

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.08.1009

• 论 著 •

载水淬灭荧光探针的单甲氧基聚乙二醇-聚己内酯纳米粒的制备与体外评价

姜思凡¹, 何海生², 卢懿², 戚建平², 董肖椿², 赵伟利², 尹宗宁^{1*}, 吴伟^{2*}

1. 四川大学华西药学院药剂学教研室, 成都 610041

2. 复旦大学药学院药剂学教研室, 上海 201203

[摘要] **目的** 制备载水淬灭荧光探针的单甲氧基聚乙二醇-聚己内酯(mPEG-PCL)纳米粒, 并评价其体外特性及稳定性。**方法** 以聚己内酯(PCL)、mPEG-PCL为材料, 采用乳化-溶剂挥发法分别制备负载水淬灭荧光探针 P2 的 PCL 纳米粒和具有不同 mPEG 链长(mPEG_{5k}、mPEG_{2k})的 mPEG-PCL 纳米粒, 对其体外特性(表面形态、粒径大小及分布)进行表征。P2 探针负载于纳米粒中时发出荧光信号, 但释放到水中时荧光迅速淬灭, 利用 P2 探针的这一性质, 考察各种纳米粒在不同水性溶媒中的稳定性。**结果** 所制备的 mPEG-PCL 纳米粒形态圆整、表面光滑, 粒径约 200 nm, 分布较窄, 多分散系数(PDI)均低于 0.06, 表面电荷近中性。在不同 pH 的缓冲介质和模拟生理体液中, 所有纳米粒均表现出良好的稳定性, 粒径、PDI、荧光强度均未发生明显变化。**结论** mPEG-PCL 纳米粒具有良好的体外特性与稳定性, 以水淬灭探针为指示剂可以快速、方便地进行稳定性研究。

[关键词] 聚己内酯; 纳米粒; 水淬灭探针; 稳定性

[中图分类号] R 94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)08-1009-07

Preparation and *in vitro* evaluation of methoxy polyethylene glycol-polycaprolactone nanoparticles loading a water-quenching fluorescent probe

JIANG Si-fan¹, HE Hai-sheng², LU Yi², QI Jian-ping², DONG Xiao-chun², ZHAO Wei-li², YIN Zong-ning^{1*}, WU Wei^{2*}

1. Department of Pharmaceutics, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

[Abstract] **Objective** To prepare methoxy polyethylene glycol (mPEG)-polycaprolactone (PCL) nanoparticles loading a water-quenching fluorescent probe and to evaluate its *in vitro* characteristics and stability. **Methods** PCL nanoparticles and mPEG-PCL nanoparticles with different mPEG chain lengths (mPEG_{5k}, mPEG_{2k}) loading the water-quenching fluorescent probe P2 were prepared by an emulsification/solvent evaporation method using PCL and mPEG-PCL as materials. *In vitro* characteristics such as morphology, particle size and distribution were evaluated. The P2 probe displayed fluorescent signals when encapsulated in the matrix of the nanoparticles, but quenched immediately when released into water. Based on this properties of P2 probe, the stability of various nanoparticles in different aqueous media was investigated. **Results** The prepared mPEG-PCL nanoparticles showed a particle size of about 200 nm, narrow size distribution, polydispersity index below 0.06 and near neutral surface potentials with spherical morphology and smooth surfaces. In buffers of different pHs and simulated bio-relevant media, all nanoparticles showed very good stability without significant change in particle size, polydispersity index and fluorescence intensity. **Conclusion** mPEG-PCL nanoparticles have promising *in vitro* characteristics and robust stability. It is fast and convenient to monitor the stability of nanoparticles by using the water-quenching probe.

[Key words] polycaprolactone; nanoparticles; water-quenching probe; stability

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 1009-1015]

[收稿日期] 2017-04-12 **[接受日期]** 2017-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81573363, 81690263, 21372063), 上海市科学技术委员会重点基础研究项目(14JC1490300), 国家重大科学研究计划(2015CB931800). Supported by National Natural Science Foundation of China (81573363, 81690263, 21372063), Key Basic Research Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (14JC1490300), and National Major Science Research Program (2015CB931800).

[作者简介] 姜思凡, 硕士生. E-mail: jillfan@sina.cn

* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 028-85502917, E-mail: yzn@scu.edu.cn; Tel: 021-51980084, E-mail: wuwei@shmu.edu.cn

生物大分子经口服给药是近年来药剂学领域最具挑战的研究方向之一。胃肠道的生理环境十分复杂,经口服进入胃肠道的生物大分子物质(如蛋白质、多肽等)会被胃酸、各种酶类(如胰蛋白酶)降解;另外,由于生物大分子相对分子质量和直径较大,难以透过小肠上皮进入体循环。因此,生物大分子口服给药的生物利用度极低,难以达到有效治疗浓度^[1-2]。近年来,众多学者对此展开研究,发现采用纳米载体可有效保护生物大分子,减少其在胃肠道内的降解,并能够通过M细胞途径经淋巴吸收^[3-4]。尽管有关研究较多,但纳米粒经口服的体内命运与作用机制尚不清楚。因此,我们以聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化的聚己内酯(polycaprolactone, PCL)纳米粒为模型考察其经口服给药的体内过程。

为在体内识别纳米粒并对其进行定量分析,我们采用一种新型的水淬灭荧光探针标记纳米粒,使用小动物活体成像系统进行体外信号捕捉与分析^[5-9]。所使用的探针具有氮杂氟硼二吡咯(aza-boron-dipyrromethene, aza-BODIPY)母核结构,是一类近红外荧光探针,具有量子产率高、摩尔吸收系数强、化学稳定性好、灵敏度高、易于检测等优点。前期工作发现,部分该类探针具有芳香平面结构,在

水环境中因为疏水作用会发生 $\pi\text{-}\pi$ 堆叠,团聚形成激基缔合物和激基复合物,使荧光发生淬灭,即所谓的聚集导致的淬灭(aggregation-caused quenching, ACQ)效应^[5]。其中最常用的P2探针最大激发、发射波长分别为708、732 nm,发射波长属于近红外区域,在该波长范围内动物自体荧光干扰较少,因此适用于小动物活体成像研究。在生物发光领域,ACQ效应通常被认为是不利的,但我们恰好利用P2探针的这一特性实现对纳米粒的体内识别,有效地与游离探针信号进行区分。当P2探针分散于纳米粒骨架中时保持激发状态,发出荧光信号(On),一旦纳米粒在介质中被破坏,P2探针即被释放进入水环境中快速聚集,因ACQ效应发生荧光淬灭(Off)^[5-7],见图1。然而,保留在纳米粒骨架中的P2探针依然可发射荧光信号,游离探针的干扰信号被大大减弱,因此观察到的荧光信号即代表纳米粒的信号。通过P2探针信号的“On-Off”状态切换可以实时监测纳米粒在体内外的完整性。

本文旨在制备包载P2探针的PCL纳米粒和单甲氧基聚乙二醇-聚己内酯(methoxy polyethylene glycol-polycaprolactone, mPEG-PCL)纳米粒,并对其体外特性与稳定性进行评价,为进一步的体内外评价奠定基础。

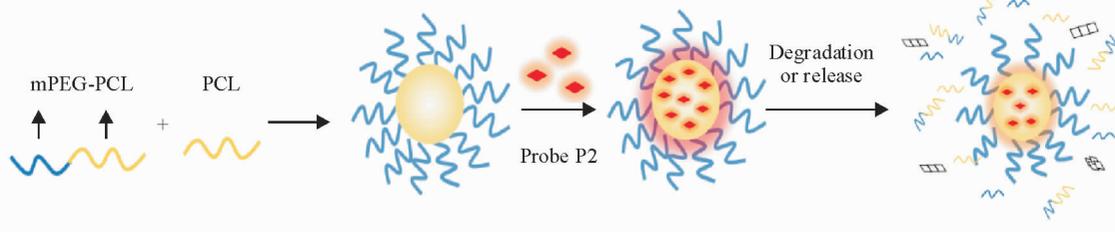


图1 水淬灭探针信号代表纳米粒原理示意图

Fig 1 Scheme of rationale of water-quenching dyes as probes to monitor structural alterations of nanoparticles

mPEG: Methoxy polyethylene glycol; PCL: Polycaprolactone

1 材料和方法

1.1 仪器与材料 SCIENTZ-II D 探头超声仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);AH100D 高压均质机(加拿大 ATS 公司);SHZ-C 型水浴恒温振荡器(上海浦东物理光学仪器厂);Cary Eclipse 荧光分光光度计(美国 Agilent 公司);FiveEasy 实验室 pH 计(瑞士 METTLER TOLEDO 公司);Zetasizer Nano 激光粒度和表面电位分析仪(英国 Malvern 公司);

IKA Werke RT10 恒温磁力搅拌器(德国 IKA 公司);透射电子显微镜(日本电子株式会社)。

P2 探针(本实验室合成);PCL(相对分子质量 45 000)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA;相对分子质量为 13 000~23 000,醇解度 87.0%~89.0%,美国 Sigma 公司);mPEG_{5k}-PCL、mPEG_{2k}-PCL(四川大学生物治疗国家重点实验室钱志勇教授提供);禁食状态模拟小肠液(fasted-state simulated intestinal fluid, FaSSIF)、饮食状态模拟小肠液(fed-

state simulated intestinal fluid, FeSSIF)、禁食状态模拟胃液 (fasted-state simulated gastric fluid, FaSSGF) 预混合粉末 (英国 Biorelevant 公司); 其他试剂均为分析纯。

1.2 mPEG-PCL 纳米粒的制备与表征 采用乳化-溶剂挥发法^[10-12]进行制备。200 mg PCL 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 P2 探针二氯甲烷储备液, 制成有机相; 200 mg PVA 溶于 20 mL 去离子水中制成水相。将有机相加入水相中在探头超声的作用下形成初乳, 初乳室温下磁力搅拌除去有机溶剂, 即得 PCL 纳米粒。

将 80 mg mPEG-PCL 加入上述初始有机相中, 按相同的步骤操作, 即得 mPEG-PCL 纳米粒, 选择具有不同 mPEG 链长 (mPEG_{5k}、mPEG_{2k}) 的 mPEG-PCL 嵌段共聚物可制备不同包被程度的纳米粒。

纳米粒以去离子水稀释 20 倍后, 于 25 $^{\circ}\text{C}$ 测定粒径、粒径分布和表面电位, 粒径以强度径表示。用荧光分光光度计测定荧光强度, 激发、发射波长分别为 708、732 nm。纳米粒形态采用透射电子显微镜观察, 样品滴于铜网上, 以 1% 醋酸铀负染, 自然干燥后观察。

1.3 不同 pH 值缓冲溶液的配制 参照 2015 版

《中华人民共和国药典》通则项下试剂试液标准品配制方法, 经适当调整配制实验所需不同 pH 缓冲溶液, 具体配制方法如下:

pH 4.5 的醋酸-醋酸钠缓冲液 (ABS): 取醋酸钠 18 g, 加冰醋酸 9.8 mL, 再加水稀释至 1 000 mL, 即得。

pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 (PBS): 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 加 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 118 mL, 用水稀释至 1 000 mL, 摇匀, 即得。

pH 7.4 的 PBS: 取磷酸二氢钾 1.36 g, 加 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 79 mL, 用水稀释至 200 mL, 即得。

pH 1.2 的盐酸 (HCl) 缓冲液: 精密量取 9 mL 浓盐酸, 用纯水稀释至 1 000 mL, 即得。

1.4 模拟生理介质的配制 参照《美国药典》(USP-37) 所载方法, 经适当调整配制模拟胃液 (SGF): 取 2.0 g 氯化钠和 3.2 g 胃蛋白酶 (每毫克 800~2 500 个活度单位), 加入 7.0 mL 盐酸和水使溶解至 1 000 mL, 即得。

采用 FaSSIF、FeSSIF、FaSSGF 预混合粉末, 按照文献^[13]方法, 经适当调整配制成介质 (组分及浓度详见表 1)。

表 1 FaSSGF、FaSSIF 和 FeSSIF 的组成

Tab 1 Compositions of FaSSGF, FaSSIF and FeSSIF

Simulated fluid	Concentration of component $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$							pH
	Sodium taurocholate	Lecithin	NaCl	NaOH	HCl	NaH_2PO_4	CH_3COOH	
FaSSGF	0.08	0.02	34.2	0	25.1	0	0	1.6
FaSSIF	3.0	0.75	105.9	8.7	0	28.4	0	6.5
FeSSIF	15.0	3.75	203.2	101.0	0	0	144.1	5.0

FaSSGF: Fasted-state simulated gastric fluid; FaSSIF: Fasted-state simulated intestinal fluid; FeSSIF: Fed-state simulated intestinal fluid

FaSSGF 的配制: 精密称取处方量 NaCl 溶于 900 mL 超纯水中, 加入适量 HCl 调节 pH 至 1.6, 用水定容至 1 000 mL。称取 0.06 g FaSSGF 预混合粉末先溶于 500 mL 上述溶液中, 用剩余溶液定容至 1 000 mL, 混匀即得。

FaSSIF 的配制: 分别称取处方量的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、NaOH 和 NaCl, 溶于 900 mL 纯水中, 用 1 mol/L 的 NaOH 或 1 mol/L HCl 调节溶液 pH 至 6.5, 用纯水定容至 1 000 mL。称取 2.24 g FaSSIF 预混合粉末加入 500 mL 上述液体, 室温下搅拌使完全溶解后, 用剩余溶液定容至 1 000 mL, 混匀即得。

FeSSIF 的配制: 分别称取处方量的 NaOH、冰醋酸和 NaCl, 溶于 900 mL 纯水中, 用 1 mol/L 的 NaOH 或 1 mol/L HCl 调节溶液 pH 至 5.0, 然后用纯水定容至 1 000 mL。称取 11.2 g FeSSIF 预混合粉末加入 500 mL 上述液体中, 室温下搅拌使完全溶解后, 用剩余溶液定容至 1 000 mL, 混匀即得。

1.5 在不同介质中聚合物粒子稳定性的评价 取 1 mL 包载 P2 探针的 PCL 纳米粒, 分别加入不同 pH 值缓冲溶液或模拟生理介质 10 mL, 涡旋混匀后于 $(37.0 \pm 0.5) ^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育, 分别于 0、2、4、8、12、24、36、48 h 取样, 用荧光分光光度计测定最大激发

波长(708 nm)和发射波长(732 nm)条件下的荧光强度。以0 h时荧光强度为100%,计算各时间点的相对荧光强度。

2 结果

2.1 纳米粒的制备与表征 采用乳化-溶剂挥发法成功制得 PCL 纳米粒、mPEG_{5k}-PCL 纳米粒和 mPEG_{2k}-PCL 纳米粒。各组纳米粒的粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)和 zeta 电位测定结果见表 2, 粒径分布见图 2A~2C。3 种纳米粒粒径均在 200 nm 左右, 粒径分布较窄, 且带负电荷。各组荧光强度较为相近。利用透射电子显微镜观察所得纳米粒的大小及形态, 可见 3 种纳米粒均呈规则的圆球形, 粒子间无粘连, 粒径均一(图 2D~2F)。

2.2 聚合物粒子稳定性 3 种纳米粒在不同 pH 值缓冲介质中的稳定性结果见图 3, 在不同模拟生理介质中的稳定性见图 4。结果显示 3 种纳米粒在不同 pH 值缓冲介质和不同模拟生理介质中均具有良好的稳定性, 组间差异较小, 粒径和 PDI 波动较小, 且荧光强度未见明显减弱。结果表明在缓冲介质和模拟生理介质中粒子结构能保持完整, 探针分子泄漏量极少, 水也不会渗透入纳米粒骨架中导致荧光淬灭, 水中的离子和表面活性等物质不会对粒子的结构和荧光强度产生影响。对比 3 种纳米粒可见, PCL、mPEG_{5k}-PCL 和 mPEG_{2k}-PCL 纳米粒在各种介质中都比较稳定, 但是 mPEG 修饰的纳米粒稳定性略优于非 mPEG 修饰的纳米粒, mPEG 链长对粒子稳定性并没有明显影响。

表 2 PCL 和 mPEG-PCL 纳米粒的理化特征

Tab 2 Physicochemical properties of PCL and mPEG-PCL nanoparticles

n = 3, $\bar{x} \pm s$

Nanoparticle	Particle size <i>d</i> /nm	PDI	Zeta potential φ /mV	Fluorescence intensity
PCL	199.23 ± 4.61	0.03 ± 0.01	-3.15 ± 0.26	494.00 ± 15.87
mPEG _{5k} -PCL	213.70 ± 3.32	0.03 ± 0.01	-3.59 ± 0.39	455.00 ± 8.19
mPEG _{2k} -PCL	207.60 ± 3.28	0.06 ± 0.01	-4.11 ± 0.12	459.67 ± 11.02

PCL: Polycaprolactone; mPEG: Methoxy polyethylene glycol; PDI: Polydispersity index

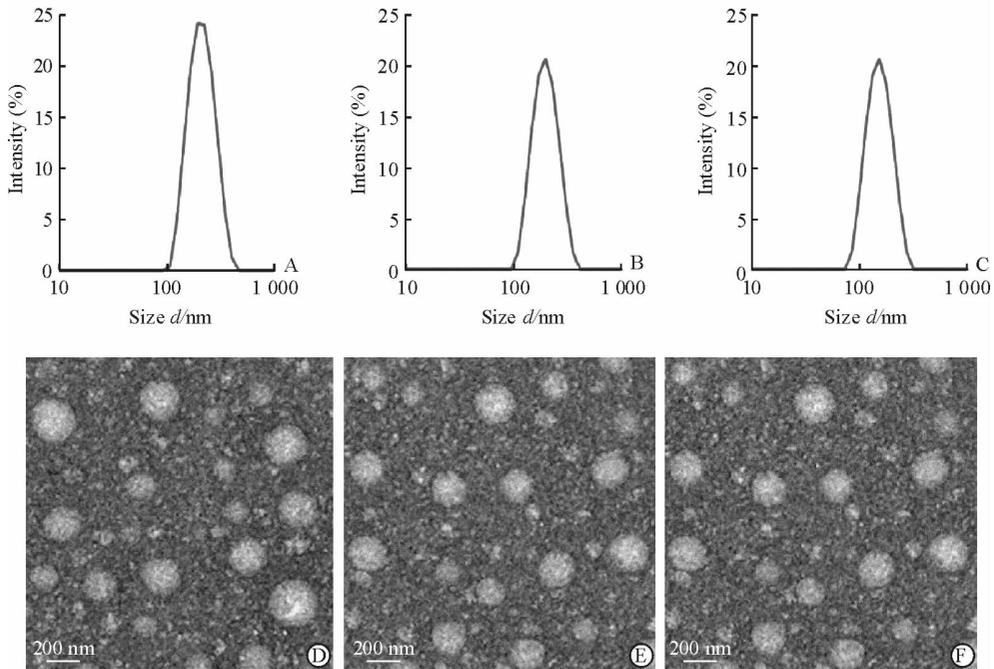


图 2 3 种纳米粒粒径分布(A~C)和透射电镜观察结果(D~F)

Fig 2 Particle size distributions (A-C) and TEM photographs (D-F) of various nanoparticles

A, D: PCL; B, E: mPEG_{5k}-PCL; C, F: mPEG_{2k}-PCL. PCL: Polycaprolactone; mPEG: Methoxy polyethylene glycol; TEM: Transmission electron microscope

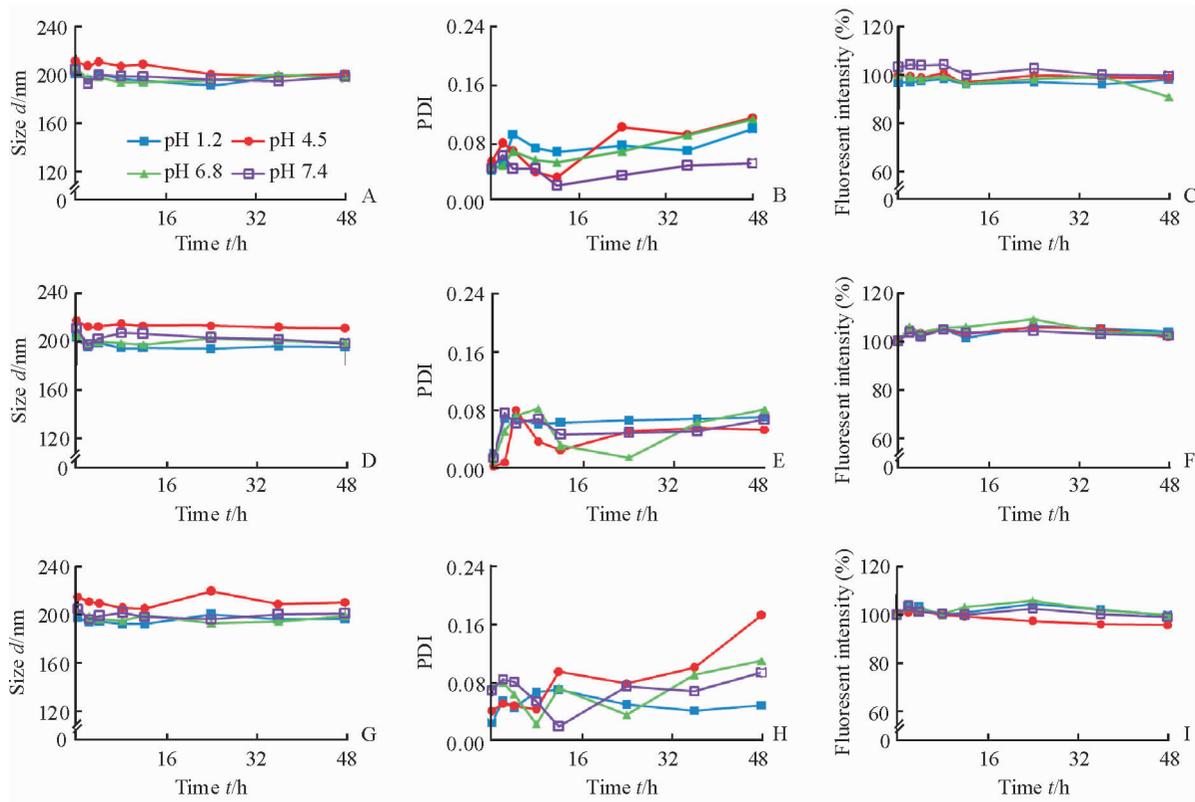


图 3 PCL(A~C)、mPEG_{5k}-PCL(D~F)和 mPEG_{2k}-PCL(G~I)纳米粒在不同 pH 值缓冲溶液中的稳定性

Fig 3 Stability of PCL (A-C), mPEG_{5k}-PCL (D-F) and mPEG_{2k}-PCL (G-I) nanoparticles in buffers of different pH values

PCL: Polycaprolactone; mPEG: Methoxy polyethylene glycol; PDI: Polydispersity index

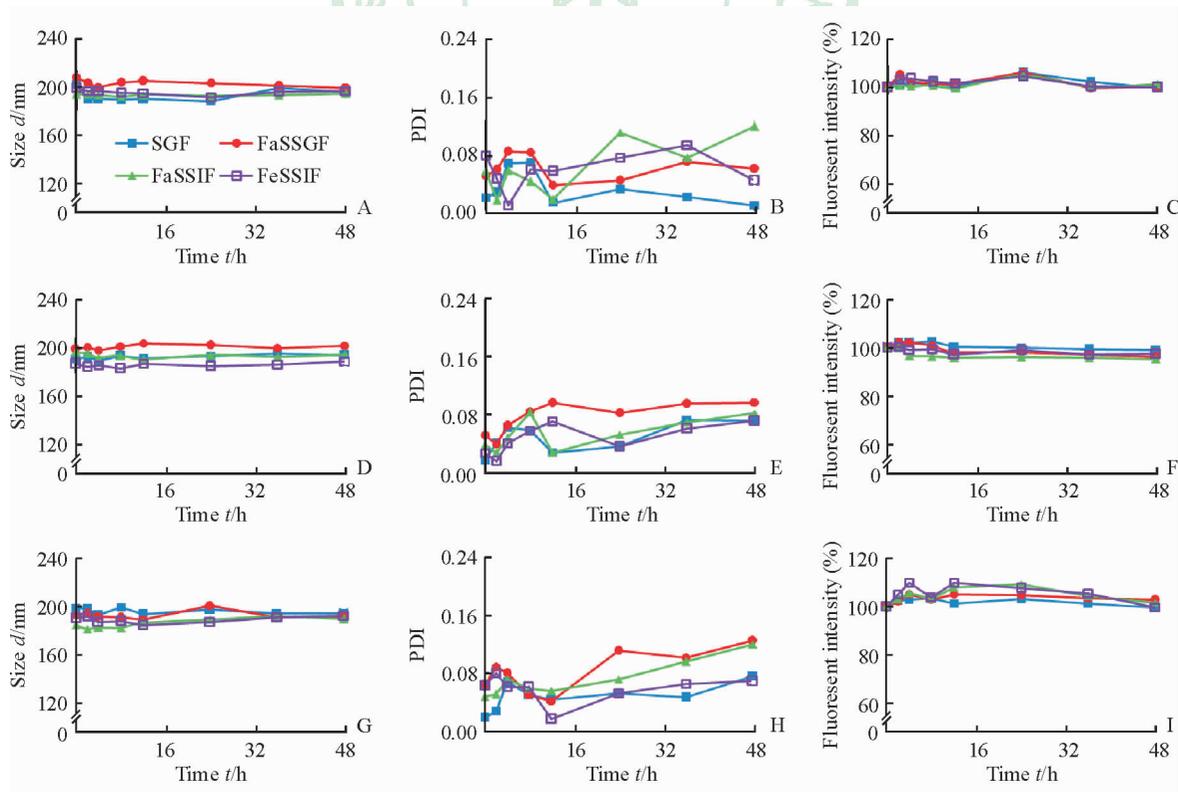


图 4 PCL(A~C)、mPEG_{5k}-PCL(D~F)和 mPEG_{2k}-PCL(G~I)纳米粒在不同模拟生理介质中的稳定性

Fig 4 Stability of PCL (A-C), mPEG_{5k}-PCL (D-F) and mPEG_{2k}-PCL (G-I) nanoparticles

in different simulated gastric or intestinal fluids

PCL: Polycaprolactone; mPEG: Methoxy polyethylene glycol; PDI: Polydispersity index; SGF: Simulated gastric fluid; FaSSGF: Fasted-state simulated gastric fluid; FaSSIF: Fasted-state simulated intestinal fluid; FeSSIF: Fed-state simulated intestinal fluid

3 讨论

水淬灭 P2 探针是一种具有强亲脂性的 aza-BODIPY 探针,在水中探针分子由于 ACQ 效应发生聚集导致荧光淬灭,所以在制备探针标记纳米粒的过程中需充分考虑探针分子的性质。纳米粒的制备方法有许多种,其中乳化-溶剂挥发法制备过程简单,制得粒子粒径均一,稳定性好,适用于脂溶性强的物质,所以本研究最终选择此法制备探针标记纳米粒。

PCL 是一种生物相容性好、生物可降解的高分子材料,已被广泛地应用于药剂学领域^[14-15]。PCL 疏水性较强,可以有效地包载脂溶性强的 P2 探针。虽然 PCL 在体内可降解,但其降解时间过长,所以加入 mPEG 嵌段增加材料的亲水性,改善 PCL 的疏水性和降解性。更重要的是 mPEG 化修饰有可能改变纳米粒在体内的命运。

经测定本研究所制纳米粒的 zeta 电位低于有关文献^[12]报道。PCL 分子中由于可能有部分游离羧基使其呈现一定的电负性。本研究在制备 PCL 纳米粒时采用 PVA 为稳定剂,最终制得的 PCL 表面可能覆盖有 PVA,掩盖了 PCL 纳米粒的表面电性。另一方面,采用 mPEG-PCL 进行包被时,表面覆盖的 mPEG 层也可掩蔽 PCL 纳米粒的表面电性。所以,测定得到的表面电位值较小,近中性。透射电子显微镜、扫描电子显微镜和原子力显微镜都可在不破坏纳米粒的前提下对纳米粒形态进行观察,观察结果可作为粒径测定结果的佐证。本研究选用透射电子显微镜观察纳米粒形态,并用醋酸铀对纳米粒进行染色,结果显示纳米粒为规则的圆球形,粒子间无粘连,粒径均一。这从另一方面证明采用乳化-溶剂挥发法成功制备了实验所需纳米粒。

P2 探针包载在聚合物载体中时能发出荧光,当载体在介质中被破坏使 P2 探针释放进入水相时,探针就会快速聚集导致荧光淬灭,所以只有载体保持稳定完整才能持续检测到稳定的荧光信号。本研究制备的 3 种纳米粒在不同的介质中粒径和 PDI 波动较小,表明纳米粒结构保持完整,此外,样品的荧光值无明显下降,表明纳米粒在不同介质中十分稳定,P2 探针没有被释放出来。PCL 降解速度十分缓慢,可以保持致密的结构^[15],所以 PCL 纳米粒在各种介

质中十分稳定。mPEG 修饰的纳米粒稳定性优于非 mPEG 修饰者,其原因可能如下:mPEG 是一种水溶性较高的亲水聚合物,可在纳米粒的表面形成一层水化层,有空间位阻的作用,可以有效阻止纳米粒的聚集以及其他物质的吸附,从而增加了纳米粒的稳定性。

在不同 pH 的缓冲介质和模拟生理体液中,本研究所有纳米粒均表现出良好的稳定性,粒径、PDI、荧光强度均未发生明显变化,说明利用 P2 探针 ACQ 效应这种性质,可将水淬灭 P2 探针作为指示剂以快速、方便地进行纳米粒稳定性研究,也表明可以用水淬灭 P2 探针对纳米粒的完整性进行标记。

[参考文献]

- [1] MOROZ E, MATOORI S, LEROUX J C. Oral delivery of macromolecular drugs: where we are after almost 100 years of attempts[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 108-121.
- [2] VARAMINI P, TOTH I. Recent advances in oral delivery of peptide hormones[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13: 507-522.
- [3] LUO Y Y, XIONG X Y, TIAN Y, LI Z L, GONG Y C, LI Y P. A review of biodegradable polymeric systems for oral insulin delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23: 1882-1891.
- [4] XIE Y, JIANG S, XIA F, HU X, HE H, YIN Z, et al. Glucan microparticles thickened with thermosensitive gels as potential carriers for oral delivery of insulin[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 4040-4048.
- [5] HU X, JIAN Z, YU Z, XIE Y, HE H, QI J, et al. Environment-responsive aza-BODIPY dyes quenching in water as potential probes to visualize the *in vivo* fate of lipid-based nanocarriers[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11: 1939-1948.
- [6] HU X, FAN W, YU Z, LU Y, QI J, ZHANG J, et al. Evidence does not support absorption of intact solid lipid nanoparticles via oral delivery[J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 7024-7035.
- [7] XIE Y, HU X, HE H, XIA F, MA Y, QI J, et al. Tracking translocation of glucan microparticles targeting M cells: implications for oral drug delivery[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 2864-2873.
- [8] HE H, JIAN Z, XIE Y, LU Y, QI J, AHMAD E, et al. Bioimaging of intravenous polymeric micelles based

- on discrimination of integral particles using an environment-responsive probe[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13: 4013-4019.
- [9] AHMAD E, FENG Y, QI J, FAN W, MA Y, HE H, et al. Evidence of nose-to-brain delivery of nanoemulsions: cargoes but not vehicles [J]. *Nanoscale*, 2017, 9: 1174-1183.
- [10] GOU M, ZHENG L, PENG X, MEN K, ZHENG X, ZENG S, et al. Poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) (PCL-PEG-PCL) nanoparticles for honokiol delivery *in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2009, 375: 170-176.
- [11] JIA W, GU Y, GOU M, DAI M, LI X, KAN B, et al. Preparation of biodegradable polycaprolactone/poly(ethylene glycol)/polycaprolactone (PCEC) nanoparticles[J]. *Drug Deliv*, 2008, 15: 409-416.
- [12] LI R, LI X, XIE L, DING D, HU Y, QIAN X, et al. Preparation and evaluation of PEG-PCL nanoparticles for local tetradrine delivery[J]. *Int J Pharm*, 2009, 379: 158-166.
- [13] JANTRATID E, JANSSEN N, REPPAS C, DRESSMAN J B. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update[J]. *Pharm Res*, 2008, 25: 1663-1676.
- [14] CHOI M J, RUKTANONCHAI U, SOOTTITANTAWAT A, MIN S G. Morphological characterization of encapsulated fish oil with β -cyclodextrin and polycaprolactone[J]. *Food Res Int*, 2009, 42: 989-997.
- [15] CHAWLA J S, AMIJI M M. Biodegradable poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen[J]. *Int J Pharm*, 2002, 249: 127-138.

[本文编辑] 杨亚红

· 消息 ·

第二届第二军医大学泌尿外科手术周在沪召开

2017年8月7日—11日,由中国医学装备协会、中国医学装备协会泌尿外科分会主办,第二军医大学长海医院、长征医院和东方肝胆外科医院承办的第二届第二军医大学泌尿外科手术周在上海隆重召开。国内外著名泌尿外科专家齐聚上海,奉上精彩绝伦的手术盛宴,共展示了120余台手术,涵盖几乎所有泌尿系统的外科病种和术式。

在开幕式上,第二军医大学校长、第二军医大学泌尿外科中心主任孙颖浩院士致辞,希望手术周对泌尿外科领域年轻人才培养起到积极的促进作用,同时欢迎广大与会专家教授在充实、紧凑而专业的手术周活动中加强交流、相互学习,提高技艺、提升感情。长海医院张从昕院长发表了热情洋溢的讲话,对手术周的举办和发挥的影响表示了高度的赞扬。

本次手术周为期5天,分为前列腺疾病日、泌尿系结石日、膀胱疾病日、肾与肾上腺疾病日、男科与女性泌尿疾病日,包括手术演示、热点问题讨论、手术技能培训等环节,将理论与实践、经验与创新相结合,延展了知识的广度与深度。同时,为满足不同年资泌尿外科医师的需求,还设有“大师篇”“教学篇”“创新篇”和各类“专题秀”等模块。这一优质交流平台促进了泌尿外科领域技术交流、理念碰撞、人才交流及展示。