

凝集素化昔萘酸沙美特罗纳米粒-微粒的药效和药动力学研究

李 慧^{1,2}, 董文凤^{1,2}, 杜 丽², 董新威³, 谢敏强³, 李凤前^{2*}

1. 江苏大学药学院药剂学教研室, 镇江 212013

2. 上海市第八人民医院药剂科, 上海 200235

3. 浙江大学医学院国家食品药品监督管理局浙江呼吸药物研究实验室, 杭州 310058

[摘要] **目的** 研究小鼠体内干粉吸入麦胚凝集素(WGA)化修饰的昔萘酸沙美特罗(SalX)纳米粒-微粒(NiMS)的药效学及药动力学。**方法** 通过皮下和腹腔注射卵清蛋白(OVA)建立小鼠哮喘病理模型,经气道干粉吸入给予 WGA-SalX-NiMS 粉末,采用对照实验法,检测给药后的肺组织及气道炎症情况,并对药物在小鼠血浆和肺组织中的药代动力学行为进行研究。数据用 Sigma State 统计软件包处理。**结果** 与模型组相比,SalX-NiMS 组和 WGA-SalX-NiMS 组小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞总数、嗜酸粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞数目呈下降趋势。WGA-SalX-NiMS 组小鼠 BALF 中淋巴细胞及巨噬细胞数与 SalX-NiMS 组相比减少($P < 0.05$)。在小鼠血浆中,SalX-NiMS 组的 t_{max} 为 1.500 h, C_{max} 为 57.366 mg/L, $t_{1/2\beta}$ 为 69.315 h, $AUC_{0-\infty}$ 为 2 427.205 $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, $MRT_{0-\infty}$ 为 55.294 h; WGA-SalX-NiMS 组的 t_{max} 为 1.000 h, C_{max} 为 62.581 mg/L, $t_{1/2\beta}$ 为 69.315 h, $AUC_{0-\infty}$ 为 4 071.838 $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, $MRT_{0-\infty}$ 为 75.094 h。在小鼠肺组织中,SalX-NiMS 组的 t_{max} 为 0.083 h, C_{max} 为 0.497 $\mu g/mg$, $t_{1/2\beta}$ 为 11.231 h, $AUC_{0-\infty}$ 为 3.936 $\mu g \cdot mg^{-1} \cdot h$, $MRT_{0-\infty}$ 为 13.854 h; WGA-SalX-NiMS 组的 t_{max} 为 0.083 h, C_{max} 为 0.796 $\mu g/mg$, $t_{1/2\beta}$ 为 27.294 h, $AUC_{0-\infty}$ 为 5.578 $\mu g \cdot mg^{-1} \cdot h$, $MRT_{0-\infty}$ 为 26.330 h。WGA-SalX-NiMS 组的血浆及肺组织药物浓度均高于 SalX-NiMS 组($P < 0.05$)。**结论** WGA 修饰后的 SalX-NiMS 在小鼠体内易于释药,血浆和肺组织中药物浓度较高,有利于哮喘发作时炎症的控制与改善。

[关键词] 昔萘酸沙美特罗; 纳米粒-微粒系统; 麦胚凝集素; 药物效应动力学; 药代动力学**[中图分类号]** R 943.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2013)11-1220-05**Nanoparticles-in-microparticles loaded with lectin-anchored salmeterol xinafoate: a pharmacodynamics and pharmacokinetics study**LI Hui^{1,2}, DONG Wen-feng^{1,2}, DU Li², DONG Xin-wei³, XIE Min-qiang³, LI Feng-qian^{2*}

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China

3. Zhejiang Respiratory Drug Research Laboratory of State Food and Drug Administration, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, Zhejiang, China

[Abstract] **Objective** To study the pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled dry powder of nanoparticles-in-microparticles system (NiMS) loaded with wheat germ agglutinin (WGA)-anchored salmeterol xinafoate (SalX) in mice. **Methods** The asthma model was established by subcutaneous and intraperitoneal injection of ovalbumin (OVA) in mice. WGA-SalX-NiMS powder was delivered to mice through airway dry powder inhalation. Reference method was applied in this study. The lung tissue and airway inflammation were examined, and the pharmacokinetics of SalX in the plasma and lung tissue of mice were studied after the administration of WGA-SalX-NiMS. The concentration-time data was analyzed using Sigma State statistical package. **Results** Compared with the model group, the counts of white cells, eosinophils, lymphocytes and macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of mice in SalX-NiMS group and WGA-SalX-NiMS group showed a descending trend. The BALF counts of lymphocytes and macrophages in WGA-SalX-NiMS group were significantly less than those in SalX-NiMS group ($P < 0.05$). The plasma pharmacokinetics parameters of mice were as follows: t_{max} 1.500 h, C_{max} 57.366 mg/L, $t_{1/2\beta}$ 69.315 h, $AUC_{0-\infty}$ 2 427.205 $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, $MRT_{0-\infty}$ 55.294 h for SalX-NiMS; t_{max} 1.000 h, C_{max} 62.581

[收稿日期] 2013-05-07**[接受日期]** 2013-06-24**[基金项目]** 国家自然科学基金(30973661, 81172989). Supported by National Natural Science Foundation of China (30973661, 81172989).**[作者简介]** 李 慧, 硕士. E-mail: Jinyu505999@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-34284588-1025, E-mail: fqlijr@gmail.com

mg/L, $t_{1/2\beta}$ 69.315 h, $AUC_{0-\infty}$ 4 071.838 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, $MRT_{0-\infty}$ 75.094 h for WGA-SalX-NiMS. The pharmacokinetics parameters of lung tissue of mice were as follows: t_{\max} 0.083 h, C_{\max} 0.497 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $t_{1/2\beta}$ 11.231 h, $AUC_{0-\infty}$ 3.936 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}$, $MRT_{0-\infty}$ 13.854 h for SalX-NiMS; t_{\max} 0.083 h, C_{\max} 0.796 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $t_{1/2\beta}$ 27.294 h, $AUC_{0-\infty}$ 5.578 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}$, $MRT_{0-\infty}$ 26.330 h for WGA-SalX-NiMS. The drug concentrations of WGA-SalX-NiMS in both plasma and lung tissue were significantly higher than those of SalX-NiMS ($P < 0.05$). **Conclusion** The drug release rate of SalX-NiMS is promoted and the drug concentrations in the plasma and lung tissue are increased after the modification with WGA, which contributes to the control and improvement of the airway inflammation during asthmatic attack.

[Key words] salmeterol xinafoate; nanoparticles-in-microparticles system; wheat germ agglutinin; pharmacodynamics; pharmacokinetics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(11):1220-1224]

昔萘酸沙美特罗(salmeterol xinafoate, SalX)是一种长效、选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂,主要用于治疗长期哮喘(包括夜间哮喘和运动诱发哮喘)、慢性支气管炎和慢性阻塞性肺病等^[1-3],多以吸入方式给药。本课题组在纳米粒-微粒系统(nanoparticles-in-microparticles system, NiMS)研究^[4-6]基础上,以壳聚糖(CS)为载体材料,通过麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)修饰制成WGA-SalX-NiMS给药系统^[7-8],验证了体外糖触发释药和人工肺沉降效果^[9]。本研究以卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏后的小鼠为模型动物,经干粉吸入给予WGA-SalX-NiMS粉末,观察药物对小鼠肺组织及气道炎症的作用,并对药物在小鼠血浆和肺组织中的药代动力学行为进行研究。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 Agilent 1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);S10-3型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司);DK-8D型电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司);B-290型小型喷雾干燥器(瑞士BUCHI);THZ-Q型台式冷冻恒温振荡器(太仓市华美生化仪器厂);HR-120型电子天平(日本A&D公司);F6/10型匀浆机(德国FLUKO公司);Sorvall Fresco高速冷冻离心机(美国Thermo Fisher公司)。SalX标准品(纯度为99.9%,美国Sigma-Aldrich公司);CS(脱乙酰度90%,平均相对分子质量40 000~80 000,上海蓝季科技发展有限公司);多聚磷酸钠(TPP)、冰醋酸、无水乙醇、25%戊二醛(国药集团化学试剂有限公司);OVA(美国Sigma-Aldrich公司);阿托伐他汀钙标准品(纯度为99.9%,英国LGC公司);甲醇、乙腈(色谱纯,德国CNW Technologies GmbH公司)。

1.2 动物 ICR小鼠,雌性,7~8周龄,体质量

(20±2)g,购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。动物合格证号:0091823,许可证号码:SCXK(沪)2008-0016号。动物饲养环境条件:室温20~23℃,光照12h暗、12h明,动物自由饮水进食。

1.3 色谱条件 Hypersil ODS₂柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水溶液(体积比80:20,磷酸调pH=3.0);流速:1.0 mL/min;柱温:25℃;波长:225 nm;进样量:20 μL 。

1.4 NiMS的制备 40℃水浴加热的条件下将适量SalX溶于无水乙醇中制得SalX溶液。在持续磁力搅拌(900转/分)条件下将SalX溶液缓慢滴加入0.5%(质量体积分数)CS溶液中,CS:SalX=6:1(质量分数),完毕后继续滴加0.5%(质量体积分数)TPP溶液,CS:TPP=3:1(质量分数),即得SalX-NiMS溶液。参考课题组前期相关工作^[7,9]对载药纳米粒进行WGA化修饰,最后将WGA修饰后的载药纳米粒溶液通过喷雾干燥一步制得WGA-SalX-NiMS。

1.5 动物致敏 致敏组用新鲜配制的2 mg/mL OVA作皮下注射(ih)和腹腔注射(ip),空白对照组仅用10%的氢氧化铝凝胶。每只小鼠注射部位及OVA的用量如下:两后爪各25 μL (ih);两侧腹股沟各25 μL (ih);背部两处各50 μL (ih);颈部100 μL (ih);腹腔200 μL (ip)。14 d后再用200 μL 腹腔注射以加强致敏。第21天开始每天气道喷入给药,给药后30 min,用10 mg/mL的OVA攻击30 min,连续7 d。

1.6 药效学研究 将药物装入圆锥形小管中,粗头连接注射器,细头用于探入小鼠口腔中给药。小鼠乙醚麻醉,仰卧位,拉出舌头,可见一张一合的小鼠气道。将装有药物的圆锥形小管探入小鼠气道,推动注射器将0.3 mL空气和药物一起递送到动物体内。

动物分5组,每组10只。空白组:不致敏,不给药;模型组:致敏,气道喷入空气;空白辅料组:致敏,气道喷入空白辅料2 mg/只;SalX-NiMS组和WGA-SalX-NiMS组:致敏,气道喷入药物粉末2 mg/只。给药结束后处死小鼠,结扎左肺下叶,行肺泡灌洗(每次0.5 mL×3次)。肺泡灌洗液(BALF)离心去上清,沉淀用于涂片,瑞氏-吉姆萨染色,做细胞分类计数。取小鼠右肺下叶肺组织浸泡于4%甲醛中,7 d后取材,石蜡包埋,切5 μm薄片,铺于玻片,H-E染色,观察血管周和气道周的嗜酸粒细胞浸润情况。

1.7 药动学研究 给药装置同药效学给药。小鼠乙醚麻醉,仰卧位,切开颈部皮肤,分离气道,将装有药物的圆锥形小管插入小鼠气道,推动注射器。将0.3 mL空气和药物一起递送到动物体内,随后缝合气道以及颈部皮肤。

动物分为SalX-NiMS和WGA-SalX-NiMS两组,每组80只。小鼠体质量均为30 g左右,每只小鼠气道喷入4 mg SalX-NiMS或者WGA-SalX-NiMS。SalX-NiMS和WGA-SalX-NiMS的SalX载药量均约为7.6%。小鼠给药剂量=4 mg×7.6%/0.03 kg≈10 mg/kg。

分别于小鼠气道喷入药物后5 min、10 min、20 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h和24 h时眼球取血,肝素抗凝,离心分离血浆,同时取小鼠肺组织一同保存于-80℃冰箱待测。按1.3项下色谱条件检测药物浓度。

1.8 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Sigma State统计软件包进行方差分析,两两比较采用Student-Newman-Keuls(SNK)检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 NiMS对致敏小鼠气道炎症及肺组织的影响 制得的NiMS外观较为圆整规则,粒度分布主要集中在2~8 μm范围内,SalX-NiMS和WGA-SalX-NiMS两种处方的封装率均在70%以上,载药量在8%左右^[9]。

如图1所示,OVA致敏小鼠经7 d抗原攻击后,模型组小鼠支气管BALF中白细胞总数、嗜酸粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞数目均较空白对照组(无抗原攻击)增加($P<0.01$)。空白辅料气道喷入连续给药7 d后,小鼠BALF中白细胞总数、嗜酸粒细胞、

淋巴细胞和巨噬细胞数与模型组一致,差异无统计学意义。小鼠气道连续喷入SalX-NiMS粉末7 d,与模型组相比白细胞总数、淋巴细胞及巨噬细胞数目有下降的趋势,但差异无统计学意义,仅嗜酸粒细胞数降低($P<0.05$);小鼠气道连续喷入WGA-SalX-NiMS粉末7 d,与模型组相比白细胞总数、嗜酸粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞数有下降的趋势,但差异无统计学意义。WGA-SalX-NiMS组小鼠BALF中淋巴细胞及巨噬细胞数与SalX-NiMS组相比减少($P<0.05$)。

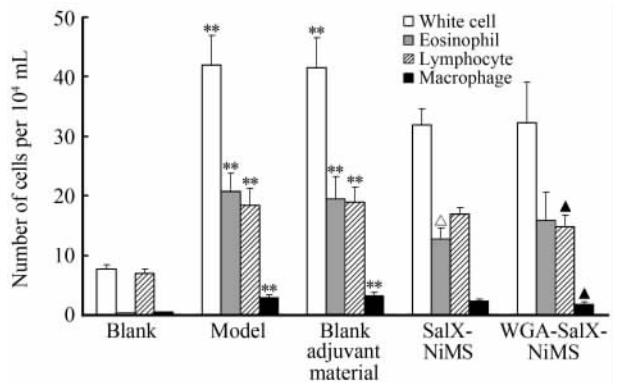


图1 NiMS干粉吸入剂对致敏小鼠气道炎症的影响

Fig 1 Effects of NiMS dry powder inhalation on airway inflammation of mice

SalX: Salmeterol xinafoate; NiMS: Nanoparticles-in-microparticles system;WGA: Wheat germ agglutinin. ** $P<0.05$ vs blank group; Δ $P<0.05$ vs model group; \blacktriangle $P<0.05$ vs SalX-NiMS group; $n=9, \bar{x} \pm s$

小鼠肺组织病理学检查发现(图2),模型组小鼠气道和血管周围炎症细胞浸润,特别是嗜酸粒细胞浸润增加。SalX-NiMS组和WGA-SalX-NiMS组小鼠肺组织中也有嗜酸粒细胞浸润。

2.2 小鼠血浆药物浓度测定结果 小鼠血浆药-时曲线见图3A,主要药代动力学参数见表1。由图3A可见,SalX-NiMS气道喷入给药后小鼠血浆中的药物浓度在1.5 h时达到峰值57.366 mg/L,随后呈现不断下降趋势;WGA-SalX-NiMS气道喷入给药后小鼠血浆中的药物浓度在1 h时达到峰值62.581 mg/L,随后也基本呈现下降趋势。WGA-SalX-NiMS粉末血药浓度要普遍高于SalX-NiMS粉末($P<0.05$),30 min处SalX-NiMS组37.267 mg/L,WGA-SalX-NiMS组50.958 mg/L;1 h处SalX-NiMS组49.059 mg/L,WGA-SalX-NiMS组62.581 mg/L。

2.3 小鼠肺组织药物浓度测定结果 小鼠肺组织

药-时曲线见图 3B, 主要药代动力学参数见表 1。由图 3B 可见, SalX-NiMS 和 WGA-SalX-NiMS 给药后肺组织中的药物浓度均呈现不断下降趋势, SalX-NiMS 给药后肺组织中的药物浓度在 5 min 时达到峰值 0.497 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 24 h 时降至 0.056 4 $\mu\text{g}/\text{mg}$;

WGA-SalX-NiMS 给药后在 5 min 处达到峰值 0.796 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 24 h 时降至 0.066 4 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。WGA-SalX-NiMS 组药物浓度要普遍高于 SalX-NiMS 组 ($P < 0.05$), 5 min 时分别为 0.796 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、0.497 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 10 min 时分别为 0.531 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、0.325 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

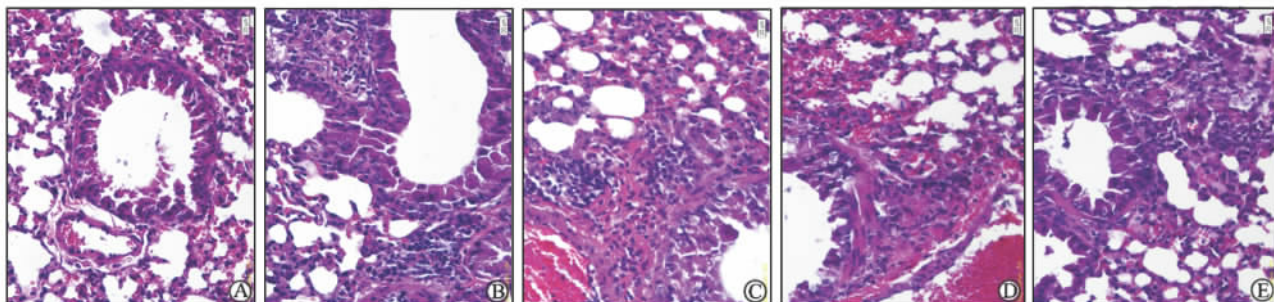


图 2 NiMS 干粉吸入剂对致敏小鼠肺组织炎症细胞浸润的影响(H-E 染色)

Fig 2 Effects of NiMS dry powder inhalation on inflammatory cell infiltration of lung tissue of mice (H-E staining)

NiMS: Nanoparticles-in-microparticles system; SalX: Salmeterol xinafoate; WGA: Wheat germ agglutinin. A: Blank group; B: Model group; C: Blank adjuvant material group; D: SalX-NiMS group; E: WGA-SalX-NiMS group. Original magnification: $\times 400$

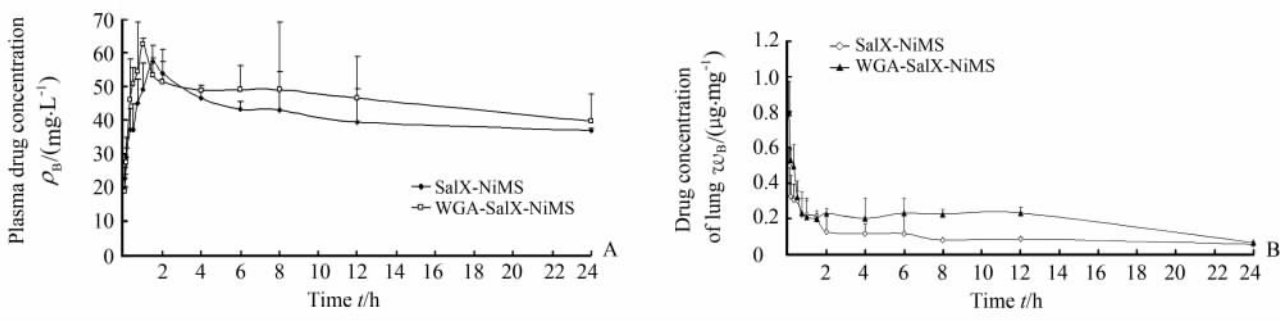


图 3 NiMS 粉末气道吸入后血浆(A)和肺组织(B)药物浓度-时间曲线

Fig 3 Concentration-time curves of plasma (A) and lung tissue (B) after NiMS dry powder inhalation

SalX: Salmeterol xinafoate; NiMS: Nanoparticles-in-microparticles system; WGA: Wheat germ agglutinin. $n=5$, $\bar{x} \pm s$

表 1 NiMS 粉末气道吸入给药血浆和肺组织中药物药代动力学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of plasma and lung tissue after NiMS dry powder inhalation

Group	α	β	$t_{1/2\beta}$ t/h	$AUC_{0-\infty}$	t_{max} t/h	C_{max}	$MRT_{0-\infty}$ t/h
Plasma							
SalX-NiMS	0.643	0.007	69.315	2 427.205 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	1.500	57.366 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	55.294
WGA-SalX-NiMS	0.093	0.014	69.315	4 071.838 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	1.000	62.581 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	75.094
Lung tissue							
SalX-NiMS	2.039	0.062	11.231	3.936 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}$	0.083	0.497 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$	13.854
WGA-SalX-NiMS	4.173	0.025	27.294	5.578 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}$	0.083	0.796 $\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$	26.330

SalX: Salmeterol xinafoate; NiMS: Nanoparticles-in-microparticles system; WGA: Wheat germ agglutinin

3 讨论

课题组前期研究结果证实, WGA 修饰后的 SalX-NiMS 体外释药有明显的糖触发行为^[9], 在病

理模型下, 过敏小鼠局部肺组织 N-乙酰葡萄糖胺 (NAG) 浓度较高^[10-12], 因此 WGA 修饰后的 SalX-NiMS 药物易于释药, 肺部有充分的毛细血管网, 药物很容易转换进入体循环。WGA-SalX-NiMS

在小鼠血浆和肺组织中的血药浓度均普遍高于未经修饰的普通 SalX-NiMS,这主要是由于 WGA-SalX-NiMS 遇到了 NAG 后释药速度加快,因此血药浓度较高,说明 WGA 修饰后的 SalX-NiMS 更有利于支气管哮喘发作时炎症的控制与改善。

造成 WGA-SalX-NiMS 干粉吸入剂药效不显著的原因主要有以下几点: WGA-SalX-NiMS 干粉吸入剂的包封率虽然在 70% 以上,但由于 SalX 水溶性较差,在课题组前期研究的基础上,我们选择的药物与材料质量比为 1:6,这直接导致了 WGA-SalX-NiMS 干粉吸入剂载药量相对较低(约为 7.6%),因此就需要加大使用量来达到预期的药效,但是加大用量会导致小鼠的死亡,因此我们只能适度加大用量;WGA-SalX-NiMS 干粉吸入剂中所使用的 SalX 原料药是人工合成的,并且放置较久,可能导致其含量下降;体内成分复杂,干扰较多,可能会影响 SalX 药效的发挥;实验选用的模型动物为小鼠,小鼠的承受能力有限,后期我们将进一步对 WGA-SalX-NiMS 干粉吸入剂在较大动物体内的药效学和药动学展开研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Bateman E D, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri L M. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 315-322.
- [2] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken M P, Bebe K F, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1093-1103.
- [3] Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C, et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD; a 12-week study [J]. *Respir Med*, 2011, 105: 719-726.
- [4] Li F Q, Ji R R, Chen X, You B M, Pan Y H, Su J C. Ce-tirizine dihydrochloride loaded microparticles design using ionotropic cross-linked chitosan nanoparticles by spray-drying method [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33: 1967-1973.
- [5] Li F Q, Yan C, Bi J, Lv W L, Ji R R, Chen X, et al. A novel spray-dried nanoparticles-in-microparticles system for formulating scopolamine hydrobromide into orally disintegrating tablets [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 897-904.
- [6] Li F Q, Fei Y B, Chen X, Qin X J, Liu J Y, Zhu Q G, et al. Anchoring of ulex europaeus agglutinin to chitosan nanoparticles-in-microparticles and their *in vitro* binding activity to bovine submaxillary gland mucin [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 1045-1049.
- [7] 李慧, 毕娟, 徐希明, 李凤前. 麦胚凝集素化壳聚糖纳米粒及与 N-乙酰葡萄糖胺的结合作用 [J]. *药学报*, 2012, 47: 131-134.
- [8] 李慧, 杜丽, 徐希明, 李凤前. 疏水性药物昔萘酸沙美特罗“纳米粒-微粒”系统的研制 [J]. *药学服务与研究*, 2013, 13: 115-118.
- [9] Li H, Dong W F, Zhou J Y, Xu X M, Li F Q. Triggering effect of N-acetylglucosamine on retarded drug release from a lectin-anchored chitosan nanoparticles-in-microparticles system [J]. *Int J Pharm*, 2013, 449: 37-43.
- [10] Lehr C M. Lectin-mediated drug delivery: the second generation of bioadhesives [J]. *J Contr Rel*, 2000, 65: 19-29.
- [11] Smolensky M H, Peppas N A. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59: 828-851.
- [12] Sharma A, Sharma S, Khuller G K. Lectin-functionalized poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles as oral/aerosolized antitubercular drug carriers for treatment of tuberculosis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54: 761-766.

[本文编辑] 尹茶