

• 药剂与工艺 •

包载黄芩苷的线粒体靶向糖原纳米粒的制备及载药性能表征

许嘉敏, 王军泽, 赵冰可, 李文化, 陈敬华, 邱立朋*

江南大学生命科学与健康工程学院, 江苏 无锡 214122

摘要: 目的 合成(4-羧丁基)三苯基溴化磷 [(4-carboxybutyl)triphenylphosphonium bromide, TPP] 修饰的糖原 (glycogen, Gly) 衍生物 (Gly-TPP), 以其制备包载黄芩苷 (baicalin, BA) 的糖原纳米粒 (BA/Gly-TPP NPs), 并对其制剂学表征。方法 通过酯化反应将 TPP 连接到 Gly 上, 合成线粒体靶向的树状大分子糖原衍生物 Gly-TPP, 通过核磁共振氢谱、紫外光谱、红外光谱确定其结构, 通过细胞毒性实验考察其安全性。利用糖原内核包载疏水性药物黄芩苷, 构建线粒体靶向的给药系统 BA/Gly-TPP NPs, 考察其粒径、载药量、体外释放、粒径稳定性等制剂学性质。结果 成功合成的 Gly-TPP 呈现规则的球形, 无细胞毒性。BA/Gly-TPP NPs 粒径分布在 70~80 nm, ζ 电位为 (8.84 ± 0.89) mV, 载药量为 (20.67 ± 0.16) %, 同时具有良好的释药行为。结论 Gly-TPP 具有良好的载药性能, 为纳米药物载体系统的设计提供了新思路。

关键词: 糖原; 三苯基磷; 黄芩苷; 线粒体靶向; 药物递送

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)17-5305-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.006

Preparation and characterization of baicalin-loaded mitochondria-targeted glycogen nanoparticles

XU Jia-min, WANG Jun-ze, ZHAO Bing-ke, LI Wen-hua, CHEN Jing-hua, QIU Li-peng

School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Abstract: Objective To synthesize (4-carboxybutyl) triphenylphosphonium bromide (TPP) modified glycogen (Gly), prepare baicalin (BA) loaded glycogen nanoparticles (BA/Gly-TPP NPs), and investigate the physicochemical properties of the nanoparticles. **Methods** TPP was linked to Gly through an esterification reaction to synthesize mitochondrial targeting dendritic macromolecular nanoparticles Gly-TPP NPs. The structure was determined by $^1\text{H-NMR}$, UV and IR spectra, and the safety was tested by cytotoxicity test. Then, BA was encapsulated into Gly-TPP to construct a drug delivery system BA/Gly-TPP NPs. Particle size, drug loading, *in vitro* release and particle size stability of the nanoparticles were investigated. **Results** Gly-TPP was successfully synthesized and showed regular sphericity and no cytotoxic. BA/Gly-TPP NPs had regular spherical shape with mean particle size of about 70–80 nm, ζ potential of (8.84 ± 0.89) mV, drug loading of $(20.67 \pm 0.16)\%$, and a good drug release behavior. **Conclusion** Gly-TPP shows good performance for drug delivery, which will provide a new choice for the design of nanocarrier delivery system.

Key words: glycogen; triphenylphosphine; baicalin; mitochondrial targeting; drug delivery

树枝状大分子是一类高度枝化的单分散性大分子, 其内部结构含大量空腔, 外部呈亲水性, 被称为单分子胶束, 其核心和支端均可连接官能团, 作为药物递送载体, 可显著增加药物负载量, 改善药物性能^[1-2]。糖原 (glycogen, Gly) 是一种随机超支

化的纳米粒子, 由 α -D-(1-4)-葡萄糖单元链组成, 这些链通过 α -D-(1-6)-糖苷键相互连接形成中空型树枝状结构, 可从动植物组织中提取得到, 具有良好的生物相容性、生物可降解性^[3-4]、高水溶性和易功能化等特点^[5-6]。此外, 糖原相对分子质量较大, 肾

收稿日期: 2022-03-20

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2021YFC2103100); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20201344)

作者简介: 许嘉敏, 硕士研究生, 研究方向为药物递送系统。

*通信作者: 邱立朋, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为纳米药物递送系统。Tel: (0510)85329042 E-mail: qiulp@jiangnan.edu.cn

脏不易将其直接清除,作为药物载体时可以有效延长药物在体内的循环时间^[7]。Han等^[8]通过席夫碱反应将具有肝癌细胞靶向能力的小分子 β -半乳糖和化疗药物阿霉素修饰在糖原纳米粒上,结果表明,经修饰后的纳米粒有效延长了药物在体内的循环时间,并且能够靶向肝癌细胞。然而,目前基于糖原纳米粒的药物递送系统研究仍在少数,糖原作为药物载体的优势尚未充分体现。

(4-羧丁基)三苯基溴化磷 [(4-carboxybutyl) triphenylphosphonium bromide, TPP]含正电荷中心,常用来介导药物、高分子聚合物克服线粒体膜的屏障阻碍,进入线粒体^[9-11]。黄芩苷 (baicalin, BA)是药用植物黄芩的主要药效活性成分之一,具有广泛的药理作用^[12],如抗肿瘤^[13]、抗菌^[14]、抗氧化^[15]、抗炎^[16]等,但是生物利用度低、不适用于静脉注射等缺点在一定程度上限制了其临床应用^[17]。已有研究表明,黄芩苷可以通过调节线粒体而实现其药理药效^[18],此时,由于靶向线粒体的 TPP 存在,有利于黄芩苷在线粒体的聚集,从而获得更好的治疗效果。本研究以生物安全性良好的树状大分子糖原为基础,利用其表面丰富的羟基基团与 TPP 相连,构建具有线粒体靶向功能的糖原纳米粒 (Gly-TPP NPs)。同时,包载疏水性药物黄芩苷,得 BA/Gly-TPP NPs,考察载药纳米粒的制剂学性质,探索 Gly-TPP 在药物递送领域更为广泛的应用。

1 仪器与材料

透析袋,截留相对分子质量 3500,美国 Spectrumlabs 公司;FreeZone 2.5L 冷冻干燥机,美国 Labconco 公司;Aduance III 核磁共振波谱仪,德

国 Bruker 公司;JEM-2100 透射电子显微镜(TEM),日本 JEOL 公司;UV-2550 紫外-可见分光光度计,日本岛津仪器有限公司;全反射傅里叶红外光谱(FT-IR)仪,英国 Nicolet 公司;Zetasizer Nano ZS 纳米粒度仪,英国 Malvern 仪器有限公司;Multiskan GO 酶标仪,美国 Thermo 公司。

黄芩苷、TPP、*N,N'*-二异丙基碳二酰亚胺 (*N,N'*-diisopropylcarbodiimide, DIC)、4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP),上海麦克林生化科技有限公司;糖原,上海源叶生物科技有限公司;二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (*N,N*-dimethylformamide, DMF),国药集团上海试剂公司;噻唑蓝 (MTT),上海生工生物工程公司。小鼠成纤维细胞 (NIH-3T3),中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

2 方法与结果

2.1 Gly-TPP 的合成与表征

Gly-TPP 的合成路线如图 1 所示,通过一锅法,在催化剂存在下,糖原结构中的羟基 (-OH) 与 TPP 结构中的羧基 (-COOH) 发生酯化反应,得到 Gly-TPP。具体步骤如下:将糖原 (3 mmol, 500 mg) 加入 25 mL 的圆底烧瓶中,加入 8 mL 左右 DMSO 搅拌,直到糖原完全溶解,溶液变得清亮。随后,加入 TPP (3 mmol, 1.329 g)、DIC (6 mmol, 883.4 mg) 和 DMAP (6 mmol, 855.2 mg),在室温下,搅拌反应 24 h。反应结束后,将反应液置于透析袋中,在搅拌的 1 L 蒸馏水中透析 3 d,每隔 4 h 更换透析水,随后将透析袋内溶液冻干,得到的白色固体即为 Gly-TPP。

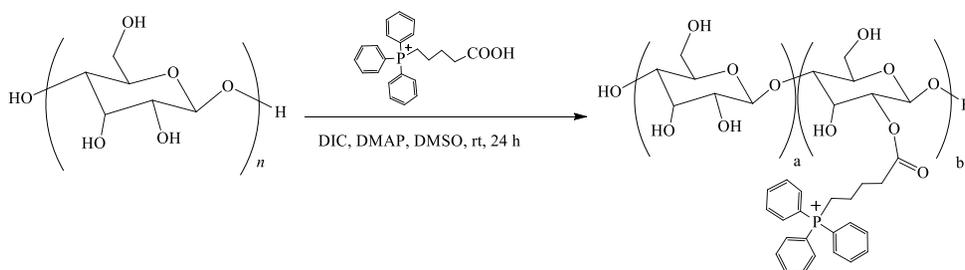


图 1 Gly-TPP 的合成路线

Fig. 1 Synthetic scheme of Gly-TPP

称取 25 mg 左右的 Gly-TPP,溶解在 600 μ L D₂O 中,对其进行核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 表征,并计算 TPP 的取代度 (degree of substitution, DS)。同时,采用紫外-可见分光光度计在 200~800 nm 对糖原、TPP、Gly-TPP 进行全波长扫描,对样品的

紫外-可见吸收光谱 (UV-Vis) 进行分析;利用全反射傅里叶红外光谱仪在 4000~500 cm^{-1} 记录其 FT-IR 数据,并分析其特征官能团。此外,将 Gly-TPP 溶于蒸馏水中,分别置于比色皿和 U 形电位杯中,利用 Zetasizer Nano ZS 纳米粒度仪测定纳米粒的平

均粒径、多分散系数和 ζ 电位。

不同投料比(物质的量比)下所得 Gly-TPP 的表征结果如表 1 所示,随着 TPP 投料的增加,TPP 的取代度逐渐增加,正电性逐渐增强。与此同时,粒径也在逐渐增大,投料比由 1:1 增大到 1:2 时,粒径由 (71.76 ± 3.01) nm 增加至 (127.65 ± 27.65) nm,均一度也下降。投料比为 1:2 时,虽然纳米粒具有最高的 ζ 电位,但是粒径却突增且均一性下降,表明糖原纳米粒的树枝状结构可能发生了变化,内部结构变得松散,容易出现药物泄露的情况,并且较大的粒径可能导致粒子的聚集沉降,致使纳米粒溶液的稳定性变差,不利于后续的应用。最终选用 1:1 投料比下所获得的 Gly-TPP 进行后续实验,在此条件下,纳米粒具有均一且较小的粒径和较高的正电性。

表 1 不同投料比下 Gly-TPP 的表征结果

Table 1 Characterization results of Gly-TPP at different feeding ratios

Gly-TPP	DS/%	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
4:1	2.92 ± 0.04	68.10 ± 0.92	0.27 ± 0.01	-0.91 ± 0.05
2:1	8.46 ± 0.05	75.63 ± 1.73	0.41 ± 0.02	4.81 ± 0.51
1:1	16.02 ± 0.07	71.76 ± 3.01	0.27 ± 0.03	19.43 ± 0.37
1:2	21.81 ± 0.19	127.65 ± 27.65	0.38 ± 0.09	23.43 ± 3.59

图 2-a 为糖原的 $^1\text{H-NMR}$, δ 5.45 (H1) 处为糖原葡萄糖单元上 C1 位上氢的特征吸收峰, δ 4.02~3.62 (H2~H6) 处为糖原葡萄糖单元上 C2~C6 位上氢的特征吸收峰。而在 Gly-TPP 的核磁图谱(图 2-b)中,由于羰基对葡萄糖单元的影响,化学位移向高场偏移, H1 的特殊吸收峰出现在 δ 5.33, H2~H6 的特殊吸收峰出现在 δ 3.96~3.33。与此同时, δ 7.94~7.51 处出现 TPP 上苯基氢的特征吸收峰, δ 2.37、1.69、1.24~1.19 处出现 TPP 上亚甲基氢的特征吸收峰,由此说明 TPP 被成功修饰在糖原上。通过峰面积的积分计算糖原上 TPP 分子的取代度,即平均每个糖原葡萄糖单元所接枝 TPP 分子的个数, δ 7.94~7.51 为 TPP 分子中苯基中 15 个氢原子化学位移, δ 5.33 处为 Gly-TPP 葡萄糖单元 1 号碳上 1 个氢原子化学位移。

为了进一步验证 Gly-TPP 的成功合成,接下来通过对其 UV-Vis 和 FT-IR 图谱进行验证分析。如图 3 所示,糖原在波长 200~800 nm 没有特征紫外吸收,而经 TPP 修饰后,在 268 nm 处出现了紫外

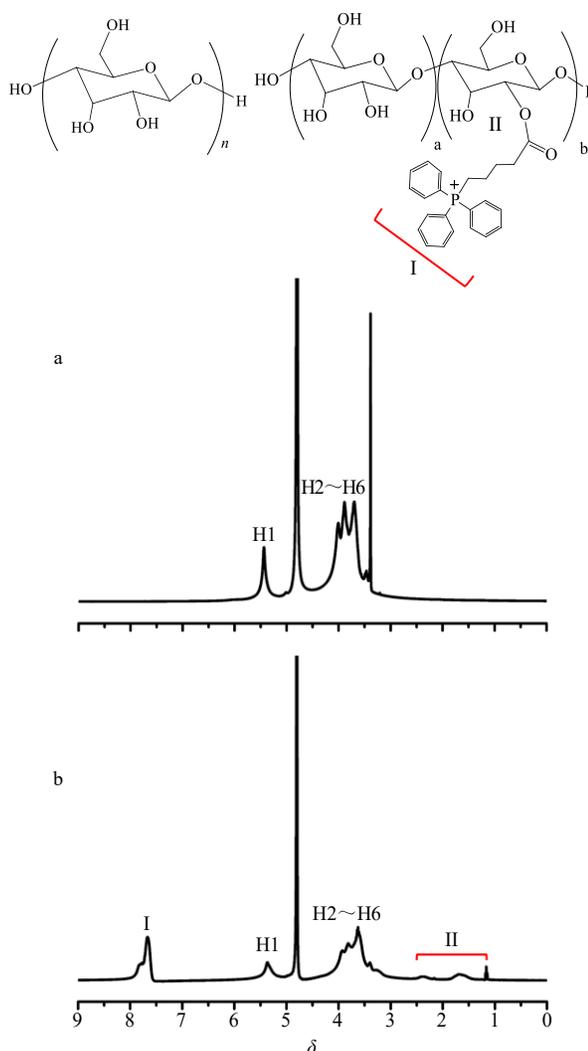


图 2 糖原 (a) 和 Gly-TPP (b) 在重水中的核磁谱图
Fig. 2 $^1\text{H-NMR}$ spectra of glycogen (a) and Gly-TPP (b) in D_2O

吸收。在 FT-IR 图谱(图 4)中, Gly-TPP 在 1726.4 cm^{-1} 处出现了新的吸收峰,归属于糖原与 TPP 反应时新生成的酯键羰基伸缩振动,同时, 1438.1 cm^{-1} 处出现 TPP 分子上磷-苯伸缩振动产生的特征吸收峰。通过以上分析可以表明 TPP 被成功的修饰在糖原上。

由于糖原特殊的树枝状结构,糖原分子常常以纳米级球体的形式存在,在对糖原进行修饰后,通过 DLS 测定 Gly-TPP 的粒径和 ζ 电位。TPP 修饰后,纳米粒粒径几乎没有改变,而 ζ 电位由 (-5.42 ± 0.32) mV 变为 (19.43 ± 0.37) mV,这是 TPP 结构中磷盐的影响。有研究表明,由于细胞膜呈负电性,正电性的纳米粒往往具有更高的细胞摄取效率^[9],说明在药物递送领域, Gly-TPP 具有继续深入研究的必要性。

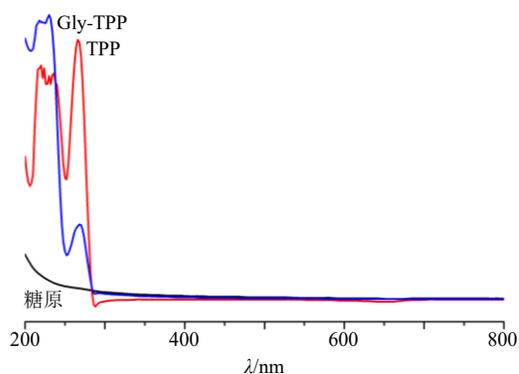


图3 糖原、TPP和Gly-TPP的UV-Vis图谱

Fig. 3 UV-Vis spectra of glycogen, TPP and Gly-TPP

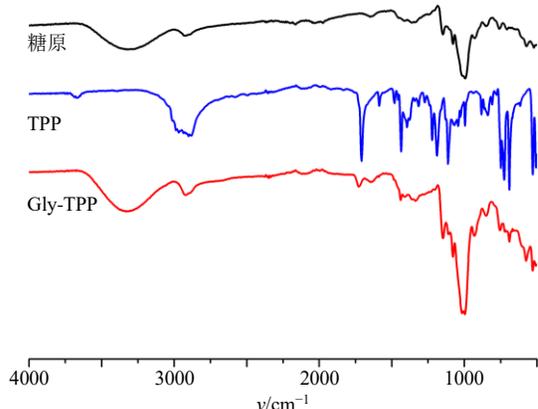


图4 糖原、TPP和Gly-TPP的FT-IR图谱

Fig. 4 FT-IR spectrogram of glycogen, TPP and Gly-TPP

2.2 Gly-TPP的细胞毒性考察

在以往的研究当中,聚合物的阳离子特性是其具有细胞毒性的决定因素之一,其所携带的正电荷会破坏细胞的膜结构,对细胞造成伤害^[20]。因此,本实验以NIH-3T3细胞为模型,采用MTT法评价Gly-TPP的细胞毒性,将细胞以 7×10^3 个/孔的密度铺于96孔板中,在37℃、5% CO₂环境中孵育12 h使其贴壁生长后,加入100 μL含不同浓度Gly-TPP的培养基孵育24 h后弃去培养基,每孔加入100 μL MTT溶液(0.5 mg/mL),孵育4 h后,弃去MTT溶液并加入DMSO(100 μL/孔)溶解蓝紫色晶体,孵育15 min后,测定每孔在570 nm处的吸光度并计算细胞存活率,结果如表2所示。

TPP修饰的糖原纳米粒,尽管表面呈现正电性,但是在质量浓度0~400 μg/mL与细胞共孵育后,细胞的存活率均高于95%,说明Gly-TPP对细胞基本无毒,是一种安全性良好的药物递送载体,与一般阳离子聚合物相比,在药物递送领域,特别是基因递送方面,具有更明显的优势。这可能是因为糖原纳米粒良好的生物可降解性,在进入细胞后,可以

表2 Gly-TPP对NIH-3T3细胞的体外毒性评价

Table 2 *In vitro* cytotoxicity of Gly-TPP on NIH-3T3 cells

质量浓度/ (μg·mL ⁻¹)	细胞存活率/%	质量浓度/ (μg·mL ⁻¹)	细胞存活率/%
0	100.00 ± 1.11	50	106.37 ± 0.52
1	100.98 ± 1.55	100	102.96 ± 3.74
5	103.52 ± 1.68	200	107.35 ± 2.63
10	98.90 ± 1.99	300	105.65 ± 4.21
20	107.36 ± 2.15	400	107.35 ± 8.67

被细胞内环境中的酶降解,从而避免正电性带来的毒性。

2.3 BA/Gly-TPP的制备与表征

采用透析法制备包载黄芩苷的纳米粒。首先,将Gly-TPP溶于蒸馏水中,黄芩苷溶于DMF中。将有机相逐滴滴加入水相中,搅拌一定时间,将混合溶液置于透析袋中,在搅拌的1 L蒸馏水中透析8 h,期间更换一次透析液,以完全除去DMF,收集透析袋中的溶液,过0.22 μm的微孔滤膜除去未包载的黄芩苷,即得载药纳米粒溶液(BA/Gly-TPP NPs)。使用DLS测定其平均粒径、多分散系数和ζ电位。同时,对纳米粒的形态进行观察,将Gly-TPP稀释至合适质量浓度,将溶液滴在镀碳膜的铜网上,待液滴自然挥发干后利用TEM进行观察。

结果(图5-a)显示,Gly-TPP NPs水化半径为(71.76 ± 3.01) nm,ζ电位为(19.43 ± 0.37) mV,在包载药物后,粒径略有增大,变为(86.15 ± 7.14) nm,而ζ电位降为(8.84 ± 0.89) mV,这可能是因为黄芩苷结构中的羟基影响了纳米粒的电位。载药纳米粒BA/Gly-TPP NPs粒径分布图和Gly-TPP NPs的TEM形貌见图5-b,可以看到Gly-TPP NPs呈均匀的球形,且粒径较为均一。

2.4 包封率和载药量的测定

首先,通过紫外吸收值与质量浓度的关系建立黄芩苷的标准曲线。取黄芩苷适量用DMF溶解,以DMF为对照,用紫外-可见分光光度计在波长200~800 nm进行全波长扫描,确定黄芩苷的最大吸收波长。同时,用同样的方法在200~800 nm扫描Gly-TPP在水溶液中的紫外-可见吸收光谱。称取黄芩苷对照品5.0 mg于10 mL量瓶,用DMF定容。得到黄芩苷质量浓度为0.5 mg/mL的黄芩苷储备液。分别吸取储备液0.5、5、10、50、100、200 μL置于5 mL量瓶中,用DMF稀释至刻度,充分摇匀,

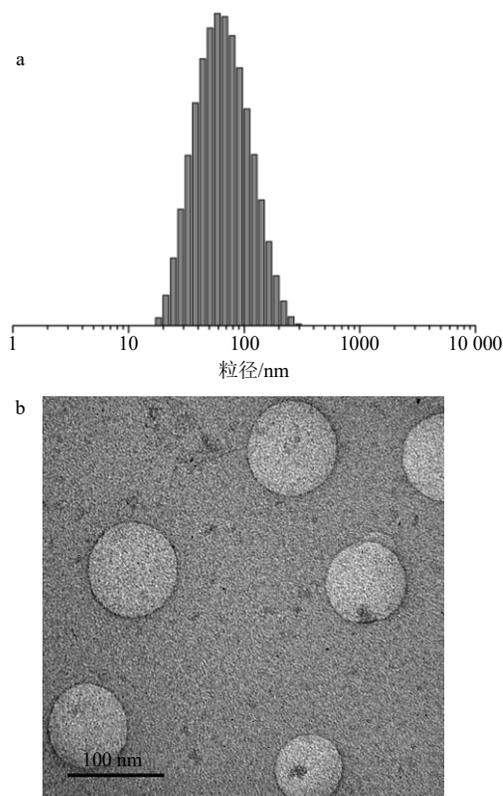


图5 BA/Gly-TPP的粒径分布(a)和Gly-TPP的TEM形貌(b)

Fig. 5 Size distribution of BA/Gly-TPP (a) and TEM image of Gly-TPP (b)

即得质量浓度为 0.05、0.5、1、5、10、20 μg/mL 的黄芩苷对照品溶液。以 DMF 为对照溶液，在紫外最大吸收波长处测定其吸光度 (A) 值，以质量浓度为横坐标， A 值为纵坐标建立坐标系，利用回归分析的方法绘制黄芩苷在 DMF 中的标准曲线。

由图 6 可知，黄芩苷有 2 个紫外特征吸收峰，但是在 275 nm 处，载体 Gly-TPP 也有紫外吸收，会对黄芩苷的定量测定造成干扰，于是选择 316 nm 处作为测定黄芩苷含量的波长。最终得黄芩苷在 316 nm 处的标准曲线，回归方程为 $Y=0.0323X+0.0053$ ， $R^2=0.9990$ ，说明在 0.05~20 μg/mL，黄芩苷的 A 值与质量浓度之间具有良好的线性关系。

测定载药纳米粒的包封率和载药量时，用过量 DMF 稀释 BA/Gly-TPP NPs 溶液，超声 10 min，将黄芩苷充分的释出。按照上述紫外吸收光谱条件进行检测，利用上述标准曲线计算出被包载的药物总量，记为 W_b ，假设理论投药量为 W_t ，被包载药物总量和载体总质量为 W_o ，则可按公式计算得包封率和载药量。

$$\text{包封率} = W_b/W_t$$

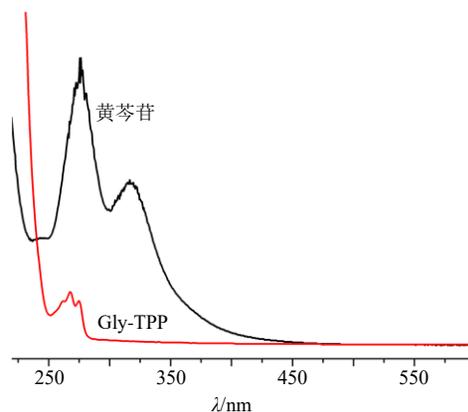


图6 黄芩苷和 Gly-TPP 的紫外-可见吸收光谱

Fig. 6 UV-Vis absorption spectrum of BA and Gly-TPP

载药量 = W_b/W_o 。

最终得 Gly-TPP 纳米粒包载黄芩苷的载药量为 (20.67±0.16) %，包封率为 (62.04±0.48) %，说明 Gly-TPP 能够高效的包载小分子药物黄芩苷，但是包封率略低，推测是因为在流动的水溶液中制备载药纳米粒，部分黄芩苷溶于水而造成损失。这也提示在后续研究中需进一步筛选不同比例和实验条件，或者对糖原纳米粒表面进行修饰，以优化增加包封率。

2.5 BA/Gly-TPP NPs 的粒径稳定性研究

将新鲜制备的 BA/Gly-TPP NPs 溶液置于 4 °C 环境下，连续 7 d 监测其粒径大小，考察其储存稳定性。如表 3 所示，7 d 内，新鲜制备的 BA/Gly-TPP NPs 粒径没有明显变化，直接观察无明显沉淀和絮凝，表明在当前条件下 BA/Gly-TPP 在 7 d 内能够保持稳定。

表3 BA/Gly-TPP 在 4 °C 环境下的粒径

Table 3 Particle size change of BA/Gly-TPP at 4 °C

t/d	粒径/nm	t/d	粒径/nm
1	75.40±1.16	5	75.08±3.06
2	75.18±1.24	6	71.76±3.67
3	77.72±2.56	7	78.61±4.31
4	76.46±2.87		

2.6 BA/Gly-TPP 的体外释放行为研究

采用透析法考察载药纳米粒的体外释放行为，以黄芩苷单体作为对照，选择 pH 7.4 和 4.5 的 PBS 作为释放介质。将样品装入透析袋，两头扎紧，完全浸没于 20 mL PBS 中。实验在 37 °C、100 r/min 的摇床中进行，在 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 取出 1 mL 释放介质并补充相同体积的新鲜释

放介质。使用紫外分光光度计测定不同时间点所取 PBS 在 316 nm 处的 A 值，代入标准曲线方程，计算出黄芩苷的含量，从而得出药物的累积释放量 (Q)。

$$Q = (V_e \sum_{i=1}^{i-1} C_i + V_0 C_i) / m_{\text{黄芩苷}}$$

$m_{\text{黄芩苷}}$ 为载药纳米粒中黄芩苷的含量， V_0 为释放介质的总体积， V_e 为每次取出的释放介质体积， C_i 为第 i 个样品的药物质量浓度

结果如图 7 所示，在 pH 4.5 的 PBS 中，药物迅速释放，1 h 时 2 组均释放完全。而在 pH 7.4 的 PBS 中，初期 2 组药物释放行为相似，1 h 的累积释放率分别为 $(61.29 \pm 2.43)\%$ 和 $(58.24 \pm 2.91)\%$ ，这可能是因为部分药物包载不够深入，或者仅仅是吸附在纳米粒的外层。随后，药物进入较为缓慢的持续释放模式，最终 24 h 的累积释放量分别为 $(83.76 \pm 3.92)\%$ 和 $(75.76 \pm 2.23)\%$ ，与游离黄芩苷相比，BA/Gly-TPP NPs 具有一定的缓释效果。前期较快的释放能够保证药物在病灶部位迅速的达到有效治疗质量浓度，但是也在一定程度上造成了药物的浪费，这也提示后续需要对糖原纳米粒进行更精密的功能化修饰，例如，表面修饰聚合物延缓药物释放，或引入能够响应病灶部位特殊生理环境的结构，以控制药物的释放。

纳米粒中药物释放除了与药物和载体的性质有关还与药物在纳米颗粒中所处的位置有关。药物既有完全包裹进粒子内部的，也有附着在粒子表面的，不同位置的药物释放速率不同。粒子表面的药物释

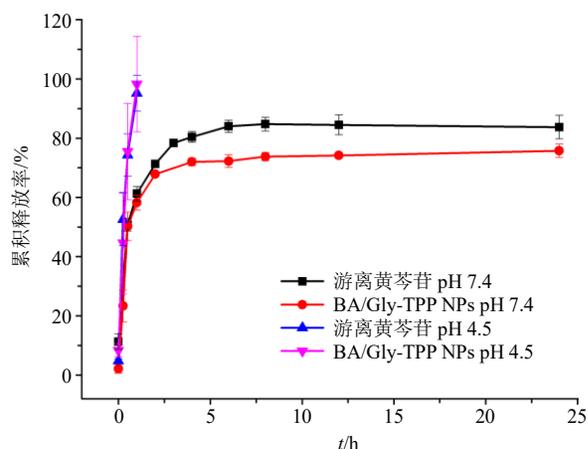


图 7 游离黄芩苷和 BA/Gly-TPP NPs 在 pH 7.4、4.5 PBS 中的体外释药行为

Fig. 7 *In vitro* drug release behavior of free BA and BA/Gly-TPP in pH 7.4 and 4.5 PBS

放量与时间变化成正比、释放量随时间增加呈递减关系，浅表孔隙和深层空腔中药物释放受扩散控制。因此，本实验通过数学模型对分别应用零级动力学模型，一级动力学模型、Niebergull 模型、Higuchi 模型对 BA/Gly-TPP NPs 在 pH 7.4 条件下的体外释放数据进行拟合，考察其体外释放性能。结果见表 4，从拟合相关系数可知，BA/Gly-TPP NPs 的体外释放与一级动力学模型拟合最好，此时药物以非恒速释放，粒子中剩余药物量的对数与时间成正比。

表 4 BA/Gly-TPP NPs 的体外释药数据模型拟合

Table 4 *In vitro* release data model fitting of BA/Gly-TPP NPs

拟合模型	方程	R^2
零级动力学	$Q = 1.879 t + 46.127$	0.229
一级动力学	$Q = 10.062 \ln t + 52.419$	0.797
Niebergull	$Q = -0.234 5 t^2 + 7.208 8 t + 35.16$	0.580
Higuchi	$Q = 12.672 t^{1/2} + 32.57$	0.530

3 讨论

糖原由于其良好的生物相容性和生物可降解性等特性，已广泛应用于药物递送领域，但是仅凭借其固有的特性往往不能很好地适应复杂多变的病理情况。本实验合成线粒体靶向糖原衍生物，通过核磁共振、红外吸收、紫外吸收特征对其进行结构验证，同时，以 NIH-3T3 细胞为实验模型，考察其细胞毒性。实验结果显示，Gly-TPP 能够有效改善疏水药物黄芩苷的溶解性，装载药物的能力良好。

目前，黄芩苷在临床应用中以片剂、胶囊剂等固体制剂为主，口服吸收率低，而 BA/Gly-TPP NPs 的出现给黄芩苷以液体形式给药提供了新的思路，若以口服液的形式给药，Gly-TPP 的正电荷性质能够帮助药物快速跨过胃肠膜，被靶细胞摄取，同时黄芩苷前期释放速度快，能够迅速达到有效治疗浓度。面对复杂的病理环境，希望药物递送系统能够更加智能，而 Gly-TPP 不仅能够与负电性的透明质酸、聚乙二醇等生物相容性良好的物质通过静电相互作用，构建具有核壳结构的纳米粒，延长药物在体内的循环时间；同时还含有大量活性基团，能够通过化学修饰引入靶向病灶部位、增加膜通透性或具有刺激响应能力的结构，从而实现主动靶向、高效率摄取、响应释放等功能，相信随着研究的深入，Gly-TPP 将在药物递送领域扮演越来越重要的角色。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sheikh A, Md S, Kesharwani P. RGD engineered dendrimer nanotherapeutic as an emerging targeted approach in cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2021, 340: 221-242.
- [2] Singh V, Sahebkar A, Kesharwani P. Poly(propylene imine) dendrimer as an emerging polymeric nanocarrier for anticancer drug and gene delivery [J]. *Eur Polym J*, 2021, 158: 110683.
- [3] Zois C E, Harris A L. Glycogen metabolism has a key role in the cancer microenvironment and provides new targets for cancer therapy [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(2): 137-154.
- [4] 刘慎欢. 基于原位级联反应的糖原纳米粒的构建及抗肿瘤研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [5] Yanase M, Kuriki T. Synthesis and functionalization of glucan dendrimer, and its application as a drug delivery system carrier [J]. *Amylase*, 2021, 5(1): 50-61.
- [6] Besford Q A, Cavalieri F, Caruso F. Glycogen as a building block for advanced biological materials [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(18): e1904625.
- [7] Wojnilowicz M, Besford Q A, Wu Y L, et al. Glycogen-nucleic acid constructs for gene silencing in multicellular tumor spheroids [J]. *Biomaterials*, 2018, 176: 34-49.
- [8] Han Y N, Hu B, Wang M Y, et al. pH-Sensitive tumor-targeted hyperbranched system based on glycogen nanoparticles for liver cancer therapy [J]. *Appl Mater Today*, 2020, 18: 100521.
- [9] Wang P, Zhang L M, Zheng W F, et al. Thermo-triggered release of CRISPR-Cas9 system by lipid-encapsulated gold nanoparticles for tumor therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(6): 1491-1496.
- [10] 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.
- [11] Wang J Y, Li J Q, Xiao Y M, et al. Triphenylphosphonium (TPP)-based antioxidants: A new perspective on antioxidant design [J]. *Chem Med Chem*, 2020, 15(5): 404-410.
- [12] 文敏, 李雪, 付守廷. 黄芩苷药理作用研究新进展 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(2): 158-162.
- [13] 孔邦彦, 魏立彬, 郭青龙. 黄芩苷的抗肿瘤作用研究进展 [J]. *药学学报*, 2021, 56(6): 1537-1543.
- [14] Palierse E, Hélarly C, Krafft J M, et al. Baicalein-modified hydroxyapatite nanoparticles and coatings with antibacterial and antioxidant properties [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111537.
- [15] Yalçınkaya Yavuz Ö, Aydoğdu N, Taştekin E, et al. The effects of baicalin on myoglobinuric acute renal failure in rats [J]. *Balkan Med J*, 2018, 35(1): 68-76.
- [16] Li Y Y, Song K, Zhang H L, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of baicalin in cerebrovascular and neurological disorders [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 314-324.
- [17] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.
- [18] 庞溢媛, 秦雪梅, 杜冠华, 等. 基于衰老假说的黄芩黄酮药理作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3207-3216.
- [19] Zhang P, Chen D Y, Li L, et al. Charge reversal nano-systems for tumor therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 31.
- [20] Xue L, Yan Y F, Kos P, et al. PEI fluorination reduces toxicity and promotes liver-targeted siRNA delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(1): 255-260.

[责任编辑 郑礼胜]