

雷公藤甲素叶酸靶向纳米胶束的制备及其体外抗炎作用研究

王润孔, 肖焜壁, 陈柯霏

四川省骨科医院 制剂中心, 四川 成都 610041

摘要:目的 制备雷公藤甲素叶酸靶向纳米胶束 (TP@PCL-PEG-FA), 并研究其体外抗炎效果。方法 采用薄膜水化法制备 TP@PCL-PEG-FA 胶束, 对粒径和电位进行表征, 观察其形态特征, 采用超滤法测定包封率和载药量, 同时考察药物的体外释放。观察胶束的摄取效率, 考察体外抗炎作用。**结果** TP@PCL-PEG-FA 胶束的平均粒径为 (34.1 ± 5.1) nm, Zeta 电位为 (-10.1 ± 2.2) mV, 呈类球形, 粒径分布均一。包封率为 $(85.7 \pm 5.8)\%$, 载药量为 $(1.8 \pm 0.5)\%$ 。TP@PCL-PEG-FA 胶束均能够相对缓慢释放药物, 具有缓释效果。与普通非靶向 PCL-PEG 胶束相比, PCL-PEG-FA 胶束在脂多糖刺激的 RAW 264.7 细胞中的摄取效率明显提高, TP@PCL-PEG-FA 胶束有更强的体外抗炎效率。**结论** 制备了雷公藤甲素的叶酸靶向的 TP@PCL-PEG-FA 胶束, 具有更好的体外靶向抗炎作用, 为雷公藤甲素的纳米递药系统提供了一种新策略和新思路。

关键词: 雷公藤甲素叶酸靶向纳米胶束; 粒径; 雷公藤甲素; 包封率; 载药量; 体外释放; 摄取效率; 抗炎作用

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0317-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.009

Preparation and *in vitro* anti-inflammatory effect of triptolide-loaded folic acid-modified micelles

WANG Run-kong, XIAO Kun-bi, CHEN Ke-fei

Preparation Center, Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To prepare triptolide-loaded folic acid-modified micelles (TP@PCL-PEG-FA), and study the *in vitro* anti-inflammatory effect. **Methods** TP@PCL-PEG-FA micelles were prepared with thin-film hydration method. The size distribution, Zeta potential, and morphology of TP@PCL-PEG-FA micelles were characterized. The encapsulation efficiency (EE) and drug loading capacity (DL) of micelles were determined by ultrafiltration method, and the *in vitro* release of triptolide was also studied. The cellular uptake efficiency and *in vitro* anti-inflammatory effect of micelles were evaluated. **Results** The average size of TP@PCL-PEG-FA micelles was (34.1 ± 5.1) nm, the Zeta potential was (-10.1 ± 2.2) mV. The micelles were spherical shapes with uniform particle size distribution. EE and DL of TP@PCL-PEG-FA micelles were $(85.7 \pm 5.8)\%$ and $(1.8 \pm 0.5)\%$. TP@PCL-PEG-FA micelles showed obvious sustained release effect. Compared with common non-targeted PCL-PEG micelles, the cellular uptake efficiency of PCL-PEG-FA micelles in LPS-stimulated RAW 264.7 cells was significantly enhanced, and TP@PCL-PEG-FA has stronger *in vitro* anti-inflammatory effect. **Conclusion** TP@PCL-PEG-FA micelles targeting folate receptors are prepared, and have better targeted anti-inflammatory effect *in vitro*, which provides a new strategy and new idea for the nano-delivery system of triptolide.

Key words: triptolide-loaded folic acid-modified micelles; size distribution; triptolide; encapsulation efficiency; drug loading capacity; *in vitro* release; cellular uptake efficiency; anti-inflammatory effect

雷公藤甲素是雷公藤中效应成分和质量标志物之一, 也是雷公藤片、雷公藤多苷片中主要药效成分之一, 具有显著的抗炎、抗类风湿、免疫抑制作用^[1-2]。雷公藤甲素通过抑制核转录因子 κB 的活性从而发挥的抗炎作用在临床中应用最广泛, 但作

为环氧化二萜内酯化合物, 其水溶性差, 本身具有的强烈肝肾毒性、生殖毒性等不容忽视^[3]。靶向聚合物胶束由高分子材料自组装而成, 能够装载疏水性药物, 降低其不良反应, 提高药物稳定性, 同时能够通过主动识别, 达到靶组织、细胞选择性浓集

收稿日期: 2022-08-19

基金项目: 四川省中医药管理局中医药科研专项课题 (2021MS206); 四川省骨科医院科研项目 (2019ZD04)

作者简介: 王润孔 (1993—), 男, 四川成都人, 中药师, 本科, 主要从事中药新制剂的研究。E-mail: 1009496311@qq.com

药物的目的^[4-5]。聚己内酯-聚乙二醇 (PCL-PEG) 是一种两亲性嵌段聚合物, 具有高亲和性、高生物相容性等特性, 被广泛用于中药单体的体内递送^[6-7]。在炎症类疾病中, 巨噬细胞在其生理病理反应中起到了关键作用。病理条件下, 炎症部位的巨噬细胞被活化, 并分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子。活化的巨噬细胞膜表面的叶酸受体高表达, 为构建一种靶向纳米递药系统治疗炎症提供了靶点^[8]。基于此, 本研究制备了一种叶酸修饰的纳米胶束, 包载雷公藤甲素, 对其进行理化特征研究, 并通过小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 建立体外炎症模型, 考察体外靶向抗炎作用。

1 仪器与试剂

Waters e2965 型高效液相色谱仪 (Waters 公司); 高速离心机 (Beckman 公司); 激光粒度仪 (马尔文公司); 旋转蒸发仪 (Buchi 公司); 激光共聚焦显微镜 (Zeiss 公司)。

雷公藤甲素 (批号 PRF20061122, 质量分数 99.58%, 成都普瑞法科技开发有限公司), PCL-PEG (R-PL1103-5k, 西安瑞禧生物科技有限公司), PCL-PEG-FA (R-PL1114-5.4KD, 西安瑞禧生物科技有限公司), 超滤管 (相对分子质量 10 000, Millipore 公

司), 透析袋 (相对分子质量 3 500, 北京索莱宝科技有限公司), 香豆素 6 (质量分数 98%, Aldrich-442631, Sigma 公司), 脂多糖 (Sigma-L7261, Sigma 公司), 胎牛血清 (货号 12483020, Gibco 公司), DMEM 培养基 (货号 11965118, Gibco 公司), 小鼠单核巨噬细胞 (RAW 264.7, ATCC 中心)。

2 方法与结果

2.1 胶束的制备

采用薄膜水化法制备具有叶酸靶向性的 PCL-PEG-FA 胶束^[9-11]。称取 20 mg PCL-PEG-FA, 置茄形瓶中, 加入 20 mL 乙腈, 振摇使之溶解充分, 在水浴 40 °C 条件下减压旋干乙腈, 使茄形瓶底部覆盖一层均匀薄膜。加入 2 mL 纯水, 在 40 °C 水浴下轻轻振摇, 水化薄膜, 0.22 μ m 微孔滤头滤过, 即得。同法制备空白 PCL-PEG 胶束。称取雷公藤甲素适量, 分别与 PCL-PEG-FA、PCL-PEG 按照 1:40 共同溶解于乙腈, 同法制备 TP@PCL-PEG-FA 胶束、TP@PCL-PEG 胶束。

2.2 胶束的表征

2.2.1 粒径、Zeta 电位 吸取 1 mL 载药胶束溶液, 分别放入粒径皿和电位杯中, 使用激光粒度仪测定粒径和 Zeta 电位, 结果见表 1。

表 1 胶束的粒径和电位值 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Particle size and Zeta potential of the micelles ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

胶束	粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV
TP@PCL-PEG	25.3 $\pm$ 3.7	0.154 $\pm$ 0.068	-3.5 $\pm$ 0.6
TP@PCL-PEG-FA	34.1 $\pm$ 5.1	0.226 $\pm$ 0.088	-10.1 $\pm$ 2.2

2.2.2 透射电镜表征 吸取 0.1 mL 胶束溶液, 用纯水稀释后滴加在覆盖碳膜的铜网上, 待干燥后用 2% 磷钨酸染色, 使用透射电镜观察胶束的大小和形态, 结果见图 1。可见两种胶束均呈类球形, 粒径分布均一。

2.2.3 胶束稳定性 TP@PCL-PEG 胶束、TP@PCL-PEG-FA 胶束置于 4 °C 冰箱存放。在规定的的时间点 (1、2、3、4、5、6、7 d) 测定其粒径大小, 结果见表 2。在 7 d 内胶束粒径无显著变化, 说明该温度下胶束在 1 周内比较稳定。

2.3 雷公藤甲素的 HPLC 法测定

2.3.1 色谱条件 Waters Symmetry C₁₈ 色谱柱 (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈-水 (26:74); 检测波长: 218 nm; 柱温: 30 °C; 体积流量: 1.0

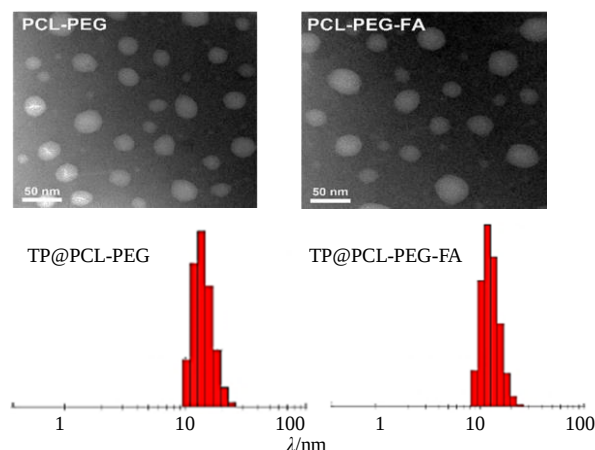


图 1 胶束的 TEM 和粒径分布

Fig. 1 TEM and size distribution of the micelles

表 2 胶束粒径的稳定性 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Stability of the micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

t/d	TP@PCL-PEG 胶束		TP@PCL-PEG-FA 胶束	
	粒径/nm	PDI	粒径/nm	PDI
1	23.5±3.0	0.160±0.053	35.9±1.9	0.196±0.058
2	26.3±3.1	0.172±0.055	36.7±3.5	0.199±0.050
3	27.1±0.9	0.161±0.040	39.0±2.4	0.226±0.084
4	26.2±0.9	0.206±0.039	37.8±2.9	0.215±0.063
5	26.5±1.1	0.221±0.064	38.2±3.0	0.223±0.045
6	27.9±0.8	0.219±0.010	37.2±2.1	0.239±0.068
7	27.5±1.5	0.224±0.025	39.6±2.7	0.242±0.036

mL/min; 进样量: 10 μ L。

2.3.2 样品溶液制备 精密吸取 TP@PCL-PEG-FA 胶束 1 mL, 加甲醇定容至 10 mL, 振摇充分, 即得 TP@PCL-PEG-FA 胶束样品溶液。同法制备空白 PCL-PEG-FA 胶束样品溶液。

2.3.3 系统适应性 分别进样雷公藤甲素溶液、TP@PCL-PEG-FA 胶束样品和空白 PCL-PEG-FA 胶束样品, 结果见图 2。TP@PCL-PEG-FA 胶束色谱与雷公藤甲素溶液色谱在相同位置有同样的雷公藤甲素色谱峰, 且制剂辅料对色谱峰无干扰。

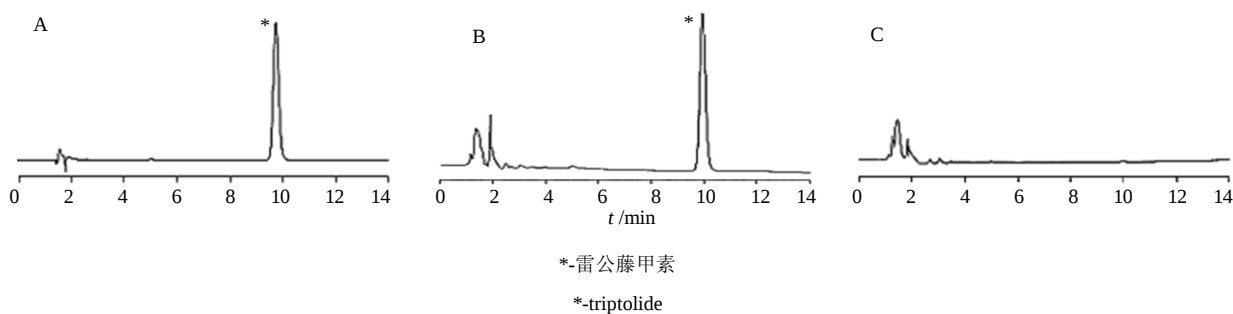


图 2 雷公藤甲素对照品 (A)、TP@PCL-PEG-FA 胶束 (B) 和空白 PCL-PEG-FA 胶束 (C) 的 HPLC 图谱

Fig. 2 HPLC chromatograms of triptolide reference substance (A), TP@PCL-PEG-FA micelles (B), and blank PCL-PEG micelles (C)

2.3.4 线性关系考察 精密称取雷公藤甲素对照品 7.37 mg, 甲醇定容至 25 mL, 得到 294.80 μ g/mL 的储备液。再配制质量浓度分别为 15.26、50.53、45.79、61.06、76.32、114.48 μ g/mL 的雷公藤甲素对照品溶液, 进样测定。分别以质量浓度、对应峰面积为横、纵坐标, 对其进行线性回归分析, 得到回归方程 $Y=7\,318.8X-2\,988.4$ ($R^2=0.9999$), 线性范围为 15.26~114.48 μ g/mL。

2.3.5 精密度试验 精密吸取雷公藤甲素对照品溶液 10 μ L, 连续进样 6 次, 测定峰面积, 计算得其峰面积的 RSD 值为 0.83%。

2.3.6 重复性试验 分别取 1 mL TP@PCL-PEG-FA 胶束 6 份, 制备样品溶液, 进样测定雷公藤甲素的峰面积, 结果显示, 雷公藤甲素峰面积的 RSD 值

为 1.31%。

2.3.7 稳定性试验 TP@PCL-PEG-FA 胶束样品溶液分别在 0、4、8、12、24 h 进样测定雷公藤甲素峰面积, 结果其 RSD 值为 2.17%。

2.3.8 回收率试验 精密吸取 TP@PCL-PEG-FA 胶束溶液 (178.25 μ g/mL) 1 mL, 分别取 6 份, 置于 5 mL 量瓶中, 精密加入 294.80 μ g/mL 雷公藤甲素对照品溶液 0.6 mL, 加甲醇至刻度。吸取 10 μ L 样品进样测定雷公藤甲素的峰面积, 计算回收率, 结果显示雷公藤甲素的平均回收率为 96.32%, RSD 值为 1.17%。

2.3.9 计算方法 采用外标法计算雷公藤甲素。待测样品进样测定样品中雷公藤甲素的峰面积, 再将峰面积带入回归方程中, 得到对应的质量浓度, 即

可算出雷公藤甲素的量。

2.4 包封率和载药量测定

采用超滤法测定胶束的包封率 (EE) 和载药量 (DL)。精密吸取载药胶束 1 mL, 加甲醇定容至 10 mL, 振摇充分, 采用 HPLC 法测定胶束中雷公藤甲素的总量 ($W_{总}$)。精密吸取载药胶束 2 mL, 加入超滤管中, 6 000 r/min 离心 30 min, 吸取滤液, 并用甲醇稀释定容至 5 mL, 测定质量浓度, 并计算游离药物的质量 ($W_{游}$)。根据公式计算胶束的包封率和载药量, 结果见表 3。胶束的包封率均超过 80%, 体现了良好的载药性能。

$$EE = (W_{总} - W_{游}) / W_{总}$$

$$DL = W_{药} / W_{胶束}$$

其中 $W_{药}$ 指包裹进入胶束的质量, $W_{总}$ 指总投料药物量, $W_{游}$ 指总投料药物量, $W_{胶束}$ 指胶束中药物和辅料的总量

表 3 胶束的包封率和载药量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Encapsulation efficiency and loading capacity of micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

胶束	EE/%	DL/%
TP@PCL-PEG	93.3±4.1	2.4±0.4
TP@PCL-PEG-FA	85.7±5.8	1.8±0.5

2.5 体外释放的测定

分别取雷公藤甲素溶液、TP@PCL-PEG 胶束、TP@PCL-PEG-FA 胶束 2 mL, 加入预先处理过的透析袋中, 用缝合线扎紧透析袋两端, 放入 40 mL 含有 0.2% 聚山梨酯 80 的 PBS 溶液作为释放介质的棕色磨口瓶中, 在水浴恒温振荡器中以 37 °C、100 r/min 条件震荡, 分别于 0.5、1、2、4、8、12、24 h 用移液枪吸取 1 mL 介质, 同时补充等量空白释放介质。测定各个时间点介质中雷公藤甲素的质量浓度, 计算累积释放率, 见图 3。

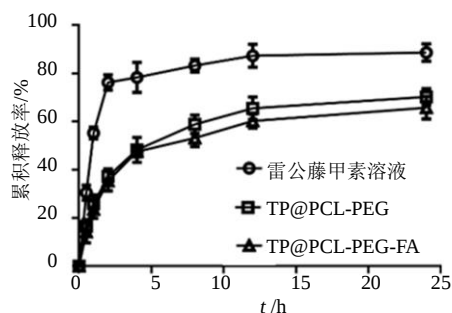


图 3 胶束的体外累积释放曲线 ($n=3$)

Fig. 3 Cumulative in vitro release of the micelles ($n=3$)

雷公藤甲素溶液中雷公藤甲素的 24 h 累积释放率为 $(89.0 \pm 3.6)\%$, 而 TP@PCL-PEG 胶束中雷公藤甲素的 24 h 累积释放率为 $(70.3 \pm 3.4)\%$, TP@PCL-PEG-FA 胶束中雷公藤甲素的 24 h 累积释放率为 $(65.8 \pm 4.7)\%$ 。与雷公藤甲素溶液相比, TP@PCL-PEG 胶束和 TP@PCL-PEG-FA 胶束均能够相对缓慢释放药物, 具有缓释效果。

2.6 体外摄取和抗炎

2.6.1 体外炎症细胞模型的建立 取 RAW 264.7 细胞, 消化成单细胞悬液, 按照 1×10^5 个/孔的密度接种于 12 孔板中, 每孔加入 1 mL 细胞培养基, 待细胞完全贴壁后, 加入脂多糖溶液, 使其终质量浓度为 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 刺激 24 h, 用以活化 RAW 264.7 细胞, 即为体外炎症模型。

2.6.2 体外摄取效率 将香豆素 6 (C6) 与 PCL-PEG-FA、PCL-PEG 共同溶解于乙腈, 制备载 C6 的 C6@PCL-PEG、C6@PCL-PEG-FA 胶束, 并用培养基将 C6@PCL-PEG 胶束、C6@PCL-PEG-FA 胶束分别稀释至 C6 质量浓度为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。处理 RAW 264.7 细胞后, 用空白培养基洗涤, 再分别加入香豆素 6、C6@PCL-PEG 胶束、C6@PCL-PEG-FA 胶束溶液 1 mL, 每组设置 3 个复孔, 与细胞共同孵育 2 h 后, 用 PBS 洗涤, 多聚甲醛固定, 再使用 DAPI 染色, 使用共聚焦显微镜观察分析, 结果见图 4。可见 C6@PCL-PEG-FA 胶束在活化的 RAW 264.7 细胞中的摄取效率明显高于 C6@PCL-PEG 胶束, 说明叶酸的修饰能够增加胶束的摄取效率。与普通非靶向 PCL-PEG 胶束相比, PCL-PEG-FA 胶束在脂多糖刺激的 RAW 264.7 细胞中的摄取效率明显提高。

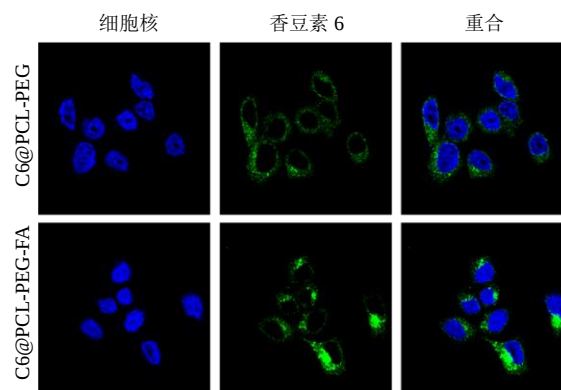


图 4 胶束在脂多糖刺激的 RAW 264.7 细胞的摄取效率

Fig. 4 Cellular uptake of the micelles in LPS-stimulated RAW 264.7 cells

2.6.3 体外抗炎作用 分别设置对照组、模型组、雷公藤甲素溶液组、TP@PCL-PEG 胶束组、TP@PCL-PEG-FA 胶束组, 制剂组用培养基稀释至雷公藤甲素终浓度为 100 nmol/L。除对照组外, 均按 2.6.1 项下方法培养细胞, 用空白培养基洗涤后, 加入空白培养基或制剂共同孵育 8 h, 收集培养液和细胞, 4 ℃ 条件下 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 用 ELISA 试剂盒检测细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平, 结果见表 4。脂多糖刺激后 RAW 264.7 细胞的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平明显升高 ($P < 0.01$)。与 TP@PCL-PEG 胶束组相比, TP@PCL-PEG-FA 胶束组 TNF- α 和 IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$), 提示 TP@PCL-PEG-FA 胶束有更强的体外抗炎效率。

表 4 TP@PCL-PEG-FA 胶束对 RAW 264.7 细胞 TNF- α 和 IL-6 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 4 Effect of TP@PCL-PEG-FA micelles on levels of TNF- α and IL-6 in RAW 264.7 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	86.3 $\pm$ 6.1	43.1 $\pm$ 4.2
模型	183.9 $\pm$ 10.7 ^{###}	121.8 $\pm$ 5.4 ^{###}
雷公藤甲素溶液	160.7 $\pm$ 8.6 ^{**}	94.4 $\pm$ 6.2 ^{**}
TP@PCL-PEG 胶束	133.5 $\pm$ 6.5 [*]	78.7 $\pm$ 5.2 [*]
TP@PCL-PEG-FA 胶束	110.6 $\pm$ 6.3	62.5 $\pm$ 2.3

与对照组比较: ^{###} $P < 0.01$; 与 TP@PCL-PEG-FA 胶束组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{**} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs TP@PCL-PEG-FA micelles group

3 讨论

安全性是影响中药能否广泛使用的重要因素。大毒中药雷公藤在临床中已被广泛应用于治疗炎症疾病。雷公藤甲素作为雷公藤中最主要的毒效成分之一, 虽然抗炎疗效确切, 但其本身的溶解性、治疗窗窄、毒性等成药性缺陷限制其应用, 如何结合现代药剂学技术对其减毒增效是亟待关注并解决的问题^[12]。本研究基于炎症病理微环境中被活化的巨噬细胞叶酸受体高表达的病理特征, 设计并制备 TP@PCL-PEG-FA 胶束, 可实现对炎症部位巨噬细胞的靶向富集和治疗。

叶酸受体是一类在肿瘤细胞中非常常见的受体, 在风湿性关节炎、肺纤维化等疾病中存在于被活化的巨噬细胞表面, 也存在于极少部分上皮细胞中, 几乎不存在于正常细胞, 因此, 基于叶酸受体的靶向治疗也被广泛研究^[13-15]。叶酸修饰的聚合物

PCL-PEG-FA 自组装形成胶束并将雷公藤甲素包载于胶束的内核中, 可以提高其水溶性, 理化性质也相对稳定。同时根据实验也证实 TP@PCL-PEG-FA 胶束跟原药相比, 有明显的缓释作用, 而胶束表面的叶酸小分子作为叶酸受体的配体, 可以特异性地与活化的巨噬细胞表面的叶酸受体结合, 从而增加了 TP@PCL-PEG-FA 胶束在体外炎症模型中的摄取效率和抗炎效果。本研究还采用了香豆素 6 这个脂溶性极强、荧光特性和便于检测等特点突出的荧光探针来模拟脂溶性药物雷公藤甲素, 便捷地对制剂在细胞水平上的活动进行定性和定量检测^[16]。

综上, 本研究成功制备了雷公藤甲素的叶酸靶向的 TP@PCL-PEG-FA 胶束, 具有更好的体外靶向抗炎作用, 为该载体用于靶向治疗炎症疾病的下一步研究提供了数据支撑, 也为雷公藤甲素的纳米递药系统提供了一种新策略和新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, *et al.* Medicinal chemistry and pharmacology of genus Tripterygium (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(6): 732-766.
- [2] 潘祥, 王均伟, 胡立宏. 雷公藤甲素前药的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36 (5): 684-689.
- [3] 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2655-2658.
- [4] 周建平. 纳米技术在药物递送中的应用与展望 [J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 379-382.
- [5] Tambe P, Kumar P, Paknikar K M, *et al.* Smart triblock dendritic unimolecular micelles as pioneering nanomaterials: Advancement pertaining to architecture and biomedical applications [J]. *J Control Release*, 2019, 299: 64-89.
- [6] 王锋, 张超, 郑栓. 具有线粒体靶向性的雷公藤甲素 TPP-PEG-PCL 脂质体的制备及其促肝肿瘤细胞凋亡研究 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7473-7483.
- [7] 韩黎丽, 吕慧芳, 王丹, 等. 具有线粒体靶向功能的载去甲斑蝥素 TPP-PEG-PCL 纳米胶束促肝肿瘤细胞凋亡研究 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4943-4953.
- [8] Nogueira E, Lager F, Le Roux D, *et al.* Enhancing methotrexate tolerance with folate tagged liposomes in arthritic mice [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(12): 2243-2252.
- [9] Wang Q, Jiang J, Chen W, *et al.* Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL-PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2016, 230: 64-72.

- [10] 张艺雯, 宋宗辉, 王诗华, 等. 毛兰素 TPGS/F68 混合胶束的制备及质量评价 [J]. 华西药学杂志, 2021, 36(2): 154-158.
- [11] 胡悦, 孙敬蒙, 卢美彤, 等. 辛伐他汀泊洛沙姆 P123/F127 混合胶束的制备及表征 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1823-1829.
- [12] 潘祥, 王均伟, 胡立宏. 雷公藤甲素前药的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 684-689.
- [13] Hilgenbrink A R, Low P S. Folate receptor-mediated drug targeting: from therapeutics to diagnostics [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(10): 2135-2146.
- [14] Lu Y, Low P S. Immunotherapy of folate receptor-expressing tumors: Review of recent advances and future prospects [J]. *J Control Release*, 2003, 91(1-2): 17-29.
- [15] 丁喆, 杨岑, 计震华, 等. 叶酸受体 β 在疾病靶向诊断及治疗中的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(10): 1232-1236.
- [16] Zhou X, Qin X, Gong T, *et al.* D-fructose modification enhanced internalization of mixed micelles in breast cancer cells via GLUT5 transporters [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(7): doi: 10.1002/mabi.201600529.

【责任编辑 解学星】