定性高、靶向性好和能增加药物稳定性等优点,还具有脂质体毒性低、可大规模生产的优势,并能提高药物溶解性、靶向性及药效。

王维等<sup>[28]</sup>将18 $\alpha$ -甘草酸制成18 $\alpha$ -甘草酸固体脂质纳米粒用于治疗大鼠急性肝损伤,发现其具有较好的治疗作用,且疗效优于18 $\alpha$ -甘草酸对照组。张强华等<sup>[29]</sup>采用溶剂乳化挥发法制备的类球形白藜芦醇固体脂质纳米粒,平均粒径为96.7 nm, Zeta电位为-16.3 mV,载药量和包封率分别为 $(7.95 \pm 0.21)\%$ 和 $(91.34 \pm 0.18)\%$ ,体外释放缓慢,相比于白藜芦醇混悬液,制备成固体脂质纳米粒后对HepG2细胞具有更强的抑制作用<sup>[30]</sup>。张洪等<sup>[31]</sup>研究大黄素(EMO)固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布情况和肝靶向性,发现EMO-固体脂质纳米粒具有较高的肝靶向性,且强于EMO;从小鼠体内的分布研究可以看出,药物在血浆、心、肝、脾、肺、肾分布呈现出不同程度的差异:EMO-固体脂质纳米粒在肝脏、脾脏的浓度最高。EMO-固体脂质纳米粒混悬液可在组织中较长时间地保持较高浓度,消除较慢,更利于维持稳态血药浓度。

张钟月<sup>[32]</sup>将同等剂量固体脂质纳米粒组和注射液组进行对照,两组实验结果均出现了中毒症状和动物死亡,大多数小鼠注射斑蝥素固体脂质纳米粒及注射液的死亡时间分别在16 h和6 h以内。对死亡动物逐个尸检,注射液组肉眼可见肝脏、肾脏明显充血,肝组织出现不同程度损伤;而同时处死的固体脂质纳米粒组小鼠,未发现明显肝组织损伤迹象。说明斑蝥素固体脂质纳米粒虽具有一定毒性,但肝肾毒性的作用已显著降低。张生杰<sup>[33]</sup>研究了穿心莲内酯衍生物在小鼠体内的组织分布,穿心莲内酯衍生物在肝脏中的药物浓度-时间曲线

下面积(AUC)是溶液组的12.66倍;并对固体脂质纳米粒组靶向性进行了评价,总体靶向效率(Te)为50.63%,TI值为3.4,优于溶液组,说明原料药以固体脂质纳米粒为载体后在体内肝靶向性较显著。

王文宇<sup>[34]</sup>合成了N-十六烷基乳糖酰胺肝靶向材料,并以其为载体制备了葫芦素B固体脂质纳米粒,肝靶向效率是普通固体脂质纳米粒的2.5倍。与溶液剂相比,普通葫芦素B固体脂质纳米粒和经修饰的葫芦素B固体脂质纳米粒均提高了药物对人肝癌细胞HepG2的细胞毒性,其中后者对肿瘤细胞的抑制活性和对异位皮下移植肝癌H22实体瘤及肉瘤S180小鼠肿瘤生长的抑制作用最强。

固体脂质纳米粒给药系统仍存在一些需要解决的问题:(1)稳定性较差,在储存过程中易发生药物泄漏、粒子之间聚集导致粒径变大,可考虑制成冻干粉。(2)载药量低,脂质包载脂溶性药物较好,对水溶性药物包载效果欠佳。(3)粒径分布较广,需要探索高效率的纳米制备技术。

#### 4 纳米囊泡

纳米囊泡是由合成或天然改性的双亲性聚合物和胆固醇在亲水介质中自组装构成、具有类似脂质体双层结构的微型囊泡。相对于脂质体等小分子囊泡,聚合物囊泡有着分子可设计性好、囊泡强度高、稳定性好、渗透性强等优点。作为药物载体时,同脂质体一样具有组织相容性和细胞透过性,因此物理性质与脂质体十分相似;可包裹亲水性药物或亲脂性药物,但不像脂质体那样容易受到氧化或水解,也不易泄漏药物。经表面修饰后,则可赋予囊泡在血液中长循环和靶向等特性<sup>[35-37]</sup>。如穿心莲内酯虽具有较好的抗肝癌活性,但其水溶性差、结构不稳定,给药后在肝脏分布较少,对肝癌的治疗缺乏针对性,因此很大程度上影响了其抗肝癌作用的发挥;制备成穿心莲内酯囊泡后,可使其被动靶向到肝,更好地发挥疗效,并降低其毒副作用,同时可使药物缓慢释放,延长半衰期,增加生物利用度<sup>[38]</sup>。

#### 5 磁纳米粒

磁纳米粒载药系统是近年来基于纳米技术发展起来的一种新型磁靶向系统<sup>[39]</sup>。可将药物、磁性材料包覆在载体材料中,在体外磁场作用下实现位点特异的靶向给药目的,有利于提高病灶部位的局部药物浓度并缓慢释放药物;同时,还可使非治疗部位的药物浓度和全身毒副作用降低,使疗效大幅度提高。

张阳德等<sup>[40]</sup>将载有磁性药物的纳米粒经肝动脉注入患肝癌的小鼠体内,发现在外部磁场的诱导下可实现肝部肿瘤位置的药物聚集,提高肝部肿瘤的治疗效果;而在正常的肝组织或其他器官药物分布较少,减少了对其他器官的毒副作用。苏永华等<sup>[41]</sup>制备了荷载四氧化三铁、蜂毒素的平均粒径为80~120 nm的纳米制剂,载药磁纳米粒在外电场诱导下靶向作用于肝部肿瘤,诱导肿瘤细胞的凋亡,导致肿瘤组织坏死,表明磁性纳米粒是有效的药物荷载工具。

杨国夫等<sup>[42]</sup>用溶剂转移法制备了聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)包裹铁氧体(Ferrites)、三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的磁性纳米粒,磁场组小鼠肝脏组织中AUC、达峰浓度和消除半衰期均明显大于非磁场组,说明As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>磁性纳米粒在正常小鼠体内有

良好的磁靶向性分布。郑智武<sup>[43]</sup>用复乳法制备了磁性PLGA氧化苦参碱纳米粒,平均粒径在146.5 nm左右,平均载药率为8.24%,平均包封率为44.8%,未加磁场下可被动靶向于肝脏,外加磁场后可进一步提高肝靶向性;并进行了药效学研究,发现磁性PLGA氧化苦参碱纳米粒对肝纤维化模型小鼠的保护作用优于普通苦参碱,在外加磁场作用下,其抗肝纤维化作用有一定加强。

尽管磁纳米粒在靶向性方面表现出其独特的优势,但仍有一些问题有待解决:(1)安全性。所选用的磁性物质在体内可能会造成栓塞或蓄积中毒,潜在危害尚未清楚。(2)靶向性。根据磁纳米粒的超顺磁性,外加磁场可将纳米粒定位于浅表的肝肿瘤,对于微小病灶和深度病灶的定位难度较大。(3)有效性。磁性纳米材料载药量有限,能否携带有效治疗剂量达到最佳治疗效果尚未可知。(4)磁疗设备。需要能够精准磁场聚焦定位的磁疗仪控制磁场的分布。

#### 6 结语

纳米载药系统是一种极具开发潜力的新型载药系统,是现代药剂学研究的一个热点,将其应用于中药新剂型的研发当中,不仅改良了中药传统的剂型,而且在一定程度上提高了中药的疗效。目前,载中药肝靶向纳米给药系统的处方设计理论、制备技术方法、质量评价体系借鉴了西药纳米给药系统,仅限于中药的单一有效成分,并不适合一些有效成分繁多、理化性质复杂的中药复方,所以中药复方多成分、多途径、多层次、多靶位的作用特点还难以得到较好的发挥,限制了中药复方的应用。因此,要重视中药或中药复方提取纯化物的溶解度、稳定性、酸碱性等理化性质以及生物药剂学、药动学研究,并建立其独特的剂型设计理论、制备技术平台和质量评价方法,发展包载多成分药物的纳米载药系统,尽量使中药的优势最大化地发挥。我们相信,随着新型肝靶向载体材料的不断合成、纳米制备技术的不断优化、更多肝靶向新靶点的不断发现,在中医药理论指导下,中药肝靶向制剂将会得到很大的发展,为防治肝脏疾病提供更多安全、可靠的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69.
- [2] Ma S, Jiao B, Liu X, et al. Approach to radiation therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2010, 36(2): 157.
- [3] Jiang X, Xin H, Gu J, et al. Solid tumor penetration by integrin-mediated pegylated poly (trimethylene carbonate) nanoparticles loaded with paclitaxel[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(6): 1 739.
- [4] Chang S, Guo J, Sun J, et al. Targeted microbubbles for ultrasound mediated gene transfection and apoptosis induction in ovarian cancer cells[J]. *Ultrason Sonochem*, 2013, 20(1): 171.
- [5] 匡长春, 何文, 罗顺德, 等. 去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒在小鼠体内分布及肝靶向作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25(6): 527.
- [6] 葛亮, 卢曼, 陈跃坚, 等. 氧化苦参碱聚氰基丙烯酸正丁酯

- 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.
- [7] 孙毅毅,李彤辉,侯世祥,等.土贝母抗癌有效成分肝靶向给药系统的研究[J].中国中药杂志,2005,30(11):817.
- [8] 李艳辉,李媛,鲍美华,等.苦参碱聚氧基丙烯酸正丁酯纳米粒冻干粉针剂的制备及体外释放[J].中国医药工业杂志,2009,40(6):425.
- [9] 李艳辉,李媛,鲍美华,等.苦参碱纳米粒在小鼠体内组织分布和药动学研究[J].中南药学,2010,8(7):487.
- [10] 张继芬.沉淀法制备两种脂溶性抗癌中药聚乳酸纳米粒的比较及其肝靶向性研究[D].成都:四川大学,2005:63-107.
- [11] 胡玮,章良,王钦,等.去甲斑蝥素-N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的肝靶向抗肿瘤药效学评价[J].中国新药杂志,2010,19(19):1814.
- [12] 顾晓华,秋泽文,徐红,等.齐墩果酸/PLGA-TPGS纳米粒在小鼠体内的分布及肝靶向性研究[J].中国药房,2012,23(33):3086.
- [13] 吴建梅,任天池,虞梅.去甲基斑蝥素的药学研究与临床应用进展[J].中国药学杂志,2002,37(8):566.
- [14] 胡展红,章良,周奕,等.肝靶向去甲斑蝥素修饰物的合成及其纳米粒的制备[J].中国药学杂志,2009,44(9):679.
- [15] 胡展红,周奕,张学农.乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒的肝靶向抗癌活性研究[J].中草药,2010,41(12):2005.
- [16] 张淑娟,金丽娜,舒丹丹,等.脂质体给药系统在肝纤维化治疗中的应用[J].北方药学,2012,9(4):106.
- [17] 张洋.纳米脂质体槲皮素对肝损伤大鼠保肝作用的研究[D].长沙:中南大学,2012:49.
- [18] 程纯.黄褐毛忍冬总皂苷脂质体在动物体内的分布及初步药效学研究[D].贵阳:贵阳中医学院,2013:34、491-495.
- [19] 严菲,张玫,李睿,等.汉黄芩素脂质体在小鼠体内的组织分布[J].药物分析杂志,2014,34(6):1000.
- [20] Shah N, Chaudhari K, Dantuluri P, et al. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles surface modified with transferring and Pluronic ((R)) P85, an in vitro cell line and in vivo biodistribution studies on rat model[J]. *J Drug Target*, 2009,17(7):533.
- [21] Gao J, Chen H, Yu Y, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma growth using immunoliposomes for co-delivery of adriamycin and ribonucleotidereductase M2 siRNA[J]. *Biomaterials*, 2013,34(38):10084.
- [22] 魏志芳,毕丽丽,鲍春媛.转铁蛋白修饰共载紫杉醇和人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 脂质体制备及靶向性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(16):1227.
- [23] Oba M, Fukushima S, Kanayama N, et al. Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as a targetable gene delivery system directed to cells possessing alphavbeta 3 and alphavbeta 5 integrins[J]. *Bioconjug Chem*, 2007,18(5):1415.
- [24] Raymond M. ligand-targeted liposomes directed against pathological vasculature[J]. *J Liposome Res*, 2002,12(1/2):129.
- [25] 马哲松.RGD修饰紫杉醇脂质体靶向抑制肝癌HepG2细胞[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(7):803.
- [26] 栗婕,柯学.甘草次酸修饰多西紫杉醇脂质体的制备和体外抑瘤效果[J].药学与临床研究,2011,19(3):207.
- [27] 凌家俊,古锦辉,谢毅,等.羟基喜树碱磁性脂质体的制备及其靶向性特征试验[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):19.
- [28] 王维,潘旭旺,邵益丹,等.18 $\alpha$ -甘草酸固体脂质纳米粒抗大鼠急性肝损伤作用研究[J].中国现代应用药学,2014,31(7):798.
- [29] 张强华,熊清平,石莹莹,等.白藜芦醇固体脂质纳米粒的制备表征与体外抗肿瘤作用研究[J].中药材,2010,33(12):1929.
- [30] 熊清平,张强华,石莹莹,等.白藜芦醇固体脂质纳米粒体外抗肝癌HepG2细胞的作用研究[J].亚太传统医药,2011,7(9):12.
- [31] 张洪,闫士君,张福明.大黄素固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布研究[J].中国药房,2012,23(7):583.
- [32] 张钟月.肝靶向斑蝥素固体脂质纳米粒的研究[D].济南:山东中医药大学,2010:41-42.
- [33] 张生杰.穿心莲内酯衍生物ATC-II固体脂质纳米粒给药系统研究[D].开封:河南大学,2012:41.
- [34] 王文宇.N-十六烷基乳糖酰胺介导葫芦素B肝靶向SLN的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2009:112-114.
- [35] Letchford K, Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007,65(3):259.
- [36] Singh R, Lillard JW. Nanoparticle-based targeted drug delivery[J]. *Exp Mol Pathol*, 2009,86(3):215.
- [37] Levine DH, Ghoroghchian PP, Freudenberq J, et al. Polymersomes: a new multi-functional tool for cancer diagnosis and therapy[J]. *Methods*, 2008,46(1):25.
- [38] 江志强.穿心莲内酯类脂质囊泡的研制及其抗肝癌靶向性研究[D].广州:广州中医药大学,2012:81-84.
- [39] 徐辉碧.纳米医药[M].北京:清华大学出版社,2004:205.
- [40] 张阳德,龚连生,潘一峰.磁性药物纳米粒在体内的靶向分布及其对肝癌的疗效研究[J].中国医学工程杂志,2003,11(6):18.
- [41] 苏永华,张建国,张慧卿,等.蜂毒素磁性纳米制剂对肝癌荷瘤鼠的治疗作用及其机制[J].中华实验外科杂志,2009,26(7):938.
- [42] 杨国夫,李湘晖,赵哲,等.三氧化二砷磁性纳米粒的表征及其在小鼠组织中的药代动力学[J].高等学校化学学报,2010,31(5):892.
- [43] 郑智武.磁性纳米粒靶向增强氧化苦参碱抗肝纤维化作用初步研究[D].上海:第二军医大学,2008:51.

(收稿日期:2014-11-04 修回日期:2014-12-04)

(编辑:杨小军)