

静电纺丝玉米醇溶蛋白纤维的制备及其在药物传递系统中的应用研究进展

徐琪^{1*}, 孙佳琳², 冯宇飞¹, 关枫¹, 王艳宏^{1#} (1. 黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江民族职业学院, 哈尔滨 150066)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3588-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.43

摘要 目的:为制备静电纺丝玉米醇溶蛋白纤维(EZF)及其在药物传递系统中的应用提供参考。方法:以“玉米醇溶蛋白”“静电纺丝”“Zein”“Electrostatic spinning”“Drug delivery”等为关键词,查询2005—2015年中国知网、万方、PubMed、Science Direct等数据库中关于EZF及其应用相关的文献,分别对EZF制备中溶剂的选用、喷丝口堵塞、改性方式及其在药物传递系统中的应用进行简述。结果与结论:共查到相关文献200余条,其中有效文献34条。EZF制备中常用溶剂有乙醇、三氟乙醇、二甲基甲酰胺、甲酸、乙酸等,其中以乙醇居多;溶剂蒸发过快是引起喷丝口堵塞的主要原因,常通过改进实验设备或同轴纺丝等方式解决;可采用共混改性、化学改性、塑化剂改性、同轴电纺改性等方法改善其机械性能;EZF主要用于延缓药物释放、提高易水解药物稳定性、实现联合包载、制备共混电纺纤维等。EZF虽具有生物相容性良好、可降解、尺寸可控等诸多优势,但必须提高其机械性能,以拓宽其在药剂学中的应用。

关键词 静电纺丝;玉米醇溶蛋白;药物传递系统;改性

玉米醇溶蛋白(Zein)是从玉米粉或玉米渣中提取的一种天然植物蛋白,因可溶于乙醇溶液而得名。静电纺丝(Electrospinning,简称电纺)是一种简单而有效的制备纳米或微米级纤维的技术。静电纺丝玉米醇溶蛋白纤维(Electrospun zein fiber, EZF)具有比表面积大、孔隙率高、尺寸可控和可降解等特点,在药物传递系统、组织工程支架、创伤敷料等领域展现了广阔的应用前景^[1-2]。故笔者以“玉米醇溶蛋白”“静电纺丝”“Zein”“Electrostatic spinning”“Drug delivery”等为关键词,通过检索近10年(2005—2015年)中国知网、万方、PubMed、Science Direct等数据库中相关文献。共查到相关文献200余条,其中有效文献34条,对其进行归纳总结后综述了EZF制备中溶剂的选择、堵塞问题的解决及改性等方面的研究进展,并总结了其在药物传递系统中的应用,以期为拓宽EZF在药剂学中的应用提供理论参考。

1 Zein电纺技术概述

1.1 电纺技术的原理^[3]

电纺装置主要包括高压电源(两端的电压提供喷射动力)、毛细管储液器(贮藏Zein和其他材料溶液)和接收纺丝装置。在电场中,由于多种力(射流所带电荷的库仑力、表面张力、静电场力和黏弹力等)的作用,使储液器中的流体在毛细管尖端形成小液滴,随着电压的不断增加,液滴由球形逐渐变成圆锥形(Taylor锥)。当液滴的静电斥力和静电场力克服其表面张力(达到临界电压)时,毛细管尖端喷射出带电的储液射流。带电储液射流高速运动到接收装置,此过程中储液溶剂不断挥发,Zein和其他材料逐渐析出并相互缠结,最后在接收装置上沉积、固化,从而形成具有网状结构的纤维薄膜。

1.2 影响Zein电纺的因素

* 硕士研究生。研究方向:新药研究与开发。E-mail:1073396283@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:中药性味理论、中药制剂现代化研究。电话:0451-87266893。E-mail:wang.yanhong@163.com

影响电纺的因素除溶液的黏度、表面张力、导电性等性质外,接收距离、电压和流速也为主要影响因素。同时,工艺和环境参数等也会对电纺过程产生影响。其中,环境因素中温度和湿度影响较为明显。Casper CL等^[4]研究了空气湿度对聚苯乙烯纳米纤维形貌的影响。结果显示,当空气湿度低于25%时,可得到表面光滑的纳米纤维;当空气湿度高于30%时,纳米纤维表面开始形成孔洞,并且随着湿度增加,孔径呈增大的趋势。

Neo YP等^[5]考察了聚合物溶液浓度、电压这两个工艺参数对EZF的影响。结果表明,聚合物溶液的浓度对EZF的形貌影响最大。随后,其通过响应曲面法优化电纺参数发现,载体溶液的浓度和电压对EZF的平均直径具有显著的影响,且浓度和电压之间存在交互作用。宋叶萍等^[6]以冰乙酸为溶剂,通过正交试验探讨了Zein的质量分数、挤出率、电压和纺丝距离对EZF直径的影响。其中,质量分数的影响最为显著,其次是纺丝距离和电压,而挤出率的影响最小,得到的最优工艺参数为Zein质量分数26%、电压20 kV、挤出率0.027 ml/min、纺丝距离15 cm;其还通过响应曲面法优化电纺参数并建立了直径预测模型^[6],建立的二次多元回归模型预测的纤维直径与真实值拟合良好,可用于预测EZF直径。

可见,为得到性状良好、尺寸大小符合要求的纳米纤维,必须对溶液性质、工艺和环境这三大类因素加以控制。若影响因素过多,可针对其中几个主要影响因素进行优化。

1.3 EZF制备中所用溶剂的选择

目前,制备EZF主要采用溶液纺丝法,这种方法要求溶剂对Zein具有一定溶解性,且溶剂沸点要适当。Zein电纺中常用的溶剂为乙醇、三氟乙醇(TFE)、二甲基甲酰胺(DMF)、甲酸和乙酸等,其中以乙醇居多。Miyoshi T等^[7]将Zein溶解在80%的乙醇溶液中,首次制备得到了直径为700 nm左右带状结构的EZF。为了让Zein溶液在电纺过程中快速固化,Braha-theeswaran D等^[8]以TFE为溶剂,制备了用于组织工程支架携载姜黄素的EZF。Ali S等^[9]以高沸点DMF为溶剂溶解Zein,

制备成 Zein/醋酸纤维素混合的 EZF 后,其粒径减小并且热稳定性增加。Kayaci F 等^[10]也研究发现,以 DMF 为溶剂制备的 EZF 粒径更小且更加均匀。另外,以乙酸为溶剂制备用于组织创伤胶原蛋白(Collagen)/Zein 混纺纳米纤维膜的研究也取得了成功^[11]。

溶剂的种类会影响溶液的黏度、电导率等参数,从而对纤维的形态产生影响。Yao C 等^[12]考察了溶剂的不同浓度对纤维属性的影响。分别以 70%、80%、90% 的乙醇溶液为溶剂获得了形貌相似的 EZF,但纤维的弹性有差异,其中以 70% 的乙醇溶液制得的 EZF 最为柔软、有光泽,并推测这与乙醇在蒸发过程中蛋白的自组装有关。Selling GW 等^[13]考察了不同溶剂对 EZF 形态和结构的影响。以乙酸、甲醇水溶液、乙醇和异丙醇为溶剂,分别制备 EZF。结果从乙醇溶液中获得 EZF 以缎带状为主;从乙酸溶液中获得 EZF 主要为直径分布范围较窄的圆形,这可能与乙酸具有较低的蒸汽压、表面张力和介电常数等因素有关。接着 Selling GW 等又以 DMF、丙酮/水、乙酸/水和 10% 的 NaOH 水溶液等为溶剂分别制备 EZF,然而这些溶剂的纺丝液可纺性均较差。

可见,在制备 EZF 时,需对各种溶剂的理化参数有清晰的了解,可采用单一溶剂,也可采用混合溶剂。为得到柔顺、光洁、具有较好形状的 EZF,需经过多次试验以确定最佳的制备溶剂。

1.4 EZF 制备中堵塞问题的解决

堵塞是制备 EZF 这种生物材料中不可避免的现象,而溶剂沸点对毛细管喷丝口堵塞问题影响最大。沸点太低,溶剂挥发太快易使喷丝口堵塞,阻碍纺丝的顺利进行;沸点太高,溶剂挥发太慢,又易使纤维粘连。

目前,常通过改进试验设备或采用同轴电纺等方式来解决纺丝过程中的堵塞问题。Kanjanapongkul K 等^[14]以 Zein 乙醇溶液为纺丝液模型系统,探讨了堵塞发生的原因及预防堵塞现象发生的方法。结果表明,由于溶剂的挥发在喷丝头形成的高黏度半固体导致了喷丝头的堵塞,同时电压和聚合物浓度也是影响堵塞现象发生的关键参数。随后其将传统设备进行改进,采用两套注射泵和针头(两套装置的针尖直接接触),一套控制静电纺丝溶液,另一套为其针尖处提供乙醇水溶液来预防堵塞。Li Y 等^[15]在设备针头附近安装了一个塑料固定器,内部装有饱蘸乙醇的海绵,以增加喷丝头附近乙醇蒸气的浓度(装置见图 1)。

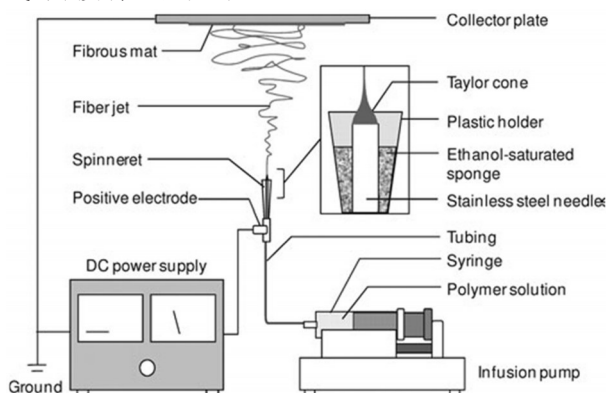


图 1 喷丝口改进后的电纺装置

以上两种方法均暗示溶剂挥发过快是引起喷丝口堵塞的主要原因。因为不同溶剂挥发速度不同,而目前同一套设备

只能针对一种溶剂来制备 EZF,因此适用性不够广泛。可通过对仪器的改装、改变溶剂的挥发速度,从而解决喷丝口的堵塞问题。

2 EZF 的改性

由于 EZF 的机械性能较差,不能满足实际应用的需要,一般可通过改性的方法加以改善。常用的改性方法有共混改性、化学改性、塑化剂改性、同轴电纺改性等。

2.1 共混改性

EZF 在水性环境中易溶胀,形态发生改变,因此力学性能较差。若将 Zein 与其他天然或合成的高分子物质共混后电纺,不仅能大大提高单一 EZF 的力学性能,更能使 EZF 同时具有两种或多种材料的特点。

壳聚糖(Chitosan, CS)是一种天然生物高分子线形多糖,不仅具有良好的生物相容性与可降解性,还具有抗菌、止血和促进伤口愈合等多种活性,CS/Zein 电纺纤维于 2009 年首次制得^[16]。因 CS 本身具有抗菌活性,所以 CS 与 Zein 共混后使纤维具有了抑菌性,同时增加了 Zein 的玻璃转化温度。Wong-sasulak S 等^[17]又将 α -生育酚(α -TOC)作为模型药物,制得 Zein/聚环氧乙烷(PEO)/CS 混合纤维,从而研究 α -TOC 在共混后的纳米纤维中的释药机制,为开发疏水性药物载体和胃肠道给药研究提供指导。透明质酸(HA)是一种酸性黏多糖,具有多种重要的生理功能,将 Zein 和 HA 混合后利用磁力搅拌将纺丝液充分混合,采用电纺制备纳米纤维膜后,使得 Zein 纤维膜的生物相容性和纤维的拉伸强度、伸长度、断裂延伸率、可湿性等都得到了不同程度的改善^[18-19]。丝素蛋白(SF)是从蚕丝中提取的天然高分子纤维蛋白,由于其具有良好的生物相容性、透气透水性而被广泛用作生物医学材料。Yao C 等^[20]以甲酸为溶剂,电纺得到均匀光滑的 Zein/SF 共混纤维膜。SF 的加入,使 Zein 纤维膜的断裂延伸率和杨氏模量均有所下降,但纤维膜的拉伸强度得到了显著的提高。醋酸纤维素(CA)是一种经济、可降解的聚合物,由于其具有良好的机械性能和保水性能,正好可以弥补 EZF 机械性能差、浸润性强的缺点。Zein/CA 混合纳米纤维有一个亲水的表面,纤维表面无串珠,随着 CA 的增加,粒径有所减小,并且热稳定性增加^[9]。利用 CA 亲水性强的特点,可以吸收伤口的渗出液,维持伤口周围环境体积的恒定。Unnithan AR 等^[21]在此基础上加入了聚氨酯(PU),制备出 PU/CA/Zein 载药抗菌膜作为创伤敷料,其理化性质和生理化学性质均得到了提高。

2.2 化学改性(交联剂)

除共混改性外,目前使用交联剂对 Zein 分子链上的羟基、氨基或羧基等官能团进行化学改性也是常用方法之一。EZF 的强度较低,在水中很容易收缩,导致比表面积减小。化学改性可克服此缺点,从而有利于其在生物医学方面的应用。Selling GW 等^[22]以醋酸水溶液为溶剂,以戊二醛(GTA)为交联剂,旨在提高 EZF 的物理性能和耐溶剂特性。改性后的 EZF 拉伸强度和杨氏模量明显增加。GTA 是最早使用的交联剂,但毒性较大。Song TY 等^[23]使用环己二异氰酸酯(HDI)作为交联剂,以乙醇水溶液为溶剂制备了 Zein/CS/PVP 共混纤维膜,交联后的纤维膜的抗张强度、断裂延伸率得以增加。Yao C 等^[24]也用 HDI 对 Zein 的乙醇溶液进行交联,杨氏模量和拉伸性能显著增强,耐高温能力也有所提高,显示了 HDI 对 EZF 良好的改性能力。Jiang QR 等^[25]用柠檬酸对 EZF 进行了改性。交联

后纤维的拉伸能力提高,且在37℃磷酸缓冲液中浸泡15d后仍然保持较好的纤维结构。伤口敷料除了需要具有一定的抑菌性、刺激性小和机械性能良好等优点,还必须具有透气性,以免影响伤口的愈合。李鑫等^[26]将具有抗菌作用的丹参酮II_A与Zein交联制备复合纳米电纺纤维,所得纤维具有较好的弹性和抗拉伸强度,抑菌效果明显,并且透气性很好,能够满足创伤敷料的基本要求。

2.3 塑化改性

塑化剂是一类小分子物质,可干扰纺丝分子间的相互作用,从而减少分子间力和降低分子链的流动性,并且可降低玻璃转变温度,降低膜弹性。目前,甘油因其可显著增加膜的抗张强度和断裂延伸率,被认为是一种优良的塑化剂。Wongsasulak S等^[27]在制备EZF膜的过程中加入了塑化剂甘油,同时还加入了聚山梨酯40和氯化钠以使电纺过程顺利进行。结果显示,随着甘油含量的增加,EZF的直径随之增加,且变得均一稳定,膜的抗张强度和断裂延伸率得到了改善,同时降低了Zein膜玻璃转化温度。

2.4 同轴电纺改性

同轴电纺是采用同心喷丝头,同时喷射可电纺的壳液(Sheath fluid)与不可电纺的核液(Core fluid),从而使不具有成丝能力的材料可制备成核-壳型纳米纤维膜,改变EZF性能,并且避免了使用化学交联剂引起的毒性及喷丝口的堵塞。同轴电纺是在传统电纺基础上发展起来的新方法,被认为是电纺领域的重大突破。Jiang H等^[28]将韧性材料聚己内酯(PCL)作为核材料,Zein为壳材料,制备了具有核-壳结构的静纺复合纤维,并对其力学性能进行了考察。结果表明,PCL的存在显著提高了纤维膜的抗拉伸强度和伸长率。Li J等^[29]用同轴电纺设备制备纤维膜,核层和壳层的材料均为Zein,并分别对壳层与核层溶剂和挤出速率(即Zein的浓度)进行了考察。在没有加其他聚合物的情况下,将Zein溶于28%的醋酸溶液中制成纺丝液,载入抗菌剂烯丙基三苯基溴化磷(ATPPB),与单独的Zein包封药物的纺丝纤维释放效果相比有显著性差异,且核层与壳层的挤出速率比为1:2或者1:4时,对ATPPB的缓释效果影响最大。这种具有缓释功能的纤维膜为缓控释药物研究提供了新的思考。

3 EZF在药物传递系统中的应用

3.1 控制药物释放

Zein分子结构中存在2/3的疏水性氨基酸,因此具有较强的疏水性和一定的抗胃酸分解特性。作为载体材料有利于延缓药物在体内的释放。

阿魏酸(FA)是一种广泛存在于植物中的酚酸,具有清除氧自由基、降糖、抗癌等多种活性,但是由于本身的难溶性导致了其溶出、吸收困难,生物利用度低。Yang JM等^[30]以具有可纺性Zein和FA的溶液为内核纺丝液,用乙酸为外壳纺丝液,用改进后的同轴电纺方法制备携带阿魏酸的EZF。此装置可连续顺利地进行而不发生堵塞现象。且与单一电纺过程相比,此法制备的EZF拥有更高的质量,纤维的截面为圆形。尤其重要的是,所得EZF体外释放呈现更好的缓释性能,并无一般缓控释制剂的突释和拖尾释药现象。Huang WD等^[31]应用同轴电纺技术制备携带布洛芬的EZF。以DMF溶液为壳层液体,Zein/布洛芬混合溶液为核层液体,所得纤维呈现为平滑的缎带状,而且过程中没有发生堵塞的现象。由于氢键作用,布

洛芬与Zein有较好的相容性,体外释放试验表明,该纤维是通过经典的菲克扩散(Fickian diffusion)机制缓慢释放药物。酮洛芬(KET)具有镇痛、消炎及解热作用。Jiang YN等^[32]以KET为模型药物,分别以PVP为壳层、Zein为核层,通过同轴电纺制备具有界限分明的壳-核结构纳米纤维,能够实现双相释药,也能够有效地避免堵塞的情况^[33]。由于氢键作用,KET与壳层、核层载体均具有良好的相容性。体外释放实验表明,携带KET的纤维可以快速释放42.3%的药物,紧接着是剩余药物的缓慢释放,释放时间可达10h之久。

3.2 稳定药物

由于Zein具有疏水性,作为药物载体时可大大提高易水解药物的稳定性,尤其是在易水解药物的液体制剂方面效果显著。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是从茶叶中提取的茶多酚中最有效的活性成分,在碱性环境下易水解,同时遇热后易发生氧化、聚合等反应。Li Y等^[15]考察了利用Zein电纺技术对EGCG稳定性的影响。结果表明,干燥环境中经老化至少1d的EZF中,98%的ECCG是稳定的,而后将其浸没于水环境中,EZF可保证82%的ECCG稳定。

3.3 联合包载、释放药物

疏水的Zein不受胃肠道pH和蛋白酶影响,可保护药物免受胃酸降解失活,因此是一种理想口服药用载体。为了降低非甾体抗炎药乙酰氯芬酸的不良作用,Karthikeyan K等^[34]在Zein和丙烯酸树脂(Eudragit)两种载体中分别载入药物乙酰氯芬酸和易发生酸降解的泮托拉唑,用同轴电纺技术制备了能够实现二者同时释放的双载药Zein/Eudragit共混EZF。体外释放研究表明,两种药物的释放时间均达到了8h,动物体内实验进一步确认泮托拉唑和乙酰氯芬酸的协同作用。该EZF不仅同时包载了双成分药物,更保证了两种药物均能缓慢释放,使得非甾体抗炎药的毒性得以显著降低。

4 结语

由于Zein具有良好的生物相容性、生物可降解性、可纺性等特点,通过电纺可得到比表面积大、孔隙率高和尺寸可控的EZF,该纤维在药物传递系统、组织工程支架、创伤敷料等领域展现了广阔的应用前景。迄今为止,在Zein电纺溶剂的选择、堵塞问题的解决、影响因素考察、改性等方面已取得了诸多可喜的研究成果,并在药物传递系统方面也进行了不少的探索,但EZF在药物传递系统中的应用尚处于起步阶段。相信随着研究的深入,EZF在生物医学领域的应用将进一步显露出其独特的优势。

参考文献

- [1] 刘华丽,刘杰,丁平田.玉米醇溶蛋白在药剂学中的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2013,30(5):403.
- [2] 宋叶萍,谢建军,姚雅君,等.玉米醇溶蛋白的电纺研究进展[J].高科技纤维与应用,2008,33(1):38.
- [3] Casper CL, Stephens JS, Tassi NG, et al. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process[J]. *Macromol*, 2004, 37(2):573.
- [4] Neo YP, Ray S, Eastal AJ, et al. Influence of solution and processing parameters towards the fabrication of electrospun zein fibers with sub-micron diameter[J]. *J Food Eng*, 2012, 109(4):645.

- [5] 宋叶萍,谢军军,姚雅君,等.玉米醇溶蛋白纳米纤维的制备技术研究[J].浙江理工大学学报,2009,26(1):27.
- [6] 宋叶萍,熊杰,谢军军,等. Zein 静电纺丝的过程优化和直径预测模型[J].纺织学报,2009,30(7):6.
- [7] Miyoshi T, Toyohara K, Minematsu H. Preparation of ultrafine fibrous zein membranes via electrospinning [J]. *Polymer International*,2005,54(8):1 187.
- [8] Brahatheeswaran D, Mathew A, Aswathy RG, *et al.* Hybrid fluorescent curcumin loaded zein electrospun nanofibrous scaffold for biomedical applications[J]. *Biomed Mater*,2012,7(4):110.
- [9] Ali S, Khatri Z, Oh KW, *et al.* Zein/cellulose acetate hybrid nanofibers: electrospinning and characterization[J]. *Macromolecular Research*,2014,22(9):971.
- [10] Kayaci F, Uyar T. Electrospun zein nanofibers incorporating cyclodextrins[J]. *Carbohydr Polym*,2012,90(1):558.
- [11] Lin J, Li C, Zhao Y, *et al.* Co-electrospun nanofibrous membranes of collagen and zein for wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2012,4(2):1 050.
- [12] Yao C, Li Y, Wu F. Zein nanofibrous membranes as templates for biomineralization of hydroxyapatite crystallites [J]. *Polymer Composites*,2013,34(7):1 163.
- [13] Selling GW, Biswas A, Patel A, *et al.* Impact of solvent on electrospinning of zein and analysis of resulting fibers [J]. *Macromol Chem Phys*,2007,208(9):1 002.
- [14] Kanjanapongkul K, Wongsasulak S, Yoovidhya T. Investigation and prevention of clogging during electrospinning of zein solution[J]. *J Appl Polym Sci*,2010,118(3):1 821.
- [15] Li Y, Lim LT, Kakuda Y. Electrospun zein fibers as carriers to stabilize (-)-epigallocatechin gallate[J]. *J Food Sci*,2009,74(3):233.
- [16] Torres-Giner S, Ocio MJ, Lagaron JM. Novel antimicrobial ultrathin structures of zein/chitosan blends obtained by electrospinning[J]. *Carbohydr Polym*,2009,77(2):261.
- [17] Wongsasulak S, Pathumban S, Yoovidhya T. Effect of entrapped α -tocopherol on mucoadhesivity and evaluation of the release, degradation, and swelling characteristics of zein-chitosan composite electrospun fibers[J]. *J Food Eng*,2014,120:110.
- [18] Yao C, Li XS, Song TY. Fabrication of zein/hyaluronic acid fibrous membranes by electrospinning[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*,2007,18(6):731.
- [19] Zhang M, Liu Y, Jia Y, *et al.* Preparation and evaluation of electrospun zein/HA fibers based on two methods of adding HA nanoparticles[J]. *J Bionic Eng*,2014,11(1):115.
- [20] Yao C, Li XS, Song TY, *et al.* Biodegradable nanofibrous membrane of zein/silk fibroin by electrospinning[J]. *Polym Int*,2009,58(4):396.
- [21] Unnithan AR, Gnanasekaran G, Sathishkumar Y, *et al.* Electrospun antibacterial polyurethane-cellulose acetate-zein composite mats for wound dressing[J]. *Carbohydrate Polymers*,2014,102(4):884.
- [22] Selling GW, Woods KK, Sessa D, *et al.* Electrospun zein fibers using glutaraldehyde as the crosslinking reagent-effect of time and temperature[J]. *Macromol Chem Phys*,2008,209(10):1 003.
- [23] Song TY, Yao C, Li XS. Electrospinning of zein/chitosan composite fibrous membranes[J]. *Chinese J Polym Sci*,2010,28(2):171.
- [24] Yao C, Li XS, Song TY. Electrospinning and crosslinking of zein nanofiber mats[J]. *J Appl Polym Sci*,2007,103(1):380.
- [25] Jiang QR, Reddy N, Yang YQ. Cytocompatible crosslinking of electrospun zein fibers for the development of water-stable tissue engineering scaffolds[J]. *Acta Biomater*,2010,6(10):4 042.
- [26] 李鑫,张伟,张彩云,等.丹参酮 II_A/玉米醇溶蛋白纳米复合纤维膜的制备和性能研究[J].中国新药杂志,2015,24(3):331.
- [27] Wongsasulak S, Tongsin P, Intasanta N, *et al.* Effect of glycerol on solution properties governing morphology, glass transition temperature, and tensile properties of electrospun zein film[J]. *J Appl Polym Sci*,2010,118(2):910.
- [28] Jiang H, Zhao P, Zhu K. Fabrication and Characterization of zein-based nanofibrous scaffolds by an electrospinning method[J]. *Macromol Biosci*,2007,7(4):517.
- [29] Li J, Feng H, He J, *et al.* Coaxial electrospun zein nanofibrous membrane for sustained release[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*,2013,24(17):1 923.
- [30] Yang JM, Zha L, Yu DG, *et al.* Coaxial electrospinning with acetic acid for preparing ferulic acid/zein composite fibers with improved drug release profiles[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*,2013,102(2):737.
- [31] Huang WD, Zou T, Li SF, *et al.* Drug-loaded zein nanofibers prepared using a modified coaxial electrospinning process[J]. *AAPS PharmSciTech*,2013,14(2):675.
- [32] Jiang YN, Mo HY, Yu DG, *et al.* Electrospun drug-loaded core-sheath PVP/zein nanofibers for biphasic drug release[J]. *Int J Pharm*,2012,438(1):232.
- [33] 张樱子,方松,樊荣丹,等.双相释药系统的研究进展[J].中国药房,2014,25(9):856.
- [34] Karthikeyan K, Guhathakarta S, Rajaram R, *et al.* Electrospun zein/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole[J]. *Int J Pharm*,2012,438(1):117.

(收稿日期:2015-01-19 修回日期:2015-03-11)
(编辑:林 静)