

PLGA 纳米粒作为药物载体的靶向作用研究进展

胡馨, 支慧, 杨艳, 杨杰, 柴东坤, 林浪, 刘云杰, 宋振辉*, 封海波*
(西南大学动物科学学院, 重庆 402460)

摘要: 纳米科技在现代医学及药学的应用方面广泛发展, 纳米药物载体在实现靶向性给药、缓释药物、降低药物的毒副作用等方面有重大优势。聚乳酸-羟基乙酸聚合物(PLGA)是一种高分子有机化合物, 具有生物相容性及生物可降解性, 当前聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米粒(PLGA NPs)被广泛地作为药物载体进行靶向治疗。论文归纳总结了近年来国内外的相关文献报道, 概述了 PLGA NPs 的特点、制备方法与表征以及靶向作用的研究进展, 着重讨论了 PLGA NPs 作为药物载体在肿瘤组织、心脑血管、骨组织、免疫和基因类疾病中靶向作用的研究进展, 并对未来发展前景进行了展望, 为相关的科研提供参考。

关键词: 聚乳酸-羟基乙酸聚合物; 纳米粒; 药物载体; 靶向作用

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2020.12.018

中图分类号: S854.53; S859.797

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2020)12-0096-06

靶向制剂是指通过局部给药的方式将药物输送至特定的组织、器官、细胞内, 以提高药物的疗效和生物利用度, 并减少毒副作用带来的危害。聚乳酸-羟基乙酸聚合物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 是由乳酸和羟基乙酸的单体聚合而成的可降解的高分子有机化合物。纳米粒 (nanoparticles, NPs) 是大小介于 1 nm~1 000 nm 之间的一种固态胶体颗粒, 可作为药物靶向传递的载体。

PLGA 是乳酸 (lactic acid, LA) 与羟基乙酸 (glycolic acid, GA) 共聚合而成, 当 PLGA 进入体内, 通过酯键水解生成相应的单体酸、乳酸和羟基乙酸, 然后经过三羧酸循环后转变成二氧化碳和水, 因此该聚合物对人体无刺激性, 无毒且拥有良好的生物相容性和降解性^[1]; PLGA NPs 极易于被吞噬细胞摄取, 因此通过在纳米颗粒偶联吸附相应的配体可定位到需要的组织和器官。聚合物中乳酸和羟基乙酸的摩尔比、聚合物分子质量的大小以及结晶度和玻璃转换温度等会影响 PLGA 在体内的降解速率^[2]。因此, 可通过采用一定的调节手段来改变 PLGA 的降解时间以达到控释和缓释的目的。

目前, 有许多药物以 PLGA 为靶向载体制备成可降解的 NPs 用于药物的缓释和控释, 在临床医学上使用广泛。论文通过整理大量国内外最新文献, 针对 PLGA NPs 的特点, 以及作为药物载体在肿瘤、心脑血管、骨、免疫和基因类疾病中的应用进行了综述, 以期兽医领域兽药新制剂的研发提供参

考。

1 聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米粒的制备与表征

1.1 聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米粒的制备

PLGA NPs 的制备方法主要包括复乳溶剂挥发法、喷雾干燥法、纳米粒沉淀法、相分离法、透析法等^[3]。每种方法都有优缺点, 但是如何选择适宜的制备方法取决于药物的理化性质及其与 PLGA、有机溶剂和表面活性剂之间的相互作用, 以及最终载药 NPs 的用途。一般来说, 制备 PLGA NPs 的步骤分为两步, 第一步是先乳化, 第二步是 NPs 具体的形成过程, 而大部分 NPs 的制备方法都是根据第二步的细则命名。

在上述制备方法中, 复乳溶剂挥发法最为常用, 它包含了 W/O/W、O/W/O、W/O、O/W 等乳化体系, 这些体系各有其优缺点, 如 W/O/W 方法多用于封装水溶性药物, 像蛋白质、疫苗和肽; O/W 方法则适合水不溶性药物, 例如类固醇^[4]。喷雾干燥法一般适用于包载脂溶性药物, 水溶性药物需要先制备成 W/O 型乳浊液才能通过该方法制备成固化 NPs, 且该方法制备快速、处理量大、制备的 NPs 粒径统一, 适用于工业大规模生产。纳米粒沉淀法的制备过程中不需要使用有机溶剂, 对机体危害小, 但该方法存在的弊端是载药量和包封率较低^[5]。在所有制备 NPs 的方法中, 药物的浓度、聚合物的摩尔

收稿日期: 2020-06-06

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31872511)

作者简介: 胡馨 (1997-), 女, 重庆人, 硕士研究生, 主要从事兽药学研究。* 通讯作者

质量、表面活性剂的浓度和超声的功率及时间等在控制 NPs 粒径大小和包封率方面起着重要作用。

1.2 聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米粒的表征

评价 PLGA 纳米载药体的表征,粒径和粒径分布是 NPs 最重要的表征参数,PLGA 纳米载药体的尺度也密切影响其在血液中的循环时间、体内的生物分布以及药代动力学。透射电子显微镜(transmission electron microscope,TEM)是一种对纳米材料形貌、粒径和尺度进行表征的仪器,可以观察到小于 0.2 μm 且光学显微镜下无法看清的结构。而扫描电子显微镜(scanning electronic microscopy,SEM)能给出纳米材料表面的三维图像且具有更高的分辨率。测定 PLGA NPs 的表征包括借助 TEM、SEM 观察 NPs 的形态结构,用激光粒度分析仪测定 NPs 的粒径、粒径分布及表面 Zeta 电势^[6]。

除了成分、形貌和粒度外,还可以对纳米材料的结构进行分析,包括物相结构、晶体结构等。当 PLGA NPs 中包含有机物时,可以使用傅立叶转换红外光谱仪(Fourier transform infrared spectrometer,FT-IR)分析有机物分子的化学键及官能团情况。核磁共振谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy,NMR)能够对各种有机和无机物的成分及结构进行定性,但灵敏度不如红外光谱。通过 X 射线光电子能谱(X-ray photoelectron spectroscopy,XPS)能够检测未载药的 NPs 表面化学组成和键合状态^[7]。

当药物被纳米载体包裹后,需要评估药物的包封率和载药量。测定纳米粒包封率的方法有超速离心法、凝胶柱层析法、透析法、超滤离心法和阳离子交换树脂法等,其中超速离心法对于设备的要求高,离心需要在低温高速条件下,药物可能在离心的过程中泄露;透析法和凝胶柱层析法则需要将样品稀释较高倍数,前者试验操作复杂、周期较长,而后者可在短时间完成且结果较为准确;采用上述方法将未包封的药物进行分离后,测量未包封的药物量与包封药物的量,再根据下述公式计算 NPs 的包封率和载药量:

$$\text{包封率}(100\%) = \frac{\text{总加药量} - \text{未包封药量}}{\text{总加药量}} \times 100\%$$

$$\text{载药量}(100\%) = \frac{\text{总加药量} - \text{游离药量}}{\text{PLGA 纳米粒量}} \times 100\%$$

Ren Z 等使用水/油/水(W/O/W)复乳法制备 PLGA NPs 及载猴头菇多糖(*Herichium erinaceus* polysaccharide, HEP) PLGA 纳米制剂(Hep-PLGA),制备所得到的 Hep-PLGA NPs 为球形、表面

光滑、大小接近均匀、粒径为 184.5 nm、电势为负、多聚分散指数(polydisperse index, PDI) 值为 0.303 ± 0.078 ,使用紫外分光光度计(ultraviolet spectrophotometer,UV)检测多糖含量,计算出包封率高达 90%^[8]。陈明水等使用复乳溶剂蒸发法制备包含有黑色素瘤抗原肽 gp100-154-162 的 PLGA 纳米颗粒(NP-gp100-154-162),以形貌、粒径、包封率为考察指标,制备所得的 NP-gp100-154-162 大小呈均匀的圆形、粒径在 180 nm~230 nm,使用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)检测显示每毫克 NP 包载 67 微克抗原肽^[9]。Godara S 等采用纳米沉淀法合成了紫杉醇负载脂质结合物(硬脂胺(SA)和大豆卵磷脂(SL)) NPs(SA/SL-P-HSA)并对其表征,结果显示 SA/SL-P-HSA 电势值为 $16.0 \text{ mV} \pm 1.7 \text{ mV}$,通过 TEM 证实 SA/SL-P-HSA 为分散球形、表面光滑、粒径为 $207 \text{ nm} \pm 11 \text{ nm}$ 、包封率达到了 67.56%^[10]。朱迪冰等以 PLGA 为载体材料,采用乳化溶剂挥发法制备了姜黄素(curcumin, Cur) PLGA NPs(Cur-PLGA-NPs),通过单因素试验,以载药纳米粒的粒径、包封率和载药量为指标,筛选出最佳制备工艺。并通过 FT-IR、差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)、X 射线衍射(X-ray diffraction, XRD)以及 TEM 等手段进行了表征。试验结果表明,按照最优制备工艺制备的 Cur-PLGA-NPs 包封率为 $49.1\% \pm 1.68\%$,载药量为 $4.5\% \pm 0.15\%$,平均粒径为 $167.5 \text{ nm} \pm 4.3 \text{ nm}$ ^[11]。

2 聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米粒靶向作用的研究

近年来,NPs 已经成为生物学及医学领域方面应用前景十分广的新型材料,PLGA NPs 可以携带药物进入细胞,也可以被动或主动靶向特定的器官或细胞。而 PLGA NPs 可作为优良载体来递送生物分子、药物、基因和疫苗等到体内的目标部位,现将 PLGA NPs 作为药物载体的靶向应用研究进行了梳理(表 1),以期为 PLGA NPs 靶向作用进一步的开发提供参考。

2.1 肿瘤组织靶向

PLGA 作为功能高分子有机聚合物,在医学领域已经得到了美国食品与药物管理局(food and drug administration, FDA)与欧洲药品局(European medicines agency, EMA)的认可,被广泛地用于抗肿瘤方面的载体研究。PLGA NPs 可以增加抗癌药在肿瘤细胞中的积累量,使分布到健康组织的药量减少,从而降低传统抗肿瘤药物的不良反应,因此可

以很好地提升治疗效率。

三氧化二砷(As_2O_3)是治疗白血病的药物,效果显著但副作用大。Song X等通过PLC表面修饰的PLGA NPs 包载 As_2O_3 具有良好的血液相容性和对 As_2O_3 的持续释放能力,可降低该药的副作用,并且用于肝癌治疗的靶向递送^[12]。卵巢癌(Ovarian cancer, OC)的常规治疗(细胞减灭术联合顺铂/卡铂和紫杉烷类药物)有较高的复发率和死亡率。OC

的发病原因是 HER2 受体的过度表达, Domínguez-Ríos R 等利用过表达的 HER2 受体将其用作靶向化疗的对接,制备了具有靶向化疗特性的负载顺铂的 HER2 靶向 PLGA NPs,可高效靶向卵巢癌^[13]。小分子干扰 RNA (small interfering RNA, SiRNA) 是研究功能基因组学的强力工具, Hazeckawa M 等采用阳离子 PEI 包被的 SiRNA-PLGA 杂化胶束注射小鼠,对小鼠的卵巢癌具有抗转移作用^[26]。

表 1 PLGA NPs 作为药物载体的靶向应用一览表

Table 1 List of targeted applications of PLGA NPs as drug carriers

靶向作用 Targeting	制备方法 Preparation method	靶向方式 Targeting mode	靶向部位 Target site	药物 Drug
肿瘤组织靶向 Tumor tissue targeting	双乳化溶剂蒸发法 ^[12] Double emulsification solvent evaporation method	PLC 表面修饰 PLGA NPs PLC surface modification PLGA NPs	肝癌细胞 Liver cancer cell	三氧化二砷 As_2O_3
	纳米沉淀法 ^[13] Nanoprecipitation	HER2 受体偶联 PLGA NPs HER2 receptor coupled PLGA NPs	卵巢癌细胞 Ovarian cancer cell	顺铂 DDP
	HA 共价包覆法 ^[14] HA covalent coating method	HA 包被 PLGA NPs HA coated PLGA NPs	肺癌细胞 Lung cancer cell	多西紫杉醇 DTX
	模压法 ^[15] Molding method	PLGA NPs 自身靶向性 PLGA NPs self-targeting	结肠癌细胞 Colon cancer cell	5-氟尿嘧啶 5-FU
脑组织靶向 Brain tissue targeting	双乳化溶剂蒸发法 ^[16] Double emulsification solvent evaporation method	SHP2 偶联 PLGA NPs SHP2 coupled PLGA NPs	甲状腺癌组织 Thyroid cancer tissue	SHP2 基因 SHP2 gene
	W/O/W 双乳液法 ^[17] W/O/W double emulsion method	壳聚糖表面修饰 PLGA NPs Chitosan surface modified PLGA NPs	大脑 Brain	TRH 类似物 TRH analogues
	双乳化溶剂蒸发法 ^[18] Double emulsification solvent evaporation method	抗转铁蛋白受体单克隆抗体功能化 PLGA NPs 表面 Anti-transferrin receptor monoclonal antibody functionalized PLGA NPs surface	大脑 Brain	肽 IA β 5 Peptide IA β 5
心血管靶向 Cardiovascular targeting	电喷雾法 ^[19] Electrospray	PLGA NPs 自身靶向性 PLGA NPs self-targeting	血管 Blood vessel	奥美沙坦甲氧咪唑胺 OLM
	双乳化溶剂蒸发法 ^[20] Double emulsification solvent evaporation method	cRGD 修饰 PLGA NPs cRGD modified PLGA NPs	血管 Blood vessel	四氧化三铁 Fe_3O_4
	双乳化和静电吸附作用 ^[21] Double emulsification and electrostatic adsorption	PLGA NPs 自身靶向性 PLGA NPs self-targeting	动脉粥样硬化斑块 Atherosclerotic plaque	
	双乳化溶剂蒸发法 ^[22] Double emulsification solvent evaporation method	转染血管内皮生长因子包被的载脂蛋白 PLGA NPs Transfection of vascular endothelial growth factor coated apolipoprotein PLGA NPs	循环内皮祖细胞 Endothelial progenitor cells	
	双乳化溶剂蒸发法 ^[24] Double emulsification solvent evaporation method	Poly-Asp 偶联 PLGA NPs Poly-Asp coupled PLGA NPs	骨组织 Bone tissue	聚天冬氨酸 Poly-Asp
溶剂扩散法 ^[25] Solvent diffusion method	聚乙二醇表面修饰 PLGA NP Polyethylene glycol surface modified PLGA NPs	骨组织 Bone tissue	淫羊藿素 ICT	
辛伐他汀 SIM	骨组织靶向 Bone tissue targeting	溶剂乳化法 ^[23] Solvent emulsification	PLGA NPs 自身靶向性 PLGA NPs self-targeting	骨组织 Bone tissue

多西紫杉醇 (docetaxel, DTX) 是一种治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 且具有细胞周期特异性的抗肿瘤药物, 但该药在临床上会导致如超敏反应、肾毒性和心脏毒性等副作用。Wu J 等制备出透明质酸 (hyaluronic, HA) 包被的 PLGA NPs 紫杉醇 (DTX-HPLGA), 可以减少该药的副作用, 具有肿瘤聚集能力强、对裸鼠原位人肺癌高度特异性的特点^[14]。5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-FU) 可以治疗

结肠癌, 但该药进入血液循环后, 具有较短的血浆半衰期。Li L 等发现 PLGA 包载 5-FU 制备成的可生物降解植入物, 可以提升抗肿瘤活性, 减少副作用, 并控制结肠癌术后复发^[15]。SHP 属于高表达于甲状腺癌组织的基因, 胡中倩使用靶向甲状腺癌的超声分子探针 SHP2 偶联 PLGA 高分子 NPs, 制备成的 SHP2-PLGA 高分子纳米粒造影剂可以用于甲状腺癌早期准确诊断^[16]。磁热疗消融术因其侵袭性小而常用于

治疗肿瘤,顺铂(cisplatin,DDP)是治疗癌症的一种药物,Yang Y等使用负载有DDP的磁性植入物(DDP/PLGA-Fe₃O₄)对兔肿瘤进行热疗治疗,结果发现能有效地用于兔肿瘤的联合化疗和磁热疗消融^[27]。

2.2 脑组织靶向

针对神经系统疾病的治疗和诊断的特殊工程 NPs 开发和应用逐渐进入人们的视野,因为它有望解决一些常规问题,如缺乏靶向能力,非特异性分布,全身毒性和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)。众所周知,BBB 保护大脑免受有害物质和血液波动的影响。除了小的亲脂性分子外,BBB 对所有物质的被动扩散几乎是不可渗透的。

促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)为下丘脑所分泌促垂体激素的一种, NP-355 和 NP-647 是 TRH 类似物,研究发现其对各种动物癫痫模型具有潜在的抗癫痫作用,然而这些神经药物的生物利用度较低, Kaur S 等发现壳聚糖表面修饰的 PLGA NPs 包载 NP-355 和 NP-647 并进行鼻内给药,证实了该聚合物 NPs 可以通过 BBB 到达脑内,使其更好地吸收这些抗癫痫药物^[17]。

肽 IA β 5 是一种与抑制阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)相关的聚集体,但因低血脑屏障从而使进入大脑的药物浓度大大衰减。Loureiro J A 等以猪脑毛细血管内皮细胞(porcine primary brain microvascular endothelial cells, PBCECs)作为血脑屏障模型,用抗转铁蛋白受体单克隆抗体 OX26 和抗 A(DE2B4) 功能化 PLGA NPs 表面,将包裹了 IA β 5 的 PLGA NPs 运送到大脑中,与没有单克隆抗体功能化的 NPs 相比,具有受控递送的肽 IA β 5 的免疫 NPs 的摄取显著增加,因此对治疗阿兹海默综合征具有一定的参考价值^[18]。

2.3 心血管靶向

心血管疾病是当今世界上威胁人类最严重的疾病之一,并且发病率和死亡率也已经超过了肿瘤性疾病,跃居第一。针对发病率较高的高血压,为了减少口服降压药的治疗半衰期较短、生物利用度较差的缺陷, Si S 等用 PLGA NPs 包载奥美沙坦甲氧咪唑胺(olmesartan medoxomil, OLM)口服治疗高血压,可提高其生物利用度^[19]。刘佳使用环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽段(cyclic arginine-glycine-aspartic, cRGD)修饰载有 Fe₃O₄ 的 PLGA NPs 具有较好的体内靶向血栓能力^[20]。A 类清道夫受体(class A scavenger receptor, SR-A)位于动脉粥样硬化斑块巨噬细胞表面,叶曼构建的多模态 PLGA

NPs 能够靶向 SR-A,并在早期诊断出病变,因此对动脉粥样硬化易损斑块具有特异性诊断和靶向治疗的意义^[21]。缺血性疾病也是高发疾病,循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)的移植可以治疗缺血性疾病, Park J S 等制备的转染血管内皮生长因子包被的载脂蛋白 PLGA NPs 可诱导人间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)在体内分化为内皮细胞并形成血管,利于缺血性疾病的恢复^[22]。

2.4 骨组织靶向

骨质疏松症属于退行性疾病,会引起骨骼变细和脆弱,并且由于骨吸收和替代的不平衡而更易出现骨折。由于骨组织的特殊结构,想要将药物特异性输送到骨组织就变得异常困难,辛伐他汀(simvastatin, SIM)是治疗骨质疏松症的代表药, Xiao J 等发现负载 SIM 的 PLGA NPs 具有很好的骨靶向作用^[23]。天冬氨酸肽序列可应用于骨组织靶向药物,促进小分子量制剂(如放射性镱标记的骨显像剂)的骨积累, Jiang T 等制备了马来酰亚胺-PEG-PLGA NPs,并将聚天冬氨酸(Poly-Asp)偶联至该 NPs 表面,结果发现其能够特异性地结合骨组织^[24]。淫羊藿是治疗骨质疏松的传统中药,淫羊藿素(icaritin, ICT)是其主要成分,贾征等使用聚乙二醇修饰载有 ICT 的 PLGA NPs 应用于骨组织,可以减小其在非骨组织中的分布范围,具有良好的主动骨靶向性^[25]。Schaller B 等应用 PLGA 板对猪眶上缘和猪正中面截骨固定,可以使骨折部位愈合良好,假体周围软组织没有显著变化^[28]。

2.5 其他靶向

免疫佐剂是一种可以结合抗原并注射机体后非特异性地增强免疫应答的一种物质。而 PLGA NPs 也可作为免疫佐剂来运载和保护抗原,并提升抗原提呈能力。PLGA NPs 作为免疫佐剂具有较强的靶向性,可以运输到特定的免疫细胞中,并且还能降低药物的毒副作用等优点,因此当前 PLGA NPs 的免疫佐剂活性被广泛研究与应用。

速殖子表面抗原 1(surface antigen 1, SAG1)是弓形虫与宿主细胞粘附的关键配体和保护性免疫应答的强诱导因子, Allahyari M 等使用 PLGA NPs 负载 RSAG1 作为疫苗传递平台,证实了 PLGA NPs 作为一种有效的免疫刺激传递载体的作用^[29]。Li B 等使用 PLGA NPs 包裹猪流行性腹泻病毒(Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)杀伤疫苗抗原(KAg),接种仔猪后该纳米疫苗可以针对乳猪 PEDV 感染提供保护性免疫^[30]。除了上述应用以

外,PLGA NPs 还可以结合 HEP^[8]、当归多糖^[31] (*Angelica sinensis* polysaccharides, ASP)、岩藻多糖^[32] 和壳聚糖^[33] (chitosan, CS) 等多糖药物作为疫苗输送载体,可以靶向免疫细胞并具有良好的免疫增强作用。

细胞外囊泡是蛋白质、mRNA、miRNA 和脂质运输来完成细胞间通讯通路的重要媒介,包括外泌体、微泡和凋亡小体。其中,外泌体是由多种细胞分泌,含有特定的蛋白质、脂质、细胞因子或遗传物质的包装囊泡。邓赛等采用阳离子脂质赋形剂二油酰基三甲铵丙烷(dioleoyl trimethylammonium propane, DOTAP)修饰 PLGA 基质,通过双乳化法制备包裹蛋白和核酸的 PLGA/DOTAP NPs,再用逆相蒸发法制备最外层的膜结构,再通过超声分散和挤出的方式形成人工外泌体结构,结果表明,准备好的人工外泌体能够高效传递蛋白和 siRNA,且能高效抑制目标基因 Trim 28 的表达^[34]。Soler Be-sumbes E 等通过静电作用制得与核酸(即质粒 DNA)络合的阳离子 PLGA NPs,可以作为新型的非病毒基因递送载体^[35]。

3 展望

PLGA NPs 拥有广泛的应用前景,其作为药物载体为现代给药系统提供了新思路,且具有无免疫原性和细胞毒性,生物相容性好,能靶向运载抗肿瘤药物、抗原、造影剂等优点。现今对 PLGA NPs 作为靶向载体的研究取得了重大进步,但许多研究尚处于动物试验的前期阶段,因此需开展一定数量的临床试验研究才能获得更为详细的药代动力学数据,总结出更加规范的使用方案;同时 PLGA NPs 制作成本较为高昂,不适合大规模应用于畜牧养殖业,还需研发出更加低廉适用的新型 PLGA 纳米材料。新兽药研发方面,应该充分利用 PLGA 的靶向性及良好的生物相容性,结合靶动物的生理特性,进行抗病毒、抗寄生虫、抗肿瘤、疾病诊断、提升机体免疫力等方面的研发;尤其在动物疫苗的研发上,可以结合不同的病原以及动物生理特性,设计出更加有效的疫苗。随着纳米技术的发展与应用,人们对纳米载体独特的优势有更深入的了解,通过纳米载药系统设计与优化,PLGA NPs 随之也会在兽药领域彰显出更广阔的应用前景。

参考文献:

[1] HARADA A, TSUTSUKI H, ZHANG T, et al. Preparation of biodegradable PLGA-nanoparticles used for pH-sensitive intracellular delivery of an anti-inflammatory bacterial toxin to macrophages[J]. Chem Pharm Bull, 2020, 68(04): 363-368.

[2] MACHATSCHEK R, LENDLEIN A. Fundamental insights in PLGA degradation from thin film studies [J]. J Control Release, 2020, 319: 276-284.

[3] PARK MH, JUN HS, JEON JW, et al. Preparation and characterization of bee venom-loaded PLGA particles for sustained release[J]. Pharm Dev Technol, 2018, 23(09): 857-864.

[4] 蔡青. 载活性肽微球复合水凝胶促骨再生作用的研究[D]. 吉林长春: 吉林大学, 2020.

[5] NGUYEN T N G, VAN-THANH T, WEI D A, et al. Nanoprecipitation for poorly water-soluble drugs[J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(11): 1000-1015.

[6] HE Y, YANG L, YUAN JJ, et al. Effect of ultrasound contrast agent targeting gelatin on uptake of mouse ascites hepatocellular carcinoma cell lines with high lymphatic metastasis [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2020, 42(04): 319-324.

[7] HOJUN K, JAEUK S, YUNJU C, et al. Microfluidics synthesis of gene silencing cubosomes[J]. ACS Nano, 2018, 12(09): 9196-9205.

[8] REN Z, QIN T, LIU X, et al. Optimization of *Hericium erinaceus* polysaccharide-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles by RSM and its absorption in Caco-2 cell monolayers[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118: 932-937.

[9] 陈明水, 李洁羽, 陈淑萍, et al. PLGA 纳米微粒对树突状细胞表型和功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(08): 26-30+36.

[10] GODARA S, LATHER V, KIRTHANASHRI SV, et al. Lipid-PLGA hybrid nanoparticles of paclitaxel: preparation, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Mater Sci Eng C, 2020, 109: 110576.

[11] 朱迪冰, 赵海燕, 何建丹, 等. 姜黄素 PLGA 纳米颗粒的制备及表征[J]. 亚太传统医药, 2020, 016(003): 46-49.

[12] SONG X, WANG J, XU Y, et al. Surface-modified PLGA nanoparticles with PEG/LA-chitosan for targeted delivery of arsenic trioxide for liver cancer treatment; Inhibition effects enhanced and side effects reduced[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 180: 110-117.

[13] DOMÍNGUEZ-RÍOS R, SÁNCHEZ-RAMÍREZ DR, RUIZ-SARAY K, et al. Cisplatin-loaded PLGA nanoparticles for HER2 targeted ovarian cancer therapy [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 178: 199-207.

[14] WU J, DENG C, MENG F, et al. Hyaluronic acid coated PLGA nanoparticulate docetaxel effectively targets and suppresses orthotopic human lung cancer [J]. J Controlled Release, 2017, 259: 76-82.

[15] LI L, LI C, ZHOU J. Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor[J]. Int J Pharm, 2018, 550: 380-387.

[16] 胡中倩. SHP2 酪氨酸磷酸酶在甲状腺癌中表达意义及 SHP2 靶向超声造影剂在甲状腺癌早期诊断中的应用研究[D]. 江苏南京: 南京医科大学, 2018.

[17] KAUR S, MANHAS P, SWAMI A, et al. Bioengineered PLGA-chitosan nanoparticles for brain targeted intranasal delivery of antiepileptic TRH analogues [J]. Chem Eng J, 2018,

- 346;630-639.
- [18] LOUREIRO JA, GOMES B, FRICKER G, et al. Cellular uptake of PLGA nanoparticles targeted with anti-amyloid and anti-transferrin receptor antibodies for Alzheimer's disease treatment[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 145: 8-13.
- [19] SI S, LI H, HAN X. Sustained release olmesartan medoxomil loaded PLGA nanoparticles with improved oral bioavailability to treat hypertension[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55: 101422.
- [20] 刘佳. cRGD 修饰的 PLGA NPs 靶向血栓磁共振显像[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [21] 叶曼. 靶向 SR-A 相变纳米粒诊疗动脉粥样硬化易损斑块的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [22] PARK JS, YANG HN, YI SW, et al. Neoangiogenesis of human mesenchymal stem cells transfected with peptide-loaded and gene-coated PLGA nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2016, 76: 226-237.
- [23] XIAO J, WWAN Y, YANG Z, et al. Simvastatin-loaded nanotubular mesoporous bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2019, 288: 109570.
- [24] JIANG T, YU X, CARBONE EJ, et al. Poly aspartic acid peptide-linked PLGA based nanoscale particles; Potential for bone-targeting drug delivery applications[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475: 547-557.
- [25] 贾征, 张彦, 陈智仙, 等. 淫羊藿素主动骨靶向纳米粒在大鼠体内的药代动力学[J]. *卫生研究*, 2019, 48(05): 847-849.
- [26] HAZEKAWA M, NISHINAKAGAWA T, KAWAKUBO-YASUKOCHI T, et al. Glypican-3 gene silencing for ovarian cancer using siRNA-PLGA hybrid micelles in a murine peritoneal dissemination model[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139: 231-239.
- [27] YANG Y, WANG F, ZHENG K, et al. Injectable PLGA/Fe₃O₄ implants carrying cisplatin for synergistic magnetic hyperthermal ablation of rabbit VX2 tumor[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177049.
- [28] SCHALLER B, MATTHIAS BURKHARD J P, CHAGNON M, et al. Fracture healing and bone remodeling with human standard-sized magnesium versus polylactide-co-glycolide (PLGA) plate and screw systems using a mini-swine cranio-maxillofacial osteotomy fixation model[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, S0278239118302970.
- [29] ALLAHYARI M, MOHABATI R, VATANARA A, et al. *In vitro* and *in vivo* comparison of rSAG1-loaded PLGA prepared by encapsulation and adsorption methods as an efficient vaccine against *Toxoplasma gondii* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55: 101327.
- [30] LI B, DU L, YU Z, et al. Poly (d, l-lactide-co-glycolide) nanoparticle-entrapped vaccine induces a protective immune response against porcine epidemic diarrhea virus infection in piglets[J]. *Vaccine*, 2017, 35(50): 7010-7017.
- [31] GU P, WUSIMAN A, WANG S, et al. Polyethylenimine-coated PLGA nanoparticles-encapsulated *Angelica sinensis* polysaccharide as an adjuvant to enhance immune responses[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: 115128.
- [32] LAI Y H, CHIANG C S, HSU C H, et al. Development and characterization of a fucoidan-based drug delivery system by using hydrophilic anticancer polysaccharides to simultaneously deliver hydrophobic anticancer drugs[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 970.
- [33] ARAFA M G, GIRGIS G N, EL-DAHAN M S. Chitosan-coated PLGA nanoparticles for enhanced ocular anti-inflammatory efficacy of atorvastatin calcium[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1335-1347.
- [34] 邓赛, 张灵敏, 王萍, 等. 人工外泌体共递送 siRNA 和蛋白的递送系统的设计及体外评价[J]. *药学报*, 2020, 055(001): 139-145.
- [35] SOLER BESUMBES E, FORNAGUERA C, MONGE M, et al. PLGA cationic nanoparticles, obtained from nano-emulsion templating, as potential DNA vaccines[J]. *Eur Polym J*, 2019, 120: 109229.

Progress on Targeting Effects of PLGA Nanoparticles as Drug Carriers

HU Xin, ZHI Hui, YANG Yan, YANG Jie, CHAI Dong-kun, LIN Lang, LIU Yun-jie,

SONG Zhen-hui, FENG Hai-bo

(College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 402460, China)

Abstract: Nanotechnology is widely used in modern medicine and pharmacy. Nano-drug carriers have great advantages in achieving targeted drug delivery, slow-release drugs, reducing drug side effects and so on. Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) is a kind of macromolecular organic compound with biocompatibility and biodegradability. At present, poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles (PLGA NPs) have been widely used as drug carriers for targeted therapy. This paper summarized the relevant literature reports at home and abroad in recent years, summarized the characteristics, preparation methods, characterization and targeting of PLGA NPs, focused on the research progress of PLGA NPs as a drug carrier in tumor tissues, cardio-cerebrovascular, bone tissues, immune and genetic diseases, and looked forward to the future development prospect, so as to provide some reference for related scientific research.

Key words: poly (lactic-co-glycolic acid); nanoparticle; drug carrier; targeting