DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210092

・短篇论著・

天冬酰胺酶超分子脂质纳米粒在大鼠体内的药代动力学与药效学研究

吴 艳¹,万胜利²,李 瑶³,秦 红¹,张景动^{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.西南医科大学附属医院药学部,泸州 646000
3.重庆市公共卫生医疗救治中心药学部,重庆 400036

[摘要] **1 6** 研究天冬酰胺酶磺丁基-*β*-环糊精超分子脂质纳米粒(ASLN)在大鼠体内的药代动力学行为, 并初步探讨其对小细胞肺癌细胞增殖的抑制作用。*方法* 采用逆相蒸发法制备 ASLN,考察其形态、粒径、zeta 电 位和包封率。12 只 SD 大鼠随机分为 2 组,每组 6 只,分别静脉注射 ASLN 和游离天冬酰胺酶(Aase)2 kU/kg 后, 于 48 h内的不同时间点取大鼠眼眶血测定血浆样品中 Aase 的活性,并绘制活性-时间曲线,采用 DAS 2.1.1 软件 计算药代动力学参数。采用 MTT 法检测 ASLN 对小细胞肺癌细胞 H446 的细胞毒性作用。结果 ASLN 呈球形或 类球形,其粒径为(321.27±1.42)nm,zeta 电位为(-9.31±0.42)mV,包封率为(66.46±1.57)%。ASLN 和 Aase 的 0~48 h活性-时间曲线 AUC 分别为(199.48±2.18)、(57.63±3.89)U•mL⁻¹•h,平均滞留时间分别 为(4.40±0.05)、(2.09±0.07)h,峰浓度分别为(35.49±1.11)、(27.58±1.28)U/mL。ASLN 相对 Aase 的 生物利用度为 325.96%。细胞毒性结果表明,ASLN 对 H446 细胞具有增殖抑制作用,抑制率与其浓度呈正相关。 **结论** ASLN 能改善Aase 的药代动力学行为,提高 Aase 的生物利用度,并抑制小细胞肺癌细胞的增殖。

[关键词] 天冬酰胺酶; 超分子脂质纳米粒; 药代动力学; 生物利用度; 小细胞肺癌

[引用本文] 吴艳,万胜利,李瑶,等.天冬酰胺酶超分子脂质纳米粒在大鼠体内的药代动力学与药效学研究[J]. 海军军医大学学报,2024,45(9):1190-1194.DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210092.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of asparaginase supramolecule lipidic nanoparticles in rats

WU Yan¹, WAN Shengli², LI Yao³, QIN Hong¹, ZHANG Jingqing^{1*}

1. Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

3. Department of Pharmacy, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China

Objective To investigate the pharmacokinetic characteristics of asparaginase-loaded sulfobutyl [Abstract] ether- β -cyclodextrin supramolecule lipidic nanoparticles (ASLN) in rats and its inhibitory effect on the proliferation of small cell lung cancer cells. Methods ASLN were prepared by a reverse phase evaporation method, and their physicochemical properties, including morphology, particle size, zeta potential, and drug entrapment efficiency, were characterized. Twelve male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 2 groups, with 6 rats in each group. After intravenous injection of ASLN and free asparaginase (Aase) 2 kU/kg, the activity of Aase in plasma samples was measured at different time points in 48 h, and the activity-time curve was drawn. The pharmacokinetic parameters were calculated by software DAS 2.1.1. The cytotoxicity of ASLN on H446 cells was explored by the MTT method. Results ASLN showed a spherical shape with a mean particle size of (321.27 ± 1.42) nm, zeta potential of (-9.31 ± 0.42) mV, and entrapment efficiency of (66.46 ± 1.57) %. Pharmacokinetic parameters of ASLN and Aase were as follows: the area under curve $(AUC_{(0.48 h)})$ (199.48 ±2.18) U • mL⁻¹ • h, (57.63 ± 3.89) U • mL⁻¹ • h; the mean residence time (MRT_(0.48 h)) (4.40 \pm 0.05) h, (2.09 \pm 0.07) h; and the peak concentration (C_{max}) (35.49±1.11) U/mL, (27.58±1.28) U/mL. The relative bioavailability of ASLN to Aase was 325.96%. The cytotoxicity results indicated that ASLN had a proliferation inhibitory effect on H446 cells, and there was a positive correlation between the inhibition rate and the dose. Conclusion ASLN can improve the pharmacokinetics of Aase, enhance the bioavailability of Aase, and inhibit the proliferation of small cell lung cancer cells.

[作者简介] 吴 艳,硕士生. E-mail: 531747820@qq.com

[[]收稿日期] 2021-01-28 [接受日期] 2022-03-07

[[]基金项目] 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2017shmsA130028). Supported by Special Project of Scientific and Technological Innovation for Social Undertakings and People's Livelihood Security in Chongqing (cstc2017shmsA130028).

^{*}通信作者(Corresponding author). Tel: 023-68485161, E-mail: 13308300303@cqmu.edu.cn

[Key words] asparaginase; supramolecule lipidic nanoparticles; pharmacokinetics; bioavailability; small cell lung cancer
 [Citation] WU Y, WAN S, LI Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of asparaginase supramolecule
 lipidic nanoparticles in rats[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1190-1194. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210092.

天冬酰胺酶(asparaginase, Aase)是一种用 于治疗急性淋巴细胞白血病和其他血液系统恶性 肿瘤的治疗性酶,可消耗血液中的天冬酰胺。天冬 酰胺是一种生长必需氨基酸,肿瘤细胞不能合成天 冬酰胺,这使天冬酰胺剥夺疗法(肿瘤因缺乏天 冬酰胺而生长受到抑制)成为治疗肿瘤的有效策 略^[1]。此外,研究也已证明Aase 是其他明显依赖 细胞外天冬酰胺生长的肿瘤细胞的有效抑制剂,例 如自然杀伤/T细胞淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌和小 细胞肺癌^[2]。同时, Aase 对肿瘤细胞具有选择性, 这可能会减少对正常细胞的损伤。然而,作为一种 蛋白多肽类药物, Aase 存在半衰期短、稳定性差、 生物利用度低等固有缺陷,这极大地限制了Aase 的临床应用。因此开发新的稳定、安全、高效的纳 米递送系统具有重要意义^[3]。

研究发现,经过聚乙二醇化聚磷腈纳米复合物 包封的 Aase 稳定性提高^[4];聚乳酸-羟基乙酸纳 米粒包封的 Aase 活性提高^[5],半衰期延长,免疫 原性降低;麦芽糖功能化的核/壳型Fe₃O₄@Au纳 米粒包封的 Aase 具有更好的稳定性^[6]。目前关于 Aase 仿生脂质纳米递送系统的相关报道较少。环 糊精脂质纳米粒是一类新型仿牛纳米药物递送系 统^[7],但环糊精的差异会影响最终抗癌效果^[2,8]。 已有文献报道, Aase 被羟丙基环糊精包合后再制 备成脂质纳米粒可以增加药物包封率,并提高其 稳定性和生物利用度^[9]。磺丁基-β-环糊精是一种 具有磺丁基醚基团的聚阴离子β-环糊精衍生物, 能通过非共价可逆相互作用与药物形成超分子复 合物, 增强纳米载体稳定性^[10]。脂质纳米粒是一 种具有模拟细胞膜特性、良好生物相容性的纳米 载体^[11],可消除生物降解等问题,已被用来递送 过氧化氢酶^[12]。依据上述思路,本研究制备了新 型天冬酰胺酶磺丁基-β-环糊精超分子脂质纳米粒 (asparaginase-loaded sulfobutyl ether- β -cyclodextrin supramolecule lipidic nanoparticle, ASLN), 初步 考察了 ASLN 的体内药代动力学行为及其对小细 胞肺癌细胞株H446细胞增殖的抑制作用,为进 一步研究 ASLN 对小细胞肺癌的治疗效果奠定 基础。

1 材料和方法

 材料和试剂 Aase(以色列 Prospec 公司), 磺丁基-β-环糊精(南京都莱生物技术有限公司), 卵磷脂(德国 Lipoid 公司),胆固醇(美国 Sigma 公司),FBS(重庆赛米克生物科技有限公司), RPMI 1640 培养基(美国 Gibco 公司),100×青 霉素-链霉素溶液(上海碧云天生物技术有限公 司),其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器 EYELA N-1300 旋转蒸发仪(上海爱 朗仪器有限公司), JEM-1400 Plus 型透射电子显 微镜(日本电子株式会社), Zetasizer Nano ZS 型 纳米粒度电位仪(英国 Malvern 公司), Varioskan LUX 型多功能微孔板读数仪(中国赛默飞世尔科 技有限公司)。

1.3 实验对象 H446 细胞购于美国模式培养物集 存库,用 RPMI 1640 完全培养基(含 10% FBS 和 1%青霉素 -链霉素溶液)在 37 ℃、5 % CO₂ 条件 下培养。体重为(200±20)g、1~2 个月龄的雄 性 SD 大鼠由重庆医科大学实验动物中心[动物生 产许可证号: SCXK(渝)2018-0003]提供。

1.4 ASLN 的制备 采用逆相蒸发法,将适量卵磷 脂、胆固醇(摩尔比1:3)于二氯甲烷中溶解,

37 ℃避光减压旋转蒸发至形成均匀薄膜。取适量 乙醚溶解该薄膜后,加入含 Aase 的磺丁基 -β-环糊 精溶液超声处理至形成均匀分散体系,再次减压旋 转蒸发得到均匀的乳白色混悬液,即为 ASLN。

1.5 酶活性的测定 Aase活性单位定义为在
 37 ℃、pH 7.3 的特定条件下, 1 min 能转化 1 μmol 底物天冬酰胺的 Aase 量。采用奈斯勒试剂显色法^[13]测定 Aase 的活性。

1.6 形态、粒径与 zeta 电位的测定 取适量 ASLN 用双蒸水稀释至适当浓度后滴于铜网,采用 1%磷 钨酸染色,于透射电子显微镜下观察其形态。类似 地,取适量 ASLN 用双蒸水稀释至适当浓度后使用 Zetasizer Nano ZS 型纳米粒度电位仪测定其粒径分 布与 zeta 电位。 1.7 包封率的测定 通过葡聚糖凝胶柱法测定 ASLN 的包封率^[8]。取ASLN 溶液加入葡聚糖凝胶 G-200柱,用流速为1.0 mL/min 的Tris-HCl缓冲液(pH 7.3)洗脱分离ASLN与Aase。分离的ASLN 溶液加 乙醚破乳后离心,其上清液加入考马斯亮蓝G-250 溶液显色,测定595 nm 波长处的光密度值,计算过 柱后的ASLN包封Aase的含量(M_1)。另取相同体 积未过柱的ASLN溶液同法测定ASLN中Aase的含 量(M_0)。包封率(%)= $M_1/M_0 \times 100\%$ 。

1.8 药代动力学研究 将 12 只雄性 SD 大鼠随 机分为 2 组,每组 6 只,分别经尾静脉注射给予 ASLN 和 Aase,剂量均为 2.0 kU/kg。分别于给药后 5 min、10 min、15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、 2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、48 h 时从眼眶下静脉丛取血 0.3~0.5 mL,置于肝素化 离心管中离心取上清液,测定 ASLN 和 Aase 活性。 根据 Aase 活性测定结果,利用 DAS 2.1.1 软件计算 ASLN 与游离 Aase 的药代动力学参数。

1.9 生物等效性分析 对ASLN和游离Aase的主要药代动力学参数活性-时间曲线AUC、峰浓度 (C_{max}) 进行方差分析并计算90% CI,达峰时间 (T_{max}) 采用 Wilcoxon 秩和检验,分析游离Aase 与ASLN 是否具有生物等效性。

1.10 细胞毒性实验 通过MTT实验分析评估 Aase和ASLN对小细胞肺癌细胞H446的细胞毒 性。将H446细胞接种到96孔板孵育24h。给予 ASLN或Aase处理24h后,添加MTT溶液37℃ 孵育4h。弃去上清液,添加DMSO在摇床上低速 振荡以充分溶解结晶物。用酶标仪测定490 nm 波 长处的光密度值,并计算H446细胞的相对细胞 活力。

1.11 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行数据 分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检 验或 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较。检验水准 (α)为 0.05。

2 结 果

2.1 ASLN 形态、粒径、zeta 电位与包封率 制备 得到的 ASLN 呈球形或类球形,粒径分布和 zeta 电 位如图 1 所示,其粒径为(321.27±1.42) nm, zeta 电 位 为(-9.31±0.42) mV。包封 率 为(66.46± 1.57)%。



2.2 药代动力学评价

2.2.1 药代动力学参数 大鼠尾静脉注射游离 Aase和ASLN后,其血浆Aase活性随时间变化曲线如图2所示,ASLN组的活性-时间曲线AUC 大于Aase组;静脉注射给药后,Aase组活性下降较ASLN组快,8h后其活性几乎为0,而ASLN组活性消失较慢,24h后其活性逐渐消失。结果表明,ASLN可延长Aase在大鼠体内的作用时间。



图 2 游离天冬酰胺酶与天冬酰胺酶磺丁基 -β-环糊精 超分子脂质纳米粒的活性 - 时间曲线

$n=6, \bar{x}\pm s.$

通过DAS 2.1.1 软件计算发现Aase体内代谢过 程更符合非房室模型。由ASLN和游离Aase的药 代动力学参数(表1)可知,ASLN的0~48h活 性-时间曲线AUC是游离Aase的3.46倍,表明血 液循环中ASLN的保留量增加;ASLN的0~48h 平均滞留时间和峰浓度分别为游离Aase的2.11 倍和1.29倍,同时游离Aase的血浆清除速率是 ASLN的3.51倍,说明ASLN在血液循环中清除 较慢。ASLN的相对生物利用度约为游离Aase的 325.96%。以上结果表明ASLN可延长Aase在大 鼠体内的作用时间,提高Aase的生物利用度。

		$n=6, x\pm s$
参数	游离天冬酰胺酶	天冬酰胺酶磺丁基-β-环糊精超分子脂质纳米粒
0~48 h活性-时间曲线AUC/(U•mL ⁻¹ •h)	57.63 ± 3.89	199.48±2.18
0~∞活性-时间曲线AUC/(U•mL ⁻¹ •h)	86.09 ± 16.29	280.63 ± 5.10
0~48h平均滞留时间/h	2.09 ± 0.07	4.40 ± 0.05
0~∞平均滞留时间/h	5.17 ± 2.11	9.58 ± 0.60
达峰时间/h	0.08 ± 0.00	1.00 ± 0.00
峰浓度/(U•mL ⁻¹)	27.58 ± 1.28	35.49±1.11
血浆清除速率/(mL•h ⁻¹ •kg ⁻¹)	24.50 ± 4.69	6.99 ± 0.19

表1 游离天冬酰胺酶和天冬酰胺酶磺丁基 -β-环糊精超分子脂质纳米粒的主要药代动力学参数

AUC:曲线下面积.

2.2.2 生物等效性 ASLN的 0~48 h活性-时间 曲线 AUC 经对数转换后的 90 % *CI*为 131.4%~ 133.0%,超出规定范围(80%~125%),不在生 物等效性标准区间范围内;另外,对 ASLN 和游离 Aase 的达峰时间进行 Wilcoxon 秩和检验,结果表 明差异有统计学意义(*P*<0.05),参考生物等效性 判定标准,ASLN 与游离 Aase 生物不等效,ASLN 的效果优于游离 Aase。

2.3 细胞毒性评价 MTT 实验结果(图3)显示, 随着 Aase浓度提高各组细胞存活率逐渐降低,表 明 Aase和 ASLN 可以抑制 H446 细胞增殖,其抑制 率分别与 Aase和 ASLN 的浓度呈正相关。与游离 Aase相比, ASLN 处理 H446 细胞后细胞存活率降 低(*P*<0.05),表现出更强的杀伤能力和细胞毒性。



图 3 游离天冬酰胺酶和天冬酰胺酶磺丁基 -β- 环糊精 超分子脂质纳米粒对 H446 细胞的毒性作用

*P < 0.05与相同浓度游离天冬酰胺酶比较. $n = 3, \bar{x} \pm s$.

3 讨 论

Aase 是天冬酰胺的专一水解酶,可通过降低血 浆天冬酰胺水平使肿瘤微环境营养缺乏,诱发肿瘤 细胞自噬,最终导致癌细胞死亡。天冬酰胺营养剥 夺疗法可用于治疗多种天冬酰胺营养缺乏性肿瘤。目前已经有较多 Aase 纳米递送系统的相关研究, 但在实际临床应用过程中其包封能力、稳定性、药 代动力学、生物分布、治疗获益和安全性等问题均 应充分考虑,还有大量的工作尚待进行。

本研究通过逆相蒸发法制备 ASLN,其包封率 (66.46%) 高于 Aase 自组装纳米囊(55.75%)^[14], 表明 ASLN 可以提高 Aase 的包封率。在大鼠体内 药代动力学研究中,尾静脉注射 ASLN 1 h 后血浆 中Aase的活性最高,这与载天冬酰胺酶羟丙基-β-环糊精脂质体静脉注射1h后出现最大活性^[9]相 似,说明磺丁基-β-环糊精与羟丙基-β-环糊精发挥 的作用相似。ASLN 的相对生物利用度约为 Aase 的 3.26 倍, 而 Wan 等^[13]制备的 Aase 自组装纳米囊相 对生物利用度约为 Aase 的 2.99 倍, 表明将 Aase 包 载在磺丁基-β-环糊精脂质纳米粒中可提高其生物 利用度。本研究发现各浓度 ASLN 对 H446 细胞均 具有增殖抑制作用, 其抑制效果与 Gu 等^[2]制备的 Aase 仿生膜结构纳米微囊相当。ASLN 提高 Aase 生物利用度和增强对H446细胞增殖抑制作用的可 能原因如下: (1) Aase 与磺丁基 - β - 环糊精通过 非共价可逆相互作用自组装形成 Aase-环糊精超分 子两亲物,避免了 Aase 分子聚集,同时维持了 Aase 的有效构象,从而提高稳定性^[15];(2)ASLN 作为一种模拟细胞膜的纳米载体,能够将 Aase-环 糊精超分子两亲物固定限制在内部区域,小分子天 冬酰胺和催化产物天冬氨酸很容易通过,这种微 型生物反应器使 Aase 与底物天冬酰胺接触机会增 大,从而提高了酶活性^[16];(3)由于 Aase 被磺 丁基-β-环糊精脂质纳米粒封装,与生理环境中多 种代谢酶隔离,从而保持了优异的催化活性^[8]; (4) 环糊精脂质纳米粒中Aase 的递送依赖于增 强的渗透性和保留效应, 使 Aase 在靶部位有效积 累^[17],从而提高了肿瘤治疗效果。

综上所述,由于超分子复合物和脂质纳米粒 对 Aase 的双重保护作用,ASLN 中 Aase 的酶活性 明显增强, 生物利用度明显提高, 并在肿瘤细胞中 有效富集, 提高了对小细胞肺癌细胞的增殖抑制效 果, 这为进一步研究 ASLN 对小细胞肺癌的治疗效 果提供了理论基础。

[参考文献]

- [1] 时清华,秦斌,游松.酶作为治疗性药物的研究进展[J]. 微生物学通报,2020,47(7):2193-2206. DOI: 10.13344/j.microbiol.china.200238.
- [2] GU J, HUANG Y, YAN Z, et al. Biomimetic membranestructured nanovesicles carrying a supramolecular enzyme to cure lung cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(28): 31112-31123. DOI: 10.1021/ acsami.0c06207.
- [3] 陈冉,王婷婷,李开铃,等.免疫调节抗病毒中药的特性与应用[J].中草药,2020,51(6):1412-1426. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.006.
- [4] ANDRIANOV A K, MARIN A, MARTINEZ A P, et al. Hydrolytically degradable PEGylated polyelectrolyte nano complexes for protein delivery[J]. Biomacromolecules, 2018, 19(8): 3467-3478. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b00785.
- BRITO A E M, PESSOA A, CONVERTI A, et al. Poly (lactic-co-glycolic acid) nanospheres allow for high L-asparaginase encapsulation yield and activity[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 98: 524-534. DOI: 10.1016/j.msec.2019.01.003.
- [6] TARHAN T, ULU A, SARIÇAM M, et al. Maltose functionalized magnetic core/shell Fe₃O₄@Au nanoparticles for an efficient L-asparaginase immobilization[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 142: 443-451. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.116.
- [7] 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学研究[J].中国药理 学通报,2019,35(9):1284-1289. DOI: 10.3969/ j.issn.1001-1978.2019.09.019.
- [8] HUANG Y, GU J, YAN Z, et al. Cytomembraneminicking nanocarriers with a scaffold consisting of a CD44-targeted endogenous component for effective asparaginase supramolecule delivery[J]. Nanoscale, 2020, 12(22): 12083-12097. DOI: 10.1039/d0nr02588g.
- [9] 万胜利,何丹,晏子俊,等.载天冬酰胺酶羟丙基-β 环糊精脂质体的理化特性和药代动力学[J].第二军
 医大学学报,2019,40(6):700-703. DOI: 10.16781/
 j.0258-879x.2019.06.0700.

WAN S L, HE D, YAN Z J, et al. Physicochemical

properties and pharmacokinetics of hydroxypropyl-βcyclodextrin liposomes containing *L*-asparaginase[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(6): 700-703. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.06.0700.

- ZHANG X, MA X, WANG K, et al. Recent advances in cyclodextrin-based light-responsive supramolecular systems[J]. Macromol Rapid Commun, 2018, 39(11): e1800142. DOI: 10.1002/marc.201800142.
- [11] 李嫄,赵静,余忠姝,等.壳聚糖包覆姜黄素脂 质体体外释放和药代动力学研究[J].中国药 理学通报,2018,34(6):810-814. DOI: 10.3969/ j.issn.1001-1978.2018.06.014.
- [12] SHI C, LI M, ZHANG Z, et al. Catalase-based liposomal for reversing immunosuppressive tumor microenvironment and enhanced cancer chemophotodynamic therapy[J]. Biomaterials, 2020, 233: 119755. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119755.
- [13] WAN S, HE D, YUAN Y, et al. Chitosan-modified lipid nanovesicles for efficient systemic delivery of *L*-asparaginase[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 143: 278-284. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.046.
- [14] 谢江川,胡雪原,晏子俊,等.载天冬酰胺酶自组装 纳米囊的药动学及生物等效性[J].第二军医大学 学报,2016,37(6):690-693. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.06.0690.
 XIE J C, HU X Y, YAN Z J, et al. Pharmacokinetics

and bioequivalence of self-assembly nanocapsules loaded with asparaginase[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(6): 690-693. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.06.0690.

- [15] FAROOQ M A, HUANG X, JABEEN A, et al. Enhanced cellular uptake and cytotoxicity of vorinostat through encapsulation in TPGS-modified liposomes[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 199: 111523. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111523.
- [16] 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[J]. Nanoscale, 2020, 12(28): 15222-15235. DOI: 10.1039/D0NR02651D.
- [17] PAN T, ZHOU Q, MIAO K, et al. Suppressing Sart1 to modulate macrophage polarization by siRNAloaded liposomes: a promising therapeutic strategy for pulmonary fibrosis[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1192-1206. DOI: 10.7150/thno.48152.

[本文编辑] 尹 茶