

活性氧响应的白及多糖载药胶束制备及其表征

党婷婷^{1,2}, 王 济², 唐 鹏³, 王晓娟^{2*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔生物工程技术研究中心, 第四军医大学口腔医院 药剂科, 陕西 西安 710032

3. 西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 陕西 西安 710049

摘要: **目的** 制备活性氧响应的白及多糖载药胶束, 进行处方、制备工艺优化, 并进行体外评价。**方法** 合成活性氧响应白及多糖载体材料, 以姜黄素为模型药物, 采用透析法制备载药胶束; 通过单因素和正交设计法优化处方; 用透射电镜和激光粒子测定仪对胶束的形态和粒径分布、Zeta 电位进行表征; 用过氧化氢模拟活性氧环境, 观察胶束形态变化。**结果** 在优化条件下制备的载药胶束外观呈圆球形, 分布均匀, 平均粒径为 (225.33 ± 2.97) nm, Zeta 电位为 (-16.80 ± 0.37) mV, 包封率为 $(85.75 \pm 0.87)\%$, 载药量为 $(20.21 \pm 0.44)\%$; 在氧化条件下胶束材料可发生降解。**结论** 优化条件下制备的白及多糖载药胶束粒径分布均匀, 包封率和载药量良好。

关键词: 活性氧响应; 白及多糖; 姜黄素; 胶束; 处方优化; 体外评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)23-5548-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.010

Preparation and characterization of reactive oxygen species-responsive *Bletilla striata* polysaccharide micelle

DANG Ting-ting^{1,2}, WANG Ji², TANG Peng³, WANG Xiao-juan²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Engineering Research Center for Dental Materials and Advanced Manufacture, Department of Pharmacy, Hospital of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

3. Key Laboratory of Biomedicine Information Engineering of Education Ministry, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

Abstract: Objective To prepare reactive oxygen species (ROS)-responsive *Bletilla striata* polysaccharide (Oxi-BSP) micelles, optimize their preparation technology, and evaluate its *in vitro* characterizations. **Methods** Oxi-BSP was synthesized, then curcumin (Cur)-loaded micelles were prepared by a dialysis method. The formulation and preparation technology was optimized using an orthogonal design method. The morphology was observed by transmission electron microscope, while the particle size, particle distribution, and zeta potential were determined by laser particle size analyzer. Hydrogen peroxide was used to simulate the ROS environment and then the change of micellar morphology was observed. **Results** The Cur-loaded micelles were spherical with homogeneous distribution, the mean size was (225.33 ± 2.97) nm, the zeta potential was (-16.80 ± 0.37) mV, the encapsulation efficiencies was $(85.75 \pm 0.87)\%$, and drug loading capacities was $(20.21 \pm 0.44)\%$. And the micelles were responsive to ROS stimuli. **Conclusion** The obtained micelles display an uniform particle size distribution with moderate drug encapsulation efficiencies and drug loading capacities.

Key words: reactive oxygen species; *Bletilla striata* polysaccharide; curcumin; micelles; formulation optimization; *in vitro* evaluation

收稿日期: 2018-07-16

作者简介: 党婷婷 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: (029)84773998 E-mail: 455265203@qq.com

*通信作者 王晓娟 (1962—), 主任药师, 研究方向为天然药物化学与中药新制剂。Tel: (029)84773189 E-mail: wxjyh@fmmu.edu.cn

白及多糖 (*Bletilla striata* polysaccharide, BSP) 是从白及药材中提取得到的多糖, 由甘露糖和葡萄糖 (2.4:1) 以 β 糖苷键聚合而成, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化^[1]等生物学活性, 而且无毒副作用、可生物降解、相容性好, 已被广泛用于药物制剂领域^[2-6]。此外, 有文献报道 BSP 可被巨噬细胞表面的甘露糖受体和 β -葡聚糖受体有效识别, 因此, 制备 BSP 载体可用于巨噬细胞靶向^[7-8]。然而 BSP 作为药物载体时, 由于其水溶性较强, 不利于疏水性药物的包封, 其应用受到限制。许多研究者尝试对其进行疏水性修饰, 采用诸如硬脂酸、胆甾醇琥珀酰基、硫酸酯等对其进行修饰, 以改善其疏水性^[9-13]。

本实验采用活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 响应基团^[14]4-(羟甲基)苯硼酸频那醇酯 (PBAP)^[15-17]对 BSP 进行修饰, 得到 ROS 敏感的 BSP (Oxi-BSP)。该新材料具有两亲性结构, PBAP 为疏水段, BSP 为亲水段。该材料可在水溶液中自发形成胶束^[18]; 以具有抗氧化作用的姜黄素 (Cur) 作为模型药物进行包封, 制备包载 Cur 的 ROS 敏感胶束, 其中 BSP 可特异性识别 Kuffer cell (KC) 表面的受体, 载体被 KC 特异性摄取后, 在 KC 内高浓度 ROS 作用下, 苯硼酸酯被氧化, 化学键断裂, 释放出药物, 发挥抗氧化作用。

1 仪器与试药

Lambda 35 紫外-可见分光光度仪, Perkin Elmer 公司; 78HW-1 数显恒温磁力搅拌器, 杭州仪表电机有限公司; Master-sizer 2000 激光粒度分析仪, 英

国马尔文公司; BT125D 电子天平, 德国赛多利斯公司; 索莱宝透析袋 MD34, 截留相对分子质量 8 000~14 000; BSP, 质量分数 90%, 西安朗泽生物科技有限公司; PBAP、*N,N'*-羰基二咪唑 (CDI)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP), 麦克林试剂公司; Cur 原料药, 质量分数 98%, 批号 201406, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; DMSO, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 其余试剂为分析纯, 水为二次纯化水, 实验室自制; Cur 对照品, 质量分数 98.9%, 批号 110823-201405, 中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 PBAP 的活化

将 0.500 g PBAP 溶于 15 mL 无水二氯甲烷中, 再加入 CDI 0.692 g, 搅拌下反应 30 min。将混合物用二氯甲烷稀释, 再用 10 mL 双蒸水洗涤 3 次, 弃去水层。有机相用 12 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 弃去氯化钠层, 在无水硫酸钠中干燥, 真空干燥浓缩后得到纯白色固体, 即得活化的 4-(羟甲基)苯硼酸频那醇酯 (CDI-PBAP), 反应式见图 1。

2.2 白及多糖的修饰

将 BSP 762.8 mg 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 8 mL 无水 DMSO 溶解后, 加入 DMAP 0.466 g, 再加入 CDI-PBAP 1.000 g, 将混合物搅拌过夜。修饰后的 BSP 在 10 mL 双蒸水中沉淀后, 10 200×g 离心 15 min 分离产物。将分离后的产物用 10 mL 双蒸水洗涤 2 次, 然后离心除去上清液。冷冻干燥去除残余水分, 得到 Oxi-BSP, 反应式见图 2。

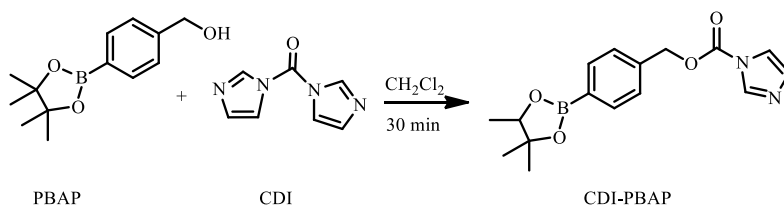


图 1 CDI-PBAP 的合成

Fig. 1 Synthetic route of CDI-PBAP

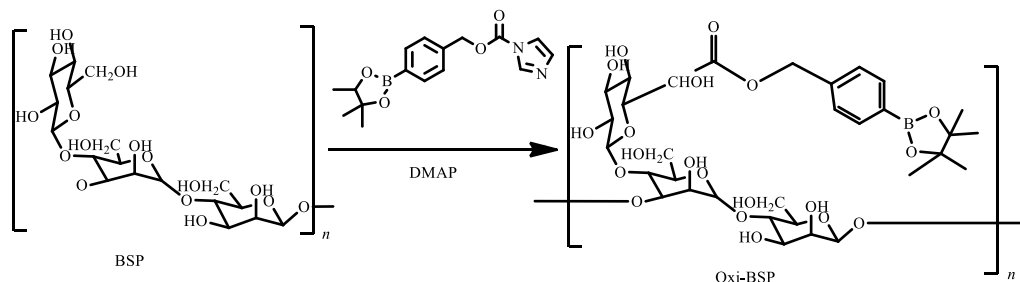


图 2 Oxi-BSP 的合成

Fig. 2 Synthetic route of Oxi-BSP

2.3 结构表征

2.3.1 CDI-PBAP的表征 $^1\text{H-NMR}$ 图谱采用 Bruker Avance 400 MHz 核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司) 测定, 结果见图 3。反应物和聚合物的红外图谱 (IR) 采用显微红外光谱仪 (VERTEX70) 测定, 波数范围 $4\,000\sim 400\text{ cm}^{-1}$, 结果见图 4。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.07 (1H, s), 5.43 (2H, s), 1.35 (12H, s)。IR 图谱中, 从 PBAP 到 CDI-PBAP $3\,300\text{ cm}^{-1}$ 左右的峰消失, 说明原料中 -OH 被反应, 同时 $1\,750\text{ cm}^{-1}$ 羰基峰、 $1\,500\sim 1\,000\text{ cm}^{-1}$ 苯环特征峰的出现可以推断 PBAP 上的 -OH 已经与 CDI 上的 -COOH 连接在一起。上述结果表明合成物结构与目标化合物一致。

2.3.2 Oxi-BSP 的表征 方法同“2.3.1”项, 结果见图 5。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 1.21 (12H, s) 分别为苯环上的 4 个 H、羟甲基上 -CH₂ 的 2 个 H、4 个 -CH₃ 的 12 个 H。IR 图谱中, 从 BSP

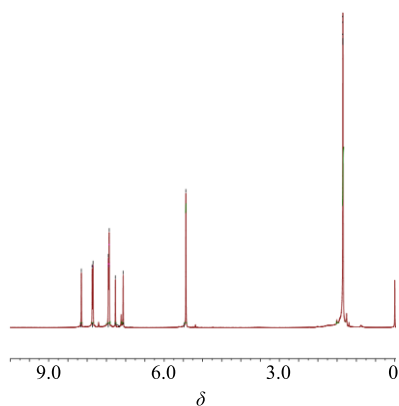


图3 CDI-PBAP的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱

Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectra of CDI-PBAP in CDCl_3D

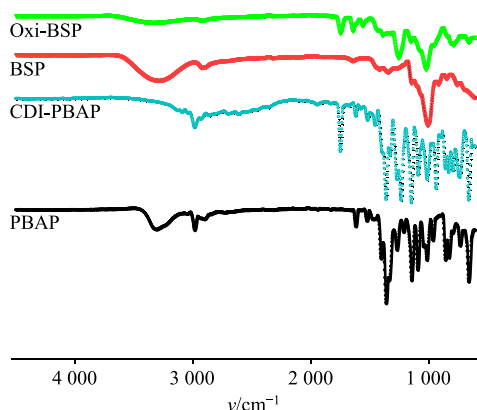


图4 反应物和产物的红外光谱图

Fig. 4 FT- IR spectra of reactants and products

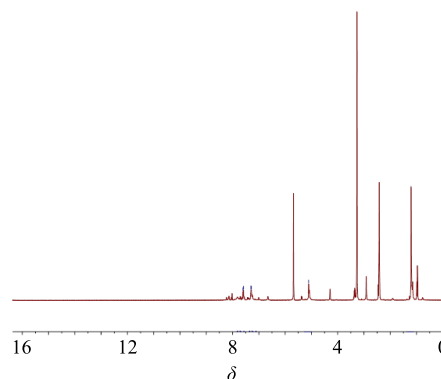


图5 Oxi-BSP的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱

Fig. 5 $^1\text{H-NMR}$ spectra of Oxi-BSP in $\text{DMSO-}d_6$

到 Oxi-BSP, $1\,730\text{ cm}^{-1}$ 附近酯键基团的出现, 表明 PBAP 被连接到 BSP 上, 且还伴有许多 PBAP 峰, 如苯环特征峰的出现, 证明产物为目标化合物。

2.4 Oxi-BSP 载药胶束的制备

精密称取 50 mg Oxi-BSP 和 5 mg Cur, 溶于 5 mL 有机溶剂 (甲醇-DMSO 1:1), 磁力搅拌使其充分混匀。将混合溶液转移至截留相对分子质量为 $8\,000\sim 14\,000$ 的透析袋中, 置于 500 mL 去离子水中透析, 分别于第 2、4、6、8、12、24 小时更换新鲜去离子水。透析完成后, 取出透析袋内的溶液, 以 $3\,000\text{ r/min}$ 离心 10 min, 上清液用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得到载药胶束水溶液。

2.5 载药量和包封率的测定^[19-20]

精密吸取胶束溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 再超声 5 min, 破坏胶束结构, $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 测定 A 值, 按标准曲线所得回归方程计算药物质量浓度, 按公式计算包封率和载药量。

$$\text{包封率} = (W_{\text{胶束中药量}} / W_{\text{投药量}})$$

$$\text{载药量} = (W_{\text{胶束中药量}} / W_{\text{胶束质量}})$$

2.5.1 确定检测波长 取 Cur 对照品及空白胶束适量, 用无水乙醇溶解并稀释至适当浓度后滤过, 在 $200\sim 800\text{ nm}$ 波长进行紫外扫描。Cur 对照品在 422 nm 处有最大吸收波长且空白胶束无吸收, 因此确定 422 nm 为 Cur 的检测波长。

2.5.2 标准曲线的绘制 取 Cur 对照品适量, 加无水乙醇配制成一系列质量浓度的对照品溶液, 分别测定 A 值。以对照品溶液的 A 值 (Y) 对其质量浓度 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y = 0.143\,6\,X - 0.011\,6$, $r^2 = 0.999\,9$, 结果表明 Cur 在 $1.194\sim 7.164\text{ }\mu\text{g/mL}$ 与 A 值呈良好的线性关系。

2.5.3 精密度试验 分别取低、中、高 3 组不同质

量浓度的 Cur 对照品溶液,于 1 d 内每隔 2 h 测定 A 值,计算日内精密密度。连续测定 6 d,计算日间精密密度。低、中、高 3 组日内精密密度 RSD 值分别为 1.02%、1.01%、0.894%,日间精密密度分别为 1.94%、0.538%、0.541%,表明此方法精密密度良好。

2.5.4 加样回收率试验 取空白胶束 1 mL,分别加入质量浓度为 1.426 mg/mL 的 Cur 溶液 0.8、1.0、1.2 mL,置 50 mL 量瓶中,甲醇定容,再取 1 mL 置 10 mL 量瓶中,定容至刻度,测定 A 值,计算回收率为 98.97%,RSD 为 2.1%,表明此方法准确度高。

2.6 单因素考察

2.6.1 透析温度的确定 固定其他条件,将药物和载体的溶液分别置于 4、12、20、28、37 °C 中,搅拌透析 24 h,制备载药胶束,制备方法同“2.4”项,测定其粒径、载药量,方法同“2.5”项,结果其粒径分别为 117.60、96.52、77.16、134.20、121.00 nm,载药量分别为 8.510%、7.231%、8.620%、7.483%、6.031%。

2.6.2 透析时间的选择 分别于 12、18、24、30、36 h 从透析袋中取出样品,制备载药胶束,制备方法同“2.4”项,测定其粒径、载药量,方法同“2.4”项,结果其粒径分别为 80.91、114.20、77.16、133.30、190.80 nm,载药量分别为 8.790%、8.426%、8.620%、7.615%、4.348%。

2.6.3 投药量的选取 固定载体的用量及其他条件,分别制备不同投药量 5、7.5、10、12.5、15、17.5、20 mg 的载药胶束,制备方法同“2.4”项,测定其粒径、载药量,方法同“2.5”项,结果其粒径分别为 77.16、155.10、163.00、214.70、215.60、222.50、232.70 nm,载药量分别为 8.620%、11.090%、10.670%、14.640%、16.380%、12.170%、7.100%。

2.6.4 透析介质的筛选 固定其他条件,以去离子水、生理盐水、pH 5.0 的 PBS 溶液分别制备载药胶束,制备方法同“2.4”项,测定其粒径、载药量,方法同“2.5”项,结果其粒径分别为 77.16、0 (表示无法形成胶束)、0 nm,载药量分别为 91.920%、0、0。

2.6.5 有机溶剂(DMSO 与甲醇)混合比例的筛选 固定其他条件,以 DMSO 与甲醇比例为 1:1、1:4、4:1 分别制备载药胶束,制备方法同“2.4”项,测定其粒径、载药量,方法同“2.5”项,结果其粒径分别为 77.16、159.10、0 nm,载药量分别为 91.920%、69.430%、0。

2.7 正交设计法优化处方和制备工艺

2.7.1 正交设计 根据单因素考察的结果,选择影响 Oxi-BSP 载药胶束载药量的 3 个主要参数作为考察对象,即透析时间(A)、透析温度(B)和投药量(C),每个因素设置 3 个水平,按照正交设计 $L_9(3^3)$ 表进行试验,优选最佳处方和制备工艺,因素水平见表 1。

2.7.2 结果分析 根据表 1 条件制备 Oxi-BSP 载药胶束,并测定载药量,结果见表 1,方差分析结果见表 2。

由表 1 可知各因素对载药量的影响依次为 $B > C > A$,即透析温度对载药量的影响最大,其次是投药量,透析时间的影响最小。

由表 2 可以看出,透析温度对载药量的影响均具有显著性差异($P < 0.05$),透析时间在所选水平上无显著性差异,综合考虑经济节能等方面,可将透析时间调整为 18 h,因此,最优工艺条件为 $A_1B_2C_2$,即透析时间为 18 h,投药量为 15 mg,透析温度为 20 °C。

表 1 Oxi-BSP 载药胶束制备优化的正交试验设计与结果
Table 1 Optimization of orthogonal experimental results for preparation of Oxi-BSP drug loaded micelles

序号	A/h	B/°C	C/mg	D (误差)	载药量/%
1	18 (1)	12 (1)	12.5 (1)	(1)	7.340
2	18	20 (2)	15.0 (2)	(2)	16.910
3	18	28 (3)	17.5 (3)	(3)	8.097
4	24 (2)	12	15	(3)	6.709
5	24	20	17.5	(1)	10.070
6	24	28	12.5	(2)	15.080
7	30 (3)	12	17.5	(2)	6.450
8	30	20	12.5	(3)	18.600
9	30	28	15	(1)	19.650
K_1	32.347	20.499	41.020		
K_2	31.859	45.580	43.269		
K_3	44.700	42.827	24.617		
R	12.841	25.081	18.652		

表 2 方差分析结果

Table 2 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	35.302 9	2	7.826 3	
B	126.130 6	2	27.961 9	$P < 0.05$
C	69.112 6	2	15.321 6	
D (误差)	4.510 8	2		

2.8 验证试验

结合既定的工艺和参数,按照最佳处方和制备工艺条件,制备 3 批 Oxi-BSP 载药胶束,测定粒径、包封率和载药量,结果见表 3,由表可知,在优化工艺条件下的平均载药量为 $(20.21 \pm 0.44)\%$,而且较为稳定,包封率和粒径均较为理想,说明该方法可行,工艺的重复性良好。

表 3 验证试验结果 ($n = 3$)

Table 3 Results of verification test ($n = 3$)

编号	包封率/%	粒径/nm	载药量/%
1	86.67	235.5	20.66
2	84.93	244.9	20.20
3	85.64	215.6	19.78

2.9 Oxi-BSP 载药胶束理化性质的表征

2.9.1 形态学研究 在最佳处方和制备工艺条件下,制备胶束,用适量去离子水稀释至一定倍数,滴加在覆盖碳膜的铜网上,晾干,透射电镜下观察形态和大小,结果见图 6-A,由图可知,Oxi-BSP 载药胶束呈圆球状,大小均匀,成形性好。

2.9.2 载药胶束氧化降解 取载药胶束适量,加入过氧化氢模拟体内环境,孵育 6 h,结果如图 6-B。可以看出胶束边界模糊,说明胶束结构已被破坏,同时激光粒度仪粒度分布 PDI 为 1.000,说明胶束被破坏,粒径不再均匀,初步判断 Oxi-BSP 载体材料具有氧化响应性。

2.9.3 粒径及粒径分布 取 Oxi-BSP 载药胶束,用适量去离子水稀释后,激光粒度分析仪测定其粒径及粒径分布,结果见图 7,平均粒径为 225.33 nm,多分散系数(PDI)值为 0.081。

3 讨论

本实验采用生物可降解性的 BSP 为原材料,通

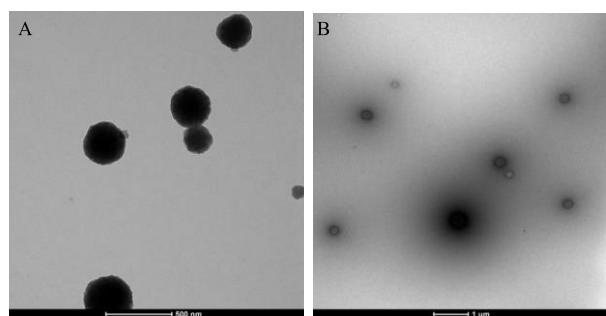


图 6 白及多糖载药胶束 (A) 及其氧化降解结果 (B) 的透射电镜图

Fig. 6 Transmission electron microscope of Oxi-BSP drug loaded micelles and oxidative breakdown products

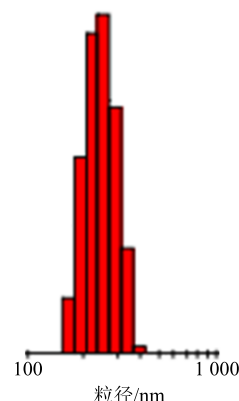


图 7 Oxi-BSP 胶束的粒径分布图

Fig. 7 Particle size distribution of Oxi-BSP drug loaded micelles

过采用 ROS 响应基团 PBAP 对其-OH 进行修饰,合成了既有亲水基团,又有疏水基团的新材料,该材料在水溶液中可自发形成胶束,通过选用 Cur 为模型药物进行包封,成功制备载药胶束。

关于制备方法的选择,本实验考察了薄膜水化法^[21]、溶剂挥发法^[22]、透析法^[23],由于所用的有机溶剂为 DMSO 和甲醇,而 DMSO 沸点高,难挥发,薄膜水化法、溶剂挥发法无法将 DMSO 完全除去,但可以 DMSO 与水互相混溶,故采用透析法除去有机溶剂,制备载药胶束。

由单因素结果可知透析时间增长,载药量下降,可能是随着时间增长,胶束结构不稳定,因考虑到 12 h DMSO 未能完全透析出来,将透析时间控制在 18 h 左右;4 ℃时,DMSO 难以从透析袋中透出,部分 Cur 溶解在 DMSO 中成溶液,测得载药量高,结果存在偏差,温度大于 20 ℃时,载药量显著降低,因此将透析温度控制在 20 ℃左右;投药量对载药量影响较大,当投药量大于 15 mg 时,载药量显著降低,因此将投药量控制在 15 mg 左右,当透析介质是 PBS 或者生理盐水时,无法形成胶束,可能是载体大分子材料出现类似盐析效应,具体情况有待作进一步考察。

在单因素考察的基础上,选择对 Oxi-BSP 载药胶束载药量影响最显著的因素进行正交试验设计,优选出最佳处方和制备工艺为投药量 15 mg,透析时间 18 h,透析温度 20 ℃。通过验证,发现该工艺优越、合理、可重复性高,可作为筛选处方和工艺的一种切实有效的手段。

参考文献

[1] Wang Y, Liu D, Chen S, *et al.* A new glucomannan from

- Bletilla striata*: Structural and anti-fibrosis effects [J]. *Fitoterapia*, 2014, 92: 72-78.
- [2] 王斯韬, 朱峻霄, 崔秀明, 等. 白及多糖外用水凝胶的制备与评价 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 888-893.
- [3] 林福林, 杨昌云, 杨薇薇, 等. 中药白及的现代研究概况 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 571-573.
- [4] 王灯节, 狄留庆, 康安, 等. 白及多糖配伍对三七总皂苷中10种成分药动学的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 737-746.
- [5] 赵文昌, 宋丽军, 许健煌. 天然高分子白及多糖在药物制备中的应用 [J]. 今日药学, 2010, 20(3): 2-3.
- [6] 程玉钊, 郝旭亮, 付丽娜, 等. 基于白及多糖的黄藤素纳米柔性脂质体膜剂的制备研究 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2551-2556.
- [7] Dong L, Xia S, Luo Y, *et al.* Targeting delivery oligonucleotide into macrophages by cationic polysaccharide from *Bletilla striata* successfully inhibited the expression of TNF- α [J]. *J Control Release*, 2009, 134(3): 214-220.
- [8] Moghimi S M, Parhamifar L, Ahmadvand D, *et al.* Particulate systems for targeting of macrophages: basic and therapeutic concepts [J]. *J Innate Immun*, 2012, 4(5/6): 509-528.
- [9] Guan Q X, Sun D D, Zhang G Y, *et al.* Docetaxel-loaded self-assembly stearic acid-modified *Bletilla striata* polysaccharide micelles and their anticancer effect: Preparation, characterization, cellular uptake and *in vitro* evaluation [J]. *Molecules*, 2016, doi: org/10.3390/molecules21121641.
- [10] 毕亚静, 王艳萍, 刘福强, 等. 胆甾醇琥珀酰基白及多糖的制备及其理化性质研究 [J]. 药学实践杂志, 2013, 31(3): 220-223.
- [11] 陈景耀, 吴国荣, 王建安, 等. 正交试验优选白及多糖硫酸酯化工艺的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(1): 43-46.
- [12] 成念, 赵文萃, 张琦, 等. 用疏水改性的白及多糖制备载紫杉醇纳米粒并对其表征 [J]. 药学实践杂志, 2017, 35(1): 48-53.
- [13] 管清香, 张广远, 孙丹丹, 等. 白及多糖两亲性聚合物的合成及载药纳米体系 [J]. 高等学校化学学报, 2016, 37(10): 1915-1920.
- [14] 卢光照, 侯成, 钟延强, 等. 活性氧自由基响应给药系统研究进展 [J]. 药学学报, 2017, 52(2): 206-213.
- [15] Feng S, Hu Y, Peng S, *et al.* Nanoparticles responsive to the inflammatory microenvironment for targeted treatment of arterial restenosis [J]. *Biomaterials*, 2016, 105: 167-184.
- [16] Zhang Q, Tao H, Lin Y, *et al.* A superoxide dismutase/catalase mimetic nanomedicine for targeted therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Biomaterials*, 2016, 105: 206-221.
- [17] Maeda H, Hirata K, Watanabe H, *et al.* Polythiol-containing, recombinant mannosylated-albumin is a superior CD68⁺/CD206⁺ Kupffer cell-targeted nanoantioxidant for treatment of two acute hepatitis models [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(2): 244-257.
- [18] 毛世瑞, 田野, 王琳琳. 药物纳米载体——聚合物胶束的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010(12): 979-986.
- [19] Kurien B T, Singh A, Matsumoto H, *et al.* Improving the solubility and pharmacological efficacy of curcumin by heat treatment [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2007, 5(4): 567-576.
- [20] Wang Y J, Pan M H, Cheng A L, *et al.* Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products [J]. *Pharm Biomed Anal*, 1997, 15(12): 1867-1876.
- [21] 黄志军, 李桃, 郭晓娟, 等. 薄膜水化法制备长春西汀胶束的工艺研究 [J]. 中药材, 2012, 35(11): 1850-1854.
- [22] 滕双, 王艳萍, 郝红. 聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物胶束的制备及性能研究 [J]. 高校化学工程学报, 2016, 30(4): 972-976.
- [23] 王彩霞, 冯霞, 徐芳, 等. 透析法制备紫杉醇聚合物胶束给药系统 [J]. 化学工业与工程, 2007, 24(1): 24-27.