

紫杉醇/低分子肝素-胱胺-维生素 E 琥珀酸酯胶束的制备及其体外细胞毒性

艾丹¹, 万莉莉², 张琦³, 雷铭道^{1*}

1. 江西省妇幼保健院, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 人文学院, 江西 南昌 330006

3. 江西中医药大学 生命科学学院, 江西 南昌 330006

摘要: 目的 优化紫杉醇/低分子肝素-胱胺-维生素 E 琥珀酸酯 (PTX/LMWH-cys-TOS) 胶束的处方, 评价其制剂学特性和体外细胞活性。方法 以载药率和包封率为指标, 考察有机溶剂、药物载体比例对胶束载药能力的影响, 优化最佳处方。利用冷冻干燥法制备了胶束冻干粉针并考察复溶稳定性, 采用透析法研究了胶束在不同浓度的二硫苏糖醇溶液中的释放动力学, 采用 CCK8 法研究了胶束在紫杉醇敏感和耐药细胞上的抗肿瘤活性, 利用 HPLC 法测定了紫杉醇在肿瘤细胞内的质量浓度。结果 紫杉醇和 LMWH-cys-TOS 的最佳比例是 1:3.6, 使用乙醇作为有机溶剂。加入冻干保护剂的胶束产品外观良好, 复溶后的胶束应该在 4℃ 保存, 而且要尽快使用; 在二硫苏糖醇存在的释放介质中, 紫杉醇释放速度随着二硫苏糖醇浓度的增加而增加, 二硫苏糖醇的浓度是 20 mmol/L 时, 紫杉醇的 36 h 的累积释放量高达 93%。胶束能提高紫杉醇在耐药细胞 HCT-15/Taxol 上的毒性和药物在肿瘤细胞内的质量浓度。结论 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束改善了紫杉醇的溶解度, 实现了靶向给药。

关键词: 紫杉醇/低分子肝素-胱胺-维生素 E 琥珀酸酯胶束; 紫杉醇; 稳定性; 累积释放率; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-2984-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.011

Preparation and *in vitro* cytotoxicity of PTX/LMWH-cys-TOS micelles

AI Dan¹, WAN Li-li², ZHANG Qi³, LEI Ming-dao¹

1. Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330004, China

2. College of Humanities, Jiangxi University of Chinese Medicines, Nanchang 330006, China

3. College of Life Science, Jiangxi University of Chinese Medicines, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To optimize the preparation of paclitaxel/low molecular-weight heparin-cystamin- α -tocopherol succinate (PTX/LMWH-cys-TOS) micelles, and to evaluate its pharmaceutical property and *in vitro* cytotoxicity. **Methods** Using drug loading rate and encapsulation rate as indicators, the influence of organic solvent and drug carrier ratio on micelle drug loading capacity were investigated, and the optimal prescription was optimized. The freeze-drying method was used to prepare micelle freeze-dried powder injection and investigate their re-dissolution stability. The release characteristics of micelles in different concentrations of dithiothreitol solution were studied using dialysis method. The anti-tumor activity of micelles on paclitaxel sensitive and resistant cells was studied using CCK8 method. The concentration of paclitaxel in tumor cells was determined by HPLC method. **Results** The optimal ratio of paclitaxel to LMWH-cys-TOS was 1:3.6, using ethanol as the organic solvent. Micelle products with freeze-dried protectants had a good appearance, and the re-dissolved micelles should be stored at 4℃, and used as soon as possible. In the release medium of dithiothreitol, the release rate of paclitaxel increased with the increase of dithiothreitol concentration. When the concentration of dithiothreitol was 20 mmol/L, the cumulative release of paclitaxel after 36 h was as high as 93%. Micelles could enhance the toxicity of paclitaxel on drug-resistant cells HCT-15/Taxol and the concentration of the drug in tumor cells. **Conclusion** LMWH-cys-TOS micelles can improve the solubility of paclitaxel and achieve targeted drug delivery.

Key words: PTX/LMWH-cys-TOS micelles; paclitaxel; stability; cumulative release; anti-tumor activity

收稿日期: 2023-08-30

基金项目: 江西省卫计委中医药课题 (2019A213); 中央引导地方科技发展基金项目 (20222ZDH04094); 江西省赣江新区重大科技攻关项目 (2021007)

作者简介: 艾丹 (1983—), 男, 江西南昌人, 主治医师, 主要从事临床医学的研究。E-mail: 78664706@qq.com

*通信作者: 雷铭道 (1978—), 男, 江西南昌人, 主管中医师, 主要从事药剂学研究。E-mail: 183813586@qq.com

紫杉醇是从红豆杉树皮中分离提纯的天然次生代谢产物,具有良好的抗肿瘤作用,在临床上广泛使用^[1]。但紫杉醇几乎不溶于水,这成为紫杉醇制剂开发和临床应用的一个重要障碍。紫杉醇还会导致骨髓抑制、胃肠道反应等严重不良反应。两亲性高分子聚合物可以在水溶液中自组装成具有疏水性内核和亲水性外壳的结构,疏水性的内核能包裹难溶性药物,由此形成的载药聚合物胶束是一种新型的靶向给药系统^[2-3]。开发紫杉醇靶向胶束给药系统是一个非常好的提高溶解度、降低不良反应的途径。本课题组设计和合成了低分子肝素为亲水基团、维生素 E 琥珀酸酯为疏水基团的两亲性聚合物低分子肝素-胱胺-维生素 E 琥珀酸酯(LMWH-cys-TOS),所使用的连接臂是对肿瘤细胞内还原型谷胱甘肽敏感的胱胺基团^[4-7]。本实验以 LMWH-cys-TOS 为骨架材料,利用自组装方式包裹紫杉醇,构建载药聚合物紫杉醇/低分子肝素-胱胺-维生素 E 琥珀酸酯(PTX/LMWH-cys-TOS)胶束,研究了其制剂学性质和体外细胞毒性,以期以紫杉醇为代表的难溶性药物临床使用提供一种有前景的新型胶束递送系统。

1 仪器和试剂

ZEN3690 马尔文粒度测定仪(英国 Malvern 公司);SpectraMaxi3 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);Waters e2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);DF-101S 磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司);EYELA 旋转蒸发仪(东京理化器械株式会社);Milli-Q 超纯水仪(美国密理博公司);SORVALL ST 8R 型冷冻离心机(美国 Thermo fisher 公司);JY92-2D 超声细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

LMWH-cys-TOS(实验室自制,数均相对分子质量为 8.1×10^4)^[7];紫杉醇(质量分数 $\geq 98\%$,南京本草益康生物科技有限公司,批号 20201003);乙醇(分析纯,西陇科学股份有限公司,批号 20211098);二甲基亚砜(DMSO,安耐吉化学试剂有限公司,货号 NC0239609);HCT-15、HCT-15/Taxol 细胞(上海毕合生物化学技术有限公司);透析袋(截留相对分子质量 3 500,北京索莱宝科技有限公司,货号 MD44-3500D);二硫苏糖醇(上海源叶生物科技有限公司,批号 20220912);胎牛血清(100%,上海 MRC 生物科技中心,批号 20221202);磷酸盐缓冲液(北京索莱宝科技有限公司,货号

P1010-2L);CCK8 溶液($\geq 99.5\%$,大连美仑生物科技有限公司,批号 20211215);RPMI-1640 培养基(南昌市晖石科技有限公司,货号 P3007)。

2 方法和结果

2.1 LMWH-cys-TOS 临界胶束浓度的测定

将尼罗红溶解在二氯甲烷溶液中,使尼罗红的最终浓度是 $1 \mu\text{mol/L}$ 。取 $20 \mu\text{L}$ 尼罗红溶液置于小烧杯中,分别加入适量 8.00、16.00、32.00、64.00、128.00、256.00、512.00 $\mu\text{g/mL}$ LMWH-cys-TOS 空白胶束溶液,避光条件下持续搅拌过夜,将尼罗红包裹进入 LMWH-cys-TOS 胶束的疏水性内核之中。在激发波长为 350 nm、发射波长为 450 nm 的条件下使用酶标仪测定不同质量浓度的 LMWH-cys-TOS 胶束的荧光强度。以胶束的质量浓度为横坐标,测定的荧光强度为纵坐标作图,两条切线的交点即为临界胶束浓度。由图 1 可知,LMWH-cys-TOS 临界胶束质量浓度是 $27.3 \mu\text{g/mL}$ 。此临界胶束质量浓度较小,表明 LMWH-cys-TOS 具有良好的自组装能力和结构稳定性,可作为胶束载体材料包裹难溶性药物。

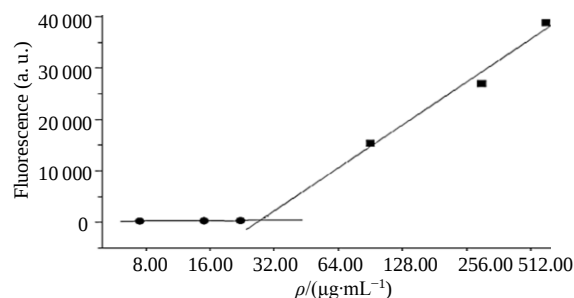


图1 尼罗红荧光强度与 LMWH-cys-TOS 聚合物浓度关系
Fig. 1 Correlation of fluorescence density of Nile red against LMWH-cys-TOS polymer concentration

2.2 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的制备

2.2.1 胶束的制备方法 将 15 mg LMWH-cys-TOS 溶解在 5 mL 水中,搅拌条件下缓慢滴加紫杉醇乙醇溶液。为进一步促进载药胶束的形成,在冰水浴中将混合溶液用探头超声 10 min,然后继续搅拌 30 min,转速 1 200 r/min,减压蒸去或透析除去有机溶剂,然后 5 000 r/min 离心除去没有包载的紫杉醇,冷冻干燥,即得 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的冻干产品。

2.2.2 包封率和载药率的测定 色谱条件:Welch XB-C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, $5 \mu\text{m}$);流动相:乙腈-水(45:55);检测波长:227 nm;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;

体积流量：1 mL/min；进样量：10 μ L。精密称取一定量的 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束冻干产品，加入甲醇破坏胶束的结构，并稀释至质量浓度为 0.8 mg/mL，采用 HPLC 法测定胶束中紫杉醇的质量浓度，计算胶束的包封率和载药率^[8]。

包封率=胶束中紫杉醇质量/紫杉醇的总投药量

载药率=胶束中紫杉醇质量/(紫杉醇的总投药量+高分子聚合物的总投药量)

2.2.3 有机溶剂对胶束载药能力的影响 从表 1 可以看出，乙醇作为溶剂制备的胶束具有最大的载药率和最大的包封率。可能是胶束载药的过程是载体中疏水性内核和有机溶剂竞争溶解紫杉醇的过程，在能充分溶解药物的前提下，选择药物溶解度相对低一点的溶剂更有助于药物进入疏水性内核，更有利于载药胶束的形成。经过测定，紫杉醇在 DMSO、甲醇和乙醇的溶解度分别为 150、50、1.5 mg/mL，与 DMSO、甲醇相比，紫杉醇在乙醇中的溶解度最小，因此乙醇作为溶剂非常有利于紫杉醇进入胶束的疏水性内核。

表 1 不同溶剂对胶束载药率和包封率影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 1 Effect of various of solvents on drug loading capacity and entrapment efficiency of micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

溶剂	载药率/%	包封率/%
二甲基亚砷	9.4 $\pm$ 2.5	39.7 $\pm$ 4.9
甲醇	12.3 $\pm$ 4.1	45.3 $\pm$ 7.1
乙醇	18.5 $\pm$ 3.9	67.9 $\pm$ 6.4

2.2.4 药物载体比例对胶束载药能力的影响 以乙醇作为溶剂，不同的药物载体比例对胶束粒径、载药率和包封率的影响结果见表 2。可以看出，随着紫杉醇和载体材料之间比例的增加，载药率增加，但是包封率却不断下降。因为随着紫杉醇量的增加，结合到 LMWH-cys-TOS 疏水性内核中药物的量也会相应的增加，但是随着内核中结合的紫杉醇分子的增多，分子之间的空间位阻也会越来越大，导致疏水性内核无法结合更多的紫杉醇分子，因此药量增加虽然在一定程度上能增加载药率，但是相对于加入的药量，包裹进入疏水区域的过程中损失的药量也会增加，从而使包封率随之降低。虽然较高的载药率能满足临床所需的治疗浓度，但是较低的包封率会增加药物的成本。从粒径、载药率和包封率 3 个方面综合考虑，将紫杉醇与 LMWH-cys-TOS 的最佳药物载体比例设定为 1:3.6。

表 2 不同药物载体比例对胶束粒径、载药率和包封率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Effect of drug-carrier ratio on particle size, loading capacity, and entrapment efficiency of micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

药物载体比例	粒径/nm	载药率/%	包封率/%
1:4.2	189.6 $\pm$ 1.7	14.3 $\pm$ 2.6	78.4 $\pm$ 1.9
1:3.6	119.5 $\pm$ 0.9	19.6 $\pm$ 1.7	76.3 $\pm$ 2.1
1:3.0	234.6 $\pm$ 2.4	21.5 $\pm$ 1.6	68.4 $\pm$ 1.1
1:2.4	245.8 $\pm$ 1.4	23.5 $\pm$ 2.0	66.3 $\pm$ 1.3
1:1.8	256.2 $\pm$ 3.1	25.3 $\pm$ 0.9	54.3 $\pm$ 1.2

2.2.5 最佳处方 采用最优处方制备 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束，即紫杉醇和 LMWH-cys-TOS 的最佳比例是 1:3.6，使用乙醇作为有机溶剂制备胶束。

2.3 胶束载药率和包封率的测定

取一定量 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束，测得载药率和包封率分别为 (18.7 $\pm$ 4.3)%、(77.5 $\pm$ 13.2)%。

2.4 胶束粒径和 Zeta 电位的测定

精密称取一定量的 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的冻干产品，用 5%葡萄糖溶液复溶，稀释至质量浓度为 0.4 mg/mL，使用激光粒度测定仪测定粒径和 Zeta 电位，结果见图 2。PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的粒径是 118.9 nm，多分散指数 (PDI) 是 0.164，较小的 PDI 值说明胶束的粒径分布比较均一。Zeta 电位是-30.37 mV。肝素是一种阴离子多糖，在水性介质中肝素带负电荷；如果电位的绝对值大于 30 mV，胶束粒子之间的排斥力会比较大，较大的电荷排斥力能够阻止胶束粒子的聚集，能很好地维持胶束的稳定性^[8]。粒子表面的负电荷还可以降低胶束和血液中蛋白的相互作用，避免粒子被快速清除。

2.5 胶束冻干粉针稳定性研究

使用 2%的乳糖作为冻干保护剂，采用冷冻干

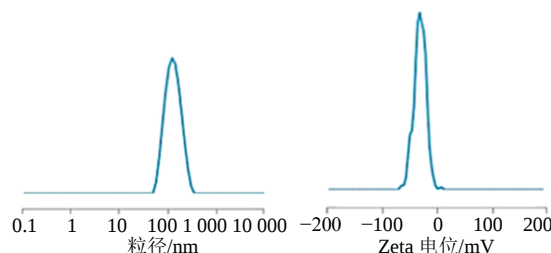


图 2 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的粒径和 Zeta 电位

Fig. 2 Particle size and Zeta potential of PTX/ LMWH-cys-TOS micelle

燥法制备 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束冻干粉针，取适量，加入 5%葡萄糖溶液复溶，分别于 4、23 ℃避光保存，在 24、72 h 取样，测定胶束溶液中紫杉醇的质量浓度和胶束的粒径，以 0 d 的胶束溶液作为对照。结果加入冻干保护剂的胶束表面均匀，没有塌陷和皱缩，提示 5%葡萄糖溶液具有很好的复溶性，见表 3。在 4 ℃下，胶束溶液保存 24 h 后，溶液的外观无明显变化，载药率和粒径没有明显改变，但在 23 ℃条件下放置 24 h，胶束的载药率和粒径均发生变化，尤其载药率显著降低。72 h 后，在 4、23 ℃条件下，载药率和粒径均发生显著变化。温度对胶束复溶溶液的稳定性影响显著，复溶后的胶束应该在 4 ℃保存，而且要尽快使用。

表 3 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束冻干粉针的复溶稳定性 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Stability of PTX/LMWH-cys-TOS micelle freeze-dried powder injection ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

t/h	载药率/%		粒径/nm	
	4 ℃	23 ℃	4 ℃	23 ℃
0	100.00±1.40	100.00±1.80	123.1±1.3	121.2±1.1
24	98.01±1.20	86.23±1.50	127.2±1.4	128.4±1.8
72	87.16±1.60	61.19±2.40	136.2±1.7	145.9±2.1

2.6 体外释放动力学

采用透析法测定 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的体外释放特性。将载药胶束稀释至紫杉醇的质量浓度是 0.8 mg/mL，精密量取胶束溶液 1 mL，置于透析袋中，然后将透析袋置于盛有 100 mL 溶出介质[含有 0、20 μmol/L、20 mmol/L 二硫苏糖醇的磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)]的小烧杯中，在水浴恒温振荡器中进行释放实验，温度是 (37±1) ℃，振荡频率是 100 次/min，在预先设定的时间点内取样，采用 HPLC 法测定释放介质中紫杉醇的质量浓度，绘制累积释放率-时间曲线，结果见图 3。在所有释放介质中，紫杉醇都不存在突释现象，说明紫杉醇主要包裹在疏水性的内核中，而不是吸附在胶束的表面。在不含二硫苏糖醇的磷酸盐缓冲液中，24 h 内紫杉醇的累积释放率约为 15%，当释放介质中含有二硫苏糖醇时，紫杉醇的释放率会明显增加，主要的原因是二硫苏糖醇断裂了二硫键，破坏了 LMWH-cys-TOS 胶束的结构，导致紫杉醇的快速释放。随着二硫苏糖醇浓度的增加，紫杉醇的释放量增加得更快，二硫苏糖醇的浓度是 20 μmol/L 时，

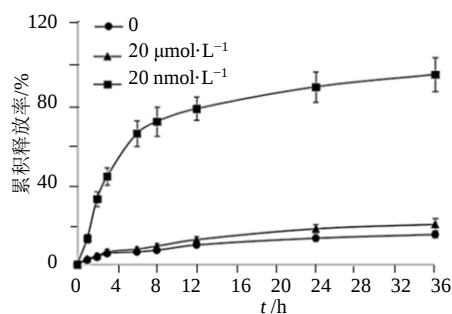


图 3 不同浓度二硫苏糖醇条件下胶束中紫杉醇的累积释放率-时间曲线

Fig. 3 Accumulative release - time curve of paclitaxel from micelles under different concentrations of dithiothreitol

紫杉醇 36 h 的累积释放量仅为 19%，而二硫苏糖醇的浓度是 20 mmol/L 时，紫杉醇的 36 h 的累积释放量高达 93%。

2.7 体外细胞毒性

采用 CCK8 法研究胶束对人结直肠癌细胞 HCT-15 的毒性，利用耐紫杉醇的 HCT-15/Taxol 作为对照。将 HCT-15、HCT-15/Taxol 细胞复苏，传代至较好的细胞状态，转移至 96 孔板，每孔加入约 5×10⁴ 个细胞，在 RPMI-1640 培养基中培养 24 h。将 96 孔板中原有的培养基吸出，并加入紫杉醇或配制好的含 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的培养基（以紫杉醇计算的等效质量浓度为 0~1.0 μg/mL），于细胞培养箱中继续孵育 48、72 h。吸出上清液，每个孔中加入 100 μL 含 10 μL CCK8 的培养基混合液，在细胞培养箱中继续孵育 6 h，使用酶标仪在 450 nm 测定吸光度值。通过 SPSS 软件分别计算 48、72 h 抑瘤率 IC₅₀ 值，见表 4。

表 4 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束和紫杉醇在 HCT15 和 HCT-15/Taxol 细胞上的毒性 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 4 Cytotoxicity of PTX/LMWH-cys-TOS micelle and free paclitaxel in HCT15 or HCT-15/Taxol cell ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	IC ₅₀ /(ng·mL ⁻¹)	
	48 h	72 h
HCT15+胶束	234.7±19.2	213.6±15.7
HCT-15/Taxol+胶束	245.9±18.6	221.7±21.6
HCT-15+紫杉醇	267.7±32.6	256.8±45.8
HCT-15/Taxol+紫杉醇	467.3±31.6**	421.9±40.1**

与 HCT-15+紫杉醇组比较: **P<0.01

**P<0.05 vs HCT-15 + paclitaxel group

从表 4 中可以看出,在紫杉醇敏感的 HCT15 细胞和耐药的 HCT15/Taxol 细胞上,PTX/LMWH-cys-TOS 胶束的 IC₅₀ 没有显著差异,说明胶束能克服肿瘤的耐药性,而紫杉醇在耐药细胞 HCT15 和敏感细胞 HCT15/Taxol 上的 IC₅₀ 有显著差异($P < 0.01$)。

2.8 细胞内药物浓度的测定

细胞培养和加药过程同 2.7 项下方法,但在 48、72 h 时取未加入 CCK8 的细胞株,吸去培养基,利用空白的磷酸盐缓冲液轻轻冲洗细胞 3 次,吸去缓冲液后,加入 500 μ L 乙腈溶液,探头超声 3 min 破碎细胞。3 000 r/min 离心 5 min,取上清液,采用 HPLC 法测定紫杉醇的质量浓度,计算摄取进入细胞内部的紫杉醇的量,结果见表 5。

表 5 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束和紫杉醇在 HCT15 和 HCT-15/Taxol 细胞内的浓度 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 5 Concentration of paclitaxel in HCT15 and HCT-15/Taxol cell of PTX/LMWH-cys-TOS micelle and free paclitaxel in HCT15 or HCT-15/Taxol cell ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	紫杉醇/(ng·mL ⁻¹)	
	48 h	72 h
HCT15+胶束	405.3±23.8	423.7±29.5
HCT-15/Taxol+胶束	456.8±43.2	467.9±28.6
HCT-15+紫杉醇	398.6±31.7	405.7±34.6
HCT-15/Taxol+紫杉醇	223.8±23.1**	243.7±19.8**

与 HCT-15+紫杉醇组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.05$ vs HCT-15 + paclitaxel group

紫杉醇在细胞内的质量浓度也验证了 2.7 项下实验结果。在 HCT15 和 HCT15/Taxol 细胞上,胶束给药后紫杉醇的质量浓度没有显著差异,但是紫杉醇溶液给药后,在 HCT15 内的质量浓度显著高于在 HCT15/Taxol 细胞内的紫杉醇质量浓度($P < 0.01$)。

3 讨论

紫杉醇作为一个经典的抗肿瘤药物,在临床上应用非常广泛,用于很多肿瘤的治疗,但是紫杉醇理化性质具有缺陷,尤其是在生物相容性溶剂中的溶解度较低,是其制剂开发一个很大的障碍。因此采用胶束制剂方式是提高紫杉醇溶解度和实现靶向给药的重要剂型。

采用透析法测定了 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束在含不同浓度二硫苏糖醇的磷酸盐缓冲液中的释放,结果紫杉醇的释放量随着二硫苏糖醇浓度的增

加而增加。正常细胞外环境中还原型谷胱甘肽的浓度为 2~20 μ mol/L,而肿瘤细胞内谷胱甘肽的浓度为 2~20 mmol/L,当磷酸盐缓冲液中二硫苏糖醇的浓度为 20 mmol/L 时,36 h 的累积释放量高达 93%,因此采用 cys 作为连接臂,有助于胶束在肿瘤细胞内的靶向释放,减少了药物在正常组织中的质量浓度,从而降低紫杉醇的毒性^[9]。

利用 CCK8 法研究了 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束在紫杉醇敏感细胞 HCT15 和耐药细胞 HCT15/Taxol 上的细胞毒性。可见 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束可以克服肿瘤细胞的耐药性。阿霉素和肝素联合使用后,阿霉素在肿瘤细胞内的摄取量和抗肿瘤活性都增加了,可能是肝素能抑制 P-gp 等外排蛋白的功能,减少抗肿瘤药物被外排到细胞外面^[9-10]。实验中,PTX/LMWH-cys-TOS 进入肿瘤细胞内部后,在还原型谷胱甘肽作用下,胶束发生解体,肝素和紫杉醇从胶束中释放,肝素开始发挥抑制肿瘤耐药的作用,提高了紫杉醇的活性。PTX/LMWH-cys-TOS 胶束比紫杉醇更好地抑制肿瘤生长,可能还与胶束以一种胞饮的方式进入细胞内部有关系。因此,本实验设计的 PTX/LMWH-cys-TOS 胶束利用了肝素和 cys 各自的功能,发挥了两者的协同作用^[10-11]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rowinsky E K. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents [J]. *Annu Rev Med*, 1997, 48 (3): 353-374.
- [2] Mitchell M J, Billingsley M M, Haley R M, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (2): 101-124.
- [3] Petros R A, DeSimone J M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9 (8): 615-627.
- [4] Mei L, Liu Y, Zhang H, et al. Antitumor and Antimetastasis activities of heparin-based micelle served as both carrier and drug [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(15): 9577-9589.
- [5] 唐嘉婧,梅凌,余倩雯,等.载吡喹酮和多柔比星自组装胶束的构建和体外抗肿瘤及其转移的评价 [J]. *药学学报*, 2017, 52(12): 1933-1941.
- [6] Hou L, Fan Y, Yao J, et al. Low molecular weight heparin-all-trans-retinoid acid conjugate as a drug carrier for combination cancer chemotherapy of paclitaxel and all-trans-retinoid acid [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(3): 1157-1166.

- [7] Yang X, Shi X, Ji J, *et al.* Development of redox-responsive theranostic nanoparticles for near-infrared fluorescence imaging-guided photodynamic/chemotherapy of tumor [J]. *Drug Delivery*, 2018, 25(1): 780-796.
- [8] 刘艳华. 叶酸和 CD44 受体双靶向的透明质酸聚合物胶束的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [9] Park K, Lee G Y, Park R W, *et al.* Combination therapy of heparin-deoxycholic acid conjugate and doxorubicin against squamous cell carcinoma and B16F10 melanoma [J]. *Pharm Res*, 2007, 25(2): 268-276.
- [10] Phillips P G, Yalcin M, Cui H D, *et al.* Increased tumor uptake of chemotherapeutics and improved chemoresponse by novel non-anticoagulant low molecular weight heparin [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(2): 411-419.
- [11] Luo C, Sun J, Liu D, *et al.* Self-assembled redox dual-responsive prodrug-nanosystem formed by single thioether-bridged paclitaxel-fatty acid conjugate for cancer chemotherapy [J]. *Nano Lett*, 2016, 16(9): 5401-5408.

[责任编辑 解学星]