

灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的制备及质量评价

祖洪碧*, 李小华(重庆市长寿区人民医院药学部, 重庆 401220)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2705-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.35

摘要 目的:制备灯盏乙素-聚乙二醇-聚乳酸/羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)载药纳米粒,优化其处方,并进行质量评价。方法:采用复乳-溶剂蒸发法制备灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒。以包封率为评价指标,以初乳与外水相的比例、灯盏乙素和PEG-PLGA质量浓度为因素,通过单因素试验和正交试验优化处方;测定最优处方所制纳米粒的表观形态、粒径、Zeta电位、载药量、包封率和稳定性。结果:最优处方为初乳与外水相的比例1:15,灯盏乙素质量浓度10 mg/ml,PEG-PLGA质量浓度15 mg/ml。所制得纳米粒为圆形或椭圆形,平均粒径为(78.54±2.21) nm,Zeta电位为(-23.07±1.39) mV,载药量为(1.67±0.12)%,包封率为(45.32±1.29)%;纳米粒在4℃下保存3个月内粒径和包封率无明显变化。结论:成功制得具有较好理化性质和稳定性的灯盏乙素-PEG-PLGA纳米粒。

关键词 灯盏乙素;聚乙二醇-聚乳酸/羟基乙酸共聚物;纳米粒;包封率;粒径

Preparation and Quality Evaluation of Scutellarin-PEG-PLGA Drug-loaded Nanoparticles

ZU Hong-bi, LI Xiao-hua (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Chongqing Changshou District, Chongqing 401220, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare the scutellarin-PEG-PLGA drug-laded nanoparticles, optimize the formulation with ratio of colostrum and external aqueous phase, mass concentration of scutellarin and PEG-PLGA as factors and conduct quality evaluation. METHODS: A double emulsion-solvent evaporation method was adopted to prepare the scutellarin-PEG-PLGA nanoparticles. With the evaluation index of encapsulation efficiency, single factor and orthogonal test were used to determine the apparent shape, particle size, Zeta potential, drug loading amount, encapsulation efficiency and stability of prepared nanoparticles by optimized formulation with ratio of colostrum and external aqueous phase, mass concentration of scutellarin and PEG-PLGA as factors. RESULTS: The ratio of colostrum and external aqueous phase was 1:15 and the mass concentrations of scutellarin and PEG-PLGA were respectively 10 mg/ml and 15 mg/ml in optimized formulation; the prepared nanoparticles were round or oval with the average particle size of (78.54±2.21) nm, Zeta potential of (-23.07±1.39) mV, drug loading amount of (1.67±0.12)%, and encapsulation efficiency of (45.32±1.29)%. There was no obvious changes in the particle size and encapsulation efficiency within 3 months at 4℃ preservation. CONCLUSIONS: The scutellarin-PEG-PLGA nanoparticles with better physical and chemical properties and stability are successfully prepared.

KEYWORDS Scutellarin; PEG-PLGA; Nanoparticle; Encapsulation efficiency; Particle size

灯盏乙素(Scutellarin)即5,6,4'-三羟基黄酮-7-葡萄糖醛酸苷,是灯盏花素(Breviscapus)的主要有效成分,为菊科植物灯盏细辛(*Erigeron breviscapus*)的提取物。研究显示,灯盏乙素在降低血液黏度、降低外周阻力、扩张血管、增加动脉流量、减少血小板计数和抑制血小板凝集等方面都有很好的临床疗效^[1-2]。目前,临床上其主要用于治疗脑供血不足、脑出血所致后遗症、脑血栓、冠心病、心绞痛等疾病^[3]。但是,由于灯盏乙素水溶性很低、口服生物利用度差、半衰期短^[4],使其临床使用受到了限制。聚乙二醇-聚乳酸/羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)为两亲性嵌段聚合物,具有较好的生物降解特征和生物相容性,几乎无细胞毒性,有利于提高药物的稳定性和透膜能力,达到缓释和长效的结果。基于此,本研究制备了灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒,以期改善灯盏乙素的体内特征,增加其药效。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);Tec-

* 主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:023-40400955。E-mail:515777190@qq.com

nai G2型透射电子显微镜(厦门亿辰科技有限公司);Zetasizer Nano ZS型纳米粒度及Zeta电位分析仪(英国Malvern仪器公司);RE-5250型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);GL-21M型高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);MS300型恒温磁力搅拌器(上海般特仪器有限公司);BS 210s型电子天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

灯盏乙素对照品(批号:120914,纯度:99.58%)、灯盏乙素原料药(批号:120915,纯度:99.20%)均购自昆明龙津药业有限公司;PEG-PLGA(上海丽昂化学有限公司);泊洛沙姆188(P188,湖北武汉健源化工有限公司);聚山梨酯80和聚山梨酯20(天津市博迪化工有限公司);丙酮(东莞市乔科化学有限公司);乙酸乙酯、二氯甲烷购自深圳市科天化学仪器有限公司,甲醇、乙腈为色谱纯,水为实验室自制的超纯水。

2 方法与结果

2.1 灯盏乙素的含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱:WelchromTMC₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.2%磷酸溶液(20:80, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:335 nm;柱温:30℃;进样量:20 μl。该色谱条件下,

灯盏乙素的出峰时间为9.7 min,其他辅料不干扰灯盏乙素的测定。

2.1.2 标准曲线制备 精密称取灯盏乙素对照品15.06 mg,用甲醇溶解并稀释成质量浓度分别为7.53、15.06、30.12、60.24、90.36、120.48 $\mu\text{g/ml}$ 的系列对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标,进行回归分析,得回归方程为 $y=19\ 764.52c+583.74$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明,灯盏乙素检测质量浓度的线性范围为7.53~120.48 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.1.3 回收率试验 取质量浓度为15.06、30.12、90.36 $\mu\text{g/ml}$ 的灯盏乙素对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算质量浓度,以实测值与真实值之比计算回收率。结果,低、中、高质量浓度灯盏乙素对照品溶液的回收率分别为(99.05 \pm 4.84)%、(99.58 \pm 3.70)%、(100.31 \pm 2.27)%,RSD均小于12%($n=5$)。

2.1.4 稳定性试验 取质量浓度为15.06、30.12、90.36 $\mu\text{g/ml}$ 的灯盏乙素对照品溶液,于室温放置4 h后,进样测定。结果测定值与0 h的偏差分别为1.79%、1.27%、1.08%($n=5$),表明该对照品溶液在室温条件下放置4 h稳定。

2.2 灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的制备

采用复乳-溶剂蒸发法制备灯盏乙素-PEG-PLGA。首先将适量的灯盏乙素溶于水中,取适量体积的灯盏乙素水溶液加入一定体积的有机相中,水浴超声制得初乳,然后将初乳注入到一定体积的乳化剂水溶液中,超声20 min得到复乳。将复乳旋转蒸发,除去全部的有机溶剂,于4 $^{\circ}\text{C}$ 、离心半径10 cm、16 000 r/min低温高速离心40 min后,除去上清液,得到灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒。

2.3 指标检测

采用Zetasizer Nano ZS型纳米粒度及Zeta电位分析仪测定所制灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的粒径和粒径分布指数(PDI)。采用高速离心法分离灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒,以甲醇破乳,以纳米粒的质量与游离药物质量进行包封率(ER)的考察^[9],包封率计算公式为 $ER=(1-m_{\text{游}}/m_{\text{总}})\times 100\%$ 。

2.4 单因素试验筛选处方

2.4.1 不同有机相对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,分别以丙酮、乙酸乙酯和二氯甲烷为有机相,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察不同有机相对纳米粒的影响。结果显示,3种有机相所制纳米粒的粒径依次为(73.4 \pm 1.2)、(79.6 \pm 1.7)、(85.3 \pm 3.1) nm,PDI依次为0.102、0.137、0.294,包封率依次为(33.68 \pm 1.11)%、(29.12 \pm 1.36)%、(21.44 \pm 1.75)%, $n=3$ 。这表明采用丙酮制得的纳米粒具有较小的粒径和PDI值,且包封率较高,因此选择丙酮作为有机相。

2.4.2 内水相与有机相不同比例对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以内水相与有机相比例分别为1:5、1:10、1:15,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察不同内水相与有机相对纳米粒的影响。结果显示,内水相与有机相3种比例所制纳米粒的粒径依次为(71.1 \pm 1.3)、(73.5 \pm 1.6)、(75.2 \pm 1.9) nm,PDI依次为0.104、0.102、0.199,包封率依次为(33.59 \pm 1.21)%、(30.22 \pm 1.19)%、(25.36 \pm 1.69)%, $n=3$ 。这表明内水相和有机相的比例为1:5时所制纳米粒粒径较小,包封率较高。虽然比例为1:10时所制纳米粒PDI略低于比例为1:5时,

但综合考虑,选择内水相和有机相的比例为1:5。

2.4.3 不同乳化剂对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以泊洛沙姆、聚山梨酯80和聚山梨酯20为乳化剂,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察不同乳化剂对纳米粒的影响。结果显示,3种乳化剂所制纳米粒的粒径依次为(76.4 \pm 1.6)、(72.6 \pm 1.5)、(78.9 \pm 1.8) nm,PDI依次为0.103、0.105、0.176,包封率依次为(34.63 \pm 1.25)%、(35.82 \pm 1.33)%、(27.25 \pm 1.57)%, $n=3$ 。这表明采用聚山梨酯80为乳化剂时所制纳米粒具有较小的粒径和较高的包封率,综合考虑,选择聚山梨酯80为乳化剂。

2.4.4 聚山梨酯80不同体积分数对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以聚山梨酯80体积分数分别为0.2%、0.5%、1%,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察聚山梨酯80不同体积分数对纳米粒的影响。结果显示,3种体积分数的聚山梨酯80所制纳米粒的粒径依次为(74.5 \pm 1.6)、(73.8 \pm 1.5)、(75.3 \pm 1.9) nm,PDI依次为0.107、0.105、0.110,包封率依次为(32.35 \pm 1.28)%、(36.27 \pm 1.25)%、(35.96 \pm 1.38)%, $n=3$ 。这表明聚山梨酯80体积分数为0.5%时所制纳米粒包封率较高,且3种体积分数的聚山梨酯80对纳米粒的粒径和PDI值影响不大,因此聚山梨酯80的体积分数确定为0.5%。

2.4.5 初乳与外水相不同比例对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以初乳与外水相比例分别为1:5、1:10、1:15,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察初乳与外水相不同比例对纳米粒的影响。结果显示,初乳与外水相3种比例所制纳米粒的粒径依次为(76.3 \pm 2.1)、(79.4 \pm 2.5)、(69.5 \pm 2.2) nm,PDI依次为0.101、0.126、0.103,包封率依次为(21.36 \pm 2.25)%、(33.57 \pm 2.67)%、(49.33 \pm 2.31)%, $n=3$ 。这表明初乳与外水相的比例为1:15时所制纳米粒包封率较高、粒径较小,因此选择初乳与外水相的比例为1:15。

2.4.6 不同质量浓度灯盏乙素对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以灯盏乙素质量浓度分别为5、10、20 mg/ml,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察不同质量浓度灯盏乙素对纳米粒的影响。结果显示,3种质量浓度灯盏乙素所制纳米粒的粒径依次为(81.2 \pm 2.3)、(76.6 \pm 1.8)、(79.2 \pm 2.1) nm,PDI依次为0.093、0.095、0.120,包封率依次为(31.59 \pm 1.05)%、(47.33 \pm 1.17)%、(34.86 \pm 2.01)%, $n=3$ 。这表明灯盏乙素质量浓度为10 mg/ml时所制纳米粒具有较高的包封率、较小的粒径。

2.4.7 不同质量浓度PEG-PLGA对纳米粒的影响 以粒径、PDI、包封率为指标,以PEG-PLGA质量浓度分别为5、15、25 mg/ml,按“2.2”项下方法制备纳米粒,考察不同质量浓度PEG-PLGA对纳米粒的影响。结果显示,3种质量浓度PEG-PLGA所制纳米粒的粒径依次为(81.7 \pm 2.9)、(77.5 \pm 2.2)、(79.4 \pm 2.7) nm,PDI依次为0.131、0.117、0.119,包封率依次为(40.22 \pm 1.37)%、(45.76 \pm 1.25)%、(42.33 \pm 1.28)%, $n=3$ 。这表明PEG-PLGA质量浓度为15 mg/ml时所制纳米粒粒径较小、包封率较高,因此选择PEG-PLGA质量浓度为15 mg/ml。

2.5 正交试验优选处方

选取对包封率影响较大的初乳与外水相的比例(A)、灯盏乙素质量浓度(B)、PEG-PLGA质量浓度(C)为因素,以包封率为指标,进行正交试验优化处方。因素与水平见表1,正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A	B,mg/ml	C,mg/ml
1	1:12	8	8
2	1:15	10	15
3	1:18	15	20

表2 正交试验结果

Tab 2 Result of orthogonal test results and range

序号	A	B,mg/ml	C,mg/ml	包封率, %
1	1:12	8	8	40.74
2	1:12	10	15	44.21
3	1:12	15	20	43.56
4	1:15	8	15	45.37
5	1:15	10	20	46.29
6	1:15	15	8	45.63
7	1:18	8	20	44.26
8	1:18	10	8	45.79
9	1:18	15	15	45.33
K_1	42.84	43.46	44.05	
K_2	45.76	45.43	44.97	
K_3	45.13	44.84	44.70	
R	2.92	1.97	0.92	

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
校正模型	21.704	6	3.617	7.250	0.126
截距	17 882.821	1	17 882.821	35 838.913	0.000
A	14.215	2	7.107	14.244	0.066
B	6.156	2	3.078	6.168	0.140
C	1.334	2	0.667	1.337	0.428
误差	0.998	2	0.499		
总计	17 905.524	9			
校正的总计	22.702	8			

注: $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

Note: $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

由表2和表3结果可知,影响包封率的因素依次为A>B>C,但相关因素对微乳的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据试验结果,选择最优处方为A₂B₂C₂,即初乳与外水相的比例为1:15,灯盏乙素质量浓度为10 mg/ml,PEG-PLGA质量浓度为15 mg/ml。

2.6 灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的质量评价

2.6.1 表观形态 采用透射电镜观察纳米粒的形貌,结果显示,灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒为圆形或者椭圆形,粒径为70~80 nm。灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的透射电镜图见图1。

2.6.2 粒径与Zeta电位 试验结果显示,灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的平均粒径为(78.54 ± 2.21) nm,Zeta电位为(-23.07 ± 1.39) mV。灯盏乙素-PEG-PLGA纳米粒的粒径分布图见图2。

2.6.3 包封率和载药量测定 试验结果显示,灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的载药量为(1.67 ± 0.12)%,包封率为(45.32 ± 1.29)%。

2.6.4 稳定性考察 将灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒分装于安瓿瓶中,于4℃条件下保存。分别在保存1、2、3个月时取

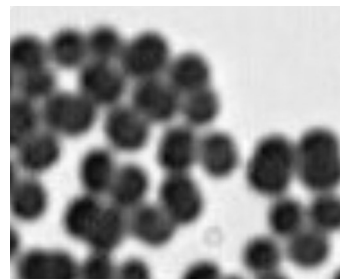


图1 灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的透射电镜图

Fig 1 Transmission electron microscopy figure of scutellarin-PEG-PLGA nanoparticles

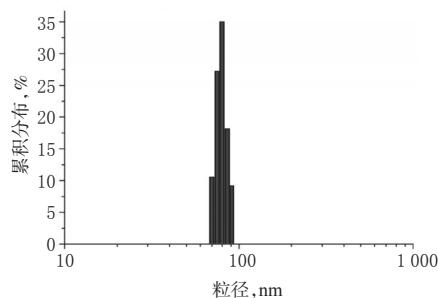


图2 灯盏乙素-PEG-PLGA纳米粒的粒径分布图

Fig 2 Particle size distributions of scutellarin-PEG-PLGA nanoparticles

出样品测定其粒径和包封率,评价其4℃条件下保存的稳定性。结果显示,在不同时间测定样品,其粒径和包封率都无明显变化,表明灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒在4℃条件下,3个月内能保持稳定。

3 讨论

目前,临床上用到的灯盏花素剂型主要为片剂、颗粒剂、注射剂、注射用无菌粉末等^[6-7],此外,也有多种速释制剂以及缓控释制剂处于研发阶段。由于其理化性质制约着其疗效的发挥,各种新型制剂的研发、改善其体内过程以增加其疗效,成为灯盏花素药物研究中的一个趋势^[8-9]。

PEG-PLGA是以聚乙醇酸和聚乳酸聚合而成,其核心成分为PLGA,聚乳酸亲水性较差、降解较慢,而聚乙醇酸亲水性较好、降解较快,两者结合在一起有利于完善其化学性质,可对药物产生较强的保护作用,且具有较强的靶向性^[10-11]。将灯盏乙素制备成灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒有利于其被巨噬细胞吞噬到达网状内皮系统,延缓药物的释放,且可以使药物在肠道停留时间延长,增加其吸收;此外,有利于保护药物,减少胃酸对其破坏,提高药物的体内稳定性,有利于提高药物的透膜能力。目前,PEG-PLGA被认为一种良好的生物可降解材料,广泛应用于药物新剂型的设计。

本试验制备灯盏乙素-PEG-PLGA载药纳米粒的工艺简单、制剂稳定性好,有利于实现灯盏乙素体内的长效循环以及增加其透过血脑屏障的量。后续将进一步对其体内外特征进行研究,为灯盏乙素新剂型的开发和临床使用提供参考。

参考文献

- [1] 杨丽梅,顾军,林明建,等.灯盏花素的研究进展[J].天津药学,2010,22(1):56.
- [2] 韩俊江.灯盏花素的器官保护功能研究进展[J].天津药

酶法提取中国圆田螺多糖的工艺优选

刘小燕^{1*}, 李朝品², 朱涛¹(1.安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232001; 2.皖南医学院, 安徽芜湖 241002)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2708-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.36

摘要 目的: 优选酶法提取中国圆田螺多糖的工艺。方法: 采用木瓜蛋白酶进行酶解提取。在单因素试验的基础上, 以多糖得率为指标, 采用正交试验对提取过程中的酶浓度、pH、酶解温度及酶解时间4个因素进行优选并进行验证。结果: 酶法最优提取工艺为酶浓度1.0%、pH 7.0、酶解温度55℃、酶解时间3.0 h。该工艺下多糖平均得率为4.98% (RSD=2.51%, n=3), 多糖含量为73.54% (RSD=1.36%, n=3)。结论: 优化的中国圆田螺多糖酶提取工艺简便、合理、可行。
关键词 中国圆田螺; 多糖; 木瓜蛋白酶; 提取工艺; 正交试验

Optimization of Extraction Technology of Polysaccharides from *Cipangopaludina chinensis* by Enzyme Method
LIU Xiao-yan¹, LI Chao-pin², ZHU Tao¹(1.School of Medicine, Anhui University of Science & Technology, Anhui Huainan 232001, China; 2.Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of polysaccharides from *Cipangopaludina chinensis* by enzyme method. METHODS: The papain enzymolysis extraction was performed. On the basis of single factors tests, taking the yield of polysaccharides as the index, four factors including enzyme concentration, pH, enzymolysis temperature and enzymolysis time in the extraction process were optimized by the orthogonal test, and verification was carried out. RESULTS: The optimal technology by enzyme method was as follows as enzyme concentration of 1.0%, pH of 7.0, enzymolysis temperature of 55℃ and enzymolysis time of 3.0 h. Under this technology, the average yield of polysaccharides was 4.98% (RSD=2.51%, n=3) and the content of polysaccharides was 73.54% (RSD=1.36%, n=3). CONCLUSIONS: The optimal extraction technology of polysaccharides from *C. chinensis* was simple, reasonable and feasible.

KEYWORDS *Cipangopaludina chinensis*; Polysaccharide; Papain; Extraction technology; Orthogonal test

中国圆田螺(*Cipangopaludina chinensis*)俗称螺蛳、田螺、田赢、香螺, 是在我国广泛分布的淡水贝类之一。《本草纲目》记载: “田螺利湿清热, 止渴醒酒, 利大小便; 治脚气、黄疸”。近年, 有关贝类多糖的研究证实其具有抗肿瘤、抗病毒、抗凝血、降血脂、降血糖等多种生物学活性^[1-4], 引起了学术界关注。

贝类多糖作为一种动物多糖, 目前常用的提取方法有热水浸提法、碱解法、酶解法、酶碱结合法等^[5]。本课题组前期对中国圆田螺多糖的水提工艺进行了相关研究, 已经通过水提法成功获得贝类多糖, 但是水提工艺费时较长(6 h)且得率不高(平均得率2.58%)^[6]。动物多糖在提取过程中的关键之处

是在不破坏多糖结构和活性的前提下有效去除蛋白, 而酶解蛋白的作用较好且温和。为了进一步提高提取效率, 本研究尝试采用木瓜蛋白酶提取中国圆田螺多糖。在单因素试验的基础上, 进行了酶浓度、pH、酶解温度及酶解时间的正交试验, 优选最优提取条件, 以期建立一种简便、快速、有效的提取方法, 为进一步研究中国圆田螺多糖的生物活性奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

高速组织捣碎机(上海标本模型厂); 恒温磁力搅拌器(国华电器有限公司); DZF-6030A型真空干燥箱(上海一恒科技

学, 2011, 23(5): 42.

- [3] 周莉. 灯盏花素的心脑血管药理及临床研究进展[J]. 中药药信息, 2013(6): 134.
- [4] 吴俊珠, 严亚, 高鹏飞. 灯盏花素吸收与促进吸收策略的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 219.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录203.
- [6] 方睿, 杜树山. 灯盏花素制剂研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 233.
- [7] 崔亚男, 管华, 张强. 制剂新剂型新技术在灯盏花素研究

中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(18): 2152.

- [8] 钟海军, 邓英杰, 徐春莲, 等. 灯盏花素的理化性质研究[J]. 中国药房, 2013, 24(7): 608.
- [9] 方睿, 杜树山. 灯盏花素制剂研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 233.
- [10] 陈刚, 李玉民, 刘涛, 等. PEG-PLGA 纳米颗粒载体药物靶向治疗肿瘤的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2010, 37(6): 417.
- [11] 刘布鸣, 韦宝伟. 聚乳酸乙醇酸在微球控释制剂中的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 155.

* 讲师, 硕士。研究方向: 天然药物、病原生物感染。E-mail: xy-liu0403@126.com

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2015-02-25)

(编辑: 邹丽娟)