

表面修饰脂质纳米粒给药系统的研究进展

于莲¹, 崔丹¹, 应晓英², 杜永忠² (1.佳木斯大学药学院, 黑龙江省生物药制剂重点实验室, 黑龙江 佳木斯 154007; 2.浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 脂质纳米粒是一种极具潜力的新型药物传输载体, 对脂质纳米粒表面修饰是近年来的研究热点。通过表面修饰的手段能有效的避免单核巨噬细胞的吞噬、延长脂质纳米粒在体内的循环时间、主动靶向于病灶部位。本文就脂质纳米粒的体内命运及脂质纳米粒表面修饰的研究进展做一综述。

关键字: 脂质纳米粒; 表面修饰; 单核吞噬细胞系统; 主动靶向; 研究进展

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)02-0108-05

Research Progress in Drug Delivery of Surface Modified Lipid Nanoparticles

YU Lian¹, CUI Dan¹, YING Xiaoying², DU Yongzhong² (1.College of Pharmacy, Jiamusi University, Heilongjiang Province Key Laboratory of Biological Medicine Formulation, Jiamusi 154007, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Lipid nanoparticles have attracted increasing attention as potential drug carrier. The researches relating to surface modification of lipid nanoparticles become a hot spot during recent years. Through surface modification, the lipid nanoparticles could effectively decrease the phagocytosis by mononuclear phagocyte, prolong retention time in circulation, and achieve the active targeting to action site of drug. This review focused on *in vivo* fate of lipid nanoparticles and the developments of surface modification.

KEY WORDS: lipid nanoparticles; surface modification; mononuclear phagocyte; active targeting; research progress

脂质纳米粒作为亚微粒胶体给药系统的研究始于 20 世纪 90 年代, 由于其特有的优点, 如良好的生物相容性和低毒性而备受关注。但脂质纳米粒仍然存在一些问题: ①物理稳定性差, 不利于保存; ②通过不同固体脂质或混合脂质的调控能够控制其释放曲线, 但载药量较低, 突释效应明显; ③经静脉注射给药后很快被单核巨噬细胞吞噬, 体内循环时间短, 限制了其靶向给药。通过对脂质纳米粒的研究发现, 其自身的表面特性是影响其体内分布的主要因素。为了克服上述问题, 充分利用脂质纳米粒的载药优势, 对其表面修饰成为近年来脂质纳米粒的研究热点, 本文就脂质纳米粒的体内命运及近年来国内外对脂质纳米粒表面修饰的研究进展做一综述。

1 脂质纳米粒概况

脂质纳米粒是一类以脂质为载体材料的胶体给药系统。脂质纳米粒分为固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)、纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carrier, NLC)和药脂结合物(lipid drug conjugate, LDC)。

SLN是以固态的天然或合成的类脂如硬脂酸、卵磷脂、三酰甘油等为载体, 将药物包裹于类脂核中, 经不同方法制成的粒径在50~1 000 nm之间的固态胶粒给药体系^[1]。由于脂质材料在室温下为固态且有良好的生物相容性, 使它克服了脂质体在体内外不稳定的缺点, 避免了聚合物纳米粒有毒物质的残留等缺点^[2]。但其单一的固体脂质基质会形成排列整齐的脂质晶格, 限制了SLN的载药能力。

NLC是在SLN的基础上发展起来的, 是以液态脂质或混合脂质代替了SLN中的固体脂质而制备出的新型SLN^[3-4]。液体脂质的加入, 促使纳米粒中晶格成不规则排列, 有效地减少了药物泄漏, 增加了脂溶性药物的空间容量。

SLN通常用做脂溶性药物的给药系统, 对水溶性药物的包封率较低, 针对这一局限性, 近年来发展起来的LDC对水溶性药物具有较高的负载能力。LDC是通过成盐或共价键作用将药物与脂质结合的给药系统。成盐过程是将药物与脂质溶于适当溶剂中, 再通过减压蒸馏将溶剂蒸发制备获得, 共价键结合是在催化剂的条件下使药物与脂

基金项目: 浙江省医药卫生科学研究基金计划(2009A054)

作者简介: 于莲, 女, 教授, 硕士 Tel: (0454)8610166 E-mail: jdyulian@163.com

质发生反应形成共价键,重结晶纯化后加入表面活性剂经高压乳均制得。

2 脂质纳米粒的体内命运

脂质纳米粒在体内的转运和分布与给药途径、体内生物环境相关。进入体内循环后其与生物体内的相互作用还包括纳米粒的分布过程和酶解过程。脂质纳米粒的脂质材料性质、表面性质、粒径、电位都会影响其在体内的分布和吸收。

2.1 脂质纳米粒的给药途径

2.1.1 口服给药 脂质纳米粒的口服给药剂型包括分散液,或将纳米粒加工成其他经典剂型如片剂、丸剂、胶囊等^[5]。口服给药既方便又易被患者接受。由于脂质材料对药物的包裹作用,使其具有持续释药的特性,有利于提高生物利用度和血药浓度。但胃中的酸性环境和高离子强度易使脂质纳米粒发生聚集。有研究报道,用壳聚糖修饰的脂质纳米粒包裹多肽类药物经口服给药后,其粒径在胃液中没有明显变化,说明纳米粒未受到胃液的影响而降解,保证了多肽的活性^[6]。

2.1.2 注射给药 由于纳米粒子要顺利通过体内的毛细血管,其粒径至少要 $<5\ \mu\text{m}$,因此脂质纳米粒注射给药时纳米粒的粒径一般要求 $<1\ \mu\text{m}$ 。皮下注射给药后,根据脂质纳米粒的表面性质,纳米粒表现出持续释放行为或被单核吞噬细胞吞噬。Yang 等^[7]将喜树碱制成脂质纳米粒,以喜树碱溶液作为对照,经注射给药后,发现纳米粒组小鼠脑内 AUC 明显高于溶液组,而且滞留时间较长。

2.1.3 经皮给药 脂质纳米粒常制成软膏和凝胶的形式用于经皮给药,也可通过增加脂质纳米粒中脂质的含量使之形成半固体或凝胶的体系,直接用于经皮给药。脂质纳米粒具有良好的生物黏附性,已发现 SLN 能产生“闭合作用”(occlusive effect)^[8],这种作用可通过纳米粒粒径大小和脂质浓度来控制,即能有效“锁水”,从而达到保湿功效。研究发现脂质纳米粒的固体状态能有效隔离紫外线^[9],这使其在化妆品领域有很大的开发前景。

2.1.4 肺部给药 脂质纳米粒可以用喷雾干燥法制成粉末,用于肺部干粉吸入给药。SLN 具有良好的生物相容性,在肺部中药物从 SLN 中的释放具有可控性的优点。SLN 包裹胰岛素可显著提高其肺部给药的生物利用度,易被肺部巨噬细胞摄取^[10-11]。SLN 载表柔比星吸入给药后显示出在血浆中的药物浓度比表柔比星溶液高^[12],因此脂

质纳米粒比其他药物载体更适用于肺部的药物传递系统。

2.1.5 眼部给药 脂质纳米粒水分散液可以用于眼部给药,也可通过冷冻干燥或喷雾干燥制成粉末,使用前再分散成水溶液。由于脂质纳米粒具有较好的黏附性,因此可延长药物在眼部滞留时间,提高生物利用度^[13-14]。

2.2 脂质纳米粒在体内的分布

脂质纳米粒在体内的分布与脂质材料、粒径大小、表面活性剂和纳米粒内部结构有关。纳米粒经静脉注射后可被巨噬细胞识别为异物并吞噬。巨噬细胞多存在于血流丰富的 RES 系统(网状内皮系统),主要分布于肝、脾、骨髓、肺等器官。血浆蛋白作为配体可吸附于疏水性纳米粒表面,与巨噬细胞表面的受体相互作用,加速了巨噬细胞的识别与吞噬。这种机制可使纳米粒被动的靶向到肝脏、脾等器官,但要延长纳米粒在体内的循环时间,增加在靶部位的分布就要改变这种疏水性表面的性质。大量研究^[15-19]表明可通过结合或吸附亲水性聚合物如聚乙二醇来对纳米粒进行亲水性修饰。纳米粒表面的电性会影响其在体内的分布,一般认为表面带正电荷或中性表面往往更易靶向到或到肿瘤的新生血管内皮细胞。故在对纳米粒进行表面修饰时,一般选用非离子性的表面活性剂。利用癌细胞表面的电性可将纳米粒表面修饰成带相反的电性,以增加纳米粒的靶向性。

2.3 脂质纳米粒的酶解过程

脂质纳米粒的酶解过程与脂质材料、表面活性剂有关。脂质材料的脂肪酸链越长降解的速度就越慢,如 SLN 以蜡质类(如鲸蜡)为脂质材料的降解速率比甘油酯慢。选择不同种类的表面活性剂可加快脂质的降解速率如胆酸钠盐,或减慢降解速率如 poloxamer 407, poloxamer 188。根据这些特点,可通过脂质材料和表面活性剂的选择实现对脂质纳米粒的降解速率和药物的释放行为进行调控^[20]。

3 脂质纳米粒的表面修饰

针对以上各种给药途径的局限性和脂质纳米粒的表面特性,近年来的研究方向主要是对纳米粒子的表面进行修饰来完善脂质纳米粒给药系统的性能。以下就主要的修饰方法进行讨论。

3.1 聚乙二醇修饰

聚乙二醇(PEG)是最常用亲水性修饰材料,

PEG的免疫原性和抗原性极低,且通过FDA认可作为人体内使用的聚合物,已被广泛研究和应用。研究^[15]发现用PEG对纳米粒进行表面修饰后,PEG长链的柔韧性使纳米粒的空间结构时刻发生变化而使巨噬细胞难以对其产生有效的识别,从而避免了单核吞噬细胞系统(MPS)的吸收和血浆蛋白的调理作用,增加了在血液中的循环时间,有利于顺利到达靶向部位。

一般而言,PEG长链的长度越长,其柔韧性越好,抵抗细胞摄取的作用越强。陈大兵等^[16]以紫杉醇为药物模型,采用乳化蒸发-低温固化法,制备了DSPE-PEG修饰的硬脂酸SLN,粒径为(220±98)nm。以市售的紫杉醇注射剂和紫杉醇普通纳米粒为对照,药效学研究结果显示经修饰后纳米粒的消除半衰期($T_{1/2\beta}$, 10.06 h)高于紫杉醇注射剂($T_{1/2\beta}$, 1.36 h)和普通纳米粒($T_{1/2\beta}$, 2.63 h)。研究表明,DSPE-PEG2000一端的二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)亲脂性较强,可以插入到纳米粒里面,另一端的PEG链为亲水性的长链,柔顺的PEG长链留在纳米粒的表面上可以吸附大量的水分子,从而在硬脂酸纳米粒的表面形成一层水分子的空间位阻,减少体内巨噬细胞对纳米粒的吞噬,从而延长硬脂酸纳米粒在血液中的循环时间^[17]。

Zhang等^[18]以羟基喜树碱为模型药物,采用高压乳匀法和喷雾干燥法分别制备了用PEG-40 stearate修饰的NLC。通过X-射线衍射和差示扫描量热仪研究发现,修饰后的纳米粒结构中含有少量的规则晶型或为无定形结构,包封率高达93.42%,体外释放结果显示经过PEG-40 stearate修饰后的纳米粒能够实现持续释放,且没有突释现象,48 h释放80%左右,且采用喷雾干燥方法将纳米粒制成粉末,保存6个月后,对粒径、载药量、包封率、体外释放行为没有显著变化,说明该纳米粒具有良好的物理稳定性。通过鼠巨噬细胞株RAW 264.7细胞摄取实验发现,未被修饰的NLC在12 h后的细胞摄取率达到76.02%,而经PEG修饰后的NLC细胞摄取率在10%左右,表明修饰后的NLC能有效避免RAW 264.7细胞的摄取作用。

Wan等^[19]以长春瑞滨为模型药物,采用冷压乳匀法制备了PEG2000-SA修饰的SLN,RAW264.7细胞对纳米粒的吞噬作用随着SLN表面PEG2000-SA量的增加而减弱,而MCF-7和A549细

胞对纳米粒的摄取随着SLN表面PEG2000-SA量的增加而提高,实验还证明了PEG2000-SA修饰的SLN具有良好的抗癌活性。PEG对纳米粒的修饰作用,不仅与PEG的加入量有关,而且与PEG在纳米粒表面的空间结构密切相关。纳米粒表面的PEG链状结构越多,则越不易被吞噬。在评价体外实验中,Yuan等^[21]以亲水性药物硫酸沙丁胺醇为药物模型制备SLN,并用PEG2000修饰。由于PEG2000具有亲水性,导致药物易于泄露到外水相,与SLN相比载药量从41%降低到33%,体外释放速率明显比SLN快。

3.2 生物黏附修饰

用壳聚糖(chitosan)等生物黏附性聚合物进行表面修饰,可以增强纳米粒的生物黏附性。壳聚糖是一种天然的阳离子聚合物,其能与黏液或者是黏膜表面的负电荷物质之间通过静电作用紧密结合,增加药物与上皮组织的接触时间,减少药物清除。从而提高药物的生物利用度。Manuel等^[22]用壳聚糖修饰纳米囊表面后,增加了纳米囊表面的亲水性,使体系更加稳定。Marcos等^[6]研究了口服多肽类递药系统,制备了用壳聚糖修饰的甘油三酯脂质纳米粒,研究发现壳聚糖对脂质材料具有很强的吸附作用。修饰之前纳米粒显负电位,随着壳聚糖量的增加,带正电荷的壳聚糖与带负电荷的脂质核心发生静电相互作用,体系的电位逐渐变成正电位,这种通过正负电荷吸附修饰的作用机制在其他研究中也得到证实^[23-24]。通过测定纳米粒在胃肠液中的粒径大小变化发现,纳米粒未被肠液降解,能有效地保护肽类药物的活性,可见壳聚糖修饰的SLN适合口服给药。经壳聚糖修饰的脂质纳米粒有望成为多肽类药物口服给药的载体。

3.3 非离子表面活性剂修饰

常用的非离子表面活性剂有聚乙二醇(PEG)、泊罗沙姆(poloxamer)、聚山梨酯80(Tween 80)等,他们都具有亲水性和柔韧性,且在修饰纳米粒延长体内循环时间的机制认为是不带电荷的,纳米粒表面呈电中性,有利于延长纳米粒在体内的循环时间。

Zhang等^[25]以Poloxamer 188作为隐形剂,通过溶剂扩散法制备隐形Tashinone IIA负载固体脂质纳米粒。通过鼠科巨噬细胞吞噬性实验考察了巨噬细胞对修饰前后纳米粒的吞噬情况。研究结果

表明,经Poloxamer 188的修饰可以减少纳米粒的被巨噬细胞吞噬。张晓佳等^[26]采用高压均质法制备了载维甲酸(RA)的NLC,体系的稳定性良好,Zeta电位高达 $(-30.9 \pm 0.6)\text{mV}$,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以 $10\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 冷冻离心120 min或避光保存6个月后粒径分布无明显变化,且可冷冻干燥($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.01 Pa)后长期保存。

3.4 主动靶向修饰

通过延长纳米粒在体内循环时间的基础上在载体表面以特定的配体修饰,具有对靶细胞受体分子的识别能力,可提高制剂的专一靶向性。

目前用于脂质纳米粒主动靶向研究的配体主要是叶酸。由于肿瘤细胞上的叶酸受体(folate receptor, FR)的数量明显多于普通细胞,因此叶酸常用于脂质纳米粒的主动靶向研究中。叶酸可与肿瘤细胞上的叶酸受体发生特异性的相互作用,提高脂质纳米粒对肿瘤组织的靶向性。Wu等^[27]用叶酸和PEG合成的材料folate-PEG-PE修饰紫杉醇脂质纳米粒,该纳米粒在血循环中消除速率较慢,半衰期明显延长。研究发现,用叶酸修饰后纳米粒具有持久的体外释放特性,且与紫杉醇注射液相比有更高的肿瘤抑制率(45.3%和37.3%)。实验结果表明亲水性聚合物PEG不仅能够抑制蛋白吸附和调理作用,又能通过叶酸介导靶向到肿瘤细胞。王艳芝等^[28]用叶酸基化合物(FA-PEG-S)与CHS-PEG制备的固体脂质纳米粒静脉注射给药后,在血浆中的消除半衰期为44 min,显著长于未修饰SLN和乳剂(15.6 min和15.4 min)。与未修饰SLN相比,FA-PEG-SLN在静脉注射5 min后在肝肾中的药物浓度较高,在脾中稍低。30 min和60 min后,FA-PEG-SLN组在除肺外的各组织中的药物浓度皆显著高于SLN组和乳剂组。虽然通过体内评价,抗癌药物、蛋白质类药物、基因等通过叶酸介导内摄系统对肿瘤有特异性靶向作用以被广泛报道,但对其治疗效果的研究还不多。

转铁蛋白受体(transferring receptor, TFR)在肿瘤细胞表面高度表达而在其他正常组织不表达或少表达,使其可作为特异性配体将所携带的抗癌药物带入肿瘤内,发挥抗癌作用。Jain等^[29]制备了载5-氟尿嘧啶SLN,用铁蛋白(Ferritin, Fr)进行修饰考察对肿瘤细胞的寻靶作用。研究发现经修饰的纳米粒对MDA-MB-468细胞的摄取率是未经修饰纳米粒的7.7倍。采用四唑盐比色法测定半数肿

瘤抑制浓度(IC_{50}),经修饰后SLN的 IC_{50} 为 $1.28\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,未经修饰SLN的 IC_{50} 为 $3.56\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

4 展望

目前对脂质纳米粒表面修饰的研究主要集中在改善脂质纳米粒的载药量、实现脂质纳米粒的体内滞留时间、控释和主动靶向。根据药物的理化性质、作用机制和给药途径,结合人体各种生理因素,进行合理的脂质纳米粒的材料组成和结构设计,是脂质纳米粒给药系统实现药物安全高效治疗的有效手段,将推动脂质纳米粒给药系统的发展,实现工业化大生产。

REFERENCES

- [1] WISSING S A, KAYSER O, MULLER R H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (9): 1257-1272.
- [2] MULLER R H, MAABEN S, WEYHERS H, et al. Cytotoxicity of magnetite loaded polylactide, polylactide/glycolide particles and solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Int J Pharm*, 1996, 138(1): 85-94.
- [3] MULLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1/2): 121-128.
- [4] MULLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers(NLC) in cosmetic and dermatological preparations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(S): S131-S155.
- [5] MARIA A C, FELICE C. Solid lipid nanoparticles incorporated in dextran hydrogels: A new drug delivery system for oral formulations [J]. *Int J Pharm*, 2006, 325(1): 140-146.
- [6] MARCOS G F, DOLORES T, MARIA J A. New surface-modified lipid nanoparticles as delivery vehicles for salmon calcitonin [J]. *Int J Pharm*, 2005, 296(1/2): 122-132.
- [7] YANG S C, LU L F, CAI Y, et al. Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain [J]. *J Controll Release*, 1999, 59(3): 299-307.
- [8] WISSING S A, LIPPACHER A, MULLER R H. Investigations on the occlusive properties of solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *J Cosmet Sci*, 2001, 52(5): 313-323.
- [9] SO J W, KIM S, PARK J S, et al. Preparation and evaluation of solid lipid nanoparticles with JSH18 for skin-whitening efficacy [J]. *Pharm Dev Technol*, 2010, 15(4): 415-420.
- [10] BI R, SHAO W, WANG Q, et al. Solid lipid nanoparticles as insulin inhalation carriers for enhanced pulmonary delivery [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, 5(1): 84-92.
- [11] LIU H, GONG T, FU H L, et al. Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin [J]. *Int J Pharm*, 2008, 356(1/2): 333-344.
- [12] HU L D, JIA Y H, WEN D. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with epirubicin for pulmonary delivery [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(8): 585-587.
- [13] KALAM M A, SULTANA Y, ALI A, et al. Preparation, characterization, and evaluation of gatifloxacin loaded solid lipid nanoparticles as colloidal ocular drug delivery system [J]. *J Drug Targeting*, 2010, 18(3): 191-204.
- [14] BASARAN E, DEMIREL M, SIRMAGUL B, et al.

- Cyclosporine-A incorporated cationic solid lipid nanoparticles for ocular delivery [J]. *J Microencapsulation*, 2010, 27(1): 37-47.
- [15] PERACCHIA M T, VAUTHIER C, PASSIRANI C, et al. Complement consumption by poly(ethylene glycol) in different conformations chemically coupled to poly(isobutyl 2-cyanoacrylate) nanoparticles [J]. *Life Sci*, 1997, 61(7): 749-761.
 - [16] CHEN D B, LU W L, YANG T Z, et al. Preparation and characterization of long-circulating solid lipid nanoparticles containing paclitaxel [J]. *J Peking Univ(北京大学学报)*, 2002, 34(1): 57-60.
 - [17] WAN G, ZHANG Q, YI X, et al. Effect of surface modification on the uptake of polylactic acid nanoparticles loading cyclosporine A by cells *in vitro* and on the body distribution *in vivo* [J]. *J Peking Univ(北京大学学报)*, 2000, 32(3): 235-238.
 - [18] ZHANG X X, PAN W S, GAN L, et al. Preparation of a dispersible PEGylate nanostructured lipid carriers(NLC) loaded with 10-hydroxycamptothecin by spray-drying [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(12): 1645-1650.
 - [19] WAN F, YOU J, SUN Y, et al. Studies on PEG-modified SLNs loading vinorelbine bitartrate (I): Preparation and evaluation *in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2): 104-110.
 - [20] MEHNERT W, MADER K. Solid lipid nanoparticles-Production, characterization and applications [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 47(2/3): 165-196.
 - [21] YUAN H, HU F Q, YUAN H. Effect of PEG2000 on drug delivery characterization from solid lipid nanoparticles [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(4): 312-315.
 - [22] MANNEL J S, MARIA V L, DELFINA B, et al. Novel core-shell lipid-chitosan and lipid-poloxamer nanocapsules: stability by hydration forces [J]. *Colloid Polym Sci*, 2010, 288(2): 159-172.
 - [23] CAVALLI R, BARGONI A, PODIO V, et al. Duodenal administration of solid lipid nanoparticles loaded with different percentages of Tobramycin [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(5): 1085-1094.
 - [24] DE CAMPOS A M, SANCHEZ A, GREF R, et al. The effect of a PEG versus a chitosan coating on the interaction of drug colloidal carriers with the ocular mucosa [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20(1): 73-81.
 - [25] ZHANG W, LIU J, LI S, et al. Preparation and evaluation of stealth Tashinone IIA-loaded solid lipid nanoparticles: Influence of Poloxamer 188 coating on phagocytic uptake [J]. *J Microencapsul*, 2008, 25(3): 203-209.
 - [26] ZHANG X J, XIA Q, MA Q H, et al. Preparation of nanostructured lipid carriers loaded with retinoic acid by the high pressure homogenization method [J]. *Chin J Process Eng*, 2005, 5(1): 54-57.
 - [27] WU L F, TANG C, YIN C H. Folate-mediated solid-liquid lipid nanoparticles for paclitaxel-coated poly(ethylene glycol) [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(4): 439-448.
 - [28] WANG Y Z, ZHOU J, ZHENG J X, et al. Preparation and tissue distribution of folate receptor-targeted solid lipid nanoparticle for β -elemene in rats [J]. *Chin Pharm J(中国药杂志)*, 2009, 44(12): 920-925.
 - [29] JAIN S K, CHAURASIYA A, GUPTA Y, et al. Development and characterization of 5-FU bearing ferritin appended solid lipid nanoparticles for tumour targeting [J]. *J Microencapsulation*, 2008, 25(5): 289-297.

收稿日期: 2010-06-08