

· 综述 ·

## 核-壳结构的脂质-聚合物杂化纳米粒的研究进展

刘丹<sup>1</sup>, 张军东<sup>2</sup>, 廉云飞<sup>2</sup>, 房秋雨<sup>2</sup>, 李娟<sup>1</sup> (1. 中国药科大学药学院, 江苏南京 211198; 2. 上海昊海生物科技股份有限公司, 上海 201600)

**[摘要]** 核-壳结构的脂质-聚合物杂化纳米粒(CSLPHNs)是以具有生物可降解性的聚合物纳米粒为核, 外层包覆单层或多层具有生物膜仿生性的脂质壳而形成, 结合了纳米粒和脂质体的双重优点, 具有粒径小、载药量高、生物相容性好及缓控释给药等优势, 在药物递送系统中应用甚广。笔者在查阅近年国内外文献的基础上归纳了 CSLPHNs 的基本特性、制备方法及在眼部给药、肿瘤治疗及临床诊断成像中的最新研究进展。

**[关键词]** 核-壳结构; 脂质-聚合物杂化纳米粒; 药物递送系统; 肿瘤靶向

**[中图分类号]** R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)01-0013-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.003

## Advances in the studies of core-shell-type lipid-polymer hybrid nanoparticles

LIU Dan<sup>1</sup>, ZHANG Jundong<sup>2</sup>, LIAN Yunfei<sup>2</sup>, FANG Qiuyu<sup>2</sup>, LI Juan<sup>1</sup> (1. School of pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Haohai Biotechnology Co. Ltd, Shanghai 201600, China)

**[Abstract]** Core-shell-type lipid-polymer hybrid nanoparticles (CSLPHNs) are composed by a biodegradable polymeric core coated with single or multiple layers of biomimetic lipids, which combine the benefits of polymeric nanoparticles and liposomes. CSLPHNs have the advantages of small particle size, high drug loading, good biocompatibility and controlled release capability. It has wide applications as a novel drug delivery system. This review gives a brief introduction in characteristics, preparation methods and applications of CSLPHNs, specifically summarizes the developments in the fields of ophthalmic drug delivery, tumor therapy and medical diagnostic imaging.

**[Key words]** core-shell structure; lipid-polymer hybrid nanoparticles; drug delivery system; tumor targeted

脂质-聚合物杂化纳米粒(LPHNs)是一种以多糖、聚苯乙烯、聚合物电解质及微型凝胶等为纳米核, 表面包覆脂质层的新型纳米载体, 这种特殊的核-壳结构的纳米载体能同时有效传递亲水性和疏水性药物, 具有一定的缓控释给药功能, 还能通过脂质层表面修饰特定的配体或聚合物, 达到靶向给药及延长体循环时间的作用, 目前主要应用于肿瘤药物及核酸等的传递<sup>[1]</sup>。近年来, 核-壳结构的脂质-聚合物杂化纳米粒(CSLPHNs)已成为制剂学研究热点之一。

### 1 CSLPHNs 的基本特性

CSLPHNs 是一种新型的纳米载体, 具有以下基本特性<sup>[1]</sup>: ①载药量大: CSLPHNs 的固态聚合物

核骨架具有一定的机械强度, 对表面脂质层起到一定的支撑作用, 可以维持形态规则及粒径均一。其聚合物核和脂质壳均可载药, 载药量大, 能有效传递亲水性和疏水性物质, 且在一定程度上能维持药物缓慢释放。②结构稳定: CSLPHNs 核-壳间及粒子间存在一定的静电作用, 能对杂化纳米粒起到一定的稳定作用, 在储存和运输过程中能维持较好的稳定性, 其稳定性主要受 pH、离子强度、温度及脂质与聚合物的比例(L/P)等影响。③生物相容性好: CSLPHNs 的内部固态纳米核通常由可生物降解的聚合物材料组成, 如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己酸内酯(PCL)、壳聚糖(CS)等, 具有生物相容性好、毒性小的特点, 表面覆盖的脂质层也具有一定的生物膜仿生性, 能与细胞膜较好地融合。

### 2 制备方法

#### 2.1 分步制备法

该法通常是将聚合物纳米粒混悬液对脂质薄膜进行水化或直接将预先制备好的空白脂质纳米囊与

**[作者简介]** 刘丹, 硕士研究生, Tel: 18521719079, Email: liudanepu@163.com

**[通讯作者]** 李娟, 教授, 研究方向: 药物新剂型与新技术, Email: lijuancpu@163.com

聚合物混悬液在脂质材料相变温度以上进行搅拌融合,为了得到粒径均一的杂化纳米粒,常进一步用高压均质机或挤出仪进行处理。Hadinoto等<sup>[2]</sup>阐述,分步制备过程中,空白脂质纳米囊的大小、脂质囊与聚合物的比例( $A_v/A_p$ )及离子强度等都会对杂化纳米粒的物理化学特性产生一定的影响,当脂质成分中含阳离子脂质时,低比例的 $A_v/A_p$ 常会导致杂化纳米粒发生聚集,这可能是因为脂质囊不能完全将聚合物纳米粒包覆,导致带负电的纳米粒与阳离子脂质发生静电结合而产生沉淀。此外,聚乙二醇(PEG)-脂质材料的浓度及PEG链长也会对杂化纳米粒的空间稳定性产生影响,当PEG链长从 $n=16$ 增加到 $n=113$ 时,电位从(+ )51 mV降低至(+ )22 mV,当PEG-脂质浓度从1%升高至10%时,电位从(+ )47 mV降低至(+ )26 mV,在一定范围内增加PEG-脂质浓度和PEG链长能有效提高杂化纳米粒的空间稳定性。分步制备法能制备均一度较高的杂化纳米粒,但同时操作步骤较为烦琐,且存在磷脂壳形成之前药物从聚合物核中泄漏的风险<sup>[3]</sup>。

## 2.2 单步制备法

### 2.2.1 乳化-溶剂蒸发法

乳化-溶剂蒸发法(ESE)适用于疏水性药物,通过将药物和聚合物溶解于水不溶性的有机溶剂中,如二氯甲烷、三氯甲烷和乙酸乙酯等,在水浴或机械搅拌下与含脂质材料的水相进行混合,得到O/W型初乳,再经减压蒸发法除去有机溶剂,脂质通过自组装包覆于聚合物表面<sup>[1]</sup>。近年来,在传统单步ESE法的基础上,涌现出了适用于水溶性药物的双重乳化法(W/O/W),即将药物溶于水溶液中,逐滴加入含聚合物和脂质的油相中,形成W/O型初乳,再加入含PEG-脂质的水溶液,制成W/O/W型乳剂,最后蒸发除去有机溶剂,即得。Devrim等<sup>[4]</sup>以溶酶体为模型蛋白,以PCL为聚合物核材料,棕榈酸甘油酯与卵磷脂的混合物为脂质层材料,采用改良的W/O/W型复乳化-溶剂蒸发法制备了载溶酶体的CSLPHNs,并表明该杂化纳米粒的载蛋白能力与处方参数有较大相关性,在5.83%~60.32%之间波动,通常L/P和药物与脂质间的离子作用是影响CSLPHNs理化特征的主要因素。

### 2.2.2 纳米沉淀法

该法是将聚合物和药物首先分散溶解在与水溶液互溶的溶剂(如丙酮、乙腈)中,再逐滴加入含有脂质的水相混悬液(水相与有机相混合前通常加热至65~70℃使脂质充分分散在水溶液中),经涡旋和高压均质得到均一的纳米粒,最后除去有机溶剂,离

心纯化,即得<sup>[2]</sup>。Chan等<sup>[5]</sup>以PLGA为聚合物核,卵磷脂和DSPE-PEG为脂质壳,制备得到了粒径为60~80 nm的LPHNs,并优化了最佳L/P比为15%。当L/P过大时,会产生大量的空白脂质体;当L/P过小时,脂质层不能完全包覆聚合物而产生聚集现象。此外,该研究还表明L/P比对包封率、载药量及释药动力学特性也有一定的影响,当L/P比为15%时,杂化纳米对多烯紫杉醇的包封率高达(59±4)% ,且在20 h内持续缓慢释药。通常,纳米沉淀法相对于ESE法制备的杂化纳米粒具有更小的粒径,但包封率相对较低<sup>[2]</sup>。

## 3 体外表征

CSLPHNs的体外表征主要包括粒径、 $\zeta$ 电位、表观形态、包封率、载药量及体外释放考察等。粒径和 $\zeta$ 电位是评价胶体系统稳定性的重要参数,目前测量纳米制剂粒径大小的常用技术有光子相关光谱(photon correlation spectroscopy, PCS)、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)和激光衍射(laser diffraction, LD)等<sup>[6]</sup>。根据材料和制备工艺的不同,CSLPHNs粒径可低至(24±5) nm,选用PLGA为核材料,卵磷脂和DSPE-PEG为脂质材料的CSLPHNs电位为(- )40~60 mV,而用阳离子磷脂(2,3-二油酰基-丙基)三甲基氯化铵(DOTAP)修饰的CSLPHNs电位可达(+ )(40±8) mV<sup>[2]</sup>。扫描电镜(SEM)、透射电镜(TEM)及原子力显微镜(AFM)是目前常用于观察纳米制剂外观形态的工具,Zhang等<sup>[7]</sup>用TEM观察经叶酸修饰的载紫杉醇的CSLPHNs,其外观形态成球形核-壳结构(图1),而这种特有的核-壳结构往往也能起到一定的缓控释药作用,其体外释药考察数据表明,该制剂不存在突释现象,且在前5 d的累积释药百分比为(68.05±1.6)% ,14 d后累积释药百分比达到90%。

## 4 CSLPHs的应用

### 4.1 眼部给药系统

眼睛是人的重要感知器官,结构较为复杂,具有一定的自我保护机制,能有效抵抗外界异物的入侵,与此同时,眼部的血液-房水屏障、血液-视网膜屏障、鼻泪管通道排泄系统及酶代谢等种种生理屏障也阻碍了药物的有效传递<sup>[8]</sup>,成为眼部给药时的棘手难题。尽管滴眼液已广泛用于眼部前段部分给药,但由于其眼表滞留时间短、易被泪液清除及角膜透过性低等缺点,导致药物的生物利用度极低,仅有

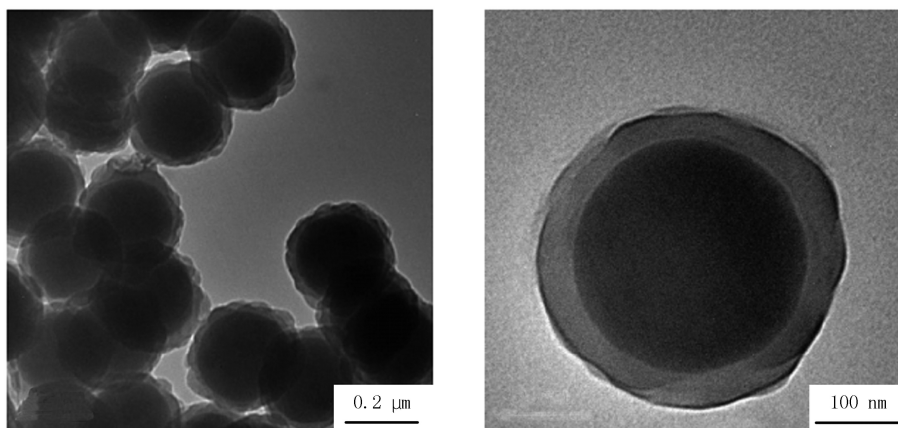


图1 CSLPHNs的透射电镜图

1%~10%的药物能够透过角膜上皮细胞屏障,小于1%的药物能顺利进入房水<sup>[9]</sup>。

CSLPHNs具有一定的泪液膜仿生性,能有效提高角膜前滞留时间,此外,其粒径小,选用生物可降解性的聚合物材料,如壳聚糖、透明质酸等能有效提高 CSLPHNs 的渗透性和靶向性,提高生物利用度,减小细胞毒性,且具有一定的缓控释给药特性<sup>[10]</sup>。Diebold 等<sup>[11]</sup>制备了核-壳结构的脂质体-壳聚糖复合物(LCS-NPs),以人类结膜上皮细胞(IO-BA-NHC)为模型,证实了在30 min后复合物能顺利到达结膜上皮细胞,是一种颇具前景的药物载体。此外,Gan 等<sup>[12]</sup>用透明质酸(HA)修饰核-壳结构的LCS-NPs,靶向于视网膜色素上皮细胞(RPE)表面的CD44受体,发现通过玻璃体注射后,仅HA-LCS-NPs能顺利到达RPE细胞,CS-NPs被阻滞于玻璃腔内,LCS-NPs仅能到达视网膜内层,且7 d后,在PRE/脉络膜中仍观察到75%的HA-LCS-NPs。CSLPHNs作为毒性小、渗透性高的新型纳米载体,将在眼部给药系统中的应用越来越广。

#### 4.2 肿瘤治疗

肿瘤是一种高发病率和高致死率的疾病,根据世界卫生组织2012年的统计数据,表明肿瘤是仅次于心血管疾病的第二大非传染性疾病<sup>[13]</sup>。考虑到传统化疗药的低特异性和高毒性,近年来,基于CSLPHNs作为肿瘤纳米给药系统的研究逐渐增加,它能改善药物的溶解性,调控化疗药物在肿瘤细胞内的释放,对特殊的肿瘤环境进行选择性的响应,如酸碱环境、高温和还原性环境等。此外,可通过纳米给药系统表面共价修饰配体达到主动靶向作用,或通过增加渗透和滞留效应(EPR)达到被动靶向作用<sup>[14]</sup>。

##### 4.2.1 肿瘤靶向治疗

叶酸(FA)是核酸合成过程中必需的一种维生素,与叶酸受体(FR)具有高亲和力,通常,FR在增殖速度较快的癌细胞表面过度表达,如脑癌、肾癌、乳腺癌、骨髓癌、肺癌、子宫癌,但在正常细胞中表达相对较少<sup>[15]</sup>。叶酸修饰的LPHNs常用于选择性靶向到达叶酸受体过度表达的癌细胞,从而具有特定的靶向活性。此外,为了减少CSLPHNs在体循环过程中与血浆蛋白的吸附、网状内皮系统的吞噬及粒子间的聚集,通常可对CSLPHNs进行PEG修饰,可有效延长药物的体循环时间<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[7]</sup>以聚己酸内酯(PCL)和PEG自组装聚合物(PCL-PEG-PCL)为核,表面包覆单层1,2-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)-PEG<sub>2000</sub>脂质壳,用叶酸共价修饰后得到的LPHNs靶向递送紫杉醇,其肿瘤抑制率高达65.78%。

整合素是一种细胞表面受体家族,主要调节细胞与细胞外基质之间的相互作用,由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基非共价连接组成,参与肿瘤细胞的迁移、增殖和生长,含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)三肽序列的多肽可与整合素 $\alpha\beta$ 受体特异性结合<sup>[17]</sup>。近年基于RGD修饰的LPHNs用于姜黄素和多烯紫杉醇传递的实验研究均表明载药CSLPHNs物理化学性质较稳定,平均粒径约为200 nm,且能有效提高细胞摄取率,在人脐上皮细胞和C6型胶质母细胞瘤中的摄取率分别为RGD未修饰制剂的4.3倍和2.5倍<sup>[18,19]</sup>。

适配体(aptamer)是指一小段与靶分子专一性紧密结合的单链寡核苷酸分子,其二、三级结构可与靶分子高亲和性、高特异性地相互作用,且靶分子种类繁多,如金属离子、糖分子、蛋白质、脂类、小分子代谢物等,具有生物相容性好、可重复使用等优点<sup>[20]</sup>。Li 等<sup>[21]</sup>首先以PLGA聚合物纳米粒为核,

表面包覆单层大豆卵磷脂层和 DSPE-PEG<sub>2000</sub> 制备了传递姜黄素的 LPHNs,通过 RNA 适配体的氨基与 DSPE-PEG<sub>2000</sub>-COOH 共价连接进行修饰,在人类大肠癌细胞中起到了较好的抑制作用,药物活性持续时间长达 24 h。

#### 4.2.2 智能响应释药

LPHNs 通过使用特殊的材料及合理的结构设计可在特定的条件下响应性释药,如酸碱环境、还原性环境及磁性环境等。Zhang 等<sup>[22]</sup>合成了二月桂酰基磷脂酰乙醇胺和甲氧基聚乙二醇的二硫键共聚物(DLPE-S-S-MPEG),并将其与 PCL 混合共同制备了传递阿霉素的 LPHNs,该 CSLPHNs 中的二硫键能对谷胱甘肽丰富的还原性环境产生响应性释药,体外和体内实验均表明其相对于游离药物具有更好的抗肿瘤活性。Kong 等<sup>[23]</sup>也制备了包裹喜树碱和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 LPHNs,通过远程射频磁场控制药物的释放,使其在特定部位发挥活性,该杂化纳米粒在体外实验中对 MT2 型鼠乳腺癌细胞起到了较好的抑制作用。此外,针对肿瘤部位特殊的微环境,Clawson 等<sup>[24]</sup>设计了一种 pH 响应型的 CSLPHNs,该杂化纳米粒的外层壳由脂质-琥珀酸-mPEG 组成,在正常生理环境下能稳定存在,PEG 壳能起到一定的屏障作用,减小杂化纳米粒与蛋白的吸附,有效延长其体循环时间,而在肿瘤部位酸性环境下,脂质-琥珀酸-mPEG 壳发生水解,PEG 层脱落,暴露出的脂质层与肿瘤细胞发生膜融合,能在肿瘤部位有效聚集。

#### 4.2.3 联合治疗

LPHNs 作为一种新型的纳米载体,在药物传递系统中应用甚广,近年来,更多的研究致力于 CSLPHNs 的联合载药。Yan 等<sup>[25]</sup>用 PLGA、卵磷脂及 DSPE-PEG 制备了同时传递多烯紫杉醇和姜黄素的 LPHNs,其粒径 169.6 nm,电位 35.7 mV,能克服多药耐药(MDR)问题,在以 PC3 型前列腺肿瘤细胞为模型的体外实验和接种人类前列腺瘤的裸鼠体内实验中均表现出较好的协同抑制作用。CSLPHNs 除了在联合给药中有所应用外,也用于药物与基因的共同传递,Zhao 等<sup>[26]</sup>通过将带负电的乏氧诱导因子 1 $\alpha$  siRNA (si-HIF1 $\alpha$ )吸附于带正电的 LPHNs 表面,将吉西他滨包封于疏水性的 PLGA 聚合物中,以达到共同传递的目的,用于胰腺癌的治疗。

#### 4.3 临床诊断成像

传统的临床诊断成像剂具有敏感性低、遇光褪色、循环时间短和有损等问题,近年来,越来越多

的研究通过 CSLPHNs 作为成像剂载体应用于核磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT)。荧光素和成像剂通过杂化纳米粒进行装载传递,不仅能克服溶解度和毒性问题,还能通过表面修饰抗体和适配体达到靶向作用。Mieszawska 等<sup>[27]</sup>通过将金纳米粒和量子点共价连接于聚合物 PLGA 核,表面包覆一层大豆卵磷脂和 DSPE-PEG,在 J-774A.1 型小鼠巨噬细胞中分别用于 CT 和荧光成像,CSLPHNs 在临床诊断成像中的应用将进一步推进。

## 5 总结与展望

CSLPHNs 是近年药物制剂学的研究热点之一,但目前研究仍主要集中于体外研究,在今后的研究中需重点优化配体接枝密度,加强体内研究。CSLPHNs 作为一种新型的纳米载体,结合了聚合物纳米粒和脂质体的双重优点,粒径小、载药量高、稳定性好,具有缓控释给药及肿瘤靶向作用,在眼部给药、肿瘤治疗和诊断成像中具有独特的优势。未来几年,LPHNs-水凝胶系统也可能成为一个新的发展方向,泊洛沙姆-407、海藻酸钠和吉兰糖胶是潜在的原位凝胶材料,随着新材料和新技术的不断引入,相信 CSLPHNs 的应用范围将不断拓展。

## 【参考文献】

- [1] Mandal B, Bhattacharjee H, Mittal N, *et al.* Core shell-type lipid polymer hybrid nanoparticles as a drug delivery platform [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(4): 474-491.
- [2] Hadinoto K, Sundaresan A, Cheow WS. Lipid polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: a review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3Pt A): 427-443.
- [3] 赵一擎,刘颖,冯年平.脂质聚合物纳米粒的研究进展[J].*华西药理学杂志*,2014,29(5):602-605.
- [4] 王盈.载溶酶体的脂质-聚合物杂化纳米粒的制备、表征和胶体稳定性评价[J].*中国医药工业杂志*,2016,47(11):1453.
- [5] Chan JM, Zhang L, Yuet KP, *et al.* PLGA-lecithin-PEG core-shell nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(8): 1627-1634.
- [6] 杨龙,陈凌云,魏刚.眼用脂质纳米制剂的研究进展[J].*中国医药工业杂志*,2016,47(12):1592-1599.
- [7] Zhang L, Zhu D, Dong X, *et al.* Folate-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for targeted paclitaxel delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2101-2114.
- [8] Almeida H, Amaral MH, Lobão P, *et al.* Applications of poloxamers in ophthalmic pharmaceutical formulations: an overview [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(9): 1223-1237.
- [9] Bucolo C, Drago F, Salomone S. Ocular drug delivery: a clue

- from nanotechnology[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3(3):188.
- [10] 蒋敏, 甘莉, 甘勇, 等. 新型眼用脂质载体制剂的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(16): 1265-1270.
- [11] Diebold Y, Jarriñ M, Saez V, *et al*. Ocular drug delivery by liposome-chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP) [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(8): 1553-1564.
- [12] Gan L, Wang J, Zhao Y, *et al*. Hyaluronan-modified core shell liponanoparticles targeting CD44-positive retinal pigment epithelium cells via intravitreal injection [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(24): 5978-5987.
- [13] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al*. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990 – 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2224-2260.
- [14] Krishnamurthy S, Vaiyapuri R, Zhang L, *et al*. Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(7): 923-936.
- [15] Lu Y, Low PS. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents. [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(5):675-693.
- [16] Shen Z, Loe DT, Awino JK, *et al*. Self-assembly of core-polyethylene glycol-lipid shell (CPLS) nanoparticles and their potential as drug delivery vehicles [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(31): 14821-14835.
- [17] Wang F, Chen L, Zhang R, *et al*. RGD peptide conjugated liposomal drug delivery system for enhance therapeutic efficacy in treating bone metastasis from prostate cancer [J]. *J Control Release*, 2014, 196:222-233.
- [18] Shi K, Zhou J, Zhang Q, *et al*. Arginine-glycine-aspartic acid-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for docetaxel delivery in glioblastoma multiforme [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(3): 382-391.
- [19] Zhao Y, Lin D, Wu F, *et al*. Discovery and *in vivo* evaluation of novel RGD-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for targeted drug delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17565-17576.
- [20] 张悦, 邢仕歌, 王震, 等. 核酸适配体在靶向药物传递中的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(3): 236-243.
- [21] Li L, Xiang D, Shigdar S, *et al*. Epithelial cell adhesion molecule aptamer functionalized PLGA-lecithin-curcumin-PEG nanoparticles for targeted drug delivery to human colorectal adenocarcinoma cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 1083-1096.
- [22] Zhang LJ, Wu B, Zhou W, *et al*. Two-component reduction-sensitive lipid polymer hybrid nanoparticles for triggered drug release and enhanced *in vitro* and *in vivo* anti-tumor efficacy [J]. *Biomater Sci*, 2016, 5(1): 98-110.
- [23] Kong SD, Sartor M, Hu CM, *et al*. Magnetic field activated lipid polymer hybrid nanoparticles for stimuli-responsive drug release [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(3): 5447-5452.
- [24] Clawson C, Ton L, Aryal S, *et al*. Synthesis and characterization of lipid-polymer hybrid nanoparticles with pH-triggered poly (ethylene glycol) shedding [J]. *Langmuir*, 2011, 27(17): 10556-10561.
- [25] Yan J, Wang Y, Zhang X, *et al*. Targeted nanomedicine for prostate cancer therapy: docetaxel and curcumin co-encapsulated lipid polymer hybrid nanoparticles for the enhanced anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5): 1757-1762.
- [26] Zhao X, Li F, Li Y, *et al*. Co-delivery of HIF1 $\alpha$  siRNA and gemcitabine via biocompatible lipid-polymer hybrid nanoparticles for effective treatment of pancreatic cancer [J]. *Biomaterials*, 2015, 46: 13-25.
- [27] Mieszawska AJ, Gianella A, Cormode DP, *et al*. Engineering of lipid-coated PLGA nanoparticles with a tunable payload of diagnostically active nanocrystals for medical imaging [J]. *Chem Commun(Camb)*, 2012, 48(47): 5835-5837.

[收稿日期] 2017-02-15 [修回日期] 2017-12-28

[本文编辑] 李睿旻