

提高脂质体主动靶向性材料的研究进展[△]

周容*,周莉莉,钟思雨,袁礼,周玮,夏新华[#](湖南中医药大学药学院,长沙 410208)

中图分类号 R294 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2265-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.29

摘要 目的:为制备高效的脂质体提供参考。方法:以“材料”“脂质体”“Materials modified liposomes”等为关键词,组合查询2000—2016年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对修饰脂质体材料的种类、特点及其在制剂中的应用研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献439篇,其中有效文献45篇。目前用于修饰脂质体的材料主要有糖类及其衍生物、配体类、聚合物类及肽类等。其中糖类及其衍生物、配体类和肽类修饰后的脂质体具有主动靶向性,能提高药物的生物利用度;聚合物类修饰后的脂质体可提高药物的稳定性。目前国内修饰脂质体材料还处在研发阶段,临床应用较少,存在经修饰的脂质体在体内外的靶向性是否具有可比性、各类材料是否能广泛用于不同含药脂质体的修饰、修饰后的脂质体能否实现大规模生产、修饰脂质体的设计与制备过程均较普通脂质体复杂等问题,有待今后去攻克。

关键词 脂质体;表面修饰;靶向性;材料

脂质体是由磷脂、胆固醇组成,并将药物包封在内的磷脂双分子结构^[1]。脂质体具有诸多优点,如靶向性、缓释性、低毒、细胞亲和性等,因此脂质体作为药物载体被广泛研究。近年来,脂质体在药物制剂新技术的研究方面发展迅速,特别是作为抗癌药物的载体^[2]。脂质体进入体内后绝大部分被网状内皮系统吞噬,药物会蓄积在肝、脾、肺和骨髓等组织器官中,而在其他部位游离药

物少,以实现靶向释药。脂质体的发展历经了三代,第一代是普通脂质体(LiP),单纯由磷脂、胆固醇组成,具有被动靶向性。LiP虽然能减少药物毒性,但在许多时候会使药物分子失去生物活性,严重影响其疗效。第二代为长循环脂质体(LP),在脂质体中加入一定比例的糖脂或在磷脂分子上联接多羟基的物质,如聚乙二醇(PEG),能克服LiP容易吸附血浆蛋白及在网状内皮系

as a dual-switch-controlled release system[J]. *Small*, 2014, 10(20):4100-4105.

[4] Yao J, Zhang S, Li W, et al. Correction: in vitro drug controlled-release behavior of an electrospun modified poly(lactic acid)/bacitracin drug delivery system[J]. *Rsc Advances*, 2015, 6(1):515-521.

[5] 余琰,范凌云,高建德,等.盐酸小檗碱微囊的制备及其体外释放研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(1):109-112.

[6] 张华,张卿,贾运涛,等.紫外分光光度法测定姜黄素白蛋白纳米混悬剂的包封率[J]. *中国药房*, 2012, 23(43):4068-4070.

[7] Zhao J, Qiao Y, Zhou M, et al. Antitumor efficacy of irreversible electroporation and doxorubicin-loaded polymeric micelles[J]. *Acs Macro Lett*, 2015, 4(10):1081-1084.

[8] Langroodi FA, Ghahestani ZH, Alibolandi M, et al. Evaluation of the effect of crocetin on antitumor activity of doxorubicin encapsulated in PLGA nanoparticles[J]. *Nan-*

omedicine, 2016, 3(1):23-34.

[9] Li RD, Zhang JJ, Chen JF, et al. Modified polylactic acid loading docetaxel for anticancer drug delivery[J]. *Ciesc J*, 2014, 65(6):2357-2362.

[10] Wang W, Chen S, Zhang L, et al. Poly(lactic acid)/chitosan hybrid nanoparticles for controlled release of anticancer drug[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, doi: 10.1016/j.msec.2014.10.048.

[11] Cummins C, Mokarian-Tabari P, Holmes JD, et al. Selective etching of polylactic acid in poly(styrene)-block-poly(d, l) lactide diblock copolymer for nanoscale patterning[J]. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131(18):9493-9504.

[12] Liu P, Sun Y, Wang Q, et al. Intracellular trafficking and cellular uptake mechanism of mPEG-PLGA-PLL and mPEG-PLGA-PLL-Gal nanoparticles for targeted delivery to hepatomas[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(2):760-770.

[13] Lv W, Cheng L, Li B. Development and evaluation of a novel TPGS-mediated paclitaxel-loaded PLGA-mPEG nanoparticle for the treatment of ovarian cancer[J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2015, 63(2):68-74.

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81573621)
* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂及制剂质量标准。电话:0731-88458305。E-mail:1017449839@qq.com
通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药新制剂、新剂型、新技术及制剂质量标准。电话:0731-88458305。E-mail:xiaxinhua001@163.com

(收稿日期:2016-11-03 修回日期:2017-02-17)
(编辑:邹丽娟)

统丰富的肝、脾等器官被较快清除的不足。第三代脂质体为主动靶向性脂质体,是指在脂质双层膜上载上特定材料,使其能识别特定的靶器官,使药物到达特定靶区^[3-4]。近年来,为了改善脂质体的靶向性和体内外稳定性,人们陆续尝试改变脂质体的表面性质,用材料修饰脂质体。笔者以“材料”“脂质体”“Materials modified liposomes”等为关键词,组合查询2000—2016在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献439篇,其中有效文献45篇。现对修饰脂质体材料的种类、特点及在制剂中的应用研究进行综述,以期制备高效的脂质体提供参考。

1 糖类及其衍生物修饰

糖类是由C、H、O 3种元素组成的大分子,是自然界中广泛分布的一类重要的有机化合物,在生命活动过程中起着重要作用。机体内某些部位存在识别糖类及其衍生物的受体,或在制剂中加入糖类能提高药物的靶向性^[5-6]。研究者利用此特点,用糖类及其衍生物修饰脂质体,以提高药物生物利用度。

1.1 半乳糖

去唾液酸糖蛋白受体是存在于哺乳动物肝细胞膜上的一种受体,能特异性识别、结合末端有还原半乳糖的糖蛋白^[7]。姜华等^[8]制得半乳糖衍生物修饰的去甲斑蝥酸钠脂质体,采用反相-高效液相色谱法测定尾iv给药后小鼠肝脏中的药物浓度。结果表明,经半乳糖衍生物修饰后的脂质体肝靶向效率是LiP的1.8倍,是去甲斑蝥酸钠注射液的2.9倍。目前经半乳糖修饰的脂质体主要用于抗肝癌药物,能将药物靶向至肝脏,减少药物对其他非靶向组织的毒副作用。

1.2 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖又称脱乙酰甲壳素,是一种天然高分子物质。由于壳聚糖有多种优良性能,如生物适应性、血液相容性、安全性、微生物降解性等,因此被诸多行业和领域广泛研究。帅武平等^[9]研究表明,壳聚糖修饰脂质体时常以环状和尾状物的形式吸附在脂质体表面,能提高脂质体的稳定性和药物的靶向性。全新勇等^[10]用壳聚糖作为立体稳定剂来修饰脂质体,可达到长循环的目的。李娜^[11]制备了壳聚糖修饰的姜黄素脂质体(CCLP),测得包封率为 $(71.42 \pm 2.14)\%$,平均粒径为550.1 nm,平均Zeta电位为+12.7 mV。透射电镜观察CCLP外观饱满,为圆球形。考察CCLP在大鼠胃及各肠段的吸收情况及其药动学的结果显示,姜黄素普通制剂在胃部的吸收都较少,而CCLP在各肠段的吸收速率常数和有效渗透率都提高,说明CCLP能改善药物在肠道的吸收并能提高药物的口服生物利用度。

1.3 甘露糖及其衍生物

甘露糖是一种广泛存在于自然界的单糖,体内实验证明肺泡表面的活性蛋白A和D能识别甘露糖,将脂质

体用甘露糖修饰,能提高药物肺部靶向性^[12]。宿鹏飞等^[13]制备了甘露糖衍生物修饰的葛根素(PUE)脂质体,评价了其靶向性和药物疗效。结果发现,修饰后的脂质体能增强药物跨越血脑屏障的转运能力并向梗死区富集,该发现能为脑缺血再灌注损伤的临床治疗提供一种新的方法。

1.4 其他糖及其衍生物

葡萄糖是自然界分布最广且最为重要的一种单糖,在医药领域有着广泛应用。易茂全等^[14]研究发现,肠黏膜上皮细胞上具有主动转运葡萄糖的载体,该载体对葡萄糖有很强的亲和力。胰岛素分子易被体内的蛋白水解酶水解而使其生物半衰期缩短,其亲水性和较大的分子量不利于机体的吸收。研究人员用葡萄糖修饰胰岛素将其制成脂质体,可以促进其吸收,提高药物的生物利用度。

国外研究表明,用多种改良型多糖修饰脂质体可增强药物肺靶向性,提高肺部疾病的治疗效果^[15]。程曩等^[16]制备了双噬达莫(DIP)LiP和支链淀粉修饰的DIP脂质体,并考察了两者DIP在小鼠肝、脾、肺等组织中的分布。结果发现,与LiP比较,经支链淀粉修饰后的脂质体可进一步增加肺部DIP分布,同时减少DIP在肝和脾的分布,并延长在肺部的滞留时间。这表明经支链淀粉修饰后的脂质体能显著提高药物的肺靶向性。

透明质酸是一种天然多糖,已广泛用于医药领域。CD44是黏附因子家族中的一员,是介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用的膜表面糖蛋白,参与细胞的增殖、分化、黏附、迁移等过程。透明质酸可与CD44特异性结合。CD44在多种恶性肿瘤细胞表面有极高的表达率^[17]。李建林等^[18]的细胞毒性试验结果显示,游离姜黄素、姜黄素LiP及透明质酸衍生物修饰的脂质体对人肺腺癌细胞A549的半数抑制浓度分别为0.054、0.032、0.021 $\mu\text{mol/mL}$,表明修饰后的脂质体对人肺腺癌细胞A549杀伤力更强。

2 配体类修饰

机体生长代谢过程中存在着一些特殊受体与配体特异性结合的反应。研究者利用结合反应的特异性,将药物与配体结合,实现药物导向特定靶区。

2.1 甘草次酸(GA)

GA是中药甘草有效成分甘草酸在体内的代谢产物,具有抗炎、调节免疫、抗肝损伤等药理活性^[19]。近年来,GA的抗肿瘤作用引起了人们密切关注。田超等^[20]研究证实,肝细胞膜上存在大量的GA位点,能与GA进行特异性结合。栗婕等^[21]用GA合成了甘草次酸十八醇酯并修饰多西紫杉醇(DX)脂质体(GA-DX-LiP),评价了其对人肝癌细胞HepG2的体外抑瘤率。结果显示,当调节GA-DX-LiP中GA与DX-LiP质量比为1:5时抑瘤率最高,为DX-LiP的3.24倍,表明经GA修饰的DX-LiP

能显著抑制人肝癌细胞 HepG2 的增殖。

2.2 叶酸(FA)

FA 即维生素 B₉, 是一种水溶性维生素, 其受体是一种糖基化磷脂酰肌醇连接的膜糖蛋白, 在组织细胞特异性表达^[22]。寇卫政等^[23]制备了 FA 修饰的长春新碱(VCR)纳米脂质体(nLiP)(VCR-nLiP-FA)和 VCR-nLiP, 考察二者对人肝、肺癌细胞的作用。结果发现, 人肺癌细胞 A549 对 VCR-nLiP-FA 和 VCR-nLiP 的摄取率差异无统计学意义($P>0.05$), 而人肝癌细胞 HepG2 对 VCR-nLiP-FA 的摄取率显著增大, 且对人肝癌细胞 HepG2 有明显抑制作用。这表明 FA 修饰的脂质体可靶向药物至肝, 拓宽了肝癌靶向制剂的品种。

2.3 整合素-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽(iRGD)

iRGD 是一条多肽片段, 能识别整合素受体。整合素受体在黑色素瘤、神经胶质瘤等肿瘤细胞表面表达率高^[24], 常作为靶向抗肿瘤药物的特异性靶点。钟玲等^[25]制备了 iRGD 修饰的脂质体(iRGD-LiP), 通过定性和定量细胞摄取实验研究人结肠癌细胞 PKO 对未经修饰的脂质体和 iRGD-LiP 的摄取率。结果发现, 人结肠癌细胞 PKO 对 iRGD-LiP 的摄取率是未经修饰的脂质体的 32 倍, 表明 iRGD 修饰脂质体可能为结肠癌的治疗提供除手术和放疗之外的有效治疗手段。

2.4 转铁蛋白(Tf)

Tf 是血浆中主要的含铁蛋白质, 负责铁的吸收、贮存和转运^[26]。转铁蛋白受体(TfR)在多种恶性肿瘤细胞表面表达率较高, 为研发靶向抗肿瘤制剂提供了新的突破口。于欣荣^[27]制备了 LP、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽(RGD)修饰的 LP(RGD-LP), 以及 Tf 与 RGD 共同修饰的 LP(Tf/RGD-LP), 并对其卵巢癌靶向性进行体内外评价。结果表明, 人卵巢癌细胞 2780 对 Tf/RGD-LP 的摄取率分别是 LP 和 RGD-LP 的 2.3 倍和 2.9 倍, 且体外卵巢癌肿瘤球试验证明了 Tf/RGD-LP 肿瘤组织穿透能力最强。

2.5 3-[4-[2-羟基-(1-甲基乙胺基)丙氧基]苯基]丙酸十六醇酯(PAC)膜

PAC 膜能识别心肌细胞表面的 β_1 受体, 且结合具有特异性和较强的亲和性。邓英杰等^[28]比较了在正常和缺氧状态下小鼠心肌细胞对未经修饰的脂质体和 PAC 修饰的脂质体(PAC-LiP)的摄取情况。结果发现, 与未经修饰的脂质体比较, PAC-LiP 对缺氧状态心肌细胞亲和力和力较强, 能明显减轻缺氧状态对心肌细胞的损伤。

3 聚合物类修饰

聚合物是由一类分子量很高的化合物, 也称为高分子、大分子等, 由许多简单的结构单元通过共价键重复连接而成。根据构成聚合物单体的差异, 合成了不同的类型, 按照用途可分为通用高分子、工程材料高分子、功能高分子、仿生高分子、医用高分子、高分子药物、高分子试剂、高分子催化剂和生物高分子等, 近几年在医药

行业的应用引起了学者的关注^[29-30]。

3.1 PEG 及其衍生物

PEG 是一种由环氧乙烷与水或乙二醇逐步加成聚合而成的大分子聚合物, 与水分子结合力极强、柔性大、毒性低。化合物经 PEG 修饰会具备多种优良性能, 如循环半衰期延长、稳定性增强, 并拓宽应用范围。用 PEG 修饰可制备 LP, 延长药物在循环系统中的滞留时间, 使药物富集于病灶。黄萍等^[31]制备了 PEG 包裹的表阿霉素脂质体, 并对包封率、稳定性及体外释药特性进行了研究。结果显示, 与未修饰脂质体比较, 经 PEG 修饰的表阿霉素脂质体的体外释药符合长效制剂特征, 血浆中药物稳定, 具有 pH 敏感性, 表明经 PEG 修饰的脂质体可提高药物的稳定性, 延长药物的作用时间。

3.2 聚乙烯醇(PVA)

PVA 是由聚醋酸乙烯酯水解成的水溶性聚合物, 作为生物材料极具发展潜力。脂质体属于热力学不稳定系统, 易聚结、融合、泄漏, 用 PVA 修饰后可增加其稳定性。穆筱梅等^[32]制备了 PVA 包裹的果酸脂质体, 考察了其形态、包封率及储存时间等药剂学性质。当 PVA 质量浓度为 1~3 g/L 时, 其粒径随着其质量浓度的增加而增大, 且放置 7 d 后, 脂质体粒径变化小。与未包裹的脂质体比较, PVA 包裹的脂质体具有较高的包封率和较小的泄漏率。当 PVA 质量浓度为 3 g/L 时, 脂质体的包封率最高; 当 PVA 质量浓度为 4 g/L 时, 脂质体的泄漏最慢。药物开始泄漏的时间为 6 h, 而普通脂质体 3 h 即开始泄漏, 表明经 PVA 包裹的脂质体稳定性大大增强。

3.3 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)

PVP 是一种非离子型高分子化合物, 在医药领域应用广泛。张小飞等^[33]检测了经 PVP 修饰后脂质体的粒径分布, 并检测了形态变化和纳米力学特性。结果显示, 经 PVP 修饰的脂质体刚性增强, 在云母表面不易变形, 表明应用修饰脂质体可提高药物稳定性。

3.4 聚酰胺-胺(PAMAM)

PAMAM 是一种树枝状聚合物, 有容纳客体分子的空腔和可修饰的官能团, 生物相容性好, 细胞毒性低, 且无免疫原性^[34]。传统眼用制剂在使用过程中药物会大量损失, 发挥治疗效果的量极少。近年来, 脂质体作为新型眼用药物载体备受关注。刘毅等^[35]用 PAMAM 包覆 PUE 脂质体, 以人工泪液为释放介质考察释放度。结果显示, 经 PAMAM 修饰的脂质体能延长药物作用时间, 从而可延长给药间隔时间, 可为改善眼部药物生物利用度开拓新思路。

3.5 泊洛沙姆(Poloxamer)

Poloxamer 是一种可用于静脉给药的新型高分子非离子表面活性剂。近年来, 有学者用 Poloxamer 嵌段共聚物修饰脂质体, 以期改善药物的药动学参数。柯学等^[36]用 Poloxamer 188 修饰蜂毒素脂质体, 将蜂毒素溶液

(MLT-1)、2%及5% Poloxamer 188 修饰的蜂毒素脂质体 (MLT-LiP-2% 和 MLT-LiP-5%) 注射于大鼠尾静脉, 采用酶联免疫吸附法测定大鼠体内的蜂毒素。结果发现, 经 Poloxamer 188 修饰后的脂质体显著延长了药物在大鼠体内的滞留时间, 提高了药物的生物利用度, 且与膜修饰剂的用量有一定的正相关性。

4 肽类修饰

肽是由一个氨基酸的氨基与另一个氨基酸的羧基缩合形成的大分子物质, 在医药领域中广泛应用。目前对多肽类药物的开发已经发展到疾病防治的各个领域, 如抗肿瘤多肽、抗病毒多肽、抗菌活性肽、细胞因子模拟肽、多肽疫苗^[37-38]。多个肽进行多级折叠就组成一个蛋白质分子, 蛋白质与机体细胞具有相容性。学者们基于此原理, 用肽类作为材料修饰脂质体, 以提高药效。

4.1 环状九肽 (LyP-1)

LyP-1 是一种环状九肽, 对肿瘤细胞、肿瘤淋巴管内皮细胞及肿瘤相关巨噬细胞有靶向作用。吴美霖等^[39]开展了 LyP-1 修饰的多柔比星脂质体的研究, 并评价了其对人黑素瘤细胞 SCI 375 的细胞毒性和体内抑瘤效果。结果 LyP-1 修饰和未修饰的脂质体体外对人黑素瘤细胞 SCI 375 的半数抑制浓度分别为 3.4×10^6 、 8.0×10^6 mol/L, 且修饰组脂质体在荷瘤裸鼠体内的抑瘤率也显著高于未修饰组 ($P < 0.05$)。这表明经 LyP-1 修饰脂质体可提高药物对肿瘤细胞的靶向作用。

4.2 狂犬病毒糖蛋白衍生肽 (RDP)

RDP 能携带核酸、蛋白等生物大分子入脑。项松涛等^[40]制备了姜黄素混悬液 (CUR)、姜黄素普通脂质体 (CUR-LiP)、RDP 修饰的姜黄素脂质体 (RDP-CUR-LiP), 对小鼠经尾 iv 上述药物, 采用高效液相色谱法检测姜黄素在脑组织的分布。结果发现, CUR 组小鼠脑部未检测到姜黄素, CUR-LiP 组检出少量, 而 RDP-CUR-LiP 组则检出浓度较高, 表明 RDP 能引导脂质体入脑。这将为治疗脑部疾病开发新的思路。

4.3 肺癌特异性结合多肽 (ZS1 多肽)

ZS1 多肽与肺癌细胞有高度亲和力。陈娜等^[41]制备了 ZS1 肽修饰共载紫杉醇和姜黄素脂质体, 研究其体外靶向性和毒性。结果发现, 人肺腺癌细胞 A549 对 ZS1 肽修饰脂质体的摄取率为未修饰脂质体的 3.3 倍, 未修饰脂质体和 ZS1 肽修饰的脂质体作用于人肺腺癌细胞 A549 后存活率分别为 61%、11%。这提示 ZS1 肽修饰可使脂质体主动靶向于人肺腺癌细胞 A549 且对其有较大的毒性。

5 其他材料修饰

聚山梨酯 80 是非离子型表面活性剂, 碳链较长, 对亲脂性药物有较好的助溶作用^[1]。张晶晶等^[42]用聚山梨酯 80 修饰 9-硝基喜树碱脂质体使其具有长循环效果。凝集素是自然界广泛存在的一类蛋白质, 可选择性识别

细胞膜糖脂或糖蛋白糖链的糖基。肠细胞表面抗原决定簇大多由多糖或寡糖链表达, 凝集素可特异识别并与之结合, 因此可用凝集素与药物或载体结合而达到靶向作用。张娜等^[43-45]用西红柿凝集素、麦胚和荆豆凝集素修饰胰岛素脂质体, 结果发现修饰后的脂质体能与细胞表面特异性受体的结合作用促进胰岛素大分子胃肠吸收。

6 结语

综上所述, 目前用于修饰脂质体的材料主要有糖类及其衍生物、配体类、聚合物类、肽类等几大类, 其中糖类及其衍生物、配体类和肽类修饰后的脂质体具有主动靶向性, 能提高药物的生物利用度; 聚合物类修饰后的脂质体可提高药物的稳定性。目前国内修饰脂质体材料还处在研发阶段, 临床应用较少, 存在经修饰的脂质体在体内外的靶向性是否具有可比性、各类材料是否能广泛用于不同含药脂质体的修饰、修饰后的脂质体能否实现大规模生产、修饰脂质体的设计与制备过程均较普通脂质体复杂等问题, 有待今后去攻克。

参考文献

- [1] 孔维军, 郭伟英. 新型强化材料修饰脂质体的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(19): 1565-1568.
- [2] 李培军. 脂质体的特性及临床治疗进展 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(5): 243-245.
- [3] 焦姣, 蒋宫平, 邓意辉. 脂质体药物传递系统的 50 年发展历程概述 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(9): 738-754.
- [4] 杨彤. 新型脂质体的研究进展 [J]. 医药导报, 2009, 28(3): 336-338.
- [5] 叶新山. 某些寡糖类化合物的合成及其在药学上的应用 [C]//2015 中国酶工程与糖生物工程学术研讨会论文集. 北京: 中国微生物学会酶工程专业委员会, 2015: 1.
- [6] 李晓丽. 糖类化合物在药学中的应用 [J]. 河北化工, 2006, 29(11): 25-26, 44.
- [7] Shi B, Abrams M, Sepp-Lorenzino L. Expression of asialoglycoprotein receptor 1 in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(12): 901-909.
- [8] 姜华, 杨景明. 半乳糖衍生物修饰去甲斑蝥酸钠脂质体的主动靶向性研究 [J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(3): 277-279.
- [9] 帅武平, 张幸国, 陈金亮, 等. 壳聚糖修饰脂质体的制备和性质研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(15): 1159-1163.
- [10] 全新勇, 周建平, 谭燕, 等. 不同量羧甲基壳聚糖修饰紫杉醇脂质体对大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 328-331.
- [11] 李娜. CUR 壳聚糖脂质体的制备及其初步质量评价 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [12] 陈涛, 王昭, 傅经国, 等. 靶向脂质体制剂研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2003, 2(6): 884-890.
- [13] 宿鹏飞, 单强, 牛运祺, 等. 甘露衍生物修饰脂质体的脑靶向研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(9): 1249-

- 1251.
- [14] 易茂全,袁明清,何娜,等.葡萄糖修饰的载胰岛素脂质体以包封率为指标的制备工艺研究[J].解放军药学报,2010,26(3):219-222.
- [15] Sihorkar V, Vyas SP. Potential of polysaccharide anchored liposomes in drug delivery, targeting and immunization [J]. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2001, 4(2):138-158.
- [16] 程骥,朱家璧,杨泗兴,等.支链淀粉修饰双嘧达莫脂质体的制备及其在小鼠体内的组织分布[J].药学学报,2006,41(3):277-281.
- [17] 陈建澍,王婧茜,易喻,等.透明质酸及其衍生物研究进展[J].中国生物工程杂志,2015,35(2):111-118.
- [18] 李建林,孟路华,赵玉玺,等.透明质酸磷脂酰衍生物修饰姜黄素脂质体的制备及细胞毒性[J].中国医药工业杂志,2013,44(5):471-474,491.
- [19] 金敏,吴红金.甘草次酸药理作用的研究进展[J].医学综述,2009,15(11):1712-1715.
- [20] 田超,唐玥,柯学.甘草次酸修饰的阿霉素靶向脂质体的制备及体外抑瘤活性考察[J].药学与临床研究,2013,21(4):334-338.
- [21] 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):207-210.
- [22] 郭亮,熊向源,李玉萍,等.叶酸修饰聚合物和脂质体药物载体及其靶向治疗的研究现状[J].中国组织工程研究,2012,16(21):3945-3948.
- [23] 寇卫政,杨晓煜,杨留中,等.叶酸修饰的长春新碱纳米脂质体的制备及其对人肝、肺癌细胞的作用[J].中国药房,2016,27(19):2690-2693.
- [24] Jamali Y, Jamali T, Mofrad MRK. An agent based model of integrin clustering: exploring the role of ligand clustering, integrin homo-oligomerization, integrin-ligand affinity, membrane crowdedness and ligand mobility[J]. *J Comput Phys*, 2013, 244(12):264-278.
- [25] 钟玲,李思齐,杨蔚,等.iRGD修饰脂质体的制备及其结肠癌靶向性研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(7):69-71.
- [26] 陈玥琦,刘毅敏,张定林,等.转铁蛋白-转铁蛋白受体抗肿瘤作用研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2015,29(1):65-68.
- [27] 于欣荣.转铁蛋白与RGD共修饰脂质体对卵巢癌的靶向作用[J].中国医药工业杂志,2014,45(7):655-659.
- [28] 邓英杰,陈妍,陈勇,等.膜修饰脂质体对缺氧心肌细胞的保护作用[J].沈阳药科大学学报,2006,23(5):299-302.
- [29] 朱建华,周敬堂.聚合物胶束在医药领域中的新应用[J].中国西部科技,2008,7(33):18-19.
- [30] 刘丽娟,梁敏,石善海,等.生物可降解聚合物在医药领域中的应用[J].中国医院药学杂志,2006,26(6):730-732.
- [31] 黄萍,崔纯莹,王玉记,等.聚乙二醇包裹表阿霉素脂质体的制备及评价[J].首都医科大学学报,2015,36(2):166-171.
- [32] 穆筱梅,钟振声,陈焕钦.聚乙烯醇脂质体的制备及性能研究[J].精细化工,2003,20(6):323-326.
- [33] 张小飞,孙润广,郝长春,等.PVP修饰脂质体的形貌及力学特性[J].高等学校化学学报,2012,33(8):1751-1756.
- [34] Ali Y, Lehmussaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2006, 58(11):1258-1268.
- [35] 刘毅,孙考祥,姚文军,等.PAMAM包覆脂质体的制备、表征及作为眼部递药载体的评价[J].高等学校化学学报,2010,31(4):800-805.
- [36] 柯学,王长江,胡一桥.泊洛沙姆188修饰的蜂毒素脂质体在大鼠体内的药动学[J].中国医院药学杂志,2010,30(3):198-201.
- [37] 韩笑,李娜,杜培革.抗肿瘤多肽研究进展[J].中国生物工程杂志,2013,33(6):93-98.
- [38] 赵微,白丽.肽类药物及其抗肿瘤的研究进展[J].基础医学与临床,2014,34(7):998-1001.
- [39] 吴美霖,王飞,黄园,等.LyP-1修饰的肿瘤靶向脂质体制备及抗肿瘤活性评价[J].中国医药工业杂志,2013,44(7):694-701,740.
- [40] 项松涛,赵明,史现勋,等.RDP多肽修饰的姜黄素隐形脂质体脑靶向作用的研究[J].中国药理学通报,2015,31(8):1136-1141.
- [41] 陈娜,张祎捷,韩纪昌,等.ZS1肽修饰共载紫杉醇和姜黄素脂质体的构建及其体外靶向性和毒性[J].中国医药工业杂志,2014,45(8):754-757.
- [42] 张晶晶,陈军,方芸.吐温80对9-硝基喜树碱脂质体药物动力学性质的影响[J].药学与临床研究,2011,19(1):32-34.
- [43] 张娜,平其能,徐文方.西红柿凝集素修饰脂质体对小鼠口服吸收胰岛素的促进作用[J].药学学报,2004,39(5):380-384.
- [44] 张娜,平其能,徐文方.麦胚凝集素修饰的胰岛素脂质体对小鼠口服吸收的促进作用[J].中国药学杂志,2004,39(4):273-275.
- [45] 张娜,平其能,徐文方.荆豆凝集素修饰脂质体对小鼠口服吸收胰岛素的促进作用[J].药学学报,2004,39(12):1006-1010.

(收稿日期:2016-08-14 修回日期:2017-04-10)

(编辑:余庆华)