DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20230901.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20230901.0912.002

黏附性白藜芦醇胶束的制备及药物含量测定

胡 雪[1],于佳岐[2],甘 露[1],王假尧[1],王顺丰[1],刘 艳[1]✉,高亚男[1]✉
(1.海南医学院热带转化医学教育部重点实验室/海南省热带药用植物研发重点实验室/药学院,海南 海口 571199;2.海南医学院第一临床学院,海南 海口 571199)

[摘要] **目的**:制备具有组织黏附性的白藜芦醇聚合物胶束,并采用HPLC法测定白藜芦醇胶束中白藜芦醇的含量。**方法**:采用多聚赖氨酸孔板实验和小动物荧光成像法进行胶束黏附性实验,优化胶束处方获得黏附性较好的白藜芦醇胶束。以甲醇-水溶液(42∶58)为流动相,经资生堂SPOLAR C18柱(150 mm×4.6 mm,5 μm)色谱柱分离,流速为1.0 mL/min,检测波长为305 nm,柱温为35 ℃,进样量为10 μL。**结果**:单独以F127为辅料制备的白藜芦醇胶束黏附性最佳。白藜芦醇在10~200 μg/mL浓度范围内峰面积与浓度线性关系良好(r=0.999 6),专属性、精密度、回收率、稳定性均符合方法学要求。**结论**:本实验成功制备具有组织黏附性的白藜芦醇胶束,并建立了测定胶束中白藜芦醇含量的方法,该方法准确、快速、简便。

[关键词] 白藜芦醇;聚合物胶束;制备;质量评价;黏附性
[中图分类号] TQ460.1 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2023)21-1625-07

Preparation of adhesive resveratrol micelles and determination of drug content

HU Xue[1], YU Jia-qi[2], GAN Lu[1], WANG Jia-yao[1], WANG Shun-feng[1], LIU Yan[1]✉, GAO Ya-nan[1]✉
(1. *Key Laboratory of Tropical Translational Medicine Ministry of Education/ Key Laboratory of Tropical Medicinal Plant Development, Hainan Province/ Pharmaceutical Institute of Hainan Medical College, Haikou* 571199, *China*; 2. *The First Clinical College of Hainan Medical College, Haikou* 571199, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by High Level Talent Program of Hainan Natural Science Foundation* (821*RC*569); *National Natural Science Foundation-Regional Science Foundation Project* (82060642); *Hainan Provincial Association of Science and Technology Youth Science and Technology Talent Innovation Program Project* (*QCXM*202029); *Hainan Province Higher Education Science Research Project* (*Hnky*2020-35); *National Natural Science Foundation - Youth Science Foundation Project* (81502998); *Hainan Medical College* 2022 *College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program Project* (*X*202211810094)

[*Author*]: *HU Xue*, *E-mail*: *huxue_penny*@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *GAO Ya-nan*, *Associate Professor*, *E-mail*: *gao_yanan*88@163.*com*; *LIU Yan*, *Associate Professor*, *Graduate Supervisor*, *E-mail*: *liuyan_gyp*@163.*com*.

Received: 2023-06-11 *Revised*: 2023-08-25 *JHMU*, 2023;29(21):1625-1631

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To prepare resveratrol polymer micelles with tissue adhesion and determine the content of resveratrol in the micelles by HPLC. **Methods**: The micelle adhesion experiment was carried out by polylysine orifice plate experiment and small animal fluorescence imaging method, and the micelle prescription was optimized to obtain resveratrol micelles with good adhesion. The separation was performed on a Shiseido SPOLAR C18 column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) with methanol-water (42∶58) as the mobile phase. The flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 305 nm, the column temperature was 35 ℃, and the injection volume was 10 μL. **Results**: Resveratrol micelles prepared with F127 alone had the best adhesion. The peak area and concentration of resveratrol had a good linear relationship in the concentration range of 10~200 μg/mL (r=0.9996). The specificity, precision, recovery and stability all met the methodological requirements. **Conclusion**: In this experiment, resve-

[基金项目]海南省自然科学基金高层次人才项目(821RC569);国家自然科学基金-地区科学基金项目(82060642);海南省科协青年科技英才创新计划项目(QCXM202029);海南省高等学校科学研究项目(Hnky2020-35);国家自然科学基金-青年科学基金项目(81502998);海南医学院2022年大学生创新创业训练计划项目(X202211810094)

[作者简介]胡雪,Email: huxue_penny@163.com。
[通讯作者]高亚男,副教授,E-mail:gao_yanan88@163.com;刘艳,副教授,研究生导师,E-mail: liuyan_gyp@163.com。

[收稿日期]2023-06-11 [修回日期]2023-08-25 网络出版时间:2023-09-01 09:53:47

ratrol micelles with tissue adhesion were successfully prepared, and a method for the determination of resveratrol content in micelles was established. The method is accurate, rapid and simple.

[KEYWORDS] Resveratrol; Polymer micelle; Preparation; Quality evaluation; Adhesion

白藜芦醇(resveratrol,RES)为多酚类二苯乙烯类化合物,是一种脂溶性化合物,几乎不溶于水,于1939年由高冈首次从桔梗中分离得到[1]。RES具有顺、反两种结构,自然界中主要以反式构象(型)存在,光照下反式白藜芦醇易转化为顺式构型[2]。RES主要分布在葡萄、桑葚、蓝莓和花生等植物中[3-5],具有多种药理活性,在衰老、肿瘤、癌症、炎症、心血管疾病、糖尿病和改善神经退行性变等疾病中有广泛的研究[6-8]。RES具有高的安全性,大鼠以200 mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量口服给药,比格犬以600 mg·kg^{-1}·d^{-1}的浓度口服给药,持续90 d,没有发现任何不良影响[9-12]。RES水溶性和稳定性均较差,肝脏代谢较快,使得药物本身在人体的生物利用度较低[13,14]。因此设计载药量高、稳定性好、生物利用度高的药物传递系统,提高其成药性,具有一定的理论和实际应用意义。

聚合物胶束是一种纳米级药物递送系统,聚合物在溶液中以单分子形式存在,在临界胶束浓度(critical micelle concentration,CMC)以上时能够自动组装成胶束,内部的亲脂性区域能够承载疏水性药物,外部为亲水性电晕外壳,可以将药物与外界介质隔离[15]。胶束外部亲水性结构可通过不同的基团进行功能化,例如接枝叶酸(FOL)、单克隆抗体(mAb)和单糖(甘露糖、葡萄糖、果糖)、线粒体和激素等,以实现制剂的主动靶向或pH/温度/光响应[16,17]。与低分子量表面活性剂制成的胶束相比,聚合物胶束具有较低的CMC和较高的稳定性,可载入稳定性较低的药物,增加药物的稳定性。聚合物胶束的大小在10~200 nm之间,可以防止药物通过肾小球滤过过早排除,并且能够进入血管,提高药物的细胞摄取[18]。聚合物胶束的亲水性和稳定性等特性能够提高药物的生物利用度,改善药物的体内分布,减轻毒副作用[19]。

在特定情况下,如皮下植入给药、阴道给药、创伤修复涂抹给药,组织工程注射给药等,增加制剂的黏附性可提高病灶部位的药物滞留量,延长药物作用时间、持续发挥治疗作用和提高生物利用度[20]。Hu等[21]制备的pH敏感/膜黏度聚合物胶束具有良好的黏附性,通过pH敏感性和肠黏膜黏附双重作用,实现了控制释放药物,增长胶束在体内的滞留时间。Mahmood等[22]制备的胶束能够黏附在阴道黏膜上,与黏附作用胶束相比黏附度升高56.1倍。Mao等[23]制备的高黏度脂质体,大大的提高了制剂在皮瓣处的滞留时间。因此设计具有良好组织黏附性的聚合物胶束具有一定的应用价值。

邻苯二酚结构的生物黏附性能较好,研究者多利用邻苯二酚结构对高分子进行修饰,提高其黏附性。Mao等[23]利用多巴胺修饰的DSPE-PEG(DSPE-PEG-DOPA)制备的脂质体,黏附性较好;Moreira等[24]利用多巴胺修饰的透明质酸制备的膜剂具有较高的黏附性和刚性;Pinnaratip等[25]通过PEG-DOPA修饰的硅纳米粒也具有较好的黏附性。另外,有文献报道单甘油脂类修饰的聚合物-脂质纳米粒能够增加其亲水性,通过改变单甘油酯类用量即可实现对纳米粒表面疏水性的单一调控,从而增加其组织黏附性[23]。

本实验首先通过pluronic F127、聚醚P123、聚醚F68的黏附性考察,筛选制备RES胶束的主要成胶束辅料,随后通过修饰DSPE-PEG-DOPA或单亚油酸甘油酯优化增加胶束黏附性的辅料,最终获得黏附性能较好的RES聚合物胶束(RES-M),并对最优制剂进行含量测定的方法学考察。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UltiMate 3000高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司),XPS荧光酶标仪(美谷分子仪器有限公司),GB/T23111分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司),SB-1300旋转蒸发仪(日本东京理化器械株氏会社),SHI-DⅢ循环水式多用真空泵(上海力辰邦西仪器科技有限公司),DLSB-5L/40低温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司),DZF-6053真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),KQ5200DE数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

聚醚L65(分子量3 600~3 700,上海麦克林生化科技有限公司);聚乙二醇-block-聚丙二醇-block-聚乙二醇P123(分子量~5800,安耐吉化学);Pluronic F127(SIGMA);单亚油酸甘油酯(GML,上海源叶生物技术有限公司);DSPE-PEG 2K-DOPA(西安瑞禧生物科技有限公司);白藜芦醇(上海易恩化学技术有限公司),甲醇(色谱级,美

国TEDIA),TritonX-100(BioFroxx GmbH)。

1.3 方法

1.3.1 聚合物胶束的制备 采用薄膜分散法制备RES-M。取成胶束辅料(F127、P123、L65),增加黏附性辅料(DSPE-PEG-DOPA、单亚油酸甘油酯)和RES,精密称定,置于茄形瓶中,加入甲醇使溶解。使用旋转蒸发仪减压蒸发(转速为60 rpm,温度为45 ℃,时间为30 min)除去甲醇。并置于真空干燥箱除尽有机溶剂(温度为45 ℃,时间为2 h),得到透明半固体膜。向成膜后的茄形瓶中加入10 mL超纯水,继续用旋转蒸发仪常压水化(转速为60 rpm,温度为45 ℃,时间为45 min)。将所得液体通过0.22 μm滤膜过滤后装入西林瓶,即得RES-M。黏附性试验中,将RES换成香豆素-6,按照上述方法进行胶束的制备。

1.3.2 黏附性成胶束辅料的筛选 采用多聚赖氨酸孔板实验筛选黏附性较好的成胶束辅料。分别采用F127、P123、L65制备载香豆素-6的胶束,各取500 μL加入多聚赖氨酸包被的24孔板,避光放置30 min。弃掉孔板中胶束后,PBS清洗3次,除去未黏附的荧光胶束。随后向孔板中加入甲醇1 mL,溶解黏附在多聚赖氨酸孔板上的荧光胶束。避光震荡10 min,采用XPS荧光酶标仪测定荧光值(激发光470 nm,发射光513 nm)。

1.3.3 胶束黏附性增强辅料的筛选 根据参考文献,选择DSPE-PEG-DOPA和单亚油酸甘油酯为黏附性增强辅料制备胶束[23, 26, 27]。制备荧光胶束时黏附性增强辅料的加入量为F127的3.5%,其它制备步骤同“1.3.1 聚合物胶束的制备”项。同样采用多聚赖氨酸孔板实验筛选效果较好的胶束黏附性增强辅料,实验步骤同“1.3.2 黏附性成胶束辅料的筛选”项。

1.3.4 心肌组织黏附性实验 由于多巴胺结构在大量文献中均显现出生物黏附性特点,故增加心肌组织黏附性实验确证上述结果的准确性。取家兔,耳缘静脉注射空气致死,开胸腔取心脏,将心肌组织剪成展开面积约为0.8~0.9 cm^2的小块,重量约为3.3 g,置于生理盐水中。将心肌组织置于24孔板中,加入F127胶束或F127+DSPE-PEG-DOPA胶束,闭光放置30 min和60 min。取出组织,PBS轻柔冲洗表面未黏附的胶束。置于小动物成像仪中测定荧光强度(发射波长为520 nm,激发波长为470 nm)。

1.3.5 RES胶束含量测定方法的建立

1.3.5.1 色谱条件 色谱柱:资生堂SPOLAR C18柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水溶液(42∶58, v∶v);流速:1.0 mL/min;检测波长:305 nm;柱温:35 ℃;进样量:10 μL。

1.3.5.2 溶液的配制 ①对照品溶液的制备:取RES 0.0 360 g,精密称定,置于10 mL容量瓶中,用80%甲醇水溶液溶解后定容。精密移取上述溶液0.2 mL置于10 mL容量瓶中,定容,即得对照品溶液。

②供试品溶液的制备:精密移取RES胶束溶液0.2 mL置于容量瓶中,加入80%甲醇水溶液7~8 mL,超声10 min (160 W,40 Hz),放至室温后定容,即得供试品溶液。

③空白溶液的制备:精密吸取适量的空白胶束(不含RES)溶液置于10 mL容量瓶中,用80%甲醇水溶液定容,即得空白溶液。

1.3.6 专属性实验 取1.3.5.2项下制得的三种溶液,用0.22 μm微孔滤膜过滤,取10 μL注入HPLC,按照“1.3.5.1”项色谱条件进行分析测定,获得RES对照品、RES-M和空白胶束溶液的色谱图,考察辅料对RES含量测定的影响。

1.3.7 线性关系考察 取RES 0.0 250 g,精密称定,置于25 mL容量瓶中,用80%甲醇水溶液溶解后定容,摇匀后作为储备液(1 mg/mL),精密移取储备液2 mL、1.5 mL、1 mL、0.5 mL、0.25 mL、0.1 mL置于10 mL容量瓶中,用80%甲醇水溶液定容得到RES浓度为200 μg/mL、150 μg/mL、100 μg/mL、50 μg/mL、25 μg/mL和10 μg/mL的溶液,采用0.22 μm滤膜过滤,按1.3.5色谱条件依次进样,测定峰面积,以峰面积(A)为纵坐标,样品浓度(C)为横坐标进行线性回归,得到回归方程。

1.3.8 精密度试验 精密移取RES储备液0.25 mL、1 mL、1.5 mL分别置于10 mL容量瓶中,用80%甲醇水溶液定容,制得低、中、高(25 μg/mL、100 μg/mL、150 μg/mL)三种浓度的RES溶液,于1日内每隔两小时测一次,每日测3次,连测3天,计算相对标准偏差(RSD),得日内和日间精密度,

1.3.9 回收率试验 分别精密吸取对照品储备液(1 mg/mL)2.88 mL、3.60 mL和4.32 mL,置于10 mL容量瓶中(每个浓度3份),分别加入1 mL的空白胶束溶液,定容至10 mL,取适量用80%的甲醇水溶液稀释,采用0.22 μm滤膜过滤后取续滤液进HPLC,根据峰面积计算回收率(%)。

1.3.10 稳定性试验 精密吸取适量供试品溶液,于阴凉避光处放置,分别于0、2、4、6、8、12和24 h对上述溶液进行HPLC测定,记录峰面积,计算RSD

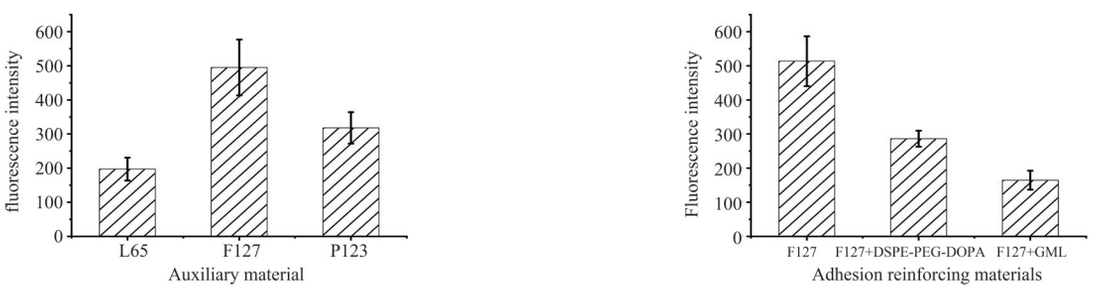
值以考察供试品的日内放置稳定性。

1.3.11　样品含量的测定　取3批胶束样品，按照“1.3.5”项下方法制备供试品溶液，按照建立的色谱条件进行测定，记录峰面积并计算样品中药物含量。

2　结果

2.1　黏附性RES-M的筛选

课题组前期工作筛选出对RES包封率和载药量较好的成胶束辅料为F127、P123和L65[27]。以F127、P123、L65为成胶束辅料制备的荧光胶束的多聚赖氨酸孔板黏附性筛选实验结果见图1左。由结果可知，以F127为辅料制备的胶束黏附性相对较好，故选择F127进行后续的实验研究。F127、P23和L65均为乙氧基-丙氧基形成的两性三嵌段聚合物，分子量约为12 000、5 800和3 500，黏附性的大小可能与物质的分子量有关，分子量大的辅料相对黏附性较好。一般来说，结构相似的表面活性剂，分子量小者表面活性强，进而润滑性强，黏附性差。



（左：黏附性成胶束辅料的筛选；右：胶束黏附性增强辅料的筛选）

图1　胶束辅料的筛选

Fig 1　Screening of micellar excipients

2.2　胶束黏附性增强辅料的筛选

胶束黏附性增强辅料的筛选实验结果见图1右。由结果可知，DSPE-PEG-DOPA或GML的加入，均会降低制剂的黏附性。多巴胺（DOPA）是常见的具有生物黏附性的物质[24, 25, 27]，其降低胶束黏附性可能是由于DSPE-PEG-DOPA结构式中的DSPE-PEG段所导致，DSPE-PEG段的平均分子量约为2 750，远低于F127的平均分子量，这与“2.1”项下获得的黏附性随分子量降低而降低的规律相符合。GML通过增加粒子表面疏水性进而提高其黏附性[23]，在本实验中GML并未起到提高粒子黏附性的作用，这可能是由于GML的主要疏水段被包裹在胶束内核中，无法与组织或黏膜接触所导致。

2.3　心肌组织黏附性实验

心肌组织黏附性实验结果见图2。由实验结果可知，F127胶束在组织上呈现的荧光强度高于F127+DSPE-PEG-DOPA胶束，说明DSP-PEG-DOPA的加入并未提高胶束的黏附性，这与上述多聚赖氨酸孔板实验的结果一致。故本实验最终确定单独以F127为辅料制备胶束进行后续的研究。

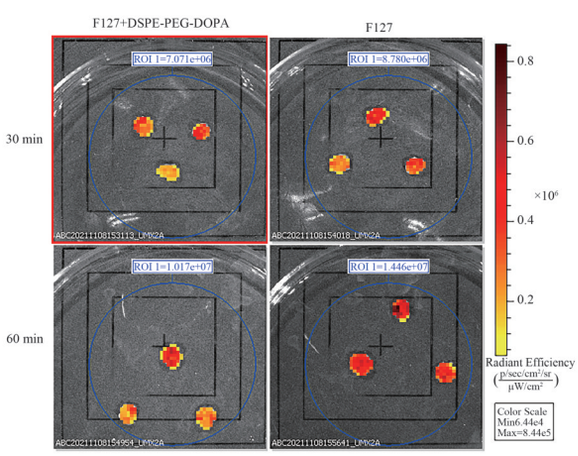


图2　F127胶束和F127+DSPE-PEG-DOPA胶束的组织黏附性实验结果

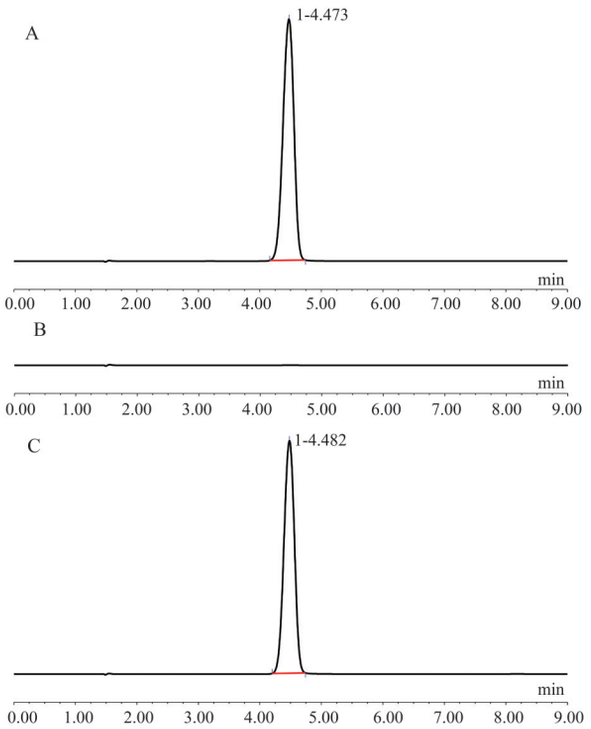
Fig 2　Experimental results of tissue adhesion of F127 micelles and F127 + DSPE-PEG-DOPA micelles

2.4　专属性实验

RES的出峰时间约为4.5 min，此色谱条件下辅料对RES的测定没有影响，该方法专属性良好。结果见图3。

2.5　线性关系考察

按1.3.5色谱条件依次进样，测定峰面积，以峰面积（A）为纵坐标，样品浓度（C）为横坐标进行线性回归，得回归方程为$A = 1.2999C$-0.773，相关系数r=0.999 6，表明RES在10 μg/mL～200 μg/mL



A:对照品,B:空白胶束,C:供试品

图 3　HPLC 专属性色谱图

Fig 3　HPLC specific chromatogram

浓度范围内,峰面积与浓度线性关系良好。

2.6　精密度试验

日内和日间精密度,结果见表 1。低中高三种浓度的 RES 溶液的日内精密度和日间精密度均小于 2%,结果符合含量测定分析方法的要求。

表 1　日内精密度和日间精密度试验结果

Tab 1　Intra-day precision and inter-day precision test results

浓度(μg/mL)	日内 *RSD*(%)	日间 *RSD*(%)
25	0.33	0.26
100	0.16	0.29
150	0.05	0.16

2.7　回收率试验

低、中、高三种浓度的药物溶液的加样回收率见表 2,平均回收率为 100.03%,*RSD* 为 0.81%(n=9)。结果表明建立的方法准确度高,满足 RES 的含量测定要求。

2.8　稳定性试验

考察供试品的日内放置稳定性,各时间点样品的峰面积见表 3,*RSD* 为 0.72%(n=7),结果表明 RES 溶液在 24 h 内放置稳定性良好。

表 2　加样回收率试验结果

Tab 2　Sample recovery test results

加样量	第 1 次(%)	第 2 次(%)	第 3 次(%)	平均值(%)
80%	99.02	98.97	98.88	
100%	100.28	100.60	100.53	100.03
120%	100.70	100.63	100.64	

表 3　稳定性试验结果

Tab 3　Stability test results

Time (h)	0	2	4	6	8	12	24	RSD (%)
A (mAU)	86.90	86.73	87.92	86.89	87.81	87.86	88.34	0.72

2.9　样品含量的测定

测得 RES-M 的载药浓度为(3.55±0.08)mg/mL,此含量测定方法准确且简便,结果见表 4。

表 4　样品含量测定结果

Tab 4　Sample content determination results

批次	载药浓度(mg/mL)	平均值(mg/mL)
1	3.64	
2	3.48	3.55±0.08
3	3.54	

3　讨论

3.1　成胶束辅料和黏附性增强辅料的选择

前期准备工作中,优选出 F127、P123 和 L65 对 RES 的包封率和载药量较高[27],故对这三种成胶束辅料制备的 RES-M 进行黏附性评价,黏附性的大小可能与物质的分子量有关,F127、P23 和 L65 分子量依次降低,其对应的胶束黏附性大小也依次降低。最终选出 F127 作为成胶束辅料进行后续的实验。随后筛选了 DSPE-PEG-DOPA 和 GML 进行了胶束黏附性增强能力的考察,有研究表明两者都能够增加生物的黏附性[23,24],但本实验结果显示加入 DSPE-PEG-DOPA 或 GML 后,胶束的黏附性均未升高,原因可能为 F127 的分子量较大,DSPE-PEG-DOPA 和 GML 被包裹在了胶束内面,无法发挥黏附作用,所以最终确定 F127 作为 RES 的成胶束辅料。

3.2　色谱条件的筛选

根据参考文献,选择甲醇-水体系、乙腈-水体系。结果显示甲醇-水体系和乙腈-水体均能将 RES 快速洗脱,为了节约成本,选择较为廉价的甲醇-水体系。考察了有机相和水相不同比例下(60∶40,45∶55,35∶65,40∶60,42∶58)RES 的出峰情况,结果显示当甲醇与水的比例为 42∶58 时,出峰时间适宜

(约4.5 min),峰型较好。

3.3 破乳剂的考察

考察了甲醇、80%甲醇水溶液、70%甲醇水溶液、60%甲醇水溶液、50%甲醇水溶液、42%甲醇水溶液和含0.2% TritonX-100的42%甲醇水溶液的破乳效果。结果显示以甲醇为破乳剂,峰型前沿较严重,对称度差。使用其余几种破乳剂,RES峰型均较好。为了使RES-M充分破乳,且操作简便、节约成本,最终选择80%甲醇水溶液为破乳剂。

本研究采用多聚赖氨酸孔板实验和小动物成像实验,成功筛选出黏附性能优良的RES-M,有望延长药物在特定组织区域的滞留时间。成功建立了HPLC法测定RES-M中药物的含量,该方法快速准确、专属性强、精密度好,可为该制剂的质量控制提供可靠的手段。

所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

1 Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from veratrum grandiflorum [J]. Chem Soc Jpn, 60 (1939) :1090-1100.

2 Lin J, Li X, Chen B, et al. E-configuration improves antioxidant and cytoprotective capacities of resveratrols [J]. Molecules, 2018,23(7):1790.

3 Zhou DD, Luo M, Huang SY, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021(11):9932218.

4 Meng T, Xiao D, Muhammed A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol [J]. Molecules, 2021,26(1):229.

5 Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response[J]. Nutrients, 2019,11(5):946.

6 Annaji M, Poudel I, Boddu S, et al. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2021, 4(3): e1353.

7 Hecker A, Schellnegger M, Hofmann E, et al. The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging[J]. Int Wound J, 2022,19(1):9-28.

8 Repossi G, Das UN, Eynard AR. Molecular basis of the beneficial actions of resveratrol [J]. Arch Med Res, 2020, 51(2): 105-114.

9 Johnson WD, Morrissey RL, Usborne AL, et al. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3319-3327.

10 La Porte C, Voduc N, Zhang G, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(7): 449-454.

11 Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis[J]. Cancer Res, 2010, 70(22): 9003-9011.

12 Sergides C, Chirilă M, Silvestro L, et al. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1): 164-170.

13 Mo Y, Duan L, Yang Y, et al. Nanoparticles improved resveratrol brain delivery and its therapeutic efficacy against intracerebral hemorrhage[J]. Nanoscale, 2021, 13(6):3827-3840.

14 Smoliga JM, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: If low bioavailability is the problem, what is the solution [J]. Molecules, 2014, 19(11): 17154-17172.

15 Ghezzi M, Pescina S, Padula C, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions[J]. J Control Release, 2021, 332(10): 312-336.

16 Jin J, Yuan P, Yu W, et al. Mitochondria-targeting polymer micelle of dichloroacetate induced pyroptosis to enhance osteosarcoma immunotherapy[J]. ACS Nano, 2022,16(7):10327-10340.

17 Yun SI, Lee SK, Goh EA, et al. Weekly treatment with SAMiRNA targeting the androgen receptor ameliorates androgenetic alopecia[J]. Sci Rep, 2022,12(1): 1607.

18 Lu Y, Zhang E, Yang J, et al. Strategies to improve micelle stability for drug delivery[J]. Nano Res, 2018, 11(10): 4985-4998.

19 Houdaihed L, Evans JC, Allen C. Overcoming the road blocks: Advancement of block copolymer micelles for cancer therapy in the clinic[J]. Mol Pharm, 2017, 14(8): 2503-2517.

20 Zhang L, Liu Z, Zha S, et al. Bio-/nanoimmobilization platform based on bioinspired fibrin-bone@ polydopamine-shell adhesive composites for biosensing[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(50): 47311-47319.

21 Hu WY, Wu ZM, Yang QQ, et al. Smart pH-responsive polymeric micelles for programmed oral delivery of insulin[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 183(1):

110443.
22 Mahmood A, Lanthaler M, Laffleur F, et al. Thiolated chitosan micelles: Highly mucoadhesive drug carriers [J]. Carbohydr Polym, 2017,167(1):250-258.
23 Mao X, Liu L, Cheng L, et al. Adhesive nanoparticles with inflammation regulation for promoting skin flap regeneration [J]. J Control Release, 2019, 297 (10): 91-101.
24 Moreira J,Vale AC,A PR,et al. Spin-coated polysaccharide -based multilayered freestanding films with adhesive and bioactive moieties[J]. Molecules, 2020, 25(4):840.
25 Pinnaratip R, Kord FP, Li M, et al. Controlling the release of hydrogen peroxide from catechol-based adhesive using silica nanoparticle [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(8): 4502-4511.
26 孙钲, 许焕, 卫一丹, 等. 表面疏水性可调控型载药聚合物-脂质纳米粒的制备与表征[J]. 药学学报, 2019 (8): 1509-1514.
27 杨云嵌, 于佳岐, 胡雪, 等. 白藜芦醇胶束的制备及初步质量评价[J]. 中国药师, 2022,(11): 2032-2037.

［**本文编辑**］ 谭贝加 宋睿璞 朱 昊

(上接第 1624 页)

8 Lv S, Zhang Z, Su X, et al. Qingrequzhuo capsule alleviated methionine and choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice through regulating gut microbiota, enhancing gut tight junction and inhibiting the ac[J]. Front Endocrinol, 2023, 13(19):1106875.
9 Rizki G, Arnaboldi L, Gabrielli B, et al. Mice fed a lipogenic methionine-choline-deficient diet develop hypermetabolism coincident with hepatic suppression of SCD-1 [J]. J Lipid Res, 2006, 47(10): 2280-2290.
10 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
11 Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133(3): 130-143.
12 Singh LP, Yumnamcha T, Devi TS. Mitophagy, ferritinophagy and ferroptosis in retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions: Implications for diabetic retinopathy and age-related retinal diseases[J]. JOJ Ophthalmol, 2021;8(5):77-85.
13 Shenghang W, Jie L, Zhihao Z, et al. Iron and magnetic: New research direction of the ferroptosis-based cancer therapy[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(10): 1933-1946.
14 Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6):449.
15 陈浩, 李小枫, 王华. 铁死亡调控肝纤维化中的作用机制研究进展[J]. 药学学报 ,2021,56(11),2916-2922.
16 Miotto G, Rossetto M, Paolo MLD, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. Redox Biol, 2020, 28(1): 101328.

［**本文编辑**］ 谭贝加 宋睿璞 朱 昊