脂质体修饰性材料应用研究进展

黄思成[1]，柯瑾[1]，金文彬[1]，侯安国[1,2*]（1.云南中医药大学，昆明 650500；2.云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室，昆明 650500）

摘要：脂质体作为低毒性与免疫原性的药物载体已被应用于难溶性、不稳定、毒性等药物的递送，但传统脂质体仍存在稳定性差、体内循环时间不足、主动靶向性不明显等缺陷，因此选择适宜的修饰性材料制备脂质体已成为必要手段。修饰脂质体的方法主要有：在膜材中加入表面活性剂或改性物质，在膜表面嵌插靶向配体物质，将配体与膜材偶联共同组成脂质体结构。通过总结近年来脂质体常用的修饰性材料，阐释修饰原理并分析其优势及弊端，为脂质体的研究与开发提供借鉴。

关键词：脂质体；修饰；稳定性；靶向性

中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2022)19-2567-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.19.020

引用本文：黄思成，柯瑾，金文彬，等. 脂质体修饰性材料应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(19): 2567-2572.

Progress in Application of Liposomes Modified Materials

HUANG Sicheng[1], KE Jin[1], JIN Wenbin[1], HOU Anguo[1,2*]（*1.Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2.Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Kunming 650500, China*）

ABSTRACT: As a drug carrier with low toxicity and immunogenicity, liposomes have been used in the delivery of insoluble, unstable and toxic drugs. However, traditional liposomes still have some defects, such as poor stability, insufficient circulation time *in vivo*, and unclear active targeting, therefore, it is necessary to select appropriate modified materials to prepare liposomes. The methods of modifying liposomes mainly include adding surfactants or modified substances to the membrane materials, inserting targeted ligands on the membrane surface, or coupling the ligand with the membrane materials to form the liposomes structure. This paper summarizes the commonly used modification materials of liposomes in recent years, explains the modification principle and analyzes its advantages and disadvantages, so as to provide reference for the research and development of liposomes.

KEYWORDS: liposomes; modified; stability; targeting

脂质体是药物被类脂双分子层包封成的微小囊泡。脂质体因具有一定的靶向性、缓释性、低免疫原性、提高包封药物稳定性、降低包封药物毒性等优势而成为药物研究热点。但研究发现传统脂质体仍存在稳定性不高、主动靶向性不明显、体内循环时间不足等缺陷。如何提高脂质体的体内外稳定性、包封率、主动靶向性等是亟须解决的问题，因此，通过表面修饰的方法来改善脂质体的缺陷已成为必要手段。

组成脂质体膜的主要成分是磷脂及胆固醇等。磷脂为两亲性物质，结构中含有亲水基团(磷酸基团和含氮的碱基)及疏水基团(2 个较长的烃链)。胆固醇的疏水性较亲水性强，与磷脂分子相互间隔定向排列，以调节脂质体膜的刚性，提高稳定性。修饰脂质体的方法主要有：在膜材中加入表面活性剂或改性物质，在膜表面嵌插靶向配体物质，或将配体与膜材偶联共同组成脂质体结构。本文通过总结近年来常用于修饰脂质体的材料，分析其利弊，为脂质体开发提供借鉴。

1　基于制剂学稳定性修饰

1.1　改性磷脂与带电荷磷脂

制备脂质体的磷脂主要为蛋黄卵磷脂与大豆卵磷脂，此类磷脂为天然来源的不饱和磷脂，虽然来源广泛、生产成本较低，但因存在不饱和键，易氧化及水解生成溶血磷脂而产生细胞毒性，除添加维生素 E、维生素 C、二丁基羟基甲苯等抗氧化剂外，可使用饱和度高的磷脂制备脂质体以解决该问题。磷脂的饱和度越高，脂质体膜氧化程

基金项目：云南省科技计划项目[2018FF001(-030)]；云南省高等学校重点实验室建设计划项目(2019YGZ03)

作者简介：黄思成，男，硕士生　E-mail: 1057506360@qq.com　**通信作者：**侯安国，男，硕士，教授　E-mail: 1324491101@qq.com

度越低，稳定性越好[1]，Zou 等[2]使用氢化大豆磷脂制备斑蝥素半乳糖化脂质体，包封率较高，但 Zeta 电位接近中性，存放时间一长即絮凝沉淀。

脂质体按荷电性质可以分为中性脂质体、阴离子脂质体和阳离子脂质体。表面带有电荷的脂质体更容易与巨噬细胞结合并被吞噬[3]，且仅含中性磷脂的脂质体，Zeta 电位绝对值小，稳定性较差。一般可在膜材中加入少量带电荷的脂质，如磷脂酰甘油、磷脂酸、十八胺等，使得带同种电荷的脂质体之间产生排斥，减少聚合，从而提高物理稳定性[4]。不同磷脂及其电荷数见表 1。

表 1 不同磷脂及其电荷数

Tab. 1 Different phospholipids and their charge numbers

磷脂种类	磷酸基团电荷	X 基团电荷	净电荷
磷脂酰胆碱	–	+	0
磷脂酰乙醇胺	–	+	0
磷脂酰丝氨酸	–	+,–	–1
磷脂酰甘油	–		–1
磷脂酸	–		–2
磷脂酰肌醇	–		–1

注：X 为连接在磷酸上的小分子化合物。

Note: X was a small molecule compound linked to phosphoric acid.

1.2 聚乙二醇(polyethylene glycol，PEG)

PEG 是一种高亲水性聚合物，能在脂质体表面形成一层水化膜，可阻碍脂质体表面与血浆蛋白的相互作用，从而减少被单核巨噬细胞系统快速清除，使脂质体的血液循环时间延长，由 PEG 修饰的脂质体也称为“长循环脂质体”或“隐形脂质体”。

在脂质体制备中，常将磷脂或配体与 PEG 偶联后作为膜材，常用的有二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-PEG-2000(DSPE-mPEG-2000)，常用量为摩尔百分比 3%~10%。Cheraga 等[5]制备了奥沙利铂长循环脂质体，使用原子吸收光谱测定其在大鼠体内的药动学参数，结果显示其生物利用度增加近 5 倍，半衰期显著延长。

但随着研究的深入，PEG 化脂质体(PEGylated liposomes)也存在弊端：PEG 链的空间位阻作用抑制了靶细胞对脂质体的摄取[6]；重复注射可诱发“加速血液清除”(accelerated blood clearance，ABC)现象[7]，这一系列负面影响被称为 PEG“窘境”[8]，其发生机制仍需要进一步研究探索。

1.3 聚山梨酯 80(吐温 80)

吐温 80 是一种非离子型表面活性剂，分子中含有多个亲水性聚氧乙烯基，具有较强亲水性，可吸附于脂质双层表面，亲水端聚氧乙烯基从脂质双层中伸出，覆盖于双层表面，形成有一定厚度的亲水层，增加了膜的有效厚度，防止脂质体间相互聚集融合和沉淀，从而提高了物理稳定性[9]。此外，Nageeb 等[10]研究发现经吐温 80 修饰的脂质体可通过血脑屏障并实现脑靶向。吐温 80 与卵磷脂的质量比不宜>1∶2，避免磷脂被增溶为混合胶束。

吐温 80 作为一个聚合物，其纯度波动较大，高纯度的吐温 80 应为无色透明状，而因生产工艺的限制，大多数吐温产品含有杂质或氧化、降解产物而显现黄到棕色[11]。吐温 80 用于注射剂，可能会引起溶血[12]及不良反应[13]，由此目前仅能作为肌肉注射用，而大部分脂质体剂型采用静脉注射给药，限制了其广泛应用。

1.4 泊洛沙姆

泊洛沙姆是由聚氧乙烯(polyethylene oxide，PEO)和聚氧丙烯(poly propene oxide，PPO)构成的两亲性三嵌段共聚物，分子式为 PEO_m-PPO_n-PEO_m，是一种高分子非离子表面活性剂。泊洛沙姆两端 PEO 链所形成的水化外壳能阻止血小板的聚集，延长载体在体内的循环时间，其机制与 PEG 相似[14]，泊洛沙姆中间的 PPO 嵌段具有疏水性，能够嵌插到脂质体的磷脂双层膜中，起到稳定脂质体的作用[15]。作为可静脉注射的表面活性剂，展现出比 PEG 和吐温 80 更显著的应用优势[16]。

修饰方法可将泊洛沙姆与膜材混合后制备脂质体；或待制备形成脂质体后再加入泊洛沙姆，使其吸附于脂质体表面[17]。不同修饰方法与不同嵌段组成的泊洛沙姆对脂质体性质影响较大。Li[18]系统研究了泊洛沙姆修饰脂质体，其具有高稳定性与低细胞毒性，是一种潜力巨大的新型脂质体。

1.5 甾醇、皂苷

传统的脂质体由不同比例的磷脂和胆固醇组成，其中胆固醇主要起到提高脂质体膜刚性、调节脂质体通透性与流动性的作用[19]。但通过静脉注射脂质体后，不可避免地摄入胆固醇，从而可能会造成一些安全问题，研究表明[20-21]胆固醇能够诱导补体介导的“假过敏反应”，导致肺动脉高压和其他心肺不良反应，以及高脂血症[22]等心血管疾病。

甾醇、皂苷具有与胆固醇类似的甾体结构，广泛存在于天然药物中，具有抗肿瘤、抗炎、抑菌、提高免疫力以及降低体内胆固醇等多种药效[23]。若

采用结构类似且稳定、安全有效的甾醇、皂苷替换原处方中的胆固醇[24-26]，不仅可降低胆固醇的摄入，同时作为膜材之一还可与包载药物发挥协同作用，提高原脂质体的药效。

Hong等[27]制备不含胆固醇的人参皂苷Rh2脂质体，包载抗肿瘤药物紫杉醇，与胆固醇脂质体粒径、包封率等性质接近，且具有更好的长循环作用以及协同抗胃癌疗效。Ma等[28]制备不含胆固醇的知母皂苷AIII脂质体，包载盐酸阿霉素，所得脂质体包封率高、粒径均一，且稳定性好，同时知母皂苷AIII与阿霉素存在协同抗肝癌作用。

1.6 壳聚糖

壳聚糖是一种天然多糖，具有多阳离子性质以及良好的生物相容性、生物黏附性和生物降解性[29]。带负电荷的脂质体与带正电荷的壳聚糖氨基之间的静电相互作用[30]，以及壳聚糖的氨基与脂质体的羟基之间的氢键作用，可使壳聚糖均匀吸附于双层膜表面，形成壳聚糖包覆脂质体，被广泛用于药物传递系统[31]。

壳聚糖修饰在增强脂质体稳定性方面主要有以下作用[32]：①增加脂质体 Zeta 电位，使得带同种电荷的微粒之间相互排斥而维持稳定形态；②壳聚糖包覆或插入磷脂双分子层，降低膜流动性，减少与外部环境的接触，提高脂质体抗剪切能力、抗氧化能力。Zhou等[33]制备了壳聚糖修饰的姜黄素脂质体，其在酸性(pH<5)与高温环境(80 ℃)中均具有高稳定性，有效抑制了姜黄素的降解。

2 基于细胞受体修饰

2.1 叶酸

叶酸也称维生素 B_9，参与合成真核细胞核苷酸，与叶酸受体有高度亲和性，并介导其发生胞吞。叶酸受体在正常组织和器官中呈低水平表达，而在一些肿瘤组织中呈高水平表达，且叶酸廉价易得、性质稳定、无毒及免疫原性，因此叶酸修饰在靶向给药系统中得到广泛应用[34]。

Bu 等[35]以合成的叶酸-脂质衍生物(folate-PEG_{2000}-DSPE)制备阿霉素脂质体，以增强浸润性乳腺癌细胞的药物摄取和细胞核共定位，从而达到清除肿瘤细胞的效果。Zhu等[36]使用DSPE-PEG和DSPE-PEG-FA制备叶酸修饰的三氧化二砷脂质体，具有显著肿瘤靶向性与缓释性。

2.2 转铁蛋白(transferrin，TF)

TF是传递铁离子的血清糖蛋白。肝脏是生产TF的主要来源，并且大脑也产生这种分子。TF可以通过与转铁蛋白受体(transferrin receptor，TFR)结合转运进入细胞，维持体内铁稳态。由于肿瘤细胞增殖速度较快，对铁需求量增加，细胞对TFR数量上调，TFR 借助受体介导的内吞作用并在肿瘤细胞中高水平表达的能力，使它们成为有力的靶标，实现肿瘤靶向治疗的目的[37]。

Ren[38]使用TF修饰姜黄素脂质体，结果表明修饰后更容易透过血脑屏障，具有一定的脑靶向性。Moghimipour等[39]制备了TF修饰的5-氟尿嘧啶脂质体，MTT 法显示其对正常细胞无毒性，可诱导肿瘤细胞线粒体凋亡。

2.3 半乳糖

半乳糖是一种单糖，肝细胞表面有半乳糖受体(去唾液酸糖蛋白受体)的表达，它能特异性识别末端糖基为 *D*-半乳糖或 *N*-乙酰半乳糖胺的复合物，并结合将其内吞进入肝细胞。因此将含半乳糖残基引入脂质体中，具有肝靶向作用，目前主要用于抗肝癌药物，减少药物对其他非靶向组织的不良反应[40]。

将半乳糖与类脂物偶联，作为脂质体的修饰物是其修饰的主要途径。Nie等[41]使用酶催化法将半乳糖、*N*-乙酰半乳糖胺与胆固醇偶联制备脂质体，静脉注射经半乳糖基修饰的脂质体可迅速从血液中清除而在肝脏中富集，其机制为半乳糖受体介导的肝实质细胞主动内吞所导致。

2.4 唾液酸(sialic acid，SA)

肿瘤微环境中存在着数量众多的巨噬细胞，约占实体瘤质量半数以上，称为肿瘤相关巨噬细胞(tumer associated macrophages，TAM)。TAM参与了肿瘤的发生、增殖、侵袭和转移等多个过程，数量与肿瘤不良预后呈正相关[42]。TAM表面广泛存在唾液酸受体，可与唾液酸特异性结合[43]，故将SA修饰于纳米载体表面可实现TAM靶向。

Li 等[44]以唾液酸偶联胆固醇的共轭物制备多柔比星脂质体，有效地提高了免疫检查点阻断的肿瘤靶向性。Song 等[45]研究了不同链长 SA 的毒性与药效学试验，并合成了SA-十八胺偶联物，与脂质体结合牢固，靶向性与安全性好。

2.5 透明质酸

透明质酸是一种带负电荷的线性多糖，是细胞外基质与胞间质的重要构成部分，其保证了细胞外基质结构，具有良好的生物相容性、可降解性与可修饰性[46]。其受体主要为糖蛋白CD44以及跨膜蛋白、透明质酸胞吞受体等，透明质酸受体在多种肿

瘤细胞中高度表达，因此常被作为癌症治疗药物靶点[47]。此外利用透明质酸的负电性可降低阳离子脂质体的细胞毒性[48]。Liu 等[49]制备透明质酸修饰的喜树碱脂质体，Zeta 电位为(–52.36±1.91)mV，稳定性较高，并具有显著肿瘤靶向性。

3 基于理化环境敏感修饰

3.1 pH 敏感

正常组织与血液的 pH 值在 7.0~7.4，而肿瘤细胞有很高的糖酵解速率，糖酵解使葡萄糖转化为乳酸，从而导致肿瘤细胞的 pH 低于正常组织呈现酸性[50]。在 37 ℃实体瘤内，细胞外的 pH(6.5)明显低于血液中的 pH(7.4)，且溶酶体囊泡内的 pH 明显低于细胞溶质的 pH，利用 pH 的差异，此类脂质体可将药物选择性地在靶部位释放药物[51]。

在普通脂质体的双层膜中加入一定量的二油酰磷脂酰乙醇胺或可质子化脂材胆固醇半琥珀酸酯可赋予脂质体 pH 敏感性[52]，在酸性环境(pH 4.5~6.5)条件下，脂质体膜从紧密的双层结构变为疏松的六角相结构，从而释放药物[53]。

3.2 热敏

热敏脂质体利用磷脂具有相变温度这一特性实现定向释放，其膜中有对温度敏感的磷脂。在正常体温下，热敏性脂质体膜呈致密排列的胶晶态，包封药物难以透过脂质体膜扩散出来，当随血液循环经过被加热的靶器官或肿瘤组织时，局部高温使磷脂分子运动加快，脂质体膜的结构发生变化，原来排列整齐致密的胶晶态磷脂双分子层变成混乱疏松的液晶态，导致包封药物的释放[54]。

热敏性脂质体材料一般使用二棕榈酰磷脂酰胆碱(T_m=41 ℃)[55]、二棕榈酰磷脂酰甘油(T_m=41 ℃)或不同相变温度的复合磷脂[56]。合成磷脂纯度高，受热时分子运动规律相近，有比较固定的相变温度。但合成磷脂制备工艺复杂，成本高，限制了热敏脂质体的广泛应用。

3.3 光敏

光动力疗法(photodynamic therapy，PDT)是在局部组织或全身给予光敏剂，以特定波长的光源照射，促使光敏剂反应产生活性氧(reactive oxygen species，ROS)，ROS 通过氧化损伤作用破坏靶细胞的结构和功能，引起靶细胞的凋亡和坏死[57]的非侵入性疗法，常用的光敏剂为二氢卟吩 e6。但大多数光敏剂的半衰期短、组织渗透性与肿瘤靶向性较差[58]，将光敏剂包载于脂质体中，不仅可以改善光敏剂的生物利用度，还可共载化疗药物实现协同抗肿瘤作用。

Peng 等[59]设计了共载光敏剂二氢卟吩 e6 与化疗药物阿霉素的双效长循环脂质体，在不同时间点对荷瘤小鼠肿瘤部位照射特定光源，结果显示消除了>90%的肿瘤，具有显著的存活率与安全性。目前 Visudyne(注射用维替泊芬脂质体)是 FDA 唯一批准应用光触发释放的脂质体。

3.4 磁敏

磁性脂质体是将药物与磁性物质共同包载于磷脂双分子层中，可以在外磁场引导下(磁力大于毛细血管的线性血流速度)，截留于磁场区域内的靶组织释放药物。载药磁性脂质体的粒径需要足够小，才有高的选择吸附能力，并在细胞水平上产生治疗作用，所用材料需要有良好的生物相容性、生物降解性、且代谢产物无毒，一定时间内能排出体外。常用的磁性材料为三氧化二铁(γ-Fe_2O_3)、四氧化三铁(Fe_3O_4)等[60]。

Vlasova 等[61]研究了不同脂质材料制备的磁性氧化铁脂质体，并进行表征，证明磁性脂质体的释药取决于膜材组成、温度及磁场强度。Zhu 等[62]以油酸改性的 Fe_3O_4 磁性纳米粒子制备的羟基喜树碱磁性脂质体，显著提高了药物血药浓度、生物利用度及其在体内循环时间。

4 展望

脂质体属于热力学不稳定体系，脂质体混悬液在存放期间易发生聚集、融合以及药物渗漏，因其囊泡结构、多分布系数、相变温度、表面电位的变化均会影响脂质体的物理稳定性；同时磷脂与胆固醇化学性质不稳定，易氧化与水解，表面修饰材料是解决脂质体稳定性的必要手段。除使用单一的修饰材料外，目前脂质体研究中使用复合修饰材料也成为热点方向，例如将 PEG 与叶酸等配体物质偶联使用，可同时赋予脂质体长循环作用与靶向作用。

传统脂质体常难以富集于肝脾以外的器官，然而通过表面修饰手段，可用于其他脏器系统疾病的治疗，扩大了脂质体的应用范围。例如经壳聚糖修饰的脂质体可将药物递送至肺部，或使用醇类、表面活性剂等制备的醇质体、柔质体可应用于经皮给药系统。随着癌症等疾病的相关靶点及物质不断被发现，作为具有可修饰性强的微粒给药系统，脂质体具有巨大的发展前景。

REFERENCES

[1] ZHANG B. Effect of membranes with different phospholipids on the stability of liposomes[D]. Zhengzhou: Henan University of Technoligy, 2016.

[2] ZOU M S, ZHONG S Y, ZHOU L L, et al. Preparation process of galactosylated liposome of modified cantharidin[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(12): 2809-2816.

[3] YANG Y F, XIE X Y, YANG Y, et al. A review on the influences of size and surface charge of liposome on its targeted drug delivery *in vivo*[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2013, 48(11): 1644-1650.

[4] YUAN S, SUN H M, DING L X. Progress of physical and chemical stability of liposomes[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2011, 25(4): 384-388.

[5] CHERAGA N, OUAHAB A, SHEN Y, et al. Characterization and pharmacokinetic evaluation of oxaliplatin long-circulating liposomes[J]. Biomed Res Int, 2021(2021): 5949804.

[6] MISHRA S, WEBSTER P, DAVIS M E. PEGylation significantly affects cellular uptake and intracellular trafficking of non-viral gene delivery particles[J]. Eur J Cell Biol, 2004, 83(3): 97-111.

[7] ISHIDA T, MAEDA R, ICHIHARA M, et al. Accelerated clearance of PEGylated liposomes in rats after repeated injections[J]. J Control Release, 2003, 88(1): 35-42.

[8] ZHANG D, XU H, HU M N, et al. “PEG dilemma” for liposomes and its solving approaches[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2015, 50(3): 252-260.

[9] XIA S Q, XU S Y. Ferrous sulfate liposomes: Preparation, stability and application in fluid milk[J]. Food Res Int, 2005, 38(3): 289-296.

[10] NAGEEB EL-HELALY S, ABD ELBARY A, KASSEM M A, et al. Electrosteric stealth Rivastigmine loaded liposomes for brain targeting: Preparation, characterization, *ex vivo*, bio-distribution and *in vivo* pharmacokinetic studies[J]. Drug Deliv, 2017, 24(1): 692-700.

[11] SCHRÖTER A, KOULOV A V, HUWYLER J, et al. 4-hydroxynonenal is an oxidative degradation product of polysorbate 80[J]. J Pharm Sci, 2021, 110(6): 2524-2530.

[12] HE Y X, DING X S. Study on the hemolysis of tween 80 *in vitro*[J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2014, 18(3): 444-446.

[13] LI Z H, WANG H L, LIU Y T, et al. Study on mechanisms of anaphylactoid reaction induced by Tween 80[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(23): 2664-2669.

[14] LIANG X M, MAO G Z, NG K Y S. Effect of chain lengths of PEO-PPO-PEO on small unilamellar liposome morphology and stability: An AFM investigation[J]. J Colloid Interface Sci, 2005, 285(1): 360-372.

[15] WU G H, LEE K Y C. Interaction of poloxamers with liposomes: An isothermal titration calorimetry study[J]. J Phys Chem B, 2009, 113(47): 15522-15531.

[16] ZHANG W L, WANG G J, SEE E, et al. Post-insertion of poloxamer 188 strengthened liposomal membrane and reduced drug irritancy and *in vivo* precipitation, superior to PEGylation[J]. J Control Release, 2015(203): 161-169.

[17] LI X Y, CHEN D, LE C Y, et al. Novel mucus-penetrating liposomes as a potential oral drug delivery system: Preparation, *in vitro* characterization, and enhanced cellular uptake[J]. Int J Nanomedicine, 2011(6): 3151-3162.

[18] LI Z L. The effect of pluronic modification on the structural characteristics, stability and cytotoxicity of liposomes[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.

[19] SADEGHI N, DECKERS R, OZBAKIR B, et al. Influence of cholesterol inclusion on the doxorubicin release characteristics of lysolipid-based thermosensitive liposomes[J]. Int J Pharm, 2018, 548(2): 778-782.

[20] SZEBENI J, BARANYI L, SAVAY S, et al. Liposome-induced pulmonary hypertension: Properties and mechanism of a complement-mediated pseudoallergic reaction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279(3): H1319-H1328.

[21] MOEIN MOGHIMI S, HAMAD I, BÜNGER R, et al. Activation of the human complement system by cholesterol-rich and PEGylated liposomes-modulation of cholesterol-rich liposome-mediated complement activation by elevated serum LDL and HDL levels[J]. J Liposome Res, 2006, 16(3): 167-174.

[22] TAGUCHI K, NAGAO S R, YAMASAKI K, et al. Biological responsiveness and metabolic performance of liposome-encapsulated hemoglobin (hemoglobin-vesicles) in apolipoprotein E-deficient mice after massive intravenous injection[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(10): 1606-1616.

[23] LIAO Y Y, LI Z X, ZHOU Q, et al. Saponin surfactants used in drug delivery systems: A new application for natural medicine components[J]. Int J Pharm, 2021(603): 120709.

[24] JOVANOVIĆ A A, BALANČ B D, OTA A, et al. Comparative effects of cholesterol and β-sitosterol on the liposome membrane characteristics[J]. Eur J Lipid Sci Technol, 2018, 120(9): 1800039.

[25] SRIHERA N, LI Y, ZHANG T T, et al. Preparation and characterization of astaxanthin-loaded liposomes stabilized by sea cucumber sulfated sterols instead of cholesterol[J]. J Oleo Sci, 2022, 71(3): 401-410.

[26] CHEN L X, DING Y, SHEN Z W, et al. Research progress on role of cholesterol in liposomes and replacement with sterols and saponins[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(24): 6396-6404.

[27] HONG C, LIANG J M, XIA J X, et al. One stone four birds: A novel liposomal delivery system multi-functionalized with ginsenoside Rh2 for tumor targeting therapy[J]. Nanomicro Lett, 2020, 12(1): 129.

[28] MA N H, LU L, DING Y, et al. Preparation of doxorubicin hydrochloride and timosaponin AⅢ co-loaded liposomes and determination of encapsulation efficiency[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(1): 69-75.

[29] YAROSLAVOV A A, EFIMOVA A A, KRASNIKOV E A, et al. Chitosan-based multi-liposomal complexes: Synthesis, biodegradability and cytotoxicity[J]. Int J Biol Macromol, 2021(177): 455-462.

[30] EFIMOVA A A, POPOV A S, KRIVTSOV G G. Anionic liposomes in contact with cationic chitosan particles[J]. Russ J Gen Chem, 2020, 90(11): 2156-2162.

[31] KUMAR S, DUTTA J, DUTTA P K, et al. A systematic study on chitosan-liposome based systems for biomedical applications[J]. Int J Biol Macromol, 2020(160): 470-481.

[32] CHEN Y, WANG K, ZHANG L L. Research progress of liposomes coated with chitosan for drug delivery[J]. Chin J

Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(10): 1251-1256.
[33] ZHOU W, CHENG C, MA L, et al. The formation of chitosan-coated rhamnolipid liposomes containing curcumin: Stability and *in vitro* digestion[J]. Molecules, 2021, 26(3): 560.
[34] KUMAR P, HUO P P, LIU B. Formulation strategies for folate-targeted liposomes and their biomedical applications[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(8): 381.
[35] BU Y Z, MU L M, LIU L, et al. Construction of folate-conjugated epirubicin liposomes for enhancing the cellular uptake and the co-localization with nuclei of invasive breast cancer cells[J]. J Chin Pharm Sci, 2018, 27(4): 229-240.
[36] ZHU J J, CHEN X J, YAO W D, et al. Fabrication of A folic acid-modified arsenic trioxide prodrug liposome and assessment of its anti-hepatocellular carcinoma activity[J]. Digit Chin Med, 2020, 3(4): 260-274.
[37] WANG X. Study on cellular penetrating peptide and transferrin co-modified liposomes delivery doxorubicin system for anti-glioma[D]. Changchun: Jilin University, 2019.
[38] REN J. Preparation of transferrin modified curcumin liposomes and the study of neuroprotective effect[D]. Shijiazhuang: Hebei University of Science and Technology, 2019.
[39] MOGHIMIPOUR E, REZAEI M, RAMEZANI Z, et al. Transferrin targeted liposomal 5-fluorouracil induced apoptosis via mitochondria signaling pathway in cancer cells[J]. Life Sci, 2018(194): 104-110.
[40] ZHANG Y X, ZHANG X F, ZENG C X, et al. Targeted delivery of atorvastatin via asialoglycoprotein receptor (ASGPR)[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(11): 2187-2191.
[41] NIE H, QIU B, YANG Q X, et al. Effect of gal/GalNAc regioisomerism in galactosylated liposomes on asialoglycoprotein receptor-mediated hepatocyte-selective targeting *in vivo*[J]. J Liposome Res, 2021, 31(1): 79-89.
[42] LI T, SONG Y Z, LIU M Q, et al. Investigation on anti-tumor efficacy of sialic acid-modified doxorubicin liposomes[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2019, 36(9): 755-759.
[43] MOEINI P, NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P. Tumor-associated macrophages: Combination of therapies, the approach to improve cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7239.
[44] LI C, QIU Q J, GAO X, et al. Sialic acid conjugate-modified liposomal platform modulates immunosuppressive tumor microenvironment in multiple ways for improved immune checkpoint blockade therapy[J]. J Control Release, 2021(337): 393-406.
[45] SONG Y Z, HUANG Z J, LUO X, et al. Pharmacodynamics of liposomes modified with different chain length of sialic acid derivatives[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2016, 51(2): 316-324.
[46] ZHAO Y X, ZHANG S P, ZHANG F, et al. Inhibition effect of hyaluronic acid targeting modified matrine liposome on murine H22 hepatocarcinoma[J]. China Pharm(中国药业), 2018, 27(16): 5-7.
[47] LEE S Y, KANG M S, JEONG W Y, et al. Hyaluronic acid-based theranostic nanomedicines for targeted cancer therapy[J]. Cancers, 2020, 12(4): 940.
[48] QIAN Y P, LIANG X, YANG J Y, et al. Hyaluronan reduces cationic liposome-induced toxicity and enhances the antitumor effect of targeted gene delivery in mice[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(38): 32006-32016.
[49] LIU D, ZHANG Q, WANG J, et al. Inhibition of growth and metastasis of breast cancer by targeted delivery of 17-hydroxy-jolkinolide B via hyaluronic acid-coated liposomes[J]. Carbohydr Polym, 2021(257): 117572.
[50] GONG C, LIAN M M, ZHANG D P, et al. Advances in pH-sensitive liposomes with acid-labile chemical bonds in tumor therapy[J]. Chin Med Biotechnol(中国医药生物技术), 2019, 14(2): 164-170.
[51] KARVE S, BANDEKAR A, ALI M R, et al. The pH-dependent association with cancer cells of tunable functionalized lipid vesicles with encapsulated doxorubicin for high cell-kill selectivity[J]. Biomaterials, 2010, 31(15): 4409-4416.
[52] MONTEIRO L O F, MALACHIAS Â, POUND-LANA G, et al. Paclitaxel-loaded pH-sensitive liposome: New insights on structural and physicochemical characterization[J]. Langmuir, 2018, 34(20): 5728-5737.
[53] PALIWAL S R, PALIWAL R, VYAS S P. A review of mechanistic insight and application of pH-sensitive liposomes in drug delivery[J]. Drug Deliv, 2015, 22(3): 231-242.
[54] ABRI AGHDAM M, BAGHERI R, MOSAFER J, et al. Recent advances on thermosensitive and pH-sensitive liposomes employed in controlled release[J]. J Control Release, 2019(315): 1-22.
[55] BI H S, XUE J X, JIANG H, et al. Current developments in drug delivery with thermosensitive liposomes[J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14(4): 365-379.
[56] WU Y, CHEN J, FANG Y, et al. *In vitro* transdermal permeation and penetration properties for transfersomes of brucine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(16): 3009-3015.
[57] ZHANG Q Y, LI L B. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment[J]. J BUON, 2018, 23(3): 561-567.
[58] CHENG X M, GAO J, DING Y, et al. Multi-functional liposome: A powerful theranostic nano-platform enhancing photodynamic therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(16): e2100876.
[59] PENG P C, HONG R L, TSAI T, et al. Co-encapsulation of chlorin e6 and chemotherapeutic drugs in a PEGylated liposome enhance the efficacy of tumor treatment: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(11): 617.
[60] MA L X, YU L. Research progress of magnetic drug carriers in antitumor[J]. J Pharm Res(药学研究), 2019, 38(4): 225-228.
[61] VLASOVA K Y, PIROYAN A, LE-DEYGEN I M, et al. Magnetic liposome design for drug release systems responsive to super-low frequency alternating current magnetic field (AC MF)[J]. J Colloid Interface Sci, 2019(552): 689-700.
[62] ZHU H M, XIE Y, XIE B, et al. Pharmacokinetics of hydroxycamptothecin magentolipsomes in rats based on microdialysis sampling technique[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(18): 64-70.

收稿日期：2022-01-17
(本文责编：陈怡心)