

磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的研究进展^Δ

董武军*, 王玮珏, 周君卓, 刘玉玲[#](中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1143-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.25

摘要 目的:了解磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的研究进展,为新型药物递送载体的研究和开发提供思路。方法:以“壳聚糖”“磷脂”“纳米粒”“自组装”“Chitosan”“Lecithin”“Phospholipid”“Nanoparticles”“Self-assembled”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中组合查询2002年—2018年11月发表的相关文献,对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的形成机制和微观结构、制备方法以及作为药物递送载体的应用等相关研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献499篇,其中有效文献34篇。带正电荷的壳聚糖与磷脂中负电荷基团通过静电相互作用自组装形成脂溶性致密内核、壳聚糖包裹带正电荷水化外壳的核壳结构纳米粒;采用常规的溶剂注入法制得的磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,具有良好生物相容性,能促进药物渗透吸收和提高生物利用度等,在口服、经皮、眼部及鼻腔黏膜等给药系统具有广泛的应用前景。今后可考虑对壳聚糖或纳米粒表面进行结构修饰和功能性设计,并进一步探索和研究如何精准调控自组装纳米粒的微观结构、尺寸大小、药物分布以及功能等。

关键词 磷脂;壳聚糖;自组装纳米粒;药物递送系统

近年来,一种由磷脂和壳聚糖直接自组装形成的可生物降解的纳米粒引起了人们的广泛关注。这种磷脂-壳聚糖自组装纳米粒是由带负电荷的磷脂和阳离子多糖-壳聚糖通过静电相互作用自组装形成的,其具有脂质内核、壳聚糖形成带正电荷水化外壳的结构,药物通过物理包埋、静电作用等方式包封在脂质内核。磷脂和壳聚糖均有优良的生物相容性、生物可降解性,是目前最受关注的可生物降解药用辅料之一。磷脂是一类含有磷酸基团的类脂,是生物膜的基本组成成分,其具有表面活性作用,已广泛用于制备脂质体、乳剂、胶束、磷脂复合物等给药系统^[1-3]。壳聚糖作为带正电荷的天然碱性多糖,具有许多独特的生物特性,尤其具有显著的生物黏附性以及能打开紧密连接、能有力促进药物渗透和吸收的特点,已成为药物递送系统研究的热点^[4-7]。

由磷脂和壳聚糖自组装形成的纳米粒,具有磷脂和

壳聚糖纳米粒的固有优势,能显著延长药物在作用部位的滞留时间、促进药物的渗透吸收、提高生物利用度等;更有利的是其工艺简单,直接注入自组装即可制得,制备条件温和,避免了常规壳聚糖纳米粒制备所需的化学交联剂等以及不断清洗、沉淀等操作过程,而且包封率高、稳定性好。意大利学者 Sonvico F等^[8]在2006年最早提出采用磷脂-壳聚糖自组装纳米粒作为药物载体。近年来,国内外对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒开展了理论和应用研究工作,并取得了显著的进展。基于此,笔者以“壳聚糖”“磷脂”“纳米粒”“自组装”“Chitosan”“Lecithin”“Phospholipid”“Nanoparticles”“Self-assembled”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中组合查询2002年—2018年11月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献499篇,其中有效文献34篇。现对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的形

[40] 刘士梅.王九一应用大柴胡汤经验举隅[J].河北中医, 2014,36(8):1129-1131.

[41] 周丽娟.大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰热瘀结型多囊肿卵巢综合征34例[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(21):82-84.

Δ 基金项目:国家科技重大专项项目(No.2018ZX09721003-009-001)

* 助理研究员,博士。研究方向:脂质载体及纳米给药系统。电话:010-89285100。E-mail:dwujun@vip.sina.com

通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:新型微粒载体构建及肿瘤靶向制剂等。电话:010-63159373。E-mail:yliu@imm.ac.cn

[42] 李东峰.《伤寒论》大柴胡汤的临床运用心得[J].中医研究,2016,29(10):43-48.

[43] 陈谦峰,谢斌.大柴胡汤古方新用举隅[J].光明中医,2017,32(10):1496-1497.

[44] 王禹增,高蕊.大柴胡汤临床应用[J].四川中医,2014,32(9):134-136.

[45] 冯居秦,吴景东.大柴胡汤治疗焦虑型单纯性肥胖病65例[J].陕西中医,2014,35(10):1370-1371.

[46] 石柱珍,孙枚,马惠.大柴胡汤汤验[J].中国冶金工业医学杂志,2013,30(2):12.

(收稿日期:2018-06-20 修回日期:2019-02-01)

(编辑:余庆华)

成机制、微观结构、制备方法以及作为药物递送载体的应用等相关研究进行综述,以期对相关制剂的研究和开发提供思路。

1 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的形成机制及微观结构

1.1 形成机制

目前,对磷脂-壳聚糖自制纳米粒的形成机制进行了较深入研究并取得了较大进展。Sonvico F等^[9]采用显微傅里叶变换红外光谱研究发现,未载药磷脂-壳聚糖自组装纳米粒中壳聚糖的-NH₂剪切振动吸收峰(1 590 cm⁻¹)消失,而酰胺主要吸收峰(1 660 cm⁻¹)无明显变化;磷脂中磷酸基团的吸收峰由1 236 cm⁻¹红移至1 217 cm⁻¹,而脂肪酸链羰基吸收峰(1 738 cm⁻¹)仅强度略有下降,但峰位未见明显变化,提示壳聚糖中带正电荷的官能团可能与磷脂分子中磷酸极性部分发生了相互作用。进一步的中子散射研究也证实,磷脂与壳聚糖存在较强烈的静电相互作用^[9]。Bhatta RS等^[10]通过傅里叶变换红外光谱研究了纳他霉素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒中药物与辅料以及辅料之间的相互作用,同样发现该纳米粒中壳聚糖的-NH₂剪切振动吸收峰(1 591 cm⁻¹)消失,磷脂中磷酸基团的吸收峰由1 245 cm⁻¹红移至1 216 cm⁻¹,而药物与辅料未见相互作用,结果证实磷脂与壳聚糖存在电荷相互作用。这些研究都表明,在酸性介质中,壳聚糖分子的氨基基团质子化带正电荷,与磷脂的磷酸基团通过非共价键-电荷相互作用,自发地形成稳定性良好的纳米粒,在自组装过程中药物可通过溶解、包埋和化学结合等方式载入纳米粒中。

1.2 微观结构

纳米粒的微观结构对其包封率、体内外释放行为以及稳定性等均有显著的影响。透射电镜、原子力显微镜以及中子散射技术等研究结果显示,电荷作用形成的磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,其微观形态为球形的核壳结构;其内部是主要由磷脂形成的致密内核,为包载药物提供了脂质环境;核外则是由壳聚糖包裹形成的带正电荷的水化外壳,有利于发挥壳聚糖独特的生物特性^[8]。Terrón-Mejía KA等^[11]采用介观模拟研究了纳米粒自组装行为和结构,同样发现磷脂和壳聚糖可自发形成稳定的纳米粒,药物被包封在脂质内核,壳聚糖分布在自组装纳米粒的外部。但磷脂-壳聚糖自组装纳米粒并不是简单的均匀球形结构,也不是壳聚糖简单包覆脂质单分子层形成的囊泡,其微观结构与药物的脂溶性和电荷性质等有关。Gerelli Y等^[12]研究结果显示,将不带电荷的脂溶性药物黄体酮载入磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,形成的纳米粒是由脂质双分子层构成内核而外层被壳聚糖包裹的单室囊泡结构,与不载药的空白磷脂-壳聚糖自组装纳米粒结构类似。而将带正电荷的脂溶性药物他莫昔芬载入磷脂-壳聚糖自组装纳米粒时,形成的纳米粒的微观结构呈多样化:一种是壳聚糖包裹脂质层形

成的粒径为20 nm左右的单室囊泡,另一种则是由脂质双分子层与壳聚糖交替相隔、层层包裹形成的粒径为80 nm左右的多室囊泡;而大部分他莫昔芬(62%)载入了多室囊泡,且分布在多层脂质分子中,单室囊泡中药物仅占38%。

2 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的制备方法

磷脂-壳聚糖自组装纳米粒采用常规的溶剂注入法制备。将药物溶于含有磷脂的乙醇溶液中,然后在搅拌条件下,将乙醇相注入壳聚糖水溶液,无需形成中间载体,即可自组装直接形成纳米粒。Sonvico F等^[9]采用溶剂注入法成功制备了磷脂-壳聚糖自组装纳米粒。结果发现,随壳聚糖黏度降低,纳米粒的粒径明显下降;磷脂与低黏度壳聚糖质量比对纳米粒的粒径、电位和稳定性均有显著影响,两者质量比为5:1~20:1时,可制得粒径小(280 nm以下)且分布窄、表面带较强正电位(+40 mV左右)、稳定性良好的纳米粒;在pH 2.5~5.0范围内,随pH增加,表面正电位略有下降,粒径略有增加,当pH超过5.0时则正电位快速下降、粒径有明显增加的趋势,这可能与高pH条件下壳聚糖正电荷密度降低有关。可见,磷脂-壳聚糖比例、壳聚糖黏度和溶液pH对纳米粒的粒径和表面荷电等均有明显影响。

为了进一步提高磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的包封率和稳定性,出现了一些改良的制备方法。Senyigit T等^[13]研制了包载丙酸氯倍他索的磷脂-壳聚糖自组装纳米粒。研究者在乙醇相中加入了2%肉豆蔻酸异丙酯(m/V),增加了药物在脂质内核的分布,使包封率从不到60%提高到92.2%。Tan Q等^[14]在壳聚糖水相中加入了2%聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯,显著提高了药物包封率和载药量。制得的槲皮素纳米粒粒径为95.3 nm,包封率为48.47%,载药量为2.45%,电位为+10.85 mV;在4℃条件下放置4周其形态和粒径均未见明显变化,稳定性良好。

磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的脂质内核有利于包载脂溶性药物。相关研究也表明,自组装纳米粒更适宜包载亲脂性药物,如姜黄素^[15]、青蒿琥酯^[16]、戊酸二氟米松^[17]、丙酸氯倍他索^[13],其包封率均在80%以上;而对于亲脂性较差的药物,磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的包封效果并不理想,如褪黑素的包封率仅38.2%^[18],盐酸甲氧氯普胺的包封率不足1%^[8]。Liu L等^[19]采用溶剂法制备胰岛素磷脂复合分子,再采用改良的溶剂注入法成功制备了胰岛素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒。冷冻电镜检测显示该纳米粒呈现多层囊状结构,平均粒径为180 nm,胰岛素包封率为94%、载药量为4.5%,极大地提高了胰岛素在人工胃液和人工肠液中的稳定性。这种基于磷脂复合技术的新型磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,突破了药物亲脂性对载体构建的限制,不仅能提高药物的包封率,而且还能增加稳定性,可突破酶和生物膜屏障,尤其适合一些带有氨基、羟基等极性基团以及多肽、蛋白等亲

水性药物,改善其包封率低、药物泄漏和生物利用度低等问题,大幅度地扩大了磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的应用范围^[20]。

3 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒作为药物递送载体的应用

目前,磷脂-壳聚糖自组装纳米粒在口服给药、经皮给药、眼部及鼻腔黏膜给药等药物递送系统方面的应用得到了广泛研究;此外,还有一些药物活性成分采用磷脂-壳聚糖自组装纳米粒递送技术应用于化妆品^[21]、食品^[22]、农业领域^[23]的研究报道。

3.1 口服给药系统

壳聚糖具有优良的黏膜黏附性,有利于延长药物在胃肠道黏膜层的滞留时间,同时能打开肠上皮细胞紧密连接,因此可明显提高药物的口服生物利用度。他莫昔芬是非甾体激素拮抗药,可竞争性抑制雌激素受体,临床用于雌激素依赖性乳腺癌的治疗。他莫昔芬微溶于水,患者口服用药后的生物利用度差别极大。Barbieri S等^[24]制备了粒径为134.6 nm、电位为+45.3 mV、包封率为57.0%、载药量为18.9%的他莫昔芬磷脂-壳聚糖自组装纳米粒。体外释放结果表明,纳米粒中他莫昔芬的释放是酶触发式的(尤其是脂肪酶、溶菌酶)并且具有缓释特征,有利于载药纳米粒在胃液中保持稳定并到达肠道中释放药物。与他莫昔芬混悬液比较,他莫昔芬磷脂-壳聚糖自组装纳米粒在大鼠离体肠组织的透过量显著提高($P<0.01$),这可能是由于壳聚糖与肠上皮细胞紧密连接蛋白相互作用,促进了他莫昔芬在肠道的吸收^[25]。Liu L等^[9]基于磷脂复合分子将亲水性大分子胰岛素制成磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,该纳米粒在人工胃液和人工肠液中具有缓慢释放的特征。以皮下注射胰岛素溶液(2 IU/kg)为参比,对糖尿病模型大鼠口服给予胰岛素溶液和载药自组装纳米粒,考察大鼠不同时点的血糖变化。结果显示,胰岛素溶液未显示出降糖作用,而载药自组装纳米粒具有降糖作用,并且具有一定的剂量依赖关系,降糖作用温和、药效维持时间长,给药剂量为60 IU/kg时的相对生物利用度为6.01%。胰岛素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的口服降糖作用,一方面与纳米粒包裹增加了其在胃肠道的稳定性有关,另一方面与壳聚糖打开肠上皮细胞紧密连接,增加了大分子物质细胞旁途径的转运有关。

3.2 经皮给药系统

磷脂-壳聚糖自组装纳米粒有良好的促进药物经皮渗透作用,这种促透作用与其组成的载体材料有明显相关,黏附性壳聚糖有助于延长药物在皮肤表面的滞留时间,增强皮肤水化、溶胀作用,同时壳聚糖具有可逆地打开角质细胞间致密的紧密连接、削弱角质层屏障的作用,而磷脂可与皮肤中类脂成分较好地融合,两者均有利于药物从皮肤表面进入皮肤内;而且磷脂-壳聚糖自组装纳米粒这种打开皮肤角质层致密的“砖墙结构”,能

在移除后恢复皮肤正常的屏障,具有良好的安全性。因此,磷脂-壳聚糖自组装纳米粒经皮给药具有广阔的应用前景^[26-27]。

3.2.1 局部给药 类固醇激素对局部皮肤病等具有良好的治疗作用,但长期使用经皮吸收可导致下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制、库欣综合征、股骨头坏死等副作用^[17]。丙酸氯倍他索是一种治疗局部皮肤炎症的糖皮质激素类药物,长期或大面积局部外用可因药物通过完整皮肤吸收进入体循环而造成诸多不良反应。Şenyigit T等^[28]制备了高包封率(92.2%)的丙酸氯倍他索磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,并在猪皮上进行了体外渗透研究。结果显示,与丙酸氯倍他索壳聚糖凝胶及市售丙酸氯倍他索乳膏比较,丙酸氯倍他索磷脂-壳聚糖自组装纳米粒能显著增加药物在局部皮肤尤其是表皮层(表皮层是丙酸氯倍他索局部外用的作用部位)中的积累,而不使药物大量渗透进入真皮层和血液,有利于药物在局部发挥治疗作用,这对于降低丙酸氯倍他索全身吸收导致的副作用具有重要意义。Özcan I等^[17]基于磷脂-壳聚糖自组装纳米粒制备了戊酸二氟米松凝胶剂,大鼠离体皮肤渗透实验结果显示,该凝胶剂能显著增加药物在皮肤尤其是角质层和表皮部位的滞留量,其滞留量为戊酸二氟米松乳膏剂的6.33倍,且无明显穿透作用;体内药效学实验结果显示,该凝胶剂抗炎作用显著优于戊酸二氟米松乳膏剂($P<0.05$),而对皮肤屏障功能无任何改变。这些研究表明,磷脂-壳聚糖自组装纳米粒可有效穿透角质层,在皮肤部位具有较高滞留量而系统暴露量较低,是激素类皮肤局部给药的理想递送载体。

3.2.2 透皮给药 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒不仅能提高药物在皮肤部位的局部滞留量,还能促进一些药物透皮吸收。Hafner A等^[18]制备了褪黑素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,以磷脂S45为脂质材料制得的纳米粒载药量可达7.2%。经猪皮体外给药后测定药物累积渗透量和皮肤滞留量,结果显示,褪黑素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒中褪黑素的透过量是褪黑素溶液的1.3~2.3倍。采用乳酸脱氢酶法、四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)等实验进行人皮肤角质形成细胞和成纤维细胞毒性研究,结果发现,褪黑素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒应用于皮肤细胞的最大质量浓度为200 µg/mL,该浓度不会引起细胞膜的损伤和细胞活力的降低,提示该纳米粒用于人皮肤细胞有较高的安全性^[27]。

3.3 眼部给药系统

由于眼部用药易流失且有角膜、结膜等吸收屏障,常规的滴眼液存在滞留时间短、生物利用度低等问题,同时眼睛本身的特殊性也对眼部用药制剂的安全性要求较高。因此,迫切需要研究开发安全性良好、生物利用度高的新型眼部给药系统。两性霉素B是天然多烯类抗真菌药,其在水中不溶,需用表面活性剂如脱氧胆酸钠增溶,存在刺激性疼痛且需频繁用药等缺点。

Chhonker YS 等^[29]制备了粒径为 161.9~230.5 nm、包封率为 70%~75% 的两性霉素 B 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,并与市售注射用两性霉素 B 比较其体外抗菌的最低抑菌浓度(MIC)及抑菌圈大小。结果显示,与市售注射用两性霉素 B 比较,两性霉素 B 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒具有更强的抗白色念珠菌及抗曲霉菌作用,且经家兔眼部给药后无明显刺激性或损伤;药动学研究显示,两性霉素 B 磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的生物利用度和眼角膜滞留时间分别为市售注射用两性霉素 B 的 2.04、3.36 倍,具有显著的黏附特性,对于延长两性霉素 B 眼部用药的作用时间、提高患者用药依从性具有重要意义。

抗菌药物能否起到治疗作用不仅与药物的抗菌活性即 MIC 有关,还取决于细菌对药物的暴露情况,药物浓度需在 MIC 水平上维持一定时间才能有效地发挥抗菌作用,因此抗菌药物的药动学(PK)/药效学(PD)参数对临床合理用药具有重要意义。纳他霉素是由链霉菌发酵产生的多烯大环内酯类抗真菌化合物。Bhatta RS 等^[10]制备的包封率为 73.57% 的纳他霉素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒具有显著的黏附性和缓释特征,2 h 时药物累积释放率为 41.23%,7 h 时药物累积释放率为 64.22%,而市售纳他霉素混悬型滴眼液在 2 h 内几乎释放完全部药物。与市售混悬型滴眼液比较,纳他霉素磷脂-壳聚糖自组装纳米粒经家兔眼部给药的 AUC₀₋₇ 显著提高(约 1.47 倍),清除率显著降低(约 7.4 倍);同时,PK/PD 参数显示,该纳米粒的 AUC/MIC(血药浓度超过 MIC 的药-时曲线下面积)和 T/MIC(血药浓度超过 MIC 的维持时间)分别为市售混悬型滴眼液的 1.53、1.4 倍。该研究表明,所制纳米粒能持续释放纳他霉素并较长时间维持有效药物浓度,有利于减少给药频率和提高患者用药依从性。

3.4 鼻黏膜给药系统

鼻腔给药具有起效迅速、可避免首关效应、绕过血-脑屏障进入中枢神经系统发挥药效等特点,对于某些口服给药后生物利用度低的药物是有效的解决途径,而且带正电荷的磷脂-壳聚糖自组装纳米粒易吸附在负电荷黏液表面,这有利于药物和纳米粒穿过黏膜上皮细胞进入体内。Clementino A 等^[30]采用改良的方法制备了辛伐他汀磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,结果发现乙醇相加入单亚油酸甘油酯-中链油(1:1, m/m)后,药物包封率由 22.60% 大幅提高至 98.52%,制得的纳米粒粒径为 204.5 nm,且粒径分布窄(多分散系数为 0.098 ± 0.040),电位为 +48.45 mV,室温放置 3 个月时其物理和化学稳定性均良好。人鼻腔上皮细胞 RPMI2651 的 MTT 试验结果显示,该纳米粒具有良好的安全性,其半数抑制浓度约为辛伐他汀混悬液的 3 倍。体内研究结果显示,辛伐他汀混悬液经大鼠鼻腔给药后,药物主要分布在肺、肝和肾,而在脑和其他组织中分布极少;而该纳米粒给药后,药物主要分布在脑部(大于 25%)和肾,在其他组织中分

布较少,说明该纳米粒极大地增加了药物在脑部的分布。上述研究表明,磷脂-壳聚糖自组装纳米粒可克服血脑屏障,显著增加药物经鼻腔向脑的转运,而且具有良好的安全性。

4 结语

磷脂和壳聚糖因其良好的生物相容性和生物降解性,已经广泛地应用于纳米粒等新型药物递送系统。壳聚糖氨基正电荷与磷脂磷酸基团负电荷通过静电作用可形成磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,这种自组装纳米粒以其制备方法简便、易于产业化、包封率高、显著的胃肠黏膜和经皮促透作用以及良好的安全性,引起了国内外广泛关注,在药物递送方面具有十分广阔的应用前景。尤其是以磷脂复合分子为中间载体的技术,提高了包封率和稳定性,克服亲水性药物纳米粒发展的限制,拓宽了应用范围,有力推动了磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的发展^[31],也为新型纳米粒载体的构建提供了思路和方法。

目前大多数磷脂-壳聚糖自组装纳米粒递送功能是基于壳聚糖的生物黏附性和调节上皮细胞紧密连接的作用。未来的研究可考虑对壳聚糖或纳米粒表面进行结构修饰和功能性设计^[32],调控药物释放,尤其发挥其在克服胃肠道和呼吸道黏液层屏障方面的良好潜力^[33-34]。另外,如何精准调控自组装纳米粒的微观结构、尺寸大小、药物分布以及功能等,尚需进一步的研究探索。

参考文献

- [1] PICHOT R, WATSON RL, NORTON IT. Phospholipids at the interface: current trends and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 11767-11794.
- [2] ZHOU Y, DONG W, Ye J, et al. A novel matrix dispersion based on phospholipid complex for improving oral bioavailability of baicalin: preparation, in vitro and in vivo evaluations[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 720-728.
- [3] LI J, WANG XL, ZHANG T, et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(2): 81-98.
- [4] DUTTAGUPTA DS, JADHAV VM, KADAM VJ. Chitosan: a propitious biopolymer for drug delivery[J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(4): 369-381.
- [5] PAÑOS I, ACOSTA N, HERAS A. New drug delivery systems based on chitosan[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2008, 5(4): 333-341.
- [6] LI J, CAI C, LI J, et al. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery[J]. *Molecules*, 2018. DOI: 10.3390/molecules23102661.
- [7] MOHAMMED MA, SYEDA JTM, WASAN KM, et al. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2017. DOI: 10.3390/pharmaceutics9040053.
- [8] SONVICO F, CAGNANI A, ROSSI A, et al. Formation of self-organized nanoparticles by lecithin/chitosan ionic interaction[J]. *Int J Pharm*, 2006, 324(1): 67-73.

- [9] SONVICO F, TERESA DBM, BOVE L, et al. Mean square hydrogen fluctuations in chitosan/lecithin nanoparticles from elastic neutron scattering experiments[J]. *Physica B*, 2006. DOI:10.1016/j.physb.2006.06.034.
- [10] BHATTA RS, CHANDASANA H, CHHONKER YS, et al. Mucoadhesive nanoparticles for prolonged ocular delivery of natamycin: in vitro and pharmacokinetics studies[J]. *Int J Pharm*, 2012, 432(1/2): 105–112.
- [11] TERRÓN-MEJÍA KA, MARTÍNEZ-BENAVIDEZ E, HIGUERA-CIAPARA I, et al. Mesoscopic modeling of the encapsulation of capsaicin by lecithin/chitosan liposomal nanoparticles[J]. *Nanomaterials: Basel*, 2018. DOI: 10.3390/nano8060425.
- [12] GERELLI Y, BARI MD, DERIU A, et al. Structure and organization of phospholipid/polysaccharide nanoparticles [J]. *J Phys Condens Matter*, 2008, 20(10):104211–104218.
- [13] SENYİĞİT T, SONVICO F, BARBIERI S, et al. Lecithin/chitosan nanoparticles of clobetasol-17-propionate capable of accumulation in pig skin[J]. *J Control Release*, 2010, 142(3): 368–373.
- [14] TAN Q, LIU W, GUO C, et al. Preparation and evaluation of quercetin-loaded lecithin-chitosan nanoparticles for topical delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011. DOI:10.2147/IJN.S22411.
- [15] PATHAK L, KANWAL A, AGRAWAL Y. Curcumin loaded self assembled lipid-biopolymer nanoparticles for functional food applications[J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(10):6143–6156.
- [16] CHADHA R, GUPTA S, PATHAK N. Artesunate-loaded chitosan/lecithin nanoparticles: preparation, characterization, and in vivo studies[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(12): 1538–1546.
- [17] ÖZCAN I, AZIZOĞLU E, SENYİĞİT T, et al. Enhanced dermal delivery of diflucortolone valerate using lecithin/chitosan nanoparticles: in-vitro and in-vivo evaluations[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013. DOI:10.2147/IJN.S40519.
- [18] HAFNER A, LOVRIC J, VOINOVICH D, et al. Melatonin-loaded lecithin/chitosan nanoparticles: physicochemical characterisation and permeability through Caco-2 cell monolayers[J]. *Int J Pharm*, 2009, 381(2): 205–213.
- [19] LIU L, ZHOU C, XIA X, et al. Self-assembled lecithin/chitosan nanoparticles for oral insulin delivery: preparation and functional evaluation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016. DOI:10.2147/IJN.S96146.
- [20] 张世彩, 陈坤, 刘黎瑶. 包载盐酸小檗碱的磷脂/壳聚糖自组装纳米粒构建及表征[J]. *天津农学院学报*, 2018, 25(1): 59–63.
- [21] 宋平, 谢志辉, 张智萍, 等. 水杨酸壳聚糖/卵磷脂纳米粒的制备[J]. *精细化工*, 2012, 29(10): 972–976.
- [22] SOUZA MP, VAZ AFM, CORREIA MTS, et al. Quercetin-loaded lecithin/chitosan nanoparticles for functional food applications[J]. *Food Bioprocess Tech*, 2014, 7(4): 1149–1159.
- [23] ILK S, SAGLAM N, ÖZGEN M. Kaempferol loaded lecithin/chitosan nanoparticles: preparation, characterization, and their potential applications as a sustainable antifungal agent[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(5): 907–916.
- [24] BARBIERI S, SONVICO F, COMO C, et al. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: loading, enzyme-trigger release and cell uptake[J]. *J Control Release*, 2013, 167(3): 276–283.
- [25] BARBIERI S, BUTTINI F, ROSSI A, et al. Ex vivo permeation of tamoxifen and its 4-OH metabolite through rat intestine from lecithin/chitosan nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2015, 491(1/2): 99–104.
- [26] MORENO E, SCHWARTZ J, LARREA E, et al. Assessment of β -lapachone loaded in lecithin-chitosan nanoparticles for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis in L.major infected BALB/c mice[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(8): 2003–2012.
- [27] HAFNER A, LOVRIC J, PEPIC I, et al. Lecithin/chitosan nanoparticles for transdermal delivery of melatonin [J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(8): 807–815.
- [28] ŞENYİĞİT T, SONVICO F, ROSSI A, et al. In vivo assessment of clobetasol propionate-loaded lecithin-chitosan nanoparticles for skin delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2016. DOI:10.3390/ijms18010032.
- [29] CHHONKER YS, PRASAD YD, CHANDASANA H, et al. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.10.014.
- [30] CLEMENTINO A, BATGER M, GARRASTAZU G, et al. The nasal delivery of nanoencapsulated statins: an approach for brain delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016. DOI:10.2147/IJN.S119033.
- [31] 刘玉玲, 王玮珺, 董武军, 等. 一种磷脂壳聚糖药物递送系统及其制备方法和用途: 中国, 107308132[P]. 2017–11–03.
- [32] 陈雨晴, 李燕, 马博乐, 等. 载抗肿瘤药物的壳聚糖纳米粒氨基化靶向修饰物的研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(13): 1850–1854.
- [33] SHARMA K, SOMAVARAPU S, COLOMBANI A, et al. Nebulised siRNA encapsulated crosslinked chitosan nanoparticles for pulmonary delivery[J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1/2): 241–247.
- [34] LIU M, ZHANG J, ZHU X, et al. Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable “mucus-inert” agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery[J]. *J Control Release*, 2016. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.12.008.

(收稿日期:2018-11-23 修回日期:2019-03-06)
(编辑:余庆华)