

壳聚糖衍生物胶束的功能化修饰及其在不同给药系统中的应用进展^A

杨 坛*, 奉建芳, 张 倩, 张 玮[#](桂林医学院药学院, 广西桂林 541004)

中图分类号 R944.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0763-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.25

摘要 目的:综述壳聚糖(CS)衍生物胶束功能化修饰及其在不同给药系统中的应用进展,以期为其深入研究和应用提供参考。方法:以“壳聚糖”“胶束”“给药系统”“Chitosan”“Micelle”“Drug delivery system”等为关键词,组合查询1995年1月—2019年5月在中国知网、万方数据、Web of Science等数据库中发表的相关文献,对其各衍生物胶束的功能化修饰及其在不同给药系统中的应用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献478篇,其中有效文献37篇。CS作为一种性能优良、可修饰性强、生物相容性高的天然高分子材料,可通过疏水骨架、长循环、P-糖蛋白抑制、靶向、刺激信号响应等多种功能化修饰装载疏水性药物,制成CS衍生物胶束,在黏膜给药、眼部给药、口服给药等多种给药系统中均展现出巨大的应用潜力。目前,CS衍生物胶束在解决难溶性药物溶解度、促进药物渗透、增强靶向、提高生物利用度等方面已取得长足发展,但多停留在体外研究,且对详细作用机制的研究较少。若要将其成功应用于临床,尚需对CS衍生物胶束的体内稳定性、药物释放度、药物靶向效率等关键问题进行深入考察。

关键词 壳聚糖;胶束;纳米载药系统;给药途径

壳聚糖(Chitosan, CS)是自然界唯一大量存在的高分子碱性氨基多糖,其性质稳定,且生物相容性高^[1]。CS作为一种亲水聚合物,其主链上大量存在的—OH和—NH₂可经疏水性修饰成为两亲性物质,从而形成聚合物胶束。CS衍生物胶束的临界胶束浓度(CMC)低,能耐溶剂稀释,且由于聚合物链的“纠缠”,保持了胶束的稳定性,因此其在新型载药系统中的应用具有独特优势^[2]。同时,修饰基团的多样性赋予了胶束靶向、长循环、刺激关键信号响应等多种特性。目前,CS衍生物胶束在给药系统中的应用具有如下作用:稳定或保护药物;促进药物吸收,改善生物利用度;载体靶向;延缓或控制药物释放等^[3]。通过CS衍生物胶束可实现对药物

体内过程的针对性改造,改善药物的吸收、分布、代谢、排泄特征,是改善药物传输性能、增强疗效的重要方法和研究方向。为明确CS衍生物胶束的相关研究进展,笔者以“壳聚糖”“胶束”“给药系统”“Chitosan”“Micelle”“Drug delivery system”等为中英文关键词,组合查询1995年1月—2019年5月在中国知网、万方数据、Web of Science等数据库中发表的相关文献。结果,共检测到相关文献478篇,其中有效文献37篇。现对CS衍生物胶束的功能化修饰及其在各种给药途径中的应用进展进行综述,以期为其深入研究和应用提供参考。

1 CS衍生物胶束的功能化修饰

1.1 疏水骨架功能化修饰

- [15] 罗达尚.新修晶珠本草[M].成都:四川科学技术出版社,2004:315-317.
- [16] 嘎务.藏药晶镜本草[M].2版.北京:民族出版社,2018:281.
- [17] 亨蒂嘎巴.度母本草[M].百慈藏文古籍研究室,编校.北京:中国藏学出版社,2007:110.
- [18] 白若杂纳.本草绿松石串[M].百慈藏文古籍研究室,编校.北京:中国藏学出版社,2007:52-53.
- [19] 白若杂纳.词义注解五部[M].尕藏多杰,整理.北京:民族出版社,2006:139-143.
- [20] 玉妥·萨玛云丹贡布.玉妥本草[M].百慈藏文古籍研究室,编校.北京:中国藏学出版社,2007:230-231.
- [21] 德斯·桑杰甲措.蓝琉璃[M].拉萨:西藏人民出版社,1982:286.
- [22] 达木曼然巴.甘露要义八支秘诀解析[M].措如·罗迫加措,整理.成都:四川民族出版社,2007:3.
- [23] 帝玛尔·丹增彭措.晶珠本草[M].北京:民族出版社,1986:374.
- [24] 西藏自治区藏医院.藏医药大辞典[M].北京:民族出版社,2006:857-857.
- [25] 西藏藏医院藏医药研究院.中华藏本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999:727-729.
- [26] 格桑顿珠.藏药金穗本草诠释[M].拉萨:西藏人民出版社,2015:38-39.

(收稿日期:2019-11-01 修回日期2020-02-06)

(编辑:孙 冰)

^A 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760718, No.815-73623)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:0773-2295200。E-mail:674107854@qq.com

[#] 通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:新型纳米给药系统。电话:0773-2295200。E-mail:22437564@qq.com

在水溶液中,由CS衍生物胶束的疏水基团构成的骨架可形成疏水性内核,用于包载难溶性药物,提高药物的生物利用度,并同时保留CS原有生物学特性。常见的CS衍生物胶束中疏水性内核有磷酸类、长链脂肪酸类等^[4]。Thotakura N等^[5]尝试将棕榈酸(PA)与CS共价连接,由于分子间氢键、静电作用和范德华力等使得抗肿瘤药物三苯氧胺(TAM)在胶束疏水性内核形成过程中被包裹其中,结果,CS-PA载药胶束的包封率和载药量分别为93.2%和17.7%;体外释放试验结果显示,TAM聚合物胶束释放的药量比TAM原料药释放的量约多25%,且持续释放时间可达1d;同时,由于胶束中的TAM无法与红细胞直接接触,从而可使该药的血液毒性降低一半左右。由此可见,CS-PA的疏水性内核可提高药物的载药量并使其达到缓释效果,且有效降低了药物的毒副作用。Liang N等^[6]采用探针式超声法合成生育酚琥珀酸改性CS(CS-TOS)胶束,利用胶束的疏水性内核将紫杉醇(PTX)封装其中,使疏水性药物PTX的包封率和载药量分别达到90.3%和3.8%;细胞研究结果显示,与参比制剂PTX注射液相比,PTX载药胶束展现出更强的摄取效应,且随着摄取时间的延长,该胶束的细胞摄取量逐渐增大,从而使得药物对肿瘤细胞的抑制作用显著增强;该研究还显示,PTX载药胶束对小鼠宫颈癌U14细胞的生长抑制率可达68.0%;同时,该研究还通过观察给药后荷瘤小鼠的状态和体质量变化,发现在一定的给药剂量下,PTX载药胶束的毒性明显低于参比制剂。上述研究表明,疏水性侧链形成的胶束内核可提高CS衍生物胶束的包封率和载药量,从而改善药物疗效、降低药物的毒副作用。

1.2 长循环功能化修饰

聚乙二醇(PEG)是一种用途极为广泛的电中性亲水聚合物,可有效改善CS的溶解性、表面电性和生物相容性^[7]。经PEG修饰的CS可组成亲水性嵌段,在胶束核周围形成致密壳体,有效防止生物环境中蛋白质的聚集和非特异性吸附,从而减少内皮网状系统(RES)对药物的吸收,延长药物在体内的循环时间^[8]。Liu GY等^[9]以两亲性PEG化CS-硫辛酸(PEG-CS-LA)自组装的聚合物胶束作为肿瘤治疗药物的载体,将难溶性药物阿霉素(DOX)通过疏水作用包载入胶束核心(如图1所示)。研究结果显示,该载药胶束在室温下贮存近120d或2mol/L NaCl溶液中储存1d后仍能维持粒径不变,提示该载药系统具有较高的稳定性,可防止药物在血液循环中过早释放;经修饰的PEG-CS-LA有较强的蛋白质抗性和抗巨噬细胞吞噬能力,可逃避RES的清除并延长药物在血液中的循环时间;同时,该载药胶束被肿瘤细胞内化后,可有效地从内/溶酶体中逃逸,进一步在细胞核

周围释放DOX,对肿瘤细胞具有较强的细胞毒性,从而提高DOX的疗效。Ullah F等^[10]采用自由基共聚法合成星形的嵌段共聚物CS-PEG-甲基醚-甲基丙烯酸甲酯水凝胶(CpMEM),并以荧光素为疏水模型药物进行研究。结果表明,经过PEG的表面修饰后,CpMEM胶束在亲-疏水平衡、氢键和溶剂化效应等作用下可改变靶向性,并通过CS链上基团的静电排斥作用延缓或控制药物释放^[11]。由此可见,经PEG修饰的CS衍生物胶束可避免RES的吞噬,有效延长药物在体内的循环时间。

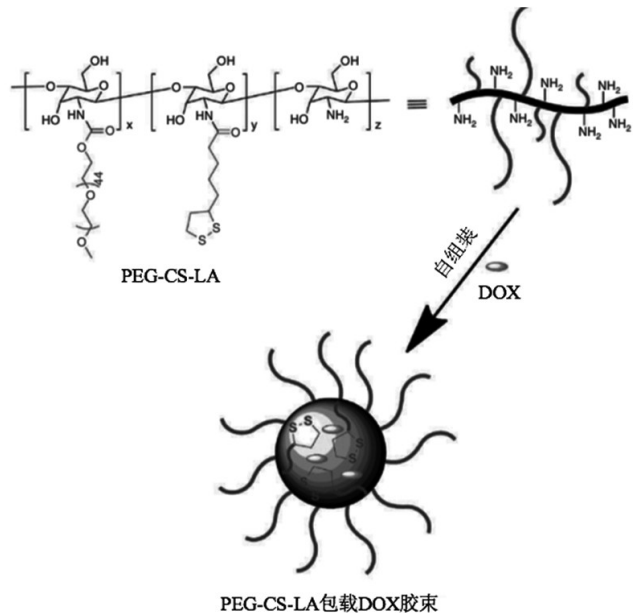


图1 PEG-CS-LA胶束示意图

1.3 P糖蛋白(P-gp)抑制功能化修饰

P-gp是一种高度丰富于肠上皮细胞顶端(管腔侧)膜上的转运蛋白,其表达增多可使细胞产生多药耐药(MDR),从而导致肿瘤化疗失败^[12-14]。因此,口服给药时,同时服用P-gp抑制剂可抑制细胞MDR,提高药物的口服生物利用度,促进药物在胃肠道的吸收,增强疗效。Mu YZ等^[15]制备了一种具有P-gp抑制作用的新型药物载体——槲皮素-CS(QT-CS)载药胶束,用于包载DOX,该研究发现,QT-CS载药胶束可将DOX的细胞摄取量提高到DOX溶液的2.2倍;同时,还可显著降低人结肠腺癌Caco-2单层细胞的跨上皮电阻值(下降约57%),可使DOX的表观渗透系数提高到DOX溶液的10.2倍。由此可见,该载药胶束能促进DOX的跨细胞膜转运,使药物绕过P-gp外排泵,从而提高DOX的膜渗透性,提高其口服生物利用度。Dou JF等^[16]发现,与壳聚糖-硬脂酸(CSO-SA)载药胶束相比,由甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(MPP)、CSO-SA和维生素E聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)组成的混合胶束可将多西他赛(DTX)的口服生物利用度提高2.5倍。该研究结果表明,口服生物利用度的提高可能与混合胶束中的TPGS抑制了P-gp介导

的MDR有关。由此可见,采用具有P-gp抑制作用的基团修饰的CS衍生物胶束递送抗肿瘤药物可在一定程度上降低P-gp对药物的外排作用,提高机体对药物的吸收,提高疗效。尽管已有大量研究报道了多种具有P-gp抑制作用的CS衍生物胶束,但仅有少数可用于临床研究^[13-14]。因此,具有P-gp抑制作用的CS衍生物胶束的临床应用效果仍有待进一步研究。

1.4 靶向功能化修饰

药物在特定区域的靶向定位具有双重优势:增强治疗效果的同时可减少给药量;降低药物因非靶向分布所引起的毒副作用^[17]。因此,抗肿瘤药物的靶向定位在临床治疗中具有重要作用和广阔前景。作为纳米制剂的CS载药胶束可借助实体瘤的增强渗透和滞留效应(EPR)提高药物的靶向性,改善药物治疗效果。但仅仅利用这种被动靶向的作用机制依然无法避免药物对正常组织的损伤^[18]。因此,通过对CS衍生物的功能化修饰,将肿瘤细胞特异性识别配体作为靶向基团连接到CS衍生物胶束上,使药物与靶器官/组织上的受体结合,以提高载药胶束对肿瘤组织和细胞的选择性,实现其主动靶向作用;同时,CS衍生物胶束的长循环作用可进一步促进载药胶束的靶向分布,降低肿瘤细胞耐药性,减小细胞毒性^[18]。Wang GH等^[19]以转录激活剂(TAT)-CS接枝聚-3-碳苄氧基赖氨酸(CPCL)为基础,研发出一种高效的核靶向共传递载体,以CS为亲水性骨架,将TAT共价物接枝在CS胶束上,可将DNA和药物直接传递到癌细胞的细胞核,实现DNA和药物的协同核靶向传递,促进载药的靶向释放,充分发挥抗癌药物的药效(如图2所示)。其中,TAT可识别核孔复合物(NPCs),引导胶束将蛋白质和DNA传递到细胞核中,从而有效杀死癌细胞。CS胶束本身为纳米级,在实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR)的作用下可通过靶向作用聚集于肿瘤组织;同时,对胶束表面进行配体或抗原修饰,能进一步增强其主动靶向作用,克服药物在体内分布广、毒副作用严重的缺点,提高抗肿瘤药物的药效^[20-21]。

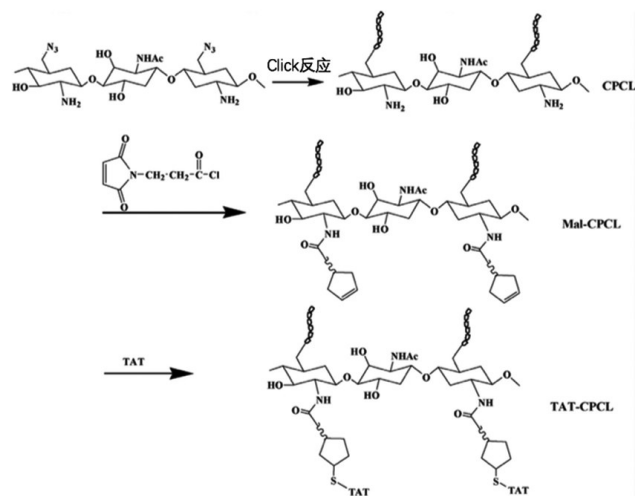


图2 TAT-CPCL的合成

1.5 刺激信号响应功能化修饰

CS衍生物的氨基可在碱性条件下去解离化,形成大量氢键,使分子链收缩,药物难以透过,表现为“关”;在酸性条件下,氨基解离荷正电,由于同种电荷的相互排斥,聚合物网络扩张,药物通透率高,表现为“开”,因而可以暂时打开紧密的细胞间上皮连接,以促进CS衍生物对药物的摄取^[22]。在响应刺激的传递系统中,敏感型CS衍生物胶束具有微环境(如肿瘤部位微环境)的刺激信号响应功能,如pH敏感型和氧化还原敏感型等。羧甲基壳聚糖(CMCS)作为一种CS衍生物,同时含有一NH₂和—COOH基团,具有良好的水溶性,可以在较为广泛的pH范围内溶解^[22]。Dai YX等^[23]首先合成CMCS接枝聚ε-己内酯共聚物(CMCS-PCL),用于制备载阿帕替尼的CMCS-PCL(CPA)胶束。pH敏感型试验和体外释放试验结果显示,CPA胶束在pH 7.4(100~150 nm)和pH 6.4(300~350 nm)下展现出不同的粒径大小,且在pH 6.4时的药物释放速度快于pH 7.4;当CPA胶束的接枝率增加时,释放速度减慢。可见,载药CPA具有一定的pH响应特性,可以在肿瘤微酸性环境中迅速释放药物,提高疗效(如图3所示)。还原敏感型药物递送系统是基于细胞内外还原型谷胱甘肽(GSH)浓度的显著性差异而设计的。例如,Huo MR等^[24]合成了一种包载PTX且具有氧化敏感性(即含有二硫键)的O,N-羟乙基壳聚糖-辛胺(HECS-ss-OA)胶束。肿瘤抑制试验结果显示,与不含二硫键的非氧化敏感胶束(对肿瘤细胞的抑制率为26.9%)和PTX注射液(对肿瘤细胞的抑制率为12.1%)相比,敏感型HECS-ss-OA载药胶束(对肿瘤细胞的抑制率为39.3%)能显著提高PTX的抗肿瘤效果,表明其在抗肿瘤药物的特异性递送方面具有一定应用潜力。由此可见,利用刺激信号响应基团功能化修饰CS胶束,构建肿瘤微环境敏感性给药系统,是提高抗癌药定向输送、智能释放的重要手段。

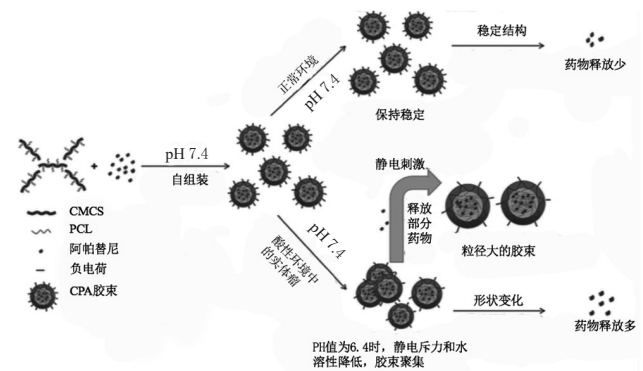


图3 pH 7.4和pH 6.4时CPA胶束的形成及其药物释放的原理图

1.6 前药功能化修饰

小分子抗癌药物通常具有较大的毒副作用,并具有

代谢快、半衰期短等缺点,将抗癌药物键合在CS衍生物胶束上制成前药,在特定环境下代谢释放可改善药物的药动学特性,延长药物的作用时间。二羧基苯丙氨酸(BPA)是对恶性肿瘤有高特异性的含硼药物,陈文等^[25]将BPA接枝到甲氧基聚乙二醇(mPEG)-CS上,利用硼中子俘获治疗法(BNCT)治疗肿瘤,其研究表明,经BPA接枝的mPEG-CS胶束具有水溶性和长循环特性,可使药物毒性显著降低且抗肿瘤作用增强。Zhang XQ等^[26]研制了一种具有GSH依赖性释放的DOX前药给药系统——DOX-3,3'-二硫双(*N*-羧基琥珀酰亚胺丙酸酯)-CMCS(DOX-DSP-CMCS),该化合物可在水中自组装形成胶束。当环境中GSH浓度为2、10 mmol/L时,DOX的最大累积释放率分别为37.2%、80.3%,表明DOX-DSP-CMCS的DOX释放量与GSH浓度成正相关,呈稳定且有限的药物释放。由此可见,前药型CS衍生物胶束有利于药物在特定环境中以特定剂量释放,从而实现药物在体内病灶部位的选择性释放,增强疗效。

综上,CS衍生物胶束的功能化修饰可改善药物的生物药剂学与药动学特性,增强药物的膜渗透性,实现药物的定向、定位、定时及缓控释放,其功能特点详见表1。

表1 CS修饰残基的功能和特点

基团功能	特点	参考文献
疏水骨架	构成胶束疏水内核	[4-6]
长循环	避免单核巨噬细胞系统吞噬,长效缓释,改变靶向	[7-11]
P-gp抑制	抑制MDR,提高药物口服生物利用度	[12-16]
靶向	配体修饰载体,与靶器官/组织受体结合,促进载药靶向分布	[17-21]
刺激信号响应	信号响应基团修饰载体,微环境信号响应并释放载药	[22-24]
前药	药物接合于载体,特定环境代谢释放	[25-26]

2 CS衍生物胶束在不同给药系统中的应用

2.1 黏膜给药系统

CS衍生物胶束对黏膜有较强的吸附作用,其结构中的氨基能与黏膜中的蛋白质分子形成氢键而紧密结合,从而延长药物在黏膜上的滞留时间,同时还能可逆地打开上皮细胞的紧密连接,增强胶束材料在胃肠道、鼻和肺等上皮组织的渗透性,促进药物的吸收,从而提高药物的生物利用度^[27]。Mahmood A等^[27]合成了CS-硬脂酸(SA)-巯基乙酸(CSA-TGA)胶束,因胶束中的硫醇基可与黏膜表面共价结合,从而延长了所载药物在肠黏膜和阴道黏膜上的滞留时间,使药物呈现零级释放的特性;该胶束粒径小 $[(26.3 \pm 26.9) \text{ nm}]$,可透过黏膜表面的黏液层,并通过巯基与黏膜表面蛋白结合,在黏附部位释放药物。Sosnik A等^[28]成功制备了包载抗病毒药茆地那韦的CS-聚*N*-异丙基丙烯酰胺热敏胶束,该胶束除具有热敏特性外,保留了CS的生物黏附性,可用于黏膜给药。由此可见,采用生物黏附性CS材料构建的载药系统,能增强药物与黏膜上皮细胞的接触,有利于提高药

物的生物利用度。目前,CS胶束载药系统在黏膜给药中已逐渐表现出其特有的应用前景^[28]。

2.2 眼部给药系统

CS具有独特的生物黏附性,可延长药物在眼部的停留时间,且眼角膜负电荷与CS正电荷之间的静电吸引可作为眼角膜黏附的主要驱动力^[29]。Lin HR等^[30]制备了普郎尼克-CS胶束用于眼科给药,该胶束在溶液中分散良好,粒径为123~232 nm,Zeta电位为6.1~9.2 mV。稳定性试验显示,该胶束可在牛血清中保持粒径不变,且在磷酸盐缓冲液中未发生聚集,表明该制剂可维持眼部药物释放并防止给药后视力模糊。由此可见,该胶束制剂在降低眼部给药频率和提高患者用药依从性方面具有较大潜力。赵晓亮等^[31]以*N*-辛基-*O*-磺氨基-CS(NOSC)胶束作为环孢素A(CsA)的眼部药物载体,并以卡波普940作为增稠剂制备眼用制剂,泪液消除动力学结果显示,该胶束能增加家兔眼部药物浓度,并显著延长CsA的角膜前滞留时间;药效学实验表明,该胶束能够提高干眼症模型兔的泪液分泌值,使泪膜稳定性恢复至正常水平,对眼部疾病(如干眼症)的治疗具有潜在的应用前景。由此可见,在眼部给药中,某些独特的CS衍生物提高了药物的角膜穿透力并延长了药物的眼部滞留时间,从而增强了疗效,故笔者认为CS衍生物作为一种新型辅料,在眼部给药系统中应用广泛,颇具应用前景。

2.3 口服给药系统

CS衍生物胶束作为口服给药系统可保护药物免受胃酸和消化酶的破坏,增强药物的胃肠壁渗透性,从而提高药物的口服生物利用度。为增强难溶性药物水飞蓟宾(SLB)的口服吸收,Yin TJ等^[32]研制了*N*-辛基-*O*,*N*-羧甲基-CS胶束载体。药动力学研究表明,与普通SLB混悬液相比,该胶束的口服生物利用度提高了1.8倍,其吸收速率常数(K_a)和有效渗透率(P_{er})均显著大于SLB混悬液($P < 0.05$),提示该载药胶束可显著提高胃肠道对SLB的吸收。Wang XY等^[33]制备了包载PTX的CMCS-大黄酸(CR)胶束,与PTX注射液相比,该载药胶束可显著增加PTX的血药浓度,其口服给药的药-时曲线下面积($AUC_{0-48 \text{ h}}$) $[(7.9 \pm 0.9) \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}]$ 和峰浓度(c_{max}) $[(1.4 \pm 0.3) \mu\text{g}/\text{mL}]$ 分别比PTX注射液高16倍和27倍,提示该胶束能增强PTX的口服吸收。口服给药方便快捷、患者用药依从性好,应用广泛,但口服给药面临一系列的生理障碍,如胃肠道pH环境、黏液屏障、肠道上皮细胞屏障以及P-gp外排等,而CS衍生物胶束的多样化功能修饰,为上述问题的解决及剂型的优化提供了方向。

2.4 靶向给药系统

通过对CS衍生物胶束进行修饰改造,可增强胶束的靶向性,是改善CS衍生物胶束药物传递性能的关键

键。CS 衍生物胶束连接靶向基团后,可促进胶束的靶向分布,从而降低肿瘤细胞的耐药性并减小药物毒性^[34]。Qian Q 等^[35]研究发现,K237 多肽功能化的 CS-聚 N-异丙基丙烯酰胺胶束可用作药物载体包载 PTX。该研究表明,上述 CS 胶束具有良好的生物相容性,且比无肽修饰的胶束能更准确地靶向过度表达 KDR/Flk-1 蛋白的人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,从而有效抑制乳腺癌细胞生长。Cheng LC 等^[36]制备了包载 PTX 的叶酸-胆固醇-CS (FACC) 纳米胶束,并利用 HeLa (叶酸受体阳性) 和 A549 (叶酸受体阴性) 细胞测定了 FACC 胶束的肿瘤靶向特异性。结果表明,FACC 胶束对上述肿瘤细胞的靶向性和毒性均明显高于 PTX 注射液。谢贻珽^[37]合成了 Angiopep-2 修饰的 CS-SA 载药胶束,研究结果显示,随着 Angiopep-2 修饰量的增加,雄性裸鼠脑内 SA 浓度提高,提示经修饰的胶束具脑靶向性。由此可见,CS 衍生物胶束经靶向配体修饰后在肿瘤治疗中也有较为乐观的应用前景。

3 结语

CS 衍生物胶束凭借优良的生物相容性功能修饰残基的生理学特性,在纳米给药系统中展现出独特优势,为新型载体材料的开发提供了有价值的参考。目前,CS 衍生物胶束在解决难溶性药物溶解度、促进药物渗透、增强靶向、提高生物利用度等方面已取得长足发展,但相关文献大多以体外研究为主,且对详细作用机制的研究较少;此外,若要将其成功应用于临床,尚需对胶束的体内稳定性、药物释放度、药物靶向效率等关键问题进行深入考察。随着新材料、新剂型研究的不断深入,CS 衍生物胶束必将为新型纳米给药系统的开发提供更加广阔的空间。

参考文献

[1] MAGMOUDZADEH M, FASSIHI A, EMAMI J, et al. Physicochemical, pharmaceutical and biological approaches toward designing optimized and efficient hydrophobically modified chitosan-based polymeric micelles as a nanocarrier system for targeted delivery of anticancer drugs[J]. *J Drug Target*, 2013, 21(8): 693-709.

[2] LEE KY, HA WS, PARK WH. Blood compatibility and biodegradability of partially n-acylated chitosan derivatives[J]. *Biomaterials*, 1995, 16(16): 1211-1216.

[3] SCHIPPER NGM, VARUM KM, STENBERG P, et al. Chitosans as absorption enhancers of poorly absorbable drugs 3: influence of mucus on absorption enhancement[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1999, 8(4): 335-343.

[4] JIANG GB, QUAN D, LIAO K, et al. Preparation of polymeric micelles based on chitosan bearing a small amount of highly hydrophobic groups[J]. *Carbohydr Polym*, 2006,

66(4): 514-520.

[5] THOTAKURA N, DADARWAL M, KUMAR R, et al. Chitosan-palmitic acid based polymeric micelles as promising carrier for circumventing pharmacokinetic and drug delivery concerns of tamoxifen[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.016.

[6] LIANG N, SUN S, HONG J, et al. In vivo pharmacokinetics, biodistribution and antitumor effect of paclitaxel-loaded micelles based on alpha-tocopherol succinate-modified chitosan[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2651-2660.

[7] THAKUR VK, THAKUR MK. Recent advances in green hydrogels from lignin: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.044.

[8] LEE SW, CHANG DH, SHIM MS, et al. Ionically fixed polymeric nanoparticles as a novel drug carrier[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(8): 1508-1516.

[9] LIU GY, LI K, WANG H. Polymeric micelles based on PEGylated chitosan-g-lipoic acid as carrier for efficient intracellular drug delivery[J]. *J Biomater Appl*, 2017, 31(7): 1039-1048.

[10] ULLAH F, JAVED F, OTHMAN MBH, et al. Star-shaped self-assembled micelles of block copolymer chitosan-copoly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate hydrogel for hydrophobic drug delivery[J]. *Polym Bull*, 2018, 75(6): 2243-2264.

[11] THAKUR VK, SINGHA AS, THAKUR MK. In-air graft copolymerization of ethyl acrylate onto natural cellulosic polymers[J]. *Int J Polym Anal Ch*, 2012, 17(1): 48-60.

[12] MO R, XIAO Y, SUN M, et al. Enhancing effect of N-octyl-O-sulfate chitosan on etoposide absorption[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 38-45.

[13] MUELLER F, FROMM MF. Transporter-mediated drug-drug interactions[J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 12(7): 1017-1037.

[14] WACHER VJ, WU CY, BENET LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P₄₅₀ 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy[J]. *Mol Carcinogen*, 1995, 13(3): 129-134.

[15] MU YZ, FU YM, LI J, et al. Multifunctional quercetin conjugated chitosan nano-micelles with P-gp inhibition and permeation enhancement of anticancer drug[J]. *Carbohydr Polym*, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.09.020.

[16] DOU JF, ZHANG H, LIU X, et al. Preparation and evaluation in vitro and in vivo of docetaxel loaded mixed micelles for oral administration[J]. *Colloid Surface B*, 2014. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.010.

[17] CHAN A, ORME RP, FRICKER RA, et al. Remote and

- local control of stimuli responsive materials for therapeutic applications[J]. *Adv Drug Rev*, 2013, 65(4):497-514.
- [18] MOHAMMAD AG, FARZIN A, NAVIDEH A, et al. Application of chitosan-based nanocarriers in tumor-targeted drug delivery[J]. *Mol Biotechnol*, 2015, 57(3):201-218.
- [19] WANG GH, CAI YY, DU JK, et al. TAT-conjugated chitosan cationic micelle for nuclear-targeted drug and gene co-delivery[J]. *Colloid Surface B*, 2018. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.066.
- [20] RUOSLAHTI E. Peptides as targeting elements and tissue penetration devices for nanoparticles[J]. *Adv Mater*, 2012, 24(28):3747-3756.
- [21] LANGE A, MILLS RE, LANGE CJ, et al. Classical nuclear localization signals: definition, function, and interaction with importin alpha[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(8):5101-5105.
- [22] MANDAVINIA GR, ETEMADI H, SOLEYMANI F. Magnetic/pH-responsive beads based on carboxymethyl chitosan and kappa-carrageenan and controlled drug release[J]. *Carbohydr Polym*, 2015. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.04.022.
- [23] DAI YX, WANG S, SHI WB, et al. PH-responsive carboxymethyl chitosan-derived micelles as apatinib carriers for effective anti-angiogenesis activity: preparation and in vitro evaluation[J]. *Carbohydr Polym*, 2017. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.08.011.
- [24] HUO MR, LIU Y, WANG L, et al. Redox-sensitive micelles based on O, N-hydroxyethyl chitosan-octylamine conjugates for triggered intracellular delivery of paclitaxel[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(6):1750-1762.
- [25] 陈文, 杨玉青, 魏洪源, 等. BPA 接枝聚乙二醇化壳聚糖的合成与表征[J]. *化工新型材料*, 2014(8):151-153.
- [26] ZHANG XQ, LI CF, ZHENG H, et al. Glutathione-dependent micelles based on carboxymethyl chitosan for delivery of doxorubicin [J]. *J Biomat Sci Polym E*, 2016, 27(18):1824-1840.
- [27] MAHMOOD A, LANTHALER M, LAFFLEUR F, et al. Thiolated chitosan micelles: highly mucoadhesive drug carriers[J]. *Carbohydr Polym*, 2017. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.03.019.
- [28] SOSNIK A, IMPERIALE JC, VAZQUEZ-GONZALEZ B, et al. Mucoadhesive thermo-responsive chitosan-g-poly (N-isopropylacrylamide) polymeric micelles via a one-pot gamma-radiation-assisted pathway[J]. *Colloid Surface B*, 2015. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.036.
- [29] YAMAGUCHI M, UEDA K, ISOWAKI A, et al. Mucoadhesive properties of chitosan-coated ophthalmic lipid emulsion containing indomethacin in tear fluid[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(7):1266-1271.
- [30] LIN HR, CHANG PC. Novel pluronic-chitosan micelle as an ocular delivery system[J]. *J Biomed Mater Res B*, 2013, 101(5):689-699.
- [31] 赵晓亮, 张灿, 赵泽恺. 壳聚糖胶束作为环孢素 A 眼部传递的载体[J]. *中国药科大学学报*, 2012, 43(5):418-423.
- [32] YIN TJ, ZHANG Y, LIU Y, et al. The efficiency and mechanism of N-octyl-O, N-carboxymethyl chitosan based micelles to enhance the oral absorption of silybin[J]. *Int J Pharmaceut*, 2018, 536(1):231-240.
- [33] WANG XY, GUO YL, QIN LZ, et al. Preparation and evaluation of carboxymethyl chitosan-rhein polymeric micelles with synergistic antitumor effect for oral delivery of paclitaxel[J]. *Carbohydr Polym*, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.10.096.
- [34] HIRSIJARVI S, PASSIRANI C, BENOIT JP. Passive and active tumour targeting with nanocarriers[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 8(3):188-196.
- [35] QIAN Q, NIU S, WILLIAMS GR, et al. Peptide functionalized dual-responsive chitosan nanoparticles for controlled drug delivery to breast cancer cells[J]. *Colloid Surface A*, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2018.12.026.
- [36] CHENG LC, JIANG Y, XIE Y, et al. Novel amphiphilic folic acid-cholesterol-chitosan micelles for paclitaxel delivery[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):3315-3326.
- [37] 谢贻珽. 壳聚糖硬脂酸嫁接物给药系统的脑靶向研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.

(收稿日期: 2019-04-28 修回日期: 2020-02-08)

(编辑: 孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅