

中图分类号: R972; R943; R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0036-05
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.009



叶酸-壳聚糖修饰胡椒碱纳米结构脂质载体的制备及其体外释放研究*

褚琳¹, 李梦婷¹, 何宁¹, 陈琦², 徐维平^{1,2Δ}

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 制备叶酸-壳聚糖修饰的胡椒碱纳米结构脂质载体(FA-CS-PIP-NLC), 并评价其体外释放性能。方法 通过叶酸与壳聚糖反应、纯化后得叶酸-壳聚糖复合物(FA-CS), 以胡椒碱为模型药物, 采用溶剂注入法制备胡椒碱纳米结构脂质载体(PIP-NLC), 采用电荷吸附法制备FA-CS-PIP-NLC, 并考察其形态特征、粒径、分散系数、Zeta电位、包封率、载药量, 以及在不同pH介质中的体外释药特性。结果 制备的FA-CS-PIP-NLC呈球形或近球形, 粒径为(130.6±3.7)nm, 分散系数为0.26±0.01, Zeta电位为(2.9±1.2)mV, 包封率为(89.63±2.07)%, 载药量为(1.28±0.33)%, 在pH 7.4和pH 5.5磷酸盐缓冲液中48h的胡椒碱累计释放率分别为65.42%和69.73%。结论 所制备的FA-CS-PIP-NLC粒径小, 稳定性好, 包封率高, 缓释性能良好。

关键词:胡椒碱; 叶酸; 壳聚糖; 纳米结构脂质载体; 体外释放性能

Preparation and *in Vitro* Release Study of Folic Acid - Chitosan Modified Piperine Nanostructured Lipid Carriers

CHU Lin¹, LI Mengting¹, HE Ning¹, CHEN Qi², XU Weiping^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230012; 2. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China · Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001)

Abstract: Objective To prepare folic acid - chitosan modified piperine nanostructured lipid carrier (FA - CS - PIP - NLC), and to evaluate its *in vitro* release properties. **Methods** Folic acid - chitosan complex (FA - CS) was prepared by reacting and purifying folic acid with chitosan. Piperine was used as a model drug to prepare piperine nanostructured lipid carrier (PIP - NLC) by solvent injection method. FA - CS - PIP - NLC was prepared by the charge adsorption method, and its morphological characteristics, particle size, dispersion coefficient, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading capacity, and *in vitro* release characteristics in different pH release media were investigated. **Results** The prepared FA - CS - PIP - NLC was spherical or nearly spherical, with a particle size of (130.6 ± 3.7) nm, a dispersion coefficient of 0.26 ± 0.01, a Zeta potential of (2.9 ± 1.2) mV, an encapsulation efficiency of (89.63 ± 2.07)%, and a drug loading capacity of (1.28 ± 0.33)%. The cumulative release rates of FA - CS - PIP - NLC in phosphate buffer solutions (pH 7.4 and pH 5.5) release medium for 48 h were 65.42% and 69.73%, respectively. **Conclusion** The prepared FA - CS - PIP - NLC has a small particle size, good stability, high encapsulation efficiency, and good sustained release properties.

Key words: piperine; folic acid; chitosan; nanostructured lipid carriers; *in vitro* release properties

胡椒碱作为胡椒科植物胡椒的主要生物碱成分^[1], 其药理学作用广泛, 可减轻炎症反应, 保护心血管系统, 调节糖脂代谢, 抗肿瘤等^[2-3]。但胡椒碱原料药溶解度低、生物利用度差, 限制了其在临床和药物制剂中的应用^[4]。纳米结构脂质载体(NLC)作为一种新型给药系统, 由液体脂质、固体脂质和乳化剂构成, 改变了其晶格结构, 可提高药物的包封率^[5-7]。还具有良好的生物相容性, 可实现药物缓释^[8-9]。近年来, 叶酸受体介导的靶向传递成为靶向药物递送的研究热点^[10], 在人体正常细胞转化为恶性肿瘤细胞的过程中, 叶酸受体呈

高表达, 利用叶酸受体在肿瘤细胞与正常细胞中的这种表达差异可实现药物的靶向递送。壳聚糖是一种带正电荷的聚阳离子碱性多糖, 具有良好的细胞亲和性和可降解性^[11-12]。本研究中设计并制备了一种具有主动靶向能力的纳米结构脂质载体, 并对其理化性质进行了表征, 考察了其在不同pH介质中的释放性能。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器: UltiMate 3000型高效液相色谱仪、尼力高

*基金项目: 国家自然科学基金[52072360]。

第一作者: 褚琳, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为纳米药物制剂, (电子信箱)321840491@qq.com。

Δ通信作者: 徐维平, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为纳米药物制剂与药理学, (电子信箱)weipingx@ustc.edu.cn。

6700型傅里叶红外光谱仪(美国 Thermo Fisher 公司); EN3690型 Malvern 激光粒度仪(英国 Malvern 公司); FA1004B型电子天平(上海越平科技仪器有限公司,精度为万分之一);KS-250DE型超声波清洗器(昆山洁力美超声仪器有限公司,功率为250 W,频率为40 kHz);DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器(上海力辰邦西仪器科技有限公司);HT7700型透射电子显微镜(日本 Hitachi 公司);DSC 214 Polyma 型差示扫描量热(DSC)仪(德国 Netzsch 公司)。

试药:胡椒碱对照品(纯度不低于98%,批号为C04N8Y47251),胡椒碱原料药(批号为C10841635),壳聚糖(CS,相对分子质量为50 000,批号为C15014843),*N*-羟基丁二酰亚胺(NHS,批号为C14959279),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳乙二胺盐酸盐(EDC,批号为C15438285),叶酸(批号为082017004),双硬脂酸甘油酯(批号为D855622),均购自上海麦克林生化科技有限公司;大豆卵磷脂(批号为A10IS222435),中链甘油三酯(批号为Y27S9C71262),均购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 叶酸-壳聚糖修饰的胡椒碱纳米结构脂质载体(FA-CS-PIP-NLC)制备

叶酸-壳聚糖复合物(FA-CS)合成:取叶酸适量,加二甲基亚砜(DMSO)溶解,以EDC和NHS为催化剂,按摩尔比叶酸-EDC-NHS(1:1:1)进行反应,得红棕色的叶酸活性酯溶液。磁力搅拌条件下将此溶液缓慢加入壳聚糖的醋酸溶液中反应24 h,反应结束后,用氢氧化钠调pH至9,并在相对分子质量为3 500的透析袋中透析,分别用pH为7.4的磷酸盐缓冲液(PBS)和超纯水透析3 d,早晚换液1次,冷冻干燥,即得淡黄色海绵状的FA-CS。所有操作均在避光条件下进行。

FA-CS红外光谱表征:分别取叶酸、壳聚糖、FA-CS粉末各适量,通过溴化钾压片法进行红外光谱测定。考察叶酸是否成功对壳聚糖进行修饰。

胡椒碱纳米结构脂质载体(PIP-NLC)制备:采用溶剂注入法制备PIP-NLC。分别取3 mg胡椒碱原料药、20 mg大豆卵磷脂、10 mg中链甘油三酯、30 mg双硬脂酸甘油酯,置25 mL烧杯中,加5 mL无水乙醇,置80 °C恒温水浴磁力搅拌器中搅拌、溶解,作为油相;取吐温80适量,置50 mL烧杯中,加25 mL纯化水,置80 °C恒温水浴磁力搅拌器中搅拌、溶解,作为水相。在搅拌状态下,用一次性注射器将油相缓慢注入相同温度的水相中,继续加热搅拌(转速为800 r/min)至乙醇完全除尽,结束后室温搅拌(转速为200 r/min),冷却固化,即得。

FA-CS-PIP-NLC制备:采用电荷吸附法^[13]制备FA-CS-PIP-NLC。取FA-CS粉末适量,溶于醋酸溶液中,用1 mol/L氢氧化钠调pH至5.0,在室温搅拌(转速为250 r/min)条件下,将FA-CS溶液以1:1的体积比缓慢滴入制备好的PIP-NLC溶液中,持续搅拌0.5 h,即得。

FA-CS-PIP-NLC DSC仪验证:分别取胡椒碱对照品、空白NLC冻干粉、PIP-NLC冻干粉、FA-CS-PIP-NLC冻干粉、胡椒碱对照品-空白NLC冻干粉物理混合物(2:1, *m/m*)约5 mg,精密称定,置DSC坩埚中压制后,以空坩埚为对照进行测试。设置仪器参数:加热速率为10 °C/min,扫描温度为30~300 °C。由DSC热图初步判断胡椒碱是否包载于纳米脂质载体中。

1.2.2 胡椒碱含量测定

1) 色谱条件

色谱柱:依利特Hypersil ODS2柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(77:23, *V/V*);流速:1 mL/min;检测波长:343 nm;柱温30 °C;进样量:10 μL。

2) 溶液制备

取胡椒碱对照品2.5 mg,精密称定,置25 mL容量瓶中,加甲醇定容,即得质量浓度为100 μg/mL的对照品贮备液。

3) 方法学考察

线性关系考察:取对照品贮备液,加甲醇稀释成质量浓度分别为1, 5, 10, 20, 50, 100 μg/mL的系列溶液,超声10 min,0.45 μm微孔滤膜滤过,按拟订色谱条件进样测定,以质量浓度(*C*, μg/mL)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 1.2040C - 0.5269$ ($R^2 = 0.9999$, $n = 6$)。结果表明,胡椒碱的质量浓度在1~100 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取质量浓度分别为5, 50, 100 μg/mL的胡椒碱对照品溶液适量,按拟订色谱条件于1 d内连续进样测定3次或同一时间段连续进样测定3 d,记录峰面积。结果日内精密度试验的*RSD*分别为0.38%, 0.72%, 0.23% ($n = 3$),日间精密度试验的*RSD*分别为0.79%, 0.24%, 0.10% ($n = 3$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取胡椒碱对照品适量,精密称定,依法制备质量浓度为100 μg/mL的胡椒碱对照品溶液,平行5份,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的*RSD*为0.18% ($n = 5$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取对照品贮备液(质量浓度为100 μg/mL)适量,置10 mL容量瓶中,加2 mL空白NLC,用甲醇稀释成质量浓度分别为5, 20, 100 μg/mL的供试品溶液,各平行3份,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。结果回收率分别为100.21%, 104.58%,

101.41%, RSD分别为1.63%, 1.69%, 0.72% ($n=3$), 表明方法准确度良好。

1.2.3 FA-CS-PIP-NLC性能考察

包封率和载药量测定: 采用超滤离心法测定FA-CS-PIP-NLC的包封率和载药量。于截留相对分子质量为10 000的离心管内管中加入0.5 mL FA-CS-PIP-NLC, 离心(转速为800 r/min)10 min, 取出离心管外管滤液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按拟订色谱条件进样测定, 根据所得峰面积计算游离药物量($W_{\text{游}}$); 另取1 mL FA-CS-PIP-NLC, 置5 mL容量瓶中, 加甲醇定容, 超声破乳10 min, 过膜, 按拟订色谱条件进样测定, 根据所得峰面积计算总药量($W_{\text{总}}$)。按公式计算包封率和载药量, 包封率($\%$) = $(W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / W_{\text{总}} \times 100\%$, 载药量($\%$) = $(W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / W \times 100\%$ 。式中, W 为所用载体材料和胡椒碱的总质量。平行测定3次, 取平均值。

形态特征: 取适量新鲜制备的FA-CS-PIP-NLC溶液, 置铜网上, 室温干燥2~3 min, 用滤纸吸干铜网边缘的多余液体, 再用1%磷钨酸染色, 自然晾干, 置透射电子显微镜下观察形态。

粒径分布及分散系数 Zeta 电位测定: 用超纯水稀释 PIP-NLC 和 FA-CS-PIP-NLC 溶液至较低浓度, 采用 Malvern 激光粒度仪分别测定其粒径分布、分散系数及 Zeta 电位。

稳定性考察: 将 PIP-NLC 和 FA-CS-PIP-NLC 溶液置室温(25 $^{\circ}\text{C}$)条件下贮藏0, 7, 15, 30 d, 分别取样测定其粒径和包封率, 并观察 PIP-NLC 和 FA-CS-PIP-NLC 溶液的稳定性。

体外释放度考察: 采用动态透析法考察 FA-CS-PIP-NLC 的体外释放度。分别取 PIP-NLC 和 FA-CS-PIP-NLC 溶液各 2 mL, 置已预处理好的透析袋(截留相对分子质量为7 000 000)中, 扎紧袋口, 分别用40 mL含0.5%吐温80的pH 5.5 PBS(模拟肿瘤内部环境)和pH 7.4 PBS(模拟体液环境)作为释放介质, 恒温(37 $^{\circ}\text{C}$)振荡, 分别于0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 h时

取出1 mL释放介质, 并迅速补足相同体积的释放介质, 取出的介质经0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按拟订色谱条件进样测定, 根据峰面积计算不同取样点的累积释放率

(Q), 绘制体外释放曲线。 $Q(\%) = (V_0 C_n + V_i \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / W \times 100\%$ 。式中, V_0 为释放介质的总体积, C_n 为 n 取样点测得释放介质中的胡椒碱质量浓度(mg/mL), V_i 为取样体积, C_i 为各时间点的胡椒碱质量浓度(mg/mL), W 为胡椒碱总含量(mg)。

2 结果

2.1 FA-CS的红外光谱表征

叶酸在波数为3 545, 1 695, 1 604, 1 543 cm^{-1} 处有特征吸收峰, 分别对应其羧基、氨基、苯环的振动(图1 A); 壳聚糖在波数为1 081 cm^{-1} 处出现C—O—C结构较强的吸收峰, 在波数为1 645 cm^{-1} 处出现—NH₂的吸收峰, 进一步证实了其分子中的氨基结构(图1 B); 当叶酸与壳聚糖偶联后, 在波数为1 650 cm^{-1} 波数处出现新的吸收峰, 这是由于叶酸的羧基和壳聚糖发生了氨基反应, 在波数为1 608, 1 511 cm^{-1} 处也出现苯环的特征吸收峰, 进一步证实了叶酸成功对壳聚糖进行了修饰(图1 C)。

2.2 FA-CS-PIP-NLC的DSC验证

胡椒碱对照品、胡椒碱对照品-空白NLC物理混合物(2:1, m/m)在131 $^{\circ}\text{C}$ 出现特征吸热峰, 而其他样品在131 $^{\circ}\text{C}$ 未出现特征吸热峰, 表明PIP以无定形态被包裹于载体中, 而不是以晶体形式存在。详见图2。

2.3 FA-CS-PIP-NLC的包封率和载药量

FA-CS-PIP-NLC的平均包封率为(89.63 \pm 2.07)%, 表明FA-CS修饰的纳米脂质载体对胡椒碱有良好的包封效果; 平均载药量为(1.28 \pm 0.33)%, 表明制备的载药纳米脂质载体的理化性质较理想。

2.4 FA-CS-PIP-NLC的形态特征

制备的FA-CS-PIP-NLC溶液呈淡蓝色乳光, 透射电子显微镜外观形态为球形或近球形颗粒, 粒径小, 分散性良好, 且无聚集与粘连现象。详见图3。

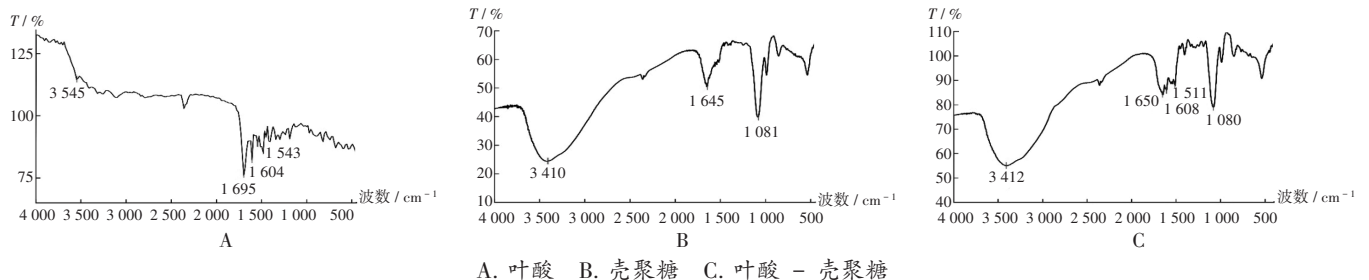


图1 红外光谱图

A. Folic acid B. Chitosan C. Folic acid - chitosan

Fig. 1 Infrared spectra

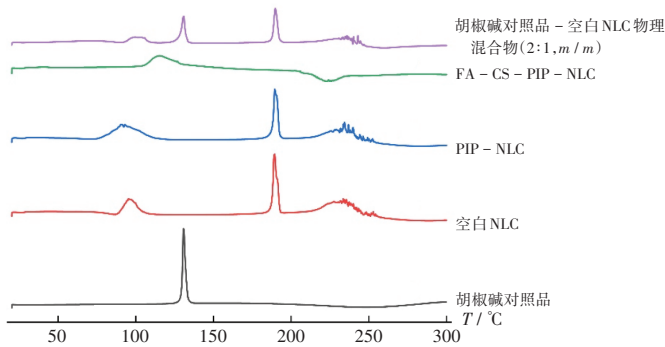


图2 差示扫描量热图

Fig. 2 Differential scanning calorimetry

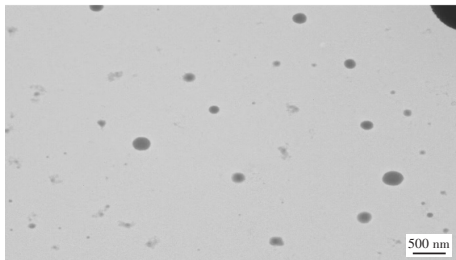


图3 FA-CS-PIP-NLC溶液的透射电子显微镜图($\times 10\ 000$)

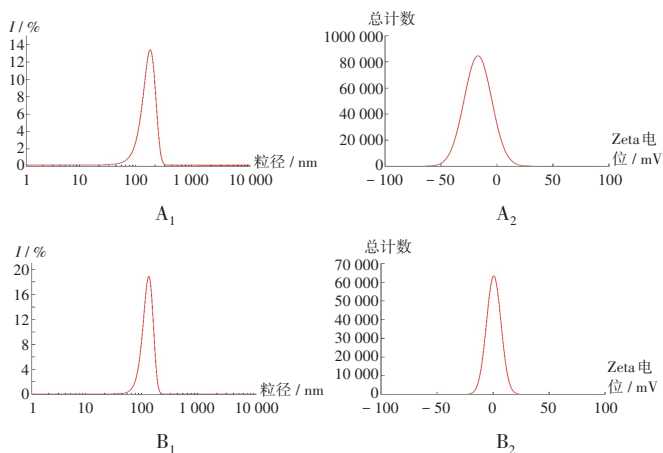
Fig. 3 Transmission electron microscopy image of FA-CS-PIP-NLC solution ($\times 10\ 000$)

2.5 FA-CS-PIP-NLC的粒径、分散系数与Zeta电位

未修饰的PIP-NLC的平均粒径为(135.3 ± 9.1)nm,分散系数为0.17 ± 0.01,Zeta电位为(-15.8 ± 0.6)mV;经FA-CS修饰后的FA-CS-PIP-NLC的平均粒径为(130.6 ± 3.7)nm,分散系数为0.26 ± 0.01,Zeta电位为(2.9 ± 1.2)mV。详见图4。修饰后的粒径比修饰前略有缩小,电位也由负变正,推测是由于FA-CS层带正电荷,胡椒碱纳米脂质载体带负电荷,两者在静电力的作用下导致结合更紧密。

2.6 FA-CS-PIP-NLC的稳定性考察

随着贮藏时间的增加,PIP-NLC在25 °C的粒径和



A₁, A₂. PIP-NLC B₁, B₂. FA-CS-PIP-NLC

图4 FA-CS-PIP-NLC的粒径和Zeta电位

A₁, A₂. PIP-NLC B₁, B₂. FA-CS-PIP-NLC

Fig. 4 Particle size and Zeta potential of FA-CS-PIP-NLC

包封率波动较大;而FA-CS-PIP-NLC在25 °C的粒径和包封率波动不大,表明其稳定性较好。详见表1。

2.7 体外释放度考察与模型拟合

48 h后,胡椒碱原料药在弱酸和弱碱环境中的体外释放率分别为70.71%和55.23%;PIP-NLC和FA-CS-PIP-NLC在弱酸环境中的体外释放率分别为71.33%和69.73%,在弱碱环境中的体外释放率分别为74.19%和65.42%。表明修饰后的FA-CS-PIP-NLC不论在弱酸还是弱碱环境中,其缓释性能都优于修饰前。详见图5。另外,FA-CS-PIP-NLC在弱碱环境中的体外释放率较弱酸环境慢,表明FA-CS修饰后的制剂在体液环境中能发挥更佳的缓释作用,但当到达

表1 PIP-NLC和FA-CS-PIP-NLC的稳定性考察结果($\bar{X} \pm s, n = 3$)

Tab. 1 Stability investigation results of PIP-NLC and FA-CS-PIP-NLC ($\bar{X} \pm s, n = 3$)

时间	PIP-NLC		FA-CS-PIP-NLC	
	粒径(nm)	包封率(%)	粒径(nm)	包封率(%)
0 d	135.3 ± 9.1	84.47 ± 0.31	130.6 ± 3.7	88.23 ± 0.13
7 d	136.6 ± 6.1	82.67 ± 0.23	132.7 ± 2.2	85.22 ± 0.43
15 d	141.7 ± 5.8	75.33 ± 0.12	136.1 ± 5.1	84.47 ± 0.31
30 d	208.7 ± 49.4	72.16 ± 2.15	139.6 ± 2.5	81.30 ± 0.36

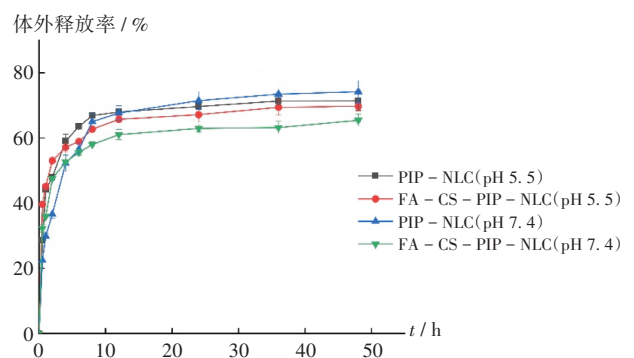
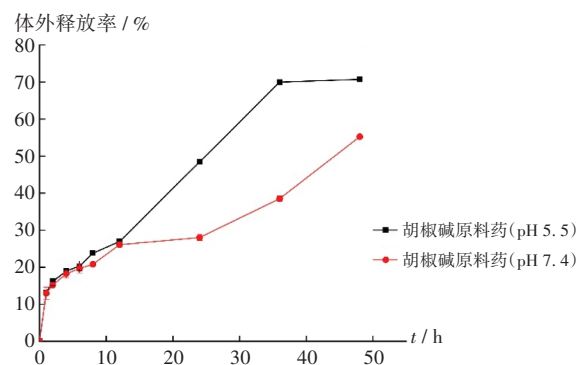


图5 胡椒碱原料药、PIP-NLC、FA-CS-PIP-NLC在不同pH介质中的体外释放曲线($\bar{X} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 *In vitro* release curves of PIP raw materials, PIP-NLC, and FA-CS-PIP-NLC in media with different pH values ($\bar{X} \pm s, n = 3$)

瘤内部环境时,药物释放速率显著加快,推测可能是由于在pH较低的肿瘤微环境中,FA-CS质子化后溶于水,而在弱碱性环境中难以溶解,导致FA-CS外壳与纳米脂质载体表面结合紧密,药物较慢透过壳聚糖层,使药物释放缓慢。

采用Origin 2021软件对FA-CS-PIP-NLC在pH 5.5和pH 7.4 PBS中的体外释放率进行模型拟合,结果见表2。由相关系数(R^2)可知,不论是在弱酸性还是弱碱性环境中,FA-CS-PIP-NLC的释放都更符合Ritger-Peppas方程拟合结果(R^2 分别为0.983 3, 0.961 5)。此外,Ritger-Peppas拟合方程中扩散系数均低于0.45,表明胡椒碱在制剂中的释放遵循Fickian扩散规律^[14]。

表2 FA-CS-PIP-NLC在不同pH介质中的释放动力学拟合结果

Tab. 2 Release kinetics fitting results of FA-CS-PIP-NLC in media with different pH values

释药模型	pH 5.5 PBS		pH 7.4 PBS	
	拟合方程	R^2	拟合方程	R^2
零级动力学方程	$Q = 0.7363t + 44.0308$	0.2736	$Q = 0.7392t + 39.0800$	0.3074
一级动力学方程	$Q = 63.6076(1 - e^{-1.4434t})$	0.9297	$Q = 59.6922(1 - e^{-1.0273t})$	0.9393
Higuchi方程	$Q = 6.8661t^{1/2} + 33.7217$	0.5296	$Q = 6.8457t^{1/2} + 28.8661$	0.5768
Ritger-Peppas方程	$Q = 47.3416t^{0.1118}$	0.9833	$Q = 41.0808t^{0.1339}$	0.9615

3 讨论

本研究中通过叶酸与壳聚糖反应并纯化后得到黄色的FA-CS复合物,其制备过程分为两步。第一步,叶酸与碳化二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)反应,生成EDC活性酯,但EDC活性酯在弱酸溶液中溶解性差,在水溶液中不稳定,会很快水解为原有的羧基,故添加NHS与EDC活性酯形成稳定的中间体叶酸活性酯结构,以提高催化效率;第二步,中间体与壳聚糖主链上的氨基反应,生成FA-CS。但在实际反应过程中,由于壳聚糖的分子内和分子间存在氢键作用,使其一般只溶于稀酸,而不溶于多数有机溶剂,且壳聚糖一旦遇到碱性溶液就会立即析出而形成凝胶,而叶酸在酸性水溶液中的溶解度差,故在制备过程中要使叶酸活性酯和壳聚糖在醋酸缓冲液中发生均相反应^[15],保证反应顺利进行。其次,采用电荷吸附法制备FA-CS-PIP-NLC,操作方法简便,重复性较好。所制备的FA-CS-PIP-NLC表面带正电荷,体系稳定,分散性良好,这是由于壳聚糖在酸性溶液中带正电荷,可通过静电相互作用与带负电纳米结构脂质载体结合,在纳米结构脂质载体表面形成一层保护膜,从而提高其稳定性,避免聚集。

综上所述,本研究中制备的FA-CS-PIP-NLC

大小均一,分散性良好,在不同环境中均有一定缓释作用,可为后续进一步试验奠定基础。

参考文献

- [1] 于 岚,郝正一,胡晓璐,等. 胡椒的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):234-242.
- [2] 林 思,秦慧真,邓玲玉,等. 胡椒碱的药理作用及机制研究进展[J]. 中国药房,2022,33(13):1653-1659.
- [3] 王如梦,杨宏新. 萜类及其有效成分胡椒碱的研究进展[J]. 中国药事,2021,35(3):350-356.
- [4] 张 亚. 胡椒碱纳米粒与脂质体的制备及其质量评价[D]. 镇江:江苏大学,2016.
- [5] AGRAWAL Y, PATIL K, MAHAJAN H, et al. In vitro and in vivo characterization of Entacapone-loaded nanostructured lipid carriers developed by quality-by-design approach[J]. Drug Delivery, 2022, 29(1):1112-1121.
- [6] 孙清瑞,申哲伟,李 晶,等. 叶黄素纳米结构脂质载体的制备与表征[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2021,33(4):53-59.
- [7] 陈梦雨,王慧楠,王佩华,等. 纳米结构脂质载体在抗肿瘤中药单体活性成分中的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12):7227-7229.
- [8] ZHANG L, ZHANG CX, DANG H. Controlled brimonidine release from nanostructured lipid carriers-laden silicone contact lens to treat glaucoma[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2021, 66:102753.
- [9] SINGH P, KAMBLE P. A Critical Review on Potential Advancements of Nanostructured Lipid Carriers in Drug Delivery[J]. Current Nanomedicine, 2020, 10(4):298-325.
- [10] LI FL, CAO DD, GU WY, et al. Folate-Targeted Nanocarriers Co-Deliver Ganciclovir and miR-34a-5p for Combined Anti-KSHV Therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(5):2932.
- [11] ALAVI S, HAERI A, DADASHZADEH S. Utilization of chitosan-caged liposomes to push the boundaries of therapeutic delivery[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 157:991-1012.
- [12] WU HR, YI TY. The mechanism and application of chitin and chitosan[J]. Journal of Physics: Conference Series, 2023, 2608:012047.
- [13] 孙 爽. 透明质酸修饰载中药多成分纳米脂质载体的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
- [14] 刘洪泽,齐 民,魏志勇,等. 本体溶蚀型药物传输系统的数学模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(52):10340-10344.
- [15] SINGH PR, SHARMA G, SONALI, et al. Chitosan-folate decorated carbon nanotubes for site specific lung cancer delivery[J]. Materials Science & Engineering C, 2017, 77:446-458.

(收稿日期:2024-05-14;修回日期:2024-06-23)