

# 新型羟基喜树碱纳米粒形态的影响因素考察

赵燕娜<sup>1,2</sup>, 王婷<sup>1,3</sup>, 李然<sup>1,3</sup>, 韩美华<sup>1</sup>, 王向涛<sup>1</sup>, 郭一飞<sup>1\*</sup> (1.中国医学科学院&北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193; 2.聊城大学生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 3.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

**摘要:** 目的 考察制备的新型棒状羟基喜树碱纳米粒形态的影响因素。方法 选择不同投料比、不同制备方法以及是否存在其他稳定剂为考察因素, 分别进行以新型树枝状大分子 PAMAM-co-0.25OEG, PGD 为稳定剂的羟基喜树碱纳米粒的制备, 并观察纳米粒在电镜下的形态。结果 以 PGD 为稳定剂的羟基喜树碱纳米粒在电镜下的形态不受制备方法的影响, 但和药物与稳定剂的比例, 即投料比有关, 当投料比从 4:1 增加至 1:3 时, 较多 PGD 稳定剂的存在更容易包裹药物形成球形纳米粒。Chol-PEG600 稳定剂与 PGD 稳定剂同时存在时, 高载药量的羟基喜树碱纳米粒中也会存在球形粒子。结论 羟基喜树碱纳米粒的形态与稳定剂的用量及其结构有关, 且稳定剂性质不同, 粒径大小相同的纳米粒电位也相差较大。

**关键词:** 树枝状大分子; 羟基喜树碱; 纳米粒; 形态

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)05-0654-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.004

引用本文: 赵燕娜, 王婷, 李然, 等. 新型羟基喜树碱纳米粒形态的影响因素考察[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 654-658.

## Investigation on the Affecting Factors of the Novel Hydroxycamptothecin Nanoparticles Morphology

ZHAO Yanna<sup>1,2</sup>, WANG Ting<sup>1,3</sup>, LI Ran<sup>1,3</sup>, HAN Meihua<sup>1</sup>, WANG Xiangtao<sup>1</sup>, GUO Yifei<sup>1\*</sup> (1.Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, The Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100193, China; 2.Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 3.Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the affecting factors of the morphology on the novel rod hydroxycamptothecin (HCPT) nanoparticles. **METHODS** Choose different drug loading ratio, different preparation methods and the existence of the other stabilizers or not as examination factors to prepare HCPT nanoparticles stabilized by the novel codendrimer PAMAM-co-0.25OEG, PGD, respectively. The morphology under the electron microscope of the nanoparticles was observed. **RESULTS** The morphology under the electron microscope of HCPT nanoparticles stabilized by codendrimer PGD was not affected by the preparation methods, but was influenced by the ratio of the drugs and stabilizers (drug loading ratio). While the drug loading ratio increased from 4:1 to 1:3, the existence of large amount of stabilizer PGD made it easier to package HCPT drug and form spherical nanoparticles. HCPT nanoparticles of high drug loading ratio stabilized by both PGD and Chol-PEG600 would also form some spherical particles. **CONCLUSION** The morphology of HCPT nanoparticles are affected by the ratio and structure of the stabilizing agent. HCPT nanoparticles with similar particle size can also be with comparatively different Zeta potential according to the characteristics of the stabilizers.

**KEY WORDS:** dendrimer; hydroxycamptothecin; nanoparticles; morphology

羟基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)是喜树碱的衍生物, 是从中国特有的珙桐科植物喜树(*Camptotheca acuminata* Decaisne)的果实中分离出的一种吲哚类生物碱<sup>[1]</sup>, 结构见图 1A。它能够通过抑制拓扑异构酶 I 而使肿瘤细胞致死, 为广谱抗肿瘤药物<sup>[2]</sup>, 对非小细胞肺癌<sup>[3]</sup>、腹水型肝癌<sup>[4]</sup>、胃癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[6]</sup>、胰腺癌<sup>[7]</sup>、膀胱癌<sup>[8]</sup>及白血病<sup>[9]</sup>等均有一定疗效。而 HCPT 水溶性较差, 生物利用度较低, 限制了其在临床中的应用<sup>[10]</sup>。碱性条件下, 羟基喜树碱的内酯环会打开成为钠盐, 水

溶性增加, 利用 HCPT 的这一特性, 临床上通过碱化开环的方法将其制成钠盐水针或粉针应用。

但是, HCPT 的  $\alpha$ -内酯环是其活性的必须基团<sup>[11]</sup>, 内酯环打开, 水溶性增加的同时, 其活性大大降低, 半衰期缩短, 不良反应也有所增加, 包括骨髓抑制、肾毒性、出血性膀胱炎、白细胞减少以及出血性小肠结肠炎等。因此, 研究人员往往选择将 HCPT 制备成不同剂型, 例如: 纳米粒<sup>[12-14]</sup>、纳米混悬剂<sup>[15]</sup>、大分子复合物<sup>[16]</sup>、磁性复合物<sup>[17]</sup>、脂质体<sup>[18]</sup>、胶束<sup>[19]</sup>、微乳<sup>[20]</sup>、微球<sup>[21]</sup>

基金项目: 国家自然科学基金(21444003); 北京协和医学院青年基金(33320140184); 北京协和医学院研究生创新基金(2015-1007-17)

作者简介: 赵燕娜, 女, 博士, 讲师 Tel: (010)57833264 E-mail: ynzhaoh2011@163.com \*通信作者: 郭一飞, 女, 博士, 副研究员 Tel: (010)57833266 E-mail: ffguo@163.com

等,以期增加制剂中内酯型 HCPT 的比例,维持其抗肿瘤疗效,减少其不良反应。其中,用于制备纳米粒的稳定剂通常分为天然高分子材料和合成高分子材料 2 大类。由于天然高分子载体材料往往不能完全满足应用要求,所以合成的生物可降解高分子材料越来越受到重视。

前期研究发现,以四代的聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)树形分子为内核,以 25%的偶联效率接枝的二代三乙二醇树枝化基元寡聚乙二醇[oligo(ethylene glycol), OEG]为外壳的新型树枝状大分子(PAMAM-co-0.25OEG, PGD)具有两亲性好,稳定性高,载药空腔大的优点,在难溶性药物的装载上得到了成功应用<sup>[22]</sup>,结果见图 1B。进一步研究发现,这一新型树枝状大分子除了可以用于制备载药胶束外,还可作为稳定剂制备 HCPT 纳米粒(HCPT/PGD 纳米粒,载药量 90%),其与 HCPT 注射液相比,具有一定的被动靶向特性,能在一定程度上靶向分布至肿瘤部位,使细胞摄取效率提高,因此其抗肿瘤疗效显著增加<sup>[23]</sup>。然而在实验过程中发现,制备的 HCPT/PGD 纳米粒在透射电镜及扫描电镜下大部分均为棒状结构,这和实验室之前以 PGD 为稳定剂制备的载药纳米粒(例如 MTX/PGD 及 VCR/PGD 纳米粒等,电镜下观察为球形)差别较大。为探究 HCPT/PGD 纳米粒电镜下形态是否受投料比、制备方法及其他稳定剂的影响,本实验选择性地制备了不同投料比、制备方法及其他稳定剂的 HCPT/PGD 纳米粒,通过电镜观察,探究影响其电镜下形态的因素,为进一步推测 HCPT/PGD 纳米粒的组装机理奠定基础。

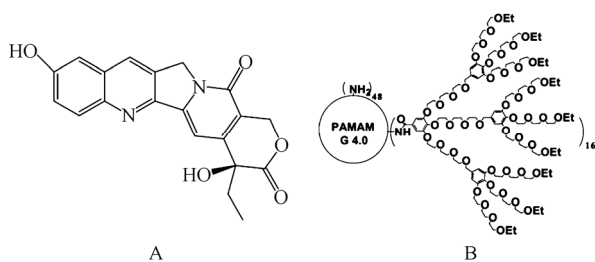


图 1 HCPT(A)及 PGD(B)分子结构  
Fig. 1 The structures of HCPT(A) and PGD(B)

## 1 材料与试剂

KQ3200DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); DGG-9030AD 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司); MEPLER

TOLEDO AL204 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; PURELAB Classic 综合纯水仪(英国 ELGA 公司); LGL-10B 冷冻干燥机(军事医学科学院实验仪器厂研制,北京四环科学仪器有限公司制造); Zetasizer Nano ZS 90(马尔文仪器有限公司); JEM-1400 透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM, 日本电子株式会社); S-4800 场发射扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM, 日本日立公司)。

PGD 聚合物( $MW=4.6 \times 10^4$ , 实验室合成); HCPT( $MW=364.35$ , 北京偶合科技有限公司); 乙腈(批号: A3889, Fisher, 色谱纯); 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 HCPT 含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件<sup>[24]</sup> Waters Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相为 0.1%冰醋酸-乙腈(75:25); 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长 384 nm; 温度 25 °C; 进样量 20 μL。

2.1.2 标准曲线的制备 配制 HCPT 的甲醇溶液,浓度分别为 100, 50, 25, 10, 5, 1, 0.5 μg·mL<sup>-1</sup>,按“2.1.1”项下色谱条件测定峰面积 *A*。以峰面积 *A* 对浓度 *C*(μg·mL<sup>-1</sup>)进行线性回归,得 HCPT 标准曲线。

### 2.2 不同投料比及不同制备方法制备 HCPT/PGD 纳米粒

为考察不同制备方法对 HCPT/PGD 纳米粒的影响,分别采用超声沉淀法和搅拌沉淀法制备 HCPT/PGD 纳米粒。

2.2.1 超声沉淀法 室温下,将一定比例的聚合物 PGD 与 HCPT(固定 HCPT 投药量,按比例改变 PGD 投量)共同溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)(1 mL)中。随后,将上述溶液在 25 °C, 250 W 超声条件下注入去离子水(5 mL)中,继续超声 10 min,室温条件下对去离子水透析 4 h(1 L·h<sup>-1</sup>),即得 HCPT/PGD 纳米粒。

2.2.2 搅拌沉淀法 室温下,将一定比例的聚合物 PGD 与 HCPT(固定 HCPT 投药量,按比例改变 PGD 投量)共同溶解于 DMF(1 mL)中。随后,将上述溶液在 25 °C 搅拌条件下注入去离子水(5 mL)中,继续搅拌 10 min,室温条件下对去离子水透析 4 h(1 L·h<sup>-1</sup>),即得 HCPT/PGD 纳米粒。

为考察不同投料比(HCPT 与 PGD 投药量的比

例)对 HCPT/PGD 纳米粒的影响,选择超声沉淀法分别制备了投料比为 1:3, 1:1, 2:1 及 4:1 的载药纳米粒。

### 2.3 HCPT/PGD 纳米粒的粒径及电位的测定

以动态光散射法测定 HCPT/PGD 纳米粒粒径及电位,测定结果以平均粒径及 Zeta 电位(mV)记录。

### 2.4 HCPT/PGD 纳米粒的载药量测定

取纳米粒 5 mL, 冷冻干燥后称重, 质量记为  $W_1$ 。用甲醇溶解并定容到 25 mL, 按“2.1.1”项下色谱条件测定 HCPT 浓度, 计算纳米粒中 HCPT 总量, 记为  $W_2$ 。根据载药量公式计算载药量(DL):  $DL(\%)=(W_2/W_1)\times 100\%$ 。

### 2.5 HCPT/PGD 纳米粒的透射电镜及扫描电镜

制备 HCPT/PGD 纳米粒后, 稀释至一定浓度, 吸取 6  $\mu$ L 滴到 300 目的铜网上, 空气中自然晾干, 后用 2%醋酸铀染色 10 min, 透射电镜下观察粒子的形态。

制备 HCPT/PGD 纳米粒后, 稀释至一定浓度, 冻干, 涂覆金 6 min 后, 通过扫描电镜观察并拍照, 加速电压为 30 mV。

## 3 结果

### 3.1 不同投料比对 HCPT/PGD 纳米粒形态的影响

采用超声沉淀法分别制备了不同投料比(1:3, 1:1, 2:1, 4:1)的 HCPT/PGD 纳米粒, 测其粒径及电位发现, 随着投料比的不断增加, 纳米粒的粒径及 PDI 值均逐渐变小, 而电位值变化不大, 结果见表 1。这与粒径分布图结果一致: 随着投料比的不断增加, 纳米粒中的大颗粒峰消失,

粒径分布逐渐集中, 平均粒径最终减小至 100 nm 左右, 结果见图 2。透射电镜结果显示, 投料比较低时(1:3), 纳米粒中存在球形与棒状 2 种形态, 而随着投料比的增加, 纳米粒中球形颗粒消失, 全部变为棒状结构。

表 1 投料比(超声沉淀法)对 HCPT/PGD 纳米粒的粒径、PDI 及电位的影响( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Effect of drug loading ratio(ultrasonic precipitation method) on the size, PDI and Zeta potential value of HCPT/PGD nanoparticles( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

投料比	粒径/nm	PDI	电位/mV	载药量/%
1:3	336.3 $\pm$ 6.7	0.258 $\pm$ 0.003	25.1 $\pm$ 2.1	21.5 $\pm$ 2.2
1:1	338.7 $\pm$ 5.5	0.242 $\pm$ 0.016	25.0 $\pm$ 0.4	45.2 $\pm$ 1.9
2:1	291.9 $\pm$ 6.9	0.216 $\pm$ 0.020	24.7 $\pm$ 0.8	60.9 $\pm$ 4.1
4:1	150.8 $\pm$ 1.7	0.165 $\pm$ 0.030	23.5 $\pm$ 0.7	78.8 $\pm$ 7.1

### 3.2 不同制备方法对 HCPT/PGD 纳米粒形态的影响

为考察不同制备方法对 HCPT/PGD 纳米粒形态的影响, 其他条件不变, 改用搅拌沉淀法制备了不同投料比(1:3 及 1:1)的 HCPT/PGD 纳米粒, 测定其粒径及电位结果见表 2。从表 2 可以看出, 搅拌沉淀法制备的纳米粒较超声沉淀法粒径小。与超声沉淀法的粒径分布图及电镜图片相似, 搅拌沉淀法制备的低投料比(1:3)纳米粒电镜照片同样存在棒状和球形 2 种形态粒子, 纳米粒投料比增加至 1:1, 电镜图片中的球形结构消失, 纳米粒均为棒状结构, 结果见图 3。而且 2 种投料比下的纳米粒粒径分布图中均有大颗粒的分布峰出现。

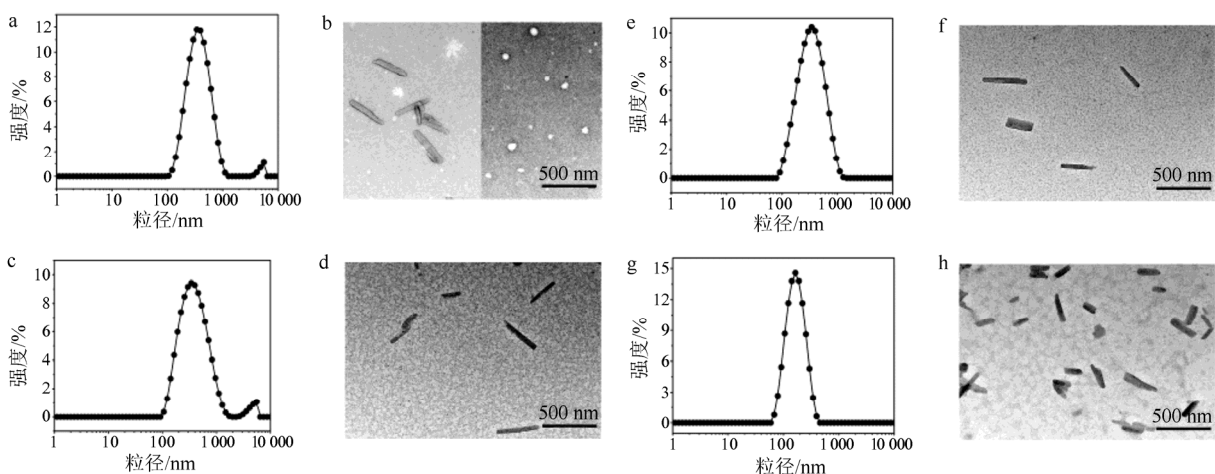


图 2 HCPT/PGD 纳米粒的粒径分布图及透射电镜图片

投料比: 1:3(a, b); 1:1(c, d); 2:1(e, f); 4:1(g, h)。

Fig. 2 The distribution of size and TEM pictures of HCPT/PGD nanoparticles

Drug loading ratio: 1:3(a, b); 1:1(c, d); 2:1(e, f); 4:1(g, h).

表 2 投料比(搅拌沉淀法)对 HCPT/PGD 纳米粒的粒径、PDI 及电位的影响( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Effect of drug loading ratio(stirring precipitation method) on the size, PDI and Zeta potential value of HCPT/PGD nanoparticles( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

投料比	粒径/nm	PDI	电位/mV	载药量/%
1 : 3	288.7±4.7	0.237±0.010	26.0±0.9	20.2±8.6
1 : 1	303.4±3.2	0.248±0.006	25.9±1.4	41.2±5.1

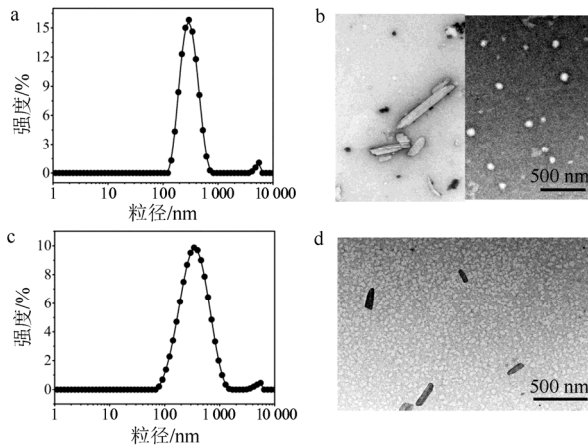


图 3 搅拌沉淀法制备 HCPT/PGD 纳米粒的粒径分布图及透射电镜图片

投料比: 1 : 3(a, b); 1 : 1(c, d).

Fig. 3 The distribution of size and TEM pictures of HCPT/PGD nanoparticles prepared by the stirring precipitation method

Drug loading ratio: 1 : 3(a, b); 1 : 1(c, d).

### 3.3 Chol-PEG600 对 HCPT 纳米粒形态的影响

实验室之前制备的粒径大小相似的 MTX/PGD 及 VCR/PGD 纳米粒(投料比 8 : 1)电镜下以球形结构为主, 这与 HCPT/PGD 纳米粒(投料比 8 : 1)所得结果差别较大。为考察其他稳定剂(例如 Chol-PEG600)是否会对 HCPT 纳米粒的形态产生影响, 制备方法不变, 分别以 Chol-PEG600(投料比 8 : 1)及 Chol-PEG600 与 PGD 的混合物(投料比 8 : 1, 其中, Chol-PEG600 用量为 HCPT 的 1/10, PGD 用量为 HCPT 的 1/8)作为稳定剂制备 HCPT 纳米粒(粒径、电位及载药量), 结果见表 3。观察得到

表 3 稳定剂对 HCPT/PGD 纳米粒的粒径、PDI 及电位的影响( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Effect of amount of stabilizer on the size, PDI and Zeta potential value of HCPT/PGD nanoparticles( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

纳米粒	粒径/nm	PDI	电位/mV	载药量/%
HCPT/PGD 纳米粒	168.6±2.2	0.171±0.021	24.2±0.7	89.0±0.9
HCPT/Chol-PEG600 纳米粒	195.1±5.1	0.173±0.063	-17.2±1.9	91.4±1.8
HCPT/PGD/Chol-PEG600 纳米粒	196.6±1.7	0.142±0.010	26.5±0.4	90.1±2.5

## 4 讨论

根据实验结果可知, HCPT/PGD 纳米粒的形态会受到投料比的影响, 低载药量时由于稳定剂 PGD 的量较多, 药物容易被 PGD 包裹形成球形结

构, 而高载药量时, 稳定剂 PGD 量较少, 只能在散在药物表面形成棒状结构。HCPT/PGD 纳米粒的形态与制备方法关系不大, 2 种制备方法所得纳米粒形态基本类似。但不同稳定剂对纳米粒的形

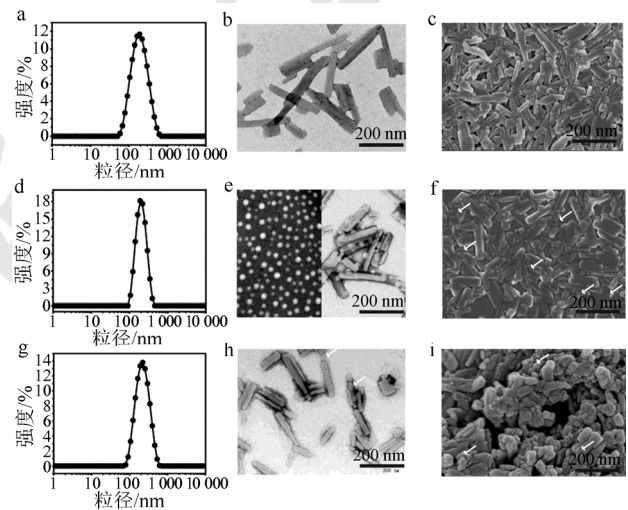


图 4 HCPT/PGD 纳米粒的粒径分布图、透射电镜及扫描电镜图片

HCPT/PGD 纳米粒(a~c); HCPT/Chol-PEG600 纳米粒(d~f); HCPT/PGD/Chol-PEG600 纳米粒(g~i)。

Fig. 4 The distribution of size and TEM pictures of HCPT/PGD nanoparticles

HCPT/PGD nanoparticles(a~c); HCPT/Chol-PEG600 nanoparticles(d~f); HCPT/PGD/Chol-PEG600 nanoparticles(g~i).

态会产生较大影响。Chol-PEG600 制备所得的 HCPT 纳米粒中同时存在球形结构及棒状结构, 而 PGD 制备所得的 HCPT 纳米粒多为棒状。这种形状的不同可以从 2 种纳米粒的电荷性质角度进行解释, Chol-PEG600 本身带正电, 但用其制备所得的 HCPT 纳米粒电荷没有发生翻转, 仍为负电性, 且其电位大小与 HCPT 药物混悬液( $-12.8 \pm 0.8$  mV) 大小基本相等。而以 PGD 为稳定剂制备所得的 HCPT 纳米粒电荷发生翻转, 由负电性变为正电性, 且其正电电位值较大。因此推测以 PGD 为稳定剂制备所得的 HCPT/PGD 纳米粒可能以 HCPT 药物颗粒为中心, 稳定剂 PGD 分布于药物表面形成棒状结构, 由于正电性的 PGD 位于纳米粒表面而使得整个纳米粒显正电性。而 HCPT/Chol-PEG600 纳米粒中, 少量的 Chol-PEG600 可能直接插入药物颗粒内部, 只留亲水性的线性 PEG 长链于外侧, 因此 Chol-PEG600 的正电性被掩盖, 纳米粒仍显负电性<sup>[25-26]</sup>。

## REFERENCES

- [1] PENG L, CHEN Q, FEI Y, et al. Simultaneous determination of camptothecin and 10-hydroxycamptothecin in the *Camptotheca acuminata*, its medicinal preparation and in rat plasma by liquid chromatography with fluorescence detection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(10): 1522-1526.
- [2] SHAO C, ZHENG J, FAN B, et al. Tissue distribution of 10-methoxycamptothecin and its metabolite 10-hydroxycamptothecin in rats by RP-HPLC method with fluorescence detection/UV detection [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(18): 7690-7696.
- [3] SHAO J H, HUANG F M, FU J W. Clinical study on treatment of non-small cell lung cancer with 10-hydroxycamptothecin [J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2003, 30(1): 26-28.
- [4] 周军, 樊亦军, 陈定南, 等. 喜树碱(CPT)与 10-羟基喜树碱(HCPT)的抗肿瘤活性与毒性比较[J]. *癌症*, 1991, 10(3): 198-202.
- [5] JIANG S H, TU S P, TAN J H, et al. Apoptosis in gastric cancer cells induced by hydroxycamptothecin [J]. *Chin J Dig(中华消化杂志)*, 1999, 19(1): 19-21.
- [6] PU X, SUN J, QIN Y, et al. The passive targeting and the cytotoxicity of intravenous 10-HCPT nanosuspension [J]. *Curr Nanosci*, 2012, 8(5): 762-766.
- [7] XU Q, GAO Y, WANG J J, et al. Effects of hydroxyl camptothecin on proliferation and apoptosis of human pancreatic cancer cell line [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ(第二军医大学学报)*, 2000, 21(8): 731-733.
- [8] LAN H H, SHI J Q, CHEN F M, et al. Apoptosis induced in bladder cancer cell line T24 by hydroxycamptothecin [J]. *J Contemp Urol Reprod Oncol(现代泌尿生殖肿瘤杂志)*, 2010, 2(2): 94-97.
- [9] 周攀, 丁万宝, 黎承萍, 等. 羟基喜树碱治疗低增生性白血病疗效分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2005, 12(5): 433-434.
- [10] LI R, SHU C, WANG W, et al. Encapsulation of 10-hydroxy camptothecin in supramolecular hydrogel as an injectable drug delivery system [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(7): 2266-2275.
- [11] MA X Q, DONG L, LI G S, et al. Protection of cyclodextrin on the structure of lactone form of 10-hydroxycamptothecin [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2010, 19(14): 1270-1274.
- [12] YANG Z, WEI G, WANG Z, et al. A novel drug-polyethylene glycol liquid compound method to prepare 10-hydroxycamptothecin loaded human serum albumin nanoparticle [J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1/2): 412-428.
- [13] LIU Z J, LI X C, ZHAO M F, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of nanoparticles loaded with 10-hydroxycamptothecin [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2015, 35(21): 1910-1914.
- [14] PU X H, SUN J, ZHANG P, et al. Study on pharmacokinetics of HCPT nanosuspensions with ability of inhibiting P-gp in rats after oral administration [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2011, 36(14): 1959-1963.
- [15] YANG L, JIANG J, HONG J, et al. High drug payload 10-hydroxycamptothecin nanosuspensions stabilized by Cholesterol-PEG: *In vitro* and *in vivo* investigation [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(4): 711-721.
- [16] GUO N, JIANG D, WANG L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel water-soluble poly-(ethylene glycol)-10-hydroxycamptothecin conjugates [J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 9393-9404.
- [17] DING G, WANG Y, XU W, et al. RGDC functionalized and hydroxycamptothecin-encapsulated magnetic nanohybrids for integrin  $\alpha$  V  $\beta$  3-targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015(213): e36. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.05.057
- [18] TU L, XU Y, TANG C, et al. *In vivo* imaging in tumor-bearing animals and pharmacokinetics of PEGylated liposomes modified with RGD cyclopeptide [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(5): 646-651.
- [19] TIAN Y, SHI C, ZHANG X, et al. Nanomicelle based peroral delivery system for enhanced absorption and sustained release of 10-hydroxycamptothecin [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(12): 262-273.
- [20] ZHENG X Q, ZHANG J S. Preparation of hydroxycamptothecin self-microemulsion and its pharmacokinetics in rats [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2008, 39(2): 132-135.
- [21] GAN L, GAO Y, ZHU C, et al. Novel pH-sensitive lipid-polymer composite microspheres of 10-hydroxycamptothecin exhibiting colon-specific biodistribution and reduced systemic absorption [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(6): 1752-1759.
- [22] ZHAO Y, ZHAO J, LI R, et al. A series of codendrimers from polyamidoamine (PAMAM) and oligoethylene glycols (OEG) dendrons as drug carriers: the effect of OEG dendron decoration degree [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(104): 85547-85555.
- [23] GUO Y, ZHAO Y, WANG T, et al. Hydroxycamptothecin nanorods prepared by fluorescently labeled oligoethylene glycols (OEG) codendrimer: Antitumor efficacy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Bioconjugate Chem*, 2017, 28(2): 390-399
- [24] XU H Y, XIE L Y, CHANG D, et al. Preparation of MePEG-PLGA hydroxy camptothecin nanoparticles by improved dialysis method [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(6): 746-751.
- [25] 王亚芬. 组装体的形貌、结构调控及机制[D]. 复旦大学, 2013.
- [26] ZHOU Q H, LIN J, LUO J B. Study on the structure and self-assembly mechanism of a novel peptide nanomaterial [J]. *J Southwest Univ Nat(Nat Sci Ed)(西南民族大学学报: 自然科学版)*, 2011, 37(3): 437-440.

收稿日期: 2016-06-20  
(本文责编: 曹粤锋)