

· 中药工业 ·

甘草次酸衍生物配体 18-GA-Ala 介导脂质体的制备及肝靶向性研究[△]

金粟¹, 顾衡^{2a}, 董人华¹, 王秀丽^{1*}, 李耿^{3*}, 曲舒显¹

1. 北京中医药大学, 北京 100102;

2. 昆明市中医医院 中药房, 云南 昆明 650011;

3. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

[摘要] 目的: 合成制备甘草次酸衍生物配体丙氨酸丁二酸甘草次酸十八烷酯(18-GA-Ala), 并修饰包埋药物丹酚酸 B (Sal B) 和丹参酮 II_A (TSN) 的脂质体, 探讨该脂质体对小鼠的肝靶向作用。方法: 采用薄膜分散-高压乳匀法制备 18-GA-Ala 配体修饰的 TSN-Sal B 脂质体及未修饰配体的脂质体, 考察粒径、电位、包封率、多分散系数和配体结合率; 尾静脉给药后不同时间点获取血浆样本及小鼠心、肝、脾、肺、肾组织样本, 超高效液相色谱法测定各样本中 Sal B 和 TSN 的含量, 评价 18-GA-Ala 配体的肝靶向效果。结果: 配体 18-GA-Ala 修饰后的脂质体中, Sal B 在肝脏的药时曲线下面积 (AUC) 分别是脾、肺和肾的 1.19、1.39、63.67 倍, TSN 在肝脏的 AUC 分别为脾、肺、肾的 4.64、0.36、14.12 倍。结论: 甘草次酸衍生物配体 18-GA-Ala 修饰后的脂质体可增加 Sal B 和 TSN 在肝脏中的峰浓度, 表现出一定的肝靶向作用。

[关键词] 甘草次酸衍生物; 脂质体; 主动肝靶向; 靶向效率; 年版; 丹参酮 II_A

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)04-0867-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220919002

Preparation and Liver Targeting study of Liposomes Mediated by Glycyrrhetic Acid Derivative Ligand 18-GA-Ala

JIN Su¹, GU Heng^{2a}, DONG Ren-hua¹, WANG Xiu-li^{1*}, LI Geng^{3*}, QU Shu-xian¹

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, China;

3. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

[Abstract] **Objective:** This study aimed to synthesize and prepare glycyrrhetic acid derivative ligand alanine-butanedioic acid-glycyrrhetic acid octadecenoate (18-GA-Ala) for modifying the liposomes embedded with salvianolic acid B (Sal B) and tanshinone II_A (TSN) and to further explore the liver targeting effect of the liposomes in mice. **Methods:** 18-GA-Ala ligand modified TSN-Sal B liposomes and unmodified liposomes were prepared by thin film dispersion-high pressure homogenization method. The particle size, zeta potential, entrapment efficiency, polydispersity coefficient and ligand binding rate were investigated. Plasma samples and heart, liver, spleen, lung and kidney tissue samples were collected from mice at different time points after intravenous administration, and the contents of Sal B and TSN in each sample were determined by UPLC to evaluate the liver targeting effect of 18-GA-Ala ligand. **Results:** After administration with 18-GA-Ala modified liposomes, the area under the curve (AUC) of Sal B in the liver was 1.19, 1.39, 63.67 times that of the spleen, lung and kidney, respectively.; the AUC of TSN in the liver was 4.64, 0.36, 14.12 times that of the spleen, lung and kidney, respectively. **Conclusion:** Glycyrrhetic acid derivative ligand 18-GA-Ala modified liposomes can increase the peak

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目 (81202928)

* [通信作者] 王秀丽, 副研究员, 研究方向: 药物新型给药系统; E-mail: Lnwangxiuli@163.com

李耿, 副主任药师, 研究方向: 中药质量信息化、中药产业及政策战略研究; E-mail: 13810507641@163.com

^a 并列第一作者

concentrations of Sal B and TSN in the liver, showing a certain liver targeting effect.

[Keywords] glycyrrhetic acid derivatives; liposomes; active liver targeting; targeting efficiency; Sal B; TSN

肝纤维化是指在各种因素的影响下,肝脏持续受损,肝星状细胞(HSC)被诱导激活转变为肌成纤维细胞,进而过量分泌细胞外基质,最终导致肝脏纤维化的过程。肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化及肝癌发展的关键环节,因此早期干预并逆转肝纤维化对阻止肝病的进一步发展非常重要。目前,西医尚无疗效确切的抗肝纤维化药物,而一些单味中药、中药单体或复方可作用于肝纤维化发病机制中的多个环节,发挥综合的抑制作用,显著阻止或逆转肝纤维化的进展^[1]。

丹参为药用植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,归心、肝经,性微寒,味苦,具活血通络、清心除烦、凉血消痈等功效,临床上常用于心血管系统疾病、神经系统疾病、肝纤维化及肿瘤等疾病的治疗。在丹参的诸多化学成分中,丹参酮 II_A (TSN) 为最主要的脂溶性成分,丹酚酸 B (Sal B) 为最主要的水溶性成分,两者的含量最高,活性也最强。TSN 可通过靶向 Smad6/7 蛋白、HSC 及内源性干细胞,Sal B 可通过靶向凋亡蛋白胱天蛋白酶 9 (Cleaved Caspase-9)、转化生长因子 (TGF) - β_1 及转录因子 MEF2 等来阻止肝纤维化的发生和发展,两者已被证实具有确切的抗肝纤维化疗效^[2-3]。但 TSN 在水中的溶解性较差,Sal B 性质不稳定且入血后易降解,两者生物利用度均不高^[4]。

脂质体与肝脏亲和性高,静脉给药后可被靶向网状内皮系统最发达的肝脏,同时脂质体无毒、无免疫原性、可生物降解,生物相容性好。并且脂质体具有结构封闭、可保护药物、提高药物稳定性、有效控制药物释放、降低药物不良反应、提高药物生物利用度等诸多优点,被广泛用于靶向给药系统及肝病的治疗^[4-8]。另外,肝实质细胞表面存在大量特异性甘草次酸结合位点,含有甘草次酸或甘草次酸衍生物的药物载体在体内具有明显的主动肝靶向作用^[9-14]。

因此,本研究将以甘草次酸为基本母核,合成亲水性增强的肝靶向配体丙氨酸丁二酸甘草次酸十八烷酯 (18-GA-Ala)。将模型药物的 Sal B 和 TSN 包埋在脂质体后,研究其在小鼠体内的药动学及组织分布情况,评价配体 18-GA-Ala 修饰对脂质体的肝靶向作用,以期获得主动与被动相结合的肝靶向制剂,将药物有效浓集于肝脏,提高药物治疗指数,

降低药品不良反应,提高药物生物利用度,为治疗肝纤维化等肝组织靶向药物的开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

ACQUITY I-Class 型超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); BS110S 型万分之一电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); RW-2000A 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); SCIENTZ-II D 型超声波细胞粉碎机、S10 型高速匀浆机均购于浙江新芝有限公司; Zetasize Nano ZS 型纳米粒度仪 (英国 Malvern 公司); JEM-1230 型透射电镜 (日本 JEOL 公司); G16 型医用高速离心机 (白洋离心机厂); Ultracel YM-100 型超滤管 (美国 Millipore 公司); Barnstead GenPure Pro 型超纯水系统 (美国 Thermo Fisher 公司); Qilinbeier® VORTEX-5 型涡旋混合仪 (北京东南仪诚实验室设备有限公司); TTL-DC 型多功能氮吹仪 (北京同泰联科技发展有限公司); KQ5200DE 型数控超声仪 (昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

对照品 Sal B (批号: 10113-081107, 纯度 > 98%)、TSN (批号: 110766-200417, 纯度 > 98%) 均购于中国食品药品检定研究院; 配体 18-GA-Ala [自合成, 甘草次酸 (GA, 宝鸡国康生物科技有限公司, 批号: 111215, 纯度 > 98%)、丁二酸酐 (国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20101208)、丙氨酸 (中国食品药品检定研究院, 批号: 140680-201604)、硬脂酸 (天津市光复精细化工研究所, 批号: 20200923)]; 大豆磷脂 (德国 Lipoid 公司, 批号: 01/2015, 纯度 > 94%); 胆固醇 (美国 Amresco 公司, 批号: 0433, 超纯级); 娃哈哈纯净水; 甲醇和乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

无特定病原体 (SPF) 级昆明种小鼠 100 只, 雄性, 5 周龄, 体质量 (20±2) g, 购于北京斯倍福实验动物科技有限公司, 合格证号: SCXK 京 2016-0002, 动物伦理批准号: BUCM-4-2016011003-1003。

2 方法

2.1 18-GA-Ala的合成工艺

甘草次酸与硬脂醇经酯化反应生成甘草次酸十八醇酯(18-GA); 18-GA与丁二酸酐酰化反应后, 合成丁二酸甘草次酸十八烷酯(18-GA-Suc); 18-GA-Suc与丙氨酸反应得到18-GA-Ala(分子式: $C_{55}H_{91}NO_8$, 相对分子质量: 893.67)。18-GA-Ala的结构式和工艺见图1。

2.2 脂质体的制备

称量TSN、配体18-GA-Ala、磷脂(SPC)和胆固醇(CH, SPC与CH的质量比为6:1, SPC与TSN的质量比为30:1), 超声共溶于无水乙醇中。在30℃条件下, 真空蒸发去除有机溶剂, 于圆底烧瓶内壁形成均匀薄膜。随后使用超声波仪, 用少量去离子水水合脂质膜, 分离瓶壁的脂质体。经过380 W探头超声匀化后, 用高速匀浆机进行均质处理, 随后逐滴加入Sal B的甘氨酸-盐酸缓冲溶液(pH=3.32), 充分混合后, 30℃条件下水浴30 min。最终获得含有配体18-GA-Ala的复方脂质体18-GA-Ala修饰的TSN-Sal B(Ala-TS-lip)。

TSN-Sal B脂质体(TS-lip)的制备方法与Ala-TS-lip的制备方法类似, 但未添加配体18-GA-Ala。

2.3 脂质体的表征

2.3.1 脂质体的粒径分布、电位测定及形态观察 25℃条件下, 采用Zetasize Nano ZS型纳米粒度仪测

量脂质体的粒径、多分散系数(PDI)和电位: 吸取待测定脂质体混悬液80 μL 于离心管中, 超纯水稀释100倍, 混合均匀。使用氩激光作为光源收集动态光散射数据, 并通过光子相关光谱提供平均结果。

通过透射电子显微镜检测Ala-TS-lip的形态: 将样品稀释25倍后, 滴于铜网表面, 静置15 min, 滤纸吸干多余水分, 采用2%的磷钨酸负染色3 min, 观察并拍照。

2.3.2 包封率及载药量测定 为了测定包封率, 使用适当体积的甲醇破坏分散脂质体, 通过超高效液相色谱法(UPLC)测定18-GA-Ala、TSN和Sal-B的总药物含量; 将脂质体于2000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心(离心半径为8.6 cm)5 min, 取上清液并用甲醇分散, 分别检测TSN和18-GA-Ala的含量, 记录为TSN的质量(W_{TSN})和 $W_{18\text{-GA-Ala}}$; 将脂质体在15000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下离心(离心半径为8.6 cm)30 min, 取上清液400 μL 置超滤管中在6000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下离心(离心半径为8.6 cm)30 min, 提取超滤液100 μL 与甲醇100 μL 超声混合, 测定Sal B的含量, 并记录为 $W_{\text{Sal B}}$ 。按公式(1)~公式(3)计算药物包封率(EE) [15-16]。

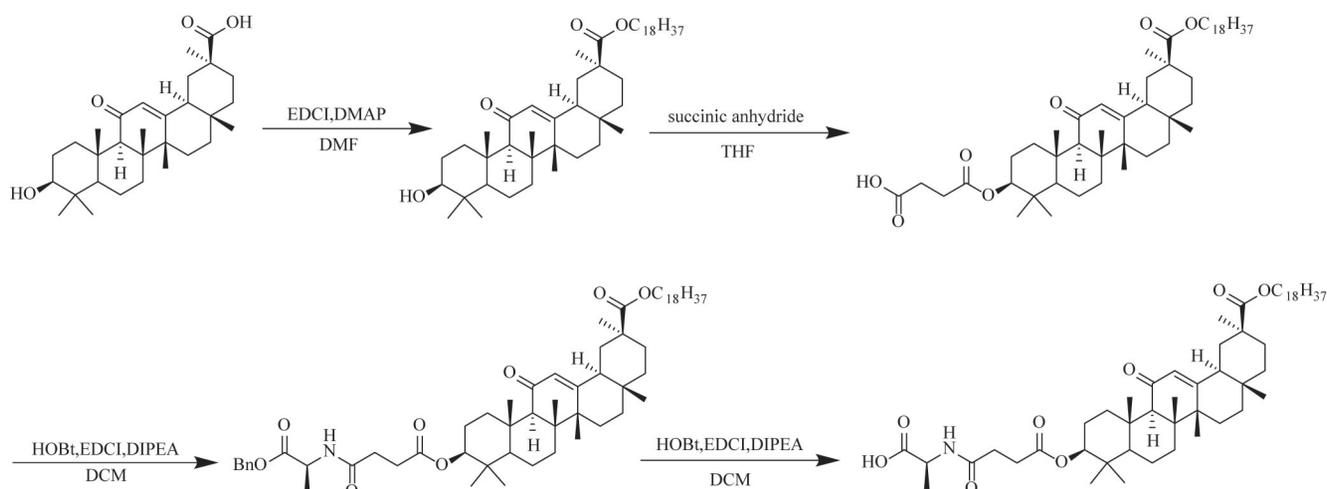
$$EE_{18\text{-GA-Ala}} = W_{18\text{-GA-Ala}} / W_{\text{总}18\text{-GA-Ala}} \times 100\% \quad (1)$$

$$EE_{\text{TSN}} = W_{\text{TSN}} / W_{\text{总TSN}} \times 100\% \quad (2)$$

$$EE_{\text{Sal B}} = 1 - 2W_{\text{Sal B}} / 10W_{\text{总Sal B}} \times 100\% \quad (3)$$

2.4 药动学和组织分布研究

2.4.1 给药和取样 将100只小鼠随机分为TS-lip组和Ala-TS-lip组, 每组50只小鼠, 共分为10个时



注: EDCI. 1-(3-二甲氨基丙基)3-乙基碳二亚胺盐酸盐; DMAP. 4-二甲胺基吡啶; DMF. 二甲基甲酰胺; succinic anhydride. 丁二酸酐; THF. 四氢呋喃; HOBt. *N*-羟基苯并三氮唑; DIPEA. *N,N*-二异丙基乙胺; DCM. 二氯甲烷。

图1 18-GA-Ala的结构式及合成工艺

间点, 1个时间点5只。给药前小鼠禁食12 h, 自由饮水。一组通过尾静脉注射给予Ala-TS-lip脂质体(0.25 mL/只), 折合小鼠体重Sal B、TSN给药剂量分别为48.25、4.88 mg·kg⁻¹; 而另一组以相同剂量和相同方式给予TS-lip脂质体。于给药后5、10、20、30、45 min和1.0、1.5、2.0、4.0、6.0 h摘眼球取血, 收集心、肺、肝、脾、肾组织, 用0.9%氯化钠溶液洗净所有组织样本表面的血液, 滤纸吸干, 于-20℃下储存。

2.4.2 组织样本处理 自然解冻组织样本, 剪碎, 加入1.5倍的0.9%氯化钠溶液后, 制备组织匀浆。分别将小鼠心、肺和脾组织全量及肝、肾组织匀浆液500 μL移取至离心管中, 向组织匀浆中加入甲酸-水(1:3)混合溶液(肝、肾: 70 μL, 脾、肺、心脏: 50 μL), 并精密加入氯霉素(作为内标物)10 μL。向提取物中加入乙酸乙酯1 mL, 涡旋3 min, 并在15 000 r·min⁻¹下离心(离心半径为8.6 cm)10 min, 沉淀蛋白质。将上清液移取至另一个离心管中, 残留物与乙酸乙酯1 mL混合, 再次如上所述涡旋离心提取药物。将2次提取的上清液合并后, 采用氮气在37℃的水浴条件下吹干溶剂。用甲醇100 μL重新溶解残留物, 涡旋1 min后15 000 r·min⁻¹离心(离心半径为8.6 cm)10 min。取样品1 μL, 采用UPLC进行分析。

2.4.3 UPLC分析 色谱分析条件: ACQUITY UPLC BEH C₁₈色谱柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相为乙腈(A)-0.5%甲酸溶液(B)梯度洗脱(0~1.5 min, 20%~25%A; 1.5~3.0 min, 25%~64%A; 3.0~5.1 min, 64%A; 5.1~5.8 min, 64%~90%A; 5.8~6.0 min, 90%~20%A); 流速: 0.4 mL·min⁻¹; 柱温: 30℃; 二极管阵列检测器(PDA)监测, 检测波长: Sal B为289 nm, TSN为265 nm; 进样量: 1 μL。

2.4.4 数据分析 采用DAS 3.2软件, 按非房室模型计算Sal B和TSN的组织分布含量; 绘制血药浓度-时间曲线, 采用SAS 8.1分析统计数据, 采用*t*检验两两比较分析, 多组间采用One-way ANOVA方差分析法比较分析; 绘制各组组织的药物浓度-时

间柱形图, 比较脂质体在小鼠体内的靶向作用。计算相对摄取率(RE)、最大峰浓度之比(CE)和靶向效率(TE), 评价靶向性。

3 结果

3.1 脂质体的表征

由图2可知, 脂质体形状为均匀圆形, 粒径为150~200 nm。表1显示了TS-lip和Ala-TS-lip的包封率、粒径、电位、PDI和结合率。

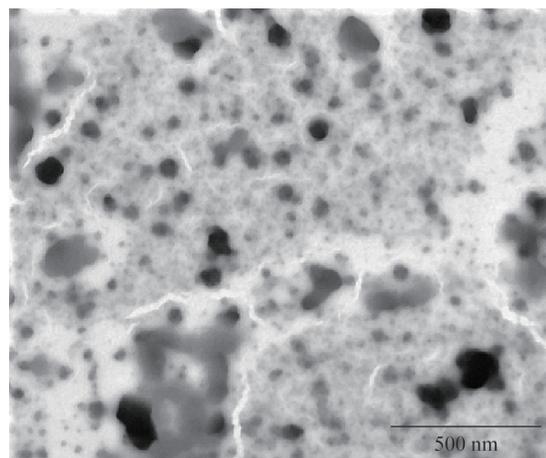


图2 Ala-TS-lip透射电镜图(×25 000)

3.2 UPLC检测结果

如图3所示, 主要峰成分被完全分离, 故可通过光谱图进行鉴别和分析。

3.3 器官中药物的标准曲线

根据相关研究^[4-6], 各器官中Sal B和TSN的标准曲线见表2、表3。

3.4 组织分布

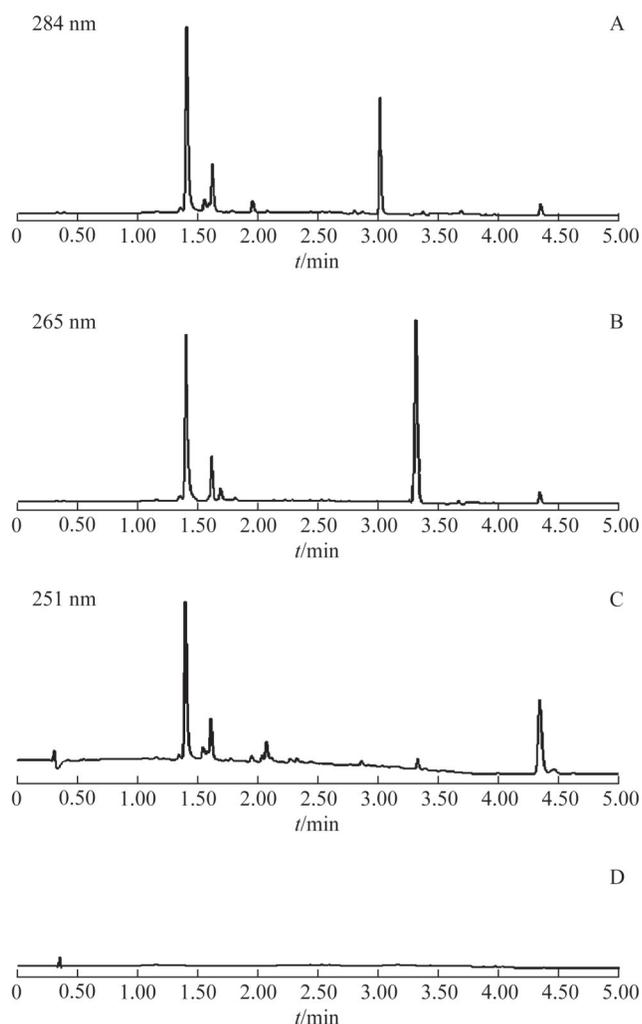
给药后, 不同时间点Sal B和TSN在2组小鼠器官中的分布情况见图4、图5。

如图4所示, 与TS-lip组相比, 给予Ala-TS-lip时, 肝脏中Sal B的浓度明显升高, 说明肝细胞靶向配体18-GA-Ala可以将包埋的亲水性药物Sal B带入肝脏。此外, 在2组小鼠的脾、肺中均检测到丰富的Sal B, 这可能和脂质体的被动靶向性相关。

表1 TS-lip和Ala-TS-lip的理化性质(̄x±s, n=5)

组别	包封率/%		粒径/nm	电位/mV	PDI	结合率/%
	TSN	Sal B				
TS-lip组	79.65±10.49	82.45±1.64	178.6±7.34	-27.7±0.95	0.405±0.03	—
Ala-TS-lip组	71.33±7.09	95.33±3.79	169.1±8.13	-30.6±1.31	0.129±0.03	93.67±8.33

注: —表示该项未检测。



注：A. Sal B；B. TSN；C. 18-GA-Ala；D. 空白对照。

图3 Sal B、TSN和18-GA-Ala的UPLC图

表2 小鼠组织中Sal B的标准曲线

组织	标准曲线	线性范围/mg·mL ⁻¹	r
心	Y=12.507 0X-0.014 1	0.002 5~0.200 0	0.994 8
肝	Y=12.544 0X+0.013 4	0.002 5~0.200 0	0.999 4
脾	Y=13.718 0X-0.014 4	0.002 5~0.200 0	0.999 9
肺	Y=26.472 0X-0.078 3	0.001 0~0.200 0	0.999 1
肾	Y=9.450 5X+0.013 9	0.002 5~0.200 0	0.999 1

表3 小鼠组织中TSN的标准曲线

组织	标准曲线	线性范围/mg·mL ⁻¹	r
心	Y=66.625 0X+0.083 0	0.000 25~0.050 00	0.999 2
肝	Y=70.438 0X+0.021 6	0.000 50~0.050 00	0.997 0
脾	Y=75.229 0X+0.014 5	0.000 25~0.050 00	0.997 2
肺	Y=71.148 0X+0.016 0	0.000 25~0.025 00	0.999 0
肾	Y=61.981 0X+0.017 0	0.000 25~0.050 00	0.999 8

从图5可以看出，Ala-TS-lip组与TS-lip组的TSN在肝脏中的积累差异有统计学意义，前者的

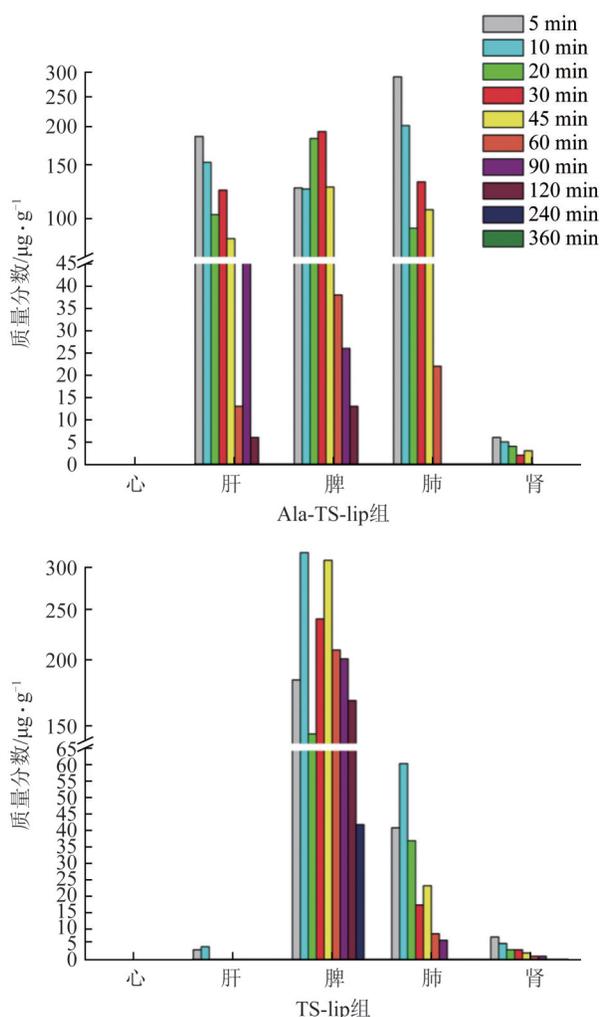


图4 静脉注射Ala-TS-lip和TS-lip后不同时间点Sal B在
小鼠器官中的分布

TSN浓度较高。在给药60 min后Ala-TS-lip组可检测到TSN，而TS-lip组给药30 min后检测不到TSN。结果表明，配体可以将亲脂性药物TSN靶向到肝脏，并能提高TSN的稳定性。

3.5 TS-lip和Ala-TS-lip对肝脏靶向性的评价

按公式(4)~公式(6)计算RE、CE和TE，可评价TS-lip和Ala-TS-lip对肝脏的靶向能力^[17]，结果见表4、表5。

$$RE = \frac{AUC_{Ala-TS-lip}}{AUC_{TS-lip}} \quad (4)$$

$$CE = \frac{(C_{max})_{Ala-TS-lip}}{(C_{max})_{TS-lip}} \quad (5)$$

$$TE = \frac{AUC_{肝}}{AUC_{其他脏器}} \quad (6)$$

式中C_{max}为最大峰浓度，AUC为药时曲线下面积。

由表4可知，比较2组小鼠肝组织中Sal B和TSN的RE，水溶性成分Sal B在Ala-TS-lip组和TS-lip组

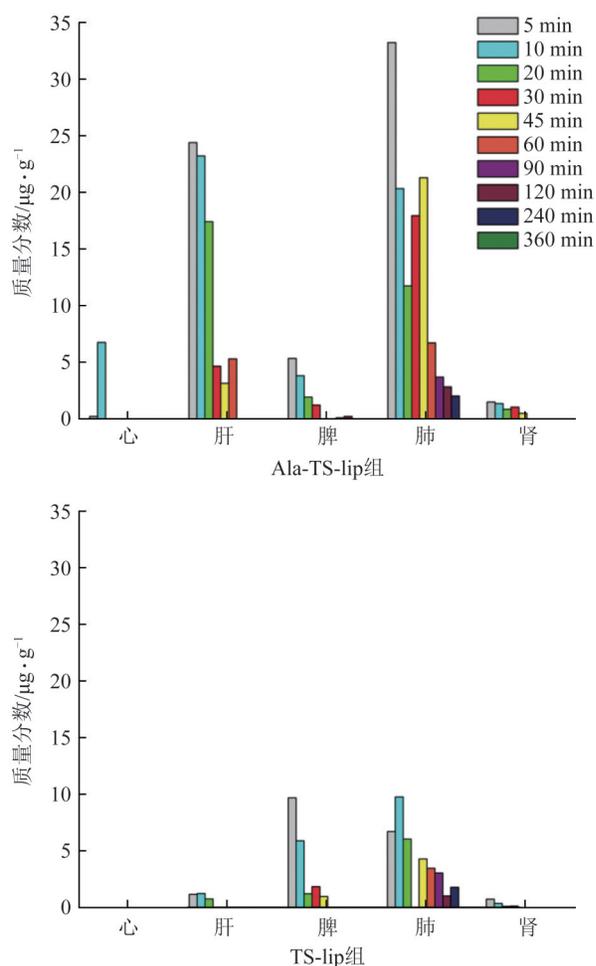


图5 静脉注射 Ala-TS-lip 和 TS-lip 后不同时间点 TSN 在小鼠器官中的分布

的肝脏中均无相对增加, 差异无统计学意义。而 Ala-TS-lip 组肝组织中的 TSN 是 TS-lip 组的 25.25 倍, 表明配体 18-GA-Ala 修饰后可增强 TSN 对肝的靶向, 实现对肝组织的靶向作用。Sal B 和 TSN 对肝靶向的差异推测可能是脂溶性 TSN 与磷脂双分子层的连接比水溶性 Sal B 更紧密, 从而实现肝组织的靶向能力。

表4 Ala-TS-lip 和 TS-lip 在肝脏中的 AUC 和 C_{max} 的比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	$AUC_{Ala-TS-lip}/mg \cdot h \cdot L^{-1}$	$AUC_{TS-lip}/mg \cdot h \cdot L^{-1}$	RE/倍	$(C_{max})_{Ala-TS-lip}/mg \cdot L^{-1}$	$(C_{max})_{GTS-lip}/mg \cdot L^{-1}$	CE/倍
Sal B	198.583±182.851	198.468±380.124	1.00	214.091±106.767**	5.353±2.210	39.99
TSN	11.540±1.698**	0.457±0.198	25.25	28.122±10.033**	1.684±0.466	16.70

注: 与 TS-lip 组比较, ** $P < 0.01$ 。

表5 Ala-TS-lip 在肝脏与其他组织的 TE 的比较 ($n=5$)

组别	$(TE_{肝}/TE_{肝})/倍$	$(TE_{肝}/TE_{心})/倍$	$(TE_{肝}/TE_{脾})/倍$	$(TE_{肝}/TE_{肺})/倍$	$(TE_{肝}/E_{肾})/倍$
Sal B	1.00	—	1.19	1.39	63.67
TSN	1.00	4.12	4.64	0.36	14.12

注: —表示该项暂未检测。

2 组小鼠肝组织中 Sal B 和 TSN 的 CE 的比较结果显示, Ala-TS-lip 组在肝组织中的 Sal B 和 TSN 含量分别为 TS-lip 组的 39.99、16.70 倍, Ala-TS-lip 组在肝组织中的 Sal B 和 TSN 多于 TS-lip 组, 说明配体 18-GA-Ala 修饰的脂质体可以提高肝组织中 Sal-B 和 TSN 的峰浓度。

由表 5 可知, Ala-TS-lip 组 TE 的结果显示, Ala-TS-lip 所含 Sal B 在肝组织中的 AUC 分别是脾、肺和肾组织的 1.19、1.39、63.67 倍, 而 TSN 在肝组织中的 AUC 分别是脾、肺和肾组织的 4.64、0.36、14.12 倍, 均表现出了较好的肝组织 TE。

综上, TSN-Sal B 复方脂质体经过甘草次酸衍生物配体 18-GA-Ala 的修饰后, Sal B 和 TSN 对肝组织的靶向增强, 配体 18-GA-Ala 表现出一定的肝靶向作用。

4 讨论

肝实质细胞表面存在大量的特异性甘草次酸结合位点, 故可以通过修饰脂质体上的介导分子来实现对特定组织的主动靶向作用。例如, 张其胜等^[18]将甘草次酸标记在经 6-甘露糖修饰的白蛋白上, 可选择性地靶向分布到 HSC 中; 吴超等^[19]发现甘草次酸修饰的脂质体在肝组织中的分布要高于药物溶液组。本研究也验证了经 18-GA-Ala 修饰的脂质体可以提高 Sal B 和 TSN 在肝脏中的峰浓度, 组织分布也表明, 修饰后的脂质体可以促进药物在肝脏中的分布。这说明甘草次酸衍生物也可成为靶向肝的良好配体, 结构修饰后满足实验的需要。此外, 甘草次酸不仅可实现肝细胞靶向性, 还可作为抑制胶原合成、减少肝纤维化的有效药物, 与其他抗肝纤维化药物产生协同作用^[20]。

此外, 肝实质细胞膜上还存在视黄醇蛋白、无

唾液酸糖蛋白等受体,非实质细胞存在甘露糖、低密度脂蛋白等受体。通过对脂质体进行一定的结构修饰,如连接甘草次酸及其衍生物等配体,可发挥配体-受体间的特异性结合作用,促进包载药物的脂质体主动靶向肝组织,提高生物利用度。这种利用配体-受体特异性结合的功能可为主动靶向其他组织治疗相关疾病的药物递送研究提供参考。

参考文献

- [1] 刘世恒,赵素贤,张玉果.肝纤维化发生机制及其中药逆转治疗的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(10):2373-2377.
- [2] 李颖,赵增成,林树乾,等.丹参主要化学成分及提取分离方法研究进展[J].中医药学报,2021,49(1):106-111.
- [3] 覃家硕,罗家玉,庞华全,等.丹参有效成分抑制肝纤维化的研究进展[J].广西中医药大学学报,2021,24(3):96-99.
- [4] 林珈好.丹参酮Ⅱ_A、丹酚酸B与甘草次酸复方脂质体构建及体内外评价研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [5] 管辉达,王秀丽,林珈好,等.甘草次酸衍生物受体靶向复方脂质体的制备及其体外释放研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(10):2190-2196.
- [6] 金粟,王秀丽,李耿.甘草次酸衍生物18-GA-Gly介导肝主动靶向脂质体的制备及体内相关研究[J].中国中药杂志,2017,42(21):4120-4126.
- [7] 王梦弟,平欲晖.肝靶向载体甘草次酸结构修饰及纳米制剂的研究进展[J].中南药学,2016,14(8):841-846.
- [8] 金辉,毛声俊,张昆,等.甘草次酸类衍生物的合成及其离体大鼠肝细胞摄取的研究[J].华西药学杂志,2010,25(6):652-654.
- [9] 李斌,江涛,万升标,等.甘草次酸的化学修饰和结构改造研究进展[J].精细化工,2006,23(7):643-648.
- [10] 常国欣,王婴,黄晓丹,等.基于甘草次酸与细胞穿膜肽修饰的去甲斑蝥素肝靶向脂质体的制备工艺研究[J].中药新药与临床药理,2020,31(7):855-861.
- [11] 张钰欣.甘草次酸衍生物修饰脂质体的制备及肝靶向性评价[D].唐山:华北理工大学,2020.
- [12] 魏田田,周洪伟,郭瑞光[J].甘草次酸及其衍生物在肝靶向载药系统中的应用[J].中医药信息,2016,33(6):109-112.
- [13] 贾莉,高岩,乔明曦,等.甘草次酸-长循环阿霉素脂质体的制备及其靶向性研究[J].沈阳药科大学学报,2022,39(5):521-528.
- [14] 韩德恩,辛玉凤,田萍,等.甘草次酸修饰大黄素纳米结构脂质载体制备及药动学和肝靶向评价[J].中国医院药学杂志,2022,42(2):136-141.
- [15] 林珈好,王秀丽,曹唯仪,等.甘草次酸-丹参酮Ⅱ_A复方脂质体包封率测定方法研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(10):701-704.
- [16] 林珈好,王秀丽,管辉达,等.丹参酮Ⅱ_A-甘草次酸复方脂质体中丹酚酸B的载入研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1608-1611.
- [17] 房嫣,彭倩雯.药物制剂靶向性评价方法的研究进展[J].中国药师,2013,16(8):1232-1234.
- [18] 张其胜,JOHN M L,张健,等.甘草次酸靶向肝星状细胞治疗肝纤维化的体内研究[J].中华肝脏病杂志,2005(9):664-667.
- [19] 吴超,郭伟英,张磊.甘草次酸衍生物修饰去甲斑蝥素脂质体的制备及其小鼠肝靶向性实验研究[J].中国药房,2009,20(28):2184-2186.
- [20] 尹昕茹.甘草次酸对急性肝损伤的保护作用及分子机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2014.

(收稿日期:2022-09-19 编辑:王笑辉)