

聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物纳米粒的研究进展*

曾昭武^{1,2} 肖人钟² 王小丽^{1△} 刘星言¹

(1 广东医学院 广东 东莞 523808 2 杭州师范大学 浙江 杭州 311121)

摘要 聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(PEG-PLA)及其端基衍生物纳米粒可以增强载药量、降低突释效应、提高药物在血液中的循环时间、提高生物利用度,并且其粒径更小,能以被动靶向的方式聚集于炎症或靶向部位。本文综述了 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒的最新进展,包括 PEG-PLA 的合成、纳米粒的制备、释药特性及在药物制剂中的应用。

关键词 聚乙二醇-聚乳酸 纳米粒 药物传递系统

中图分类号:R944.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)01-179-04

Study Progress of Polyethylene Glycol-Polylactic Acid Block Copolymer Nanoparticles*

ZENG Zhao-wu¹, XIAO Ren-zhong², WANG Xiao-li^{1△}, LIU Xing-yan¹

(1 Guangdong Medical College, Guangdong, Dongguan, 523808, China;

2 Hangzhou Normal University, Zhejiang, Hangzhou, 311121, China)

ABSTRACT: Polyethylene glycol-polylactic acid (PEG-PLA) block copolymer and its end-group derivative nanoparticles may enhance the drug-loading rate, reduce the burst effect, extend drug circulation time in blood and improve bioavailability. Moreover, because of their smaller particle size and modified surface, these nanoparticles may accumulate in inflammation or target locations by passive targeting to enhance drug efficacy and reduce toxicity. Recent progress in PEG-PLA block copolymer nanoparticles, including the synthesis of PEG-PLA and the preparation of PEG-PLA nanoparticles, the drug release characteristics and their application in pharmaceutical preparations were introduced in this review.

Key words: PEG-PLA; Nanoparticle; Drug delivery system

Chinese Library Classification: R944.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)01-179-04

1 前言

聚乳酸(PLA)是一类合成的可生物降解的聚合物,在水环境中酯键断裂水解成无毒的羧酸,通过枸橼酸循环最终代谢成二氧化碳和水。由于聚乳酸具有生物可降解性和良好的安全性,同时具有低免疫性和较好的机械强度,已被美国FDA批准用于组织工程、医用材料、药物载体等^[1]。其在多肽、蛋白质、疫苗等药物载体方面具有很好的发展前景,但是由于PLA亲水性较弱,降解时间过长,对极性药物的载药率低,其应用因而受到限制^[2]。而聚乙二醇(PEG)具有亲水性、柔性、抗凝血性、抗巨噬细胞吞噬性、抵抗免疫识别、不与蛋白质结合、良好的生物相容性等优点,PLA通过与PEG共聚,在亲水性、降解速率、结晶性等方面都可得到改善,在药物缓释方面显示出巨大的发展潜力。PEG-PLA嵌段共聚物的降解产物可以通过肾脏排除或者进入三羧酸循环,因此低浓度的共聚物是无毒的,不会在体内积累^[3]。通过共聚PLA与PEG,能够增加载药量、降低突释效应、延长药物在体内的滞留时间、避免被巨噬细胞吞噬。本文将综述近期文献中关于PEG-PLA嵌段共聚物及其端基衍生物的合成与纳米粒的制备的进展,并着重综述其释药特性及在药物

制剂中的应用。

2 PEG-PLA嵌段共聚物及其端基衍生物的合成

2.1 PEG与丙交酯开环聚合合成

常用的催化剂主要是锡盐类,尤其是亚锡类化合物催化效率较高,通过聚乙二醇或其端基衍生物(常见的如聚乙二醇单甲醚(mPEG))与丙交酯开环聚合而成。由于这类重金属化合物具有一定毒性,Kricheldorf等^[4]用醋酸铋作为引发剂,在L-丙交酯与聚乙二醇四聚体的共聚反应体系中,通过改变单体与引发剂的配比,可以控制聚合物链的长度,合成不同分子结构的共聚物,如星状的A-B型共聚物、A-B-A型三嵌段共聚物、多嵌段共聚物和网状共聚物。

2.2 阴离子开环聚合合成

阴离子开环聚合反应,常用催化剂有醇钾^[5]、醇钠^[6]、丁基锂等。Otsuka等^[6]首先以3,3-二乙氧基丙醇[(C₂H₅O)₂CHCH₂OH]和萘钾为初始反应物、四氢呋喃(THF)为溶剂合成了3,3-二乙氧基丙醇钾[(C₂H₅O)₂CHCH₂OK],然后以3,3-二乙氧基丙醇钾为引发剂、环氧乙烷(EO)和丙交酯(LA)为反应物,通过阴离子开环聚合反应合成了一种α-乙缩醛-PEG-PLA嵌段共聚物,见

* 基金项目 国家自然科学基金青年基金项目(81001647) 浙江省科技厅资助项目(2009C33005) 中国博士后科学基金面上项目(20100471757)

作者简介:曾昭武(1977-),男,博士,助理研究员,主要研究方向 纳米医药学。Email:artgreenking@126.com

△通讯作者:王小丽 E-mail: xiaoliwangfly@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-06-09 接受日期:2011-06-30)

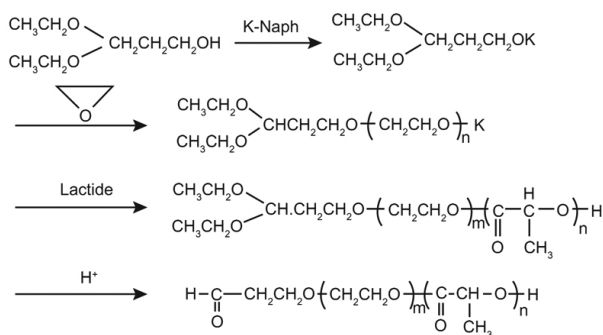


图1 乙缩醛-PEG-PLA 嵌段共聚物的合成路线图

Fig. 1 Synthesis scheme of acetal-ended poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) copolymers

图1。

2.3 PEG-PLA 端基衍生物的合成

通过修饰 PEG 端基的羟基,可以改善聚合物的理化性质,以更好地适用于某些特殊的药物,同时也可赋予聚合物特殊的功效。常见的 PEG-PLA 衍生物端基化形式有醛基化、丙烯酸酯化、氨基化等^[7]。如 Salem 等^[8]先用生物素(Biotin)连接到 PEG 上形成 Biotin-PEG,然后利用开环聚合把 PLA 连接到 Biotin-PEG 形成 Biotin-PEG-PLA 聚合物。

3 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒的制备

双亲性嵌段共聚物能制成各种形式的纳米粒,已有大量的研究使用不同组成和制备方法制备纳米粒,主要包括:纳米胶束、多聚体、纳米球、纳米囊。

3.1 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米胶束的制备

PEG-PLA 嵌段共聚物纳米胶束的制备方法,主要取决于共聚物的亲水性,如果共聚物亲水,则在水中可自组装形成胶束。最常用的方法是直接溶解法,共聚物直接溶解于水(可以加热),浓度超过临界胶束浓度(CMC)后即可形成透明的胶束溶液。另一种方法是薄膜水化法,共聚物和药物溶解在挥发性溶剂中,然后蒸发溶剂形成薄膜,再加入缓冲液或水,搅拌溶解共聚物膜而形成胶束^[9]。如果共聚物不溶于水则可以使用有机溶剂,先在有机溶剂(或含水的混合溶剂)中溶解,然后利用透析或者蒸发除去有机溶剂^[10]。

3.2 PEG-PLA 嵌段共聚物囊泡的制备

制备共聚物囊泡与脂质体相似,可采用注入法、薄膜水化法、超声波分散法等。Jain 等^[11]用溶剂注入法制得载两性霉素 B 聚合物囊泡。薄膜水化法是共聚物溶解在易挥发的有机溶剂中,然后将有机溶剂旋转蒸发后形成薄膜,加入缓冲液,不断搅拌,然后用声裂法、挤压法形成聚合物囊泡^[12]。

3.3 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米球的制备

共聚物纳米球的制备方法有乳化-溶剂挥发法、乳化-溶剂扩散法等,其过程一般分为两步,首先是乳化,将共聚物与药物一起溶解于有机溶剂中,加入水相中,搅拌使之形成乳液,再采用蒸发或透析的方法除去有机溶剂^[13]。Venkatraman 等^[14]采用乳化溶剂挥发法制备了 PLA-PEG-PLA 纳米球。

3.4 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米囊的制备

制备纳米囊最常用的方法是界面缩聚法,药物和嵌段共聚

物溶解在与水互溶的有机溶剂中,搅拌下将其缓慢滴入含有或不含表面活性剂的水溶液中制得^[15]。

4 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒的释药机制

PEG-PLA 纳米粒的释药机制与一般纳米粒相似,常见机制有三种:(1)药物在纳米粒表面的吸附和解吸;(2)扩散释放;(3)纳米基体的降解或者降解/扩散协同过程^[16]。药物释放主要依靠:(1)表面或界面吸附的药物的解吸;(2)扩散通过纳米粒基质;(3)扩散通过共聚物壁(纳米囊);(4)纳米基质溶蚀;(5)键合物的溶蚀或扩散。因此,扩散和降解控制着药物释放的过程^[17]。

大多数纳米粒分为突释和控释两个阶段。突释是由于药物吸附或者弱键合到纳米粒表面,又因纳米粒表面积巨大,因此药物能很快的扩散到溶媒介质中。关于药物在控释阶段的释放机制,由于药物没有均一的分布/溶解在基质(疏水链)中,药物释放是通过扩散还是溶蚀(降解)依赖于给药系统的特性。如果药物扩散速度大于基质的降解,那么药物释放主要依靠扩散,反之则是主要依靠降解^[18]。Li 等^[10]用有机溶剂挥发透析法制得载全反式维甲酸纳米胶束,然后分析了该纳米胶束释放机制。在保证纳米粒的完整性的前提下,释放介质为磷酸盐缓冲液(PBS, pH7.4)与乙醇混合溶液(比例为 9:1),前 15 小时产生突释,然后为缓释。由于纳米粒完整没有降解,所以其释药方式是通过溶解后扩散。在 5 天后,80%以上的药物都已经释放。另一种方法是,让载药纳米胶束在 PBS 中孵育,通过核磁共振氢谱分析分子量,发现纳米胶束降解缓慢,降解 27.6%的 mPEG5-PLA5 和 30.1% mPEG2-PLA16 都超过 30 天。因而认为载全反式维甲酸的 mPEG-PLA 纳米胶束的释放机制主要是扩散而不是降解。

然而,也可以通过物理或化学方法诱导药物释放,光^[19]、温度^[20]、pH^[21]、电^[22]、磁场^[23]、超声^[9]都已经用于控制药物从共聚物纳米粒中释放。

5 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒释药的影响因素

PEG-PLA 嵌段共聚物是一种双亲性聚合物,在体内较稳定。PEG 亲水层具有良好的生物相容性,可以增加难溶性药物的溶解度,有效阻止蛋白质在纳米粒表面吸附,使纳米粒不被网状内皮系统作为异物所识别,从而具有长循环的特性等。而影响 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒的包封率、载药量、体内滞留时间、降解排泄速度等的因素有很多,主要包括:

(1)聚合物中 PEG 或 PLA 的分子量、链长及 PEG/PLA 的比率

PEG 和 PLA 的链长可以通过改变 PEG 的分子量和 PEG、PLA 各自的浓度来控制。PLA 链段增长,纳米粒径相应增加,疏水性药物的载药量也增加。Yang 等^[24]发现随着 PLA 链段增长,胶束粒径逐渐增大,载药胶束粒径也随之增大。体外释放试验表明,随着 PLA 链段的生长,PLA 链与疏水性药物的相互作用增强,胶束释放药物的速度逐渐减慢。聚乙二醇分子量较小时,由于分子链段小,柔性低,容易发生形变,随着 PEG 分子量的增加,PEG 分子链段增长,结构趋于稳定。共聚物中 PLA 嵌段分子量的提高将会导致纳米粒稳定性的显著降低,甚至在溶

剂中发生凝聚^[10]。

(2) 纳米粒的制备方法及条件

不同的纳米粒制备工艺会影响聚合物的晶形、药物在载体材料中的分布与稳定性以及纳米粒的表面形态、粒径和内部结构的致密性,从而影响药物的释放速度和程度^[25]。

(3) 纳米粒的粒径大小

纳米粒的粒径大小可以通过调节 PEG 链长、PEG/PLA 的比率、改变胶束的制备方法等进行调节。纳米粒的粒径不同可导致纳米基质降解或扩散速度的不同,从而引起药物释放的差异^[26]。

(4) 载药量

纳米粒的载药量也是影响药物释放的重要因素。张洁^[27]发现药物的初始载量越高,则药物与疏水性内核间的疏水相互吸引力则越强,从而使得药物的释放速率受到限制;当胶束内核为结晶状态时,水分子的溶胀扩散以及药物在内核中的扩散-溶出速率都将受到限制,从而也会导致释药速率的降低。Huh 等^[28]研究了药物的装载量与胶束稳定性间的关系,发现由于加入了疏水性药物,破坏了胶束亲水-疏水平衡,胶束的稳定性随着载药量的增加而降低。当 PEG-PLA 胶束装载紫杉醇的量为 17.6%时,5 天后紫杉醇全部溶解于水杨酸钠溶液中,而装载量为 27.6%时,3 天后紫杉醇就全部溶解。

除了以上主要的影响因素外,共聚物浓度^[29]、pH 值^[30]、zeta 电位^[31]、溶剂种类^[32]等都会影响药物的释放。

6 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒在药物制剂中的应用

PEG 与 PLA 共聚后综合了 PEG 和 PLA 两者的优点,其作为药物载体具有诸多优势:(1)降低首过效应,提高生物利用度^[33];(2)增加载药量,提高药物的包封率^[34];(3)减小粒径,降低突释,提高靶向性^[35];(4)避免被网状内皮系统识别及清除,延长药物在血液中的循环时间,提高稳定性^[36];(5)安全性好^[3]。因而在药物制剂中得到了广泛的应用。

6.1 缓控释给药系统

PEG-PLA 共聚物纳米粒主要是扩散控释体系和降解控释体系,疏水性药物主要聚集在疏水性基质。扩散控制体系,药物是以溶解或分散的形式和聚合物 PLA 结合在一起的,释放速率由药物通过 PLA 基质的扩散来控制。膜的表面附近的药物可以顺利地释放,而膜内部的药物需要先扩散到膜表面,然后才能顺利释放。在降解体系中,药物分散于 PLA 中,药物释放受到 PLA 链长、纳米粒的载药量、释放媒介等因素的影响,其降解速率决定药物释放速率。Ishihara 等^[37]制备了载倍他米松磷酸酯二钠的 PEG-PLA 和 PLA 混合纳米粒。采用炎症实验小鼠为模型,发现纳米粒部分屏蔽了抗炎活性,在体外检测纳米粒的降解情况,纳米粒在几天内失去其表面的 PEG 链,然后缓慢释放药物。这些纳米粒优先聚集于炎症损伤部位,大量的药物逐渐地从炎症部位降解,时长超过 14 天。PEG-PLA 纳米粒对蛋白质、抗原等生物活性物质,不改变其空间构型,保持其生物活性。同时,蛋白质装载在 PEG-PLA 共聚物纳米粒上,避免了被血液中的蛋白酶的降解,降低了免疫细胞的识别,提高了纳米粒的稳定性,使蛋白质的活性不易失活。从而特别适合作为生物药物的载体,尤其是应用于蛋白质、酶的口服控释给药

制剂。Simone 等^[38]制备了 PEG-PLA 过氧化氢酶轭合物、PEG-PLA 共聚物包封的 PEG-过氧化氢酶纳米胶束,发现 PEG-过氧化氢酶-PEG-PLA 纳米胶束比 PEG-过氧化氢酶、过氧化氢酶具有更高的抗蛋白酶降解能力,尤其是球形的纳米胶束比未被包封的过氧化氢酶高两倍。同时,PEG-PLA 纳米粒因保护过氧化氢酶避免抑制和蛋白酶降解,而延长了循环时间。

PEG-PLA 嵌段共聚物还可用作植入剂,可以在体内自行降解,不需要手术取出,同时能发挥植入剂长效、无首过效应、恒释、给药次数少等优势,尤其能在实体肿瘤部位集中、持久、缓慢地释放。Lim 等^[35]制备了载紫杉醇的 PEG-PLA 纳米粒壳聚糖-磷酸卵磷脂植入剂,用于治疗卵巢癌。在体外释放试验中,植入剂大约以 1%每天的速度释放,长达 3 个月。把植入剂植入到 Balb/c 小鼠腹腔内,其血药浓度为相对稳定,并能连续释放四周。

6.2 靶向给药系统

PEG-PLA 纳米粒具有比 PLA 纳米粒更小的粒径,而且粒径范围分布较窄,具有核壳结构,容易聚集在炎症部位,持续释放。尤其还可以在 PEG 末端引入靶向功能的分子,增强靶向性,因此被动靶向和主动靶向相结合能有效地靶向作用于病变部位。Ueki 等^[39]合成了 PEG 末端为羧基的 PEG-PLA 嵌段共聚物,并用其制备喜树碱纳米粒。结果发现这种纳米粒能有效的提高喜树碱传递到肿瘤部位的效率。在 mPEG-PLA 链端链接特定配体,可以制备特殊靶向纳米粒。用肽类抗体作为血脑屏障胞转作用配体,链接到 PEG 链上,使活性物质有可能传递到脑实质,而不改变血脑屏障通透性^[40]。高小玲^[41]构建了凝集素-PEG-PLA 纳米粒载药系统,以香豆素-6 为模型,结果经凝集素修饰的纳米粒,经鼻腔给药后能迅速转运入脑,且入脑量得到了提高,还用凝集素-PEG-PLA 纳米粒包载多肽药物-血管活性肠肽,经鼻腔给药后,该系统能显著提高血管活性肠肽的入脑量。同时,该系统具有较高的应用安全性。

7 总结与展望

综上所述,由于 PEG-PLA 嵌段共聚物具有可生物降解性、良好的生物相容性以及两亲性的特点,可制备成各种纳米粒。通过调节嵌段共聚物 PLA 与 PEG 的含量、分子量及 PEG/PLA 比率,可以增加疏水性药物的载药量和包封率,减小粒径,避免网状内皮系统识别,延长血液循环时间。但是 PEG-PLA 嵌段共聚物纳米粒的长循环性能还需进一步提高。而且由于纳米粒粒径小,表面积巨大,存在表面吸附,所以首过效应仍然存在,同时还可能加速血液清除。丙交酯开环聚合合法合成 PEG-PLA 嵌段聚合物成本高,为高附加值的聚合物,不适于规模化生产,而直接法获得的聚合物相对分子量较低和分子量分布较宽。目前 PEG-PLA 纳米粒的研究仍处于实验室阶段,如何使技术更稳定和成熟,推广到规模化生产并最终应用于临床,还有很长的路要走。可以预见,PEG-PLA 纳米粒能给疾病的临床治疗提供更多的手段和可能,其在药物制剂的应用具有广阔的前景。

参考文献(References)

- [1] Lee WC, Li YC, Chu IM. Amphiphilic poly (D,L-lactic acid)/poly (ethylene glycol)/poly(D,L-lactic acid) nanogels for controlled release of hydrophobic drugs [J]. Macromol Biosci, 2006, 6(10):846-854

- [2] Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, et al. Polylactic acid for surgical implants[J]. Arch Surg, 1966, 93(5): 839-843
- [3] Ignatius AA, Claes LE. In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L,DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide) [J]. Biomaterials, 1996, 17(8): 831-839
- [4] Kricheldorf HR, Hachmann-Thiessen H, Schwarz G. Telechelic and star-shaped poly(L-lactide)s by means of bismuth(III) acetate as initiator [J]. Biomacromolecules, 2004, 5(2): 492-496
- [5] Stefani M, Coudane J, Vert M. In vitro ageing and degradation of PEG-PLA diblock copolymer-based nanoparticles [J]. Polym Degrad Stab, 2006, 91(11): 2554-2559
- [6] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. Surface characterization of functionalized polylactide through the coating with heterobifunctional poly (ethylene glycol)/polylactide block copolymers [J]. Biomacromolecules, 2000, 1(1): 39-48
- [7] 李晓然, 袁晓燕. 聚乙二醇-聚乳酸共聚物药物载体 [J]. 化学进展, 2007, 19(6), 973-981
Li Xiao-Ran, Yuan Xiao-Yan. Poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) copolymers for drug carriers [J]. Prog Chem, 2007, 19(6): 973-981 (In Chinese)
- [8] Salem AK, Cannizzaro SM, Davies MC, et al. Synthesis and characterisation of a degradable poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) copolymer with biotinylated end groups [J]. Biomacromolecules, 2001, 2(2): 575-580
- [9] Zhang H, Xia H, Wang J, et al. High intensity focused ultrasound-responsive release behavior of PLA-b-PEG copolymer micelles [J]. J Control Release, 2009, 139(1): 31-39
- [10] Li Y, Qi XR, Maitani Y, et al. PEG-PLA diblock copolymer micelle-like nanoparticles as all-trans-retinoic acid carrier: in vitro and in vivo characterizations [J]. Nanotechnology, 2009, 20(5): 055106
- [11] Jain JP, Kumar N. Development of amphotericin B loaded polymerosomes based on (PEG)3-PLA co-polymers: factors affecting size and in vitro evaluation [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 40(5): 456-465
- [12] Li S, Byrne B, Welsh J, et al. Self-assembled poly(butadiene)-b-poly(ethylene oxide) polymersomes as paclitaxel carriers [J]. Biotechnol Prog, 2007, 23(1): 278-285
- [13] Hammady T, Rabanel JM, Dhanikula RS, et al. Functionalized nanospheres loaded with anti-angiogenic drugs: cellular uptake and angiostimulatory efficacy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72 (2): 418-427
- [14] Venkatraman SS, Jie P, Min F, et al. Micelle-like nanoparticles of PLA-PEG-PLA triblock copolymer as chemotherapeutic carrier [J]. Int J Pharm, 2005, 298(1): 219-232
- [15] Pereira MA, Mosqueira VC, Vilela JM, et al. PLA-PEG nanocapsules radiolabeled with ^{99m}Tc-HMPAO: release properties and physicochemical characterization by atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy [J]. Eur J Pharm Sci, 2008, 33 (1): 42-51
- [16] 徐辉碧, 纳米医药 第一版 [M]. 清华大学出版社: 北京, 2004: 132-133
Xu Hui-bi. Nano Medicine. 1st ed [M]. Tsinghua University Press: Beijing, 2004: 132-133 (In Chinese)
- [17] Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices [J]. J Control Release, 2001, 70(1-2): 1-20
- [18] Niwa T, Takeuchi H, Hino T, et al. Preparations of biodegradable nanospheres of water-soluble and insoluble drugs with D,L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and the drug release behavior [J]. J Control Release, 1993, 25(1-2): 89-98
- [19] Lee H, Wu W, Oh J, et al. Light-induced reversible formation of polymeric micelles [J]. Angew Chem, 2007, 119(14): 2505-2509
- [20] Nakayama M, Okano T, Miyazaki T, et al. Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug release [J]. J Control Release, 2006, 115(1): 46-56
- [21] Bae Y, Jang W, Nishiyama N, et al. Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery [J]. Mol BioSys, 2005, 1(3): 242-250
- [22] Murdan S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels [J]. J Control Release, 2003, 92(1-2): 1-17
- [23] Hu S, Liu T, Liu D, et al. Controlled pulsatile drug release from a ferrogel by a high-frequency magnetic field [J]. Macromolecules, 2007, 40(19): 6786-6788
- [24] Yang Z, Li X, Yang K, Liu Y. Amphotericin B-loaded poly (ethylene glycol)-poly (lactide) micelles: Preparation, freeze-drying, and in vitro release [J]. J Biomed Mater Res Part A, 2007, 85(2): 539-546
- [25] Blanco E, Bey EA, Dong Y, et al. Beta-Lapachone-containing PEG-PLA polymer micelles as novel nanotherapeutics against NQO1-overexpressing tumor cells [J]. J Control Release, 2007, 122 (3): 365-374
- [26] Vila A, Sánchez A, Vora C, et al. PLA-PEG particles as nasal protein carriers: the influence of the particle size [J]. Int J Pharm, 2005, 292(1-2): 43-52
- [27] 张洁. P(CL-LA)-b-mPEG 嵌段共聚物胶束的制备、胶束化行为及药物释放性能的研究 [D]. 浙江大学, 2007: 102-110
Zhang Jie. Studies on preparation, micellization and drug delivery properties of p (CL-LA)-b-mPEG amphiphilic block copolymers [D]. Zhejiang Univ, 2007: 102-110 (In Chinese)
- [28] Huh KM, Lee SC, Cho YW, et al. Hydrotropic polymer micelle system for delivery of paclitaxel [J]. J Control Release, 2005, 101(1-3): 59-68
- [29] Zhang Y, Wu X, Han Y, Mo F, Duan Y, Li S. Novel thymopentin release systems prepared from bioresorbable PLA-PEG-PLA hydrogels [J]. Int J Pharm, 2010, 386(1-2): 15-22
- [30] 谢德明, 闫昕. 载环孢素纳米球的制备及释放特性 [J]. 中国新药杂志, 2007, (11), 869-872
Xie De-ming, Yan Xin. Preparation and release properties of cyclosporine A nanospheres [J]. Chin J New Drugs, 2007, (11), 869-872 (In Chinese)
- [31] Sant S, Poulin S, Hildgen P. Effect of polymer architecture on surface properties, plasma protein adsorption, and cellular interactions of pegylated nanoparticles [J]. J Biomed Mater Res Part A, 2008, 87(4): 885-895
- [32] Sasatsu M, Onishi H, Machida Y. In vitro and in vivo characterization of nanoparticles made of MeO-PEG amine/PLA block copolymer and PLA [J]. Int J Pharm, 2006, 317(2): 167-174 (下转第 191 页)

- [6] De Souza Batista cM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. Diabetes,2007,56: 1655-1661
- [7] 项守奎,冯文焕,毕艳,等. 超重及肥胖人群血清网膜素-1水平的变化[J]. 中华糖尿病杂志, 2009,1: 39-42
Xiang Shou-kui,Feng Wen-huan,Bi YanSerum,et al. omentin-1 levels in overweight and obese people [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2009,1: 39-42
- [8] Cai RC, Wei L, DI JZ, et al. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients [J]. National Medical Journal of China, 2009,89: 381-384
- [9] Wurm S, Neumeier M, Weigert J,et al. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults[J].Cardiovasc Diabetol, 2007, 6: 7
- [10] Pan HY, Lin G, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2010,88: 28-33
- [11] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. Diabetes, 2008,57: 801-808
- [12] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class a scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001,103:1057-1063
- [13] Matsuda M, Shimomura I. Adipocytokines and metabolic syndrome molecular mechanism and clinical implication [J]. Nippon Rinsho, 2004,62:1085-1090
- [14] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin, adheres to injured vascular walls[J]. Horm Metab Res, 2000,32: 47-50
- [15] 矫磊, 刘金波, 凌明英, 等. 网膜素-1、内脂素与新诊断2型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2010,48: 8-11
Jiao Lei,Liu Jin-bo,Ling Ming-ying,et al. Relationship between plasma omentin-1,visfatin and atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes patients. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2010,48:8-11

(上接第 182 页)

- [33] Jain AK, Goyal AK, Mishra N, et al. PEG-PLA-PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization against hepatitis B [J]. Int J Pharm,2010,387(1-2):253-262
- [34] Wei Q, Wei W, Tian R, et al. Preparation of uniform-sized PELA microspheres with high encapsulation efficiency of antigen by premix membrane emulsification [J]. J Colloid Interface Sci,2008,323(2): 267-273
- [35] Lim Soo P, Cho J, Grant J, et al. Drug release mechanism of paclitaxel from a chitosan-lipid implant system: Effect of swelling, degradation and morphology [J]. Eur J Pharm Biopharm,2008, 69(1):149-157
- [36] Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review [J]. J Control Release, 2000,65(1-2):271-284
- [37] Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, et al. Preparation and characterization of a nanoparticulate formulation composed of PEG-PLA and PLA as anti-inflammatory agents [J]. Int J Pharm,2010,385(1-2): 170-175
- [38] Simone EA, Dziubla TD, Arguiri E, et al. Loading PEG-catalase into filamentous and spherical polymer Nanocarriers [J]. Pharm Res, 2009,26(1):250-260
- [39] Ueki K, Onishi H, Sasatsu M, Machida Y. Preparation of carboxy-PEG-PLA nanoparticles loaded with camptothecin and their body distribution in solid tumor-bearing mice [J]. Drug Dev Res, 2009,70(7):512-519
- [40] Olivier JC. Drug transport to brain with targeted nanoparticles [J]. NeuroRx,2005, 2(1), 108-119
- [41] 高小玲. 凝集素修饰纳米粒经鼻入脑的递药特性研究 [D]. 复旦大学,上海,2007:132-133
Gang Xiao-lin. Lectin-conjugated nanoparticles for drugs delivery into brain following intranasal administration [D]. Fudan Univ, 2007: 132-133 (In Chinese)