

中药成分自组装的机制及应用价值综述[△]

王艳宏*,赵曙宇,张利那,王 荣,张晴晴,关 枫#,陈大忠(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2803-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.21



摘要 目的:了解中药有效成分自组装的机制及应用价值,为中药成分自组装在中药现代化研究中的深入应用提供思路。方法:收集相关文献,对近些年中药有效成分自组装的形成机制及应用价值进行归纳、总结。结果与结论:中药成分自组装是分子在平衡条件下自发地结合成由非共价键连接的结构明确且稳定的聚集体的过程,其产物可表现为胶束、脂质体、纳米管、螺旋带、囊泡等多种形态。中药成分的自组装行为可发生在同种成分之间、不同成分之间以及药效成分和人体成分之间。通过研究中药成分的自组装,不难发现其对于阐释传统用药科学内涵、开发新药和新型给药系统有着积极的意义。中药成分自组装已经在制造低成本、低能耗、低环境负荷的纳米材料方面显示出了巨大的优势,可以解决药物溶解度低、靶向性差和释药程度低等问题,但针对如何在富含各种屏障环境和免疫系统的动物体内维持自组装药物的稳定性,依然需要开展更多的相关研究进行探讨。

关键词 中药成分;自组装;自沉淀;配伍;应用

中药方剂在煎煮过程中容易出现沉淀物,例如黄连解毒汤^[1]、麻杏甘石汤^[2]、四逆汤^[3]等,在实际生产或使用时,这些沉淀物常常随着药渣一起被丢弃。但相关研究表明,这些沉淀物的化学组成和上清液基本一致,药理作用甚至更显著^[1-3]。因此,丢弃这些沉淀物可能会浪费部分活性物质,进而影响中药方剂的整体疗效。有学者认为,这类沉淀物的产生可能与药效成分之间的非共价结合有关,部分成分可以在水中自组装形成不同的分子,后者很可能是中药复方发挥药理作用的物质基础^[1-3]。

自组装是指分子在平衡条件下自发地结合成由非共价键,即通过范德华力、氢键、 π - π 堆积、卤键、阳离子- π 相互作用、离子键、CH- π 相互作用和溶剂化作用等连接形成结构明确且稳定的聚集体的过程,其产物可表现为胶束、脂质体、纳米管、螺旋带、囊泡等多种形态。酶反应中的锁钥关系、蛋白质-蛋白质络合物的生成、抗原-抗体的结合以及分子间遗传物质的翻译和转录等均证明了自组装在自然界中广泛存在^[4]。自组装理论是超分子化学领域的重要分支之一,部分相关研究成果已被广泛应用于药物传递、细胞培养、染料吸附等生产研究领域,同时也是中医药领域的研究热点之一。自组装理论不仅可以揭示传统中药复方用药的科学性,而且能够解决中医药现代研究过程中遇到的难题,如中药成分的相互作用机制等^[5-6]。近年来开展的关于中药自沉淀现象和自组装行为的研究发现,生物碱类成分容易和苷类、有机酸类、鞣质类成分相互作用而生成自沉淀,鞣质类成分容易和蛋白质类成分反应生成复合物,部分研究结

果还与中医药配伍理论不谋而合^[7]。因此,了解中药成分结构与自组装行为之间的关联可能有助于阐明中医用药的科学性,亦有助于中药材的深度开发与利用。为此,本研究拟对中药成分自组装的机制和应用价值进行综述,以期对中药成分自组装在中医药现代化研究中的深入应用提供思路。

1 中药成分自组装行为研究

1.1 同种中药成分的自组装

1.1.1 醌类 醌类化合物在中药材中的存在形式主要是蒽醌及其衍生物。大黄中含有丰富的蒽醌类物质,主要成分为大黄酸。Zheng等^[8]研究发现,大黄酸可通过异位叠加和氢键结合的方式进行自组装,其产物呈水凝胶形式,大黄酸所含羧基的去质子化程度在凝胶形成过程中起着不可或缺的作用。金丝桃素是贯叶连翘的活性成分,属于二蒽酮类化合物,目前被广泛应用于影像学检查和肿瘤治疗中。该化合物有类平面的共轭结构,在水溶液中容易自组装成不溶性聚集体,可能会导致其在患者体内的清除时间延长,进而引发不良反应;原金丝桃素是金丝桃素的前体药物,但因其结构中的C₁₁-C₁₂键被破坏,导致共轭结构平面性降低,故不易形成聚集体,这种特性可能会使原金丝桃素的应用更加广泛^[9]。

1.1.2 皂苷类 两亲性物质的结构本身可为其自组装提供有利条件。桔梗皂苷是一种典型的两亲性分子,Dai等^[10]研究发现,桔梗皂苷可以在高于临界胶束浓度(CMC)的水溶液中自组装形成各种形状的囊泡,并推测桔梗皂苷囊泡形成的过程与其自带的糖链结构有关,产物的具体形状取决于皂苷结构和溶液浓度。该项发现可为以桔梗皂苷为基础的药物增溶系统的研发提供思路,也可为其在制药领域的进一步开发和应用提供参考。

1.1.3 蛋白质类 蛋白质的自组装行为广泛存在于自然界中。由于其结构的特殊性,蛋白质分子可以通过非

[△] 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(No.LH2021H098)

* 教授,博士。研究方向:中药经皮给药、中药药性理论。电话:0451-87266893。E-mail:wang.yanhong@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药药效物质基础。E-mail:626497885@qq.com

共价键进行自组装。例如,李娟^[11]研究发现,在加热状态下,当归蛋白的结构将会展开,暴露出疏水基团,从而聚集成当归蛋白纳米颗粒;荧光发射光谱扫描结果显示,加热后当归蛋白的特征波长发生了位移,荧光强度有所减弱,且 α 螺旋减少、 β 折叠增加。贺小燕^[12]研究发现,甘草蛋白在水相环境中加热即可形成纳米颗粒,细胞实验结果表明,该纳米颗粒在高浓度下除了与细胞表面发生特异性结合外,还能装载超过51.2%的黄芪甲苷。由此制备的生物相容性高的蛋白质纳米颗粒拓宽了蛋白质类成分的应用领域,不仅可为中药有效成分自组装纳米颗粒的制备及靶向作用的研究提供依据,而且可为新的难溶性药物载体的开发提供新思路。

1.1.4 多糖类 多糖是由一定数量的单糖通过化学键连接聚合而成的天然大分子化合物,广泛分布于自然界中,是一类应用前景非常广阔的化合物。有研究表明,白及多糖主链结构由甘露糖和葡萄糖自组装而成,存在多种活性基团,可对其进行多种结构修饰以实现药物的特异性递送^[13]。丹皮多糖是一种多羟基化合物,链内氢键的作用会使其形成稳定的小球状结构;同时,在不同浓度条件下,丹皮多糖可通过链间氢键的作用聚集组装形成不同结构,如多糖分子聚集形成圈状和中空的球形结构,可能具有潜在的药物递送功能^[14]。

1.2 不同中药成分之间的自组装

Dai等^[15]研究了人参皂苷的自组装行为,结果证实人参皂苷可以形成囊泡,将该囊泡和柴胡皂苷进一步结合可有助于增加柴胡皂苷在水中的溶解度。Huang等^[16]研究发现,小檗碱分子之间可以通过 π - π 叠加相互作用形成层状三维晶体堆积结构,之后可与肉桂酸分子通过氢键的聚合作用形成均匀的纳米颗粒,并推测这种自组装方式在自然界中广泛存在。黄连和大黄是一组常用药对,Tian等^[17]研究发现,小檗碱分子插入到层状堆积的大黄酸分子结构中可形成一种纳米颗粒,该纳米颗粒对金黄色葡萄球菌表现出很强的抑制作用,且形成过程无需辅料的参与,比其他制剂工艺更为经济。

1.3 中药成分与人体成分之间的自组装

人体内的胆汁酸或胆汁酸盐同时具有亲水性和疏水性,也具有一定的自组装能力,早在20世纪就被研究者证实其可与脂类或表面活性剂自组装成混合胶束,以此作为药物载体来改善人体对药物的吸收能力^[18-20]。还有研究表明,淫羊藿经羊脂油炮制后与胆酸盐自组装生成的宝藿苷I-胆酸盐胶束能很好地对抗肠道转运蛋白对药效成分的外排作用^[21]。类似地,也有研究表明,胆酸盐也可以和毒性物质(如千金子油)进行自组装,进而促进后者吸收,从而引发机体的中毒反应^[22]。

2 中药自组装的应用价值

2.1 阐释传统用药的科学内涵

随着中医药的不断发展,其有效性是毋庸置疑的,但是目前尚无法用现代药理学理论解释其药效机制,影响了中医药的国际化发展进程。自组装相关理论可在

一定程度上揭示传统用药的科学性:例如,有学者把人体与中药看作是具有相同“印记模板”的超分子体系,不同药效物质与人体成分自组装的过程伴随着能量的吸收和释放,结合中药四性的相关研究发现,温热药与寒凉药会加快或延缓药物与人体不同成分的结合过程,在一定程度上还影响着人体温度的调节^[23-26]。宝藿苷I为淫羊藿中具有代表性的药效成分,经加热炮制后其含量可增至原先的2~3倍,且加入羊脂油作辅料后,宝藿苷I与人体胆酸盐自组装产物的形成与吸收情况得到了改善,药物在大鼠体内的利用度得以提高,淫羊藿温肾助阳的功效明显增强^[21]。千金子具有良好的抗白血病和逆转肿瘤细胞多药耐药的作用,其所含脂肪油与脱氧胆酸盐自组装形成的胶束对千金子素有增溶作用,会增强千金子的毒性,历代医籍记载的千金子炮制方法均以去油制霜的方式来减轻毒性,可见自组装理论为从新的角度揭示中药炮制减毒增效的科学内涵提供了可能性^[22]。从白虎汤汤液中发现的纳米聚集体被证实其解热作用不仅强于水溶液,而且其细胞摄取率和靶向性也有了很大提升,该结果对未来经典名方的研究工作也有着很强的借鉴意义^[27]。

2.2 为中药新药研发提供思路

研究表明,小檗碱和肉桂酸的自组装纳米颗粒能自发地附着在金黄色葡萄球菌表面,并渗透到细菌内部,随后不断聚集以攻击细菌,对细菌生物膜的去除能力也强于目前的一线抗菌药物^[28]。胰岛素与壳聚糖衍生物自组装后形成的纳米复合物可以弥补普通胰岛素口服制剂易被酶/胃酸灭活、或者注射制剂可引发高胰岛素血症等不足,且具有良好的稳定性,体外研究表明,该纳米复合物可通过吸附性内吞作用来增强人结肠腺癌细胞对胰岛素的吸收^[29]。Wang等^[30]通过纳米沉淀法将雷公藤甲素用聚乙二醇包裹,获得的产物不仅物理性质稳定,还可提高雷公藤甲素的溶解度、降低细胞毒性、提高靶向选择能力。薯蓣皂苷元能抑制肿瘤细胞转移,阿霉素能有效诱导细胞凋亡,Wei等^[31]基于此制备了薯蓣皂苷元和阿霉素的自组装纳米聚合物,该聚合物呈均匀的球形,且载药量较高,与游离药物相比,该聚合物可提高药物在细胞内的穿透性及其在肿瘤部位的积聚效率、降低体内清除速度,同时不影响机体正常组织运转,具有良好的抗转移和增殖作用。紫杉醇具有良好的抗肿瘤作用,但本身水溶性差、分子量高,导致其相关体内模型研究的效果往往较体外模型差,基于此,赵霄等^[32]基于自组装理论,构建了一种冰片/精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)双修饰载多西紫杉醇经鼻给药纳米靶向系统,该系统具有脑肿瘤靶向性能,可增加多西紫杉醇在肿瘤部位的聚集,从而提高治疗效果。Zou等^[33]基于自组装理论,制备了一种用海绵体装载鸦胆子油乳剂的新制剂,其能克服鸦胆子油乳剂气味难闻的缺点,且与游离药物相比,该制剂的缓释性能有所提升,且促肿瘤细胞凋亡的

作用也有所增强。由此可见,药物的自组装理论给中药新药研发带来了惊喜。除最直观的增效减毒作用外,部分药物的自组装产物可以从不同方面弥补常规制剂在应用时的缺陷,如通过改善药物代谢过程、消除副作用等途径提高生物利用度,实现“药辅合一”的目标。

2.3 为中药新型传递系统的研发提供新思路

药物传递系统是现代药剂学研究的重点,自组装技术也可作为药物传递系统的研发提供新的思路。天然小分子化合物在不同的溶剂中可能表现出多样化的自组装行为,进而可用于凝胶、纳米管、囊泡、螺旋带等组装体的制备。研究发现,尽管不同分子之间发生自组装的方式和机制不尽相同,但现有研究多集中于构建水凝胶体系。理想的天然药物水凝胶应是一种不经过结构修饰而形成的具有载体功能的自组装药物水凝胶,具有优越的溶解性和极佳的治疗效果,且几乎没有细胞毒性^[8]。甾体类、三萜类、香豆素类化合物和氨基酸等天然药物分子既能依靠自身的结构特点在溶剂中表现出一定的自组装能力,也可以通过人为调控引入不同基团改变现有水凝胶体系的特性,实现不同的作用目标^[34]。例如,Yang等^[35]通过逐层自组装修饰制备出了用蚕丝蛋白纳米纤维垫搭载的透明质酸-半乳糖化壳聚糖-脂质体的抗原载体,具有良好的大分子抗原透皮传递性能,解决了经皮给药时皮肤角质层对药物的限制作用;Xu等^[36]基于自组装理论,使用微波辅助制备了聚乳酸-羟基乙酸共聚物嫁接普鲁兰多糖的纳米颗粒,该纳米颗粒对姜黄素具有极高的载药能力,且药物在靶部位的释放呈温度依赖性,显示出了其可作为热响应释药系统的潜力;朱峻霄^[13]制备了具有pH敏感性的两亲性白及多糖衍生物,该体系既可以在水相中进行自组装,又可以对肿瘤组织中的弱酸性环境作出应答,这种智能纳米给药系统能进一步提高疏水性抗肿瘤药物的靶向性和生物利用度;高玉霞等^[34]研究认为,以二硫键连接的香豆素-胆固醇缀合物在*N,N*-二甲基甲酰胺-水混合溶剂中是一种稳定的凝胶体系,混合溶剂中水的含量变化会引起该体系各分子间氢键作用力——即凝胶形成作用力的改变,向其中加入二硫苏糖醇后,香豆素-胆固醇缀合物的二硫键结构被破坏,发生了凝胶-溶胶转化;同样地,光照、温度等条件的改变也能达到类似的效果,可实现凝胶体系对分子的响应性识别,有利于实现对药物组装形貌的调控^[37-39]。

3 结语

中药成分自组装已经在制造低成本、低能耗、低环境负荷的纳米材料方面显示出了巨大的优势^[39]。但是自组装在中医药领域中的实际应用依然存在很多问题:例如,药物的自组装行为并非都是有利的,金丝桃素作为造影剂时可在影像学检查和肿瘤治疗方面有广阔的应用前景,但比起不易在水中形成聚集体的原金丝桃素,金丝桃素的半衰期长,机体清除速率较低,很有可能

造成正常组织的损伤^[9]。部分自组装产物的稳定性仍然较差,制备过程极易受外界温度、pH值等因素影响,且不少自组装产物在常温条件下只能短暂保存数天,虽然低温条件有利于其贮藏,但这对生产和使用环节来说又是一项新的挑战。即便自组装产物可以解决药物溶解度低、靶向性差和释药程度低等问题,但针对如何在富含各种屏障环境和免疫系统的动物体内维持自组装药物的稳定性,依然需要开展更多的相关研究进行探讨^[40]。但也有学者认为,使用聚乙二醇包裹纳米粒子、借助脂质衍生递送系统或蛋白水解酶涂层、减少二硫键、改变Zeta电位等方法似乎能够解决这一难题^[41]。可见,中药成分自组装研究将会在中医药现代化进程中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] PAN L, FU J, ZHU H, et al. Preliminary study to investigate dynamic extract process of Huang-lian-jie-du-tang and the mechanism of subsidence produce[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2010, 35(1): 40-43.
- [2] PEI X, PEI M, DUAN X. Compatability chemistry of acid-alkaline pair medicine of Ephedra sinica and Glycyrrhiza uralensis in maxing shigan decoction[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2009, 34(19): 2466-2468.
- [3] PEI M, DUAN X, PEI X. Compatability chemistry of acid-alkaline pair medicine of fuzi and gancan in Sini decoction[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2009, 34(16): 2047-2050.
- [4] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [5] 王蕾, 曹雪晓, 栗焕焕, 等. 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用[J]. 中草药, 2020, 51(2): 516-521.
- [6] CHOUDHURY H, GORAIN B, PANDEY M, et al. Recent advances in TPGS-based nanoparticles of docetaxel for improved chemotherapy[J]. Int J Pharm, 2017, 529(1/2): 506-522.
- [7] 田学浩, 张昊, 李桐, 等. 中药配伍理论科学内涵的外在表象: 复方水煎自沉淀[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4778-4783.
- [8] ZHENG J, FAN R, WU H, et al. Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1604.
- [9] LIU X, FENG Y, JIANG C, et al. Radiopharmaceutical evaluation of ¹³¹I-protocypericin as a necrosis avid compound[J]. J Drug Target, 2015, 23(5): 417-426.
- [10] DAI X, DING H, YIN Q, et al. Dissipative particle dynamics study on self-assembled platycodin structures: the potential biocarriers for drug delivery[J]. J Mol Graph Model, 2015, 57: 20-26.
- [11] 李娟. 当归蛋白自组装效应及其应用初探[D]. 福州: 福州大学, 2018.

- [12] 贺小燕. 甘草蛋白自组装行为研究[D].福州:福州大学, 2013.
- [13] 朱峻霄. pH敏感-两亲性白及多糖纳米颗粒的分子设计及其在肿瘤靶向给药的应用研究[D].昆明:昆明理工大学, 2019.
- [14] 戴玲, 廖洪梅, 沈业寿, 等. 原子力显微镜观察丹皮多糖分子的形貌结构及自组装行为[J]. 激光生物学报, 2007, 16(6): 749-750, 752-753.
- [15] DAI X, SHI X, WANG Y, et al. Solubilization of saikosaponin a by ginsenoside R₀ biosurfactant in aqueous solution: mesoscopic simulation[J]. J Colloid Interface Sci, 2012, 384(1): 73-80.
- [16] HUANG X, WANG P, LI T, et al. Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(1): 227-237.
- [17] TIAN X, WANG P, LI T, et al. Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2019, 10(9): 1784-1795.
- [18] TAMMINEN J, KOLEHMAINEN E. Bile acids as building blocks of supramolecular hosts[J]. Molecules, 2001, 6(1): 21-46.
- [19] MEYUHAS D, BOR A, PINCHUK I, et al. Effect of ionic strength on the self-assembly in mixtures of phosphatidylcholine and sodium cholate[J]. J Colloid Interface Sci, 1997, 188(2): 351-362.
- [20] KUNIEDA H, OHYAMA K. Three-phase behavior and HLB numbers of bile salts and lecithin in a water-oil system[J]. J Colloid Interface Sci, 1990, 136(2): 432-439.
- [21] 顾慧敏, 孙娥, 李杰, 等. 炮制辅料羊脂油对宝藿苷 I -胆酸盐自组装胶束形成与吸收的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5143-5150.
- [22] 苏彤, 袁芮, 张超, 等. 基于体内自组装胶束思维分析千金子脂肪油 4 种千金子素的增溶作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 160-164.
- [23] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性[J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [24] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [25] 刘润南, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2771-2776.
- [26] 周晋, 刘惠, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨[J]. 药学学报, 2018, 53(11): 1808-1816.
- [27] LV S, SU H, SUN S, et al. Isolation and characterization of nanometre aggregates from a Bai-Hu-Tang decoction and their antipyretic effect[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12209.
- [28] HUANG X, WANG P, LI T, et al. Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(1): 227-237.
- [29] MAO S, GERMERSHAUS O, FISCHER D, et al. Uptake and transport of PEG-graft-trimethyl-chitosan copolymer-insulin nanocomplexes by epithelial cells[J]. Pharm Res, 2005, 22(12): 2058-2068.
- [30] WANG Y, LIU X, WANG X, et al. Redox-responsive self-assembly PEG nanoparticle enhanced triptolide for efficient antitumor treatment[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12968.
- [31] WEI Z, WANG H, XIN G, et al. A pH-sensitive prodrug nanocarrier based on diosgenin for doxorubicin delivery to efficiently inhibit tumor metastasis[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 6545-6560.
- [32] 赵霄, 余双文, 杜俊锋, 等. 冰片/RGD 双修饰多烯紫杉醇纳米粒经鼻给药抗脑胶质瘤作用研究[J/OL]. 药学学报, 2021 (2021-10-18) [2021-10-19]. <http://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2021-1193>.
- [33] ZOU A, LI Y, CHEN Y, et al. Self-assembled stable sponge-type nanocarriers for *Brucea javanica* oil delivery[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 153: 310-319.
- [34] 高玉霞, 胡君, 巨勇. 基于天然小分子化合物的超分子自组装[J]. 化学学报, 2016, 74(4): 312-329.
- [35] YANG X, WANG X, HONG H, et al. Galactosylated chitosan-modified ethosomes combined with silk fibroin nanofibers is useful in transcutaneous immunization[J]. J Control Release, 2020, 327: 88-99.
- [36] XU T, MA Y, HUANG J, et al. Self-organized thermo-responsive poly (lactic-co-glycolic acid) -graft-pullulan nanoparticles for synergistic thermo-chemotherapy of tumor[J]. Carbohydr Polym, 2020, 237: 116104.
- [37] HERPT T, AREEPHONG J, STUART A, et al. Light-controlled formation of vesicles and supramolecular organogels by a cholesterol-bearing amphiphilic molecular switch[J]. Chemistry, 2014, 20(6): 1737-1742.
- [38] MOREAU L, BARTHÉLÉMY P, MAATAOUI M, et al. Supramolecular assemblies of nucleoside phosphocholine amphiphiles[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(24): 7533-7539.
- [39] SU Y, HUANG N, CHEN D, et al. Successful in vivo hyperthermal therapy toward breast cancer by Chinese medicine shikonin-loaded thermosensitive micelle[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 4019-4035.
- [40] 任恩, 楚成超, 张鹏飞, 等. “秤砣虽小压千斤”: 解析金属离子在纳米药物自组装中的功能设计[J]. 科学通报, 2019, 64(9): 880-881.
- [41] 刘娇. 聚合物纳米载体口服给药与肠道黏液作用机制的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.

(收稿日期: 2021-03-25 修回日期: 2021-10-27)

(编辑: 孙 冰)