

[制 剂]

丁香苦苷固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布

张喜武， 李秋晗， 李永吉， 刘美欣， 徐坐帝， 窦金金\*  
(黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要：****目的** 研究丁香苦苷固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布。**方法** 乳化蒸发法制备丁香苦苷固体脂质纳米粒后，小鼠尾静脉注射给予其冻干粉溶液（15 mg/kg）。然后，HPLC 法测定不同时间点（10、30、50、70、90 min）血浆、心、肝、脾、肺、肾中丁香苦苷含量。**结果** 丁香苦苷固体脂质纳米粒在肝脏中的靶向效率大于 1，相对摄取率为 1.65，靶向增强倍数为 1.84，明显高于血浆和其他组织中。**结论** 丁香苦苷主要富集于肝组织，其固体脂质纳米粒可有效提高其肝靶向性和分布。  
**关键词：**丁香苦苷；固体脂质纳米粒；组织分布；乳化蒸发法；HPLC  
**中图分类号：**R969.1      **文献标志码：**A      **文章编号：**1001-1528(2020)01-0001-06  
**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2020.01.001

Tissue distribution of syringopicroside solid lipid nanoparticles in mice *in vivo*

ZHANG Xi-wu, LI Qiu-han, LI Yong-ji, LIU Mei-xin, XU Zuo-di, DOU Jin-jin\*  
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To study the tissue distribution of syringopicroside solid lipid nanoparticles in mice *in vivo*. **METHODS** For the solid lipid nanoparticles prepared by emulsion evaporation method, the freeze-dried powder solution (15 mg/kg) was given to mice by tail intravenous injection. Subsequently, HPLC was adopted in the content determination of syringopicroside in plasma, heart, liver, spleen, lung and kidney at different time points (10, 30, 50, 70, 90 min). **RESULTS** The targeting efficiency of solid lipid nanoparticles in liver was more than 1, along with the relative intake efficiency and targeted enhancement multiple of 1.65 and 1.84, respectively, which were obviously higher than those in plasma and the other tissues. **CONCLUSION** Syringopicroside is mainly enriched in liver tissue, whose liver-targeting property and distribution can be effectively enhanced by solid lipid nanoparticles.  
**KEY WORDS:** syringopicroside; solid lipid nanoparticles; tissue distribution; emulsion evaporation method; HPLC

丁香苦苷为木犀科丁香属植物紫丁香 *Syringa oblata* Lindl. 的主要化学成分，是一种环烯醚萜类化合物<sup>[1-3]</sup>，具有抗炎、抑菌、抗病毒、强心、保肝<sup>[4-6]</sup>等作用。课题组前期发现，丁香苦苷对乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）具有较好的疗效<sup>[7-8]</sup>，已授权发明专利，但由于其体内消除速度快、半衰期短等原因，导致疗效不理想，停药后病

毒有反弹现象，故寻找合适的载体传递系统是解决问题的关键。

固体脂质纳米粒是以固态天然或合成类脂作为载体，将药物包裹于脂质核中形成的纳米粒给药系统，其生物相容性好，毒性低，具有延长药物作用时间、提高药物靶向性的双重作用<sup>[9-12]</sup>。课题组前期采用乳化蒸发法制备丁香苦苷固体脂质纳米粒，

收稿日期：2019-07-08  
基金项目：国家自然科学基金面上项目（81703719，81873161）；中国博士后项目（2018W631）；黑龙江省自然科学基金项目（H2018050）；黑龙江中医药大学基金（2017bs04，2017102280）  
作者简介：张喜武（1982—），男，博士，副研究员，硕士生导师，从事纳米靶向给药研究。Tel：（0451）87266827，E-mail：149772105@qq.com  
\* 通信作者：窦金金（1980—），女，博士，副主任医师，研究方向为中西医结合防治心血管病。E-mail：doujinjin1980@126.com

发现其  $T_{1/2}$ 、AUC 明显高于生理盐水, 显示该成分经纳米粒包裹后半衰期明显延长, 从而起到一定的缓释作用。为了明确该纳米制剂靶向作用, 本实验采用小鼠尾静脉注射给药, 通过 HPLC 法测定丁香苦苷含量, 然后研究其组织分布, 以期实现该成分高效精准地靶向治疗 HBV。

1 材料

1.1 仪器 Waters 高效液相色谱仪 (配置 Waters 2996-2695 Empower 色谱工作站); TGL-16C 型离心机 (上海安亭科学仪器厂); WH-1 微型涡旋混合器 (上海沪西分析仪器厂有限公司); 大龙微量移液器 (北京智杰方远科技有限公司); MP2000 电子天平 (上海第二天平仪器厂); BCD-221B/HC 容声冰箱 (海信科龙电器股份有限公司); BF-2000 氮吹仪 (北京八方世纪科技有限公司)。

1.2 试剂与药物 丁香苦苷对照品 (黑龙江中医药大学自制, 批号 20170430, 质量分数 > 98%); 丁香苦苷原料药 (黑龙江中医药大学自制, 批号 20170501, 质量分数 > 95%)。单硬脂酸甘油酯 (批号 20170324, 湖南尔康制药有限公司); 卵磷脂 (批号 20170821, 上海爱康精细化工有限公司); F68 (批号 20171002, 上海协泰化工有限公司)。甲醇为色谱纯 (美国 Dikma 公司); 其他试剂均为分析纯。

1.3 动物 昆明种小鼠, 体质量 ( $20 \pm 2$ ) g, 雌雄各半, 由黑龙江中医药大学动物实验中心提供, 实验动物使用合格证号 SYXK (黑) 2017-001。

2 方法与结果

2.1 丁香苦苷固体脂质纳米粒制备 采用乳化蒸发法。取单硬脂酸甘油酯约 80 mg、卵磷脂约 240 mg、丁香苦苷约 10 mg, 精密称定, 加到 5 mL 无水乙醇中, 加热使之完全溶解, 作为有机相; 取 0.4% F68 溶液 10 mL, 水浴加热作为水相。在水浴温度 65 ℃、搅拌速度 600 r/min 条件下将有机相缓慢注入水相中, 充分搅拌乳化 1 h 后挥去乙醇, 浓缩至约 5 mL, 得到半透明液体, 迅速分散于 5 mL 稀释相中 ( $0 \sim 2$  ℃) 搅拌 1.5 h, 即得。经测定, 其平均粒径为 ( $180.3 \pm 5.31$ ) nm, Zeta 电位为 -41.9 mV, PDI 为  $0.138 \pm 0.013$ , 包封率为 ( $42.35 \pm 0.60$ )%, 载药量为 ( $5.33 \pm 0.03$ )%, 具有良好的外观及稳定性。

2.2 色谱条件 Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱 (5 μm, 250 mm × 4.6 mm); Shimadzu 预柱 (10 L × 4.6 mm); 流动相 甲醇-水 (50 : 50); 体积流量

1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 221 nm; 进样量 20 μL。

2.3 组织分布研究

2.3.1 含药生理盐水制备 精密称取 7.5 mg 丁香苦苷于 25 mL 量瓶中, 生理盐水溶解并定容, 即得 (0.30 mg/mL)。

2.3.2 冻干粉制备 取丁香苦苷固体脂质纳米粒溶液 4 mL 于安瓿瓶中, 加入 0.7% 海藻糖, 充分溶解后放入冷冻干燥机中, 4 h 内降温至 -40 ℃, 保持 3 h, 待机器达到真空状态时 2 h 内升温至 -10 ℃, 保持 20 h, 2 h 内升温至 28 ℃, 保持 2 h, 压塞, 出箱, 即得。经测定, 其平均粒径为 ( $192.8 \pm 5.69$ ) nm, Zeta 电位为 -39.8 mV, PDI 为  $0.150 \pm 0.010$ , 包封率为 ( $40.40 \pm 0.13$ )%, 载药量为 ( $5.03 \pm 0.4$ )%, 再分散性及稳定性良好。

2.3.3 实验操作 60 只小鼠随机分成对照组与制剂组, 每一时间点平行设定 6 只, 对照组尾静脉注射含药生理盐水, 制剂组尾静脉注射 “2.3.2” 荐下冻干粉溶液, 剂量均为 15 mg/kg。给药后 5、15、30、60、90 min 眼球取血, 4 000 r/min 离心 10 min, 血浆于 -20 ℃ 下保存。然后, 断颈处死小鼠, 迅速剖取心、肝、脾、肺、肾, 生理盐水清洗血渍后滤纸吸干, 置于 -20 ℃ 下保存待用。

2.4 生物样品处理

2.4.1 血浆 精密吸取血浆样品 100 μL, 置于离心管中, 将 1 mL 蛋白沉淀剂丙酮加到含血浆样品的离心管中, 涡旋混合 1 min 后 10 000 r/min 离心 5 min, 上清液在 50 ℃ 氮气中吹干, 200 μL 甲醇溶解剩余残渣, 涡旋混合 1 min, 0.22 μm 微孔滤膜过滤后置于样品瓶内衬管中, 在 “2.2” 项色谱条件下进样测定。

2.4.2 组织 精密称取各组织质量后置于组织匀浆器中, 按样品-生理盐水 1 : 2 比例进行匀浆, 匀浆液吸取 100 μL 放到 1.5 mL 离心管中, 加入 1 mL 丙酮作为提取溶剂, 涡旋混合 1 min 后 10 000 r/min 离心 5 min, 上清液在 50 ℃ 氮气中吹干, 200 μL 甲醇溶解剩余残渣, 涡旋混合 1 min, 0.22 μm 微孔滤膜过滤至内衬管中, 在 “2.2” 项色谱条件下进样测定。

2.5 方法学考察

2.5.1 线性关系制备 精密称取适量对照品于量瓶中, 甲醇溶解定容至刻度, 得到 1 mg/mL 贮备液, 保存于 4 ℃ 冰箱中, 取 0.001、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至

刻度，配制成 0.10、20.0、40.0、60.0、80.0、100.0  $\mu\text{g/mL}$ ，取 100  $\mu\text{L}$  用氮气吹干，加入 100  $\mu\text{L}$  空白组织匀浆液，涡旋混匀，得到 0.10、20.0、40.0、60.0、80.0、100.0  $\mu\text{g/mL}$  组织样品溶液，按“2.4”项下方法处理，在“2.2”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标 ( $X$ )，峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行回归，结果见表 1，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 1 丁香苦苷线性关系

Tab. 1 Linear relationships of syringopicroside

组织	回归方程	线性范围/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	$R^2$
血浆	$Y=19\,550X+1\,826$	0.1~100	0.999 8
心	$Y=17\,881X+1\,247.5$	0.1~100	0.999 7
肝	$Y=21\,008X-639.63$	0.1~100	0.999 8
脾	$Y=19\,839X-1\,065.9$	0.1~100	0.999 7
肺	$Y=18\,790X+1\,115.7$	0.1~100	0.999 8
肾	$Y=19\,348X-143.49$	0.1~100	0.999 9

2.5.2 专属性试验 制备空白、加药、给药后各组织样品，按“2.4”项下方法处理，在“2.2”项色谱条件下进样 20  $\mu\text{L}$  测定，结果见图 1。由此可知，无杂质干扰测定，方法专属性良好。

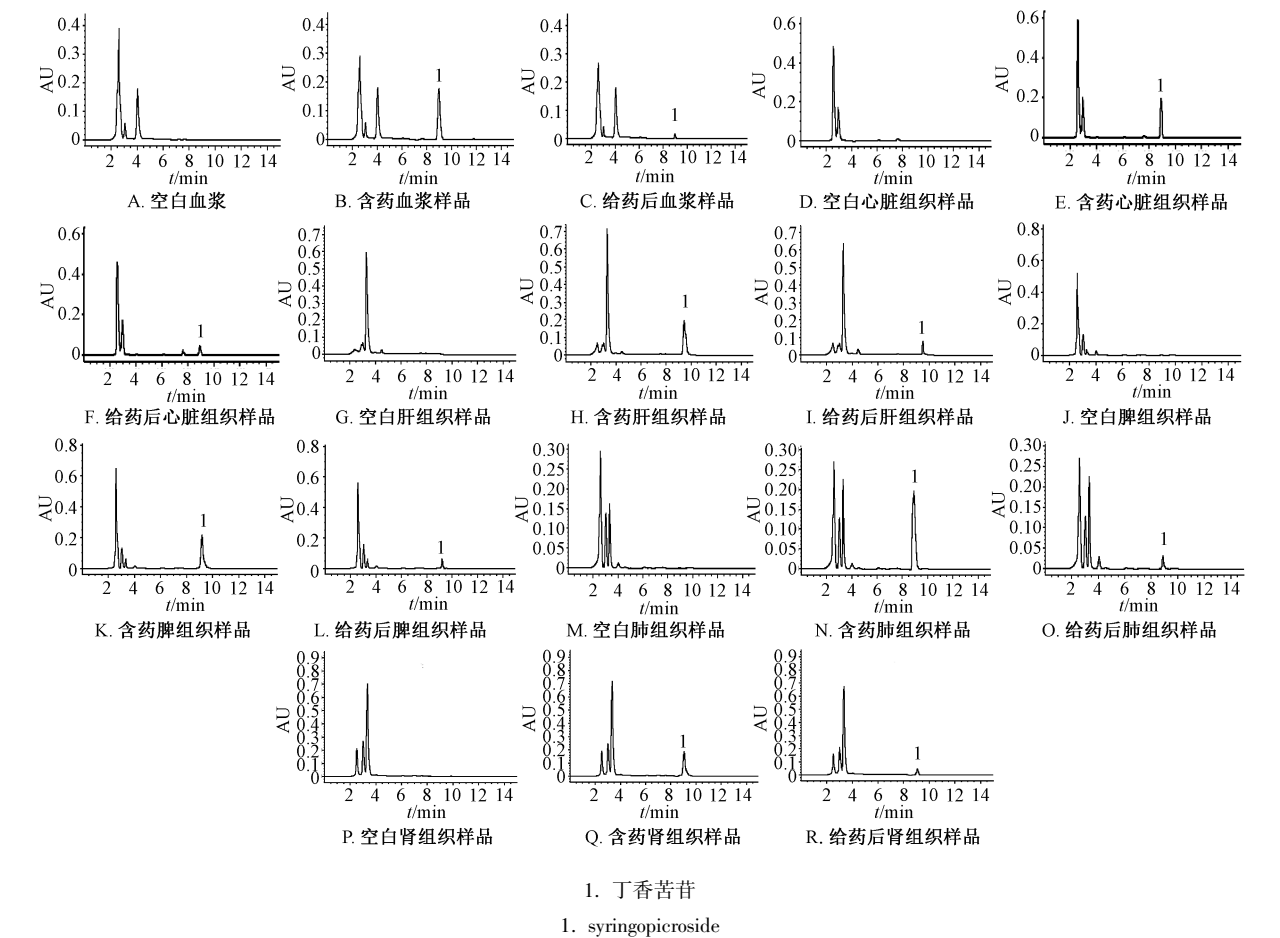


图 1 丁香苦苷 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of syringopicroside

2.5.3 精密度试验 按“2.5.1”项下方法制备含 1.0、40.0、80.0  $\mu\text{g/mL}$  丁香苦苷的血浆样品溶液，按“2.4”项下方法处理，在“2.2”项色谱条件下每天进样测定 5 次，计算日内精密度；连续测定 5 d，每天 1 次，计算日间精密度，结果见表 2。由表可知，各质量浓度下日内、日间精密度 RSD 均小于 10%，符合药动力学研究要求。

2.5.4 提取回收率 按“2.5.1”项下方法制备 3 种质量浓度血浆样品溶液各 5 份，按“2.4”项下方法处理，在“2.2”项色谱条件下进样测定，将

表 2 丁香苦苷精密密度试验结果 (n=5)

Tab. 2 Results of precision tests for syringopicroside (n=5)

组织	原有量/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	日内		日间	
		测得量/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	RSD/%	测得量/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	RSD/%
血浆	1.00	0.94	3.19	1.12	2.68
	40.00	39.12	3.43	38.98	3.75
	80.00	81.23	2.20	81.31	1.30
心	1.00	0.92	2.17	0.95	2.11
	40.00	38.55	2.88	39.58	2.68
	80.00	80.33	1.98	81.43	2.74
肝	1.00	0.89	1.12	0.86	2.33
	40.00	40.44	3.19	39.39	3.73
	80.00	81.78	1.52	81.88	2.26
脾	1.00	0.96	2.08	0.88	3.41
	40.00	38.28	1.59	39.18	2.86
	80.00	81.65	1.10	78.75	1.33
肺	1.00	0.92	4.35	0.89	2.25
	40.00	40.58	3.18	40.71	4.10
	80.00	78.43	1.76	81.46	2.11
肾	1.00	0.82	2.44	0.89	3.37
	40.00	41.37	3.00	38.42	2.65
	80.00	81.13	2.59	79.98	1.70

所得峰面积与相同质量浓度标准液直接进样后的峰面积相比，作为提取回收率，结果见表 3。

表 3 丁香苦苷提取回收率试验结果 (n=5)

Tab. 3 Results of extraction recovery tests for syringopicroside (n=5)

组织	原有量/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	提取回收率/%	RSD/%
血浆	1.00	92.43	3.21
	40.00	89.87	2.84
	80.00	90.75	1.96
心	1.00	93.12	3.78
	40.00	87.69	3.24
	80.00	87.52	2.59
肝	1.00	89.14	4.18
	40.00	90.01	2.63
	80.00	92.15	3.78
脾	1.00	89.19	1.46
	40.00	85.24	2.85
	80.00	86.52	3.25
肺	1.00	92.13	2.83
	40.00	94.24	1.92
	80.00	89.16	2.68
肾	1.00	94.25	2.29
	40.00	87.96	3.14
	80.00	88.65	4.09

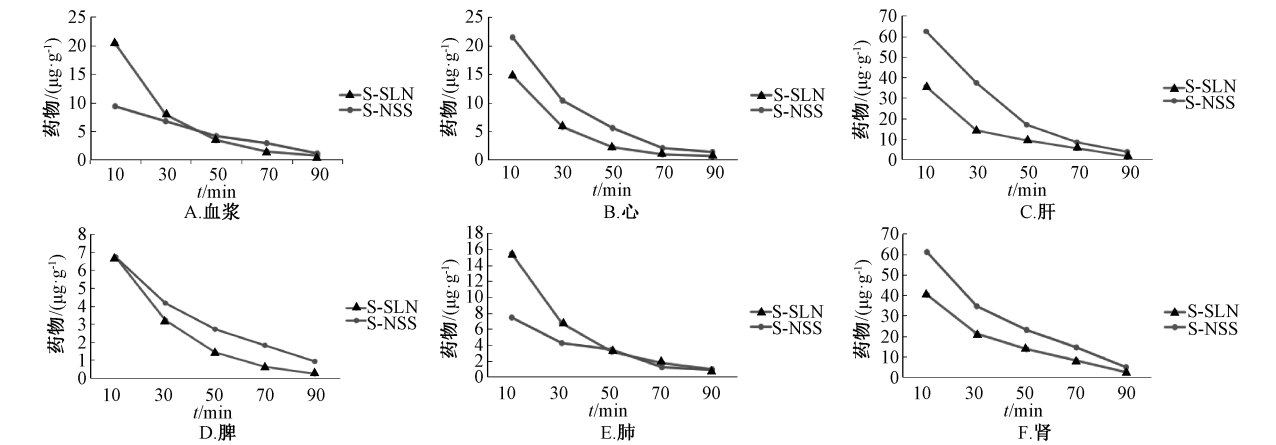
2.5.5 方法回收率 按“2.5.1”项下方法制备 3 种质量浓度血浆样品溶液各 5 份，按“2.4”项下方法处理，在“2.2”项色谱条件下进样测定，将测定量与加入量进行比较以计算方法回收率，结果见表 4。

表 4 丁香苦苷方法回收率试验结果 (n=5)

Tab. 4 Results of methodology recovery tests for syringopicroside (n=5)

组织	原有量/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	方法回收率/%	RSD/%
血浆	1.00	98.43	2.21
	40.00	99.87	2.84
	80.00	101.75	1.96
心	1.00	99.12	2.78
	40.00	99.69	1.24
	80.00	98.52	2.59
肝	1.00	99.14	2.98
	40.00	100.01	2.63
	80.00	99.15	1.78
脾	1.00	99.19	2.46
	40.00	98.24	2.85
	80.00	100.52	1.25
肺	1.00	99.13	2.83
	40.00	99.24	1.92
	80.00	100.16	2.68
肾	1.00	99.25	1.29
	40.00	99.96	1.14
	80.00	101.65	2.09

2.5.6 组织分布 小鼠尾静脉注射给药后不同时间点各组织中药物质量浓度（公式为  $C_iV_i/G_i$ ，其中  $C_i$  为匀浆液中药物质量浓度， $V_i$  为各组织匀浆液体积， $G_i$  为各组织质量）见图 2，相对分布率（各组织中药物质量浓度/尾静脉注射总给药量×100%），见表 5~6，1.5 h 内各组织中 AUC 见图 3。



注：S-SLN 为丁香苦苷固体脂质纳米粒溶液，S-NSS 为丁香苦苷生理盐水。

图 2 各组织样品药物浓度-时间图  
Fig. 2 Drug concentration-time diagrams of samples in various tissues

表 5 尾静脉注射含药生理盐水后丁香苦苷相对分布率

Tab. 5 Relative distribution percentages of syringopicroside after tail intravenous injection of medicated normal saline

组织	相对分布率/%				
	10 min	30 min	50 min	70 min	90 min
血浆	15.29	13.40	10.34	7.74	10.82
心	11.08	9.73	6.57	5.05	9.47
肝	31.60	25.20	28.03	29.76	24.06
脾	5.07	5.45	4.28	3.40	3.46
肺	11.61	11.41	9.46	9.45	14.44
肾	25.35	34.81	41.32	44.59	36.54

表 6 尾静脉注射固体脂质纳米粒溶液后丁香苦苷相对分布率

Tab. 6 Relative distribution percentages of syringopicroside after tail intravenous injection of solid lipid nanoparticles

组织	相对分布率/%				
	10 min	30 min	50 min	70 min	90 min
血浆	8.22	9.55	10.33	13.29	11.29
心	5.92	6.58	8.45	5.13	7.29
肝	55.02	52.94	42.44	38.31	38.09
脾	5.93	5.90	6.80	8.30	9.45
肺	6.55	6.00	8.55	5.55	8.93
肾	18.35	19.03	23.43	29.42	24.95

由图 2 可知，尾静脉注射固体脂质纳米粒溶液 10、30、50、70、90 min 后肝脏中含药量分别为 (62.42±1.23)、(37.31±1.23)、(16.92±2.19)、(8.36±2.44)、(3.71±0.89) μg/g，是含药生理盐水的 1.76、2.64、1.82、1.54、3.86 倍。由表 5~6 可知，与含药生理盐水组比较，虽然丁香苦苷固体脂质纳米粒组织分布趋势无明显变化，但各组织相对分布水平有所改变。由图 3 可知，尾静脉注射给药后丁香苦苷分布在血浆、心、肺中略有减

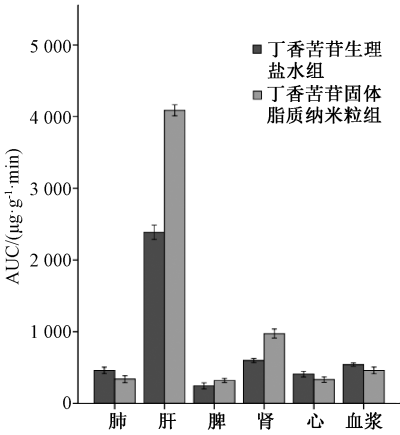


图 3 1.5 h 内各组织中 AUC  
Fig. 3 AUCs in various tissues within 1.5 h

少，脾、肾中有所增加，肝中明显升高。  
2.6 靶向性评价 选择相对摄取率和靶向效率作为评价指标来衡量制剂组织靶向性，公式分别为相对摄取率 = (AUC<sub>i</sub>)<sub>np</sub> / (AUC<sub>i</sub>)<sub>s</sub>、靶向效率 = AUC<sub>靶向</sub> / AUC<sub>非靶向</sub>，其中 i 表示组织，np 表示纳米粒，s 表示溶液。相对摄取率越高，靶向性越好，其大于 1 表示纳米粒在该组织中具有靶向性；靶向效率越高，选择性越强，其大于 1 表示纳米粒对靶组织更有选择性。另外，以纳米粒与溶液靶向效率的比值为靶向增强倍数。

表 7 显示，丁香苦苷在肝中的相对摄取率明显高于其他组织中，即具有肝靶向性；固体脂质纳米粒、含药生理盐水在肝中的靶向效率均大于 1，靶向增强倍数为 1.84，表明前者对该组织的选择性强于后者。

3 讨论

在测定各组织中丁香苦苷含有量时发现，血浆



表 7 各组织中丁香苦苷靶向性参数 (n=5)

Tab. 7 Targeting parameters for syringopicroside in various tissues (n=5)

组织	AUC <sub>0-<i>t</i></sub> /(μg·g <sup>-1</sup> ·min)		相对摄取率	靶向效率	
	含药生理盐水	丁香苦苷固体脂质纳米粒		含药生理盐水	丁香苦苷固体脂质纳米粒
血浆	536. 26	482. 11	0. 90	—	—
心	415. 58	330. 09	0. 79	0. 78	0. 68
肝	2 477. 00	4 089. 67	1. 65	4. 62	8. 48
脾	246. 53	325. 62	1. 32	0. 46	0. 68
肺	460. 44	349. 49	0. 76	0. 86	0. 72
肾	603. 64	981. 08	1. 63	1. 13	2. 03

注:选择血浆作为非靶组织。

中静脉注射丁香苦苷固体脂质纳米粒溶液、生理盐水时初始时间点浓度差距较大,后者明显降低。这是由于药物制成纳米粒溶液后具有靶向作用,大部分富集于肝,导致血浆中游离药物浓度下降。

体内分布研究结果表明,相对摄取率为 1.65,表明丁香苦苷固体脂质纳米粒在肝中有良好的靶向性,能明显提高该成分肝分布;固体脂质纳米粒组对肝脏的靶向性明显高于生理盐水组,表明该剂型经静脉注射后能很快聚集于肝,从而达到肝靶向的目的,并增强药物选择性。同时,丁香苦苷固体脂质纳米粒在肝中的相对分布率为 55.02%,明显高于血浆、心、脾、肺、肾中,表明它具有肝富集的趋势。

被动靶向主要通过巨噬细胞内吞、融合等作用被巨噬细胞摄取,HBV 属于嗜肝性病毒,在肝实质细胞内复制传代,制成纳米制剂后能将药物靶向于肝细胞,有望从病灶上根除,从而彻底治愈疾病<sup>[13]</sup>。粒径大小决定靶向制剂靶向脏器的不同位置<sup>[14-15]</sup>,本实验所制备的丁香苦苷固体脂质纳米粒粒径在 200 nm 左右,推测靶向位置可能在肝组织内,而并非是实质肝细胞。丁香苦苷抗 HBV 效果显著,但如欲彻底清除后者,则纳米靶向制剂粒径应控制在 100 nm 以内,故降低粒径或表面修饰探针以制成主动靶向制剂是今后研究的重点。

参考文献:

[ 1 ] 张树军,时志春,王 丹,等.紫丁香树叶化学成分研究[J].中草药,2018,49(16):3747-3757.

[ 2 ] 赵 明,韩 晶,单喜臣,等.紫丁香叶中丁香苦苷和橄榄苦苷的质量分数[J].东北林业大学学报,2012,40

(6):44-47.

[ 3 ] 赵 明,王金兰,唐万侠,等.紫丁香化学成分研究[C]//2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集.天津:中国药学会,天津市人民政府,2010:2296-2299.

[ 4 ] 刘 磊,李桂英,杨海玲,等.丁香苦苷不同给药途径的药物动力学研究[J].中医学报,2010,38(1):96-99.

[ 5 ] 李永吉,吕邵娃,王艳宏,等.丁香叶药用研究进展[J].中医药信息,2003,20(1):22-24.

[ 6 ] 于陶钧,王立波,吴立军.丁香属植物化学成分及药理作用研究进展[J].安徽农业科学,2016,44(2):168-170.

[ 7 ] Zhang X W, Lü S W, Han J H, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* distribution of solid lipid nanoparticles loaded with syringopicroside[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(6):404-407.

[ 8 ] 方 鉴,张喜武,李永吉,等.丁香苦苷抗鸭乙肝病毒的实验研究[J].中医药信息,2011,28(3):133-135.

[ 9 ] 郭 杰,乔 瑾,闫明明,等.诺氟沙星-固体脂质纳米粒的制备及体外释药特性研究[J].中国药房,2018,29(22):3068-3073.

[10] Suter F, Schmid D, Wandrey F, *et al.* Heptapeptide-loaded solid lipid nanoparticles for cosmetic anti-aging applications[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 108:304-309.

[11] Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application[J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(3):305-313.

[12] 陈克玲,郑瑞芳,姜 雯.复方一枝蒿提取物固体脂质纳米粒的制备[J].中成药,2018,40(9):1949-1953.

[13] 尹晓慧.肝靶向性盐酸诺拉曲塞聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的研究[D].济南:山东大学,2006.

[14] Minamimura T, Sato H, Kasaoka S, *et al.* Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats[J]. *Int J Oncol*, 2000, 16(6):1153-1158.

[15] 孙丹丹,闫雪生,李百开.纳米粒与靶向制剂在抗肝癌药物中的应用[J].齐鲁药事,2011,30(6):355-357.