

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.033

不同纳米药物载体临床应用研究进展*

吴 敏¹, 吴梦莹¹, 阿旺吉米², 陶云松^{1,2△}

(1. 安徽省芜湖市第二人民医院, 安徽 芜湖 241000; 2. 西藏自治区山南市人民医院, 西藏 山南 856000)

摘要:目的 为不同纳米药物载体的临床应用提供参考。方法 查阅国内外相关文献, 总结纳米药物载体类型及其适宜运载的药物类型。结果 常见的纳米药物载体类型包括纳米脂质体、微球、微囊、纳米乳和亚微乳等。纳米脂质体适宜运载紫杉醇及青蒿素类等水溶性较差的药物; 微球适宜运载半衰期较短的局部麻醉药物和部分化学药物治疗药物, 以降低其释放速率; 微囊可固体化某些运输、应用和贮存不便的液体药物, 并能减少和避免复方制剂中产生的配伍禁忌; 纳米乳已被广泛应用于注射剂、口服剂、经皮贴剂和滴眼剂等, 可提高难溶性药物的生物利用度; 胃肠外给药常以亚微乳为载体, 可提高药物的稳定性, 大幅增加其在体内及经皮吸收量, 并降低药物毒副作用。结论 结合不同类型纳米药物载体的特性与药物自身性质和给药途径, 可避免传统剂型的弊端, 提高临床疗效。

关键词: 纳米药物; 药物载体; 临床应用; 进展

中图分类号: R944.9

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)16-0128-04

Research Progress of Clinical Application of Different Nano - Drug Carriers

WU Min¹, WU Mengying¹, Awangjimi², TAO Yunsong^{1,2}

(1. The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui, China 241000; 2. Tibet People's Hospital of Shannan, Shannan, Tibet, China 856000)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical application of different nano - drug carriers. **Methods** Relevant literature at home and abroad were reviewed to summarize the types of nano - drug carriers and the types of drugs suitable for delivery. **Results** The common types of nano - drug carriers include nano - liposomes, microspheres, microcapsules, nano - emulsions and sub - microemulsions. Nano - liposomes are suitable for the delivery of paclitaxel, artemisinin and other drugs with poor water solubility. Microspheres are suitable for the delivery of local anesthetic drugs and some chemotherapeutic drugs with short half - life to reduce their release rate. Microcapsules can solidify some liquid drugs that are inconvenient for transportation, application and storage, and can reduce and avoid incompatibility in compound preparations. Nano - emulsion has been widely used in injections, oral agents, transdermal patches and eye drops, which can improve the bioavailability of insoluble drugs. Parenteral administration often takes sub - microemulsions as the carrier, which can improve the stability of drugs, greatly increase their absorption *in vivo* and percutaneous, and reduce the toxic and side effects of drugs. **Conclusion** Combining the characteristics of different types of nano - drug carriers with the properties of drugs and the route of administration can avoid the disadvantages of traditional dosage forms and improve clinical efficacy.

Key words: nano - drugs; drug carrier; clinical application; progress

药物在供给临床使用前, 必须制备成特定的形式, 以适合于医疗和预防应用的需要, 这种通过各种方式制成的含有药物有效成分的形式称为药物剂型。药物剂型种类繁多, 相同的药物由于剂型、给药途径、制备工艺和辅料使用的差异, 导致其具有相似而又不同的作用和疗效。合适的剂型可促进药物在人体内的吸收

与分布, 进而提升用药的疗效和安全性, 因此选择合适的药物剂型至关重要。为适应日益增长的临床需求, 减少医疗费用、提高患者的依从性, 对药物新剂型的研究更为迫切。目前, 纳米药物及载体成为新的研究热点, 运用纳米化制备技术, 将微粒尺寸控制在1~1 000 nm的药物称为纳米药物, 运送纳米药物的载体包括纳米脂

*基金项目: 西藏自治区自然科学基金组团式援藏医学项目[XZ2020ZR-ZY52(Z)]。

第一作者: 吴敏, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)14764806@qq.com。

△通信作者: 陶云松, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)331596353@qq.com。

in tauroolithocholic acid - induced cholestasis in rat liver[J].
Hepatology, 2010, 52(5): 1758 - 1768.

[53] CHIANG J, FERRELL JM, WU Y, et al. Bile Acid and Cholesterol Metabolism in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Therapy[J]. Cardiol Plus, 2020, 5(4): 159 - 170.

[54] WANG C, PENG F, ZHONG BH, et al. Metabolomic Analysis Reveals the Therapeutic Effects of MBT1805, a Novel Pan -

Peroxisome Proliferator - Activated Receptor Agonist, on α - Naphthylisothiocyanate - Induced Cholestasis in Mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 732478.

[55] SULTANA H, KOMAI M, SHIRAKAWA H. The Role of Vitamin K in Cholestatic Liver Disease[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2515.

(收稿日期: 2022-01-21; 修回日期: 2022-03-12)

质体、微球、微囊、纳米乳和亚微乳等^[1]。纳米制剂具有体积小、表面积大、热力学不稳定和动力学稳定的性质,可使药物在生物体内显示出缓控释和靶向等性质^[2],降低了药物的毒副作用,延缓了多药耐药情况的发生^[3];同时因粒径微小,药物分子可通过血脑屏障实现药物传递^[4]。其常用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染^[4-6]、肿瘤疾病^[7-9]及影像学诊断^[10-11]。近年来,随着对天然药物有效成分的深入研究,其纳米制剂的临床优势逐渐凸显出来^[12-13]。现分析不同类型纳米药物及其载体的临床应用,为纳米药物载体的进一步应用与研究提供参考。

1 不同纳米药物载体及相应运载药物

1.1 纳米脂质体

纳米脂质体为多功能的纳米药物递送平台,能将药物封装并递送到体内特定位置并于特定时间释放,从而为各种药物提供特异性递送渠道^[14],有利于减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、抑制血液蛋白质与磷脂等的结合、延长体内循环时间等。纳米脂质体也可作为改善生物大分子药物的口服吸收及其他给药途径吸收的载体,如纳米柔性脂质体^[15]和胰岛素纳米脂质体^[16]等。

紫杉醇是目前疗效最好的天然抗癌药物,对乳腺癌、卵巢癌和肺癌等疗效良好。但其水溶性极差,而仿脂蛋白结构纳米载体具有良好的生物相容性、肿瘤靶向性及pH敏感释药功能,将紫杉醇封装于该载体,可有效将药物传输至肿瘤细胞内,从而达到理想的抗肿瘤效果^[17-19]。

青蒿素类药物在疟疾、寄生虫、病毒、肿瘤等的防治方面具有显著的药理活性和潜在的开发价值,但由于其半衰期和体内循环时间较短、水溶性较差,导致静脉注射疗效欠佳,严重阻碍临床应用^[20]。相比于游离的青蒿素,通过油/水单乳法将青蒿素载入聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)形成的载药纳米颗粒粒径小、包封率高、稳定性优异,可使药物在48 h内持续释放,并明显抑制人源肺癌细胞A549、鳞状细胞癌SCC-7细胞和乳腺癌MCF-7细胞的生长^[21]。此外,可制备具有新型核-壳结构的双金属有机骨架的纳米粒子,1 g该纳米粒子可负载青蒿素848.4 mg。当其进入肿瘤细胞后,外部的双金属有机骨架被溶酶体降解,释放出青蒿素。由于内部的双金属有机骨架在近红外区域具有较强的吸收峰,可实现体内化学和光热疗法的组合协同治疗,对肿瘤有强烈消融作用^[22]。

1.2 微球

将药物包裹或吸附在高分子聚合物基质中而形成的微小球状实体(粒径约1~250 μm)称为微球。对于半

衰期较短的局部麻醉药物,微球制剂可显著降低其释放速率,有效稳定血药浓度,从而减少神经毒性和心脏毒性^[23]。使用载药微球可持续缓慢释放化疗药物,提高局部药物浓度,从而降低全身血药浓度,减轻药物毒副作用^[24-26]。与传统铝佐剂比较,聚乳酸(PLA)微球佐剂装载病毒性乙型肝炎表面抗原可显著激活树突状细胞,增加CD40、CD80及白细胞介素12(IL-12)的表达与形成,其诱导细胞免疫与体液免疫的能力较强^[27]。另一种常用的微球大分子生物材料是PLGA,其具有良好的安全性、生物相容性^[28],用于骨科疾病的治疗潜力巨大^[29-30]。

研究显示,对于无手术根治机会的,尤其是一线治疗无效的结肠癌肝转移患者,使用伊立替康载药微球治疗栓塞效果较显著^[31-33]。对于原发性肝癌患者,使用国产CalliSpheres载药微球的疗效较好,药物持续释放时间和肿瘤内部药物浓度均较传统制剂有所改善^[34]。此外,微球也可用于肺部给药系统,一方面,由于多孔微球可调节致孔剂,并对微球粒子和内部孔径的大小进行控制,使药物沉积于肺部,增加肺部药物浓度,从而增强疗效;另一方面,由于微球可避免被吞噬细胞吞噬,从而延长了药物在体内的作用时间,增强了疗效^[35]。

1.3 微囊

用高分子材料将固态或液态药物包封形成的微小囊状粒子称为微囊。与微球不同,微囊中的药物并不均匀分散。由于药物被高分子材料包裹,可避免因胃酸导致药物提前释放、掩盖某些药物的异味、防止药物因挥发而造成的损失,从而提升其稳定性、延长作用时间,使制剂具有缓释和控释性能。此外,微囊可固体化某些运输、应用和贮存不便的液体药物,并能减少和避免复方制剂中产生的配伍禁忌,大幅提升药物的生物利用度。

有研究表明,将阿莫西林制成微囊可显著延长药物在胃肠道中的滞留时间,从而达到理想的疗效并明显减少药物使用次数^[36]。LI等^[37]发现,将牛血清白蛋白制成微囊后,可通过分子靶向功能选择性内吞肿瘤细胞,进而提高疗效。此外,微囊的缓释性能也明显优于普通缓释制剂。如琥珀酸美托洛尔制成微囊后,与传统的缓释片剂比较,具有更优异的缓释曲线和较高的包封率,在体内外均有理想的缓释特性^[38]。

1.4 纳米乳与亚微乳

纳米乳和亚微乳均由油、水、表面活性剂和助表面活性剂组成,从而形成透明或半透明分散体的热力学稳定体系,其中粒径<100 nm的为纳米乳,粒径100~1 000 nm的为亚微乳^[39-40]。

作为药物递送系统,纳米乳能提高难溶性药物的生物利用度^[41]及药物在胃肠道中的稳定性,避免被消化液破坏^[42],发挥协同效应,提高药物疗效,减少毒副作用^[43]。其已被广泛应用于注射^[44]、口服^[45]、经皮渗透^[46]、滴眼^[47]等多种给药途径。由于其粒径适宜,透皮吸收效率较高,故较适用于经皮给药。相较于传统的凝胶剂,酮洛芬及塞来昔布在制成纳米乳后稳定性良好,且皮肤透过率高,故经皮透过的药物量明显增加^[48]。胃肠外给药常用亚微乳作为载体,其可显著提高药物的稳定性,且使药物在体内及经皮吸收量显著增加,并明显降低药物毒副作用,具有一定的靶向性和缓控释作用^[49]。通过将丹参酮Ⅱ_A制成亚微乳,可抑制人肺癌细胞SMMC-7721及SMMC-7721/VCR细胞的生长^[50]。由于番荔枝水溶性差、给药困难,将其制成亚微乳后可以减少药物毒副作用,提高疗效^[51]。

2 结语

针对不同的疾病,除选择合适的药物外,也需密切注意给药方式。随着材料科学和药物制剂理论的发展,如何利用纳米药物及载体的优势已成为当前的研究热点。更好的水溶性、载药量和细胞穿透力有利于药物在细胞内的高效递送和药物运输效率的提高。关于其一些不足,如生物相容性不好、载药量低、重复性差等,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张凤梅,李可欣,余忠妹,等. 尼罗红示踪纳米制剂在荷瘤裸鼠体内活体成像的应用[J]. 中国实验动物学报,2019,27(1): 91-95.
- [2] ZHU XJ, YU ZJ, FENG LB, et al. Chitosan - based nanoparticle co - delivery of docetaxel and curcumin ameliorates anti - tumor chemoinmunotherapy in lung cancer [J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 268(10): 118237.
- [3] SCHEEREN LE, NOGUEIRA - LIBRELOTTO DR, MATHES D, et al. Multifunctional PLGA nanoparticles combining transferrin - targetability and pH - stimuli sensitivity enhanced doxorubicin intracellular delivery and in vitro antineoplastic activity in MDR tumor cells[J]. Toxicology in Vitro, 2021, 75: 105192.
- [4] GONG YQ, CHOWDHURY P, NAGESH PKB, et al. Novel elvitegravir nanoformulation for drug delivery across the blood - brain barrier to achieve HIV - 1 suppression in the CNS macrophages[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 3835.
- [5] MCMILLAN J, SZLACHETKA A, SLACK L, et al. Pharmacokinetics of a Long - Acting Nanoformulated Dolutegravir Prodrug in Rhesus Macaques[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2017, 62(1): e01316-17.
- [6] ZHOU T, SU H, DASH P, et al. Creation of a nanoformulated cabotegravir prodrug with improved antiretroviral profiles [J]. Biomaterials, 2018, 151: 53-65.
- [7] 尹孝莉,周思敏,吴方雨,等. 新藤黄酸纳米乳的制备、表征以及体外抗肿瘤药效学的研究[J]. 中南药学,2021,19(4): 565-572.
- [8] 张越,杨阳,翟美芳,等. T7肽修饰的载长春新碱低密度脂蛋白纳米粒的制备及脑胶质瘤靶向性和治疗作用评价[J]. 药学学报,2018,53(3): 460-466.
- [9] 郑永强,付俊伟,朱慧敏,等. 一种用于实现脑靶向的负载长春新碱抗肿瘤纳米药物制剂的制备及表征[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(5): 547-553.
- [10] 孟焱,李博,朱建波,等. 谷胱甘肽响应型纳米制剂的制备及其对卵巢癌细胞的荧光成像与治疗[J]. 中国医学影像学杂志,2021,29(6): 538-543.
- [11] 程武松,陈洪波,游玉峰. 载10-羟基喜树碱液态氟碳靶向纳米粒的制备及体外双模态成像[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(9): 641-646.
- [12] MOMENKIAEIF, RAOFIE F. Preparation of *Curcuma Longa* L. Extract Nanoparticles Using Supercritical Solution Expansion[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 108: 1581-1589.
- [13] VASSALLO A, ARMENTANO MF, MIGLIONICO R, et al. *Hura crepitans* L. Extract: Phytochemical Characterization, Antioxidant Activity, and Nanoformulation [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(6): 553.
- [14] 王赫,董丽,邵明敬,等. 芦荟大黄素纳米脂质体介导光动力疗法抑制口腔癌CAL-27细胞增殖并促进其自噬[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(5): 719-723.
- [15] 付丽娜,李伟泽,赵宁,等. 川芎嗪羟丙基-β-环糊精包合物柔性脂质体的药剂学性质研究[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(4): 601-605.
- [16] 王占乐,臧林泉. 基于介孔碳纳米粒包载胰岛素实现口服递药的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(7): 863-867.
- [17] 陈聪慧,刘孟瑜. 靶向及pH敏感仿脂蛋白结构纳米载体运载紫杉醇的体内抗肿瘤研究[J]. 中国中药杂志,2019, 44(10): 2072-2077.
- [18] TARANTASH M, NOSRATI H, MANJILI HK, et al. Preparation, characterization and in vitro anticancer activity of paclitaxel conjugated magnetic nanoparticles [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018, 44(11): 1895-1903.
- [19] LIU MY, HUANG PS, WANG WW, et al. An injectable nanocomposite hydrogel co - constructed with gold nanorods and paclitaxel - loaded nanoparticles for local chemo - photothermal synergetic cancer therapy [J]. Journal of Material Chemistry B, 2019, 7(16): 2667-2677.
- [20] 古秀娟,曾娅莉,邓建军,等. 双氢青蒿素脂质体的制备及抑制耐药结核分枝杆菌机制的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(7): 882-888.
- [21] NGUYEN HT, TRAN TH, KIM JO, et al. Enhancing the in vitro anti - cancer efficacy of artesunate by loading into poly - D, L - lactide - co - glycolide (PLGA) nanoparticles [J]. Archives of Pharmacal Research, 2015, 38(5): 716-724.

- [22] WANG DD, ZHOU JJ, CHEN RH, et al. Controllable synthesis of dual - MOFs nanostructures for pH - responsive artemisinin delivery, magnetic resonance and optical dual - model imaging - guided chemo / photothermal combinational cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 100: 27 - 40.
- [23] 文 康, 韦 祎, 马光辉. 基于响应面法对制备高包埋率 ROP - PLGA 微球的影响因素分析[J]. *过程工程学报*, 2021, 21(1): 83 - 91.
- [24] 邢树礼, 徐燕平, 高培民, 等. 硝酸咪康唑壳聚糖缓释凝胶的制备及释放度研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(1): 117 - 119.
- [25] WANG SB, GUO SG. Disodium norcantharidate - loaded poly (ϵ - caprolactone) microspheres II. Modification of morphology and release behavior[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 353(1/2): 15 - 20.
- [26] 王梦迪, 薛 英, 冷广意, 等. 醋酸戈舍瑞林微球的体内外相关性研究[J]. *药科学报*, 2019, 54(1): 159 - 165.
- [27] CHEN XM, WANG LY, LIU Q, et al. Polycation - decorated PLA microspheres induce robust immune responses via commonly used parenteral administration routes[J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 23(2): 592 - 602.
- [28] 金 鑫, 孙永海. 地塞米松聚乳酸羟基乙酸磁性微球体外生物相容性评价[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(3): 344 - 349.
- [29] 李世杰, 肖思萌, 何 毅, 等. 基于 Pickering 乳液模板法制备载万古霉素 PLGA 多孔微球的研究[J]. *西南国防医药*, 2021, 31(4): 296 - 300.
- [30] CHAIIN P, YOSTAWORAKUL J, RUNGNIM CC, et al. Self - calcifying lipid nanocarrier for bone tissue engineering [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, 1866: 130047.
- [31] BHUTIANI N, AKINWANDE O, MARTIN 2ND RCG. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra - Arterial Drug - Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan - Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases[J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(5): 1178 - 1190.
- [32] IEZZI R, MARSICO VA, GUERRA A, et al. Trans - Arterial Chemoembolization with Irinotecan - Loaded Drug - Eluting Beads (DEBIRI) and Capecitabine in Refractory Liver Prevalent Colorectal Metastases: A Phase II Single - Center Study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38(6): 1523 - 1531.
- [33] MARTIN 2ND RCG, SCOGGINS CR, SCHREEDER M, et al. Randomized Controlled Trial of Irinotecan Drug - Eluting Beads With Simultaneous FOLFOX and Bevacizumab for Patients With Unresectable Colorectal Liver - Limited Metastasis[J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3649 - 3658.
- [34] 姜 松, 李桂杰, 周祝谦, 等. CalliSpheres 载药栓塞微球治疗中晚期肝癌临床效果评价[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2017, 5(3): 174 - 178.
- [35] 李佳琪, 秦 璐, 郑煌亮, 等. 聚乙二醇磷脂包裹的聚乳酸羟基乙酸微球防止肺泡巨噬细胞吞噬[J]. *药科学报*, 2019, 54(7): 1303 - 1311.
- [36] 王春艳. 关于阿莫西林微囊的制备及临床应用研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2014, 5(23): 91 - 92.
- [37] LI ZF, XU FZ, LI QS, et al. Synthesis of multifunctional bovine serum albumin microcapsules by the sonochemical method for targeted drug delivery and controlled drug release[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, 136: 470 - 478.
- [38] SONG L, HE SJ, PING QN. Development of a sustained - release microcapsule for delivery of metoprolol succinate[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 13: 2435 - 2441.
- [39] WALIA N, CHEN LY. Pea protein based vitamin D nanoemulsions: Fabrication, stability and in vitro study using Caco - 2 cells[J]. *Food Chemistry*, 2020, 305: 125475.
- [40] 杨佳佳, 李婉蓉, 彭剑青, 等. 香茅醇亚微乳的处方工艺优化研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(14): 1704 - 1710.
- [41] 黄传利, 吴永秋, 黄 蓓, 等. 促进雷洛昔芬口服吸收的纳米乳处方设计、吸收机制及生物利用度研究[J]. *药科学报*, 2018, 53(10): 1726 - 1735.
- [42] 张睿聪, 孙如梦, 朴明贯. HA - GMS - INS 胰岛素口服纳米给药系统研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(2): 149 - 153.
- [43] 张艳晶, 杨 牧, 胡雅维, 等. 盐酸表柔比星联合维生素 K₂ 的药效学考察[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(1): 65 - 73.
- [44] HUANG S, HUANG ZY, FU ZQ, et al. A Novel Drug Delivery Carrier Comprised of Nimodipine Drug Solution and a Nanoemulsion: Preparation, Characterization, *in vitro*, and *in vivo* Studies[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 1161 - 1172.
- [45] JAROMIN A, PARAPINI S, BASILICO N, et al. Azacarbazole *n* - 3 and *n* - 6 polyunsaturated fatty acids ethyl esters nanoemulsion with enhanced efficacy against *Plasmodium falciparum* [J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6: 1163 - 1174.
- [46] YANG Q, LIU SS, GU YW, et al. Development of sulconazole - loaded nanoemulsions for enhancement of transdermal permeation and antifungal activity[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 14: 3955 - 3966.
- [47] KANG MJ, KIM YH, CHOU MY, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of A Novel 0. 05% Cyclosporin A Topical Nanoemulsion in Primary Sjögren's Syndrome Dry Eye[J]. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020, 28: 370 - 378.
- [48] SHAKEE F, BABOOTA S, AHUJA A, et al. Celecoxib nanoemulsion; Skin permeation mechanism and bioavailability assessment[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2008, 16(10): 733 - 740.
- [49] 单 爽, 胥 丹, 刘冰塞北, 等. 紫杉醇口服亚微乳的制备及其肠吸收的初步考察[J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(10): 860 - 868.
- [50] 冯 欣, 张须学, 冯涛聚, 等. 丹参酮 II_A 亚微乳抗肿瘤作用及对逆转 SMMC - 7721 / VCR 肿瘤多药耐药的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(5): 427 - 430.
- [51] 肖 瑶, 苏文晶, 张明珠, 等. 番荔枝亚微乳的制备及其抗肿瘤作用研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(9): 1325 - 1330.

(收稿日期: 2021 - 11 - 02; 修回日期: 2022 - 01 - 19)