

柠檬酸递送药物的研究进展

贾菲¹, 郭一飞^{2*}

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150000

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

摘要: 柠檬酸因价廉易得, 具有良好的生物相容性、生物可降解性和多功能性受到了广泛关注, 已经发展出了众多的柠檬酸基生物材料, 并在药物递送系统取得实际进展。总结了柠檬酸在递送基因治疗药物、蛋白质治疗药物、免疫治疗药物、化学治疗药物中的研究进展, 希望柠檬酸在药物递送系统得到进一步的研究发展。

关键词: 柠檬酸; 基因治疗药物; 蛋白质治疗药物; 免疫治疗药物; 化学治疗药物; 药物递送系统

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2080-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.044

Advances in citric acid delivery of drugs

JIA Fei¹, GUO Yi-fei²

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Citric acid has received widespread attention due to its low cost, easy availability, good biocompatibility, biodegradability, and versatility, also numerous citric acid-based biomaterials have been developed, and has made practical progress in drug delivery systems. This article summarizes the research progress of citric acid in delivering gene therapy drugs, protein therapy drugs, immunotherapy drugs, and chemotherapy drugs, hoping for further research and development of citric acid in drug delivery systems.

Key words: citric acid; gene therapy drug; protein therapy drug; immunotherapy drug; chemotherapy drug; drug delivery system

柠檬酸是一种无毒、价廉、易得的有机羧酸, 在 1784 年被 Scheele 首次发现, 起初是在柠檬和柑橘类水果中发现, 后来学者们发现真菌黑曲霉可发酵生成柠檬酸, 并作为柠檬酸的主要来源, 实现了商业化生产。随着柠檬酸的发展, 它被美国食品药品监督管理局批准用于制药, 并公认安全^[1]。这一方面是基于它的本身特性, 如良好的生物相容性、可生物降解性, 另一方面也是基于它在化学中多功能修饰特性, 见图 1。它可以通过简单和低成本的缩合反应与其他多功能材料形成交联聚合物, 也称为柠檬酸基生物材料^[2]。在研究之初, 柠檬酸只是作为调味剂、缓冲剂在食品、饮料行业得到应用, 但后来发现柠檬酸不仅可以作为矫味剂掩盖药物的苦味, 而且可以在碳酸盐的存在下起泡作为片

剂崩解剂, 因此才将研究视线放到药用辅料的应用上^[3]。近几十年来, 随着纳米材料的发展, 具有良好生物相容性和生物安全性的聚合物、纳米颗粒、脂质体、胶束等多种药物载体的广泛应用备受人们关注。这些体系的开发和应用可以提高药物的溶解度和渗透性, 增强药物的滞留作用, 延长药物的循环半衰期, 改善药物的生物分布, 降低药物的不良反应^[4-5]。为此, 各种具有良好性能的材料, 如聚乳酸、聚乙二醇、聚己内酯等受到研究学者重视^[6-8]。类似地, 柠檬酸因价廉易得, 具有良好的生物相容性、生物可降解性和多功能性受到了广泛关注, 已经发展出了众多的柠檬酸基生物材料, 并在药物递送系统取得实际进展。本文总结了柠檬酸在递送基因治疗药物、蛋白质治疗药物、免疫治疗药物、化

收稿日期: 2023-04-19

基金项目: 海南省重点研发项目 (ZDYF2023SHFZ140)

作者简介: 贾菲 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为纳米制剂。E-mail: 1759818582@qq.com

*通信作者: 郭一飞, 女, 研究员, 硕士生导师, 从事中药新药与纳米制剂研究。E-mail: ffguo@163.com

学治疗药物中的研究进展,希望柠檬酸在药物递送系统得到进一步的研究发展。

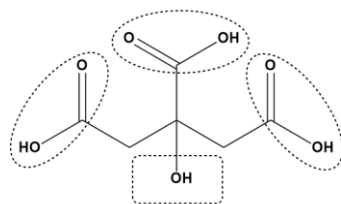


图 1 柠檬酸化学结构式及其主要修饰位点

Fig.1 Chemical structural formula and main modification sites of citric acid

1 递送基因治疗药物

基因治疗是指通过修饰或操纵基因的表达改变活细胞的生物学特性,以达到治疗目的的治疗手段,目前已成为生物医药领域中继小分子、大分子之后的一条热门新赛道。Wang 等^[9]为了降低聚乙烯亚胺(PEI)的细胞毒性,引入柠檬酸进行水改性,然后与上转换纳米颗粒(UCNPs)逐层自组装,构建了一种新的 UCL 基因传递非病毒载体(UCNP@2×CA@2×PEI),通过插入转染质粒 DNA(pDNA)这种功能基因拷贝实现基因表达的上调。其中 UCL 基因传递的非病毒载体还表现出优异的光稳定性、低毒性和良好的稳定性,能与 DNA 强结合。当使用 PEI 的 UCL 基因传递载体监测 pDNA 的传递时,存在非常低的自身荧光。因此可以认为这种基于 PEI 的 UCL 标记基因载体可以作为一种有前途的荧光基因传递载体用于治疗应用。

另有研究表明,基于柠檬酸制备的聚合物也被赋予了光致发光和基因负载能力,为协同靶向肿瘤成像和基因治疗提供了一种简便的策略。该材料具体是由聚柠檬酸-聚胺与叶酸和罗丹明 B(PPFR)共轭自组装而成,进而递送 siRNA,实现基因表达的下调。这种材料不仅表现出稳定的光致发光能力,而且能有效结合并保护 siRNA 不被 RNase 降解,与商业转染剂 Lipofectamine™2000 相比,具有较高的细胞摄取和等效转染效率,有效下调 A549 癌细胞中 p65 的细胞内表达。此外,PPFR 还能够在荷瘤裸鼠模型的基础上高效地积累,并标记肿瘤组织,在体内选择性将 siRNA 递送到肿瘤组织中^[10]。

2 递送蛋白质治疗药物

蛋白质药物在疾病治疗方面具有广泛应用,但它们的稳定性差、体内半衰期短、低细胞膜穿透性,且常具有免疫原性,往往导致较低的生物利用度,

极大限制了其临床治疗效果^[11-12]。Sedyakina 等^[13]以聚甘油聚蓖麻油酸酯(PGPR)为表面活性剂,柠檬酸为交联剂,采用乳化交联技术成功制备了离子交联壳聚糖微粒,用于口服蛋白质和肽类药物,以期控制蛋白质包封率和释放能力。最终采用牛血清白蛋白(BSA)作为模型药物蛋白,用于研究这种微粒的蛋白质释放特性。值得注意的是,蛋白质从微粒样品的最初爆发释放是由在 BSA 释放的第 1 阶段与微粒表面相关的蛋白质分子的解吸所控制的。第 2 阶段观察到的较慢的释放速率可以考虑是壳聚糖基质的膨胀和蛋白质从颗粒微孔的扩散,与聚合物的交联程度有关。结果表明,生物活性物质在柠檬酸交联颗粒中的包封率比以往的相关研究提高了 4 倍,采用柠檬酸离子交联法制备壳聚糖微粒是完全可靠的,有望为开发口服蛋白质和肽类药物递送的载体做出贡献。

3 递送免疫治疗药物

近年来,制备出的负载抗原能力的纳米颗粒常被作为佐剂添加在配方中,用于疫苗递送系统。研究表明,许多无机纳米颗粒,如铝^[14]、银^[15]、金^[16]、磷酸钙^[17],以及可生物降解的有机纳米颗粒,包括聚合物纳米颗粒,如聚乳酸共乙醇酸(PLGA)^[18-19],都可增加疫苗的免疫原性和免疫反应的强度。除此之外,良好的佐剂还可以最大限度地减少免疫频率。研究人员为了开发出更好的疫苗系统,树状大分子高度分枝的具有对称形状的高分子三维纳米结构受到了广泛的关注,它不仅可以增加不同类型治疗药物稳定性、溶解度和吸收性,而且具有良好的生物相容性,能整体增加疫苗有效性^[20-21]。

Abdoli 等^[22]以聚乙二醇为枝状大分子的核心与二环己基碳二亚胺(DCC)在 DMSO 中反应合成了 G1 枝状大分子。然后在 DMSO 中向 G1 溶液中加入柠檬酸代替 DCC,最后加入蒸馏水终止反应,合成了聚乙二醇-柠檬酸(G2)树突分子。结果表明,G2 树突分子可能具有潜在的辅助特性,当树状大分子与多表位 rHIVtop4 偶联时,导致 IgG2a 和 IFN-γ 水平升高,最强的增殖反应和细胞毒性 T 淋巴细胞反应被诱导,可以将免疫反应从 Th2 转移到 Th1 免疫反应。综上所述,这种具有多表位 rHIVtop4 的缀合树突分子能够有效诱导细胞介导的免疫应答,可能是一种有前途的疫苗递送系统。

同样,Asgary 等^[23]研究了 G2 树突分子在兽药狂犬病疫苗中的佐剂作用。合成了一种由柠檬酸和

聚乙二醇 600 (PEG-600) 组成的非线性球状树突分子 G2, 并对 J774A.1 细胞系和 NMRI 小鼠模型进行了体内毒性研究。结果均表明, 该树突分子无明显的毒性作用, 且接受树突分子特殊配方的小鼠存活率较高, 这也得到了快速荧光聚焦抑制试验 (RFFIT) 的证实。虽然与含铝狂犬病疫苗相比, 该配方的相对效力并没有产生预期的结果, 但是本研究证实了 G2 树突分子在抗狂犬病毒中和抗体上升中的佐剂作用, 以及生物降解性、高纯度、低毒、生产变量可控等优点, 挖掘出了在疫苗递送系统中的巨大潜力。

4 递送化学治疗药物

化学治疗药物是指用于细菌和其他病原微生物、寄生物、癌细胞所致疾病的治疗药物, 包括合成抗菌药、抗生素、抗寄生虫药、抗真菌药、抗病毒药、抗结核药和抗肿瘤药。这些药物尤其是抗肿瘤药物普遍存在水溶性差、半衰期短、生物组织分布靶向性差、毒性大等缺陷, 严重影响临床疗效。但随着纳米技术的快速发展, 已将多种化学治疗药物载入到纳米颗粒中, 并为各类疾病治疗带来了新的希望, 如一些刺激响应药物递送系统的出现, 能够进一步降低抗肿瘤化疗药物的不良反应, 提高药物在肿瘤靶组织中的聚集, 提高治疗效果^[24-26]。

4.1 递送抗生素药物

Ghorpade 等^[27]将柠檬酸作为一种廉价无毒的交联剂, 研制了羧甲基纤维素-聚乙烯醇 (CMC-PVA) 水凝胶薄膜, 用于研究水溶性碱性药物的延长释药。采用硫酸庆大霉素作为模型药物, 利用 PVA 交联的羟基和柠檬酸交联的羧基通过氢键和静电相互作用将弱碱性药物分子 ($pK_a > \text{生理 pH}$) 固定在水凝胶基质中。其中硫酸庆大霉素的负载随着水凝胶膜中 PVA 含量的增加而增加。CMC-PVA 水凝胶膜还能将硫酸庆大霉素释放时间延长至 24 h 以上。综上认为 CMC-PVA 水凝胶膜是一种很有前途的水溶性基础药物的生物材料。

此外, Valikala 等^[28]采用传统的发散法合成头孢噻肟钠 (CFTX) 树枝状配方, 将这种半合成的广谱头孢菌素抗生素用于治疗各种细菌感染。在合成过程中, 得到的聚乙二醇二酸被认为是第一代树状大分子; 经亚硫酸氯处理后的聚乙二醇与柠檬酸发生酯化反应, 得到第二代聚合物; 所得第二代产物经聚乙二醇、氯仿处理, 缩合生成聚乙二醇化柠檬酸纯枝状大分子, 最后包封 CFTX。值得注意的是,

研究还证实了高代超支化结构的药物 (CFTX G5) 包封性能优于低代超支化结构 (CFTX G2), 且具有缓释特性。

4.2 递送抗菌药物

Ghorpade 等^[29]以柠檬酸的酯化交联机制制备了 β -环糊精接枝羟乙基纤维素 (β -CD-g-HEC) 水凝胶膜, 研究低溶性模型药物酮康唑的控释。随着 β -CD 浓度增加, 水凝胶膜的活性 β -CD 含量也增加, 聚合物间交联程度降低, 交联密度高的 β -CD-g-HEC 水凝胶膜载药量最大, 能长时间控制药物释放。

但与上述 β -CD 相比, PEG 的成本更低, 它在链的末端有羟基, 可以很容易地与不同的官能团进行功能化。在此背景下, Ghorpade 等^[30]考虑以柠檬酸为无毒交联剂, 利用羧甲基纤维素与聚乙二醇之间的氢键、聚乙二醇与疏水药物的乙烯基之间的疏水相互作用制备羧甲基纤维素-聚乙二醇 (CMC-PEG) 水凝胶膜, 用于模型疏水药物酮康唑的控释。同时结果表明, 随着 PEG 用量的增加, 水凝胶膜的羧基含量增加, 溶胀性增大, 也由于水凝胶膜中接枝的 PEG, 模型药物酮康唑的释放具有明显延迟。

4.3 递送抗肿瘤药物

此外, 基于柠檬酸材料制备的各类聚合物在递送抗肿瘤药物上也取得了很多进展。如 Yu 等^[31]以亲水性阴离子聚合物聚甲基丙烯酸柠檬酸 (PCA) 为药物载体, 负载阿霉素 (DOX), 通过静电相互作用构建了纳米药物递送体系 PCA/DOX 纳米颗粒 (NPs), 粒径仅 84.4 nm。同时研究表明 PCA 作为螯合剂还可以通过降低 Cu^{2+} 浓度来抑制肿瘤新生血管形成, 结果均证实了 PCA/DOX NPs 良好的抗肿瘤活性以及在抗癌药物传递系统中具有潜在的应用价值。另外有趣的是, 该系统还表现出 pH 值敏感释放特性。考虑是 DOX 胺基被质子化, 静电相互作用减弱, 在酸性溶液中具有较高的溶解度, 因此, 在 pH 5.5 时能观察到 DOX 的加速释放。

Pooresmaeil 等^[32]分 3 步制备了含 β -CD 的新型糖树状大分子。首先, 通过热解柠檬酸合成了石墨量子点 (GQDs)。然后从修饰后的 GQDs 表面生长出聚氨基胺树状大分子 (GQDs-PAMAM)。最后, 将制备的 GQDs-PAMAM 与 β -CD 进行功能化, 得到糖树状分子 (GQDs-PAMAM- β -CD)。结果显示, DOX@GQDs-PAMAM- β -CD 中 DOX 的负载率为 61.2%, 且具有 pH 值敏感释药特征。与纯 DOX 相比, 这种新型的糖树状大分子表现出更高的杀伤癌

细胞的效率，具有良好的癌细胞穿透能力，很可能成为治疗乳腺癌的潜在纳米系统。

同时，还值得一提的是磁性纳米颗粒(MNPs)，它的表面涂层和功能化对于减少纳米颗粒聚集和成功是很有必要的，MNPs 的表面修饰多以配体添加和交换或封装完成实现。Nosrati 等^[33]采用“一锅法”制备了负载姜黄素(CUR)的聚氨基胺(PAMAM, G5 代)修饰柠檬酸包被 Fe₃O₄ 纳米颗粒。该磁性复合材料表面涂层是柠檬酸，并结合了 PAMAM 树状大分子的特殊功能和磁性材料的多功能性，CUR 载药率为 (12.00±0.03) %，包封率为 (45.58±0.41) %，充分开发了其作为药物递送系统的潜力，增强了对人乳腺癌细胞系(MCF7)的抗癌作用。值得注意的是，这也是一种 pH 值响应型纳米颗粒，当 pH 值为 5.5 时，CUR 的 24 h 释放率约为 70%，考虑是 pH 值的降低导致树状大分子的质子化，从而导致树状大分子与 CUR 分子的键断裂。

但与其他结构分子相比，超支化级聚合物具有很高的水溶性、更高的特异性和高多价性(更多的功能链末端)，这是无法取代的^[34]。Robab 等^[35]以柠檬酸和 L-赖氨酸为原料，通过缩聚法制备了聚-L-赖氨酸柠檬酰胺(HBPLC)多功能超支化共聚物，并采用 PEG 和叶酸对所需聚合物进行后功能化，以实现 HBPLC-PEG-FA 纳米载体将抗癌药物共送给乳腺

癌细胞。结果显示，这种纳米载体包封 DOX 和甲氨蝶呤(MTX)的包封率分别为 96.3%、96.9%，抗氧化活性能达到 53.9%，且具有控制 pH 值响应行为(DOX: 92.7%，MTX: 97.02%，pH 5)。

根据上述 DOX 和 MTX 的单一抗肿瘤应用研究结果发现，目前单一的药物治理往往不能够完全抑制肿瘤的生长和发展，因此开发协同药物治疗方法以期提高抗肿瘤效果是非常有必要的。所以，Sabzi 等^[36]通过硫烯自由基共聚和开环聚合，合成了一种新型的两亲性可生物降解的聚 ε-己内酯-马来酸酐-柠檬酸共聚物胶束[PCL-co-P(MA-g-CA)]。独特的胶束结构可同时装载亲水性 DOX 和疏水性 CUR，且每种药物装载效率均在 98%以上，最终得到的胶束临界胶束质量浓度为 0.5 μg/mL，粒径为 60 nm。此外 DOX@CUR 负载胶束还表现出了较高的细胞内化能力和较强协同效应，其组合指数小于 1，可通过诱导细胞凋亡增强细胞毒性。综上所述，这种新型胶束对疏水和静电带电药物在联合治疗中的细胞内传递很有意义，在临床环境中的协同效应至关重要，可能作为癌症治疗组合策略。

因此基于柠檬酸的功能化修饰不仅能促进形成多种柠檬酸基生物材料，而且还能将这类材料在药物递送领域得到广泛应用，其具体应用范围和递送药物种类见表 1。

表 1 柠檬酸在药物递送系统中的应用

Table 1 Application of citric acid in drug delivery systems

柠檬酸的应用	复合物	递送药物名称	参考文献
荧光材料	UCNP@2×CA@2×PEI	pDNA	9
荧光材料	PPFR	siRNA	10
交联剂	离子交联壳聚糖	牛血清白蛋白	13
树枝状分子	PEG-citrate G2	多表位 rHIV ^{top4}	22
树枝状分子	PEG-600-citrate G2	灭活狂犬病毒	23
交联剂	CMC-PVA	硫酸庆大霉素	27
树枝状分子	PEG-citrate G2-G5	头孢噻肟钠	28
交联剂	β-CD-g-HEC	酮康唑	29
交联剂	CMC-PEG	酮康唑	30
高分子配合物	PCA	阿霉素	31
石墨烯量子点	GQDs-PAMAM-β-CD	阿霉素	32
涂层材料	F@Cit@PAMAM NPs	姜黄素	33
超支化聚合物	HBPLC-PEG-FA	阿霉素/甲氨蝶呤	35
高分子配合物	PCL-co-P(MA-g-CA)	阿霉素和姜黄素	36

5 结语

基于柠檬酸本身的生物相容性、生物降解性以及羧基和羟基提供的多功能性已经发展出了众多的柠檬酸基生物材料,并且在递送药物中的研究越来越广泛。这类材料不仅提高了药物溶解度、降低了药物不良反应,而且在载药能力上有突出表现。考虑到柠檬酸材料的研究普遍还停留在实验室规模上,有些不仅缺乏体内外试验研究,而且在递送化学治疗药物外的其他药物递送系统研究展开的还比较少,因此进一步研究是必要的。相信在今后的深入研究中,柠檬酸这种优秀的材料会满足药物递送系统甚至更广泛领域的需求,发展出更成熟、商业化的产品,创造出更广泛的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rabi S, Izwan A R S, Nurliyan A Z, *et al.* Citric acid: A green cross-linker of biomaterials for biomedical applications [J]. *Eur Polym J*, 2021, 146: 110271.
- [2] Ma C, Gerhard E, Lu D, *et al.* Citrate chemistry and biology for biomaterials design [J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 383-400.
- [3] Lambors M, Tran T H, Fei Q Q, *et al.* Citric acid: A multifunctional pharmaceutical excipient [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 972.
- [4] Pandey R, Bhairam M, Shukla S S, *et al.* Colloidal and vesicular delivery system for herbal bioactive constituents [J]. *Daru*, 2021, 29(2): 415-438.
- [5] Liu G X, Yang L N, Chen G, *et al.* A review on drug delivery system for tumor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735446-735446.
- [6] Ma Z Q, Dong Z Y. Dual anticancer drug-loaded self-assembled nanomaterials delivery system for the treatment of prostate cancer [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, 32(16): 2103-2117.
- [7] Wang M K, Kuang R Y, Huang B Q, *et al.* Polylactic acid block copolymer grafted temozolomide targeted nano delivery in the treatment of glioma [J]. *Materials Express*, 2021, 11(5): 627-633.
- [8] Özlem G K, Osman İ. Preparation and optimization of biodegradable self-assembled PCL-PEG-PCL nano-sized micelles for drug delivery systems [J]. *Int J Polym Mater Po*, 2021, 70(5): 328-337.
- [9] Wang Y Q, Cao P, Li S C, *et al.* Layer-by-layer assembled PEI-based vector with the upconversion luminescence marker for gene delivery [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2504-2509.
- [10] Wang M, Guo Y, Xue Y M, *et al.* Engineering multifunctional bioactive citric acid-based nanovectors for intrinsical targeted tumor imaging and specific siRNA gene delivery *in vitro/in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2019, 199: 10-21.
- [11] Dowdy S F. Overcoming cellular barriers for RNA therapeutics [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(3): 222-229.
- [12] Frokjaer S, Otzen D. Protein drug stability: A formulation challenge [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(4): 298-306.
- [13] Sedyakina N, Kuskov A, Velonia K, *et al.* Modulation of entrapment efficiency and *in vitro* release properties of BSA-loaded chitosan microparticles cross-linked with citric acid as a potential protein-drug delivery system [J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(8): 1989.
- [14] Wu Z C, Liu K Q. Overview of vaccine adjuvants [J]. *Med Drug Discov*, 2021, 11: 100103.
- [15] Asgary V, Shoari A, Baghbani-arani F, *et al.* Green synthesis and evaluation of silver nanoparticles as adjuvant in rabies veterinary vaccine [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 3597-3605.
- [16] Dykman L A, Staroverov S A, Bogatyrev V A, *et al.* Adjuvant properties of gold nanoparticles [J]. *Nanobiotechnol Rep*, 2010, 5: 748-761.
- [17] He Q, Mitchell A R, Johnson S L, *et al.* Calcium phosphate nanoparticle adjuvant [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000, 7: 899-903.
- [18] Ou Y C, Wen X N, Bardhan R. Cancer immunoimaging with smart nanoparticles [J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(4): 388-403.
- [19] Gregory A E, Titball R, Williamson D. Vaccine delivery using nanoparticles [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013, 3: 13.
- [20] Abbasi E, Aval S F, Akbarzadeh A, *et al.* Dendrimers: Synthesis, applications, and properties [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9(1): 247.
- [21] Kreuter J. Nanoparticles as adjuvants for vaccines [J]. *Pharm Biotechnol*, 1995, 6: 463-472.
- [22] Abdoli A, Radmehr N, Bolhassani A, *et al.* Conjugated anionic PEG-citrate G2 dendrimer with multi-epitopic HIV-1 vaccine candidate enhance the cellular immune responses in mice [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(8): 1762-1768.
- [23] Asgary V, Shoari A, Moayad M A, *et al.* Evaluation of G2 citric acid-based dendrimer as an adjuvant in veterinary rabies vaccine [J]. *Viral Immunol*, 2018, 31(1): 47-54.
- [24] Wang J J, Ni Q K, Wang Y F, *et al.* Nanoscale drug delivery systems for controllable drug behaviors by multi-stage barrier penetration [J]. *J Control Release*, 2021, 331: 282-

- 295.
- [25] Ju Y, Liao H T, Richardson J J, *et al.* Nanostructured particles assembled from natural building blocks for advanced therapies [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(11): 4287-4336.
- [26] Alsehli M. Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy: Recent advances in drug delivery [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(3): 255-265.
- [27] Ghorpade V S, Dlas R J, Mali K K, *et al.* Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-polyvinyl alcohol hydrogel films for extended release of water soluble basic drugs [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 52: 421-430.
- [28] Valikala V, Santhakumar I, Kannappan S. Synthesis and effect of pegylation on citric acid dendritic nano architectures anchored with cefotaxime sodium [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 201: 111683.
- [29] Ghorpade V S, Adhikrao A V, Dlas R J, *et al.* Fabrication of citric acid crosslinked β - cyclodextrin/hydroxyethylcellulose hydrogel films for controlled delivery of poorly soluble drugs [J]. *J Appl Polym Sci*, 2018, 135(27): 46452.
- [30] Ghorpade V S, Yadav A V, Dlas R J, *et al.* Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-poly (ethylene glycol) hydrogel films for delivery of poorly soluble drugs [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt A): 783-791.
- [31] Yu B, Shen Y P, Zhang X J, *et al.* Poly(methacrylate citric acid) as a dual functional carrier for tumor therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1765.
- [32] Pooresmaeil M, Namazi H, Salehi R. Synthesis of photoluminescent glycodendrimer with terminal β -cyclodextrin molecules as a biocompatible pH-sensitive carrier for doxorubicin delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 246: 116658.
- [33] Nosrati H, Adibtabar M, Sharafi A, *et al.* PAMAM-modified citric acid-coated magnetic nanoparticles as pH sensitive biocompatible carrier against human breast cancer cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(8): 1377- 1384.
- [34] Sengupta S, Kumar S, Das T, *et al.* A polyester with hyperbranched architecture as potential nano-grade antibiotics: An *in-vitro* study [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99: 1246-1256.
- [35] Robab A, Hassan N. Simple fabrication of multifunctional hyperbranched copolymer based on l-lysine and citric acid for co-delivery of anticancer drugs to breast cancer cells [J]. *React Funcl Polym*, 2022, 170: 105101.
- [36] Sabzi A, Rahmani A, Edalati M, *et al.* Targeted co-delivery of curcumin and doxorubicin by citric acid functionalized poly (ϵ -caprolactone) based micelle in MDA-MB-231 cell [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 194: 111225.

【责任编辑 解学星】