

# 还原响应型高载药量普朗尼克F127聚合物胶束的制备

串星星<sup>1\*</sup>, 印亚双<sup>1</sup>, 王学清<sup>2#</sup> (1. 北京大学国际医院, 北京 102206; 2. 北京大学药学院药剂学系, 北京 100191)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2693-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.32

**摘要** 目的: 制备还原响应型高载药量普朗尼克F127聚合物胶束。方法: 对普朗尼克F127的疏水段引入甲基丙烯酸叔丁酯和半胱胺, 合成强疏水性的巯基化衍生物F127-SH。利用薄膜水化法和巯基的氧化反应, 制备载紫杉醇(PTX)的还原响应型高载药量普朗尼克F127聚合物胶束(F127-SS/PTX), 检测其粒径、包封率、载药量, 考察其在还原和非还原环境下的粒径变化和释药行为。结果: 该胶束的平均粒径为(77.87±1.79) nm, 包封率为(92.73±2.35)%, 载药量为(16.25±0.99)%; 在10 mmol/L二巯苏糖醇作用下, 其粒径迅速增大, PTX释药速度显著增加。结论: 成功制得还原响应型高载药量普朗尼克F127聚合物胶束。

**关键词** 还原响应; 载药量; 聚合物胶束; 普朗尼克F127; 紫杉醇

## Preparation of Redox-responsive Pluronic F127 Micelles with High Drug-loading Efficiency

CHUAN Xingxing<sup>1</sup>, YIN Yashuang<sup>1</sup>, WANG Xueqing<sup>2</sup> (1. Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; 2. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare redox-responsive pluronic F127 micelles with high drug-loading efficiency. METHODS: The thiol derivative F127-SH with strong hydrophobicity was synthesized by introducing tert-butyl methacrylate and cysteamine to the hydrophobic segments of F127. Paclitaxel (PTX)-loaded redox-responsive pluronic F127 micelles with high drug-loading efficiency (F127-SS/PTX) were prepared by film-hydration method as well as oxidation reaction of thiol groups. The diameter, encapsulation efficiency and drug-loading amount were detected, and the change of diameter and drug release behavior of micelles were investigated under reducing environment or non-reducing environment. RESULTS: Mean diameter of F127-SS/PTX micelles was about (77.87±1.79) nm, and encapsulation efficiency and drug-loading amount were (92.73±2.35)% and (16.25±0.99)%, respectively. The diameter of the micelles increased rapidly and drug release rate of PTX increased significantly in the presence of 10 mmol/L dithiothreitol. CONCLUSIONS: The redox-responsive pluronic F127 micelles with high drug-loading efficiency are prepared successfully.

**KEYWORDS** Redox-responsive; Drug-loading amount; Polymeric micelles; Pluronic F127; Paclitaxel

HepG2细胞具有高效的靶向性, 并高效地抑制细胞生长, 但对A549细胞的作用无明显提高。

### 参考文献

- [1] 蒋雯, 田吉来, 丁晨静, 等. 双重修饰的主动靶向脂质体研究进展[J]. 药学研究, 2014, 33(8): 469.
- [2] 张佳斌, 任岳波, 任辉, 等. 转铁蛋白修饰脂质体的制备及其肝癌靶向性研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(35): 6 810.
- [3] Marchetti C, Palaia I, Giorgini M, et al. Targeted drug delivery via folate receptors in recurrent ovarian cancer: a review[J]. *Oncotargets & Therapy*, 2014, 7(6): 1 223.
- [4] 黄英男, 吴昊, 沈锡中. 叶酸受体在肿瘤靶向诊断和治疗中的应用[J]. 复旦大学学报: 医学版, 2012, 39(1): 74.
- [5] 沈丹华, 谢俊玲, 张银丽, 等. 叶酸受体 $\alpha$ 在卵巢上皮性肿瘤中的表达[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(11): 747.
- [6] Stefanadis C, Toutouzas K, Syntetos A, et al. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine: a

new catheter based technique[J]. *International Journal of Cardiology*, 2013, 167(2): 421.

- [7] 李文静, 杨志强, 王杏林. 硫酸长春新碱脂质体研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(13): 1 479.
- [8] 李慧, 张志岳, 孙萍. 固体脂质纳米粒用于细胞毒性药物传递系统综述的研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(9): 848.
- [9] 袁松, 孙会敏, 丁丽霞. 脂质体物理化学稳定性研究进展[J]. 中国药事, 2011, 25(4): 384.
- [10] 王生, 王化泉, 王汉杰, 等. 抗肿瘤药物长循环高分子脂质体的研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(10): 1 063.
- [11] 王中领, 郭亮. 叶酸受体介导的肿瘤靶向成像及靶向给药系统的研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(1): 143.
- [12] 杨闯, 刘海忠, 傅仲学. 奥沙利铂长循环脂质体对人结肠癌SW480细胞凋亡影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(4): 368.
- [13] 汪小乐, 简晓顺, 庞廷媛, 等. 叶酸偶联壳聚糖载多西他赛纳米粒的制备[J]. 中国药房, 2014, 25(29): 2 740.

\* 药师, 硕士。研究方向: 新型药物输送系统。E-mail: chuanxx-star@126.com

# 通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 新型药物输送系统。电话: 010-82801584。E-mail: wangxq@bjmu.edu.cn

(收稿日期: 2015-11-26 修回日期: 2016-03-11)

(编辑: 邹丽娟)

刺激响应型智能药物递送体系,由于具有改变药物分布、靶向等作用,越来越受到人们的关注,目前已发展出的释药机制包括pH、酶、还原环境、温度响应等<sup>[1-2]</sup>。还原型谷胱甘肽(GSH)作为体内主要的还原剂,其在细胞内的浓度(1~10 mmol/L)远远高于细胞外(2 μmol/L),且肿瘤细胞的GSH水平较正常细胞高出7~10倍<sup>[3]</sup>。这一还原环境可用来构建还原响应型药物递送体系。二硫键在人体的正常体温、pH和氧化环境下非常稳定,而在一定量的GSH或二巯苏糖醇(DTT)等还原剂作用下易被还原成巯基,且细胞外的GSH浓度不足以还原二硫键<sup>[4]</sup>。因此,含有二硫键的药物载体在体循环中可以保持稳定,到达肿瘤组织进入靶细胞后,在胞内高浓度GSH作用下二硫键断裂,载体解聚,可完全地释放药物。目前,还原响应型药物递送体系已被广泛应用于抗肿瘤药物的递送<sup>[5-6]</sup>。

近年来,由两性嵌段共聚物组成的胶束系统,作为一种有效的药物载体受到广泛关注<sup>[7-9]</sup>。普朗尼克(Pluronic)F127(简称F127)是一种两亲性的三嵌段共聚物,被广泛用于胶束的制备<sup>[9]</sup>。本研究对F127的疏水段引入甲基丙烯酸叔丁酯和半胱胺,合成强疏水性的巯基化衍生物(F127-SH)。利用薄膜水化法和巯基的氧化反应,制备载紫杉醇(PHX)的还原响应型普朗尼克F127聚合物胶束(F127-SS/PTX),现报道如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Avance III 400型核磁共振仪(美国Bruker公司);Nexus 470型红外光谱(FT-IR)仪(美国尼高力仪器公司);680型酶标仪(美国Bio-rad公司);LC-10A型高效液相色谱(HPLC)仪(日本岛津公司);Malvern Zetasizer Nano ZS型激光粒度仪(英国Malvern Instruments公司)。

### 1.2 药品与试剂

F127(美国Sigma-Aldrich公司,批号:BCBG0585V);甲基丙烯酸(MAA)、甲基丙烯酸叔丁酯(t-BMA)、盐酸半胱胺(Cym·HCl)(美国Sigma-Aldrich公司,批号:728960MV、MK-BF0026V、021M1783V,纯度:99%、98%、98%);PTX原料药(陕西森弗生物技术有限公司,批号:20130721,纯度:99%);其他试剂均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 F127-SH的合成

2.1.1 F127-MAA/t-BMA的合成 取0.5 mmol F127溶于适量甲苯,加入5 mmol过氧化苯甲酸叔丁酯于甲苯溶液,140 °C下搅拌活化1 h;将0.08 mmol MAA、0.04 mmol t-BMA加入到反应体系中,140 °C下反应6 h。反应结束后,将反应混合物用过量正己烷沉淀,过滤,将得到的白色沉淀用二甲基亚砜(DMSO)溶解,转入透析袋(截留分子量:3 500)中。用蒸馏水充分透析2~3 d,冻干,得白色絮状产物F127-MAA/t-BMA。收率为65%,−20 °C下保存备用。产物进行FT-IR、氢核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)鉴定,图谱见图1。

由图1显示,第一步向F127的疏水段连入羧基和疏水性基团,得反应产物F127-MAA/t-BMA。F127-MAA/t-BMA的FT-IR图谱(图1A)所示,该产物在1 722 cm<sup>-1</sup>处新增C=O的伸缩振动峰,表明成功连入羧基。F127-MAA/t-BMA的<sup>1</sup>H-NMR图谱(图1B)所示,δ=1.0~1.2为F127上的—CH<sub>2</sub>,δ=12.2为MAA中的—COOH,δ=1.4~1.5为t-BMA中的—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。<sup>1</sup>H-NMR图中除了有F127的特征质子峰,也有MAA和t-BMA

的特征质子峰,表明F127-MAA/t-BMA的成功合成。

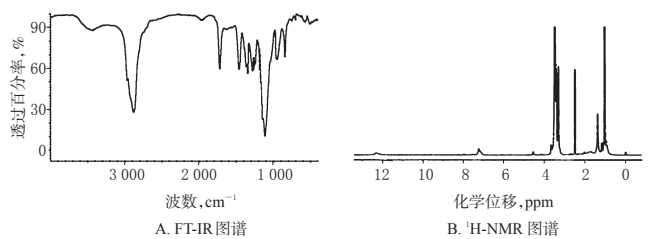


图1 F127-MAA/t-BMA的FT-IR图谱和<sup>1</sup>H-NMR图谱  
Fig 1 FT-IR spectra and <sup>1</sup>H-NMR spectra of F127-MAA/t-BMA

2.1.2 F127-SH的合成 将0.2 mmol F127-MAA/t-BMA和适量1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC)-*N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS)[EDC-NHS(1:1, mol/mol)]溶于二甲基甲酰胺中,室温、避光反应过夜;将2 mmol Cym·HCl逐滴加入上述活化介质中,用1 mol/L盐酸调反应体系pH至4.0~4.5,室温、避光反应6 h。反应结束后,将反应溶液转入透析袋(截留分子量:3 500)中,10 °C避光条件下用1 mmol/L盐酸、1 mmol/L盐酸和1%氯化钠的混合溶液、1 mmol/L盐酸分别充分透析24 h,冻干,得白色絮状产物F127-SH。收率为75%,−20 °C下保存备用。采用Ellman's Assay法测定产物中巯基含量<sup>[10]</sup>,结果F127-SH中巯基含量为190.42 μmol/g。

### 2.2 胶束的制备

2.2.1 制备方法 采用薄膜水化法及巯基的氧化反应制备胶束。精密称取10 mg F127-SH和2.5 mg PTX溶于5~8 ml乙腈中,完全溶解后,37 °C下减压旋蒸40 min挥尽溶剂,得到药物与聚合物薄膜。加入2 ml的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4),剧烈涡旋振荡5 min,将得到的水化液置于水浴中超声,得到透明澄清略带蓝色乳光的溶液,即为非还原响应型载药胶束(F127-SH/PTX)。向胶束溶液中通入氧气,巯基经氧化交联为二硫键,即得到还原响应型载药胶束(F127-SS/PTX)。同法,用未经修饰的F127包载PTX,制备对照胶束F127/PTX。

2.2.2 粒径和Zeta电位的测定 将胶束进行动态光散射(DLS)分析。采用Malvern Zetasizer Nano ZS型激光粒度仪测定胶束的粒径和Zeta电位。

2.2.3 包封率和载药量的测定 采用HPLC法测定胶束中的PTX含量。色谱条件:色谱柱为Agilent C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水溶液(54:46, V/V),流速为1 ml/min,检测波长为227 nm,进样量为20 μl。以PTX峰面积(*A*)对质量浓度(*c*)进行回归分析,得标准曲线为 $A=39.015c+72.37$ ( $r=0.9995$ ),PTX检测质量浓度的线性范围为0.5~100 μg/ml。精密吸取0.1 ml胶束溶液,加0.9 ml乙腈稀释10倍,剧烈涡旋使胶束破膜并释放出包载的PTX,进样,采用HPLC仪测定胶束溶液中PTX含量。按下式计算包封率(EE)和载药量(DL): $EE(\%) = \text{胶束中药物含量} / \text{投药量} \times 100\%$ , $DL(\%) = \text{胶束中药物含量} / (\text{辅料量} + \text{投药量}) \times 100\%$ 。

2.2.4 工艺优化 以胶束的粒径和多分散系数(PDI)为指标,分别对F127-SS/PTX胶束制备方法中超声时间(0、10、30 min)和超声温度(25、60 °C)进行优化,结果见表1。

表1显示,对胶束水化液进行适当超声有利于胶束的形成和均一化分散;但若超声时间过长,胶束的粒径反而增大,粒径分布也呈变宽趋势,可能是由于过度超声而破坏了胶束的

表1 不同超声时间和超声温度的F127-SS/PTX胶束的粒径和PDI( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 1 Diameter and PDI of F127-SS/PTX micelles under different ultrasound time and ultrasound temperature( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

项目	取值	粒径, nm	PDI
超声时间, min	0	109.70 ± 7.20	0.41 ± 0.02
	10	80.55 ± 5.69	0.24 ± 0.01
	30	100.01 ± 9.34	0.37 ± 0.02
超声温度, °C	25	94.38 ± 2.29	0.28 ± 0.01
	60	80.72 ± 2.14	0.27 ± 0.01

稳定内核。另外, 超声温度对胶束的形成也有一定影响, 60 °C较25 °C下形成的胶束粒径更小。所以, 胶束制备的方案定为在60 °C下超声10 min。

2.2.5 质量控制 按照优化处方制得的F127-SS/PTX、F127/PTX胶束的粒度及分布、Zeta电位、EE、DL的测定结果见表2。

表2 2种胶束的粒径、PDI、Zeta电位、EE和DL( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 2 Diameter, PDI, Zeta-potential, EE and DL of F127-SS/PTX and F127/PTX micelles( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

胶束	粒径, nm	PDI	Zeta电位, mV	EE, %	DL, %
F127-SS/PTX	77.87 ± 1.79	0.25 ± 0.02	-1.08 ± 0.10	92.73 ± 2.35	16.25 ± 0.99
F127/PTX	28.27 ± 2.59	0.30 ± 0.12	-6.57 ± 0.67	74.01 ± 0.05	1.36 ± 0.24

与F127/PTX胶束比较, F127-SS/PTX胶束的粒径增大、PDI减小、均一度更好。F127-SS/PTX胶束的Zeta电位为(-1.08 ± 0.10) mV, 绝对值较F127/PTX胶束低。值得注意的是, F127-SS/PTX胶束的DL为(16.25 ± 0.99)%, 远远大于F127/PTX胶束( $P < 0.05$ )。

### 2.3 胶束的还原响应型评价

2.3.1 DLS分析 取适量F127-SS/PTX胶束溶液, 加入10 mmol/L DTT, 37 °C下100 r/min恒温空气振荡, 选取不同时间点, 通过DLS检测不同取样点胶束粒径随时间的变化情况。另设不加入DTT的对照组, 同法进行操作。F127-SS/PTX胶束在有或无还原剂DTT下的粒径变化情况见图2。

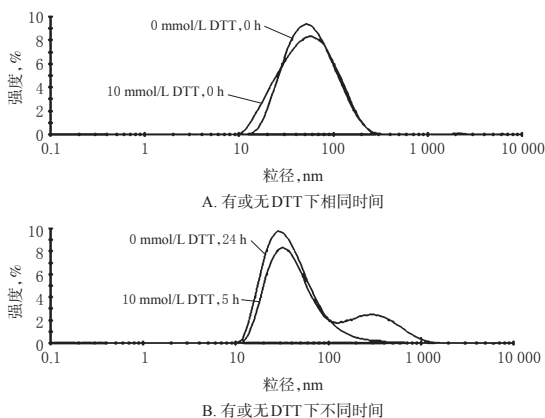


图2 F127-SS/PTX胶束在有或无还原剂DTT下相同或不同时间的粒径变化

Fig 2 Diameter change of F127-SS/PTX micelles with or without reducer DTT at same or different time points

由图2可知, 在有DTT条件下, F127-SS/PTX胶束迅速发生聚集, 5 h内粒径就呈现多分散状态。其原因是DTT的加入使F127-SS/PTX胶束中的二硫键断裂, 导致疏水段之间发生聚集而产生较大的粒子。而无DTT条件下, 胶束能够始终保持

稳定, 粒径在24 h后仍无明显变化。

2.3.2 体外药物释放 采用透析法检测胶束的体外释放行为。释放介质为含1.0 mol/L水杨酸钠的PBS溶液。精密吸取1 ml F127-SS/PTX胶束溶液放入活化好的透析袋(截留分子量: 12 000~14 000)中, 置于含10 mmol/L DTT的释放介质中, 37 °C下100 r/min振荡, 分别在0、2、3、4、5、6、10、12、24 h吸取500  $\mu$ l释放介质, 并补加同体积同浓度的含DTT的新鲜释放介质。另设不含DTT的释放介质的对照组, 同法操作。将各时间点的药物释放样品进行HPLC分析, 测定PTX的含量, 计算PTX的累积释放率( $Q$ ), 绘制释放曲线, 每个时间点每个样品设3个平行样。 $Q(\%) = (V_0 c_n + V_i \sum_{i=1}^{n-1} c_i) / m_{药} \times 100\%$ , 其中,  $V_0$ (ml)为释放介质总体积;  $c_n$ (mg/ml)为在 $t_n$ 时所取样品的质量浓度;  $V_i$ (ml)为在 $t_i$ 时所取样品的体积;  $c_i$ (mg/ml)为在 $t_i$ 时所取样品的质量浓度;  $m_{药}$ (mg)为胶束中游离PTX的总量。F127-SS/PTX胶束在有或无还原剂DTT条件下的药物释放情况见图3。

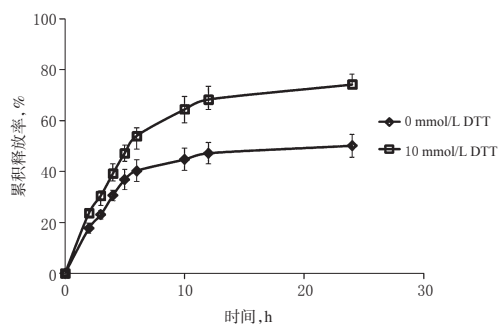


图3 F127-SS/PTX胶束在有或无还原剂DTT条件下的药物释放情况

Fig 3 Drug release of F127-SS/PTX micelles with or without reducer DTT

由图3可知, 在无DTT条件下, F127-SS/PTX胶束在6 h内释药较快, 之后则缓慢释药, 24 h时 $Q$ 为50.15%。而在有DTT条件下, 释药速率则大大加快, 24 h时 $Q$ 为74.21%, 明显高于无DTT作用下药物的释放。原因是DTT的加入使胶束中起交联作用的二硫键断裂, 胶束不稳定而结构遭到破坏, 使包载的药物释放出来。

### 3 讨论

F127由亲水段聚氧化乙烯(PEO)和疏水段聚氧化丙烯(PPO)构成(PEO106-PPO70-PEO106)。作为药物载体材料, F127具有以下优势:(1)其两性性可使其在水中自组装形成胶束, 通过肿瘤组织的透过增强和滞留效应(EPR)增强被动靶向能力;(2)毒性低, 可由肾脏排泄<sup>[11]</sup>;(3)可以通过降低耐药细胞的三磷酸腺苷(ATP)水平、抑制药物外排蛋白等来实现逆转多药耐药(MDR)的作用<sup>[12]</sup>。但是, F127自组装形成的胶束存在以下问题:(1)不够稳定, 使胶束注入血后经稀释分解, 引发药物早释, 这主要是因为PPO段的疏水自组装作用力较弱;(2)载药量较低。

针对以上问题, 本研究对F127进行如下修饰:(1)合成部分, 第一步反应为自由基聚合反应, 参考文献[13]报道的反应方法并作一定修改。在引发剂过氧化苯甲酸叔丁酯的作用下, MAA和t-BMA连入F127的PPO段, 其中, MAA用来提供羧基, t-BMA用来增加F127中PPO段的疏水性。第二步反应中, F127-MAA/t-BMA中的MAA羧基与EDC在交联剂NHS

作用下形成活性酯,与Cym的氨基通过成酰胺反应偶合,从而向PPO段引入巯基,在体外通过巯基氧化交联为二硫键,实现胶束疏水内核的交联,提高胶束结构的稳定性,同时赋予胶束还原响应型特征。(2)将合成产物F127-SH与PTX通过薄膜水化法先形成F127-SH/PTX,再向胶束溶液中通氧气,使胶束疏水内核中的巯基氧化交联形成二硫键,得到F127-SS/PTX。相比于胶束F127/PTX,F127-SS/PTX的粒径和载药量均增大,可能是由于t-BMA疏水基团的引入导致胶束的疏水内核增大,同时提高了对难溶药物的包载能力。另外,带正电的微粒易与白蛋白发生吸附作用,带负电的微粒则有被血小板表面附着的倾向,且电势绝对值越大,越容易被吸附<sup>[14]</sup>。本研究中的胶束表面所带电荷近中性,可以减少胶束在体内被这些成分的吸附,提高其在血液中的稳定性。

F127-SS/PTX胶束的还原响应型特征主要通过胶束在还原环境和非还原环境下的粒径变化和释药行为来验证。本文以DTT作为还原剂<sup>[15]</sup>,在无DTT条件下,F127-SS/PTX胶束在二硫键的交联作用下可以稳定存在;而有DTT条件下,二硫键断裂,胶束内核解聚,导致胶束间发生聚集,药物快速释放。这种还原响应型特征,可保证胶束在体循环中保持稳定,而在进入肿瘤部位后在刺激触发下迅速完全地释药,有利于提高药效、降低毒性。

本研究通过对普朗尼克F127进行疏水性和巯基化修饰,合成了一种新型材料,并通过巯基-二硫键的氧化还原转换,用其制备还原响应型高载药量普朗尼克F127聚合物胶束F127-SS/PTX。研究表明,F127-SS/PTX胶束的载药量大大提高;在二硫键的交联作用下能够保持稳定,而在还原剂存在时二硫键断裂,迅速释放药物。此外,由于F127还具有逆转MDR的作用,提示在接下来的研究中可进一步考察其对耐药肿瘤细胞的作用。另外,还可以在F127的亲水PEO段连接靶头,使其具备主动靶向功能。因此,F127-SS/PTX胶束在肿瘤治疗中有着较好的应用前景。

### 参考文献

[1] Crucho CI. Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for nanomedicine[J]. *Chem Med Chem*, 2015, 10(1):24.  
 [2] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nano-carriers for drug delivery[J]. *Nat Mater*, 2013, 12(11):991.  
 [3] Aluri S, Janib SM, Mackay JA. Environmentally responsive peptides as anticancer drug carriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(11):940.  
 [4] Raina S, Missiakas D. Making and breaking disulfide bonds[J]. *Annu Rev Microbiol*, 1997, doi: 10.1146/annurev.mi-

cro.51.1.179.

[5] Cheng R, Feng F, Meng F, *et al.* Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and gene delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 152(1):2.  
 [6] Park HK, Lee SJ, Oh JS, *et al.* Smart nanoparticles based on hyaluronic acid for redox-responsive and CD44 receptor-mediated targeting of tumor[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1):981.  
 [7] Cho H, Lai TC, Tomoda K, *et al.* Polymeric micelles for multi-drug delivery in cancer[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16(1):10.  
 [8] Mohamed S, Parayath NN, Taurin S, *et al.* Polymeric nano-micelles: versatile platform for targeted delivery in cancer[J]. *Ther Deliv*, 2014, 5(10):1101.  
 [9] Akash MSH, Rehman K. Recent progress in biomedical applications of Pluronic (PF127): pharmaceutical perspectives[J]. *J Control Release*, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.04.032.  
 [10] Bernkop-Schnürch A, Schwarz V, Steininger S. Polymers with thiol groups: a new generation of mucoadhesive polymers?[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(6):876.  
 [11] Zhang W, Shi Y, Chen Y, *et al.* The potential of pluronic polymeric micelles encapsulated with paclitaxel for the treatment of melanoma using subcutaneous and pulmonary metastatic mice models[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(25):5934.  
 [12] Batrakov AV, Kabanov AV. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2):98.  
 [13] Abdullah-Al-Nahain, Lee H, Lee YS, *et al.* Development of disulfide core-crosslinked pluronic nanoparticles as an effective anticancer-drug-delivery system[J]. *Macromol Biosci*, 2011, 11(9):1264.  
 [14] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M]. 2版.北京:人民卫生出版社,2003:113.  
 [15] Chen J, Zehtabi F, Ouyang J, *et al.* Reducible self-assembled micelles for enhanced intracellular delivery of doxorubicin[J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(15):7121.

(收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-03-23)

(编辑:邹丽娟)

## 《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅