

天然高分子聚合物胶束的研究进展

荣利, 张彦焘, 胡巧红* (广东药学院, 广州 510006)

摘要: 聚合物胶束作为药物载体, 具有稳定性好, 增加难溶性药物溶解度, 使药物靶向肿瘤部位并缓慢释放, 降低不良反应, 提高药物生物利用度等优点, 是一种优良的载药系统。天然高分子材料由于来源丰富, 生物相容性好, 降解产物对人体无毒而备受重视。通过查阅文献, 笔者综述了天然高分子材料聚合物胶束的研究进展。

关键词: 聚合物胶束; 天然高分子材料; 药用载体

中图分类号: R943.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2010)13-1182-06

Progress in the Research of Natural Polymer Micelle

RONG Li, ZHANG Yantao, HU Qiaohong* (*Department of Pharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*)

ABSTRACT: As an excellent drug carrier, polymer micelle possesses the following advantages: good stability, increasing solubility of insoluble drugs, making drugs target tumor site and release slowly, reducing drug toxicity, improving drug bioavailability and so on. Natural materials attract much attention for their abundant resource, good biocompatibility, innocuity to human bodies of their degradation products. Depending on the literature, this paper summarizes the progress in research of natural polymer micelle.

KEY WORDS: polymer micelle; natural polymer materials; drug carrier

基金项目: 广东省自然科学基金项目(8151022401000021); 广东省科技计划项目(2009B030801346); 广东药学院师资队伍建设经费资助

作者简介: 荣利, 女, 硕士生 Tel: (020)39352117 E-mail: rongli1985@163.com ***通信作者:** 胡巧红, 女, 博士, 教授 Tel: (020)39352117 E-mail: hu_qiaohong@163.com

随着药物制剂的不断发展, 药物载体的研究与开发得到迅速发展。聚合物胶束作为一类新型的药物载体, 具有增加难溶性药物的溶解度, 使药物靶向肿瘤部位等优点, 受到越来越多研究者的关注。根据形成聚合物胶束的材料来源不同, 聚合物胶束的载体材料可分为天然和合成两类。由于天然高分子材料来源丰富, 生物相容性好, 降解产物对人体无毒, 因此对其结构进行化学修饰, 赋予其新的功能基团, 是目前研究工作的热点。笔者综述了聚合物胶束的特点, 结构和类型, 天然高分子材料聚合物胶束的研究进展及其应用。

1 聚合物胶束的特点、应用及类型

聚合物胶束是指两亲性聚合物在溶液中, 由非共价键驱动力(氢键、范德华力、配位键、静电和亲疏水作用、溶剂效应、空间和疏水堆积效应等)形成具有特定结构和功能的自组装体系。聚合物胶束作为药物载体具有以下特点: ①临界胶束浓度(CMC)较低, 具有高度的热力学和动力学稳定性。即使在 CMC 以下也不易破坏, 具有很高的耐血液稀释能力。②聚合物胶束亲水的表面, 能够防止血浆中调理素的吸附, 从而躲避网状内皮系统(RES)的识别与吞噬, 易于实现长循环; 疏水的内核作为难溶性药物的储存器, 具有较高的药物负载能力。③聚合物胶束粒径小且分布窄, 不被肾排泄, 不易被网状内皮系统吞噬, 无法进入细胞间紧密连接的正常组织, 但可通过 EPR 效应穿透肿瘤部位的毛细血管壁进入肿瘤组织, 在肿瘤部位蓄积并释药, 从而达到被动靶向。④聚合物胶束包裹药物, 具有缓释功能, 使药物在体液中的浓度得到控制, 降低药物的不良反应。⑤对聚合物胶束表面进行修饰(如接入配体或抗体), 或应用温敏性材料、pH 敏感性材料制备聚合物胶束, 可达到主动靶向作用。此外, 聚合物胶束具有制备方法简单的优点。

目前报道的聚合物胶束作为载体的药物有^[1]: 抗肿瘤药物(如紫杉醇、阿霉素)、抗炎药物(如吲哚美辛)、镇静催眠药物(如氯硝西洋)、抗真菌药物(如两性霉素 B)、抗精神病药物(如氟哌啶醇)、雄性激素(如二氢睾酮)等。阿霉素聚合物胶束已进入 II 期临床研究, 紫杉醇聚合物胶束分别进入 I 期和 II 期临床研究。

根据形成聚合物胶束材料的分子结构特点, 聚合物胶束可分为嵌段聚合物胶束、接枝共聚物

胶束、聚电解质胶束等。嵌段聚合物胶束是目前应用最广泛的胶束^[2], 是由亲水链(通常为聚乙二醇或聚氧乙烯)与疏水链(通常为聚氧丙烯, 聚苯乙烯, 聚氨基酸和聚酯)构成的二嵌段(AB)或三嵌段(BAB)两亲性聚合物。接枝共聚物通常由疏水(或亲水)的骨架链与亲水(疏水)的支链构成, 可自组装形成具有核-壳结构的纳米胶束。电解质胶束是某些水溶性嵌段共聚物在水溶液中通过静电、氢键等作用聚集形成胶束。亲水性聚合物嵌段组装形成外壳, 内核由共聚物的部分嵌段通过分子间力作用形成, 聚电解质胶束对于蛋白质、核酸等的传递有很大的优势。

2 天然聚合物胶束材料

聚合物胶束材料可分为天然的和合成的, 目前国内对聚合物胶束载体材料的研究主要集中于前者。形成聚合物胶束的高分子材料, 分子链上通常具有长的不对称结构单元或支链结构, 他们是由水溶性和脂溶性两种组分, 通过嵌段、接枝或其他形式共聚反应形成两亲性共聚物。天然聚合物材料由于来源于生物, 具有生物相容性, 最终产物为多糖或氨基酸, 容易吸收且不易发生炎症反应, 同时通过酶解可以解决降解速度的问题。具有性能稳定、无毒、应用安全、价格低廉等优点, 受到越来越多的关注。常用天然聚合物胶束材料有纤维素衍生物、壳聚糖衍生物、葡聚糖衍生物、淀粉衍生物、酪蛋白等^[1]。

2.1 壳聚糖

壳聚糖是天然聚合物胶束中应用和研究最多的一类高分子材料, 它是甲壳素经脱乙酰基后精制而成, 是天然多糖中的唯一碱性多糖。由于壳聚糖分子中含有大量的氨基和羟基, 易形成分子内氢键和分子间氢键, 使其溶解性非常差, 不溶于水 and 一般有机溶剂, 只溶于稀酸, 从而制约了它的广泛应用。

利用壳聚糖上的氨基、羟基的反应活性, 可在壳聚糖上引入侧链。通常是在 2 位-NH₂ 上引入疏水基, 如长链的烷基, 酰基等(一般为 8~18 碳链); 6 位-OH 上引入亲水基, 如磺酸基、羧甲基、羟乙(丙)基等; 2 位-NH₂ 上进行羧甲基化、琥珀酰化、季胺化、聚乙二醇(PEG)化等亲水改性^[3]。改性后的壳聚糖由于形成氢键的能力降低, 在水中溶解性增加, 同时在壳聚糖上引入不同的脂肪链, 产物在有机溶剂中的溶解性将大大改善。

2.1.1 亲水性修饰 杨可伟等^[4]用 PEG 接枝壳聚糖,以甘草酸二铵(DG)为模型药物,制备了载有 DG 的聚离子复合物胶束,研究了其理化性质和体外释放机制。透射电镜显示平均粒径为 21.6 nm 左右,红外光谱图证明 DG 被包封在胶束的内核中。胶束对热不稳定,但在室温下可以稳定储存。载药胶束在不同释放介质中的释放试验表明,该胶束的释放机制为主要由离子交换诱导的溶胀和扩散。由于聚离子复合物胶束内核带正电,可包载一些带负电的药物,如核酸,多肽和蛋白质类药物。

2.1.2 两亲性改性 霍美蓉等^[5]在壳聚糖的 6 位-OH, 2 位-NH₂ 引入羧甲基,得到羧甲基壳聚糖,再与辛醛反应,得到 N-辛醛-O,N-羧甲基壳聚糖(OCC),并通过调节辛醛的投料量制得疏水烷基取代度在 37.9%~72.1%的 OCC。采用透析法制备紫杉醇 OCC 载药聚合物胶束,考察疏水烷基取代度对包封率、载药量、粒径和 zeta 电位的影响。结果发现,当疏水烷基取代度为 58.6%时,对紫杉醇的载药量高达 34.4%,包封率达 89.3%,远远高于国内外报道的最高水平。制得的 PTX-OCC 粒径在 186.4~201.1 nm,多分散系数 0.176~0.201,随着疏水基取代度的增加,粒径略有减小。PTX-OCC 载药胶束的 zeta 电位为-48.2~-50.9 mV,疏水烷基取代度对聚合物胶束的 zeta 电位几乎无影响。PTX-OCC 的体外释放行为显示,OCC 对 PTX 具有缓释作用,15 d 累计释放量为 60%~95%,且随着疏水烷基取代度的增加,药物释放速度更加缓慢。

王银松等^[6]制备了 N-胆甾醇琥珀酰基-O-羧甲基壳聚糖(CCMC),并以紫杉醇为药物模型,研究了药物的包载及释放情况。CCMC 是壳聚糖的 6 位-OH 引入羧甲基,2 位-NH₂ 通过琥珀酰基的连接引入胆甾醇疏水改性基团,因此具有两亲性的分子结构。CCMC 在水性介质中通过探头超声处理,能形成均一分散的胶束溶液,且在透射电镜下观察到规则球形状态,采用透析法制备载紫杉醇 CCMC 纳米胶束,载药量高达 34.9%。体外释放结果显示,紫杉醇 CCMC 纳米胶束在中性磷酸盐缓冲液中释放较慢,而在偏酸性或碱性溶液中,释放速度有所增加。这主要是由于 CCMC 分子中含有大量的游离-NH₂ 和-COOH,是一种新型高分子两性电解质。制得的 CCMC 纳米胶束有利于抗肿瘤药物的靶向给药,降低对正常组织、器官的

不良反应。

吴益平等^[7]以壳聚糖为原料,与正辛醛发生反应,加入硼氢化钠氢化,得到 N-辛基壳聚糖衍生物,再与环氧乙烷反应,生成 N-辛基-O, N 羟乙基壳聚糖(OGC)。将水飞蓟素(SM)的乙醇溶液加入到 OGC 的水溶液中采用透析法制得 SM-OGC 纳米胶束。透射电镜下观察胶束呈球形,大小均一。其空白胶束粒径为(190.2±3.4)nm,载药胶束粒径为(162.4±3.0)nm,SM 的包封率为(39.17±0.98)%。并以酚红为体积标识物,采用在体肠单向灌流研究了 SM 肠道吸收情况,结果发现,与 SM 混悬液相比,SM-OGC 胶束在肠道吸收显著提高。

2.1.3 疏水改性 蒋刚宝等^[8]通过脂肪酸与醋酸酐反应分别得到硬脂酸酐、棕榈酸酐、辛酸酐,在二甲基亚砷体系中,硬脂酰、棕榈酰、辛酰被接枝到壳聚糖的 2 位-NH₂ 上,得到取代度为 0.9%~29.6%的两亲性壳聚糖衍生物。结果发现,硬脂酰壳聚糖衍生物的取代度随着硬脂酸酐与壳聚糖摩尔比例的增加而增加。酰基基团的链越短,酰化壳聚糖衍生物的取代度越大。透射电镜下观察,壳聚糖衍生物胶束为球形,动态光散射技术显示胶束粒径在 140~278 nm,聚合物胶束的临界胶束浓度可以达到 $1.99 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,具有很高的耐稀释能力。由于辛酰基团的链长较短,辛酰壳聚糖的疏水性较硬脂酰、棕榈酰壳聚糖衍生物的弱,在水溶液中不易自组装形成胶束。而硬脂酰壳聚糖和取代度为 14.2%的棕榈酰壳聚糖具有合适的疏水链长度和较低的临界胶束浓度。

胡富强等^[9]将硬脂酸接枝到壳寡糖上,在 EDC 存在下,壳寡糖链上的氨基和硬脂酸的羧基反应,形成低聚壳聚糖共聚物,这种共聚物能够在水溶液中自发形成胶束。选用多柔比星作为抗肿瘤模型药物,并通过顺式乌头酸键将多柔比星化学结合到硬脂酸壳聚糖共聚物(CSO-SA)胶束上。测得 CSO-SA 胶束的 CMC 值为 $0.14 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,粒径为(32.7±0.1)nm,载有多柔比星药物的共聚物(DOX-CSO-SA)胶束,当载药量为 3%~10%时,其粒径在 30~110 nm 内。由于顺式乌头酸具有一定的 pH 敏感性,载药聚合物胶束的体外释放实验显示,药物的释放速度随着释放介质 pH 的减少而增加,这种释放行为有利于药物靶向肿瘤部位。采用人类乳腺癌细胞(MCF-7)和多重耐药性的细胞

(MCF-7/Adr)作为模型肿瘤细胞, 体外抗肿瘤活性显示, 对药物敏感型的 MCF-7 细胞, DOX-CSO-SA 与 DOX·HCl 溶液相比, 不能降低细胞毒性, 但是可以扭转 MCF-7 细胞的耐药性。利用荷人肝癌裸鼠研究 DOX-CSO-SA 的体内抗肿瘤活性, 结果显示, 与亚德里亚霉素(注射用盐酸多柔比星)相比, 在相同剂量时, 它们抑制肿瘤的速度没有差别, 但是与亚德里亚霉素的临床剂量相比, 可以提高最大耐受剂量。

2.2 葡聚糖

葡聚糖是由单糖——葡萄糖聚合而成的高聚物, 具有良好的生物相容性和可降解性。其中以 β -葡聚糖最具有生理活性, 它们大多数通过 β -1,3 结合, 能够活化巨噬细胞、嗜中性白血球等, 因此能提高白细胞素、细胞分裂素和特殊抗体的含量, 全面刺激机体的免疫系统。

葡聚糖的主链上含有大量的可反应基团, 易于改性, 已有多项报道分别以脱氧胆酸、棕榈酸、聚乙二醇、羧甲基、硫酸对葡聚糖进行改性。原续波等^[10]通过氧化葡聚糖得到葡聚糖缩醛, 然后接枝胆固醇, 由于胆固醇的疏水性和葡聚糖主链的亲水性, 使得聚合物具有两亲性, 可以自发形成胶束。葡聚糖醛基随 pH 值的变化存在着醛基-烯醇基的转变, 由于醛基和羟基的亲水性不同, 影响其自聚集行为, 制得了 pH 响应性胶束。同时氧化后的葡聚糖由于醛基的活性, 可以进行进一步的接枝改造, 如与己二酰肼酰化反应^[11]。

周嘉嘉等^[12]以葡聚糖为原料合成葡聚糖接枝聚乳酸(DEX-g-PLA)共聚物, 制备 DEX-g-PLA 纳米胶束。结果发现, DEX-g-PLA 纳米胶束呈球形, 粒径在 50~190 nm 之间, 其有效直径随聚乳酸含量的增大而增大。分别以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为亲水性模型药物, 维生素 B₂ 为疏水性模型药物, 制备载药聚合物胶束。紫外法测得 3 批不同 PLA 含量的纳米胶束对 5-Fu 的包封率为 8.8%、9.3%、10.5%, 对维生素 B₂ 的包封率为 58.7%、60.8%、61.5%。载药纳米胶束对疏水性维生素 B₂ 的缓释效果明显优于亲水性的 5-氟尿嘧啶。MTT 法显示该纳米胶束具有良好的生物相容性。

邱芬等^[13]通过葡聚糖偶联聚己内酯(PCL)和甲基聚乙二醇(mPEG)链, 得到了不同接枝率的双亲性共聚物 Dex-g-mPEG₁₀/PCL₂、Dex-g-mPEG₁₀/PCL₃、

Dex-g-mPEG₂₀/PCL₃。核磁共振图谱显示, 共聚物能够形成稳定的壳核结构的胶束, 疏水的 PCL 链形成了中心核, 亲水的 mPEG 链形成外部的壳, 葡聚糖由于接枝了 PCL 链, 其亲水性大大降低, 在胶束壳、核结构中都出现。采用荧光光谱法测得 Dex-g-mPEG₁₀/PCL₂、Dex-g-mPEG₁₀/PCL₃、Dex-g-mPEG₂₀/PCL₃ 的临界胶束浓度分别是 32, 21, 68 mg·mL⁻¹, 且临界胶束浓度和 mPEG、PCL 的取代度有关。制得的 Dex-g-mPEG₁₀/PCL₂ 胶束呈球形, 具有不同的直径, 但是稳定性较差, 因为在此胶束中, PCL 链的相对数量较低, 它们之间没有足够的相互作用形成紧密的核。Dex-g-mPEG₁₀/PCL₃ 和 Dex-g-mPEG₂₀/PCL₃ 胶束呈规则的球形, 其胶束直径分别为 120 nm 和 250 nm。这些胶束可以作为潜在的药物载体。

2.3 纤维素

纤维素是由 D-吡喃型葡萄糖基以 β -1,4 苷键连接而成的一种线型高分子, 不溶于水及一般有机溶剂。纤维素分子中每个葡萄糖残基的都含有自由羟基, 2, 3 位含有仲羟基, 6 位为伯羟基, 具有一般醇基的特点, 可以发生氧化、酯化、醚化、接枝共聚等反应, 形成纤维素衍生物。常用的水溶性纤维素衍生物有羧甲基纤维素, 羟乙基纤维素, 纤维素硫酸酯等。

刘文勇等^[14]将乙基纤维素(EC)接枝聚苯乙烯(PS), 研究了不同长度的聚苯乙烯形成的共聚物的胶束化行为。EC 易溶于丙酮, PS 不溶于丙酮, 在丙酮溶液中, 共聚物能形成以 PS 为核 EC 为表层的胶束。研究结果发现, 采用较长的 PS 链时, 利用动态光散射测得, 当聚合物浓度为 0.002~0.05 mg·mL⁻¹ 时共聚物能够形成 50~350 nm 半径的胶束, 胶束的尺寸随着共聚物浓度的增加而增加, 且聚合物都是多分子, 分子与分子之间的组装。采用稍短 PS 链时, 聚合物在低浓度(≤ 0.002 mg·mL⁻¹)时, 形成单分子胶束, 在高浓度(≥ 0.02 mg·mL⁻¹)时形成多分子胶束, 在其他选择性溶剂中, 可以形成乙基纤维素接枝聚苯乙烯的单分子和多分子胶束。在更短 PS 链时, 聚合物较难聚集形成胶束, 当浓度达到 0.05 mg·mL⁻¹ 时, 聚合物形成独特的项链状的胶束。

宋晓清等^[15]合成了具有温敏性的 HEC-b-PNIPAAm 嵌段共聚物胶束和 HEC-g-PNIPAAm

接枝共聚物胶束。这两种胶束是全亲水性嵌段(接枝)共聚物胶束,羟乙基纤维素(HEC)和聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)都是水溶性链段,在一定条件下形成的共聚物完全溶于水,当温度改变,由于聚 N-异丙基丙烯酰胺链段在水溶液中具有独特的热行为,即随着水溶液温度升高,其溶解性下降,变为非水溶性,达到临界胶束浓度时,形成具有壳核结构的胶束。HEC 在水中不发生电离,耐酸、耐碱性好,不与重金属发生沉淀,且具有良好的生物相容性。实验结果显示,温度高于嵌段共聚物的最低临界溶解温度(LCST)时的 CMC 值明显小于温度低于嵌段共聚物的 LCST 时的 CMC 值;无论温度低于 LCST 还是高于 LCST,接枝共聚物随着浓度升高到一定值,都有胶束化现象产生。

2.4 酪蛋白

牛奶中蛋白质主要是酪蛋白,含有人体必需的 8 种氨基酸,是优质氨基酸供给源,酪蛋白是一些含磷蛋白的混合物,它由 α s1、 α s2、 β 和 κ -酪蛋白组成。酪蛋白分子中有较多的脯氨酸残基,其中的 κ -酪蛋白和 α s2-酪蛋白有两个半胱氨酸残基^[16]。由于酪蛋白分子的结构特点,其可被视为由亲水性氨基酸和疏水性氨基酸所构成的嵌段型共聚物^[17],其在溶液中较易形成胶束,可用于包载水不溶性药物。目前酪蛋白胶束的研究和应用大都集中在食品牛乳,酸奶和干酪的生产中。

章宇斌等^[18]采用动态光散射技术考察了酪蛋白胶束在各种条件下的聚集行为,并测定了胶束尺寸。结果表明,在 20~70 °C 内,加热导致酪蛋白胶束解离,其平均流体学半径 Rh 值逐渐减少,在冷却过程中,酪蛋白溶液在低浓度时为热可逆体系,高浓度时为热不可逆体系。酪蛋白胶束的 Rh 随蛋白浓度及离子强度的增加呈先减小后增大的趋势,并在 2 g·L⁻¹ 和 0.1 mol·L⁻¹ 时达到最小值。当 pH=6~8 时,酪蛋白胶束的 Rh 随 PH 增加而先增后减,并在 pH=7.0 附近到达最大。随着乙醇含量(0~40%)的增加,酪蛋白胶束不断聚集,Rh 值逐渐增加。

2.5 淀粉

淀粉是由多个葡萄糖分子经羟基失水聚集而成葡萄糖苷,含有大量羟基,具有良好的亲水性。但是由于分子中的羟基以氢键状态形式存在,淀

粉并不溶于水。对淀粉进行疏水改性,可破坏分子间的氢键,提高淀粉的溶解性,还可以使淀粉具有两亲性。淀粉的疏水改性主要是通过酯化反应在淀粉分子链中引入烷基脂肪酸或烯基琥珀酸基团^[19]。疏水化改性的淀粉可以作为自组装生物高分子,用于包载水难溶性的生物活性物质。

Yu 等^[20]用疏水化改性淀粉形成胶束包载水难溶性药物姜黄素。疏水化改性淀粉(HMS)是一类食品级的两亲性材料,是通过蜡质玉米淀粉和聚辛烯基琥珀酰合成。测得 HMS 的 CAC 为 0.36%,明显高于其他表面活性剂或是两亲性聚合物胶束,原因可能是淀粉分子链上有很多亲水的多糖基团,聚辛烯基琥珀酰的取代度较小(<3%)。通过红外和荧光光度法证明,HMS 和姜黄素之间存在疏水力和氢键作用,因此姜黄素在 HMS 中的浓度高达 18.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,是其中在水中溶解度的 1 670 倍。体外抗癌活性显示,与姜黄素的 DMSO 溶液相比,HMS 包载的姜黄素具有更高的抗癌活性。

3 展望

综上所述,聚合物胶束作为药用载体具有许多优势,越来越受到药剂学工作者的重视。由于形成胶束的聚合物在分子结构上需要具有两亲性,因此,目前大多数研究还集中在对天然高分子的化学改性和胶束理化性质的基础研究上。仅有数量有限的聚合物可以作为药物载体进入临床研究,还没有正式上市的载药聚合物胶束,因此,还需要系统地研究聚合物胶束的微观结构,聚合物胶束结构与其作用机制的关系,载药聚合物胶束的药物动力学,体内分布及药效,为更多的载药胶束应用于临床奠定基础。

参考文献

- [1] ZHOU J P, HUO P F. Advances on modern pharmaceutics [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2007, 38(2): 100-101.
- [2] ALLEN C, MAYSINGER D, EISENBENGA. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery [J]. Colloids Surf B: Biointerfaces, 1999, 16(1-4): 3-27.
- [3] WU X L, ZHANG C, PING Q N. Progress on modified Chitosan applied in drug delivery system [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2009, 7(6): 458-464.
- [4] YANG K W, LI X R, YANG Z LI, et al. Diammonium glycyrrhizinate loaded methoxy PEG-grafted-chitosan polyion complex micelles preparation and in vitro characterization [J]. Chin New Drug J(中国新药杂志), 2007, 16(13): 1031-1034.
- [5] HUO M F, ZHANG Y, ZHOU J P, et al. Solubilizing and sustained-releasing abilities and safety preliminary evaluation

- for paclitaxel based On N-octyl-O,N-carboxymethyl chitosan polymericmicelles [J]. Acta Pham Sin(药学报), 2008, 43(8): 855-861.
- [6] WANG Y S, WANG Y M, LI R S, et al. Chitosan-based self-assembled nanomicelles as a novel carrier for paclitaxel [J]. Chem Res Chin Univ (高等学校化学学报), 2008, 29(5): 1066-1068.
- [7] WU Y P, HUO M F, ZHOU J P. Preparation of silymarin-loaded amphiphilic chitosan micelle and its in situ absorption in rat intestine [J]. Acta Pham Sin(药学报), 2009, 44(6): 651-657.
- [8] JIANG G B, QUAN A P, LIAO K R, et al. Preparation of polymeric micelles based on chitosan bearing a small amount of highly hydrophobic groups [J]. Carbohydrate Polymers, 2006, 66(4): 514-520.
- [9] HU F Q, LIU L N, DU Y Z, et al. Synthesis and antitumor activity of doxorubicin conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles [J]. Biomaterials, 2009, 30(36): 6955-6963.
- [10] YUAN X B, ZHANG Z H, ZHANG Y X, et al. pH-sensitivity self-assembly of cholesterol hydrophobic-modified dextran polyaldehyde [J]. J Tianjin Univ(天津大学学报), 2006, 39(11): 1385-1386.
- [11] GU M Q, YUAN X B, TIAN E J, et al. Surface multi-biofunctionalization of pla submicron particles coated with amphiphilic dextran derivatives [J]. Acta Polym Sin(高分子学报), 2006, (5): 655-657.
- [12] ZHOU J J, CHEN R F, LU H W, et al. Preparation and drug controlled-release of biodegradable amphiphilic polysaccharide nano-micelles as drug delivery systems [J]. J Sun Yat-Sen Univ: Med Sci(中山大学学报: 医学科学版), 2006, 27(6): 668-671
- [13] QIU F, FENG J, WU D Q, et al. Nanosized micelles self-assembled from amphiphilic dextran-graft-ethoxypolyethylene glycol/poly (ϵ -caprolactone) copolymers [J]. Eur Polymer J, 2009, 45(4): 1024-1031.
- [14] LIU W, LIU R, LI Y, et al. Self-assembly of ethyl cellulose-graft-polystyrene copolymers in acetone [J]. Polymer, 2009, 50(1): 211-217.
- [15] OHYA Y, CAI R, NISHIYAMA H, et al. Preparation of PEG-grafted chitosan nano-particle for peptide drug carrier [J]. STP Pharma Sci, 1999, 26(26): 655-656.
- [16] LIU Y. Research on the characteristics of casein micelle structure and function [D]. Yangzhou: Yangzhou Univ, 2007.
- [17] NARAMBUENA C F, AUSAR F S, BIANCO I D, et al. Aggregation of casein micelles by interactions with chitosan: a study by Monte Carlo Simulations [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(2): 459-463.
- [18] ZHANG Y B, QI W, SU R X, et al. Dynamic light scattering study on aggregation and molecular sizes of casein micelle under various physicochemical condition [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2007, 35(6): 809-813.
- [19] HUANG Q, LI L, LUO F X. Development of Study on Hydrophobic Modification of Starch [J]. Cereal Feed Industry (粮食与饲料工业), 2006, (4): 28-29.
- [20] YU H L, HUANG Q R. Enhanced *in vitro* anti-cancer activity of curcumin encapsulated in hydrophobically modified starch [J]. Food Chemistry, 2010, 119(2): 669-674.