

## 载和厚朴酚介孔二氧化硅包覆聚吡咯纳米粒的制备研究

朱文静, 张良珂\*

重庆医科大学 重庆高校药物工程研究中心, 重庆 400016

**摘要:** 目的 制备载和厚朴酚(HK)介孔二氧化硅(MSN)包覆聚吡咯纳米粒(PPy@MSN-HK), 考察其体外释放特性。方法 首先制备聚吡咯纳米粒, 然后在其表面包裹 MSN 壳层, 再吸附 HK, 即得 PPy@MSN-HK。依次从透射电镜图、粒径、Zeta 电位、载药量、包封率、红外光谱分析、体外光热研究及体外释放度等方面进行评价, 采用相似因子( $f_2$ )法分析释放曲线, 并运用多种常用数学模型拟合溶出曲线。结果 透射电镜图显示, 制备的 MSN 包覆聚吡咯纳米粒(PPy@MSN)粒径大小均一, 分布均匀, 平均粒径为 $(220.4 \pm 4.2)$  nm, 多分散系数为 $0.042 \pm 0.010$ , Zeta 电位为 $(-21.1 \pm 0.8)$  mV, 载药量为 $(2.58 \pm 0.53)$  %, 包封率为 $(75.04 \pm 0.95)$  %。体外光热实验结果表明, 在照射激光功率密度不变的情况下, 随着纳米粒质量浓度逐渐增大, 纳米粒混悬液温度变化值明显增大, 说明 PPy@MSN 具有良好的光热效应。体外释放实验表明, PPy@MSN-HK 与 HK 原料药的释放曲线不相似, 分别以 Ritger-Peppas、Logistic 方程拟合最佳。原料药释放曲线最接近 Ritger-Peppas 方程( $R^2=0.997\ 32$ ); PPy@MSN-HK 释放曲线用 Logistic 方程拟合最好( $R^2=0.997\ 88$ )。结论 采用水溶液法成功制备了 PPy@MSN-HK, 为肿瘤治疗提供新的给药策略。

**关键词:** 和厚朴酚; 介孔二氧化硅; 聚吡咯; 纳米粒; 光热治疗; 体外释放; 相似因子法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)09-2057-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.012

## Preparation research on mesoporous silica-coated polypyrrole nanoparticles loaded with honokiol

ZHU Wen-jing, ZHANG Liang-ke

Research Center for Pharmaceutical Engineering of Chongqing, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract: Objective** To prepare a mesoporous silica-coated polypyrrole nanoparticles loaded with honokiol (PPy@MSN-HK) and evaluate their *in vitro* release behavior. **Methods** In this study, PPy@MSN-HK was obtained in three steps: First, prepared polypyrrole nanoparticles; Second, coated mesoporous silica shell on its surface; Third, absorbed honokiol. The TEM, particle size, zeta potential, drug loading, infrared spectroscopy, *in vitro* photothermal properties, and *in vitro* release characteristics were chosen as indexes to investigate its potential as antitumor nanocarriers. The release profiles were analyzed by simulating factor ( $f_2$ ), and the dissolution profiles were fitted by a variety of commonly used mathematical models. **Results** The results showed that the prepared nanoparticles had uniform particle size and uniform size distribution. The average particle size was  $(220.4 \pm 4.2)$  nm, polydispersity coefficient was  $0.042 \pm 0.010$ , zeta potential was  $(-21.1 \pm 0.8)$  mV, drug loading was  $(2.58 \pm 0.53)$  %, and entrapment efficiency was  $(75.04 \pm 0.95)$  %, respectively. The results of *in vitro* photothermal experiments showed that with the constant laser power density, the temperature change value of nanoparticles suspension increased with the increase of nanoparticles concentration. This showed that PPy@MSN have a good photothermal effect. *In vitro* release test revealed that the two release curves were not similar, and fitting best with Ritger-Peppas equation and Logistic equation respectively. **Conclusion** The water solution method could be used to prepare PPy@MSN, which may provide a promising drug delivery strategy for tumor treatment.

**Key words:** honokiol; mesoporous silica; polypyrrole; nanoparticle; photothermal therapy; *in vitro* release; simulating factor

收稿日期: 2017-12-18

基金项目: 重庆市自然科学基金项目 (cstc2016jcyjA0068)

作者简介: 朱文静 (1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为药物新型给药系统。E-mail: 1534815356@qq.com

\*通信作者 张良珂, 男, 教授, 研究方向为药物新型给药系统。Tel: (023)68485161 E-mail: zlkdyx@126.com

和厚朴酚(honokiol, HK)是从中药厚朴中分离提纯的含酚羟基的连苯二酚类化合物<sup>[1]</sup>,即 2-(3'-烯丙基-4'-羟基)-苄基-4-烯丙基-苯酚,多年来的研究表明,其具有扩张血管、抗炎、抗菌、抗病毒、抑制血小板聚集、抗心律失常、降低胆固醇、中枢性肌肉松弛和神经抑制作用以及抗肿瘤等广泛的药理作用。HK 对肿瘤新生血管相关的多个靶点具有活性,能够抑制如肺癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤、结肠癌、胃癌、头颈部鳞癌、前列腺癌和卵巢癌等多种肿瘤细胞的生长,在抗肿瘤治疗中毒副作用低,是一种具有开发潜力的抗癌小分子。但是其水溶性差、易被氧化分解、体内消除半衰期短,生物利用度低,临床应用受到诸多限制<sup>[2-8]</sup>。

肿瘤光热治疗是指将具有较高光热转换效率的材料注射入人体内部,并使其靶向聚集在肿瘤组织附近,然后在外部近红外光的照射下将光能转化为热能来杀死癌细胞的一种治疗方法<sup>[9-10]</sup>。肿瘤局部温度升高可杀伤肿瘤细胞,并且可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。聚吡咯(polypyrrole, PPy)是一种常见的杂环共轭型导电高分子聚合物,空气稳定性好,具有良好的生物相容性,在近红外区有很强的吸收和良好的光热转换效率<sup>[11-13]</sup>。但 PPy 纳米粒对于一般药物的载药能力较差,而介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)由于其特殊的结构,具有比表面高、表面可修饰、稳定性好、生物相容性好等优点<sup>[14-17]</sup>。因此,本研究拟制备介孔二氧化硅包覆聚吡咯纳米粒(PPy@MSN),以期实现肿瘤光热治疗与化学治疗的双重作用,为肿瘤治疗提供新的给药策略。

## 1 仪器与材料

Hitachi-7500 透射电子显微镜,日本日立公司;LC-20A 型高效液相色谱仪,日本岛津公司;UV/Vis-2600 型紫外分光光度计,日本岛津公司;LWIRL 808-2W-F 光纤耦合输出激光器,北京镭志威光电技术有限公司;泰仕 TES-1310 数字温度计,泰仕电子工业股份有限公司;ZEN3600 马尔文激光粒度仪,英国马尔文仪器有限公司;傅里叶变换红外光谱(FTIR)仪,美国 Thermo Nicolet 公司;SHZ-88 台式水浴恒温振荡器,江苏太仓市实验设备厂。

和厚朴酚,质量分数 $\geq 98\%$ ,西安小草植物科技有限公司,批号 XC20140410;吡咯(质量分数 99%,批号 K1527102)、聚乙烯醇(醇解度 87.0%~89.0%,黏度 3.2~3.6 mPa·s,相对分子质量 44.05,

批号 J1614015)、三氯化铁(III)六水合物(质量分数 99%,批号 K1614020)、十六烷基三甲基氯化铵(CTAB,质量分数 99%,批号 E1719115)、硅酸四乙酯(TEOS,质量分数 98%,批号 J1408020),阿拉丁试剂(上海)有限公司;其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 载和厚朴酚的介孔二氧化硅包覆聚吡咯纳米粒(PPy@MSN-HK)的制备

**2.1.1 聚吡咯纳米粒(PPy-NPs)的制备<sup>[18]</sup>** 称取 299.8 mg 聚乙烯醇溶解于水中,加入 255.6 mg 三氯化铁,于室温搅拌 1 h,然后加入 28  $\mu$ L 吡咯,于 0~5  $^{\circ}$ C 反应 4 h,高速离心 40 min,用热水洗涤数次即得黑色 PPy-NPs,将其分散于水中备用。

**2.1.2 MSN 的制备<sup>[19]</sup>** 称取 0.1 g CTAB,加入 48 mL 水,80  $^{\circ}$ C 搅拌溶解,加入 0.35 mL 2.0 mol/L 氢氧化钠水溶液,搅拌均匀,然后逐滴加入 0.5 mL TEOS,室温搅拌 3 h,通过离心、热水和乙醇洗涤数次即得二氧化硅纳米粒。配制浓盐酸-乙醇(1:16)溶液,将前述所得二氧化硅纳米粒均匀分散于其中,80~90  $^{\circ}$ C 水浴加热回流 24 h,通过离心、水和乙醇洗涤数次,即得 MSN。

**2.1.3 PPy@MSN 的制备<sup>[20]</sup>** 称取 3.2 g CTAB 溶解于 500 mL 乙醇中,加入 1 600 mL 水和 PPy-NPs 混悬液,于 35  $^{\circ}$ C 恒温搅拌 20 min,然后依次滴入 2 mL TEOS 和 0.2 mL 氨水,继续恒温搅拌 24 h,离心得黑色固体。将所得固体超声分散到浓盐酸-乙醇(1:500)溶液中,于 60  $^{\circ}$ C 恒温搅拌 3 h,离心得固体产物,重复该处理过程 3 次,即得 PPy@MSN。

**2.1.4 PPy@MSN-HK 的制备** 精密称取 HK 原料药,用乙醇配制成 3 mg/mL 的储备液,避光备用。称取 10.0 mg PPy@MSN,超声分散于 3 mL 50%乙醇溶液中,加入适量药物储备液,于室温搅拌 3 h,然后通过减压浓缩、离心,即得 PPy@MSN-HK。

### 2.2 HK 的检测

**2.2.1 确定检测波长** 取 HK 12.0 mg,精密称定,用甲醇配制成 12.0  $\mu$ g/mL 的对照品溶液,取适量用紫外分光光度计在 200~800 nm 波长内扫描,结果显示 HK 在 294 nm 处有最大吸收,故本实验选择 294 nm 为 HK 的检测波长。

**2.2.2 色谱条件<sup>[21-22]</sup>** 实验色谱柱为 Hypersil ODS2 C<sub>18</sub> 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相为甲醇-水-冰醋酸(79:20.75:0.25);检测波长 294 nm;

体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 20  $\mu$ L。

**2.2.3 标准曲线的绘制** 精密吸取不同体积对照品溶液 (12.0  $\mu$ g/mL) 于 10 mL 量瓶中, 用甲醇稀释定容配制成质量浓度为 0.094、0.188、0.375、0.750、1.500、3.000、6.000、12.000  $\mu$ g/mL 的系列对照品溶液, 按“2.2.2”项下所述色谱条件进样, 以 HK 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ), HK 质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 绘制标准曲线, 回归方程为  $Y=18\,893X+1\,872.6$ ,  $r=0.999\,1$ , 结果表明 HK 在 0.094~12.000  $\mu$ g/mL 线性关系良好。

## 2.3 载药量及包封率的测定

将“2.1.4”项下制备 PPy@MSN-HK 时离心所得上清液滤过后制得样品溶液, 按照“2.2.2”项下色谱条件进样, 并根据“2.2.3”项下所得线性回归方程计算游离药物的质量, 最后根据下列公式计算得 PPy@MSN-HK 载药量为  $(2.58\pm0.53)\%$ , 包封率为  $(75.04\pm0.95)\%$ 。

载药量 = 纳米粒中 HK 的质量 / 纳米粒的质量

包封率 = 纳米粒中 HK 的质量 / HK 总投药量

## 2.4 形态观察及粒径、Zeta 电位分析

将稀释后的纳米粒滴于铜网上, 自然干燥成膜, 以透射电镜观察 PPy@MSN-HK 的形态, 结果见图 1。应用马尔文粒径仪测定 PPy-NPs 和 PPy@MSN-HK 的粒径分布、多分散系数 (PDI) 和 Zeta 电位, 结果见图 2。结果显示, PPy-NPs 平均粒径为  $(151.0\pm1.8)$  nm, PDI 为  $0.239\pm0.010$ , Zeta 电位为  $(17.3\pm0.7)$  mV ( $n=3$ ); PPy@MSN-HK 平均粒径为  $(220.4\pm4.2)$  nm, PDI 为  $0.042\pm0.010$ , Zeta 电位为  $(-21.1\pm0.8)$  mV ( $n=3$ )。结果表明 PPy-NPs 的 Zeta 电位为正值, 而在包裹了 MSN 壳层之后, Zeta 电位变为负值,

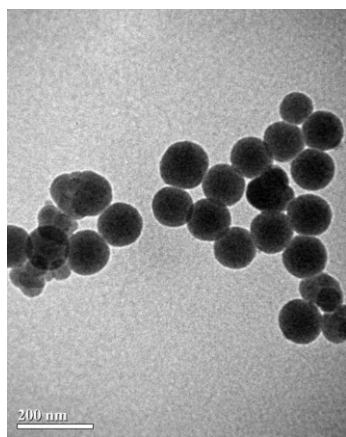


图 1 PPy@MSN-HK 的 TEM 图

Fig. 1 TEM image of core-shell structured PPy@MSN-HK

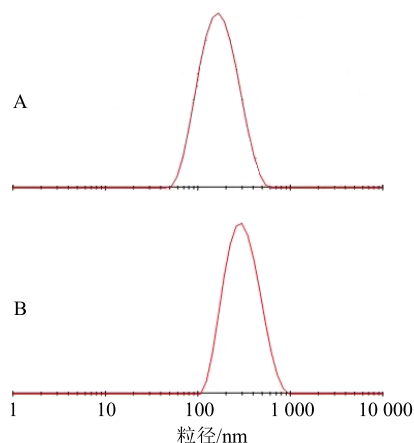


图 2 PPy-NPs (A) 和 PPy@MSN-HK (B) 的粒径分布  
Fig. 2 Size distribution of PPy-NPs (A) and PPy@MSN-HK (B)

这说明 MSN 壳层成功地覆盖在了 PPy-NPs 表面。

## 2.5 PPy@MSN-HK 的 FTIR 分析<sup>[23-24]</sup>

对各样品采用溴化钾压片法进行 FTIR 的定性分析。分别扫描记录 PPy-NPs、MSN、PPy-NPs 与 MSN 的物理混合物及 PPy@MSN-HK 的 FTIR 谱图, 波数范围为 500~4 000  $\text{cm}^{-1}$ , 结果见图 3。结果显示, 除 PPy-NPs 外, 其余 3 个样品均出现了二氧化硅的特征吸收峰: 1 080、789  $\text{cm}^{-1}$  处分别为 Si-O-Si 的不对称和对称伸缩振动峰, 3 440  $\text{cm}^{-1}$  处为 -OH 的伸缩振动峰。相比 PPy-NPs 和 MSN 的 FTIR 谱图, PPy@MSN-HK 的 FTIR 谱图出现了 PPy-NPs 和 MSN 的特征峰, 在 2 910、1 640  $\text{cm}^{-1}$  处分别出现了明显的吡咯环-CH<sub>2</sub> 的不对称伸缩振动峰和 C=C 的伸缩振动峰, 且 1 550  $\text{cm}^{-1}$  处的振动峰为吡咯环振动所致, 证明了 MSN 壳层成功地覆盖在了 PPy-NPs 表面。

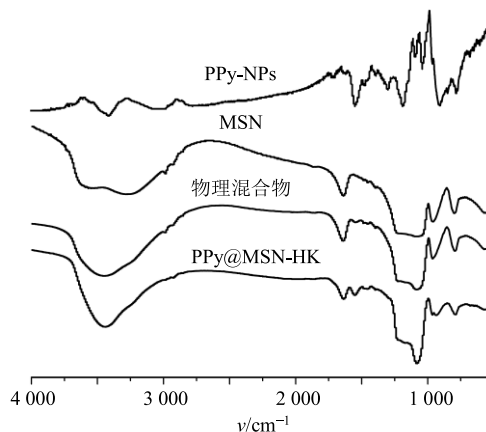


图 3 不同样品的 FTIR 谱图

Fig. 3 FTIR spectrum of different samples

## 2.6 PPy@MSN-HK 的体外光热实验<sup>[25]</sup>

称取 MSN，用水配制成 1 000  $\mu\text{g/mL}$  的纳米粒混悬液；称取 PPy@MSN-HK，用水配制成 0（空白）、62.5、250.0、1 000.0  $\mu\text{g/mL}$  的纳米粒混悬液。对前述各质量浓度纳米粒混悬液分别取 1 mL 置于石英比色皿中，以波长 808 nm、功率密度为 1.0  $\text{W/cm}^2$  的激光照射 10 min，并采用热电偶温度计实时监测混悬液温度变化，以时间为横坐标，混悬液温度为纵坐标拟合作图，得到不同质量浓度纳米粒温度变化曲线图，每组实验均重复 3 次，结果见图 4。实验结果表明，水和高质量浓度的 MSN 混悬液在激光照射后温度没有明显变化，说明水和高质量浓度的 MSN 混悬液未吸收 808 nm 激光的能量。而 62.5、250.0、1 000.0  $\mu\text{g/mL}$  的 PPy@MSN-HK 混悬液在功率密度为 1.0  $\text{W/cm}^2$  的激光照射 10 min 后温度分别增加了 3.1、9.3、20.6  $^{\circ}\text{C}$ ，即在照射激光功率密度不变的情况下，PPy@MSN-HK 混悬液温度变化值随纳米粒混悬液质量浓度增大而增大，说明 PPy@MSN-HK 具有良好的光热效应。

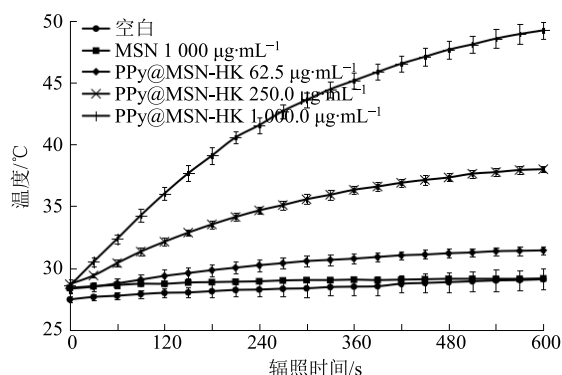


图4 不同质量浓度 PPy@MSN-HK 的温度变化曲线 ( $n=3$ )  
Fig. 4 Heating curves of different PPy@MSN-HK concentrations under an 808 nm laser irradiation at a power densities of 1.0  $\text{W/cm}^2$  for 10 min ( $n=3$ )

对 1 000.0  $\mu\text{g/mL}$  PPy@MSN-HK 混悬液，分别取 1 mL 置于石英比色皿中，依次以功率密度为 0.2、0.6、1.0  $\text{W/cm}^2$  的 808 nm 波长激光照射 10 min，并采用热电偶温度计实时监测混悬液温度变化，以时间为横坐标，混悬液温度为纵坐标作图，得到同一质量浓度纳米粒混悬液经不同功率密度激光照射后的温度变化曲线图，每组实验均重复 3 次，结果见图 5。实验结果表明，当以功率密度为 0.2、0.6、1.0  $\text{W/cm}^2$  的激光照射 10 min 后，PPy@MSN-HK 混悬

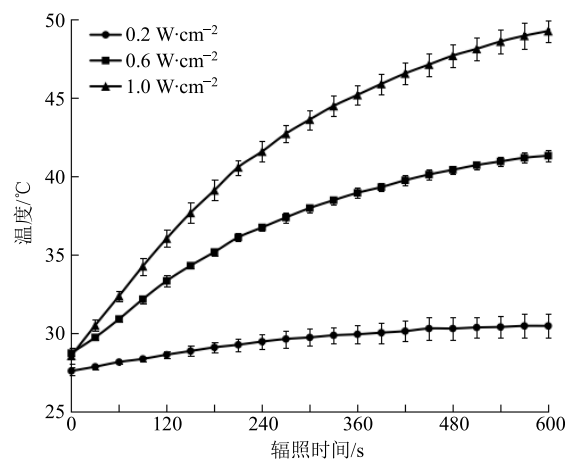


图5 不同激光功率密度的 PPy@MSN-HK 温度变化曲线 ( $n=3$ )

Fig. 5 Heating curves of 1 000  $\mu\text{g/mL}$  PPy@MSN under an 808 nm laser irradiation at different power density for 10 min ( $n=3$ )

液温度分别增加了 2.9、12.6、20.6  $^{\circ}\text{C}$ ，即在质量浓度不变的情况下，PPy@MSN-HK 混悬液温度变化值随照射激光功率密度增大而增大。

## 2.7 PPy@MSN-HK 的体外释放实验

取“2.1.4”项下制备的 PPy@MSN-HK，以 PBS 缓冲溶液 (pH 7.4) 为释放介质，转速 100 r/min，温度 ( $37.0 \pm 0.5$ )  $^{\circ}\text{C}$ ，进行体外释放实验。定时取样，每次取样后补充同体积同条件处理后的释放介质。样液按照“2.2.2”项下色谱条件进行定量分析，计算其累积释药率，结果见图 6。结果表明，在 pH 7.4 释放介质中，游离 HK 释放缓慢，48 h 释放约 70%，而 PPy@MSN-HK 中由于 HK 被分散于 MSN 的介孔中，释放相对较快，2 h 释放超过 95%，溶出速度大大提高，有望提高其生物利用度。

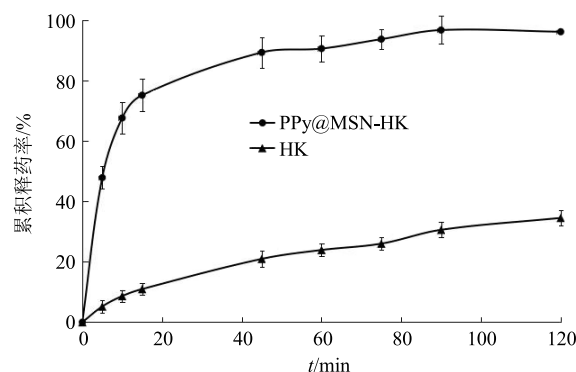


图6 HK 混悬液和 PPy@MSN-HK 体外释药曲线 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 6 *In vitro* release profiles of HK suspension and PPy@MSN-HK ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

## 2.8 相似因子 ( $f_2$ )<sup>[26]</sup>的计算及数学模型拟合

采用美国 FDA 颁布的  $f_2$  法比较 PPy@MSN-HK 和 HK 2 条释药曲线的差异,  $f_2$  值越大, 表明 2 条曲线的差异越小。结果表明, PPy@MSN-HK 和 HK 的  $f_2$  值为 11.32, 说明两条释药曲线不相似。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$R_i$  和  $T_i$  分别为  $t$  时间点制剂和原料药的累积释药率,  $n$  为取样次数

对 HK 释放曲线, 分别用动力学模型、多项式模型、概率分布模型及其他常用模型进行拟合, Origin 软件拟合结果见表 1。结果表明, 原料药释放曲线最接近 Ritger-Peppas 释放 ( $R^2=0.997\ 32$ ), 其次符合 Logistic 方程 ( $R^2=0.997\ 07$ ); PPy@MSN-HK 释放曲线用 Logistic 方程拟合最好 ( $R^2=0.997\ 88$ ), 其次符合 Weibull 方程 ( $R^2=0.995\ 19$ )。

表 1 释放曲线拟合结果

Table 1 Fitting results of releasing curves

| 模型            | PPy@MSN-HK                                                                                                                              | HK                                                              |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 零级动力学         | $Y=0.56 X+46.94, R^2=0.496\ 2$                                                                                                          | $Y=0.28 X+5.00, R^2=0.938\ 98$                                  |
| 一级动力学         | $Y=92.98 \times [1 - \exp(-0.13 X)], R^2=0.989\ 5$                                                                                      | $Y=36.19 \times [1 - \exp(-0.02 X)], R^2=0.981\ 01$             |
| 多项式           | $Y=-6.03 \times 10^{-9} X^6 + 2.17 \times 10^{-6} X^5 - 3.02 \times 10^{-4} X^4 + 0.021 X^3 - 0.71 X^2 + 11.97 X + 1.04, R^2=0.987\ 79$ | $Y=-0.002 X^2 + 0.46 X + 2.75, R^2=0.980\ 07$                   |
| Weibull       | $Y=94.74 \times (1 - \exp\{-[0.13 (X+1.08 \times 10^{-23})]^{0.68}\}), R^2=0.995\ 19$                                                   | $Y=79.96 \times \{1 - \exp[-(0.003 X)^{0.65}]\}, R^2=0.995\ 24$ |
| Ritger-Peppas | $Y=42.72 X^{0.18}, R^2=0.975\ 67$                                                                                                       | $Y=2.40 X^{0.56}, R^2=0.997\ 32$                                |
| Higuchi       | $Y=7.62 X^{0.5} + 28.26, R^2=0.758\ 99$                                                                                                 | $Y=3.25 X^{0.5} - 1.19, R^2=0.995\ 61$                          |
| Gompertz      | $Y=92.14 \times \exp\{-\exp[-0.21 (X-4.14)]\}, R^2=0.958\ 88$                                                                           | $Y=35.42 \times \exp\{-\exp[-0.03 (X-26.06)]\}, R^2=0.965\ 11$  |
| Logistic      | $Y=99.15 - 99.21/[1 + (X/5.18)^{1.07}], R^2=0.997\ 88$                                                                                  | $Y=160.80 - 160.86/[1 + (X/912.93)^{0.64}], R^2=0.997\ 07$      |

## 2.9 统计学方法分析

实验均至少重复 3 次, 所得数据结果通过 SPSS Statistics 19.0 软件进行比较分析, 数值以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对样本  $t$  检验,  $P < 0.01$  表示结果具有统计学差异。

## 3 讨论

近年来光热疗法是肿瘤治疗方面的研究热点之一, 通过高效率的光热材料实现肿瘤部位的局部升温, 既定向杀死肿瘤细胞, 又最大限度地降低了治疗副作用。PPy 因其具有高导电性、较强的近红外吸收性能、良好的稳定性和生物相容性以及较低的生物毒性, 在生物电子学和光学治疗及成像领域受到广泛研究<sup>[27]</sup>。本研究尝试在 PPy-NPs 表面包覆一层 MSN 壳层, 以期改善 PPy-NPs 对于一般药物的低载药能力。

在 PPy@MSN-HK 的制备过程中, 有 2 点需要注意: 氨水和 TEOS 的加入顺序; 反应体系需达到较低浓度。如果先加入氨水, 会加快后加入的 TEOS 水解过程, 而整个反应体系用量较大, 无法迅速达到均匀程度, 从而所得粒子大小不一; 此外, 反应体系的浓度也需达到极低浓度, 减少粒子间的相互

聚集。所以本实验采用先加入 TEOS 后加入氨水、极低浓度反应体系的方法进行 PPy@MSN-HK 的制备, 方法操作较为简单。体外粒径与 Zeta 电位变化和 FTIR 均证实了 MSN 壳层成功地包覆在 PPy-NPs 的表面。体外光热实验也充分证明了 PPy@MSN-HK 具有良好的光热效应, 且该光热效应来源于内部的 PPy。体外释放实验也表明当难溶性药物 HK 被载于 PPy@MSN 后, 其释放速度大大提高。

综上所述, 结合 PPy 良好的光声成像能力, PPy@MSN 有望为肿瘤光热治疗提供新的给药策略。

## 参考文献

- [1] 李卫民, 牛志强, 王治平, 等. 超声强化超临界提取厚朴酚与和厚朴酚的工艺研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 680-683.
- [2] 曾宝, 吴安国, 陈建南, 等. HPLC 考察和厚朴酚在 Caco-2 细胞模型的转运特征 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1286-1290.
- [3] 国瑞琪, 王秋红, 王向涛, 等. 和厚朴酚脂质体的制备及其体内抗乳腺癌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 48-53.
- [4] 陈一桢, 张文娟, 唐兰如, 等. 和厚朴酚长循环脂质体的制备及药动力学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(18):

- 3720-3727.
- [5] 裴希为, 冯 强, 王坚成. 和厚朴酚与 siRNA 共递送的阳离子脂质体研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(18): 1613-1618.
- [6] 郑 欢, 于 鑫, 李之韬, 等. 高载药量和厚朴酚纳米粒的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 292-296.
- [7] 秦 洁, 李晓庆, 赵春娟, 等. 厚朴酚与和厚朴酚抗鼻咽癌作用机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 226-230.
- [8] 陈淑珍. 和厚朴酚的抗肿瘤实验治疗及其分子作用靶点的研究进展 [J]. 药学学报, 2016(2): 202-207.
- [9] Sanchezbarcelo E J, Mediavilla M D. Recent patents on light based therapies: Photodynamic therapy, photothermal therapy and photoimmunotherapy [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2014, 8(1): 1-8.
- [10] 柳 莹, 武 鑫, 刘皋林, 等. 适配体修饰的纳米粒在肿瘤诊断与治疗中的应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(3): 341-346.
- [11] 董先明, 张淑婷, 罗 颖, 等. 聚吡咯在气体传感器中的应用 [J]. 材料导报, 2007, 21(1): 53-55.
- [12] 张红卫, 孔 斌, 方时超, 等. 有机光热转换纳米材料的研究进展 [J]. 上海师范大学学报: 自然科学版, 2013, 42(5): 537-545.
- [13] 陈 瑞, 王晶晶, 乔宏志. 有机光热转换材料及其在光热疗法中的应用 [J]. 化学进展, 2017, 29(2): 329-336.
- [14] 李胜男, 王计瑞, 张继琼, 等. 浸渍离心法制备不同难溶性药物介孔二氧化硅纳米粒载药规律及机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2638-2644.
- [15] 肖正林, 刘珍宝, 王 婷, 等. 介孔二氧化硅纳米粒介导的药物传递系统及其生物安全性的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(1): 81-87.
- [16] 唐佳民, 张瑞涛. 介孔二氧化硅纳米粒的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1422-1426.
- [17] 张 燕, 费伟东, 陶皎阳, 等. Angiopep-2 修饰的载三氧化二砷介孔二氧化硅脂质囊纳米递药系统的构建及体外评价 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1289-1297.
- [18] Yang K, Xu H, Cheng L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* near-infrared photothermal therapy of cancer using polypyrrole organic nanoparticles [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(41): 5586-5592.
- [19] Yilmaz M D. Layer-by-layer hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte coated mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive nanocontainers for optical bleaching of cellulose fabrics [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 146: 174-180.
- [20] Tian W, Su Y Y, Tian Y, *et al.* Periodic mesoporous organosilica coated prussian blue for MR/PA dual-modal imaging-guided photothermal-chemotherapy of triple negative breast cancer [J]. *Adv Sci*, 2017, doi: 10.1002/advs.201600356.
- [21] 李卫民, 牛志强, 王治平, 等. 超声强化超临界提取厚朴酚与和厚朴酚的工艺研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 680-683.
- [22] 姜 宁, 刘晓鹏. HPLC 法测定快速溶剂萃取开胸顺气丸中厚朴酚与和厚朴酚 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 699-700.
- [23] Liu X L, Shou D, Chen C X, *et al.* Core-shell structured polypyrrole/mesoporous SiO<sub>2</sub>, nanocomposite capped with graphene quantum dots as gatekeeper for irradiation-controlled release of methotrexate [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2017, 81: 206-212.
- [24] Zhang M, Wang T, Zhang L, *et al.* Near-infrared light and pH-responsive polypyrrole@polyacrylic acid/fluorescent mesoporous silica nanoparticles for imaging and chemophotothermal cancer therapy [J]. *Chemistry*, 2015, 21(45): 16162-16171.
- [25] Wang C, Xu H, Liang C, *et al.* Iron oxide@polypyrrole nanoparticles as a multifunctional drug carrier for remotely controlled cancer therapy with synergistic antitumor effect [J]. *Acs Nano*, 2013, 7(8): 6782-6795.
- [26] 叶英响, 陈 烨, 翁夏蒙, 等. 不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征及其可视化表征 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4425-4431.
- [27] 卢晓梅, 陈鹏飞, 胡文博, 等. 有机光电材料在光声成像领域的应用 [J]. 化学进展, 2017, 29(1): 119-126.