

姜黄素纳米递药系统的构建及性能表征

刘肖莹, 杨婷惠, 尚广亮, 李明慧, 唐淑坤, 扈丹丹*

哈尔滨医科大学大庆校区药学院, 黑龙江 大庆 163319

摘要:目的 构建姜黄素纳米递药系统(H-PtNP-Cur),旨在解决姜黄素水溶性差、生物利用度低的难题,使其发挥更好的抗肿瘤作用。方法 通过粒度电位分析仪和透射电子显微镜考察载体的粒度、电位和形态;稳定性实验考察了载体的稳定性;紫外可见分光光度法验证姜黄素对铂颗粒的吸附;透析法分析载药量及释放率;流式细胞仪分析 HepG2 细胞对纳米载体的摄取;MTT 法考察纳米载体对 HepG2 细胞的毒性;细胞成像实验考察纳米载体对 HepG2 细胞的抑制情况。结果 成功合成了 H-PtNP-Cur 载体,其形态规整、大小均匀,测得粒径为 (146.2 ± 1.5) nm,电位 (-10.5 ± 0.6) mV,载药量为 (12.4 ± 2.7) %,包封率为 (81.4 ± 1.3) %,制备的载体稳定性较好,体外释放表明该载体可以控制姜黄素缓慢释放;细胞摄取结果表明纳米载体的构建有利于 HepG2 细胞的摄取;MTT 实验说明纳米载体能够抑制 HepG2 细胞的生长;细胞成像实验证明 H-PtNP-Cur 对 HepG2 细胞的抑制率是最高的。结论 H-PtNP-Cur 纳米递药系统可以有效抑制 HepG2 细胞生长,为肝癌的治疗提供新的思路。

关键词: 姜黄素;铂;肝癌;HepG2 细胞;纳米递药系统

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)16-3802-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.16.010

Preparation and performance characterization of curcumin nanoparticles

LIU Xiao-ying, YANG Ting-hui, SHANG Guang-liang, LI Ming-hui, TANG Shu-kun, HU Dan-dan

Department of Pharmaceutics, Daqing Campus, Harbin Medical University, Daqing 163319, China

Abstract: Objective To construct drug delivery system loaded with curcumin (H-PtNP-Cur) to solve weak solubility and low bioavailability of curcumin, achieving more effectively anti-tumor responses. **Methods** The particle size, Zeta potential, and morphology of the nanocarrier were investigated by Zetasizer (Nano ZS 90, Malvern) and transmission electron microscopy (TEM). The stability of the nanocarrier was investigated by stability experiments. UV-visible spectrophotometry was used to verify the adsorption of curcumin (Cur) on the Pt nanoparticles. The drug loading amount and release rate were analyzed by dialysis method using HPLC. The uptake of nanocarriers by HepG2 cells was analyzed by flow cytometry. The toxicity of nanocarriers to HepG2 cells was investigated by MTT assay. The inhibitory effect of nanocarriers on HepG2 cells was studied by cell imaging. **Results** The H-PtNP-Cur carrier was successfully prepared. The morphology of particles was regular and uniform. The particle size, Zeta potential, the drug loading amount, and entrapment efficiency were (146.2 ± 1.5) nm, (-10.5 ± 0.6) mV, $(12.4 \pm 2.7)\%$, and $(81.4 \pm 1.3)\%$, respectively. The prepared nanocarrier had good stability. The *in vitro* release results showed that the carrier could sustain the slow release of curcumin. The results of cellular uptake indicated that the nanocarriers promoted the uptake of HepG2 cells. The MTT assay indicated that the nanocarriers could significantly inhibit the growth of HepG2 cells than free curcumin. The cell imaging experiments showed that the inhibition rate of H-PtNP-Cur on HepG2 cells was the highest. **Conclusion** The H-PtNP-Cur has obvious inhibiting effects on the growth of HepG2 cells, which provides a new way for the treatment of liver cancer.

Key words: curcumin; Pt; liver cancer; HepG2 cell; nanoparticles drug delivery system

肝癌是全球常见的恶性疾病之一,具有生长速度快、转移范围广和复发率高等特点,严重危害人

类的健康及生命^[1-3]。从治疗手段分析,肝癌患者偏向于手术治疗,而手术治疗存在一定的风险和不足。

收稿日期: 2019-07-01

基金项目: 国家自然科学基金项目: 糖/抗体/肽靶向纳米载体的表面(层)物质基础对缺血心肌 miR-1/MMP9/Glut1 摄取调控机制(81671814); 黑龙江省自然科学基金项目: 抗体介导靶向缺血心肌的给药系统研究(QC2015130)

作者简介: 刘肖莹(1990—),女,助教,研究方向为纳米粒子的研究。Tel: 13349504989 E-mail: 394574344@qq.com

*通信作者 扈丹丹(1993—),女,助教,研究方向为纳米粒子的研究。Tel: 15765959525 E-mail: 1023779126@qq.com

药物治疗是比较好的措施, 中药治疗肝癌已有悠久的历史, 能够改善症状, 提高机体的抵抗力。因此, 寻找有效的中成药治疗肝癌具有一定的前景^[4-6]。

姜黄又名片姜黄, 具有破血行气、通经止痛的功效, 其主要成分是姜黄素 (curcumin, Cur)。研究发现 Cur 还可以抑制肿瘤细胞生长、增殖和转移等, 对机体的免疫功能具有一定的调节作用^[7-9]。此外, Cur 具有光敏性, 稳定性差, 但 Cur 不溶于水和乙醚, 加热时溶于乙醇, 且在体内易被代谢^[10-11], 因此不能血管内注射给药。而口服 Cur 时, 绝大部分从粪便排出, 胃肠道吸收差, 吸收的大部分经肠黏膜及肝脏时被代谢而清除, 导致生物利用度低, 因而应用受限^[12-16]。因此, 如何选用适当的载体材料, 借助载体与药物的相互作用, 有效提高 Cur 的溶解性和稳定性成为关键问题。

纳米粒子作为药物载体已经表现出明显的优势, 纳米递药系统包括纳米粒^[17]、脂质体^[18]和聚合物胶束等。它们的优点有增加药物稳定性, 缓解药物降解; 提高药物的溶解度; 通过被动和主动靶向, 改善药动学模式等^[19-21]。在贵金属簇中, 铂 (Pt) 对肿瘤有抑制作用, 据文献报道, 在十六烷基胺 (HDA) 的条件下, 可以合成 Pt 纳米晶体^[22]。因此, 本研究将铂与有机材料结合, 合成新型铂-十六烷基胺纳米复合物材料 (H-PtNP), 将其作为纳米药物载体, 负载抗肿瘤有效成分 Cur, 形成载 Cur 纳米递药系统 (H-PtNP-Cur)。

1 仪器与材料

CL-200 型恒温加热磁力搅拌器, 郑州长城科工贸有限公司; KQ-400KDE 台式超声波清洗器, 巩义市英峪域华仪器厂; Zano-ZS90 粒度电位分析仪, Malvern 公司; CJJ-931A 磁力搅拌器, 德国 IKA 集团; HT7700 透射电镜, 日本日立公司; UV-1780 紫外可见分光光度计, 岛津仪器 (苏州) 有限公司; Becton Dickinson FACS Aria I 流式细胞仪, 美国 Millipore 公司; Cyation5 细胞成像微孔板检测仪, 美国 BioTek 仪器有限公司。

无水乙醇, 北京海德生物科技有限公司; 氯铂酸, Sigma 公司; 十六烷基胺, 上海梯希爱化成工业发展有限公司; 硼氢化钠, 天津市大茂化学试剂厂; Cur, 上海士锋生物科技有限公司; 溴化四氮唑蓝 (MTT), 美国 Amersco 公司。

人源肝癌细胞系 HepG2 细胞, 中国科学院上海细胞生物学研究所。

2 方法与结果

2.1 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 的制备

2.1.1 H-PtNP 的制备 取 2 mL 十六烷基胺醇溶液, 加入 150 μ L 0.1 mol/L 氯铂酸水溶液, 室温静置 24 h, 加入 20 mL 三蒸水, 超声 30 s, 加入 150 μ L 硼氢化钠水溶液 (0.1 mol/L), 通过还原反应生成灰褐色混合溶液。在 4 $^{\circ}$ C 条件下避光静置 1 周, 弃沉淀, 取上部澄清溶液, 即得 H-PtNP, 置 0~4 $^{\circ}$ C 冰箱避光备用^[23]。

2.1.2 H-PtNP-Cur 的制备 取 H-PtNP 溶液 5 mL, 加入 2 mL Cur 乙醇溶液 (1 mg/mL), 室温避光 24 h, 弃去底部少许沉淀, 留取上层溶液部分, 避光透析 2 h, 即得 H-PtNP-Cur, 置 0~4 $^{\circ}$ C 冰箱避光备用^[24]。

2.2 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 的表征

2.2.1 粒径、Zeta 电位的考察 取适量的 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 溶于超纯水中, 通过粒度电位分析仪测定粒径、电位分布。载 Cur 后, H-PtNP-Cur 的粒径有所增加, 电位由正电荷转为负电荷, 见表 1。

2.2.2 形态观察 取适量的 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 溶于超纯水中, 通过 TEM 观察其形态^[25]。如图 1 所示, H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 均为球形、形态规整、大小均匀。H-PtNP-Cur 较 H-PtNP 形态规整, 且外层有一圈 Cur 吸附。

2.2.3 稳定性考察 取适量 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 于西林瓶中, 分别在 4 $^{\circ}$ C 条件下放置 15 d。分别在 0、1、3、7、10、12、15 d 时取适量 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 测定粒径和电位分布。从图 2 所示, 0~

表 1 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 的平均粒径和 Zeta 电位 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Particle size and Zeta potential of H-PtNP and H-PtNP-Cur ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	平均粒径/nm	Zeta 电位/mV
H-PtNP	137.8 $\pm$ 8.1	21.4 $\pm$ 1.7
H-PtNP-Cur	146.2 $\pm$ 1.5	-10.5 $\pm$ 0.6

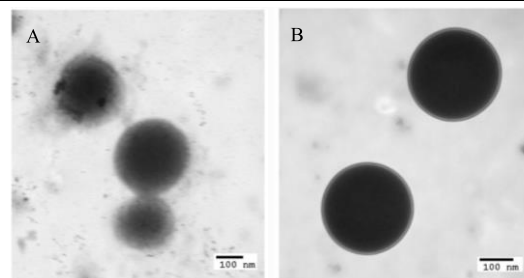


图 1 H-PtNP (A) 和 H-PtNP-Cur (B) 的 TEM 图

Fig. 1 TEM images of H-PtNP (A) and H-PtNP-Cur (B)

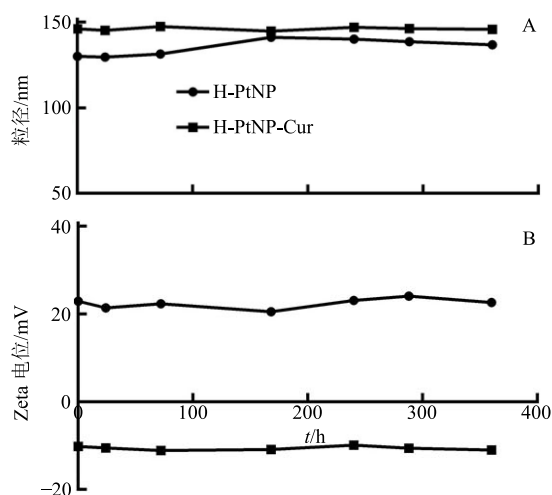


图 2 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 在 0、1、3、7、10、12、15 d 时的粒径 (A) 和 Zeta 电位 (B)

Fig. 2 Size (A) and Zeta potential (B) of H-PtNP and H-PtNP-Cur at 0, 1, 3, 7, 10, 12, and 15 d

15 d 的储存时间段内, H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 的粒径和电位均无较大变化, 说明具有较好的稳定性。

2.3 Cur 的吸附表征

利用紫外可见分光光度法对 Cur、H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 进行光谱扫描。将各组待测溶液置于玻璃比色皿中, 待其分散均匀后, 扫描 300~700 nm 的紫外吸收光谱, 观察吸收峰变化。如图 3 所示, 在 425 nm 处 Cur 有吸收峰, H-PtNP 没有吸收峰, H-PtNP-Cur 有吸收峰。说明 Cur 已成功吸附在 H-PtNP-Cur 上。

2.4 H-PtNP-Cur 载药量以及释放率的测定

2.4.1 H-PtNP-Cur 载药量的测定 采用透析法测定 H-PtNP-Cur 的载药量。利用 LC-15 HPLC 荧光检测器对 Cur 进行测定, 绘制 Cur 对照品溶液的标准曲线^[26]。

取 H-PtNP-Cur 溶液 500 μ L 于透析袋中 (截留相对分子质量 3 000), 并将透析袋置于 10 mL 乙醇

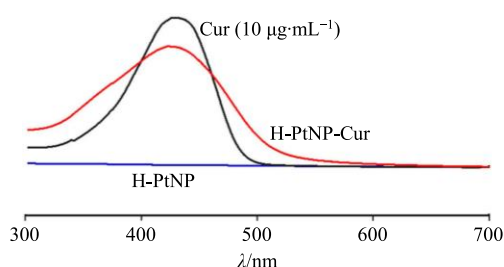


图 3 Cur、H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 的紫外吸收光谱

Fig. 3 Ultraviolet absorption spectrogram of Cur, H-PtNP, and H-PtNP-Cur

水 (无水乙醇-水的比例为 1:1) 中, 利用透析膜内外高渗透压及 Cur 在乙醇中高溶解性, 使 H-PtNP-Cur 负载的 Cur 逐渐脱离下来。在不同时间点收集全部透析液, 并且补充 10 mL 新鲜透析液于管中, 继续透析。通过 HPLC 检测, 累积各时间点的 Cur 质量浓度。在 7~8 h 时, 透析液中 Cur 质量浓度不再增加, 说明此时 Cur 已经全部释放, 而透析 8 h 的 Cur 累积溶解浓度即可视为 H-PtNP-Cur 的总载药浓度, 通过计算得 Cur 的载药量为 $(12.4 \pm 2.7) \%$, 包封率为 $(81.4 \pm 1.3) \%$ 。

$$\text{载药量} = W_o / W_m$$

$$\text{包封率} = W_o / W_n$$

W_o 表示实测 Cur 含量, W_m 表示载药纳米载体的总质量, W_n 表示 Cur 的投料量

2.4.2 H-PtNP-Cur 释放率的测定 利用高效液相色谱荧光检测器对 Cur 进行测定。采用岛津 C₁₈ 柱 ODS-2, 柱温为室温。HPLC 测定条件: 进样量 20 μ L, 流动相 A 为甲醇, 体积流量为 0.3 mL/min, 流动相 B 为冰乙酸, 体积流量为 0.7 mL/min, 等度洗脱, 7 min 左右出峰, 绘制 Cur 标准曲线^[27-30]。

通过在 PBS (pH 7.4) 和 PBS (pH 5.0) 中加 1% 的十二烷基硫酸钠 (SDS) 以增加 Cur 在 PBS 中的溶解度, 并以此作为释放介质。将 500 μ L 的 H-PtNP-Cur 溶液加入透析袋 (截留相对分子质量 3 000), 同时把 500 μ L Cur 的 DMSO 溶液 (1 mg/mL) 也放入放入透析袋中作为对照。然后将其置于 15 mL 离心管中, 释放介质为 10 mL, 将离心管置于振荡培养箱, 设置 37 $^{\circ}$ C 恒温, 100 r/min 避光振摇, 分别在不同时间点 (2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312、336、360 h) 收集全部释放介质, 并且补充 10 mL 新鲜释放介质, 继续释放。取部分收集的介质溶液, 通过 HPLC 测定其 Cur 质量浓度变化, 计算 Cur 的累积释放率 (Q)。

$$Q = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_Q) / m$$

m 为透析袋内 Cur 的量, C_n 为第 n 个时间点释放介质的药物浓度, V 为释放介质的体积, V_Q 为取样体积, C_i 为第 i 个时间点释放介质的药物浓度

如图 4 所示, 在 PBS (pH 7.4) 中, Cur 先是快速释放, 然后缓速释放, 最后到达平衡。48 h 内释放率达 70.21%, 1 周后 Cur 累积释放约 94.14%。在 PBS (pH 5.0) 中 1 周后 Cur 累积释放也能达到

93.28%。而游离的 Cur 组,在 8 h 时无论是 PBS pH 5.0 或 pH 7.4 累积释放率都达到 92.27%。此释放结果表明, H-PtNP-Cur 纳米颗粒能够负载 Cur, 并且能够使 Cur 持续的释放, 这利于延长 Cur 的循环时间, 增强 Cur 的生物利用度, 提高其治疗效果。

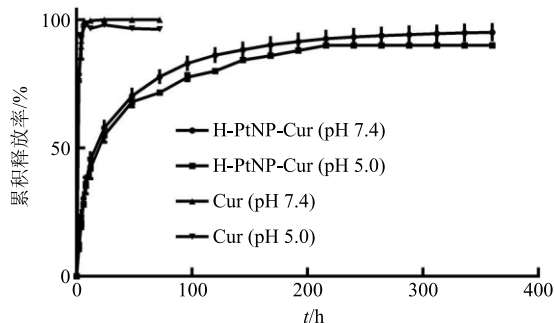


图 4 在释放介质中 H-PtNP-Cur 的体外释放曲线 ($n = 3$)
Fig. 4 *In vitro* release profiles of H-PtNP-Cur in release medium ($n = 3$)

2.5 细胞摄取实验

取对数生长期的肝癌 HepG2 细胞,接种于 12 孔板中,调整细胞密度为 2×10^4 个/孔,置于细胞培养箱。24 h 后分别加入 H-PtNP、H-PtNP-Cur、Cur 及无血清培养液(对照),孵育 4 h 后,收集各组细胞^[31],用流式细胞仪定量分析 HepG2 细胞对各组药物的摄取情况。如图 5 所示, H-PtNP-Cur 组的摄取明显高于 Cur 组和 H-PtNP 组,说明将 Cur 制备成纳米颗粒后,增加 HepG2 细胞的摄取,更好的发挥疗效。

2.6 细胞毒性实验

取对数生长期的肝癌 HepG2 细胞,加入细胞培养液吹打分散均匀,制成单细胞悬液,使用细胞计数板计数 (5×10^4 个/mL),取 100 μ L 细胞悬液孔

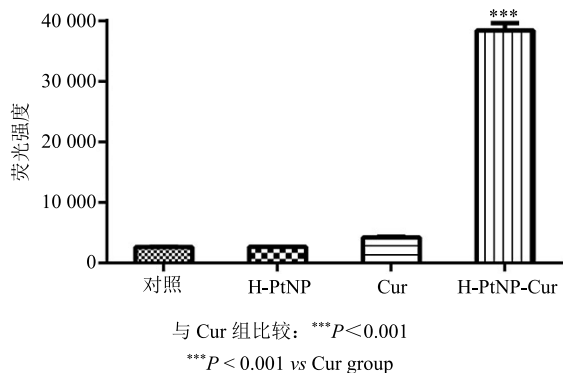


图 5 流式细胞仪检测 4 h 时 HepG2 细胞摄取 H-PtNP、Cur 和 H-PtNP-Cur 的情况 ($n = 3$)
Fig. 5 Flow cytometry profiles of uptake of H-PtNP, Cur, and H-PtNP-Cur by HepG2 cells at 4 h ($n = 3$)

接种于 96 孔板中,37 $^{\circ}$ C 孵育过夜。分别将 H-PtNP、H-PtNP-Cur、Cur 稀释至不同终质量浓度,然后向上述 96 孔板中每孔加入 100 μ L 各药物。每组 6 个复孔。同时以 PBS 作为对照组,培养 24 h 后,向每孔中加入 10 μ L/MTT 溶液,置培养箱中孵育 4 h。在各孔中加入 100 μ L DMSO。用酶标仪测定在 490 nm 处的吸光度 (A) 值,根据以下公式计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = \frac{\text{给药组的 } A \text{ 值}}{\text{对照组的 } A \text{ 值}}$$

结果显示, Cur 组、H-PtNP 组和 H-PtNP-Cur 组的 HepG2 细胞存活率分别为 $(51.4 \pm 1.3) \%$ 、 $(41.7 \pm 1.1) \%$ 、 $(30.8 \pm 4.5) \%$,说明 H-PtNP、H-PtNP-Cur、Cur 对 HepG2 细胞均有抑制作用。H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 对 HepG2 细胞的抑制强度最强,明显高于 Cur。

2.7 细胞成像实验

取对数生长期的肝癌 HepG2 细胞,制成单细胞悬液,然后将 HepG2 细胞接种于 96 孔板中,孵育过夜。弃掉 96 孔板各孔培养液,分别将 Cur、H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 稀释至不同浓度,向每孔加入 100 μ L 各药物。同时以 PBS 为对照。24 h 后弃掉每孔含药物的培养液, PBS 洗细胞后每孔加入新的等体积细胞培养液,并用 Hoechst33258 染细胞核。用 Caytation 5 细胞成像微孔板检测仪拍荧光图。结果见图 6, H-PtNP-Cur 对 HepG2 细胞的抑制率最高。

2.8 统计学处理

采用 SPSS 20.0 分析软件进行统计分析,多组比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 讨论

Cur 不溶于水,生物利用度低,成药性差。而纳米载体粒径较小,有较高的比表面积,可以包埋疏水性药物,提高药物溶解度^[32]。因此本实验为提高 Cur 生物利用度,构建了 H-PtNP-Cur 纳米载体。

H-PtNP 表面带正电,而 H-PtNP-Cur 表面带负电,可能是吸附作用使载体负载 Cur 的。制备的 H-PtNP-Cur 较 H-PtNP 粒径略大 10 nm 左右,分析原因可能是 Cur 包在最外层。在紫外可见分光光度法实验中, H-PtNP-Cur 有 Cur 的吸收峰,是由于 H-PtNP-Cur 成功负载 Cur。在稳定性实验中,放置 15 d 后,粒径和 Zeta 电位均比较稳定,是由于纳米载体提高了 Cur 的稳定性。

在 HepG2 细胞的摄取试验中, HepG2 细胞对

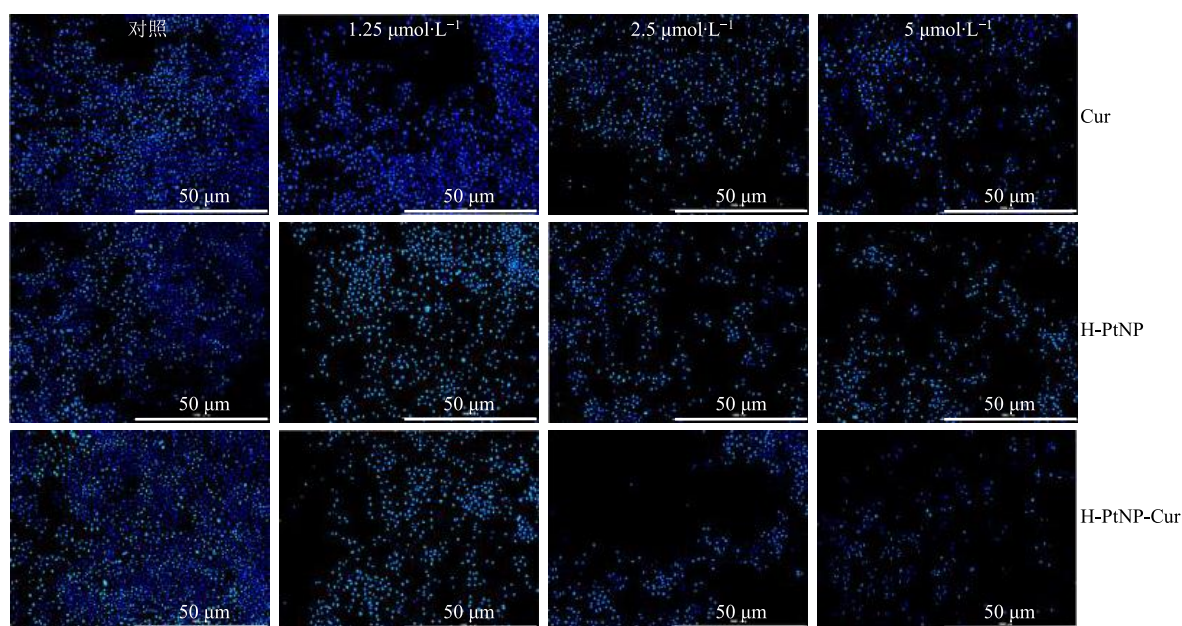


图 6 细胞成像检测 Cur、H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 对 HepG2 细胞的抑制情况

Fig. 6 Cell imaging for inhibition detection of Cur, H-PtNP, and H-PtNP-Cur on HepG2 cells

H-PtNP-Cur 的摄取明显高于游离的 Cur，是由于纳米载体提高了 Cur 的溶解性，进而提高了 Cur 的生物利用度以及细胞对 Cur 的摄取。MTT 实验显示，游离的 Cur 对 HepG2 细胞有一定的抑制作用，但没有 H-PtNP 和 H-PtNP-Cur 明显。H-PtNP 对 HepG2 细胞有抑制作用可能是由于 Pt 具有抑制肿瘤的作用。而将 Cur 和 Pt 结合，增强了对肿瘤的抑制作用并且提高了细胞的摄取。

参考文献

- [1] Darvesh A S, Aggarwal B B, Bishayee A. Curcumin and liver cancer: A review [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(1): 218-228.
- [2] 马睿玲, 张秋菊, 王新斌. 肝癌干细胞表面标记物及靶向治疗的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(8): 1449-1453.
- [3] 谭妮, 郑海平, 欧超. 肝癌根治术治疗原发性肝癌患者的术后生存率及预后影响因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(5): 826-829.
- [4] 刘斐, 商倩, 张士俊. 中药活性成分抗肝癌的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(6): 624-628.
- [5] 彭贝, 巩仔鹏, 陈涛. 华蟾素注射液治疗肝癌的基础和临床研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(1): 63-66.
- [6] 隋晶, 刘清华. 原发性肝癌的药物研究进展 [J]. *滨州医学院学报*, 2018, 41(1): 56-58.
- [7] 杨雪梅, 邱红梅, 田蜜, 等. 姜黄素对人过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 1$ 激活作用的研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(15): 3122-3126.
- [8] 韩伟, 雷勇胜. 姜黄素治疗泌尿生殖系统癌症的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(2): 260-264.
- [9] 魏青丽, 孙润彬, 阿基业, 等. 姜黄素对非酒精性脂肪肝小鼠代谢组学的调控研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(3): 402-411.
- [10] 兰瑞家. 荧光法研究姜黄素与牛血清白蛋白的结合作用 [J]. *中草药*, 2011, 42(9): 1715-1718.
- [11] 郭庆发, 魏英荣, 曹慧, 等. pH 敏感电荷反转型姜黄素纳米粒子的制备及体外评价 [J]. *中草药*, 2019, 50(3): 598-603.
- [12] 巫协宁. 肿瘤治疗中姜黄素治癌的多靶点作用及其机制 [J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(6): 427-429.
- [13] 张博, 叶丽红. 姜黄素抗癌机制研究进展 [J]. *中医药学报*, 2013, 41(1): 121-123.
- [14] Imran M, Arshad M U, Suleria H A R, et al. Curcumin, anticancer, & antitumor perspectives: A comprehensive review [J]. *Crit Rev Food Sci*, 2018, 58(8): 1271-1293.
- [15] Batra H, Pawar S, Bahl D. Curcumin in combination with anti-cancer drugs: A nanomedicine review [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139(1): 91-105.
- [16] Doello K, Ortiz R, Prados J, et al. Latest in vitro and in vivo assay, clinical trials and patents in cancer treatment using curcumin: A literature review [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(4): 569-578.
- [17] 冯子奇, 刘佳莹, 桑梅, 等. 反溶剂法制备叶黄素酯纳米粒 [J]. *中草药*, 2017, 48(14): 2870-2876.
- [18] 朱李飞, 刘晓妍, 陈红君, 等. 白藜芦醇二棕榈酰卵磷

- 脂脂质粉雾剂的制备及其抗菌作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5803-5811.
- [19] Lin W, Yao N, Wang J, *et al.* pH-responsive unimolecular micelle-gold nanoparticles-drug nanohybrid system for cancer theranostics [J]. *Acta Biomater*, 2017, 58(4): 455-465.
- [20] Rui Y, Pang B, Liu Z, *et al.* Near-infrared light-activatable siRNA delivery by microcapsules for combined tumour therapy [J]. *Artif Cells Blood Sub*, 2018, 46(2): 15-24.
- [21] Cho K H, Singh B, Cho CS, *et al.* Local delivery of CTGF siRNA with Poly(sorbitol-co-PEI) reduces scar contraction in cutaneous wound healing [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2017, 14(3): 211-220.
- [22] Malekzad H, Zangabad P S, Hamblin M R, *et al.* Noble metal nanoparticles in biosensors: Recent studies and applications [J]. *Nanotechnol Rev*, 2017, 6(3): 301-329.
- [23] 周睿璐, 付大友, 袁东, 等. 纳米金的制备、表征及应用研究 [J]. 四川理工学院学报, 2016, 29(3): 14-18.
- [24] 邵君飞, 姜志峰, 孙骏, 等. 姜黄素载药纳米微球的制备、表征及性质 [J]. 江苏医药, 2010, 36(20): 2435-2437.
- [25] 倪文娟, 马瑞, 陆燕平, 等. 载三氧化二砷脑胶质瘤靶向纳米递药系统 iRGD/TGN-PAMAM/ATO 的构建及体外研究 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2049-2056.
- [26] 黄瑞雪, 黎翊君, 茅玉炜, 等. HPLC 法测定姜黄素-槲皮素复方自微乳的载药量和包封率 [J]. 中国药师, 2017, 20(4): 664-667.
- [27] 徐兴英, 程江峰, 单研, 等. 氧化石墨烯的制备及其对盐酸多柔比星的高效装载和缓释性能 [J]. 青岛科技大学学报, 2011, 32(5): 472-477.
- [28] Altunbas A, Lee S J, Rajasekaran S A. Encapsulation of curcumin in self-assembling peptide hydrogels as injectable drug delivery vehicles [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(25): 5906-5914.
- [29] Chen D, Zhao C, Su M, *et al.* In situ biosynthesis of fluorescent platinum nanoclusters: Toward self-bioimaging-guided cancer theranostics [J]. *ACS Appl Mater Inte*, 2015, 7(32): 18163-18169.
- [30] Gao Z, Ye H, Minerick A, *et al.* Platinum-decorated gold nanoparticles with dual functionalities for ultrasensitive colorimetric *in vitro* diagnostics [J]. *Nano Lett*, 2017, 17(9): 5572-5579.
- [31] Hao Z F, Cui Y X, Li M H, *et al.* Liposomes modified with P-aminophenyl- α -D-mannopyranoside: A carrier for targeting cerebral functional regions in mice [J]. *Eur Pharm Biopha*, 2013, 84(3): 505-516.
- [32] 赵婷, 张佳, 黄荣荣, 等. 基于纳米载体的多柔比星耐药干预及提高抗肿瘤效果的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(1): 9-15.