

ADI脂质纳米粒的制备表征及药动力学研究*

钟彩灵¹, 冯 娇², 刘煜莹¹, 杨 强¹, 张景勍^{1△}

1. 重庆医科大学药学院 重庆高校药物工程研究中心(重庆 400016); 2. 陆军军医大学新桥医院 药剂科(重庆 400036)

【摘要】 目的 制备并表征维生素E琥珀酸聚乙二醇酯(D-alpha-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)修饰载精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)磺丁基-β-环糊精脂质体纳米粒(TPSG modified ADI sulfobutyl-β-cyclodextrin liposome nanoparticles, ATCL), 并考察ATCL在动物体内的药动力学特征。方法 采用逆向蒸发法制备ATCL, 测定ATCL的粒径和Zeta电位。通过氨基硫脲-二乙酰-肟比色法测定ADI活性, 静脉给药后于设定时间点取血并测定血浆中酶活性, 绘制酶活性-时间曲线, DAS 2.1.1软件分析药动力学特征。结果 制备的ATCL粒径和电位分别为(216.1±13.6) nm和(-19.4±2.1) mV。ADI和ATCL的催化反应的最适温度和最优pH相同, 均为37 °C, pH6.5。分析得ATCL的 $AUC_{(0-168\text{ h})}$ 、 $MRT_{(0-168\text{ h})}$ 、 C_{\max} 、 T_{\max} 、 $t_{1/2}$ 分别是游离ADI的3.99、2.56、1.58、3.2、9.88倍。ATCL相对ADI生物利用度提高了298.54%。结论 本研究中制备的ATCL能够提高ADI酶活性以及在SD大鼠体内的生物利用度。

【关键词】 精氨酸脱亚胺酶 脂质体纳米粒 酶活性 药代动力学 生物等效性

Preparation, Characterization and Pharmacokinetic Study of Arginine Deiminase Lipid Nanoparticles ZHONG Cai-ling¹, FENG Jiao², LIU Yu-ying¹, YANG Qiang¹, ZHANG Jing-qing^{1△}. 1. Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Pharmacy, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400036, China

△ Corresponding author, E-mail: zjqrae01@163.com

【Abstract】 **Objective** To prepare and characterize D-alpha-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) modified arginine deiminase (ADI) sulfobutyl-β-Cyclodextrin liposome nanoparticles (ATCL), and to investigate the pharmacokinetic characteristics of ATCL in animals. **Methods** The reverse evaporation method was used to prepare ATCL, and the particle size and Zeta potential of ATCL were measured. Thiosemicarbazone-diacetylmonooxime colorimetric method was used to measure the activity of ADI. After intravenous administration, blood was drawn at set intervals of time and the enzyme activity in the plasma was measured. Enzyme activity-time curve was drawn subsequently and Debris Assessment Software (DAS) 2.1.1 was used to analyze the pharmacokinetic characteristics. **Results** The particle size and the potential of ATCL were (216.1±13.6) nm and (-19.4±2.1) mV, respectively. The optimal temperature and optimal pH for the catalytic reaction of ADI and ATCL were the same, both being 37 °C and pH6.5. Results of the analysis showed that the $AUC_{(0-168\text{ h})}$, $MRT_{(0-168\text{ h})}$, C_{\max} , T_{\max} , and $t_{1/2}$ of ATCL were 3.99, 2.56, 1.58, 3.2, and 9.88 times those of free ADI, respectively. Compared with ADI, the bioavailability of ATCL increased by 298.54%. **Conclusion** ATCL prepared in the study can effectively improve the enzyme activity and bioavailability of ADI in Sprague-Dawley rats.

【Key words】 Arginine deiminase Liposome nanoparticles Enzyme activity Pharmacokinetics Bioequivalence

精氨酸(arginine, Arg)作为条件必需氨基酸之一,在细胞分裂和代谢中起着关键作用^[1]。许多类型的癌细胞都表现出精氨酸琥珀酸合成酶和/或鸟氨酸转氨甲酰酶(Arg合成关键酶)的表达降低,属于Arg的营养缺陷型,这使得Arg剥夺成为癌症治疗的一种选择^[2-3]。精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)可催化Arg转化为瓜氨酸,是用于Arg剥夺治疗疾病的主要蛋白质药物,正在进行许多临床试验^[4]。ADI主要来源于支原体、绿脓杆菌、乳酸菌等微生物^[5],作为外源性蛋白类药物,表现出稳定

性差、半衰期短、免疫原性高等缺点,这严重限制了ADI的临床应用^[6]。将ADI制备成不同的递送系统,可更好地满足临床应用^[7]。

目前研究人员在改善ADI临床应用方面做出了许多努力,如通过将ADI聚乙二醇^[8]或将ADI封装于纳米粒中^[9]等手段提高其稳定性,延长半衰期。目前仿生制剂被广泛应用于该类外源性蛋白酶的递送,而脂质纳米粒是一种常见的模拟细胞膜脂质双分子层的药物载体^[10],已成功应用于尿酸酶、过氧化氢酶和天冬酰胺酶等的递送^[11-12],目前未见脂质纳米粒递送ADI的报道。维生素E琥珀酸聚乙二醇酯(D-alpha-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)常用于药物给药系统的开

* 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(No. cstc2017shmsA130028)和重庆市研究生科研创新项目(No. CYS20212)资助

△ 通信作者, E-mail: zjqrae01@163.com

发,以改善抗癌药物的药代动力学行为,减少多药耐药^[13]。此外TPGS不仅可作为载体分子,还发挥抗癌作用,如研究发现TPGS通过诱导凋亡抑制人肺癌、前列腺癌和乳腺癌细胞的生长^[14],姜黄素和TPGS联合使用可以增强抗癌功能^[15]。

因此,在本研究中我们制备了TPGS修饰载ADI磺丁基- β -环糊精脂质体纳米粒(TPGS modified ADI sulfobutyl- β -cyclodextrin liposome nanoparticles, ATCL),以期改善ADI应用上的缺点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 清洁级健康SD大鼠(210~230 g),重庆医科大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK-(渝)2016-0001。所有动物实验均符合《实验动物福利伦理审查指南(GB/T 35892-2018)》要求。

1.1.2 实验材料和设备 重组ADI(来源于支原体,重庆艾美迪生物科技有限公司,批号:2017001),磺丁基- β -环糊精(南京都莱生物技术有限公司),磷脂(德国Lipoid GmbH公司),TPGS(大连美仑生物技术有限公司),L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)(美国, Sigma), L-瓜氨酸(上海维塔化学试剂有限公司),二乙酰-一脒(上海阿拉丁生化科技股份有限公司),氨基硫脲(上海维塔化学试剂有限公司),其余试剂均为分析纯。

Zetasizer Nano ZS型粒度仪(英国马尔文公司),JEM-1400Plus型透射电镜(日本电子株式会社),UV-2600型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),干式恒温器(杭州奥盛仪器有限公司),SB-1300旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 制备ATCL 采用逆向蒸发法制备ATCL。取适量TPGS、磷脂和胆固醇(摩尔比1:1:3)溶解于适量二氯甲烷,45℃条件下避光减压旋转蒸发至形成均匀薄膜;加入乙醚溶解该薄膜,再加入含有Ca²⁺、K⁺、Na⁺、Co²⁺等微量金属元素的ADI磺丁基- β -环糊精溶液,于冰浴中超声后再次旋转蒸发除去乙醚,直至形成均匀的乳白色混悬液,该混悬液通过0.22 μ m滤膜后即为ATCL。

1.2.2 制备的ATCL的表征 新制备的ATCL稀释后,过0.22 μ m滤膜3次,于25℃下用马尔文激光粒度仪测定ATCL的粒径和Zeta电位。适量ATCL混悬液稀释后,滴至铜网,自然晾干后,于透射电镜下观察ATCL形态并拍照。通过葡聚糖凝胶色谱法测定ATCL包封率。

1.2.3 ADI和ATCL的酶活性测定 采用氨基硫脲-二乙

酰-一脒比色法^[16]测定ADI和ATCL的活性,酸性高温条件下,Arg水解产物L-瓜氨酸能与氨基硫脲-二乙酰-一脒发生显红色的反应。将L-Arg溶液于37℃水浴中孵育10 min后,加入ADI或ATCL溶液反应5 min,混合酸-铁溶液终止反应;加入显色液于高温下发生该显色反应,最后测定530 nm处的可见光吸收值(A₅₃₀)。37℃、pH6.5条件下,1 min内能转化1 μ mol Arg所需的ADI量为一个酶活力单位(mU/mg)。按公式计算ADI和ATCL的酶活性[酶活性(U/mg)=C₁V₁/C₂V₂×10⁻³T],其中C₁(由瓜氨酸浓度标准曲线求得)为反应结束时生成L-瓜氨酸的浓度(μ mol/L),V₁为反应体系体积(L),C₂为ADI或ATCT质量浓度(μ g/mL),V₂为反应体系体积中ADI或ATCT体积(mL),T为反应时间(min)。

1.2.4 方法学验证 用0.1 mol/L、pH6.5的Tris-HCl缓冲液配制L-瓜氨酸系列标准溶液(0、60~140 mg/mL),按“1.2.3”项下处理后,以质量浓度为0 mg/mL的标准溶液为对照,测定其它质量浓度L-瓜氨酸样品在530 nm处的可见光吸收值(A₅₃₀),绘制标准曲线。

按低、中、高(60、100、140 mg/mL)质量浓度配制L-瓜氨酸标准溶液,按“1.2.3”项下测定紫外吸收值并计算相对标准偏差(RSD)考察方法重复性。并计算回收率(测得值/实际值),考察方法准确性。

1.2.5 稳定性 设置温度梯度(20~70℃)和pH梯度(pH5.0~9.0)反应体系,按“1.2.3”项下方法测定ADI和ATCL活性,分别以温度梯度和pH梯度中ADI最高活性为100%,计算相应其它温度和pH下ADI和ATCL的相对活性,取相对活性最大的点为最适温度或pH。将ADI和ATCL放置在4℃和55℃条件下(pH6.5),按预设的时间取适量样品,同法测定其活性并以ADI初始活性为100%,计算其余各点ADI和ATCL的相对活性,考察稳定性。

1.2.6 药代动力学 将10只雄性SD大鼠随机分为两组,分别静脉给予80 U/kg ADI和80 U/kg ATCL,给药前禁食24 h。给药后在各预设时间点(0、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、144和168 h)从眼底静脉丛取血约500 μ L置于抗凝EP管内,离心(5 000 r/min, 15 min)后取适量血浆样品保存于-80℃备用。去离子水稀释后的血浆样品按“1.2.3”项下方法测定、计算酶活性并绘制酶活性-时间曲线。使用DAS2.2.1软件计算主要药代动力学参数,并根据AUC_(0-168 h)、C_{max}和T_{max}比较ATCL与ADI是否生物等效。

1.2.7 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用DAS2.2.1软件将AUC_(0-168 h)和C_{max}经对数转换后进行双向单侧t检验,以相应90%置信区间考察,T_{max}采用非参数统

计Wilcoxon检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ATCL的制备与表征

成功制备了ATCL。透射电镜下ATCL形态为圆形或类圆形(图1A), ATCL的粒径为 (216.1 ± 13.6) nm(图1B), 多分散系数(PDI)=0.256; Zeta电位为 (-19.4 ± 2.1) mV(图1C), 包封率为 $(57.5 \pm 3.9)\%$ 。

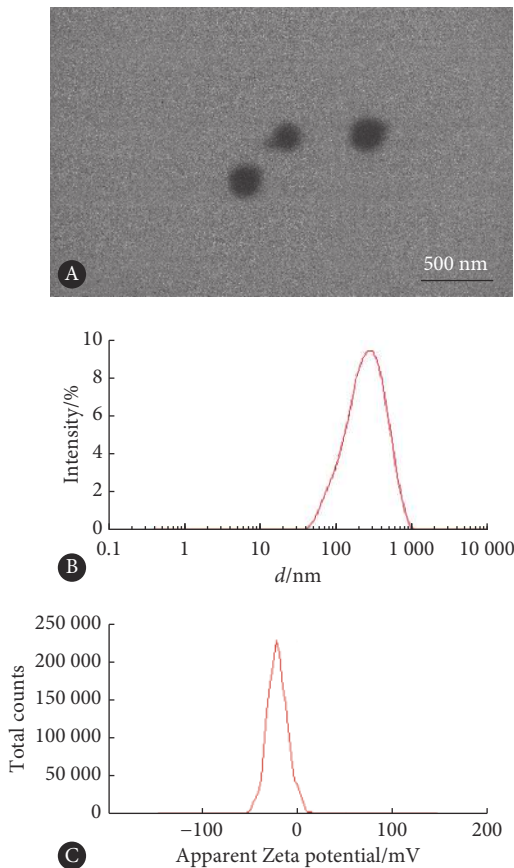


图1 ATCL的表征

Fig 1 Characterization of ATCL

A: TEM image of ATCL; B: Particle size; C: Potential of ATCL.

2.2 方法学验证

L-瓜氨酸的 A_{530} 在一定质量浓度范围(60 ~ 140 mg/mL)内的线性关系良好, 线性回归方程为: $A = 0.0095C + 0.0349$, $r = 0.999$ 。低、中、高3个质量浓度的L-瓜氨酸的样品RSD分别为3.6%、1.6%、1.9%, 平均回收率分别为96.3%、101.4%、99.7%。以上结果表明该方法重复性、准确性良好, 符合测定方法学要求。

2.3 稳定性

ADI和ATCL的最适温度均为37 °C(图2A), 最适pH均为6.5(图2B), 在该最适条件下, ATCL的活性分别为ADI的128.71%和129.76%。在4 °C条件下, ATCL的酶活

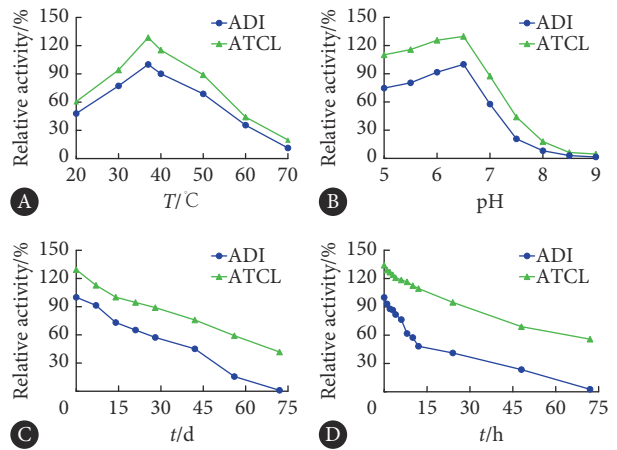


图2 ADI和ATCL的最适温度(A)、最适pH(B)及其在4 °C(C)、55 °C(D)的稳定性($n=3$)

Fig 2 Optimal temperature (A), pH (B) and stability at 4 °C (C) and 55 °C (D) of ADI and ATCL ($n=3$)

性始终高于ADI(图2C), 且放置70 d后ADI的活性接近于零, 而ATCL相对活性还剩40%。在55 °C条件下放置72 h后ADI的活性几乎消失, ATCL相对活性还剩余约56%(图2D)。以上均表明ATCL明显提高了ADI的稳定性。

2.4 药代动力学

ADI和ATCL的酶活性-时间曲线见图3, ADI活性降低较快, 仅48 h活性几乎消失, ATCL直到72 h后仍保留部分活性, 且给药后的2 ~ 6 h内ATCL的活性几乎为ADI活性的两倍, 之后二者活性相差更大。DAS2.1.1软件分析结果表示ADI体内代谢过程更符合非房室模型, 主要药代动力学参数见表1, ATCL的 $AUC_{(0-168 h)}$ 、 $MRT_{(0-168 h)}$ 、 $t_{1/2}$ 分别是ADI的3.99、2.56、9.88倍, C_{max} 、 T_{max} 分别是ADI的1.58、3.2倍。表明ATCL的在体内的作用时间更长, 生物利用度更高(相比ADI提高了约299%)。

2.5 生物等效性评价

ATCL与ADI生物等效性评价结果见表2, $AUC_{(0-168 h)}$ 和 C_{max} 在等效区间内, T_{max} 采用非参数统计Wilcoxon检验

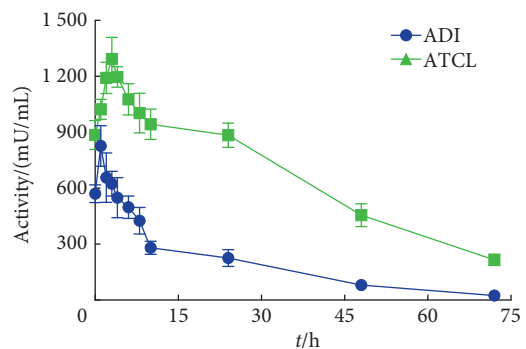


图3 ADI和ATCL的活性-时间曲线($n=5$)

Fig 3 Activity-time curve of ADI and ATCL ($n=5$)

表 1 ADI和ATCL静脉给药后的非房室模型药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 1 Non-compartmental model pharmacokinetic parameters of ADI and ATCL after intravenous administration ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Parameter	ADI	ATCL
$AUC_{(0-168h)}$ /(mU/(L·h))	8 360.579±1 031.554	3 3317.701±3 004.443
$AUC_{(0-\infty)}$ /(mU/(L·h))	8 634.616±881.589	34 506.725±3 436.204
$MRT_{(0-168h)}$ /h	9.043±1.533	23.168±1.944
$MRT_{(0-\infty)}$ /h	10.025±1.220	32.532±10.358
T_{max} /h	1±0	3.2±0.447
C_{max} /(mU/L)	826.316±109.446	1 308.966±86.996
$t_{1/2}$ /h	6.433±1.708	63.584±51.419

表 2 静脉给药后ATCL与ADI的生物等效性比较 ($n=5$)

Table 2 Bioequivalence comparison of ATCL and ADI after intravenous administration ($n=5$)

Parameter	90% confidence interval	Bioequivalence standard	P	Bioequivalence
$AUC_{(0-168h)}$	113.6%-116.4%	80%-125%	-	Yes
C_{max}	101.1%-108.8%	70%-143%	-	Yes
T_{max}	-	$P>0.05$	<0.05	No
Total	-	-	-	No

后 $P<0.05$,差异有统计学意义。总体ATCL与ADI生物不等效,ATCL生物利用度明显高于ADI,ATCL药动学行为明显优于ADI。

3 讨论

ADI通常被认为是一种潜在的治疗精氨酸营养缺陷型肿瘤(肝癌、黑色素瘤、小细胞肺癌等)的药物^[5,17]。虽然在过去的几十年里已经有很多关于ADI的研究报道,但是对于ADI的更有效的应用还需要做更多的工作。本研究首次将ADI包载于TPGS修饰的磺丁基-β-环糊精脂质纳米粒中,成功制备了ATCL,并考察了其特性、稳定性和药代动力学行为。

在最适条件(37℃,pH值为6.5)下,ATCL的活性约为ADI的1.3倍,不同条件下ATCL的稳定性明显高于ADI。这说明本研究制备的ATCL在不改变ADI的最佳反应条件下,提高了ADI的活性,增强了ADI稳定性。ATCL显著延长了ADI的 $t_{1/2}$ 和 T_{max} ,显示出一定的缓释作用,明显提高了ADI的生物利用度。这可能是由于ADI被包封于纳米载体中,形成了纳米反应器,小分子的Arg可以进入该反应器,而限制了ADI的进出,纳米反应器内部ADI浓度更高,且内微环境相对稳定,ADI不易被降解,因此Arg进入纳米反应器中可更充分地接触,且ADI发挥作用

的时间更长,因此ATCL的 $t_{1/2}$ 延长, T_{max} 延后^[18-19]。磺丁基-β-环糊精属于阴离子型高水溶性环糊精衍生物,可促进药物进入脂质体内部,并与ADI部分结构相结合,形成更稳定的超分子复合物,使酶活性中心更加暴露,增强酶与底物的结合,从而提高酶活性^[20-21];或沉积在脂质体表面,增强脂质纳米粒的稳定性^[22]。磷脂类似于生物膜独特的优势可降低ADI的免疫原性,脂质纳米粒排列紧密,结构稳定,延缓ADI在体内的清除^[23];TPGS是维生素E的水溶性衍生物,属于亲水性表面活性剂(HLB=13.2)。在负压和高水化温度条件下,TPGS在与磷脂接触时会降低液体的表面张力,并排列在脂质体囊泡表面^[24-25],提高ADI的包封率,从而提高ADI在体内的稳定性,延长作用时间;TPGS抑制P-糖蛋白(P-gp)外排泵,限制药物从细胞内向细胞外的转运,从而延长药物在组织中的作用时间^[26-27]。

由此可见,本实验制备的ATCL增强了ADI的稳定性、酶活性,提高了ADI的生物利用度,是递送ADI的有效策略,为进一步研究ATCL的药效提供了理论基础,可进一步研究靶组织和靶细胞的药物分布及药物浓度动力学。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] XING L, TENG J L, BOTELHO M G, *et al.* Arginine metabolism in bacterial pathogenesis and cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 363[2021-05-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms17030363>.
- [2] FUNG M K L, CHAN G C. Drug-induced amino acid deprivation as strategy for cancer therapy. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 144[2021-05-25]. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0509-9>.
- [3] ZHANG Y, CHUNG S F, TAM S Y, *et al.* Arginine deprivation as a strategy for cancer therapy: An insight into drug design and drug combination. *Cancer Lett*, 2021, 502: 58-70.
- [4] ABOU-ALFA G K, QIN S, RYOO B Y, *et al.* Phase III randomized study of second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1402-1408.
- [5] HAN R Z, XU G C, DONG J J, *et al.* Arginine deiminase: Recent advances in discovery, crystal structure, and protein engineering for improved properties as an anti-tumor drug. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(11): 4747-4760.
- [6] CHEN G, YANG J, SCHWANEBERG U, *et al.* Rational surface engineering of an arginine deiminase (an antitumor enzyme) for increased PEGylation efficiency. *Biotechnol Bioeng*, 2019, 116(9): 2156-2166.
- [7] 陈冉, 王婷婷, 李开铃, 等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用. *中草药*

- 药, 2020, 51(6): 1412-1426.
- [8] CHUNG S F, KIM C F, KWOK S Y, *et al.* Mono-PEGylation of a thermostable arginine-depleting enzyme for the treatment of lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4234[2021-05-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms21124234>.
- [9] ZENG T, ZHANG Y, YAN Q, *et al.* Construction and *in vitro* evaluation of enzyme nanoreactors based on carboxymethyl chitosan for arginine deprivation in cancer therapy. *Carbohydr Polym*, 2017, 162: 35-41.
- [10] 赵静, 李娜, 石明芯, 等. 姜黄素乙醇脂质体大鼠体内药代动力学研究. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(2): 290-294.
- [11] 周云莉, 杨林, 张馨, 等. 尿酸酶-过氧化氢酶复合纳米脂质体对高尿酸血症小鼠的治疗作用. *华西药学杂志*, 2017, 32(4): 375-377.
- [12] 黄永佳, 杨林, 李瑶, 等. 天冬酰胺酶-吴茱萸碱核壳型脂质纳米粒的药动力学研究. *中国药理学通报*, 2019, 35(9): 1284-1289.
- [13] NEOPHYTOU C M, MESARITIS A, GREGORIOU G, *et al.* d- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate and a small-molecule Survivin suppressant synergistically induce apoptosis in SKBR3 breast cancer cells. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14375[2021-05-25]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50884-9>.
- [14] YOUK H J, LEE E, CHOI M K, *et al.* Enhanced anticancer efficacy of alpha-tocopheryl succinate by conjugation with polyethylene glycol. *J Control Release*, 2005, 107(1): 43-52.
- [15] CHENG B, PAN H, LIU D, *et al.* Functionalization of nanodiamond with vitamin E TPGS to facilitate oral absorption of curcumin. *Int J Pharm*, 2018, 540(1/2): 162-170.
- [16] 刘倩妮, 徐美娟, 张荣珍, 等. 重组钝齿棒杆菌全细胞转化生产L-瓜氨酸条件优化. *生物工程学报*, 2017, 33(11): 1889-1894.
- [17] SOMANI R R, CHASKAR P K. Arginine deiminase enzyme evolving as a potential antitumor agent. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(4): 363-368.
- [18] BELLUATI A, CRACIUN I, LIU J, *et al.* Nanoscale enzymatic compartments in tandem support cascade reactions *in vitro*. *Biomacromolecules*, 2018, 19(10): 4023-4033.
- [19] MEYER C E, CRACIUN I, SCHOENENBERGER C A, *et al.* Catalytic polymersomes to produce strong and long-lasting bioluminescence. *Nanoscale*, 2021, 13(1): 66-70.
- [20] MUTLU-AGARDAN N B, HAN S. *In vitro* and *in vivo* evaluations on nanoparticle and phospholipid hybrid nanoparticles with absorption enhancers for oral insulin delivery. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(2): 157-166.
- [21] HUANG Y, GU J, YAN Z, *et al.* Cytomembrane-mimicking nanocarriers with a scaffold consisting of a CD44-targeted endogenous component for effective asparaginase supramolecule delivery. *Nanoscale*, 2020, 12(22): 12083-12097.
- [22] LIN E Y, CHEN Y S, LI Y S, *et al.* Liposome consolidated with cyclodextrin provides prolonged drug retention resulting in increased drug bioavailability in brain. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4408.
- [23] YANG L, ZHANG Y, XIE J, *et al.* Biomimetic polysaccharide-cloaked lipidic nanovesicles/microassemblies for improving the enzymatic activity and prolonging the action time for hyperuricemia treatment. *Nanoscale*, 2020, 12(28): 15222-15235.
- [24] HU C, LIANG K, AN R, *et al.* The characterization, pharmacokinetic, and tissue distribution studies of TPGS-modified artesunate liposome in rats. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(9): 1528-1535.
- [25] ZHANG Z, TAN S, FENG S S. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery. *Biomaterials*, 2012, 33(19): 4889-4906.
- [26] LI Y, TAN X, LIU X, *et al.* Enhanced anticancer effect of doxorubicin by TPGS-coated liposomes with Bcl-2 siRNA-corona for dual suppression of drug resistance. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(5): 646-660.
- [27] VIJAYAKUMAR M R, VAJANTHRI K Y, BALAVIGNESWARAN C K, *et al.* Pharmacokinetics, biodistribution, *in vitro* cytotoxicity and biocompatibility of Vitamin E TPGS coated trans resveratrol liposomes. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 145: 479-491.

(2021-01-28收稿, 2021-05-27修回)

编辑 汤洁