



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20200201

帕布昔利布和氟维司群共载药阳离子脂质体的 制备和性质评价

李双双¹, 吕佳琦¹, 李媛¹, 赵琦璠¹, 滕玉鸥¹, 李明媛^{1,2}

(1. 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457;

2. 天津市透明质酸应用研究企业重点实验室, 天津市康婷生物工程集团有限公司, 天津 300380)

摘要: 制备帕布昔利布(Pal)和氟维司群(Ful)共载药阳离子脂质体(cationic liposomes, CLs), 对其物理化学性质进行表征. 以二油酰磷脂酰乙醇胺和(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺为膜材, 采用薄膜分散法制备帕布昔利布和氟维司群共载药阳离子脂质体(CLs), HPLC法测定共载药阳离子脂质体的包封率和载药量, 激光粒度仪考察脂质体粒径和电位的分布情况, 透射电子显微镜观察脂质体的形态. 结果表明: Pal-Ful-CLs的平均粒径为(182.13±3.56)nm, 多分散系数为0.18±0.02, 表明分散度良好; Pal-Ful-CLs的电位为(57.1±2.6)mV, 阳离子脂质体表面的正电荷有利于脂质体在体系中的均匀分散和稳定; 在透射电子显微镜下观察到脂质体呈圆形且粒径与粒度仪测定结果一致. 本研究制备的共载药阳离子脂质体粒径均一、分散稳定并且工艺重现性好, 作为药物共同递送载体具有一定的应用前景.

关键词: 帕布昔利布; 氟维司群; 阳离子脂质体; 共同递送

中图分类号: R915

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2021)04-0008-06

Preparation and Characterization of Cationic Liposomes Co-loaded with Palbociclib and Fulvestrant

LI Shuangshuang¹, LÜ Jiaqi¹, LI Yuan¹, ZHAO Yufan¹, TENG Yuou¹, LI Mingyuan^{1,2}

(1. College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China;

2. Tianjin Enterprise Key Laboratory on Hyaluronic Acid Application Research,
Tianjin Kangting Bioengineering Group Co., Ltd., Tianjin 300380, China)

Abstract: A novel type of cationic liposomes (CLs) co-loaded with pabucciclib (Pal) and fulvestrant (Ful) were prepared and their physicochemical properties were characterized in this study. With the dioleoyl phosphatidylethanolamine and (2,3-dioleoyl-propyl)-trimethylamine as membrane materials, a thin film dispersion method was used to prepare the cationic liposomes (CLs) co-drug-loaded cationic lipids of Pal and Ful. HPLC method was used to determine the entrapment efficiency and drug loading of co-drug-loaded cationic liposomes; laser particle size analyzer was used to investigate the particle size and potential distribution of liposomes; the morphology of liposomes was observed by transmission electron microscope. The result of the study showed that the average particle size of Pal-Ful-CLs was (182.13 ± 3.56) nm, and the polydispersity coefficient was 0.18 ± 0.02, indicating good dispersion; the potential of Pal-Ful-CLs was (57.1 ± 2.6) mV, cationic liposomes. The positive charge on the surface is beneficial to the uniform and stable dispersion of liposomes in the system; under the TEM, it was observed that the liposomes were round and the particle size was consistent with the results of the particle size analyzer. The co-drug-loaded cationic liposomes prepared in this study have uniform particle size, stable dispersion and good process reproducibility. They have certain application prospects as a drug delivery vehicle.

Key words: palbociclib; fulvestrant; cationic liposomes; co-delivery

收稿日期: 2020-12-01; 修回日期: 2021-03-16

基金项目: 天津市教委“十三五综投”一般科研项目(2018KJ124); 天津市透明质酸应用研究企业重点实验室开放基金(天津市康婷生物工程集团有限公司, KTRDHA-Y201906)

作者简介: 李双双(1995—), 女, 河北保定人, 硕士研究生; 通信作者: 李明媛, 讲师, ddsnano@126.com

乳腺癌是全球女性癌症发病率最高的一种恶性肿瘤^[1-3]。目前,乳腺癌的治疗方法主要有手术治疗、放射治疗、化学治疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等^[4]。其中,化学治疗是治疗乳腺癌常用的方法之一。由于单药化疗的使用有限,因此药物联合治疗的方式在临床上应用广泛^[5-9]。

根据国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)的指南,帕布昔利布(palbociclib, Pal)和氟维司群(fulvestrant, Ful)组合被推荐为联合治疗乳腺癌的方案之一^[10-11]。帕布昔利布能够选择性地抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6),是一种CDK4/6抑制剂^[12-14]。它能恢复细胞周期控制,阻断肿瘤细胞增殖,为美国FDA批准的首个CDK4/6抑制剂^[15]。氟维司群是一种纯粹的雌激素受体(estrogen receptor, ER)拮抗剂,没有部分雌激素样激动效应,通过结合、阻断并下调ER,从而抑制雌激素信号通路,能与ER竞争性结合,与ER的亲合力接近雌激素^[16-17]。

然而,临床使用中的传统组合只是一种简单混合。由于药物的理化性质、药物代谢动力学性质的不同,简单地将两种药物混合在一起使用具有局限性。为了克服这些局限性,将两种药物共同递送到肿瘤细胞中至关重要。在纳米载体中,脂质体^[18-20]具有广阔的应用前景。脂质体是一种具有缓释作用的载体^[21],通过实体瘤的高通透性和滞留效应改善肿瘤组织中的药物积累以及降低药物对正常组织的毒性^[22]。此外,脂质体的内水相可以包封亲水性药物,脂溶性药物则可包封于磷脂双分子层间,使其可用于亲水和疏水药物的共同递送。帕布昔利布的油水分配系数(log*P*)为0.99,具有一定的亲脂性和水溶性,可使用薄膜分散法将其包载于脂质体的磷脂双分子层之间和内水相。氟维司群的log*P*为8.9,为脂溶性药物,被脂质体包载时,可使用薄膜分散法被包载于脂质体的磷脂双分子层之间。阳离子脂质体(cationic liposomes, CLs)是带正电荷的近球形囊泡,主要由阳离子脂质组成,可有效地包载药物。CLs因其表面带有正电荷,可以与带负电荷的细胞膜发生静电作用,进而被细胞膜吸附,促进其被细胞摄取的能力,然后通过细胞内吞或者膜融合方式将药物导入细胞而发挥作用。本研究旨在制备帕布昔利布和氟维司群共载药阳离子脂质体(Pal-Ful-CLs),通过阳离子脂质体共同递送化学治疗药物帕布昔利布和氟维司群,以提高治疗乳腺癌的疗效。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

帕布昔利布(纯度99%,批号HW20E1401-1),北京华威锐科化工有限公司;氟维司群(纯度≥99%,批号G01S8Z42903),上海源叶生物科技有限公司;二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE,批号S03005)、(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺(DOTAP,批号001004),艾伟拓(上海)医药科技有限公司;甲醇为色谱纯,氯仿、二乙胺和磷酸为分析纯,水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

UV-2550 PC型紫外分光光度计,美国Thermo Fisher Scientific公司;PB150Z-S型电子天平,岛津国际贸易有限公司;RE-3000A型旋转蒸发仪、SHI-III型循环水式真空泵,上海亚荣生化仪器厂;SB-3200D型超声波清洗机、SCIENTZ-II D型超声波细胞粉碎机,宁波新芝科技有限公司;TGL-20M型台式冷冻离心机,湘仪离心机有限公司;1200型高效液相色谱仪,安捷伦科技有限公司;Model 3100 series型CO₂培养箱,赛默飞世尔科技公司;YXQ-LS-50SI型立式压力蒸汽灭菌锅,上海博迅实业有限公司;Nano-ZS90型粒度仪,英国Malvern公司。

1.2 帕布昔利布和氟维司群阳离子脂质体的制备

1.2.1 空白阳离子脂质体的制备

分别称取DOTAP与DOPE(物质的量比1:3,质量分别为6.98、22.32 mg)混合磷脂于茄形瓶中,加入3 mL有机溶剂(氯仿、甲醇)溶解,37℃减压旋蒸除去有机溶剂,茄形瓶瓶底形成蜂窝状薄膜。常温真空干燥后取下茄形瓶,向茄形瓶中加入2.93 mL水化液(DEPC处理水),50℃水化薄膜,制备为总磷脂质量浓度为10 mg/mL的阳离子脂质体。超声使脂质体粒径均匀,用0.45 μm、0.22 μm无菌滤膜过滤,得到空白脂质体,4℃保存。

1.2.2 载药阳离子脂质体的制备

分别称取DOTAP与DOPE(物质的量比1:3,质量分别为6.98、22.32 mg)混合磷脂、0.76 mmol/L帕布昔利布1 mg、0.56 mmol/L氟维司群1 mg于茄形瓶中,加入3 mL有机溶剂(氯仿、甲醇)溶解。按1.2.1节的薄膜分散法制得Pal-Ful-CLs,4℃保存。

1.3 帕布昔利布和氟维司群含量测定方法的建立

1.3.1 紫外吸收全波长扫描

分别称取2 mg Pal和2 mg Ful标准品于2 mL容量瓶中,加流动相定容,分别得1 mg/mL溶液;再稀

释至适宜浓度,过滤后待用.取适量样品溶液于石英比色皿中,使用紫外分光光度计进行全波长扫描(波长 190~400 nm)^[23].

1.3.2 色谱分析与专属性

帕布昔利布色谱条件:色谱柱 Eclipse XDB-C₁₈(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相为乙腈与水(含 0.1% 三氟乙酸),体积比为 25:75,流量 1 mL/min,柱温 30 °C,检测波长 280 nm,进样量 20 μL.

氟维司群色谱条件:色谱柱 Eclipse XDB-C₁₈(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相为甲醇、乙腈和水(含 0.1% 三氟乙酸),体积比为 70:7.5:22.5,流量 1 mL/min,柱温 30 °C,检测波长 220 nm,进样量 20 μL.

专属性:分别称取 10 mg 帕布昔利布与氟维司群标准品于不同的 10 mL 容量瓶中,流动相定容、摇匀,分别得 1 mg/mL 帕布昔利布与氟维司群标准样品储备液,取储备液分别依次稀释定容至 30 μg/mL 作为对照品.移取空白脂质体破膜后作为空白脂质体供试品,移取 Pal-Ful-CLs 破膜后作为共载药脂质体供试品.在色谱条件下检测样品,分析色谱图,记录各样品出峰保留时间.

1.3.3 破膜剂的选择

破膜剂选择能高效破膜且不会对药物测定造成干扰的溶剂.传统脂质体破膜常用甲醇、无水乙醇和 5% 十二烷基硫酸钠(SDS)溶液.考察比较了甲醇、无水乙醇和 5% SDS 溶液破膜的效果.取 2 mL 容量瓶 9 个,各加入 Pal-Ful-CLs 100 μL,再依次加入甲醇、无水乙醇和 5% SDS 溶液各 100、200、500 μL,漩涡振荡辅助破膜,待无丁达尔效应说明破膜完全.

1.3.4 线性及范围

分别称取 10 mg 帕布昔利布与氟维司群标准品于不同的 10 mL 容量瓶中,流动相定容、摇匀,得 1 mg/mL 帕布昔利布与氟维司群标准样品储备液.取储备液依次稀释定容得 500、300、200、100、50、25、10 μg/mL 的系列标准溶液.在 1.3.2 节高效液相色谱条件下进样,计算峰面积,绘制峰面积(y)与浓度(x)关系图,得标准曲线.

1.3.5 重复性、精密度与回收率

重复性:分别称取帕布昔利布与氟维司群标准品 10 mg 于不同的 10 mL 容量瓶中,加流动相定容、摇匀,得 1 mg/mL 帕布昔利布与氟维司群标准样品储备液.将样品溶液逐级稀释,平行制得 50 μg/mL 两种样品溶液各 6 份.在 1.3.2 节高效液相色谱条件下检测样品,分析记录峰面积,计算相对标准偏差

RSD 值.

精密性:分别称取 Pal 和 Ful 标准品 10 mg 于不同的 10 mL 容量瓶中,加流动相定容、摇匀,得 1 mg/mL 帕布昔利布与氟维司群标准样品储备液.将样品溶液逐级稀释,各得 50 μg/mL 样品溶液.在 1.3.2 节高效液相色谱条件下两种样品各连续进样 6 次分析.

回收率:分别精密量取 0.3、0.4、0.5 mL Pal 储备液于 3 个 10 mL 容量瓶中,接着加入处方比例的空白脂质体,再加 500 μL 乙醇破坏脂质体结构,流动相稀释定容,即为供试品. Ful 供试品的制备同 Pal.将上述供试品在 1.3.2 节高效液相色谱条件下进样分析.

1.3.6 样品稳定性

取 Pal-Ful-CLs 破膜后于室温下保存,按照 1.3.2 节色谱条件,于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 进样测定,计算 RSD 值.

1.3.7 检测限与定量限

分别称取适量的 Pal 和 Ful,用流动相进行倍比稀释,从低浓度到高浓度依次进样,在 1.3.2 节色谱条件下测定样品峰面积.当信噪比 S/N 为 3 时,进样药物浓度即为样品检测限;当信噪比 S/N 为 10 时,进样药物浓度即为样品定量限.

1.4 帕布昔利布和氟维司群阳离子脂质体表征

1.4.1 包封率

分别取 100 μL Pal-Ful-CLs 于 2 个 2 mL 容量瓶中,一份加适量乙醇振荡破坏脂质体结构,流动相定容,利用 1.3.2 节高效液相检测方法测定脂质体总药浓度 C_y ;另一份直接加去离子水稀释定容,取其 500 μL 置于截留相对分子质量为 3.0×10^4 的超滤器离心管中,以离心力 11 180 g 超滤离心 10 min,收集下层滤液,利用 1.3.2 节高效液相检测方法测定超滤液中两个游离药物浓度 C_x .分别按式(1)和式(2)计算脂质体包封率和载药量^[24-25].

$$\text{包封率} = \left(1 - \frac{C_x}{C_y}\right) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{载药量} = \frac{\text{包封于脂质体内的药量}}{\text{载药脂质体的总量}} \times 100\% \quad (2)$$

1.4.2 粒径和电位

将脂质体用去离子水稀释适当倍数后制得待测品,在比色皿中加入 1~1.5 mL 待测品,置于马尔文粒度仪中,在 (25 ± 1) °C 条件下利用动态光散射技术测定粒径、多分散指数(PDI)和电位.每个样品连续测量 3 次,计算平均值.

1.4.3 脂质体形态

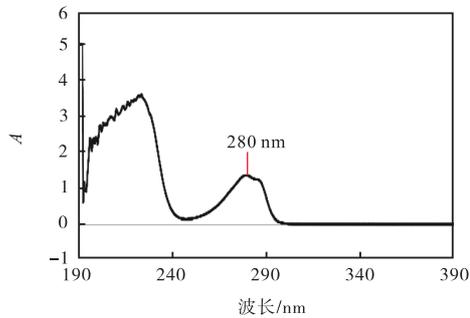
将 Pal-Ful-CLs 适当地稀释后, 在铜网上滴加 20 μL 脂质体样品, 其中多余的液体用滤纸吸去并自然晾干, 在风干处滴加磷钨酸染 3 s, 利用透射电子显微镜(TEM)扫描成像。

2 结果与分析

2.1 帕布昔利布和氟维司群含量测定方法学

2.1.1 紫外全波长扫描

Pal 溶液和 Ful 溶液紫外全波长扫描图见图 1, 280 nm 处为 Pal 最大吸收峰, 220 nm 处为 Ful 最大吸收峰, 故分别选择 280 nm 和 220 nm 为 Pal 和 Ful



(a) Pal 溶液

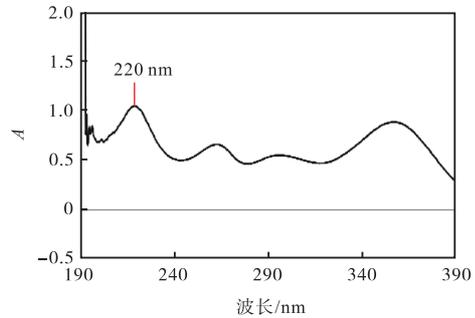
含量测定的紫外检测波长。

2.1.2 破膜实验

由于所制备的脂质体的粒径小于入射光波长(400 ~ 700 nm), 发生光的散射, 这种光的散射现象就称为丁达尔效应。当用一束光照射加入破膜剂后的体系时, 出现光路则未破膜或未完全破膜。当 Pal-Ful-CLs 中分别加入 100 μL 、200 μL 和 500 μL 破膜剂(甲醇、无水乙醇和 5% SDS)后, 观察到只有加入 500 μL 无水乙醇后未出现光路, 则说明破膜完全, 故选择每 100 μL 脂质体中加入 500 μL 无水乙醇进行破膜。

2.1.3 专属性

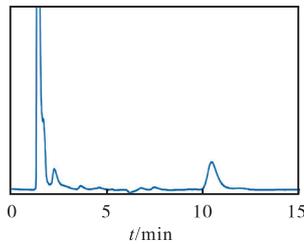
专属性实验结果如图 2 所示。



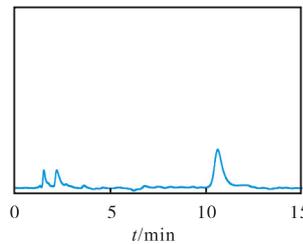
(b) Ful 溶液

图 1 Pal 溶液和 Ful 溶液紫外全波长扫描图

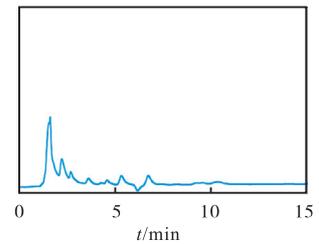
Fig. 1 Ultraviolet full-wavelength scan of Pal and Ful



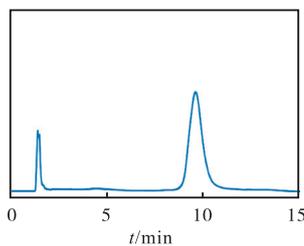
(a) Ful 破膜测定溶液



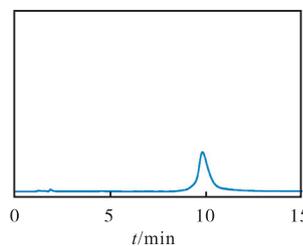
(b) Ful 对照品溶液



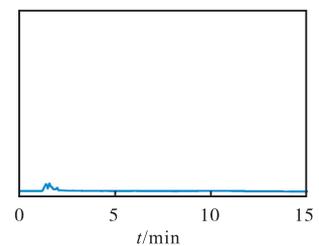
(c) Ful 空白脂质体破膜溶液



(d) Pal 破膜测定溶液



(e) Pal 对照品溶液



(f) Pal 空白脂质体破膜溶液

图 2 Pal 和 Ful 专属性实验结果

Fig. 2 Specificity test results of Pal and Ful

Pal 在 9.8 min 左右出峰, Ful 在 10.3 min 左右出峰。在各自的液相条件下两者均能完全分开, 互无影响。同时, 空白脂质体中的磷脂材料在 9.8 min 和

10.3 min 左右均不出峰, 对于测定无影响。

2.1.4 线性及范围

Pal 在 10 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内线性良好, 线性

方程为 $y = 57.864x + 66.972$, $R^2 = 0.9999$, 说明拟合度高, 符合药典要求. Ful 在 $10 \sim 500 \mu\text{g/mL}$ 的范围内线性良好, 线性方程为 $y = 11.978x + 10.768$, $R^2 = 1$, 说明拟合度高, 符合药典要求.

2.1.5 重复性、精密度和回收率实验

在精密度实验中, 同一样品连续进样 6 次, Pal 和 Ful 峰面积 RSD 均在 2.0% 范围内, 说明测定方法的精密度好, 符合药典要求; 在重复性实验中, 重复进样 6 次, Pal 和 Ful 峰面积 RSD 均在 2.0% 范围内, 说明测定方法的重复性好, 符合药典要求; 在回收率实验中, Pal 和 Ful 的回收率均在 98.0% ~ 102.0% 的范围内, 且 RSD 均在 2.0% 范围内, 回收率良好.

2.1.6 样品稳定性

测定 Pal-Ful-CLs 破膜后 12 h 内峰面积, Pal 和 Ful 的 RSD 值分别为 1.83% 和 1.73%, 均在 2.0% 范围内, 样品稳定性良好.

2.1.7 检测限与定量限

Pal 检测限为 25 ng, 定量限为 30 ng; Ful 检测限为 500 ng, 定量限为 $1 \mu\text{g}$.

2.2 脂质体性质评价

超滤离心法测得 Pal 和 Ful 脂质体的包封率分别为 31.20% 和 100.00%. 由于 Pal 的 $\log P$ 为 0.99, 在 0 ~ 3 之间, 具有脂溶性和水溶性, 其与磷脂之间的相互作用弱, 容易渗漏, 导致包封率低. 因此, 在后续的实验, 考虑制备较高浓度的脂质体, 用以增加内水相体积所占比率, 从而提高其包封率. 而 Ful 的 $\log P$ 为 8.9, 具有强亲脂性, 与磷脂具有强烈的相互作用, 使脂质体不易渗漏, 因此包封率高. 图 3 为阳离子脂质体的粒径和电位分布图. Pal-Ful-CLs 的平均粒径为 $(182.13 \pm 3.56) \text{ nm}$, 多分散系数为 0.18 ± 0.02 (小于 0.2), 表明分散度良好. Pal-Ful-CLs 的电位为 $(57.1 \pm 2.6) \text{ mV}$, 阳离子脂质体表面的正电荷有利于脂质体在体系中的分散均匀和稳定.

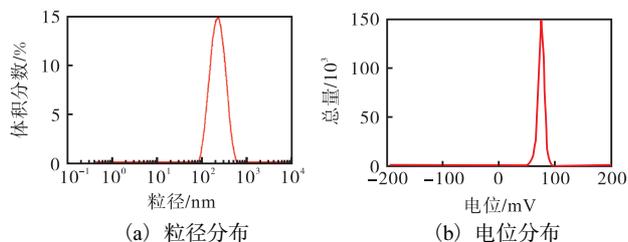


图 3 脂质体的粒径和 Zeta 电位分布

Fig. 3 Particle size and Zeta potential distribution of liposomes

2.3 TEM 表征脂质体形态

通过透射电镜观察脂质体形态(图 4)可见, Pal-

Ful-CLs 呈圆形且均匀分散, 粒径与粒度仪所测一致.

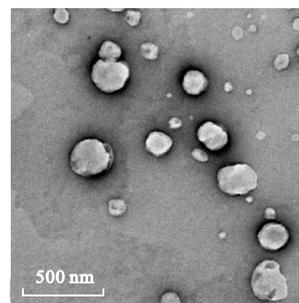


图 4 Pal-Ful-CLs 的透射电镜图

Fig. 4 TEM image of Pal-Ful-CLs morphological study

3 讨论

药物的联合使用已经在癌症治疗中引起了广泛关注, 耐药性和肿瘤复发通常与基于单一药物的癌症化学疗法相关. 乳腺癌是发生于乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 属于激素依赖性肿瘤. 若患者 ER 属阳性, 则可为患者实施内分泌辅助治疗. Ful 属于新型雌激素受体下调剂, 具有很好的临床效果^[26]. 内分泌疗法的作用机制可能与抑制 CDK4/6 的活性部分相关, CDK4/6 活化可能导致内分泌治疗耐药, 抑制 CDK4/6 活性的药物与内分泌治疗药物联用可能会起协同作用^[27]. 因此, Ful 和 Pal 的联合使用可以提高治疗乳腺癌的疗效. 然而, 通过将两种药物简单混合的方法控制肿瘤细胞的药物比例和剂量具有挑战性. 本研究制备了一种阳离子脂质体, 能够同时包载 Ful 和 Pal 并共同递送至肿瘤细胞, 并对其性质进行了评估.

本研究首先使用紫外全波长扫描测定了 Pal 和 Ful 的最大吸收峰, 根据紫外全波长扫描图选择 280 nm 和 220 nm 为 Pal 和 Ful 含量测定的紫外检测波长. 在使用高效液相色谱法测定前, 需要对脂质体进行破膜实验, 本研究分别用甲醇、无水乙醇和 5% SDS 作为破膜剂, 根据有无光路选择以每 $100 \mu\text{L}$ 脂质体中加入 $500 \mu\text{L}$ 无水乙醇进行破膜. 超滤离心法测得 Pal 和 Ful 脂质体的包封率分别为 31.20% 和 100.00%. 由于 Pal 的包封率较低, 在后续的实验, 考虑制备较高浓度的脂质体, 用以增加内水相体积所占比率, 用以提高其包封率. Pal-Ful-CLs 的平均粒径为 $(182.13 \pm 3.56) \text{ nm}$, 多分散系数为 0.18 ± 0.02 , 表明分散度良好; Pal-Ful-CLs 的电位为 $(57.1 \pm 2.6) \text{ mV}$, 使脂质体通过静电斥力稳定分散, 同时阳离子脂质体表面正电荷可以与带负电荷的核酸药物通

过静电吸附作用结合。因此,将化疗药物和核酸药物进行同时包载用于癌症治疗是下一步实验研究的重要内容。本研究制备的共载药阳离子脂质体粒径均一、分散稳定并且工艺重现性好,作为药物共同递送载体具有一定的应用前景。

参考文献:

- [1] 张颖,阮祥燕,MUECK A O. 孕激素受体膜组分 1 在乳腺癌发生机制中作用的研究进展[J]. 首都医科大学学报,2015,36(4):583-587.
- [2] 赵戈昱,王金花,吉茹. CD47 与乳腺癌相关性的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2019,41(S1):282-284.
- [3] ZHANG F C, LIU S L. Mechanistic insights of adipocyte metabolism in regulating breast cancer progression[J]. *Pharmacological research*, 2020, 155: 104741.
- [4] 刘军,曹苏生,王伟,等. 不同手术方式联合新辅助化疗治疗乳腺癌患者的临床疗效对比[J]. 现代生物医学进展,2017,17(24):4751-4754.
- [5] 宣杨,汪瑞辰. 二甲双胍联合索拉非尼对 HepG2 干细胞样细胞增殖的影响[J]. 肿瘤药学,2019,9(2):212-218.
- [6] 杜雪莲,王聪,刘明,等. 紫杉醇加卡铂与吉西他滨为基础联合化疗序贯用药对降低上皮性卵巢癌复发的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(1):59-64.
- [7] 何曾莉,余才锋. 贝伐珠单抗联合卡铂治疗晚期卵巢癌的临床疗效及对患者预后生活质量的影响研究[J]. 山西医药杂志,2018,47(7):793-796.
- [8] 尚华,王艳美,张晕生. 紫杉醇联合奈达铂同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察[J]. 临床肺科杂志,2017,22(10):1870-1873.
- [9] CHEN Y, DU Q M, ZOU Y, et al. Co-delivery of doxorubicin and epacadostat via heparin coated pH-sensitive liposomes to suppress the lung metastasis of melanoma[J]. *International journal of pharmaceutics*, 2020, 584: 119446.
- [10] TAYLOR-STOKES G, MITRA D, WALLER J, et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: results from the IRIS study[J]. *Breast*, 2019, 43: 22-27.
- [11] 莫淼,黄亮,管晓翔. 瑞博西林联合氟维司群用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的 III 期研究: MONALEESA3 研究解读[J]. 中国癌症杂志,2019,29(6):468-475.
- [12] 邓龙,徐敏,付蕾,等. CDK4/6 抑制剂哌柏西利对人黑素瘤细胞增殖、周期和凋亡的影响[J]. 肿瘤,2020,40(8):521-530.
- [13] IPPOLITO E, GRECO C, SILIPIGNI S, et al. Concurrent radiotherapy with palbociclib or ribociclib for metastatic breast cancer patients: preliminary assessment of toxicity[J]. *Breast*, 2019, 46: 70-74.
- [14] CATLIN N R, BOEMAN C J, ENGEL S M, et al. Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits[J]. *Reproductive toxicology*, 2019, 88: 76-84.
- [15] LADERIAN B, FOJO T. CDK4/6 Inhibition as a therapeutic strategy in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib[J]. *Seminars in oncology*, 2017, 44(6):395-403.
- [16] 徐丹妮,张巍,牛昀. 选择性雌激素受体下调剂氟维司群耐药机制的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(11):586-589.
- [17] LIU L M, SHEN W F, ZHU Z H, et al. Combined inhibition of EGFR and c-ABL suppresses the growth of fulvestrant-resistant breast cancer cells through miR-375-autophagy axis[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, 493(3):559-565.
- [18] DANA P, BUNTHOT S, SUKTHAM K, et al. Active targeting liposome-PLGA composite for cisplatin delivery against cervical cancer[J]. *Colloids surfaces B*, 2020, 196: 111270.
- [19] PAVLOV R V, GAYNANOVA G A, KUZNETSOVA, et al. Biomedical potentialities of cationic geminis as modulating agents of liposome in drug delivery across biological barriers and cellular uptake[J]. *International journal of pharmaceutics*, 2020, 587: 119640.
- [20] MAI Y P, GUO J S, ZHAO Y, et al. Intranasal delivery of cationic liposome-protamine complex mRNA vaccine elicits effective anti-tumor immunity[J]. *Cellular immunology*, 2020, 354: 104143.
- [21] LI M Y, DU C Y, LI S S, et al. Composition design and medical application of liposomes[J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2019, 164: 640-653.
- [22] AGHAD M A, BAGHERI R, MOSAFER J. Recent

大于商品机油滤纸,差距较大,平均值为23%左右。原因是碳粉目数大,碳粉粒径则小,过滤时,会有更多的小颗粒碳粉穿过机油滤纸,使得滤纸所拦截的碳粉质量减小,过滤效率减小;过滤相同浓度的碳粉悬浮液时,小颗粒的碳粉体积较小,则其微粒数量就多,过滤时吸附在滤材上的小颗粒碳粉的数量就多,而且小颗粒的碳粉对于阻力提升的影响更大^[16],所以过滤小颗粒碳粉时的纳污容量就小。

3 结 论

(1)通过纤维分析以及抄片后滤纸原纸的性能检测,选择采用FHP针叶木纤维抄造滤纸原纸。为了提高机油滤纸的纳污容量,添加丝光浆、PET纤维以部分取代FHP纤维抄造机油滤纸原纸,结合滤纸原纸的透气度、匀度以及孔径性能,确定FHP针叶木纤维与丝光化纤维以及PET纤维的配抄比例为20%、40%、40%。

(2)自制机油滤纸和商品机油滤纸相比,平均纳污容量高23%、透气度高30%、耐破指数高21%、接触角高20%、耐温性略高,只是挺度略低6%、平均过滤效率略低5%左右。

参考文献:

- [1] 于天,江燕斌,胡健. 发动机油滤纸的性能与发展[J]. 造纸科学与技术,2013,32(6):58-61.
- [2] LOESECKE D V, MURPHEY B. Machinery and processing: an overview of engine filtration[J]. Filtration & separation, 2008, 45(7): 17-19.
- [3] 吴安波. 滤纸原料对滤纸性能的影响[J]. 华东纸业, 2011, 42(2): 36-41.
- [4] 赵璜,屠恒忠. 提高过滤纸用浆质量的可取措施[J]. 纸和造纸, 2003(3): 12-14.
- [5] 吕晓慧,阳路,刘文波. 纸张的孔隙及其结构性能[J]. 中国造纸, 2016, 35(3): 64-70.
- [6] 杨桂珍,黄彩霞,李倩钰,等. 合成纤维改善成纸性能的研究[J]. 造纸科学与技术, 2011, 30(1): 32-34.
- [7] WANG X F, CHEN X M, YOON K, et al. High flux filtration medium based on nanofibrous substrate with hydrophilic nanocomposite coating[J]. Environmental science and technology, 2005, 39(19): 7684-7691.
- [8] 张美云,董和滨,王建. 高低游离度化机浆配抄对成纸性能的影响[J]. 中国造纸, 2011, 30(1): 1-4.
- [9] 胡志斌,谢来苏. PEO 特性及其在造纸中的应用[J]. 黑龙江造纸, 2000(1): 12-15.
- [10] 何迪华. 机油滤纸的开发应用[J]. 华东纸业, 2014, 45(5): 13-16.
- [11] 熊皇伟,惠岚峰,王发焯. 丝光浆对空气滤纸原纸性能的影响[J]. 中国造纸, 2015, 34(11): 11-17.
- [12] 李金宝,马飞燕,修慧娟,等. 碱预处理对制备微晶纤维素的影 响[J]. 中国造纸, 2020, 39(1): 26-32.
- [13] 陈辉,陆国军,李涛,等. 机油滤纸的实验研究[J]. 中国造纸, 2007, 26(4): 16-18.
- [14] 龙爱云. 机油过滤纸结构及成纸性能的研究[D]. 济南:齐鲁工业大学, 2015.
- [15] 胡淑宜,黄碧中. 酚醛树脂浸渍木粉 DTA/TG 曲线解析[J]. 林产化学与工业, 2000(1): 47-51.
- [16] 马鹏杰. 不同粒径分布的粉尘对滤清器过滤比与纳污容量的影响分析[J]. 汽车零部件, 2015(10): 72-74.
- [17] 刘玉兰. 肉桂醛脂质体的制备及理化性质研究[D]. 长春:吉林大学, 2019.
- [18] 丛佳,冯悦年. 氟维司群治疗一线内分泌治疗失败后晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(2): 240-241.
- [19] 王树森,张刘璐. PALOMA-3 研究分析:氟维司群联合 Palbociclib 显著提高内分泌治疗进展的晚期乳腺癌的无进展生存期[J]. 循证医学, 2016, 16(3): 152-154.

责任编辑:周建军

责任编辑:郎婧

(上接第13页)

advances on thermosensitive and pH-sensitive liposomes employed in controlled release[J]. Journal of controlled release, 2019, 315: 1-22.

- [23] 益慧慧,勾怡娜,尚姣,等. 黄芩总黄酮脂质体的制备及其体外抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2018, 40(2): 313-319.
- [24] 杜春阳,赵龙,郭娜,等. 新型嘌呤衍生物 F7 热敏脂质体的制备和评价研究[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(9): 714-722.