

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.2.10

固体脂质纳米粒内服吸收机制及影响因素研究进展

洪冕¹, 张燕筠¹, 陈冬梅^{1,2}, 谢书宇^{1*}

(1. 国家兽药残留基准实验室(HZAU), 华中农业大学, 武汉 430070; 2. 国家兽药安全评价实验室(HZAU), 华中农业大学, 武汉 430070)

[收稿日期] 2020-05-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2021)02-0060-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 大多数兽药由于渗透性、稳定性和溶解性差以至于无法抵御胃肠道化学和酶等不利环境的降解, 不能有效突破胃肠道黏膜屏障, 导致生物利用度并不理想。如何保护药物的稳定性并突破消化道黏膜屏障从而提高药物的内服吸收是药物研究者急需寻找解决方案的科学难题。固体脂质纳米粒能提高药物的稳定性并通过不同的转运方式突破胃肠道生理学屏障, 从而有效提高药物的内服吸收, 表现出显著的疗效, 具有良好的发展前景。介绍固体脂质纳米粒的内服吸收机制和胃肠道生理学因素如胃肠道内理化环境、黏液屏障、紧密连接、上皮细胞以及上皮结缔组织, 以及纳米粒的粒径、表面修饰和电荷对其吸收效率的影响, 以期为药物研究者提供有效的借鉴。

[关键词] 固体脂质纳米粒; 内服; 吸收机制; 影响因素

Research Progress of Absorption Mechanism and Influence Factors after Oral Administration of Solid Lipid Nanoparticles

HONG Mian¹, ZHANG Yan-jun¹, CHEN Dong-mei^{1,2}, XIE Shu-yu^{1*}

(1. National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU), Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

2. National Laboratory for Veterinary Drug Safety Evaluation, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: Because of the poor permeability, stability, and solubility, most of the veterinary drugs in the market are unable to withstand the degradation of gastrointestinal tract's chemistry and enzymes. Because of the same reason, veterinary drugs could not effectively penetrate the barrier of gastrointestinal mucosa and their bioavailability are not satisfactory. How to protect drugs' stability and penetrate the barrier of digestive tract mucosa to improve the drug intake is a great scientific challenge that urges drug researchers to find out solutions.

基金项目: 国家重点研发计划专项“畜禽重要病原耐药性检测与控制技术研究”(2016YFD0501309); 华中农业大学本科生物科技专项“山嵛酸固体脂质纳米在大鼠肠道的转运研究”(2019BC010)

作者简介: 洪冕, 本科, 动物医学专业, 从事兽药新制剂研究; 张燕筠, 本科, 动物医学专业, 从事兽药新制剂研究, 张燕筠为共同第一作者。

通讯作者: 谢书宇。E-mail: snxsy1@126.com

It is found that solid lipid nanoparticles can effectively improve the stability of drugs and pass across the physiological barrier of gastrointestinal tract by different means. It can also effectively improve the oral absorption of drugs and show significant effectiveness. Therefore, solid lipid nanoparticles have a good development prospect for coming into clinical application. This paper introduces the absorption mechanism of solid lipid nanoparticles and the influence of gastrointestinal physiological factors (e. g., gastrointestinal environment, mucous barrier, tight junction, gastrointestinal epithelial cells and subepithelial connective tissue), and the physical properties of solid lipid nanoparticles (e. g., including particle size, surface modification and electric charge) on its absorption efficiency, which will provide effective reference for drug researchers.

Key words: solid lipid nanoparticles; oral administration; absorption mechanism; influence factor

内服给药是一种常规的给药形式,是集约化养殖场最便捷、方便和经济的给药方式。然而,在药物进入胃肠道后,胃肠道内的理化环境以及各种生理学屏障对于药物的稳定性和吸收率皆存在不利影响,如何提高内服药物的吸收成为了科学研究的一大热点。研究表明,采用固体脂质纳米粒包裹药物,其基质包裹作用能有效改善药物在胃肠道环境中的稳定性,提高药物的生物利用度,并且可以为胃肠道特定部位靶向给药提供可能性。固体脂质纳米粒的脂质基质通常是由常温下呈固态的类脂成分组成,有良好的耐受性、生物相容性和生物可降解性,可以减少药物传递过程中的不良反应和毒副作用的发生。另外,机体可同时吸收脂质基质和释放的药物,这被认为是一种“特洛伊木马”效应^[1],能有效提高药物制剂的生物利用度。本文将从固体脂质纳米粒内服吸收的机制以及固体脂质纳米粒的粒径、电荷和表面修饰和机体胃肠道生理学特征对固体脂质纳米粒内服吸收的影响两个方面进行总结,以期兽药研究者提供有益的思路和借鉴。

1 固体脂质纳米粒内服吸收的机制

胃肠道提供了广泛的表面积,便于上皮细胞对药物的吸收。上皮细胞是机体口服吸收药物的主要细胞。除上皮细胞以外,胃肠道内还含有许多其他不同类型的细胞,它们都可能参与药物的吸收,包括分泌黏液的杯状细胞、内分泌细胞、潘氏细胞等^[2]。

固体脂质纳米粒在小肠中的吸收机制目前说

法不一,包括有吸收肠上皮细胞介导的跨细胞膜转运途径、M 细胞介导的跨细胞膜转运、细胞旁路转运途径、受体或转运体介导的转运以及被动扩散等。

1.1 细胞旁路转运 细胞之间存在紧密连接,这使得粒径大于 1 nm 的大分子物质难以从细胞间通过。固体脂质纳米粒表面的修饰物如壳聚糖及其衍生物可以打开肠上皮细胞间的紧密连接,实现固体脂质纳米粒的跨膜转运^[3]。然而,这种方法在转运固体脂质纳米粒的同时也会携带部分有害物质通过,对肠上皮生理屏障可能造成一定程度的损伤^[4]。

1.2 跨细胞膜转运 跨细胞膜转运途径主要通过 M 细胞和吸收肠上皮细胞来实现对固体脂质纳米粒的摄取和转运。

1.2.1 M 细胞介导的跨细胞膜转运 M 细胞,是一种位于派伊尔结的特殊上皮细胞,较少受到粘液分泌物和药物外排载体的影响。派伊尔结属于肠道淋巴组织,免疫原、病毒、细菌等均是通过对 M 细胞从派伊尔结的粘膜转移到上皮下穹窿^[2]。因此,派伊尔结的 M 细胞被认为在固体脂质纳米粒的潜在转运和吸收中起着重要作用。研究表明,M 细胞吞噬固体脂质纳米粒并将其转运至基底面释放,而后固体脂质纳米粒通过淋巴管进入全身循环^[5]。

1.2.2 吸收肠上皮细胞介导的跨细胞膜转运 吸收肠上皮细胞是小肠上皮细胞的主要组分,也是机体吸收固体脂质纳米粒的“主力军”,其主要通过胞饮作用来摄取固体脂质纳米粒。主要有巨胞饮途

径、网格蛋白介导的内吞途径、小窝蛋白介导的内吞途径等^[6]。

巨胞饮途径通过肌动蛋白和肌球蛋白使细胞膜往外突出形成细胞膜皱褶,形成大且不规则的内吞囊泡,即巨胞饮体^[7]。网格蛋白介导的内吞途径利用在内吞过程中形成的网格蛋白内陷结构,通过剪切蛋白-发动蛋白剪切后形成内吞囊泡^[4]。这些内吞囊泡多通过溶酶体的酸化作用向溶酶体转运引起降解效应或直接将内容物运出细胞。

小窝蛋白介导的内吞途径则是形成了富含胆固醇和鞘磷脂的烧瓶状囊泡,即小窝体^[8]。这种囊泡不会被溶酶体的酸化作用所影响,有效避免了溶酶体的降解。

1.2.3 受体介导的跨细胞膜转运 修饰于固体脂质纳米粒表面的配体能特异性结合细胞膜表面受体,形成受体-大分子复合物,诱导细胞膜表面相应受体发生聚集,该处质膜在笼形蛋白的参与下形成有被小窝,最后包裹固体脂质纳米粒形成囊泡^[9]。随着囊泡内 pH 值降低或者在酶的作用下,受体和配体分离,固体脂质纳米粒离开细胞,而受体准备进行下一次的跨膜转运^[4]。

1.3 被动扩散 还有一种说法则认为固体脂质纳米粒在口服后到达胃肠道内,在脂酶作用下于小肠进行脂肪分解,分解产物与胆盐衍生物和磷脂形成混合胶束。此时,固体脂质纳米粒包载的药物会转移至混合胶束中,通过被动扩散的方式被机体吸收^[10]。

2 胃肠道生理因素对固体脂质纳米粒内服吸收的影响

内服药物进入胃肠道后,由于固体脂质纳米粒和药物自身性质不同,因此,在机体内的吸收会存在较大差异。同时,胃肠道内环境以及各种组织生理屏障也会对固体脂质纳米粒的内服吸收产生一定影响。研究表明,固体脂质纳米粒及其携带的药物在到达上皮下结缔组织的毛细血管前会遇到一系列不利因素的阻碍,主要有胃肠道内环境、黏液屏障、紧密连接、胃肠道上皮细胞生物膜屏障等。

2.1 胃肠道内环境 胃肠道拥有一个相对独立

的、较为恶劣的环境,会对固体脂质纳米粒及其携带药物的稳定性、生物利用度产生一定的不利影响。

胃肠道属于消化系统,其胃液 pH 值多在 1 ~ 1.5 之间,低酸性环境通常会使得一些药物发生解离从而失去药理学作用。胃肠道的消化酶不仅可以对食物产生消化作用,还会降解进入胃肠道的固体脂质纳米粒^[11]。当固体脂质纳米粒包裹药物进入胃肠道时,有一部分被释放的药物可能会在消化酶的作用下降解从而降低药效。Fontana 等^[12]制备了氨苄西林聚氰基丙烯酸乙酯(PECA)纳米粒,研究其在人工胃液的释放度,发现仅有 30% 的氨苄西林能牢固结合于纳米粒上,不被降解。

胃肠道提供巨大的表面积用于药物吸收(如肠绒毛等),由于胃肠道不同部位厚度、形态结构并不尽相同,因此,用于吸收药物的表面积也会有所不同。以结肠为例,由于结肠缺乏肠绒毛,结肠粘膜表面积会比其他部位小得多,固体脂质纳米粒运载的药物吸收效率较差^[11]。Michel 等^[13]利用纳米胶囊作为胰岛素的载体,于大鼠体内进行胃肠道吸收试验,发现给药后不同部位第二天血糖下降率分别为回肠 65%,胃 59%,十二指肠 52%,结肠 34%,这表明回肠是吸收最有效的部位,而结肠吸收效率最低。

同时,胃肠道是许多体内微生物菌群定居的场所,微生物菌群及其分泌物对于固体脂质纳米粒亦可能会造成一定程度的破坏。另外,为了能够及时将食物残渣排出体外,胃肠道不断进行蠕动,即排空运动,这样会使得固体脂质纳米粒在胃肠道内停留时间受到限制,对药物的吸收会有一些的影响^[14]。

2.2 黏液屏障 黏液屏障是一种水凝胶层,普遍存在于整个胃肠道,由糖蛋白组成,包括紧密粘附层和疏松粘附层。除了糖蛋白,黏液层内还存在有大量的酶类,具有降解肽类的能力。对于机体来说,黏液层的主要作用是润滑食道、保护胃肠道内上皮组织免受外来颗粒和病原体的影响、阻止病原体到达上皮细胞^[15],故黏液屏障对固体脂质纳米

粒的吸收也有影响。Primard 等^[16]通过对荧光聚乳酸纳米粒在结扎小鼠肠祥的吸收进行研究,发现非淋巴组织的黏液层中截留有大量的纳米粒。

黏液可以通过疏水作用结合固体脂质纳米粒以及蛋白质^[17],黏液层中带电荷的蛋白质也能与荷电的粒子之间发生相互作用,从而将其固定于黏液中^[18]。黏液的电荷密度往往取决于胃肠道不同部位的局部离子强度和 pH 值,因此,对药物的阻拦效果通常会受到胃肠道环境变化的影响。黏液屏障的 pH 值及厚度因所处部位不同而不同。在胃部和结肠处较厚,在小肠较薄;而 pH 值则在胃内达到 1.0~2.0,于后面的肠段逐渐升高^[19]。黏液屏障越厚,固体脂质纳米粒越难被吸收;同时,胃部的酸性环境可能会破坏固体脂质纳米粒的结构。有研究表明,高弹性的黏液屏障会拦截固体脂质纳米粒,造成口服生物利用度下降^[20]。另外,固体脂质纳米粒被黏液包裹以后,也存在有随黏液更新而被快速清除出体外的可能^[2]。

有两种办法可能帮助固体脂质纳米粒突破黏液屏障。一是让纳米粒粘附于黏膜层,在胃肠道上皮细胞表面释放其荷载的药物;二是让纳米粒穿透黏液屏障,被 M 细胞转运进入淋巴循环。

2.3 紧密连接 紧密连接是在相邻上皮细胞间形成的一种重要连接方式,它将上皮细胞的基底膜和顶膜分开,维持着上皮细胞和内皮细胞间的屏障以及组织细胞的极性。由于其结构紧密,通常只允许直径微小的粒子通过,较大的颗粒和微生物则无法通过。因此,紧密连接既是选择性屏障又具有栅栏的功能,允许有益的营养物质进入体内并拦截有害大分子和微生物,同时阻止上皮细胞基底膜和顶膜上脂质的自由流动^[21]。

紧密连接无法区分药物和毒物,固体脂质纳米粒也会被其拦截在外,从而阻碍其携带药物的吸收。吴正红等^[3]利用壳聚糖及其衍生物包覆的脂质体对胰岛素细胞旁路转运的促进作用进行了研究。研究发现,当壳聚糖及其衍生物包覆脂质体时,细胞间紧密连接被打开,跨膜电阻(TEER)明显下降,胰岛素跨膜转运量增加。因此,可以通过使

用紧密连接调节剂对固体脂质纳米粒进行修饰,实现对紧密连接的调控,使其打开的通路不再狭窄,让固体脂质纳米粒顺利通过。

2.4 胃肠道上皮细胞 胃肠道上皮细胞具有吸收和分泌的作用,主要由单层柱状上皮细胞构成,间杂着少量杯状细胞和淋巴细胞等其他成分^[22]。在固体脂质纳米粒的吸收过程中,胃肠道上皮细胞负责吸收并转运固体脂质纳米粒进入全身循环。一般来说,小分子亲脂肽类药物只需通过简单的扩散作用就可以通过上皮细胞^[23],但是,当药物颗粒的体积和极性过大时,就无法轻易的穿过上皮细胞的质膜。目前,尚未在上皮细胞的质膜中发现适用于大分子药物的转运蛋白,因此,只能寻找替代途径来帮助大分子药物通过上皮细胞。

目前已寻找到几种适合的替代途径:可用具有破坏和穿透内脂膜的细胞穿透蛋白来对固体脂质纳米粒进行修饰;也可以通过某些物质来诱导上皮细胞对固体脂质纳米粒产生内吞作用来实现跨细胞转运;还可以运用配体修饰固体脂质纳米粒,通过受体和配体的识别结合来实现转运目的(注意天然配体会和其抢夺受体结合位点)^[11]。寇龙发^[24]用 L-肉毒碱对紫杉醇-PLGA 纳米粒进行修饰,利用 OCTN2 对 L-肉毒碱的亲性和来协助转运,有效提高了紫杉醇-PLGA 纳米粒的生物利用度。

2.5 上皮下结缔组织 上皮下结缔组织包括血管、淋巴管、神经、浆细胞和淋巴细胞等成分,具有吸收、运输和免疫的功能,结构疏松且高度血管化^[22],并不会限制大部分颗粒的通过。因此,上皮下结缔组织作为屏障对固体脂质纳米粒内服吸收效率的影响并不大。Yoshikawa 等^[25]研究了外源性大分子物质对小肠血淋巴屏障的选择通透性,发现较大的肽类,尤其是 30 Kda 以上的肽类,会优先进入淋巴管而不是毛细血管。

3 固体脂质纳米粒理化性质对其携带药物内服吸收的影响

由于胃肠道内酸性 pH、消化酶以及微生物菌群等因素影响,使得胃肠道环境对内服药物并不友好。固体脂质纳米粒可以使其荷载的药物与恶劣

环境隔开,保持药物的稳定性及药效。由上述生理影响因素可知:首先,运载药物的固体脂质纳米粒要求必须要能保护它们的“货物”;其次,他们应该具有被允许通过黏液屏障的特性;最后,他们要能通过肠腔内的肠上皮。

3.1 纳米粒径 固体脂质纳米粒的粒径大小会影响药物穿透黏液屏障的能力,体内不同组织器官对药物的粒径大小也有选择性。例如,M 细胞可以吞噬粒径小于 1 μm 的纳米颗粒。有研究表明,纳米粒的粒径越小,其粘附能力越强^[26]。同时,粒径越小,透膜性也越强。Desai 等^[27]发现 100 nm 的 PLGA 纳米粒比 500 nm、1 μm 和 10 μm 的颗粒更容易到达大鼠的派伊尔结。

3.2 电荷 固体脂质纳米粒的表面电荷对其穿透黏液屏障的能力存在一定影响。Crater 等^[28]对表面带有不同电荷的聚苯乙烯纳米粒在天然猪肠道黏液以及人工肠黏蛋白中的扩散速率进行了研究,发现在两种黏液中聚苯乙烯纳米粒的扩散速度是相似的,并且携带负电荷的聚苯乙烯纳米粒比携带正电荷的聚苯乙烯纳米粒扩散得要快。另外,带电荷的固体脂质纳米粒之间可能会发生聚集,这将导致其在肠黏膜的穿过率降低^[14]。

3.3 表面修饰 固体脂质纳米粒可进行多种表面修饰。在固体脂质纳米粒与胃肠道黏膜相互作用的过程中,固体脂质纳米粒与黏液相互作用并被其包裹,并且有可能会随着黏液的更新而被清除。运用具有黏液穿透性或者能改变固体脂质纳米粒表面性质的物质对固体脂质纳米粒进行表面修饰,使其能顺利穿过黏液层,粘附于黏膜层,进而增加药物在胃肠道中的停留时间及生物利用度。以白蛋白为例,由于白蛋白表面存在有一定量的负电荷,因此,表面存在血清白蛋白的固体脂质纳米粒等胶体颗粒会对黏液的粘附固定能力表现出微弱的排斥作用^[29]。

还可运用穿透肽、配体等能与上皮细胞质膜发生相互作用的物质来修饰固体脂质纳米粒,实现其通过胃肠道上皮细胞屏障的目的。研究表明,利用穿膜肽修饰的硬脂酸作为脂质基质来制备胰岛素

纳米粒,可以显著促进机体对胰岛素的吸收^[30]。利用肠道内不同受体的配体对固体脂质纳米粒进行修饰,除了能通过胃肠道上皮细胞屏障,亦可以实现胃肠道特定部位的靶向给药,同时能增加药物停留时间和摄取量,避免由于过早被清除而降低生物利用度。Verma 等^[31]通过研究素维生素 B12 修饰的磷酸钙纳米粒在运载胰岛素方面的体内吸收效率,表面修饰的纳米粒能特异性识别转运体的配体,从而有效提高跨膜转运效率。

3.4 脂质基质 固体脂质纳米粒的内服吸收作用,很大程度上与脂质基质种类有关。脂质的理化性质对于固体脂质纳米粒具有一定的影响,固体脂质纳米粒的熔点会随着脂肪酸链的长度增加而增加,随着饱和度的降低而降低,脂质形成具有完美晶格的高度结晶颗粒(例如单酸甘油三酯),很有可能会在储存期间导致药物的排出。有研究表明,脂质结构不同,在内服吸收效率增强方面存在一定差异^[1]。Khoo 等^[32]研究发现长链脂肪酸甘油酯(C18)比中链脂肪酸(C8~C10)甘油酯在促进难溶性药物的吸收更有优势。因此,在制备固体脂质纳米粒的过程中需要注意使用恰当的脂质基质,这样才能获得物理化学性质稳定的固体脂质纳米粒^[33]。

4 展望

低廉的生产成本和易于规模化的生产方式决定了固体脂质纳米粒在兽药领域有着明确的产业化优势和前景。本研究团队研制的多种固体脂质纳米粒能显著提高多种兽药在小鼠和猪的内服吸收和缓释性能,并已完成两种固体脂质纳米混悬液的中试生产,在兽医药的产业化前景更加明确。随着诸多科研人员对固体脂质纳米粒的不断开发与研究发现,固体脂质纳米粒可以保护药物在胃肠道中免受破坏,提高药物内服吸收效果,但吸收率提升程度受到各方面的因素影响。机体生理因素如胃肠道内环境、粘液屏障、紧密连接、胃肠道上皮细胞以及上皮下结缔组织,以及固体脂质纳米粒自身的理化特征如粒径、电荷、表面修饰以及脂质基质,均会对其内服吸收效果的提升造成不同程度的影

响。因此,全面系统的认识和掌握固体脂质纳米粒在胃肠道的吸收转运效率及其机制和影响因素,对设计构建新型、高效、长效的固体脂质纳米粒内服制剂具有重要的理论指导意义。另外,如何实现携带有药物的固体脂质纳米粒在畜禽肠道定位靶向进行定时定量传递和吸收,保证血药浓度在一定时间内维持稳定,也值得更加深入的研究与讨论。研究者应紧紧围绕固体脂质纳米的内服吸收影响因素和机制开展深入的理论研究,通过基质材料的筛选,表面的修饰等途径和方式进一步加强固体脂质纳米对胃肠道生理环境的抵抗力,增强其完整性,以确保其能以完整的形式与胃肠黏膜接触,从而提升药物的内服吸收。通过相关理论的研究,提出适合内服吸收的固体脂质纳米的设计理论,以指导新型高效的内服制剂的开发。同时,深入开展工业化生产研究,以促进其产业化。我国属于食品动物养殖大国,随着养殖集约化的发展,对新型内服制剂的需求越来越迫切。集约化养殖场的特点要求兽药使用的安全、高效、方便和经济性,对于价格低廉和适合内服群体给药的固体脂质纳米有着内在迫切的需求。同时,固体脂质纳米粒作为一种较为理想的兽药载体,随着相关研究的不断开展和生产工艺的不断完善,长效且高效的固体脂质纳米粒在未来会被广泛应用于畜牧养殖生产。

参考文献:

- [1] Severino T, Andreani T, Macedo A S, *et al.* Current State - of - Art and New Trends on Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Oral Drug Delivery [J]. *Journal of Drug Delivery*, 2012, 2012: 750891.
- [2] Date A A, Hanes J, Ensign L M. Nanoparticles for oral delivery: Design, evaluation and state - of - the - art [J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 240: 504 - 526.
- [3] 吴正红,平其能,雷晓敏,等.壳聚糖及其衍生物包覆的脂质体对胰岛素细胞旁路转运的促进作用[J]. *中国药科大学学报*, 2005, 36(4): 306 - 310.
Wu Z H, Ping Q N, Lei X M, *et al.* Enhancement of paracellular insulin transport with liposomes coated with chitosan and its derivatives [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2005, 36(4): 306 - 310.
- [4] 柴桂宏. 固体脂质纳米粒的小肠上皮细胞转运机制研究及其载体构建 [D]. 浙江大学, 2016.
Chai G H. Transport Mechanisms of Solid Lipid Nanoparticles across Intestinal Epithelial Cell Monolayer and Vector Construction [D]. Zhejiang University, 2016.
- [5] Ali H, Singh S K. Biological voyage of solid lipid nanoparticles: a proficient carrier in nanomedicine [J]. *Therapeutic Delivery*, 2016, 10(7): 691 - 709.
- [6] 何丽雅,纪优,周岳茜,等.阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制及影响因素的研究概况 [J]. *中国药房*, 2019, 30(13): 1859 - 1863.
He L Y, Ji Y, Zhou Y C, *et al.* Mechanism and influencing factors of cationic nanocarriers in the delivery of antitumor drugs [J]. *China Pharmacy*, 2019, 30(13): 1859 - 1863.
- [7] 秦绿叶,刘爽,汪沉然,等.巨胞饮的机制及功能的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2006, 37(1): 41 - 44.
Qin L Y, Liu S, Wang C R, *et al.* Research progress on the mechanism and function of macropinocytosis [J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2006, 37(1): 41 - 44.
- [8] Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts [J]. *Journal of Cell Science*, 2003, 116(23): 4707 - 4714.
- [9] 宋必卫,吴非,葛建丹.受体介导的跨细胞转运及其应用 [C].第十二届全国神经精神药理学学术交流会论文集, 2006: 69 - 70.
Song B W, Wu F, Ge J D. Receptor mediated transcellular transport and its application [C]. Proceedings of the 12th National Neuropsychopharmacology Academic Exchange Conference, 2006: 69 - 70.
- [10] Porter C J H, Trevaskis N L, Charman W N. Lipids and lipid - based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(3): 231 - 248.
- [11] Lundquist P, Artursson P. Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: Opportunities, limitations and studies in human tissues [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 106: 256 - 276.
- [12] Fontana G, Pitarresi G, Tomarchio V, *et al.* Preparation, characterization and *in vitro* antimicrobial activity of ampicillin - loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 1998, 19(11 - 12): 1009 - 1017.
- [13] Michel C, Aprahamian M, Defontaine L, *et al.* The effect of site of administration in the gastrointestinal tract on the absorption of insulin from nanocapsules in diabetic rats [J]. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 1991, 43(1): 1 - 5.
- [14] 王绪兵,易以木. 纳米粒胃肠道吸收影响因素 [J]. *中国药*

杂志, 2002, 37(7): 484-487.

Wang X B, Yi Y M. The factors of influencing gastrointestinal uptake after oral administration of nanoparticles[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2002, 37(7): 484-487.

- [15] Pelaseyed T, Bergstrom J H, Gustafsson J K, *et al.* The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system[J]. Immunological Reviews, 2014, 260(1): 8-20.
- [16] Primard C, Rochereau N, Luciani E, *et al.* Traffic of poly(lactic acid) nanoparticulate vaccine vehicle from intestinal mucus to sub-epithelial immune competent cells[J]. Biomaterials, 2010, 31(23): 6060-6068.
- [17] Griffiths P C, Cattoz B, Ibrahim M S, *et al.* Probing the interaction of nanoparticles with mucin for drug delivery applications using dynamic light scattering[J]. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 2015, 97: 218-222.
- [18] Lieleg O, Vladescu I, Ribbeck K. Characterization of Particle Translocation through Mucin Hydrogels[J]. Biophysical Journal, 2010, 98(9): 1782-1789.
- [19] 杨 晖, 姚 静, 周建平, 等. 针对胃肠道黏液屏障的口服纳米粒研究进展[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(4): 339-342.
Yang H, Yao J, Zhou J P, *et al.* Research progress of oral nanoparticles targeting gastrointestinal mucus barrier[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2012, 20(4): 339-342.
- [20] Hu X W, Fan W F, Yu Z, *et al.* Evidence does not support absorption of intact solid lipid nanoparticles via oral delivery[J]. Nanoscale, 2016, 8(13): 7024-7035.
- [21] 秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(4): 443-447.
Qin H L, Gao Z G. Research progress on the role of tight junction of intestinal epithelial cells in the intestinal barrier[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2005, 13(4): 443-447.
- [22] 王刚石. 小肠解剖、生理及其营养、代谢[C]. 消化系统疾病的营养治疗新进展研讨班资料汇编, 2011: 45-55.
Wang G S. Small intestine anatomy, physiology, nutrition and metabolism[C]. Data collection of the seminar on the new progress of nutrition therapy for digestive system diseases, 2011: 45-55.
- [23] Doak B C, Over B, Giordanetto F, *et al.* Oral Druggable Space beyond the Rule of 5: Insights from Drugs and Clinical Candidates[J]. Chemistry & Biology, 2014, 21(9): 1115-1142.
- [24] 寇龙发. 基于转运体靶向的 L-肉毒碱修饰纳米粒的药物递送研究[D]. 沈阳药科大, 2017.
Co L F. Study on the drug delivery of L-carnitine-conjugated nanoparticles via targeting transporter[D]. Shenyang Pharmaceutical University, 2017.
- [25] Yoshikawa H, Takada K, Muranishi S. Molecular weight dependence of permselectivity to rat small intestinal blood-lymph barrier for exogenous macromolecules absorbed from lumen[J]. Journal of Pharmacobio-Dynamics, 1984, 7(1): 1-6.
- [26] Zhang M J, Liu M Z, Bewick S, *et al.* Nanoparticles to Increase Adhesive Properties of Biologically Secreted Materials for Surface Affixing[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2009, 5(3): 294-299.
- [27] Desai M P, Labhsetwar V, Amidon G L, *et al.* Gastrointestinal Uptake of Biodegradable Microparticles: Effect of Particle Size[J]. Pharmaceutical Research, 1996, 13(12): 1838-1845.
- [28] Crater J S, Carrier R L. Barrier Properties of Gastrointestinal Mucus to Nanoparticle Transport[J]. Macromolecular Bioscience, 2010, 10(12): 1473-1483.
- [29] Swavola J C, Edwards T D, Bevan M A. Direct Measurement of Macromolecule-Coated Colloid-Mucus Interactions[J]. Langmuir, 2015, 31(33): 9076-9085.
- [30] Zhang Z H, Zhang Y L, Zhou J P, *et al.* Solid lipid nanoparticles modified with stearic acid-octaarginine for oral administration of insulin[J]. International Journal of Nanomedicine, 2012, 7: 3333-3339.
- [31] Verma A, Sharma S, Gupta P K, *et al.* Vitamin B12 functionalized layer by layer calcium phosphate nanoparticles: A mucoadhesive and pH responsive carrier for improved oral delivery of insulin[J]. Acta Biomaterialia, 2016, 31: 288-300.
- [32] Khoo S M, Shackelford D M, Porter C J, *et al.* Intestinal lymphatic transport of halofantrine occurs after oral administration of a unit-dose lipid-based formulation to fasted dogs[J]. Pharm Res, 2003, 20(9): 1460-1465.
- [33] Souto E B, Muller R H. Lipid Nanoparticles: Effect on Bioavailability and Pharmacokinetic Changes[J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2010, 197: 115-141.

(编辑: 侯向辉)