

# 甘草次酸修饰多西紫杉醇磁性纳米粒的制备与表征<sup>△</sup>

王莎莎\*, 陈家琦, 王华华, 黄胜楠, 贾永艳, 祝侠丽<sup>#</sup>(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)19-2345-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.19.08

**摘要** 目的:制备甘草次酸修饰多西紫杉醇磁性纳米粒(GA-DTX-NGO/IONP-NPs),并对其理化性质进行评价。方法:以磁性纳米氧化石墨烯(NGO/IONP)作为抗肿瘤药物载体,多西紫杉醇(DTX)为模型药物,甘草次酸(GA)为靶头分子。采用水热法合成NGO/IONP、酰胺化反应合成GA修饰的壳聚糖(GA-CS)后,采用傅里叶红外光谱法、差示扫描量热法及振动样品磁测量法等对两者进行表征。采用离子凝胶化法制备GA-DTX-NGO/IONP-NPs;采用透射电镜、纳米粒度分析仪等对其微观形态、粒径及Zeta电位进行观察和测定;采用超滤离心法测定其包封率和载药量;通过观察有无外加磁场时的状态考察其磁性;结合808 nm激光对其进行光热转换试验。结果:成功合成了NGO/IONP和GA-CS,且NGO/IONP呈现超顺磁性。GA-DTX-NGO/IONP-NPs在透射电镜下呈圆球状,粒径为(262.8±4.23) nm,Zeta电位为(13.6±1.51) mV,包封率为(94.29±0.50)%,载药量为(17.12±0.12)%。GA-DTX-NGO/IONP-NPs的外观呈黑色,分散均匀;其在外加磁场下磁性纳米粒可定向移动,显示出良好的磁定向性。在808 nm激光照射下,GA-DTX-NGO/IONP-NPs具有良好的光热转换效应,且呈浓度和时间依赖趋势。结论:本研究成功制备了一种磁性纳米载药系统GA-DTX-NGO/IONP-NPs,可为肿瘤的磁热-化疗联合治疗提供一定的理论依据。

**关键词** 磁性纳米氧化石墨烯;甘草次酸;多西紫杉醇;磁性纳米粒

## Preparation and Characterization of Glycyrrhetic Acid-modified Docetaxel Magnetic Nanoparticles

WANG Shasha, CHEN Jiaqi, WANG Huahua, HUANG Shengnan, JIA Yongyan, ZHU Xiali (School of Pharmacy, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Glycyrrhetic acid-modified docetaxel magnetic nanoparticles (GA-DTX-NGO/IONP-NPs), and to evaluate its physicochemical properties. METHODS: Magnetic nano graphene oxide (NGO/IONP) was chosen as the anti-tumor drug carrier, docetaxel (DTX) as the model drug and glycyrrhetic acid (GA) as the target molecule. Firstly, NGO/IONP was synthesized by hydrothermal method and GA-CS was synthesized by amidation reaction. Fourier IR spectrometer, DSC and vibration sample magnetic measuring instrument were used to characterize NGO/IONP and GA-CS. GA-DTX-NGO/IONP-NPs

- tion: studies in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2019. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.08.194.
- [10] LEE KI, LEE HT, LIN HC, et al. Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease[J]. *Neuroinflammation*, 2016. DOI: 10.1186/s12974-016-0557-z.
- [11] 王利利, 纳鑫, 朱小南, 等. Tau/APP/PS1 三转基因小鼠模型的建立及生物学特征[J]. *中国生理学杂志*, 2012, 28(4): 294-297, 385.
- [12] XING SH, ZHU CX, ZHANG R, et al. Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. DOI: 10.1155/2014/363985.
- [13] BRAAK H, DEL TREDICI K. Spreading of tau pathology in sporadic Alzheimer's disease along cortico-cortical top-down connections[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(9): 3372-3384.
- [14] BUCCARELLO L, MUSI CA, TURATI A, et al. The stress c-Jun N-terminal kinase signaling pathway activation correlates with synaptic pathology and presents a sex bias in P301L mouse model of tauopathy[J]. *Neuroscience*, 2018. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.049.
- [15] CHANG KW, ZONG HF, MA KG, et al. Activation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor alleviates  $A\beta_{1-42}$ -induced neurotoxicity via downregulation of p38 and JNK MAPK signaling pathways[J]. *Neurochem Int*, 2018. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.09.005.
- [16] O'DAY DH, ESHAK K, MYRE MA. Calmodulin binding proteins and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dis*, 2015, 46(3): 553-569.

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803740);河南中医药大学博士科研基金项目(No.BSJJ2016-02)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: wang-shasha8877@163.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: zhuxiali1980@126.com

(收稿日期:2020-07-17 修回日期:2020-08-22)

(编辑:林 静)

were prepared by the ion gelation method. TEM and particle size analyzer were used to observe and determine the morphology, particle size and Zeta potential of GA-DTX-NGO/IONP-NPs; the ultrafiltration-centrifugation method was used to determine encapsulation efficiency and drug loading amount; the magnetic properties were investigated by investigating the state with or without external magnetic field; the photothermal conversion test was carried out with laser irradiation of 808 nm. RESULTS: NGO/IONP and GA-CS were successfully synthesized, and NGO/IONP exhibited superparamagnetism characteristics. GA-DTX-NGO/IONP-NPs were spherical under TEM, the particle size was  $(262.8 \pm 4.23)$  nm and the Zeta potential was  $(13.6 \pm 1.51)$  mV. The encapsulation rate and drug loading amount were  $(94.29 \pm 0.50)\%$  and  $(17.12 \pm 0.12)\%$ , respectively. GA-DTX-NGO/IONP-NPs were black in appearance and evenly dispersed. Under the external magnetic field, the magnetic nanoparticles could move directionally, showing good magnetic properties. GA-DTX-NGO/IONP-NPs showed a good concentration- and time-dependent photothermal conversion effect under 808 nm laser irradiation. CONCLUSIONS: GA-DTX-NGO/IONP-NPs are successfully prepared. This study could provide some theoretical basis for the combined treatment of magnetic heating-chemotherapy for liver tumors.

**KEYWORDS** Magnetic nano graphene oxide; Glycyrrhetic acid; Docetaxel; Magnetic nanoparticles

肝癌是危害人类健康的重大疾病之一<sup>[1-2]</sup>。近年来,一种通过磁性纳米粒子(Magnetic nanoparticles, MNPS)发挥作用的磁热疗法(Magnetic hyperthermia therapy, MHT)受到众多研究学者的关注<sup>[3]</sup>。MHT通过磁滞机制或交变磁场可以诱导MNPS在肿瘤病灶部位产热,使局部升温至42~46℃,但不损伤周围正常组织<sup>[4-5]</sup>。纳米氧化石墨烯(Nano graphene oxide, NGO)因独特的二维平面结构使其具有载药量高、生物相容性好及稳定性强的优点<sup>[6-7]</sup>。在各种功能化的NGO中,经过磁性材料修饰后的NGO即磁性纳米氧化石墨烯(NGO/IONP)已作为磁热疗法的药物载体受到了相应研究<sup>[8-9]</sup>。

多西紫杉醇(Docetaxel, DTX)属于紫杉烷类抗肿瘤药物,具有较为广泛的抗癌作用,但其本身水溶性差、毒性大、缺乏肿瘤靶向性<sup>[10-11]</sup>。甘草次酸(Glycyrrhetic acid, GA)是传统中药甘草中天然产物甘草酸的三萜苷元成分<sup>[12-13]</sup>。研究发现,GA具有良好的肝靶向性<sup>[14]</sup>。鉴于此,本研究以DTX为模型药物,GA修饰的壳聚糖(GA-CS)为主要载体材料,采用离子凝胶化法制备一种同时包裹NGO/IONP、DTX的磁性纳米粒(GA-DTX-NGO/IONP-NPs),并对其表征,为肝肿瘤的磁热-化疗联合治疗提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

METTLERAE240型十万分之一天平、DSC 1 STARE型差式扫描量热(DSC)仪(德国Mettler-Toledo公司); Nano-ZS90型电位及粒度分析仪(英国Malvern公司); FD-1A-50型冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司); Spectrum 100型傅里叶变换红外光谱(IR)仪(美国Perkin Elmer公司); JEM-1400型透射电镜(日本JEOL公司); 22331 Hamburg小型台式高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司); COS-30 A型真空干燥箱(上海施都凯仪器设备有限公司); T6型新世纪紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); DYNACOOOL型振

动样品磁测量仪(美国Quantum Design公司); MW-GX-808/3000 mW型激光器(中国科学院长春激光所); KQ-500DV型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

GA原料药(武汉远成共创科技有限公司,批号:405310,纯度: $>98\%$ ); DTX原料药(上海瀚香生物科技有限公司,批号:C338774,纯度: $>98\%$ ); 纳米氧化石墨烯(南京吉仓纳米科技有限公司,批号:JC181213); *N*-羧基琥珀酰亚胺(NHS)、CS(上海瑞永生物科技有限公司,批号:RT19U311、RA2017L712); *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、三聚磷酸钠(天津市致远化学试剂有限公司,批号:2010082022、2017112022); 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl,上海思域化工科技有限公司,批号:HF1160624); 甲醇、丙酮等其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 NGO/IONP及GA-CS的合成

2.1.1 NGO/IONP的合成 采用水热法进行合成。称取NGO 20 mg,加入乙二醇-二乙二醇(1:19, *V/V*)混合溶液 20 mL,超声(功率:500 W,频率:40 kHz)30 min,再以探头超声(功率:80 W,频率:20 kHz)5 min。依次称取醋酸钠 0.3 g、FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.108 g加入上述溶液中,搅拌溶解混匀,必要时超声(条件同上),然后放置于200℃油浴中搅拌反应10 h<sup>[15]</sup>。反应结束后,以5 000 r/min离心处理10 min,沉淀用无水乙醇和水多次洗涤后,冷冻干燥即得黑色固体NGO/IONP,以此为抗肿瘤药物载体。

2.1.2 GA-CS的合成 采用酰胺反应合成GA-CS。称取CS 50 mg,溶于1%醋酸溶液10 mL中,4℃下放置过夜,使其溶解完全。称取GA 12.5 mg溶于DMF 5 mL中,加入NHS 4.59 mg、EDC·HCl 7.65 mg后冰浴30 min,冰浴结束后将此溶液缓慢滴加到CS溶液中,室温

下反应6 h,然后在80 ℃下反应48 h<sup>[16]</sup>。反应结束后,加入过量(50 mL)丙酮,沉淀6 h以纯化除杂,以3 000 r/min离心5 min后弃去上清,沉淀依次用乙醇、乙醚洗涤后,真空干燥即得淡黄色固体GA-CS。

## 2.2 NGO/IONP及GA-CS的表征

2.2.1 IR表征 分别将NGO、NGO/IONP以及CS、GA、GA-CS与溴化钾混合后(1:100, m/m),压片,采用IR法对上述物质结构进行表征,结果见图1、图2。

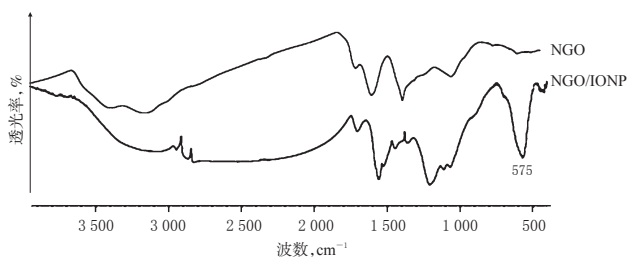


图1 NGO和NGO/IONP的IR图谱

Fig 1 IR spectrums of NGO and NGO/IONP

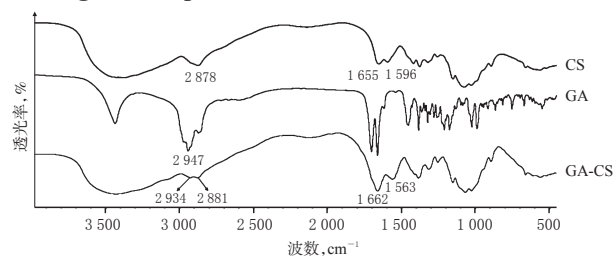


图2 CS、GA和GA-CS的IR图谱

Fig 2 IR spectrums of CS, GA and GA-CS

由图1可见,与NGO的IR谱图相比,NGO/IONP除了具有NGO的特征峰外,在575  $\text{cm}^{-1}$ 处出现了Fe—O伸缩峰,提示NGO/IONP成功合成。

由图2可见,在CS的IR谱图中,2 878  $\text{cm}^{-1}$ 处出现 $\nu(\text{CH}_2)$ 伸缩振动吸收峰,1 655  $\text{cm}^{-1}$ 处出现的弱吸收峰为未完全脱乙酰度 $\nu(\text{NHCOCH}_3)$ 的酰胺吸收峰,1 596  $\text{cm}^{-1}$ 处出现的为 $\nu(\text{NH}_2)$ 弯曲振动吸收峰。在GA的IR谱图中,2 947  $\text{cm}^{-1}$ 处出现的为 $\nu(\text{CH}_2)$ 伸缩振动吸收峰。在GA-CS的IR谱图中,出现在GA图谱中2 934  $\text{cm}^{-1}$ 和CS图谱中2 881  $\text{cm}^{-1}$ 处出现的 $\nu(\text{CH}_2)$ 伸缩振动吸收峰,1 662  $\text{cm}^{-1}$ 处酰胺 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 峰明显增强,1 563  $\text{cm}^{-1}$ 处的 $\nu(\text{NH}_2)$ 振动吸收峰减弱,并和酰胺(II)峰相重叠成一个较宽的峰,提示GA-CS成功合成。

2.2.2 DSC表征 对CS、GA、GA-CS以及GA-CS物理混合物(质量比为1:1)进行DSC扫描,扫描温度为30~400 ℃,结果见图3。

由图3可知,CS与GA有各自不同的吸热峰与放热峰,GA-CS物理混合物中具有二者共同的特征峰。而GA-CS与GA-CS物理混合物的峰形完全不同,与CS相比也有所改变,这证明GA-CS成功合成。

2.2.3 磁性表征 称取NGO/IONP 10 mg,加5 mL水超

声,得到NGO/IONP水分散液。在室温条件下,于振动样品磁测量仪中测定该水分散液的磁滞回线,外加磁场区间为-20 000~20 000 Oe,结果见图4。

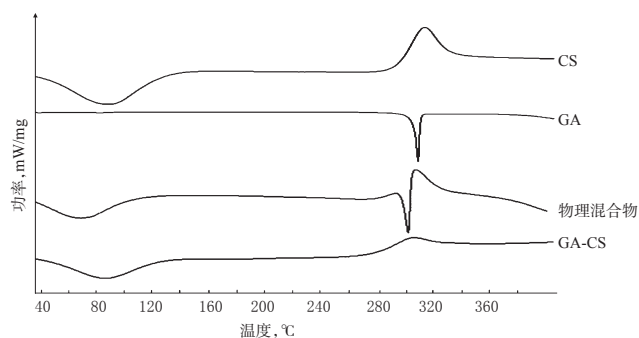


图3 DSC分析图

Fig 3 DSC patterns

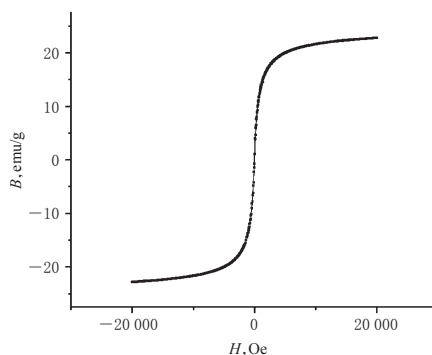


图4 NGO/IONP的磁滞回线

Fig 4 Hysteresis loop of NGO/IONP

由图4可知,NGO/IONP的磁化强度随外加磁场的变化而变化,呈现超顺磁性,几乎无磁滞现象,饱和磁化强度大约为22 emu/g。参考前期本课题组建立的IONP的磁滞回线<sup>[17]</sup>可知,本研究合成的NGO/IONP具有超顺磁性。

## 2.3 GA-DTX-NGO/IONP-NPs的制备

采用离子凝胶化法<sup>[18]</sup>制备GA-DTX-NGO/IONP-NPs。称取GA-CS 10 mg,溶于1%醋酸溶液(pH 4.5)5 mL中,搅拌溶解后得GA-CS的高分子溶液。称取NGO/IONP 3 mg,分散于GA-CS溶液中,超声处理30 min,探头超声(功率:80 W,频率:20 kHz)5 min,制得溶液①。称取DTX 3 mg,溶于0.2 mL甲醇中,将DTX药液加入上述溶液①中,超声(功率:500 W,频率:40 kHz)2 h,制得溶液②。然后在室温下搅拌的同时,将TPP水溶液(1 mg/mL)缓慢滴加入溶液②中,直至产生淡蓝色乳光时停止滴加,继续搅拌1 h,即得GA-DTX-NGO/IONP-NPs。同法制备空白纳米粒(仅不加DTX,其余步骤相同)。

## 2.4 GA-DTX-NGO/IONP-NPs中DTX的含量测定

采用紫外-可见分光光度法测定GA-DTX-NGO/IONP-NPs中DTX的含量。

2.4.1 检测波长的确定 称取DTX 2.01 mg,加甲醇溶解并定容至2 mL,得质量浓度为1.005 mg/mL的DTX贮备液;取上述贮备液适量,加甲醇稀释,制成质量浓度为20.1  $\mu\text{g/mL}$ 的DTX供试品溶液。取空白纳米粒适量,加甲醇稀释,得空白纳米粒供试品溶液。以甲醇为空白对照进行调零,分别取上述2种供试品溶液于200~500 nm波长范围内进行全波长扫描,结果见图5。

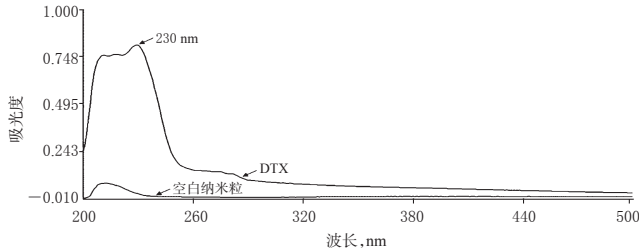


图5 紫外-可见吸收光谱图

Fig 5 UV-visible absorption spectrums

由图5可知,DTX的最大吸收波长为230 nm,空白纳米粒在此波长处基本无吸收,表明空白辅料对DTX测定无干扰,故选择检测波长为230 nm。

2.4.2 方法学考察 (1)线性关系考察:精密吸取“2.4.1”项下DTX贮备液适量,加甲醇分别稀释制成质量浓度为5.02、10.05、15.07、30.15、40.2  $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,并于230 nm波长处测定其吸光度。以DTX质量浓度为横坐标( $x, \mu\text{g/mL}$ )、吸光度为纵坐标( $y$ )进行线性回归,得DTX的回归方程为 $y=0.025x-0.0432$  ( $R^2=0.9991$ )。结果表明,DTX在5.02~40.2  $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度范围内线性关系良好。(2)其他方法学考察:按照2015年版《中国药典》(四部)<sup>[19]</sup>标准进行精密度、稳定性和加样回收率考察。结果,精密度、稳定性(0、2、4、6、8、12 h)、重复性试验的RSD分别为0.81% ( $n=6$ )、1.04% ( $n=6$ )、0.62% ( $n=6$ );低、中、高(6、20、40  $\mu\text{g/mL}$ )3个质量浓度的平均加样回收率分别为99.67%、99.90%、99.89%,RSD分别为0.16%、0.09%、0.04% ( $n=3$ )。

## 2.5 GA-DTX-NGO/IONP-NPs的表征

2.5.1 形态观察 采用透射电镜法进行观察。吸取“2.3”项下空白纳米粒和GA-DTX-NGO/IONP-NPs 2.5 mL,分别加水定容至5 mL,混匀后,滴至专用的碳膜铜网上,采用磷钨酸染色,待干燥后于透射电镜下观察其形态,结果见图6。

由图6可见,空白纳米粒和GA-DTX-NGO/IONP-NPs的形态良好,粒径均约为200 nm。与空白纳米粒相比,GA-DTX-NGO/IONP-NPs呈圆球状,有黑色簇状物吸附在纳米粒内外,笔者推测这可能是由于纳米粒负载了大量DTX-NGO/IONP。

2.5.2 粒径及Zeta电位测定 精密吸取“2.3”项下空白纳米粒和GA-DTX-NGO/IONP-NPs各0.5 mL,分别加水

定容至5 mL,混匀后,采用电位及粒度分析仪测定其粒径及Zeta电位的分布,结果见图7、图8。

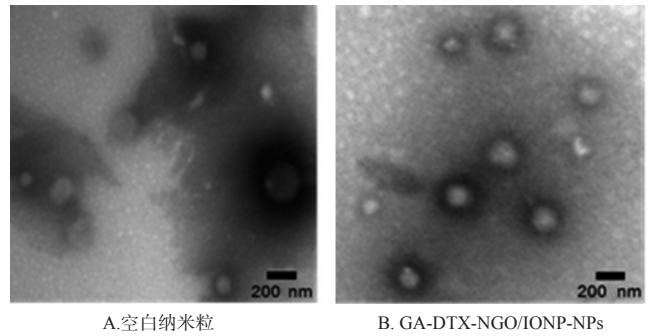


图6 空白纳米粒和GA-DTX-NGO/IONP-NPs的透射电镜图

Fig 6 TEM photos of blank nanoparticle and GA-DTX-NGO/IONP-NPs

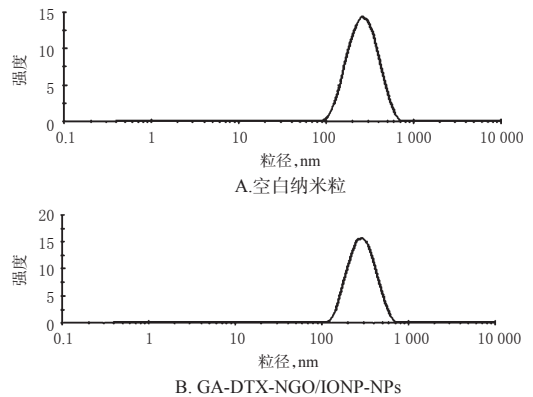


图7 空白纳米粒与GA-DTX-NGO/IONP-NPs的粒径分布

Fig 7 Size distribution of blank nanoparticles and GA-DTX-NGO/IONP-NPs

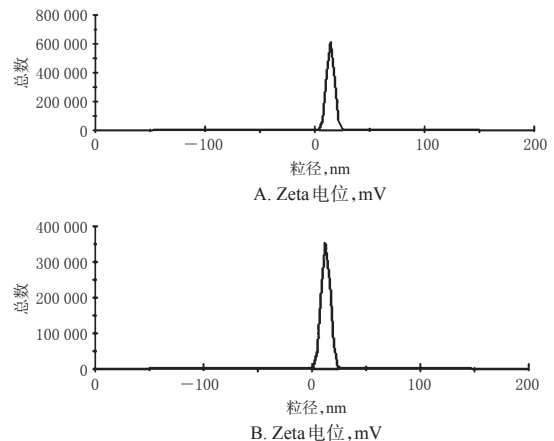


图8 空白纳米粒与GA-DTX-NGO/IONP-NPs的Zeta电位分布

Fig 8 Zeta potential distribution of blank nanoparticles and GA-DTX-NGO/IONP-NPs

结果显示,空白纳米粒的粒径为 $(226.0 \pm 3.6)$  nm, Zeta电位为 $(15.1 \pm 1.0)$  mV; GA-DTX-NGO/IONP-NPs

的粒径为(262.8 ± 4.2) nm, Zeta 电位为(13.6 ± 1.5) mV。由图7、图8可见,空白纳米粒和 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 的粒径和电位分布均较均匀。

**2.5.3 包封率及载药量测定** 采用超滤离心法<sup>[20]</sup>测定 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 的包封率和载药量。精密吸取“2.3”项下 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 0.2 mL,加适量甲醇破乳0.5 h,然后再用甲醇定容至5 mL,采用紫外-可见分光光度仪于230 nm 波长处测定溶液吸光度,按照“2.4.2(1)”项下 DTX 回归方程计算出溶液中 DTX 总质量,记为  $W_{总}$ 。精密吸取“2.3”项下 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 1 mL,置于超滤管中(分子量30 kDa),以5 000 r/min 离心15 min,取上清液0.2 mL,加甲醇破乳0.5 h,再用甲醇定容至5 mL,同法于230 nm 波长处测定溶液吸光度,按照“2.4.2(1)”项下 DTX 回归方程计算出溶液中 DTX 质量,记为  $W_{游}$ 。纳米粒混悬液中其他材料的质量根据加入量记为  $W_{其他}$ 。按公式计算包封率和载药量:包封率(%) =  $[(W_{总} - W_{游})/W_{总}] \times 100\%$ ;载药量(%) =  $[(W_{总} - W_{游})/(W_{总} + W_{其他})] \times 100\%$ 。结果,DTX 的包封率为(94.29 ± 0.50)%, RSD=0.53% ( $n=3$ );载药量为(17.12 ± 0.12)%, RSD=0.70% ( $n=3$ )。

**2.5.4 磁性检测** 将 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 置于西林瓶中,旁边放置磁铁,0.5 h 后室温下拍照,观察有或者无外加磁场时的状态,结果见图9。

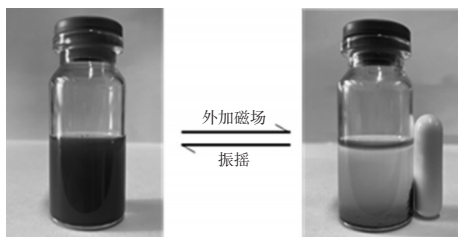


图9 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 有无外加磁场时的外观

Fig 9 Appearance of GA-DTX-NGO/IONP-NPs with or without external magnetic field

由图9可知,GA-DTX-NGO/IONP-NPs 在室温下为均匀黑色分散液,在外加磁场下能够迅速向磁场聚集得到澄清溶液,经振荡后又重新分散均匀。综合“2.2.3”项下结果,表明 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 具有良好的磁定向性。

**2.5.5 光热转换试验** 参考文献方法<sup>[21]</sup>进行光热转换试验。精密吸取 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 适量,加水稀释,制成 NGO/IONP 质量浓度分别为 0.05、0.1、0.2、0.4 mg/mL 的溶液,并以水为对照组(记为 0 mg/mL)。分别取上述溶液各 3 mL,置于石英比色皿中,采用激光器(2.5 W/cm<sup>2</sup>)照射,激发波长为 808 nm,每 30 s 记录 1 次温度。以时间(min)为横坐标、温度(°C)为纵坐标,采用

Origin 2019 软件绘制光热转换曲线,结果见图10。

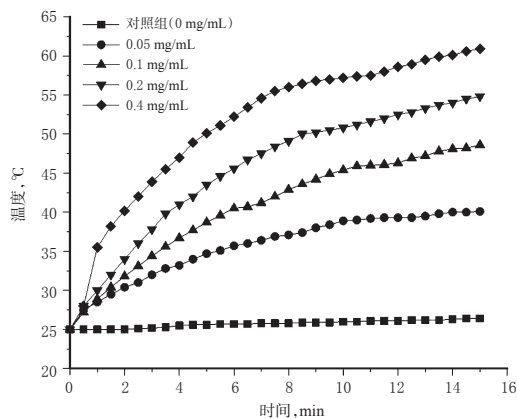


图10 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 的光热转换曲线图  
Fig 10 Light-heat transformation curves plot of GA-DTX-NGO/IONP-NPs

由图10可知,0.05、0.1、0.2、0.4 mg/mL 4 个质量浓度的 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 随着照射时间的延长,其温度均先快速上升,而后趋于平缓;且质量浓度越大,温度上升速度越快。试验过程中对照组温度几乎无变化。结果表明,GA-DTX-NGO/IONP-NPs 具有浓度和时间依赖趋势的光热转换特性。

### 3 讨论

以 CS 作为纳米粒的载体材料,不仅安全无毒,且能够大幅提高药物的包封率及载药量,有效改善 DTX 入血后血药浓度低、生物利用度低等缺点。采用 GA 靶向修饰 CS,利用 GA 良好的肝靶向性能赋予纳米粒主动靶向性,有望提高药物的肝肿瘤靶向性。

在肿瘤的治疗中,磁热疗法往往要与化疗结合。NGO/IONP 作为磁热疗法中采用的常见纳米材料之一,因其独特的理化特性和光学性质,具有缓释性、靶向性及血脑屏障穿透性等优点,多用作肿瘤药物的载体从而进行靶向治疗<sup>[22-23]</sup>。NGO/IONP 纳米尺径的大小会影响药物载体结合后的稳定性、纳米粒的成形甚至靶向定位效果,故对磁性材料尺径的调控至关重要。本研究所合成的 NGO/IONP 粒径在 200 nm 左右,对纳米粒的成形基本没有干扰作用。目前,关于 NGO/IONP 的研究大多只限于细胞试验和动物实验,真正用于临床上的成熟剂型很少,且国际上对其毒性大小也没有一个公认的标准,故 NGO/IONP 的安全性及稳定性仍需进一步考察改进,以期未来其能在肿瘤的诊断与治疗中发挥更大的作用。

本研究所制备的 GA-DTX-NGO/IONP-NPs 分散性良好、粒径大小较为均匀、包封率和载药量均较高,在外加磁场下可定向移动,具有良好的光热转换性能,可为将其应用于肝肿瘤磁热-化疗联合治疗提供一定的理论依据。

## 参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [2] SINGAL AG, EL-SERAG HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12):2140-2151.
- [3] CHAO W, XU H, CHAO L, et al. Iron oxide<sup>®</sup> polypyrrole nanoparticles as a multifunctional drug carrier for remotely controlled cancer therapy with synergistic antitumor effect[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(8):6782-6795.
- [4] GOBBO OL, SIAASTAD K, RADOMSKI MW, et al. Magnetic nanoparticles in cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2015, 5(11):1249-1263.
- [5] 陈路锋,钟红珊,徐克. 基于氧化铁的磁性纳米颗粒在肿瘤诊疗中的应用进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(8):416-420.
- [6] 杜夏夏,舒刚,陈宗艳. 氧化石墨烯在生物医学领域的应用[J]. 功能材料, 2018, 49(8):8040-8047.
- [7] BARAHUIE F, SAIFULLAH B, DORNIANI D, et al. Corrigendum to “graphene oxide as a nanocarrier for controlled release and targeted delivery of an anticancer active agent, chlorogenic acid” [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017. DOI:10.1016/j.msec.2017.03.050.
- [8] MA X, TAO H, YANG K, et al. A functionalized graphene oxide-iron oxide nanocomposite for magnetically targeted drug delivery, photothermal therapy, and magnetic resonance imaging[J]. *Nano Res*, 2012, 5(3):199-212.
- [9] CHEN W, YI P, YI Z, et al. Composites of aminodextran-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and graphene oxide for cellular magnetic resonance imaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3(10):4085-4091.
- [10] 曹熙. 多西紫杉醇聚合物胶束的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10):1137-1143.
- [11] ZHANG L, ZHANG N. How nanotechnology can enhance docetaxel therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013. DOI:10.2147/IJN.S46921.
- [12] SALOMATINA OV, MARKOV AV, LOGASHENKO EB, et al. Synthesis of novel 2-cyano substituted glycyrrhetic acid derivatives as inhibitors of cancer cells growth and NO production in LPS-activated J-774 cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1):585-593.
- [13] 张丽娟,喻红梅,张勇,等. 甘草次酸纳米粒的制备、表征及其抗肿瘤活性研究[J]. 中国药房, 2020, 31(13):1589-1594.
- [14] NEGISHI M, IRIE A, NAGATA N, et al. Specific binding of glycyrrhetic acid to the rat liver membrane[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1066(1):77-82.
- [15] 高君. 磁性氧化石墨烯的制备及其作为药物载体的初步研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [16] 马亚萍,黄一平,赵呈雷,等. 温敏性甘草次酸/壳聚糖药物载体的制备及其胶束的性能研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23):2733-2739.
- [17] FAZIL M, MD S, HAQUE S, et al. Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1):6-15.
- [18] 刘丽丽,史烟女,方蕾,等. 马钱子总碱-白芍总苷脂质立方液晶纳米粒制备及体外评价[J]. 中草药, 2019, 50(17):4076-4083.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:38-40.
- [20] ZHU XL, HUANG HQ, ZHANG YJ, et al. Cit/CuS at FeO-based and enzyme-responsive magnetic nanoparticles for tumor chemotherapy, photothermal, and photodynamic therapy[J]. *J Biomater Appl*, 2017, 31(7):1010-1025.
- [21] 祝侠丽,王莎莎,李玲华,等. 甘草次酸修饰纳米氧化石墨烯递药系统的制备与表征[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21):4621-462.
- [22] YANG X, ZHANG X, MA Y, et al. Superparamagnetic graphene oxide-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers[J]. *J Mater Chem*, 2009, 19(19):2710-2714.
- [23] 赵鹏慧,王彦,刘雪颖,等. 叶酸修饰磁性氧化石墨烯载体的制备、表征及其磁性研究[J]. 中国药房, 2019, 30(15):2061-2065.

(收稿日期:2020-06-23 修回日期:2020-08-13)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅