

抗肝肿瘤天然活性成分的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒/微球制备及应用研究进展

孙为刚*, 施峰#, 孙从永, 徐希明, 余江南(江苏大学药学院, 江苏镇江 212013)

中图分类号 R979.1;R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2941-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.22



摘要 目的:综述抗肝肿瘤天然活性成分的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒/微球制备及应用研究进展,以期为抗肝肿瘤药物新剂型的开发提供参考。方法:查阅相关文献,先归纳PLGA纳米粒/微球的制备方法、后处理方式以及肝靶向递药系统的研究概况,再总结不同类型抗肿瘤天然活性成分的PLGA纳米粒/微球的制备及应用。结果与结论:PLGA纳米粒/微球的制备方法有溶剂挥发法、高压均质法、喷雾干燥法等;后处理方式主要有灭菌处理、稳定化处理以及表面修饰等;肝靶向递药系统主要有被动靶向、主动靶向、物理化学靶向、仿生型等。目前有以挥发油类(如莜术油)、萜类(如多烯紫杉醇、甘草次酸、斑蝥素)、生物碱类(如青藤碱、硫酸长春新碱)、苯丙素类以及黄酮类(如槲皮素、姜黄素)等抗肝肿瘤天然活性成分制备的PLGA纳米粒/微球。这些纳米粒/微球大多数均具有良好的抗肝肿瘤活性和肝靶向递药特性,且对肝脏的毒副作用较小。

关键词 抗肝肿瘤;天然活性成分;聚乳酸-羟基乙酸共聚物;纳米粒;微球;靶向递药

肝肿瘤是全球性疾病,分为良性与恶性两类。有研究数据表明,恶性肝肿瘤(肝癌)在全世界范围内的病死率多年居高不下、形势严峻,亟待解决其治疗及治愈问题^[1-3]。目前,肝癌治疗以手术切除为首选,但肝癌在早期很难被确诊,一旦确诊已多数处于晚期,此时手术治疗的成功率较低,因此非手术治疗手段(如药物治疗等)就显得非常重要^[1-2,4]。具有治疗肝肿瘤作用的天然活性成分种类较多,但一些天然活性成分存在稳定性较差、生物半衰期短等缺点,从而也影响其治疗肝肿瘤的效果^[1-2,5]。因此,提高天然活性成分的稳定性以及对肿瘤细胞的靶向性具有重要意义。

纳米粒是一种新型的药物载体,通常由天然/合成的高分子材料制成,可采用一定的方式与天然活性成分相结合制成纳米制剂,从而有效改善天然活性成分的稳定性,并提高其生物利用度^[5-6]。微球是一种以微型成球技术制成的微米级新型药物载体,通常由聚乳酸等可生物降解的材料制成,具有使化疗药物在靶区浓集、缓慢释放的特点^[5,7]。高分子材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是一种常用于制备纳米粒/微球的材料,具有良好的生物相容性、降解性以及靶向性,可使药物缓慢释放^[8-11]。

基于此,笔者查询相关文献,对抗肝肿瘤天然活性成分的PLGA纳米粒/微球制备及应用研究进行综述,以期为抗肝肿瘤药物新剂型的开发提供参考。

1 PLGA纳米粒/微球的制备方法及其后处理方式

随着研究的不断深入,PLGA纳米粒的制备方法已

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:0511-88780086。E-mail:2444287556@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中药新型给药系统。电话:0511-88780086。E-mail:shifeng_1985_wcl@163.com

经逐渐成熟,常用的方法有溶剂挥发法(又称溶剂蒸发法)、高压均质法、喷雾干燥法、超临界流体技术、乳化溶剂萃取法、盐析法、透析法、超声雾化法以及界面沉积法等^[12]。PLGA微球的常用制备方法有溶剂挥发法、喷雾干燥法、相分离法等^[7]。其中,溶剂挥发法在PLGA纳米粒/微球的制备中最为常用。

PLGA纳米粒/微球的后处理方式主要包括灭菌处理、稳定化处理及表面修饰^[13]。无菌处理一般指采用合理方法对纳米粒/微球进行灭菌处理,常用的方法有射线灭菌、煮沸灭菌及过滤灭菌^[13]。由于纳米药物的粒径较小,属于热力学不稳定体系,所以常通过稳定化处理解决其长期放置的物理稳定性问题,常用的方法有冷冻干燥法、增加介质黏度法(如加入助悬剂)等^[13-14]。目前,PLGA纳米粒/微球表面修饰的方法有共价交联修饰、离子相互作用(静电作用力)修饰、疏水作用表面吸附修饰等^[5,15]。另外,常用于PLGA纳米粒/微球表面修饰的材料有聚合物类[如聚乙二醇(PEG)、甲氧基-聚乙二醇(mPEG)、聚乙烯亚胺(PEI)等]、糖类(如壳聚糖、半乳糖等)、配体/抗体类(如甘草次酸)等^[16]。这些修饰材料的应用,可以促进PLGA纳米粒/微球穿透生物屏障,使其发挥长循环治疗作用以及靶向治疗作用。

2 PLGA纳米粒/微球的肝靶向递药系统

PLGA纳米粒/微球的肝靶向递药系统是目前肝靶向治疗的研究热点之一,笔者对PLGA纳米粒/微球的肝靶向递药系统简要地进行归纳总结。

2.1 被动靶向递药系统

PLGA纳米粒/微球进入血液循环后,可被糖蛋白、血浆蛋白等多种成分吸附,然后再被网状内皮系统吞噬,从而使被包载药物在肝脏积聚,再逐步释放进入血液循环,使药物在其他脏器的分布减少,从而减轻其毒

副反应——这一过程即是对肝脏的被动靶向作用^[17-18]。由于网状内皮细胞的识别和吞噬能力与PLGA纳米粒/微球的理化性质有关,因此可通过修饰PLGA纳米粒/微球的表面,来减少网状内皮系统对此类纳米粒/微球的捕获,从而提高PLGA纳米粒/微球的生物学稳定性和靶向性^[19-20]。

2.2 主动靶向递药系统

目前,研究者采用了多种方法使纳米粒/微球获得主动靶向能力,主要是利用药物/材料与配体/抗体等之间的特异性结合能力,例如经甘草次酸等修饰后的纳米粒/微球通常能获得主动肝靶向递药特性^[1,19-20]。总之,当所制备的PLGA纳米粒/微球足够小,并用特异性靶向分子偶联时,其可避免网状内皮系统的吞噬,且能定向递送药物至肝肿瘤部位,以发挥主动靶向递药的作用^[19-20]。

2.3 物理化学靶向递药系统

将具有磁性感应、pH敏感、超声波响应等特性的材料结合到PLGA纳米粒/微球的表面,使纳米粒/微球能响应体内外的各种刺激(如外加磁场、超声波等),可令药物直接定位于靶区,目前常用的主要有磁性感应、pH敏感、温敏感及动脉栓塞靶向递药系统等^[19-20]。

2.4 仿生型药物递送系统

仿生型药物递送系统以天然纳米粒/微球载体为基础,具有良好的低免疫原性及靶向性,是近年来兴起的一种极具发展潜力的药物递送系统。目前该类型递送系统主要集中在内源性蛋白、哺乳动物细胞(如红细胞)、外泌体等方面^[20-21]。

3 抗肝肿瘤天然活性成分的PLGA纳米粒/微球制备及应用

3.1 挥发油类成分纳米粒/微粒

目前以挥发油类天然活性成分制备PLGA纳米粒/微球的研究相对较少,主要有莪术油等^[2]。如黄利^[2]采用改良的自乳化溶剂蒸发法制备了注射用莪术油PLGA纳米粒。结果发现,该纳米粒的平均粒径为233.1 nm,载药量及包封率分别为61.45%、70.01%,且具有良好的被动肝靶向递药特性。

3.2 萜类成分纳米粒/微粒

用于制备PLGA纳米粒/微球的萜类天然活性成分主要有多烯紫杉醇、紫杉醇、甘草次酸、斑蝥素等^[21-27]。例如Xu等^[21]采用复乳-溶剂挥发法制备了红细胞膜囊泡(RV)包裹的多烯紫杉醇PLGA纳米粒。该纳米粒呈球形,粒径约100 nm,可保持长时间的稳定性,能增加HepG2细胞对天然活性成分的内吞作用,从而提高抗肝肿瘤作用。蔡敏娴^[22]采用溶剂挥发法制备了多烯紫杉醇PLGA微球,该微球缓释性能良好、稳定性较高;经超声引导瘤内注射后,可显著提高天然活性成分对肝肿瘤

的治疗效果。吕伟等^[23]采用单乳-溶剂挥发法制备了紫杉醇PLGA微球。该微球的平均粒径为36.4 μm,载药量为7.42%,且具有被动肝靶向递药特性,其缓释性能和抗肝肿瘤效果均较好。张聪^[24]采用乳化-溶剂挥发法分别制备了载紫杉醇和载康普瑞汀的羧基化改性普鲁兰多糖(CAPL)-β-聚氨基酯(PBAE)-PLGA纳米粒。这两种纳米粒的粒径分别为209.4、218.2 nm,紫杉醇和康普瑞汀的载药量分别为8.2%、6.9%;进一步研究发现,这两种纳米粒均具有pH-响应释放特性,且在HepG2荷瘤裸鼠体内具有良好的肝肿瘤靶向性。黄微等^[25]以PEG-维生素E(TPGS)为稳定剂,采用溶剂挥发法制备了与甘草次酸偶联的PEG-PLGA纳米粒,结果发现,该纳米粒能显著增加肝癌细胞的摄取率。邵晓婷^[26]采用超声乳化-溶剂挥发法制备了透明质酸修饰的斑蝥素PLGA纳米粒。该纳米粒的粒径约为157 nm,可提高斑蝥素的主动肝靶向递药特性,并增强抗肝肿瘤作用。姚海璐^[27]采用薄膜分散法制备了斑蝥素PLGA纳米粒胶束。结果发现,该纳米粒胶束具有被动肝靶向递药特性,可提高斑蝥素的抗肝肿瘤作用并减少其毒副作用。

3.3 生物碱类成分纳米粒/微粒

用于制备PLGA纳米粒/微球的生物碱类天然活性成分主要有青藤碱、硫酸长春新碱、羟基喜树碱等^[28-30]。例如王洪刚等^[28]采用乳化-溶剂挥发法制备了青藤碱PLGA-TPGS纳米粒,其平均粒径小于200 nm,青藤碱的载药量为(9.3±1.7)%;进一步研究表明,该纳米粒具有被动肝靶向递药特性,对HepG2细胞具有显著的抑制作用。郭婷婷^[29]采用复乳-溶剂挥发法制备了硫酸长春新碱PEG-PLGA纳米粒。该纳米粒的粒径小于200 nm,硫酸长春新碱的载药量和包封率分别为(6.54±1.3)%、(70.5±1.5)%;进一步研究发现,该纳米粒具有显著的被动肝靶向递药特性以及较强的体外抗肝肿瘤活性。刘萍^[30]将10-羟基喜树碱(HCPT)作为模型药,采用乳化-溶剂挥发法制备了载HCPT的PEG-GFLG-PEI-PLGA(PGPP)纳米粒。该纳米粒的载药量、包封率分别为(3.76±0.13)%、(81.2±2.7)%,且粒径均一,具有良好的主动肝靶向递药特性;相比于未修饰的HCPT,该纳米粒延长了HCPT的作用时间,并增强了其药效。

3.4 苯丙素类及黄酮类成分纳米粒/微粒

用于制备PLGA纳米粒/微球的苯丙素类及黄酮类天然活性成分主要有槲皮素、姜黄素、水飞蓟素、鬼臼毒素等^[31-36]。如徐红等^[31-32]采用超声乳化-溶剂挥发法制备了槲皮素PLGA-TPGS纳米粒。结果发现,该纳米粒具有被动肝靶向递药特性,对肝肿瘤具有良好的治疗效果。俞婷婷^[33]采用改良的溶剂挥发法制备的姜黄素聚合物纳米粒呈均匀球形,且载药量高、稳定性良好,具有

良好的抗肝肿瘤作用。何静等^[34-35]采用纳米沉淀法制备了水飞蓟素肠溶 PLGA 纳米粒。该纳米粒的平均粒径为 224 nm, Zeta 电位为 -37.8 mV, 载药量和包封率分别为 (5.39 ± 0.24)%、(74.7 ± 2.2)%; 其可在 4 °C 条件下稳定保存 3 个月, 且能提高水飞蓟素在大鼠体内的吸收及组织分布, 具有良好的被动肝靶向递药特性。刘松伟^[36]采用溶剂挥发法制备了鬼臼毒素 mPEG-PLGA 纳米粒胶束。结果发现, 该纳米粒胶束增强了鬼臼毒素的被动肝靶向递药特性, 使其抗肝肿瘤效果更好且毒性更低。

3.5 强心苷类成分纳米粒/微粒

以强心苷类天然活性成分制备 PLGA 纳米粒/微粒的研究也相对较少, 主要有脂蟾毒配基(RBG)等^[37-38]。RBG 从蟾酥中分离得到, 具有较强的抗肿瘤活性, 但因其具有心脏毒性和疏水性, 从而限制了其临床应用^[37-40]。徐红等^[37-38]采用超声乳化-溶剂挥发法制备了 RBG-PLGA-TPGS 纳米粒, 结果显示其肝靶向递药特性及抗肝肿瘤作用良好。Dong 等^[39]采用超声乳化-溶剂挥发法制备了 RBG-Gal-SP188-PLGA 纳米粒, 并经细胞摄取实验证明, 该纳米粒具有良好的主动肝靶向递药特性, 且毒性较低。Chu 等^[40]采用超声乳化-溶剂挥发法制备了以香豆素-6(C-6)为荧光剂的 RBG-PLGA 纳米粒; 进一步研究发现, 该纳米粒可将 C-6 和 RBG 同时递送至 HepG2 细胞和 HCa-F 细胞中; 并经荧光倒置显微镜观察发现, 该纳米粒对肝脏的被动靶向递药特性较强, 且具有较强的抗肿瘤作用。

3.6 其他类成分纳米粒/微粒

除上述几类成分外, 用于制备 PLGA 纳米粒/微粒的还有葫芦素 B、丁香苦苷、羟基酪醇、三氧化二砷等^[41-45]。例如王丹蕾等^[41]制备了葫芦素 B-PLGA 毫微粒, 结果发现, 其被动肝靶向递药特性较好。刘婷^[42]采用复乳法制备了丁香苦苷 PEG-PLGA 纳米粒, 结果发现, 该纳米粒的被动肝靶向递药特性、缓释特性及抗肝肿瘤效果均较好。张亮^[43]采用沉淀法制备了羟基酪醇 mPEG-PLGA 纳米递药系统, 结果发现, 该纳米递药系统具有较好的被动肝靶向递药特性。瞿旭东等^[44]制备了三氧化二砷 PLGA 微粒, 并研究该微粒对肝肿瘤模型兔的治疗效果。结果发现, 该微粒肝靶向性较好, 且对肝肿瘤模型兔具有较好的治疗效果。王娟^[45]采用复乳-溶剂挥发法将三氧化二砷包封至 PLGA 纳米粒内部, 制备了三氧化二砷 PLGA-聚乙二醇-乳糖酸-壳聚糖纳米粒, 结果发现其主动肝靶向递药特性较好、抗肝肿瘤作用较强, 且对肝脏的毒副作用较小。

综上, 笔者对抗肝肿瘤天然活性成分 PLGA 纳米粒/微粒的制备方法及其肝靶向递药系统进行了归纳整理, 详见表 1。

表 1 抗肝肿瘤天然活性成分的 PLGA 纳米粒/微粒制备方法及其肝靶向递药系统归纳

天然活性成分类别	具体成分	纳米粒/微粒	制备方法	粒径	肝靶向递药系统
挥发油	莪术油	纳米粒	二元溶剂分散法	233.1 nm	被动靶向 ^[2]
萜类	甘草次酸	纳米粒	超声乳化-溶剂挥发法	(331.9 ± 10.5) nm	主动靶向 ^[30]
	多烯紫杉醇	纳米粒	复乳-溶剂挥发法	约 100 nm	仿生型 ^[21]
	多烯紫杉醇	微粒	单乳-溶剂挥发法	36.4 μm	被动靶向 ^[23]
	紫杉醇	纳米粒	乳化溶剂挥发法	209.4 nm	物理化学靶向 ^[24]
	斑蝥素	纳米粒	超声乳化-溶剂挥发法	(157.3 ± 7.13) nm	主动靶向 ^[26]
生物碱类	斑蝥素	纳米粒胶束	薄膜分散法	(25.32 ± 1.25) nm	被动靶向 ^[27]
	HCPT	纳米粒	超声乳化-溶剂挥发法	(331.9 ± 10.5) nm	主动靶向 ^[30]
苯丙素类	鬼臼毒素	纳米粒胶束	溶剂挥发法	(130.1 ± 7.43) nm	被动靶向 ^[30]
强心甘类	RBG	纳米粒	超声乳化-溶剂挥发法	100~200 nm	主动靶向 ^[30]
其他类	三氧化二砷	纳米粒	复乳-溶剂挥发法	(187.2 ± 10.6) nm	主动靶向 ^[45]

4 结语

抗肝肿瘤天然活性成分 PLGA 纳米粒/微粒的研究广泛, 其制备方法与后处理方式成熟、多样, 且在肝肿瘤治疗中的靶向递药系统研究也正持续深入, 为抗肝肿瘤药物新剂型的开发提供了参考。

参考文献

- [1] 梁劲康. 共载化学药物和 CpG ODN 的 GA-PEI-PLGA 纳米给药系统研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [2] 黄利. 肝靶向莪术油纳米粒的研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] CASTELLO G, SCALA S, PALMIERI G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: from chronic inflammation to cancer[J]. Clin Immunol, 2010, 134(3): 237-250.
- [5] GERDA R, CHRISTIAN F, VERA K, et al. The role of surface functionalization in the design of PLGA micro- and nanoparticles[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2010, 27(1): 1-18.
- [6] DAN P, JEFFREY M K, SEUNGPYO H, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. Nat Nanotechnol, 2007, 2(12): 751-760.
- [7] 张佳毅, 刘华钢. PLGA 缓释微粒的制备及其缓释性能的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(1): 174-175.
- [8] 忻志鸣, 叶根深. 纳米制剂研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(16): 15-17.
- [9] 易承学, 余江南, 徐希明. 纳米药物载体在中药制剂研发中的应用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16): 1936-1940.
- [10] 李绍林, 汪小根. 中药纳米载药系统的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(6): 843-845.
- [11] 刘容. 超声引导卡铂/乳酸羟基乙酸共聚物微粒瘤内注射治疗肝癌实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2003.
- [12] 罗莉. 山药多糖 PLGA 纳米粒的制备及其免疫增强作用的研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
- [13] 吉顺莉, 张春燕, 戈延茹. 纳米载药系统的研究进展[J].

- 中国药业,2010,19(14):82-83.
- [14] 周佳男,周智华,颜林.后处理方法对壳聚糖/明胶复合微球形貌的影响[C]//第七届中国功能材料及其应用学术会议论文集:第7分册.中国仪器仪表学会会议材料分会,重庆仪表材料研究所,中南大学,等,2010:2.
- [15] 毛立丽,刘洁,杨亚妮,等.聚乳酸-羟基乙酸纳米粒表面功能化修饰及其应用[J].中国医药工业杂志,2012,43(11):954-958.
- [16] 方亮.药剂学[M].3版.北京:中国医药科技出版社,2015:277.
- [17] 唐颖楠,夏新华.中药肝靶向微球载药系统的研究进展[J].中国药房,2017,28(1):134-137.
- [18] 张丽,赵云春,郑彩虹.聚乳酸-羟基乙酸纳米粒及其修饰应用[J].中国药学杂志,2015,50(16):1369-1374.
- [19] 宋大迁,王炎,李琦.中药纳米肝靶向给药系统的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(8):241-244.
- [20] 陈云艳,瞿鼎,郭梦斐,等.抗肿瘤中药纳米给药系统的研究进展[J].世界科学技术(中医药现代化),2018,20(3):431-438.
- [21] XU L, WU S, ZHOU X Q. Bioinspired nanocarriers for an effective chemotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. J Biomater Appl, 2018, 33(1):72-81.
- [22] 蔡敏娟.超声介导载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸微球治疗荷人肝癌裸鼠的实验研究[D].福州:福建医科大学,2010.
- [23] 吕伟,裴瑾,王澜,等.紫杉醇长效PLGA微球的制备、性质及其在体内抗H22型肝癌的疗效[J].中国老年学杂志,2011,31(12):2284-2285.
- [24] 张聪.逐级pH-响应型多功能纳米载药体系对肝癌靶向联合治疗的研究[D].天津:天津医科大学,2016.
- [25] 黄微,王平,王蔚,等.甘草次酸修饰PEG-PLGA纳米粒的制备及与肝癌细胞的亲和性[J].高等学校化学学报,2011,32(2):416-420.
- [26] 邵晓婷.透明质酸修饰载CTD的PLGA纳米粒的构建及抗肿瘤作用[D].开封:河南大学,2019.
- [27] 姚海璐.载有毒中药CTD肿瘤靶向聚合物胶束研究[D].开封:河南大学,2017.
- [28] 王洪刚,高萌,张成鸿,等.青藤碱PLGA-TPGS纳米粒的制备及人肝癌HepG2细胞对其摄取、被其抑制的作用研究[J].中国药房,2016,27(13):1811-1814.
- [29] 郭婷婷.PEG-PLGA载硫酸长春新碱纳米粒的质量评价及其体外抗肿瘤研究[D].长沙:中南大学,2011.
- [30] 刘萍.组织蛋白酶响应的GA修饰的PEG-GFLG-PEI-PLGA肝靶向纳米粒的研究[D].广州:广东药科大学,2018.
- [31] 徐红,高萌,关欣,等.槲皮素PLGA-TPGS纳米粒处方筛选及体外稳定性[J].医药导报,2018,37(3):345-350.
- [32] 徐红,张成鸿,关欣,等.槲皮素PLGA-TPGS纳米粒对小鼠肝癌异位实体瘤治疗效果的研究[J].中国医科大学学报,2017,46(9):791-795.
- [33] 俞婷婷.新型姜黄素纳米粒的制备、表征及体外抗肿瘤作用研究[D].杭州:浙江中医药大学,2013.
- [34] 何静,邱妍川,杨延音,等.水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及体外释药研究[J].中国药房,2016,27(34):4842-4844.
- [35] 何静,邱妍川,杨延音,等.水飞蓟素肠溶纳米粒在大鼠体内分布及肝靶向性研究[J].第三军医大学学报,2016,38(18):2036-2040.
- [36] 刘松伟.载鬼臼毒素纳米胶束制备工艺的研究[D].开封:河南大学,2019.
- [37] 徐红,高萌,孙艺平,等.脂蟾毒配基PLGA-TPGS纳米粒的处方筛选及稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2017,37(11):1017-1022.
- [38] 徐红,张成鸿,褚秋辰,等.脂蟾毒配基PLGA-TPGS纳米粒对小鼠肝癌异位移植瘤抑制作用的研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1388-1392.
- [39] DONG H, TIAN L, GAO M, et al. Promising galactose-decorated biodegradable poloxamer 188-PLGA diblock copolymer nanoparticles of resibufogenin for enhancing liver cancer therapy[J]. Drug Deliv, 2017, 24(1):1302-1316.
- [40] CHU Q C, XU H, GAO M, et al. Liver-targeting resibufogenin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) -D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles for liver cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11:449-463.
- [41] 王丹蕾,陈大为,郭涛,等.肝靶向葫芦素B聚乳酸-羟基乙酸毫微球的小鼠体内分布研究[J/OL].中国药理学杂志(网络版),2005,3(4):220-225[2021-05-29]. <https://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index>. DOI: 10.14146/j.cnki.cjp.2005.04.022.
- [42] 刘婷.丁香苦苷嵌段共聚物肝靶向给药系统及其体内行为研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [43] 张亮.羟基酪醇嵌段共聚物纳米粒的制备及其评价研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
- [44] 瞿旭东,王建华,颜志平,等.介入导入三氧化二砷微球对VX2兔肝肿瘤模型的治疗作用[J].介入放射学杂志,2007,16(3):184-188.
- [45] 王娟.基于壳聚糖三氧化二砷肝靶向载体的研究[D].扬州:扬州大学,2016.

(收稿日期:2021-06-25 修回日期:2021-09-29)

(编辑:唐晓莲)