

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0360

• 综述 •

## 嵌段共聚物胶束形态的影响因素

徐敏<sup>1</sup>, 陈鸿铭<sup>1,2</sup>, 邹豪<sup>1</sup>, 高静<sup>1,3\*</sup>

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433
2. 解放军 69337 部队卫生队, 塔城 834600
3. 军事医学科学院毒物药物研究所药剂教研室, 北京 100850

**[摘要]** 嵌段共聚物胶束作为一种有效的药物递送系统受到广泛关注, 其具备增加疏水性药物溶解度、延长药物体内循环时间、提高药物稳定性、增强药物治疗效果等优点。胶束的形态可引起其载药和体内分布、药动学行为等性质的重大变化。本文通过对国内外文献的研读, 重点探讨了影响嵌段聚合物胶束形态的重要因素(聚合物、制备因素、药物及其他), 为今后该类型给药系统的设计提供参考。

**[关键词]** 嵌段共聚物; 胶束; 形态; 药物载体

**[中图分类号]** R 944.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0360-06

### Factors affecting the morphology of block copolymer micelles

XU Min<sup>1</sup>, CHEN Hong-ming<sup>1,2</sup>, ZOU Hao<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>1,3\*</sup>

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Medical Team of No. 69337 Troop of PLA, Tacheng 834600, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
3. Department of Pharmaceutics, Institute of Pharmacology and Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China

**[Abstract]** Block copolymer micelle has attracted great attention as an effective drug delivery system. It has many merits, such as increasing the solubility of hydrophobic drug, prolonging the *in vivo* drug circulation time, improving drug stability and enhancing the therapeutic effect of anticancer agents. Micelle morphology plays an important role in its drug loading, *in vivo* distribution and pharmacokinetic behavior. Here in this paper we provided a review of the critical factors affecting the morphology of block copolymer micelles (polymer, preparation factors, drug and others) for future reference.

**[Key words]** block copolymers; micelle; morphology; drug carriers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 360-365]

两性嵌段共聚物由亲水嵌段和疏水嵌段两部分组成, 常见的共聚物一般是 A-B 两嵌段和 A-B-A 三嵌段聚合物<sup>[1]</sup>。当聚合物浓度达到临界胶束浓度时, 聚合物在溶液中自组装形成不同形态的胶束聚集集体<sup>[2]</sup>, 胶束的常见形态包括球形、棒状、蠕虫状和圆柱体等<sup>[3-5]</sup>, 见图 1。

随着两性嵌段聚合物研究的不断深入, 聚合物胶束作为一种有效的递药系统受到广泛关注。嵌段共聚物疏水链包裹难溶性药物形成内核, 亲水链

围绕内核外围形成外壳, 对胶束起到稳定和保护作用<sup>[6]</sup>。从文献调研结果来看, 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 由于具有廉价、毒性小及能够避免网状内皮系统的识别等优势而成为应用最为广泛的亲水链段材料; 聚酯、聚氨基酸和长链烷基衍生物由于具有毒性低、可生物降解和生物相容性好等优点而成为热门开发的疏水链段材料<sup>[7]</sup>。常见的用于制备载药胶束的疏水链包括聚乳酸 (polylactic acid, PLA)<sup>[8]</sup>、聚己内酯 (polycaprolactone,

**[收稿日期]** 2016-09-12 **[接受日期]** 2016-12-19

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”专项(2013ZX09J13109-04B)。Supported by National Major Project for “Significant New Drugs Development” (2013ZX09J13109-04B)。

**[作者简介]** 徐敏, 硕士生。E-mail: 18521082076@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 010-66874665, E-mail: gjsmmu@126.com

PCL)<sup>[8-9]</sup>、聚乳酸羟基乙酸共聚物 (poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA)<sup>[9]</sup>以及聚谷氨酸苄酯 (poly(benzyl L-glutamate, PBLG)<sup>[10]</sup>等, 结构式见图 2。

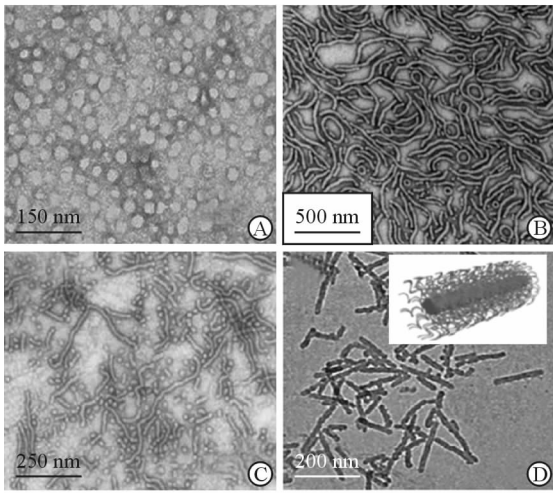


图 1 常见的胶束形态

Fig 1 The common morphologies of micelles

A: Spherical micelles; B: Rod-like micelles; C: Worm-like micelles; D: Cylindrical micelles. A, C: From Ref. [3]; B: From Ref. [4]; D: From Ref. [5]

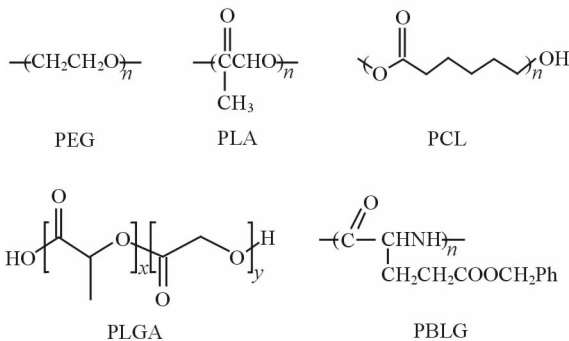


图 2 常用的亲水及疏水链材料结构式

Fig 2 Structure of the common hydrophilic and hydrophobic blocks

PEG: Polyethylene glycol; PLA: Polylactic acid; PCL: Polycaprolactone; PLGA: Poly(lactic-co-glycolic acid); PBLG: Poly(benzyl L-glutamate)

聚合物胶束的粒径通常不超过 100 nm, 相对狭小的粒径范围不仅使它能够避免被肾脏快速消除和网状内皮系统吞噬, 而且增强了其血管通透性, 有利于药物在肿瘤部位的蓄积<sup>[7]</sup>。此外, 聚合物胶束还具备改变药物体内分布、肿瘤细胞靶向、克服肿瘤多药耐药性等优点<sup>[11-12]</sup>。

与粒径、电荷等物化性质相仿, 嵌段共聚物胶束的形态对胶束的载药、体内分布和药动学行为等具

有重要影响。Cai 等<sup>[13]</sup>通过制备聚环氧乙烷聚己内酯载紫杉醇胶束发现, 蠕虫状胶束的载药量是球形胶束的 2 倍, 显著增加了难溶性药物的溶解度。Christian 等<sup>[14]</sup>报道圆柱体胶束相对球形胶束可以延长药物血液循环时间, 提高药物抗肿瘤效果, 同时降低药物毒性。Wang 等<sup>[15]</sup>证实蠕虫状胶束可以显著改善药物药动学行为, 其体内半衰期较球形胶束延长 2.5 倍, 进入体循环药量提高 6.5 倍, 有效增加了药物血液循环时间。

虽然关于嵌段共聚物胶束形态的研究日益增多, 但影响其形态的关键因素尚未明确。本文综合国内外相关文献探讨胶束形态的影响因素, 为今后嵌段共聚物胶束给药系统的设计和构建提供有意义的参考。

## 1 聚合物对胶束形态的影响

聚合物作为形成胶束的基本单元, 其设计参数如聚合物组成、结构、链长、相对分子质量、浓度、亲水链与疏水链的嵌段比等都会对其在溶液中的自组装结构产生影响。通常共聚物亲水嵌段的体积分数设计为 40% ~ 50%, 有利于蠕虫状胶束的形成<sup>[16-17]</sup>。例如室温下甲醚聚乙二醇-*b*-聚-4-乙烯吡啶 [monomethyl ether poly(ethylene glycol)-*b*-poly(4-vinyl pyridine), mPEG-*b*-P4VP], 依据其参数的不同在水中自组装形成众多不同的纳米结构。共聚物亲水与疏水嵌段的质量分数不同, 自组装形成的胶束形态也随之发生变化。亲水链质量分数小易成球, 亲水链质量分数增加, 易成棒状。在 pH=9 的水溶液中, 当 PEG : P4VP=45 : 65 时自组装形成具备壳核结构的球形胶束, 且粒径分布范围狭窄。随着 P4VP 链的增长, 球形结构与棒状结构并存。当 PEG : P4VP=113 : 124 时, 透射电镜显示出大量的蠕虫状胶束并伴有少量球形胶束, 说明亲水链的增加有利于蠕虫状胶束的形成<sup>[18]</sup>。嵌段共聚物相对分子质量越高越易组装成不同结构, 因此聚合物的相对分子质量保持在合适范围内有利于均一胶束结构的形成。

此外, 聚合物浓度对胶束的自组装结构也存在影响。在聚六氟丁烯甲基丙烯酸酯(F)、聚-2-乙氨基甲基丙烯酸酯(E)和聚环氧乙烷(O)体系中, 当聚合物质量浓度低于 1.0 g/L 时, 体系中存在大量棒状和圆柱

体胶束并伴有一些球形胶束;当聚合物质量浓度升高至 2.0 g/L 时,体系中形成蠕虫状胶束;继续增加聚合物质量浓度至 5.0 g/L 时,蠕虫状胶束互相缠绕在一起形成密集的网状结构<sup>[19]</sup>。表明聚合物质量浓度越高,溶液中用于自组装的聚合物数目越多,胶束的形态越容易从球形转变成瘦长结构,如棒状、蠕虫状、圆柱体等,继续增大聚合物质量浓度蠕虫状胶束会变成囊泡状。

## 2 制备因素对胶束形态的影响

常用的胶束制备方法主要包括直接溶解法、透析法、乳化-溶剂蒸发法和自组装溶剂挥发法<sup>[20-23]</sup>。直接溶解法适用于制备相对分子质量较低或疏水链段较短的嵌段共聚物胶束。难溶性的共聚物可使用溶剂挥发法或透析法。选择制备方法主要参考共聚物的溶解性<sup>[24]</sup>。除此之外,还有挤压法<sup>[25]</sup>、超临界溶剂法<sup>[26]</sup>、超声法<sup>[27]</sup>等制备胶束。制备方法会影响胶束体系的热力学平衡过程,从而改变结构,因此在制备过程中可通过调控溶液温度、pH 值、溶剂、盐分、离子强度等因素调节胶束的形态。

**2.1 温度** 温度的变化会引起聚合物溶解度及其性质的变化,影响自组装结构的形态,并且对含温敏性材料的聚合物影响更为显著。聚氧乙烯-聚氧丁烯二嵌段共聚物的自组装行为受温度影响,随着温度升高胶束结构曲率发生变化,由原先紧凑的球形结构逐渐转变成有一定长度的蠕虫状结构<sup>[28]</sup>。此外,温敏性阴离子线型聚合物(聚乙烯磺酸酯)<sub>31</sub>-*b*-(聚 *N*-异丙基丙烯酰胺)<sub>27</sub> 和阳离子星型聚合物(聚环氧乙烷)<sub>114</sub>-(聚 2-二甲氨基甲基丙烯酸乙酯)<sub>17</sub> 在 0.3 mol/L 氯化钠水溶液中的共组装行为随温度的改变发生变化,20 °C 时形成核-冠结构,60 °C 时共聚物形成核-壳-冠结构,同时该过程可逆。温度升高,聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 [poly(*N*-isopropyl acrylamide), PNIPAM] 发生脱水反应,由亲水性转变成疏水性,形成大型核-壳-冠结构的内核<sup>[29]</sup>。

**2.2 溶液 pH 值** 溶液 pH 的改变通常会引起含氨基或羟基的聚合物材料形态转变。通过质子化效应或改变聚合物分子间以及聚合物分子与溶剂分子之间的氢键作用,改变聚合物链端的溶解度,继而引起聚合物胶束形态发生改变。由于 CO<sub>2</sub> 方便、环保,被广泛用作聚合物自组装体系的 pH 调节剂。

一般材料中含有易质子化基团或可形成氢键的氮、氧、氟原子时,该体系的自组装过程易受溶液 pH 的影响。mPEG-*b*-P4VP 共聚物材料中 P4VP 嵌段含有叔胺基团,在强酸性溶液中,吡啶基团质子化,聚合物溶解度增加,胶束结构瓦解,而在碱性条件下胶束形态保持不变<sup>[18]</sup>。此外,CO<sub>2</sub> 的加入可以影响聚六氟丁烯甲基丙烯酸酯(F)、聚-2-乙氨基甲基丙烯酸酯(E)和聚环氧乙烷(O)体系的自组装结构<sup>[19]</sup>,当加入 CO<sub>2</sub> 时,E 嵌段被质子化,并由疏水性嵌段转化成亲水性嵌段,因此用于成核的聚合物数目减少,胶束结构由蠕虫状转变成球形。聚己内酯-聚环氧乙烷 [poly( $\epsilon$ -caprolactone)-block-poly(ethylene oxide), PCL-*b*-PEO] 材料中亲水段 PEO 中的氧原子可与水分子形成氢键,在碱性溶液中氢键破坏,PEO 溶解度降低,胶束外壳变薄,导致部分疏水段 PCL 裸露于球体表面,相邻的胶束聚集,球形胶束成功转化为圆柱体胶束<sup>[30]</sup>。

**2.3 溶剂** 通常胶束形态的改变受 3 种作用力的影响,即亲水嵌段之间的排斥力、成核链段的伸展/弯曲程度、胶束内核与溶剂的界面张力<sup>[31]</sup>。因此选择不同溶剂,聚合物的溶解度不同,聚合物嵌段与溶剂间的界面张力和界面能随之改变,自组装结构也会发生相应变化。采用透射电子显微镜法(transmission electron microscope, TEM)、冷冻透射电子显微镜(cryogenic transmission electron microscope, Cryo-TEM)和原子力显微技术(atomic force microscope, AFM)考察聚六氟丁烯甲基丙烯酸酯(F)、聚-2-乙氨基甲基丙烯酸酯(E)和聚环氧乙烷(O)体系在不同溶剂中自组装结构的变化。在乙醇-水混合溶剂中,胶束的结构随着水体积分数增加而发生转变:在纯乙醇溶液中,聚合物自组装成不规则的球形;水体积分数增加至 20% 时,球形胶束生长成短棒状;继续增加至 30% 时,出现圆柱体形态;增至 40% 时,出现蠕虫状胶束并伴有一部分球形胶束;直至增加到 50%,球形胶束消失,蠕虫状胶束相互缠绕成网状<sup>[19]</sup>。随着水体积分数的增加,F 嵌段与水的界面张力增大,不断增加的界面能推动球形胶束逐步转变为蠕虫状胶束。

## 3 药物对胶束形态的影响

载药聚合物胶束指聚合物分子在水溶液中自组

装成壳核结构,胶束疏水核内包裹难溶性药物形成稳定体系。药物作为载药胶束的重要组成部分,其在内核与共聚物疏水段相互作用,对成核链段伸展程度、内核堆积的紧密度均可产生影响,继而导致胶束自组装结构发生改变。

聚-2-噁唑啉胶束的结构与药物加入量相关<sup>[32]</sup>。空白的聚-2-噁唑啉胶束呈现大部分球形和少量的蠕虫状,当加入紫杉醇后,胶束内核堆积更为紧密,降低了聚合物疏水链在胶束表面的可能性,从而阻止了球形胶束的生长,因此蠕虫状结构消失,全部成为球形。与之相反的是在聚环氧丁烷(B)-聚环氧乙烷(E)嵌段聚合物胶束体系中,药物的载入有利于胶束从球形转变成蠕虫状,原因是加入紫杉醇后,BE疏水嵌段的伸展程度超过了球面的限度,自发转变为蠕虫状结构<sup>[33]</sup>。

#### 4 其他因素对胶束形态的影响

附加物对聚合物胶束形态的影响途径繁多,常见的有改变聚合物的结构,增加聚合物体系的非共价作用力如氢键作用、范德华力、金属络合,进而自组装行为也随之发生变化<sup>[34]</sup>。含二硫键的嵌段共聚物自组装结构可通过加入还原剂进行调节。当在聚合物自组装形成的蠕虫状纳米粒中加入过量磷酸三羧乙酯[tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP],胶束形态则转变成球形,其原因是加入还原剂后蠕虫状核心的疏水链中二硫键断裂,疏水嵌段变短,自组装共聚物数量减少,导致形态发生不可逆变化,即蠕虫状向球形转变。因此利用化学降解法可以产生球形胶束<sup>[35]</sup>。

此外,据报道流体的剪切力也是胶束形态的影响因素之一<sup>[36]</sup>。剪切力的作用易导致胶束形态的表征参数非球度发生改变,表明嵌段共聚物胶束形态发生了变化。采用耗散粒子动力学模拟的方法研究剪切流速下聚乙烯氧-聚丙烯氧-聚乙烯氧[poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide), PEO-PPO-PEO]三嵌段共聚物(泊洛沙姆 P123 和 P84)的形态变化。在该体系中,当聚合物质量体积分数 $\leq 0.2$ 时,聚合物在弱剪切力作用下聚集成球形胶束,强剪切力作用下形成棒状胶束;当质量体积分数为0.3时,椭圆形胶束结构在弱流体中瓦解成球形胶束;当质量体积分数为

0.5时,P123自组装形成的螺旋二十四面体网状结构在相当弱的剪切力作用下即可被破碎成不同粒径的椭圆形胶束<sup>[37]</sup>。说明在聚合物浓度一定的条件下,随着剪切力的增强,PEO-PPO-PEO的形态易从球形转变成非球形。

#### 5 小结与展望

嵌段共聚物在溶液中的自组装行为是高分子科学、纳米科学和生物科学领域的热点研究对象。在过去十几年里,科学家们展开了大量而深入的基础研究,主要包括不同种类嵌段共聚物的合成、不同形态胶束的合成与功能化等,为共聚物胶束的应用奠定了基础。共聚物胶束的体内循环时间、体内分布、药动学行为和细胞摄取均受其形态(大小和形状)和表面特性的影响。现阶段研究成果表明,胶束大小和表面特性研究已成熟并形成一系列准则,如粒径小于100 nm的胶束,由于实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)有利于其在肿瘤部位的蓄积;共聚物材料PEG化可减少蛋白吸收、提高稳定性和延长体内循环时间。但胶束的形状研究由于其不可控性仍停留在探索阶段。通常胶束的形状主要受共聚物材料、胶束制备工艺和包载药物的影响。其中,共聚物材料设计参数包括聚合物组成、结构、浓度和亲疏水嵌段比等;制备工艺包括温度、pH值、溶剂和盐浓度等。因此我们需要设计合理的共聚物材料,优化制备工艺获得最佳形态的载药胶束,达到最佳抗肿瘤效果。

嵌段共聚物胶束作为新型递药系统,使得药物具有靶向传递、缓释、疗效增强和毒副作用低等优越性,同时胶束形态影响药物在体内的分布以及药动学行为,因而设计不同粒径、形态和功能的聚合物胶束在抗肿瘤治疗方面具有广阔的前景。目前关于聚合物的设计、载药胶束的组装以及体内外评价已在实验室层面上做出了大量研究,今后仍需致力于智能化胶束系统的设计,提高胶束递药系统的可控性和稳定性,优化载药胶束产业化,加快载药胶束临床应用的进程。研究聚合物胶束的形成及其影响因素,将有利于推动更多的嵌段共聚物胶束递药系统由实验室走向临床应用。

## [参考文献]

- [1] POSOCCO P, FERMEGLIA M, PRICL S. Morphology prediction of block copolymers for drug delivery by mesoscale simulations[J]. *J Mater Chem*, 2010, 20: 7742-7753.
- [2] JONES M C, LEROUX J C. Polymeric micelles—a new generation of colloidal drug carriers[J]. *Eur J Phar Biophar*, 1999, 48: 101-111.
- [3] GHASDIAN N, BUZZA D M, FLETCHER P D, GEORGIU T K. ABC triblock copolymer micelles: spherical versus worm-like micelles depending on the preparation method [J]. *Macromol Rapid Comm*, 2015, 36: 528-532.
- [4] ZHAO J, LU H, XIAO P, STENZEL M H. Cellular uptake and movement in 2D and 3D multicellular breast cancer models of fructose-based cylindrical micelles is dependent on the rod length[J]. *ACS App Mater Interfaces*, 2016, 8: 16622-16630.
- [5] LI Z, SUN L, ZHANG Y, DOVE A P, O'REILLY R K, CHEN G. Shape effect of glyco-nanoparticles on macrophage cellular uptake and immune response[J]. *ACS Macro Lett*, 2016, 5: 1059-1064.
- [6] KEDAR U, PHUTANE P, SHIDHAYE S, KADAM V. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting[J]. *Nanomedicine: NBM*, 2010, 6: 714-729.
- [7] NISHIYAMA N, MATSUMURA Y, KATAOKA K. Development of polymeric micelles for targeting intractable cancers[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107: 867-874.
- [8] ABYANEH H S, VAKILI M R, ZHANG F, CHOI P, LAVASANIFAR A. Rational design of block copolymer micelles to control burst drug release at a nanoscale dimension[J]. *Acta Biomater*, 2015, 24: 127-139.
- [9] CHO H, GAO J, KWON G S. PEG-*b*-PLA micelles and PLGA-*b*-PEG-*b*-PLGA sol-gels for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 240: 191-201.
- [10] MOCHIDA Y, CABRAL H, MIURA Y, ALBERTINI F, FUKUSHIMA S, OSADA K, et al. Bundled assembly of helical nanostructures in polymeric micelles loaded with platinum drugs enhancing therapeutic efficiency against pancreatic tumor[J]. *ACS Nano*, 2014, 8: 6724-6738.
- [11] HOU L, YAO J, ZHOU J P, ZHANG Q. Pharmacokinetics of a paclitaxel-loaded low molecular weight heparin-all-trans-retinoid acid conjugate ternary nanoparticulate drug delivery system[J]. *Biomaterials*, 2012, 33: 5431-5440.
- [12] WANG J, YIN C, TANG G, LIN X, WU Q. Glucose-functionalized multidrug-conjugating nanoparticles based on amphiphilic terpolymer with enhanced anti-tumorous cell cytotoxicity [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441: 291-298.
- [13] CAI S, VIJAYAN K, CHENG D, LIMA E M, DISCHER D E. Micelles of different morphologies—advantages of worm-like filomicelles of PEO-PCL in paclitaxel delivery [J]. *Pharm Res*, 2007, 24: 2099-2109.
- [14] CHRISTIAN D A, CAI S, GARBUZENKO O B, HARADA T, ZAJAC A L, MINKO T, et al. Flexible filaments for *in vivo* imaging and delivery: persistent circulation of filomicelles opens the dosage window for sustained tumor shrinkage[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6: 1343-1352.
- [15] WANG Y, WANG D, FU Q, LIU D, MA Y, RACETTE K, et al. Shape-controlled paclitaxel nanoparticles with multiple morphologies: rod-shaped, worm-like, spherical, and fingerprint-like [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11: 3766-3771.
- [16] KARAGOZ B, ESSER L, DUONG H T, BASUKI J S, BOYER C, DAVIS T P. Polymerization-induced self-assembly (PISA)—control over the morphology of nanoparticles for drug delivery applications[J]. *Polym Chem*, 2014, 5: 350-355.
- [17] DISCHER D E, EISENBERG A. Polymer vesicles[J]. *Science*, 2002, 297: 967-973.
- [18] RODRIGUES D P, COSTA J R C, ROCHA N, GÓIS J R, SERRA A C, COELHO J F J. Room temperature aqueous self-assembly of poly(ethylene glycol)-poly(4-vinyl pyridine) block copolymers: from spherical to worm-like micelles [J]. *Colloid Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 145: 447-453.
- [19] LIU H, WANG W, YIN H, FENG Y. Solvent-driven formation of worm-like micelles assembled from a CO<sub>2</sub>-responsive triblock copolymer[J]. *Langmuir*, 2015, 31: 8756-8763.
- [20] PEPIĆ I, LOVRIĆ J, HAFNER A, FILIPOVIĆ-GRČIĆ J. Powder form and stability of Pluronic mixed micelle dispersions for drug delivery applications[J].

- Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40: 944-951.
- [21] ZHANG P, ZHANG H, HE W, ZHAO D, SONG A, LUAN Y. Disulfide-linked amphiphilic polymer docetaxel conjugates assembled redox-sensitive micelles for efficient antitumor drug delivery [J]. Biomacromolecules, 2016, 17: 1621-1632.
- [22] LUO B, LIANG H, ZHANG S, QIN X, LIU X, LIU W, et al. Novel lactoferrin-conjugated amphiphilic poly(aminoethyl ethylene phosphate)/ poly(L-lactide) copolymer nanobubbles for tumor-targeting ultrasonic imaging[J]. Int J Nanomed, 2015, 10: 5805-5817.
- [23] YANG Y H, DING P T. Study on the preparation of nifedipine-loaded oral copolymer micelles and its pharmacokinetics in rats[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71: 155-160.
- [24] TORCHILIN V P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems[J]. J Control Release, 2001, 73: 137-172.
- [25] CHEN Q, WANG J, SHAO L. Nanoparticle-loaded cylindrical micelles from nanopore extrusion of block copolymer spherical micelles [J]. Macromol Rapid Commun, 2013, 34: 1850-1855.
- [26] YAMAGUCHI S, KIMURA Z, MISONO T, TSUCHIYA K, SAKAI K, ABE M, et al. Preparation and properties of nonionic vesicles prepared with polyglycerol fatty acid esters using the supercritical carbon dioxide reverse phase evaporation method[J]. J Oleo Sci, 2016, 65: 201-206.
- [27] HUSSEINI G A, PITT W G. Micelles and nanoparticles for ultrasonic drug and gene delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60: 1137-1152.
- [28] ZHOU Z, CHAIBUNDIT C, D'EMANUELE A, LENNON K, ATTWOOD D, BOOTH C. Solubilisation of drugs in worm-like micelles of block copolymers of ethylene oxide and 1, 2-butylene oxide in aqueous solution[J]. Int J Pharm, 2008, 354: 82-87.
- [29] DÄHLING C, LOTZE G, DRECHSLER M, MORI H, PERGUSHOV D V, PLAMPER F A. Temperature-induced structure switch in thermo-responsive micellar interpolyelectrolyte complexes; toward core-shell-corona and worm-like morphologies [J]. Soft Matter, 2016, 12: 5127-5137.
- [30] HE W N, XU J T, DU B Y, FAN Z Q, SUN F L. Effect of pH on the micellar morphology of semicrystalline PCL-*b*-PEO block copolymers in aqueous solution[J]. Macromol Chem Phys, 2012, 213: 952-964.
- [31] MAI Y, EISENBERG A. Self-assembly of block copolymers[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41: 5969-5985.
- [32] SCHULZ A, JAKSCH S, SCHUBEL R, WEGENER E, DI Z, HAN Y, et al. Drug-induced morphology switch in drug delivery systems based on poly(2-oxazoline)s[J]. ACS Nano, 2014, 8: 2686-2696.
- [33] ZHOU Z, D'EMANUELE A, ATTWOOD D. Solubility enhancement of paclitaxel using a linear-dendritic block copolymer [J]. Int J Pharm, 2013, 452: 173-179.
- [34] SALIM N V, HAMEED N, HANLEY T L, WADDINGTON L J, HARTLEY P G, GUO Q. Nanofibrillar micelles and entrapped vesicles from biodegradable block copolymer/polyelectrolyte complexes in aqueous media[J]. Langmuir, 2013, 29: 9240-9248.
- [35] RATCLIFFE L P D, COUCHON C, ARMES S P, PAULUSSE J M J. Inducing an order-order morphological transition via chemical degradation of amphiphilic diblock copolymer nano-objects [J]. Biomacromolecules, 2016, 17: 2277-2283.
- [36] ANGELESCU D E, WALLER J H, ADAMSON D H, DESHPANDE P, CHOU S Y, REGISTER R A, et al. Macroscopic orientation of block copolymer cylinders in single-layer films by shearing[J]. Adv Mater, 2004, 16: 1736-1740.
- [37] PRHASHANNA A, KHAN S A, CHEN S B. Micelle morphology and chain conformation of triblock copolymers under shear: LA-DPD study[J]. Colloid Surface A: Physicochem Eng Aspects, 2016, 506: 457-466.