DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001070

聚乙烯醇－硫辛酸载多柔比星纳米颗粒的制备及其体外抗乳腺癌细胞活性的实验研究

杨雅娜[1],岳　玮[2],王小林[3],张明军[3],曾凡玲[3],罗　焱[4]

（1. 重庆医科大学附属第一医院金山医院体检部,重庆　401122;2. 解放军第 153 中心医院科训办,郑州　450042;
3. 重庆医科大学附属第一医院体检部,重庆　400012;4. 解放军第 153 中心医院肿瘤科,郑州　450042）

【摘　要】目的:合成聚乙烯醇-硫辛酸聚合物,研究其载多柔比星纳米颗粒的制备及初步的体内、外实验研究。**方法**:采用"一步法"合成 PVA_{27K}-4%LA 聚合物,激光粒径测定仪测定其粒径、多分散系数和 ζ 电位,电镜下观察其形态,分光光度法测定其载多柔比星的包封率,透析法研究其药物释放特性,以及 MTS 法研究其体外抗乳腺癌细胞的活性;建立荷乳腺癌裸鼠模型,行初步体内实验评价。**结果**:合成的 PVA_{27K}-4%LA 聚合物在水相中形成纳米级颗粒,电镜下形态不规则,平均粒径、多分散系数和 ζ 电位分别为(8.30 ± 3.02) nm、(0.129 ± 0.063)和(−26.68 ± 0.98) mV;对 DOX 的包封率为 86.12%,平均粒径、多分散系数和 ζ 电位分别为(9.35 ± 3.30) nm、(0.114 ± 0.056)和(−28.57 ± 1.63) mV,与 PVA_{27K}-4%LA 相比较均无统计学差异(P 值分别为0.023、0.0512 和 0.332);DOX 在 PBS 溶液中随时间缓慢释放;乳腺癌细胞能快速摄取 PVA_{27K}-4%LA-DOX,IC_{50} 为 537.3 ng/mL(与游离 DOX 组相比,P=0.005);纳米颗粒能靶向聚集在荷瘤裸鼠的肿瘤部位。**结论**:PVA_{27K}-4%LA 在水相中能自组装形成不规则的纳米颗粒,能有效装载 DOX,通过缓释 DOX 实现对乳腺癌细胞的杀伤作用;PVA_{27K}-4%LA 在荷瘤裸鼠体内能靶向聚集在肿瘤部位。

【关键词】聚乙烯醇;辛酸;纳米颗粒;多柔比星;乳腺癌细胞

【中图分类号】R730.53　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-04-26

Fabrication of Doxorubicin loaded poly(vinyl alcohol)–lipoic acid nanoparticles and characterization of the anti-breast cancer cell activity *in vitro*

Yang Yana[1], Yue Wei[2], Wang Xiaolin[3], Zhang Mingjun[3], Zeng Fanling[3], Luo Yan[4]

(1. Department of Physical Examination, Jinshan Hospital of The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Science and Exercise, 153 Central Hospital of PLA;
3. Department of Physical Examination, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
4. Department of Oncology, 153 Central Hospital of PLA)

【Abstract】*Objective*: To explore the fabrication of poly(vinyl alcohol)(PVA)–lipoic acid(LA) polymers and to study the basic physicochemical properties, as well as the anti-breast cancer cell activity; to preliminarily evaluate the biodistribution of PVA_{27K}-4%LA in breast cancer-bearing mice. ***Methods***: "One-step" method was used to fabricate the PVA_{27K}-4%LA polymer. The mean particle size, poly dispersity and ζ potential were detected using dynamic light scattering; the morphology was observed under transmission electron microscope(TEM); the cytotoxicity of the polymer was studied. Dialysis method was employed to incorporate Doxorubicin (DOX) into PVA_{27K}-4%LA. The drug content, drug release rate, cell uptake and cytotoxicity were further investigated. The breast cancer-bearing mouse model was established, and study the biodistribution of the nanoparticles in vivo. ***Results***: PVA_{27K}-4%LA can be self-assembled into nanoparticles in water solution, which was irregular in shape when observed under TEM. The mean particle size, poly dispersity and ζ potential were (8.30 ± 3.02) nm, (0.129 ± 0.063) and (−26.68 ± 0.98) mV respectively. The encapsulation efficiency was 86.12%; dialysis method was used to incorporate DOX into PVA_{27K}-4%LA. The morphology of PVA_{27K}-4%LA-DOX was similar with that of PVA_{27K}-4%LA. The mean particle size, poly dispersity and ζ potential were (9.35 ± 3.30) nm, (0.114 ± 0.056) and (−28.57 ± 1.63) mV respectively (P value were 0.023, 0.0512 and 0.332 respectively). The DOX released from PVA_{27K}-4%LA-DOX was much faster in the first 4 hours. On the 24th hours, about 60% of the DOX was released. The breast

作者介绍:杨雅娜,Email:yangyana1216@163.com
研究方向:健康管理及肿瘤防治。
通信作者:罗　焱,Email:fisherman-702@163.com。
基金项目:总后卫生部青年培育资助项目(编号:14QNP030)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20161215.1057.006.html (2016-12-15)

cancer cells MDA-MB-231 could uptake PVA_{27K}-4%LA-DOX quickly. The cancer cells could be killed efficiently, with the IC_{50} of 537.3 ng/mL (P=0.005). PVA_{27K}-4%LA accumulated in tumor site, and reached highest dose at the 24th hour. Liver, lung and spleen also had PVA_{27K}-4%LA distribution. ***Conclusion***: PVA_{27K}-4%LA could be self-assembled into irregular nanoparticles in water solution. DOX could be incorporated into PVA_{27K}-4%LA efficiently. PVA_{27K}-4%LA-DOX could be uptaken by breast cancer cells MDA-MB-231, and could kill the cancer cells via releasing DOX gradually. PVA_{27K}-4%LA nanoparticles could targeted accumulate in the tumor site of breast cancer-bearing mice.

【Key words】poly(vinyl alcohol); lipoic acid; nanoparticle; doxorubicin; breast cancer cell

聚乙烯醇[poly(vinyl alcohol), PVA]是一种由聚醋酸乙烯酯经碱催化后醇解而得到的水溶性高分子聚合物，在药物载体、植入材料和手术修复材料等生物医学领域有着广泛的应用[1]。PVA 的亲水性、溶解性和良好的生物相容性使其成为制作水凝胶的优异材料，在提高药物稳定性、降低药物全身毒性、控制药物释放及靶向运送等方面起着重要作用。但 PVA 水凝胶的分子量大，难以达到纳米水平(<100 nm)，因而临床应用受限[2]。尽管如此，PVA 具有合成简易、安全低毒、产品质量易于控制、价格便宜、使用方便等特点，使其成为具有再次开发潜力的优良药用辅料。

硫辛酸(lipoic acid, LA)是一种在动物体内和植物中存在的天然抗氧化剂，兼具脂溶性与水溶性(微溶)的双硫化合物，在 C6、C8 位上有二硫键相连[3]。本研究中，本研究拟通过“一步法”在聚乙烯醇的醇基上通过成酯键反应接入一定比例的硫辛酸，制备 PVA-LA 有机高分子聚合物，研究其在水相中自组装结构的理化性质；研究 PVA-LA 对多柔比星的包封率、载药后药物释放等特性，以及载药后在体外对乳腺癌细胞的杀伤效应等，并在荷乳腺癌裸鼠进行初步体内评价，以期为抗肿瘤药物提供新的纳米载体。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

FD-1 型台式冻干机(巩义市英峪予华仪器厂)，Zetasizer 3000 HS 激光粒径测定仪(英国 Malvern)，透射电镜(荷兰 Philips)，超净工作台(苏州宏瑞净化科技有限公司)，磁力搅拌器(山东威海新元化机)，NanoDrop2000 超微量分光光度计(美国赛默飞世尔科技)，倒置相差显微镜(日本 Olympus)，酶联免疫检测仪(美国 BioRAD)，激光共聚焦显微镜(德国 Leica)，Kodak 小动物活体成像系统(上海)。

聚乙烯醇(Sigma 公司，分子量 27 kD)，硫辛酸(LA，上海抚生试剂公司)，N,N'-二异丙基碳二亚胺(N,N-diisopropylcarbodiimide, DIC，厦门博欣生物技术有限公司)，1-羟基苯并三唑(1-hydroxybenzotriazole, HOBT，厦门博欣生物技术有限公司)，4-二甲氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine, DMAP，厦门博欣生物技术有限公司)，多柔比星(Doxorubicin, DOX，北京华奉联博科技有限公司)，Cy5.5(Sigma 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 聚乙烯醇-硫辛酸的合成方法 使用分子量为 27 kD 的 PVA，按 4%的比例连接 LA。首先，DIC 先和 LA 上的羧基通过缩合反应生成一个活化酯(DMSO 作偶联剂)，然后在 HOBT 以及 DMAP 的催化下与 PVA 上的醇基形成酯，5 倍体积预冷的乙醇沉淀 PVA-LA，再用乙醇洗涤 3 次，溶解在 DMSO 里，在双蒸水里透析去掉小分子物质，最后冻干。

1.2.2 PVA_{27K}-4%LA 装载多柔比星纳米颗粒的制备 首先将多柔比星和 PVA_{27K}-4%LA 溶解在 DMSO 溶液里，磁力搅拌器下进行搅拌，逐滴加入双蒸水，持续搅拌约 2 h，随后将溶液装入膜分子量为 3.5 kD 的透析袋中，在 1 L 的 PBS 溶液中透析 8 h。PVA_{27K}-4%LA-DOX 中 DOX 含量的测定方法为：纳米溶液中 DOX 含量/DOX 总量×100%。

1.2.3 PVA_{27K}-4%LA -DOX 基本性质的鉴定 包封率测定：将 DOX 用 DMSO 梯度稀释成 0.3、0.2、0.1、0.05、0.02 和 0.01 mg/mL，分光光度法测定峰值(482 nm)，GraphPad Prism 5.0 绘制 DOX 标准曲线，并拟合回归方程，计算线性范围。取制备好的 PVA_{27K}-4%LA-DOX，测定其在 482 nm 的峰值，通过标准曲线计算出 DOX 的含量，再计算包封率。

粒径、多分散系数及 ζ 电位测定：使用 Zetasizer3000 HS 激光粒径测定仪测定粒径、多分散系数及 ζ 电位。将 PVA_{27K}-4%LA 和-PVA_{27K}-4%LA-DOX 溶解在水相中，调整聚合物浓度为 1 mg/mL 后进行检测。

形态观察：磷钨酸负染法染色，取 1 滴待测溶液滴于瓷板的凹槽内，并将喷碳铜网放于溶液上，1~2 min 后取出铜网，用滤纸小片从铜网边缘吸去残余液体；将该铜网放在染液(4%磷钨酸溶液，pH 7.0)上约 30 s，吸干多余染液、干燥，透射电镜观察形态。

药物释放实验：采用透析法检测药物的释放特性，在透析盒(透析膜分子量小于 27 kD)中注入 0.5 mL PVA_{27K}-4%LA-DOX 的 PBS 溶液，在 1 L PBS 溶液中进行透析，放入 37 ℃摇床，加入适量活性炭形成漏槽效应，在透析前及透析后不同时间点用微量注射器取 10 μL 进行检测(分光光度法，482 nm)，游离的 DOX 作为对照。

1.2.4 PVA_{27K}-4%LA-DOX 细胞摄取实验 使用近红外染料 Cy5.5 对 PVA_{27K}-4%LA 进行标记，避光保存。乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 接种到 6 孔板，加入 0.1 mg/mL(按 DOX 的含

量计算）PVA_{27K}-4%LA-DOX，取空白对照、共培养后 30 min、共培养后 6 h 的细胞分别在激光共聚焦下观察，游离的 DOX（0.1 mg/mL）作为对照。

1.2.5 细胞毒性实验 选择乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MCF-7 评价 PVA_{27K}-4%LA 的细胞毒性。首先将细胞接种到 96 孔板，将浓度为 20、100、500 和 2500 μg/mL 的 PVA_{27K}-4%LA 加入细胞培养基中，共培养 72 h 后用 MTS 法测定细胞存活率。随后检测 PVA_{27K}-4%LA-DOX 和游离 DOX 对 MDA-MB-231 细胞的杀伤效应。细胞接种至 96 孔板，扩增至合适密度后分别加入浓度梯度的 PVA_{27K}-4%LA-DOX 和游离 DOX，72 h 后用 MTS 法测定细胞存活率。细胞 96 孔板接种均使用 3 个复孔。

1.2.6 荷瘤裸鼠成像实验 动物模型使用荷乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的皮下异种移植裸鼠模型，肿瘤体积约 500 mm^3，尾静脉注射 Cy5.5 标记的 PVA_{27K}-4%LA 水溶液 200 μL，聚合物浓度为 10 mg/mL，分别在注射后 1、5、24、48 和 72 h 行活体动物显像，显像结束后处死裸鼠，取出主要器官，行荧光显像。

1.3 统计学方法

数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两个样本间均数的比较应用 t 检验，检验水准 α=0.01。

2 结 果

2.1 PVA27K-4%LA 的制备及其基本性质的鉴定

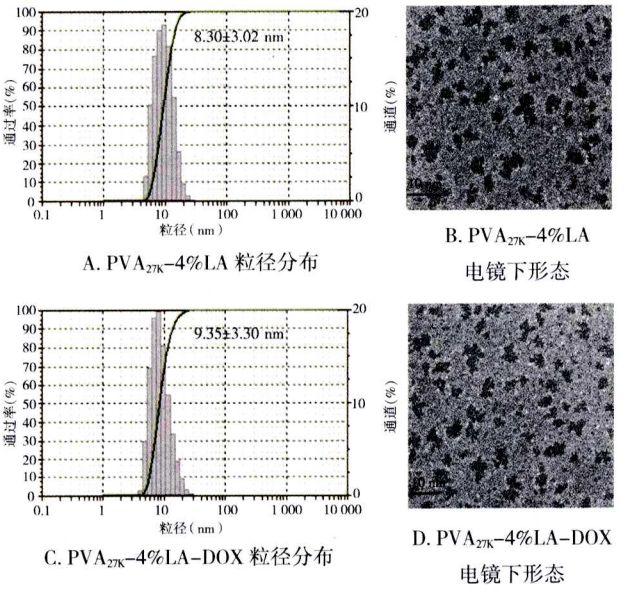
PVA27K-4%LA 的制备采用“一步法”，冻干后得到白色片状物质，易溶于水，加热后可溶于 DMSO。将 PVA_{27K}-4%LA 溶解于 PBS 溶液，为无色透明溶液，调整浓度为 1 mg/mL，测定其平均粒径为（8.30 ± 3.02）nm，其分布范围窄（图 1A），多分散系数和 ζ 电位分别为（0.129 ± 0.063）和（-26.68 ± 0.98）mV。电镜下 PVA_{27K}-4%LA 呈不规则结构，分布及大小均匀一致，粒径与 DLS 所测结果一致（图 1B）。

2.2 PVA_{27K}-4%LA-DOX 的制备及基本性质的鉴定

PVA_{27K}-4%LA 装载多柔比星采用透析法，所得液体红色透明，调整聚合物浓度为 1 mg/mL，测定其平均粒径为（9.35 ± 3.30）nm，与 PVA_{27K}-4%LA 相比较无统计学差异（P=0.023）（图 1C）；测其多分散系数为（0.114 ± 0.056），ζ 电位为（-28.57 ± 1.63）mV，两者与未载药纳米粒相比均无统计学差异（P 值分别为 0.0512、0.332）。电镜下 PVA_{27K}-4%LA-DOX 呈不规则结构，粒径分布与 PVA_{27K}-4%LA 相似（图1D）。

2.3 PVA_{27K}-4%LA-DOX 体外药物释放实验

在 482 nm 波长处测定吸光度，制备标准曲线并进行线性回归，得回归方程为 y=20.5x+12.248，R^2=1（图 2A），结果表明，DOX 的检测浓度在 0.01~1.00 mg/mL 范围内与吸光度具有良好的线性关系。根据回归方程，计算出 PVA_{27K}-4%LA-DOX 中 DOX 的包封率为 86.12%。透析法测定 PVA_{27K}-4%LA-DOX 中 DOX 的时间释放特性，可见游离 DOX 在最开始的 4 h 即释放出 80%以上，而 PVA_{27K}-4%LA-DOX 在开始的 4 h 释放率为 40%左右，两者的释放速率在 4 h 后均明显减慢。24 h 后，游离 DOX 释放出约 95%，而 PVA_{27K}-4%LA-DOX 释放出约 60%（图 2B）。

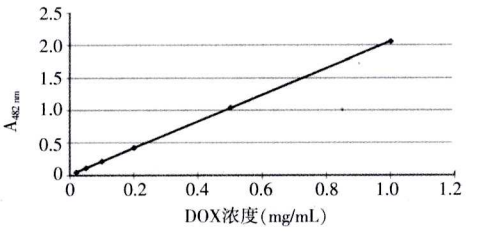


A. PVA_{27K}-4%LA 粒径分布　B. PVA_{27K}-4%LA 电镜下形态

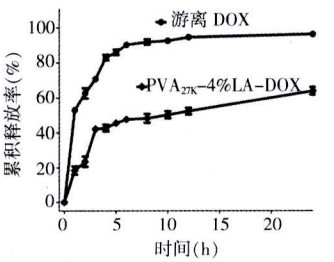
C. PVA_{27K}-4%LA-DOX 粒径分布　D. PVA_{27K}-4%LA-DOX 电镜下形态

图 1 PVA_{27K}-4%LA 及 PVA_{27K}-4%LA-DOX 的粒径分布及电镜下形态

Fig.1 Particle size distribution and the morphology under TEM of PVA_{27K}-4%LA and PVA_{27K}-4%LA-DOX



A. DOX 标准曲线



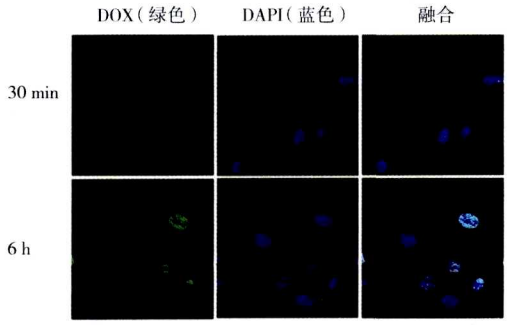
B. PVA_{27K}-4%LA-DOX 时间释放曲线，游离 DOX 作为对照

图 2 PVA_{27K}-4%LA-DOX 药物释放实验

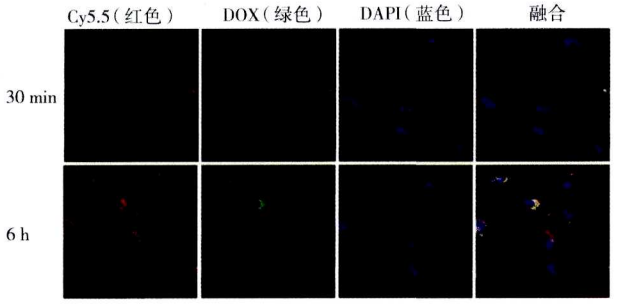
Fig.2 Drug release experiment of PVA_{27K}-4%LA-DOX

2.4 PVA_{27K}-4%LA-DOX 细胞摄取实验

乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对游离 DOX 的摄取速度快，30 min 后细胞内可见绿色荧光，细胞核内的荧光信号强于细胞质；6 h 后细胞内的绿色荧光明显增强，主要分布在细胞核（图 3A）。Cy5.5 标记的 PVA_{27K}-4%LA-DOX 可被细胞摄取，30 min 后细胞质内同时有较弱的绿色荧光和红色荧光分布，细胞核内未见红色荧光；6 h 后细胞内的红色及绿色荧光信号均明显增强，绿色荧光主要分布在细胞核，红色荧光分布在细胞质，核内无红色荧光（图 3B）。



A. 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对游离 DOX 的摄取



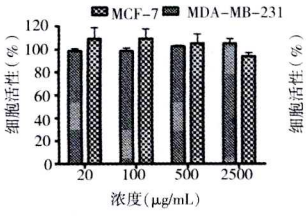
B. 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对 Cy5.5 标记的 PVA_{27K}-4%LA-DOX 的摄取

图 3 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 摄取 DOX 激光共聚焦图像

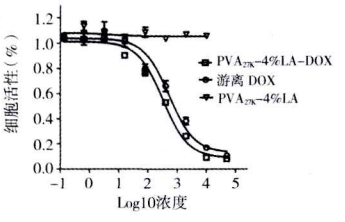
Fig.3 Laser confocal images of breast cancer cells MDA-MB-231 uptaking DOX

2.5 细胞毒性实验

乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 与终浓度为 20、100、500、2 500 μg/mL 的 PVA_{27K}-4%LA 共培养 72 h，MTS 法测定细胞存活率，结果均在 99%以上（图 4A）；检测 PVA_{27K}-4%LA-DOX 对 MDA-MB-231 细胞的杀伤效应，MTS 法测定其半抑制浓度（IC_{50}）为 537.3 ng/mL，游离 DOX 的 IC_{50} 为328.8 ng/mL（P=0.005），聚合物 PVA_{27K}-4%LA 本身没有表现出细胞毒性（图 4B）。



A. PVA_{27K}-4%LA 在细胞中的生物安全性



B. PVA_{27K}-4%LA-DOX 对乳腺癌细胞的细胞毒性，游离 DOX 作为对照

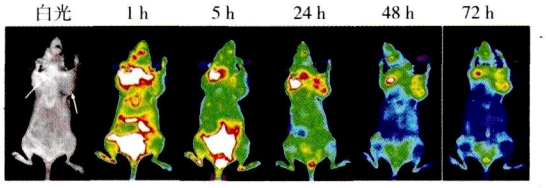
a：与 MCF-7 细胞组比较 P=0.316；b：与游离 DOX 组比较，P=0.005

图 4 MTS 法评价 PVA_{27K}-4%LA 的安全性及 PVA_{27K}-4%LA-DOX 的细胞毒性效应（$\bar{x}\pm s$，n=3）

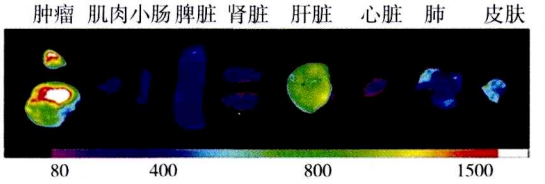
Fig.4 Evaluation of the safety of PVA_{27K}-4%LA and the cytotoxicity effect of PVA_{27K}-4%LA-DOX using MTS method（$\bar{x}\pm s$，n=3）

2.6 荷瘤裸鼠成像

肿瘤体积约 500 mm^3 时进行显像研究，尾静脉注射 Cy5.5 标记的 PVA_{27K}-4%LA 水溶液 200 μL（10 mg/mL），可见 1 h 和 5 h 裸鼠体内荧光全身分布，软组织荧光强，24 h 时软组织荧光逐渐减弱，肿瘤位置荧光增强，48 h 和 72 h 时软组织荧光进一步减弱，荧光主要分布在肿瘤部位（图 5A）。72 h 显像结束后处死裸鼠，取出肿瘤和主要脏器，可见肿瘤的荧光最强，肝脏次之，肺、脾和皮肤少量荧光分布（图 5B）。



A. PVA_{27K}-4%LA 在荷瘤裸鼠活体内的分布



B. PVA_{27K}-4%LA 在荷瘤裸鼠器官内分布

图 5 荷乳腺癌裸鼠成像

Fig.5 Optical imaging of nude mice bearing breast cancer

3 讨 论

过去十年，纳米载体技术在医学领域的飞速发展为各种肿瘤的诊断与治疗开辟了新的途径[4-6]。纳米载体主要是利用纳米颗粒的高通透性和滞留效应（enhanced permeability and retention effects，EPR）改善药物的靶向聚集、吸收和控制药物的释放，同时利用载体的屏蔽作用实现对药物的保护及减轻药物的全身毒性，与传统药物剂型相比，具有明显的优势[7-9]。但到目前为止，可供选择的纳米载体材料有限、制备方法复杂、包装成本高。因此，开发结构简单、经济、安全的纳米材料更具应用价值。本文研究中采用的聚乙烯醇和硫辛酸作为原料，在溶解性、安全性、生物相容性等方面有突出优势。本文研究中，采用“一步法”合成 PVA_{27K}-4%LA，即将比例为 4%的 LA（乙烯醇分子量为 44，LA 摩尔数=27 000/44×4%）通过酯键反应连接在 PVA 的侧链醇基上，反应只需要加入 DIC、HOBT 和 DMAP 3 种催化剂一步反应即可，反应过程简单有效，HOBT 是反应的催化剂，还有防止手性消旋的作用，DMAP 是一种超

强亲核的酰化作用催化剂。对于基本理化性质的鉴定本研究发现，合成的 PVA_{27K}-4%LA 聚合物极易溶于水溶液，加热后可溶于 DMSO，其高浓度的水溶液对 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞均无明显的毒性作用。因此，合成的化合物具有很好的亲水性和生物安全性。

PVA_{27K}-4%LA 作为有机聚合物，由亲水性的PVA主链和亲脂性的 LA 侧链组成，理论上能在水相中通过疏水作用自组装形成纳米结构，但是由于PVA_{27K}-4%LA 的化学结构与典型的胶束系统不同，疏水基团是随机连接在 PVA 的侧链上，不会形成典型的球状纳米颗粒。本实验结果证实，PVA_{27K}-4%LA 在水相中可自组装形成纳米颗粒，电镜下观察发现PVA_{27K}-4%LA 纳米颗粒的形态不规则，呈疏松的片状，这与聚合物可能的化学结构相一致。作为纳米载体，PVA_{27K}-4%LA 能通过透析法有效装载 DOX，包封率最高在 85%左右，这可能是由于在载药过程中，DOX 位于纳米颗粒的疏水内核，在物理包合过程中，微溶于水的 DOX 在 PVA_{27K}-4%LA-DOX 纳米颗粒形成过程中有一小部分分散在水相中，引起包封效率下降。载药后的纳米颗粒 PVA_{27K}-4%LA-DOX 粒径分布及电镜下形态与载药前相似，表明PVA_{27K}-4%LA 形成的纳米体系是稳定的。随后的药物释放实验表明，PVA_{27K}-4%LA-DOX 能控制释放装载的药物。

细胞对 PVA_{27K}-4%LA-DOX 纳米颗粒摄取是实现 DOX 杀伤细胞的前提。由于 PVA_{27K}-4%LA 自身不会发射荧光，以 Cy5.5 荧光染料标记纳米载体自身，而 DOX 本身可发射绿色荧光，可以在激光共聚焦显微镜下追踪其在细胞内的分布情况。激光共聚焦显像结果表明，MDA-MB-231 细胞能快速摄取 PVA_{27K}-4%LA-DOX 纳米颗粒，并在胞质中缓慢释放出 DOX，随后 DOX 进入细胞核发挥作用。细胞毒性实验结果显示 PVA_{27K}-4%LA-DOX 对 MDA-MB-231 的 IC_{50} 为 537.3 ng/mL，高于游离 DOX 的328.8 ng/mL（P=0.005），这是因为 PVA_{27K}-4%LA-DOX 中 DOX 的释放速度慢，在实验终点时纳米粒中的DOX 并没有完全释放，细胞内 DOX 浓度低于游离 DOX，故而计算出的 IC_{50} 较高。在体外实验中，载药纳米颗粒无法展现其自身优势，而在体内实验中，纳米制剂将在药物靶向输送、对药物的保护及减轻药物的全身毒性等方面更有意义。在初步的体内实验评价中，本研究组观察到肿瘤部位对 PVA_{27K}-4%LA 的摄取在 24 h 时达到最高，随着纳米颗粒在体内被逐渐清除，其主要聚集在肿瘤部位，到 72 h 仍滞留在肿瘤组织。同时，肝脏也有大最摄取，可能与纳米颗粒被吞噬细胞吞噬有关。

总的来说，本研究通过“一步法”合成一种简单、经济、无毒的高分子有机聚合物 PVA_{27K}-4%LA，其在水相中能自组装形成不规则的纳米颗粒，能对 DOX 进行高效装载。载药后的 PVA_{27K}-4%LA 纳米颗粒能快速被乳腺癌细胞摄取，通过缓慢释放出 DOX而实现对乳腺癌细胞的杀伤作用，体内实验发现PVA_{27K}-4%LA 能靶向聚集在肿瘤部位。因此，PVA_{27}K-4%LA 具有成为抗肿瘤药物新型纳米载体的潜能。

参 考 文 献

[1] Musetti A, Paderni K, Fabbri P, et al. Poly(vinyl alcohol)-based film potentially suitable for antimicrobial packaging applications[J]. Journal of Food Science, 2014, 79(4): 577-582.

[2] Jensen BE, Smith AA, Fejerskov B, et al. Poly(vinyl alcohol) physical hydrogels: noncryogenic stabilization allows nano- and microscale materials design[J]. Langmuir, 2011, 27(16): 10216-10223.

[3] Zhao RR, Xu F, Xu XC, et al. Effects of alpha-lipoic acid on spatial learning and memory, oxidative stress, and central cholinergic system in a rat model of vascular dementia[J]. Neuroscience Letters, 2015, 587: 113-119.

[4] Nimesh S. Potential implications of nanoparticle characterization on in vitro and in vivo gene delivery[J]. Therapeutic Delivery, 2012, 3(11): 1347-1356.

[5] Doane T, Burda C. Nanoparticle mediated non-covalent drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(5): 607-621.

[6] Ogawara K, Yoshizawa Y, Un K, et al. Nanoparticle-based passive drug targeting to tumors: considerations and implications for optimization[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2013, 36(5): 698-702.

[7] Chandolu V, Dass CR. Treatment of lung cancer using nanoparticle drug delivery systems[J]. Current Drug Discovery Technologies, 2013, 10(2): 170-176.

[8] Hu CM, Zhang L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer[J]. Biochemical Pharmacology, 2012, 83(8): 1104-1111.

[9] Wang AZ. Giving failed drugs a fresh chance: a new direction for nanoparticle drug delivery[J]. Expert Review of Medical Devices, 2012, 9(5): 445-447.

（责任编辑：张辉洁）