

白藜芦醇原位漂浮凝胶的制备及体外评价

吴文丽¹,孙春艳²,郑光艳¹,王立红¹,吕元菊¹,刘泽梅¹,车鑫¹

(1 贵州中医药大学,贵阳 550000;2 山东药品食品职业学院,淄博 255000)

[摘要] **目的:**采用安全性高、生物相容性好的常用凝胶材料制备白藜芦醇原位漂浮凝胶,并对处方进行优化,获得具有温敏性质的可漂浮于膀胱内并长时间持续释放药物的凝胶剂,用于膀胱癌的膀胱灌注化疗。**方法:**以泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188、海藻酸钠、碳酸钙、碳酸氢铵为辅料,冷溶法制备凝胶;以胶凝温度、胶凝时间为指标,采用星点设计-响应面法对泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188、碳酸氢铵的用量进行优化;对优化处方进行温敏性能、漂浮性能和释药性能评价。**结果:**最优处方为白藜芦醇 30%,泊洛沙姆 407 17.2%,泊洛沙姆 188 5.5%,海藻酸钠 0.15%,碳酸钙 0.06%,碳酸氢铵 0.15%。该处方的胶凝温度为 28℃~29℃,胶凝时间为 50 s,药物以扩散方式从漂浮凝胶中缓慢释放,持续释放时间超过 48 d。**结论:**白藜芦醇原位漂浮凝胶具有膀胱内长时间持续释放药物的性质,可以作为膀胱癌治疗中膀胱灌注化疗的替代给药形式,具有提高患者依从性的优点。

[关键词] 膀胱癌;膀胱灌注;白藜芦醇;原位凝胶;持续释放**[中图分类号]** R944.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0294-07Preparation and *in vitro* evaluation of resveratrol *in situ* floating gelWU Wen-li¹, SUN Chun-yan², ZHENG Guang-yan¹, WANG Li-hong¹, LV Yuan-ju¹, LIU Ze-mei¹, CHE Xin¹

(1 Traditional Chinese Medicine of Guizhou University, Guiyang 550000, China; 2 Shandong Pharmaceutical and Food Vocational College, Zibo 255000, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare and optimize the formulation of resveratrol *in situ* floating gel using common gel materials with high safety and good biocompatibility, in order to obtain a temperature-sensitive gel that can float and continuously release drug in bladder and can be used for bladder perfusion in chemotherapy of bladder cancer. **Methods:** The gel was prepared by cold dissolution method. Poloxam 407, Poloxam 188, sodium alginate, calcium carbonate and ammonium bicarbonate were used as main excipients. Gelling temperature and gelling time were selected as the indicators to optimize the quantity of poloxamer 407, poloxamer 188 and calcium carbonate in formulation by central combination-response surface method. Temperature sensitivity, floating performance and drug releasing performance of the optimized formulation were evaluated. **Results:** The optimal formulation was composed of resveratrol 30%, Poloxam 407 17.2%, Poloxam 188 5.5%, sodium alginate 0.15%, calcium carbonate 0.06%, ammonium bicarbonate 0.15%. The gelling temperature was 28~29℃ and the gelling time was 50 s. The drug were released from the gel in a way of diffusion for more than 48 days. **Conclusion:** The resveratrol *in situ* floating gel had the property of continuous drug release for a long time in bladder. It can be used as an alternative form of bladder perfusion chemotherapy in the treatment of bladder cancer to improve patient compliance.

[Key words] bladder cancer; bladder perfusion; resveratrol; *in situ* gel; sustained-release

膀胱癌是生长在膀胱黏膜上的恶性肿瘤,其发病率在我国生殖泌尿系统恶性肿瘤中位列首位,在全身恶性肿瘤中位列第 9 位^[1-2]。膀胱灌注化疗是

目前治疗膀胱癌的常用方法,该方法通过导尿管将液体形式的化疗药物直接注入膀胱内,提高了局部药物浓度^[3]。然而药物溶液在膀胱内的作用时间

[基金项目] 贵州省中管局项目(QZYY-2020-044);贵州省科技厅项目(黔科合基础-ZK[2021]一般524)**[作者简介]** 吴文丽,女,硕士研究生,主要从事中药制剂及新剂型研究。E-mail:329535975@qq.com。**[通讯作者]** 王立红,女,博士,副教授,主要从事中药制剂及新剂型研究。E-mail:315656071@qq.com。

短,短时间内即随尿液排出体外^[4]。因此,为了获得理想的疗效,需频繁实施膀胱灌注给药,这常给患者造成难以忍受的痛苦,治疗依从性差^[5-6]。如何减少膀胱灌注给药次数,提高患者依从性,是膀胱癌治疗中急需解决的问题。

原位凝胶剂是一种在体外呈液体流动状态,进入体内后响应体内环境特点而转变为凝胶状态的一类制剂^[7-8]。漂浮凝胶剂是借助物理或化学方法降低凝胶的体密度,使之可以漂浮于体液中,避免被排出体外,从而长时间持续释放药物的一类制剂^[9-10]。截至目前,膀胱内长时间持续释放制剂的相关研究报道较少。已有研究多采用新型凝胶材料,安全性有待验证^[11-12]。采用安全性高和生物相容性好的常用凝胶材料制备膀胱内长时间持续释放制剂的相关研究尚未见报道。本研究结合原位凝胶剂和漂浮凝胶剂的特点,采用安全性高、生物相容性好的常用凝胶材料设计并构建了一种可以在膀胱内长时间持续释放药物的原位漂浮凝胶剂,用于解决膀胱癌治疗中频繁的膀胱灌注给药导致的患者依从性差问题。

白藜芦醇是一种广泛存在于葡萄、花生等多种植物中的多酚类化合物,具有广泛的抗肿瘤活性。在膀胱癌治疗中,白藜芦醇已被证实:可通过抑制信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号转导通路活性降低膀胱癌细胞增殖能力,通过抑制蛋白激酶B(Akt)的磷酸化诱导膀胱癌细胞凋亡,通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的表达抑制膀胱癌细胞侵袭能力^[13-15],且可选择性作用于膀胱肿瘤组织而不影响正常的膀胱黏膜,是一种潜在的极具价值的抗膀胱癌药物。本研究以白藜芦醇为活性物质,泊洛沙姆、海藻酸钠(SA)、碳酸钙(CaCO₃)等为辅料,设计并构建治疗膀胱癌的可膀胱内灌注给药的白藜芦醇原位漂浮凝胶剂,采用星点设计-响应面法对凝胶处方进行优化。体外评价结果表明该凝胶剂具有理想的漂浮性能、温敏性能和释药性能。本研究设计并制备的白藜芦醇原位漂浮凝胶剂可以作为膀胱癌治疗中膀胱灌注化疗的替代给药形式,具有提高患者依从性的优点。

材 料

1 仪器

LC-100液相色谱仪(上海伍丰科学仪器有限公司);色谱柱:Welchrom C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);LQ-C3002电子天平(昆山优科维特电子科技有限公司);FA2004分析天平(上海舜宇恒平科

学仪器有限公司);DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);RC-6溶出度测试仪(山东欧莱博仪器有限公司)。

2 试剂

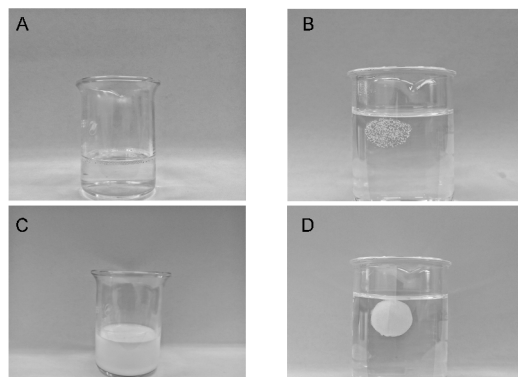
白藜芦醇(Res)对照品(上海源叶生物科技有限公司,纯度>98%);白藜芦醇原料药(上海源叶生物科技有限公司,纯度>98%);泊洛沙姆407(P407,BASF公司,批号:GNC22022B);泊洛沙姆188(P188,山东优索化工科技有限公司);SA(国药集团化学试剂有限公司);CaCO₃(天津市致远化学试剂有限公司);碳酸氢铵(NH₄HCO₃,天津市科欧化学试剂有限公司);分析甲醇(天津市风船化学试剂科技有限公司);色谱甲醇(天津市科密欧化学试剂有限公司);色谱磷酸(天津市科密欧化学试剂有限公司)。

方法与结果

1 白藜芦醇原位漂浮凝胶的制备

采用冷溶法^[16]制备凝胶。称取处方量P407和P188,SA溶于3/4处方量蒸馏水中,于4℃冰箱中冷藏至完全溶解,称取处方量CaCO₃,NH₄HCO₃和白藜芦醇溶于1/4处方量蒸馏水中,两份溶液磁力搅拌混合均匀后放置4℃冰箱中充分溶胀,即得。

图1A为空白原位漂浮凝胶,其在室温下呈流动状态。图1B为胶凝后的空白原位漂浮凝胶,呈内部含众多微小气泡的漂浮状态。图1C和图1D分别为白藜芦醇原位漂浮凝胶和胶凝后的白藜芦醇原位漂浮凝胶。与空白原位漂浮凝胶相同,它们分别呈室温下的流动状态和胶凝后的漂浮状态。因此,本研究制备的白藜芦醇原位漂浮凝胶具有室温下可流动、体温下可胶凝且可漂浮的性质。



A: 胶凝前的空白凝胶溶液;B: 胶凝后漂浮状态的空白凝胶;C: 胶凝前的白藜芦醇凝胶溶液;D: 胶凝后漂浮状态的白藜芦醇凝胶

图1 胶凝的温敏性及漂浮性

2 胶凝温度的测定

采用试管倒置法^[17]测定胶凝温度。取 2 mL 凝胶溶液于密封试管中,置于恒温加热磁力搅拌器中,缓慢升温,每升高 1 °C 倒置试管 30 s,凝胶溶液不流动时的温度即为胶凝温度。以样品连续 3 次测量结果相同的温度记为该样品的胶凝温度。

3 胶凝时间的测定

采用 90° 试管倾斜法^[18]测定胶凝时间,取 2 mL 凝胶溶液于密封试管中,37 °C 水浴,每 5 s 倒置试管一次,试管倒置后凝胶不流动时的时间即为胶凝时间。以样品连续 3 次测量结果相同的时间记为该样品的胶凝时间。

4 起浮时间的测定

取 2 mL 凝胶注入 37 °C 的 0.2% 醋酸水溶液,在轻微搅动下(20 r·min⁻¹),凝胶脱离杯底悬浮于液体中的时间即为起浮时间。测量 3 次取平均值并计算标准差。

5 处方因素考察

5.1 凝胶基质的考察

P407 是常用的温度敏感型基质材料,常与 P188 联用,以达到合适的胶凝温度。本实验对不同比例的 P407 和 P188 组合凝胶的胶凝温度进行了考察,见表 1。结果显示,凝胶的胶凝温度随 P407 的浓度增加而降低,随 P188 的浓度增加而升高。

表 1 不同比例 P407/P188 组合凝胶的胶凝温度
°C, n ≥ 3

P188 浓度	P407 浓度		
	18%	20%	22%
2%	40	33	26
2.5%	43	36	30
3%	45	39	33
3.5%	47	41	37

5.2 SA, CaCO₃, NH₄HCO₃ 和白藜芦醇对胶凝温度的影响

泊洛沙姆凝胶的机械强度较低,生理环境下会很快被溶蚀^[19]。SA 与钙离子可形成交联结构,具有较强的机械强度。在泊洛沙姆凝胶中加入海藻酸钠-碳酸钙体系,有助于增强凝胶的机械强度并延长其在生理环境下的溶蚀时间。NH₄HCO₃ 在酸性环境下具有释放 CO₂ 气体的性质,NH₄HCO₃ 的加入可使凝胶获得漂浮性能。

SA, CaCO₃, NH₄HCO₃ 和白藜芦醇的加入对凝胶的胶凝温度可能会产生不同程度的影响(见表 2)。为了了解这些可能的影响,对其分别进行了单因素考察。结果显示,SA 和 CaCO₃ 在处方用量范围内对胶凝温度无显著影响,NH₄HCO₃ 和白藜芦醇的加入具有降低胶凝温度的作用,且白藜芦醇降低胶凝温度的作用不具有浓度依赖性。

表 2 SA, CaCO₃, NH₄HCO₃ 和白藜芦醇对胶凝温度的影响

n ≥ 3

P407 浓度	P188 浓度	SA		CaCO ₃		NH ₄ HCO ₃		白藜芦醇	
		C/%	T/°C	C/%	T/°C	C/%	T/°C	C/%	T/°C
18%	3%	0.15	45	0.03	45	0.04	45	1.5	24
		0.3	45	0.06	45	0.06	45	15	23
		0.6	45	0.15	45	0.2	42	30	24

6 星点设计-响应面法优化处方

6.1 星点设计

根据处方因素考察的结果,选择对凝胶的胶凝温度具有影响的 3 个因素:P407, P188, NH₄HCO₃ 为考察对象。SA, CaCO₃ 和白藜芦醇分别设为固定值 0.15%, 0.06% 和 30%, 采用星点设计-响应面法优化处方,因素和水平设计见表 3,实验设计及测定结果见表 4。

表 3 因素和水平设计

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
P407 浓度(X ₁)/%	16	17.2	19.0	20.8	22.0
P188 浓度(X ₂)/%	3.5	4.0	4.7	5.5	6.0
NH ₄ HCO ₃ 浓度(X ₃)/%	0.06	0.11	0.18	0.25	0.30

表4 实验设计及测定结果

n ≥ 3

实验 序号	不同实验因素实验水平			胶凝温度 (Y ₁)/°C	胶凝时间 (Y ₂)/s	实验 序号	不同实验因素实验水平			胶凝温度 (Y ₁)/°C	胶凝时间 (Y ₂)/s
	X ₁	X ₂	X ₃				X ₁	X ₂	X ₃		
1	1	1	-1	19	20	11	0	1.682	0	24	40
2	-1	1	1	28	50	12	0	0	0	24	30
3	1	-1	1	17	25	13	0	0	-1.682	25	30
4	0	0	0	24	30	14	0	-1.682	0	23	35
5	-1.682	0	0	33	70	15	0	0	0	24	35
6	0	0	0	24	30	16	0	0	1.682	22	25
7	0	0	0	24	30	17	-1	-1	-1	30	50
8	1	-1	-1	19	25	18	0	0	0	24	30
9	-1	-1	1	28	45	19	1	1	1	19	20
10	1.682	0	0	16	15	20	-1	1	-1	29	50

6.2 数据模型拟合 通过 Design-Expert 8.0.6 软件对数据进行处理,对各因素进行多元拟合,得到胶凝温度(Y₁)和胶凝时间(Y₂)对 P407, P188, NH₄HCO₃ 用量优化后的二次回归方程:

$$Y_1 = 24.01 - 5.10X_1 + 0.1964X_2 - 0.7356X_3 + 0.3750X_1X_2 + 0.1250X_1X_3 + 0.3750X_2X_3 + 0.1349X_1^2 - 0.2186X_2^2 - 0.2186X_3^2 (R_1^2 = 0.9984)$$

$$Y_2 = 30.85 - 14.46X_1 + 0.2496X_2 - 0.9818X_3$$

$$- 1.88X_1X_2 + 0.6250X_1X_3 + 0.625X_2X_3 + 4.02X_1^2 + 2.25X_2^2 - 1.29X_3^2 (R_2^2 = 0.9769)$$

方差分析结果见表5, X₁, X₂, X₃, X₁X₂, X₂X₃, X₁², X₂², X₃² 对响应值 Y₁ 影响显著 (P < 0.05), X₁, X₁², X₂² 对响应值 Y₂ 影响显著 (P < 0.05), 整体模型 P < 0.0001, 具有统计学意义, 回归系数 R₁² = 0.9984, R₂² = 0.9769, 表明模型拟合度好, 可预测实验结果。

表5 响应面模拟结果方差分析

变异来源	Y1					Y2				
	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	366.60	9	40.73	677.11	<0.0001	3237.22	9	359.69	47.00	<0.0001
X ₁	354.61	1	354.61	5894.68	<0.0001	2856.13	1	2856.13	373.22	<0.0001
X ₂	0.5266	1	0.5266	8.75	0.0143	0.8509	1	0.8509	0.1112	0.7457
X ₃	7.39	1	7.39	122.83	<0.0001	13.17	1	13.17	1.72	0.2190
X ₁ X ₂	1.13	1	1.13	18.70	0.0015	28.13	1	28.13	3.68	0.0842
X ₁ X ₃	0.1250	1	0.1250	2.08	0.1800	3.13	1	3.13	0.4084	0.5372
X ₂ X ₃	1.13	1	1.13	18.70	0.0015	3.13	1	3.13	0.4084	0.5372
X ₁ ²	0.2624	1	0.2624	4.36	0.0633	232.52	1	232.52	30.38	0.0003
X ₂ ²	0.6887	1	0.6887	11.45	0.0070	72.90	1	72.90	9.53	0.0115
X ₃ ²	0.6887	1	0.6887	11.45	0.0070	23.85	1	23.85	3.12	0.1080
残差	0.6016	10	0.0602			76.53	10	7.65		
失拟项	0.6016	5	0.1203			55.69	5	11.14	2.67	0.1522
纯误差	0.0000	5	0.0000			20.83	5	4.17		
总和	367.20	19				3313.75	19			

6.3 响应面优化及处方验证 图2~图4为根据拟合模型得到的各因素交互影响的响应面图。因考虑到同时满足合适的胶凝温度、胶凝时间、起浮时间和漂浮稳定性,只能在较窄的范围内设置各原辅料

的量,由此获得的响应面图形的平面性较为突出,表明在取值范围内某些因素变量与响应变量之间具有近似的线性关系,具体为胶凝温度随 P407, NH₄HCO₃ 浓度增加而降低,当 P407 浓度较低时,胶

凝温度随 P188 浓度增加而升高,当 P407 浓度较高时,胶凝温度随 P188 浓度增高呈现先上升后下降趋势。胶凝时间随 P407 浓度增加而缩短,随 P188 浓度的增加先缩短后增加,随 NH_4HCO_3 浓度的增加先增加后缩短。这种各变量取值范围较小时,图形的平面性更突出的现象在其他研究中也有出现,并不影响优化结果的可靠性^[20-21]。为保证该温敏凝

胶在室温下为液体,体温下以合适的速度胶凝,设定胶凝温度在 26 ℃ ~ 35 ℃ 区间内,胶凝时间取最大值,获得最优处方:P407 17.2%, P188 5.5%, NH_4HCO_3 0.15%, SA 0.15%, CaCO_3 0.06% 及白藜芦醇 30%。按照最优处方,制备 3 批凝胶溶液,测定实际胶凝温度及胶凝时间,与模型预测值进行比较,结果见表 6,模型预测性良好。

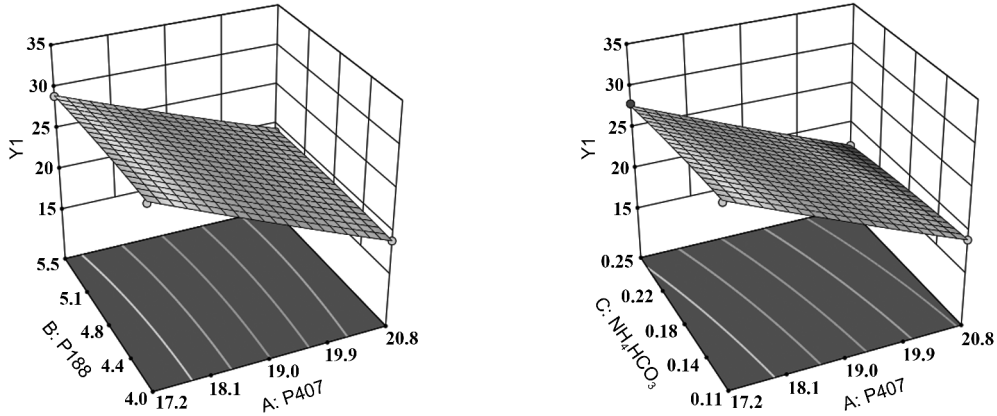


图 2 P407, P188, NH_4HCO_3 对 Y_1 的 3D 响应面图

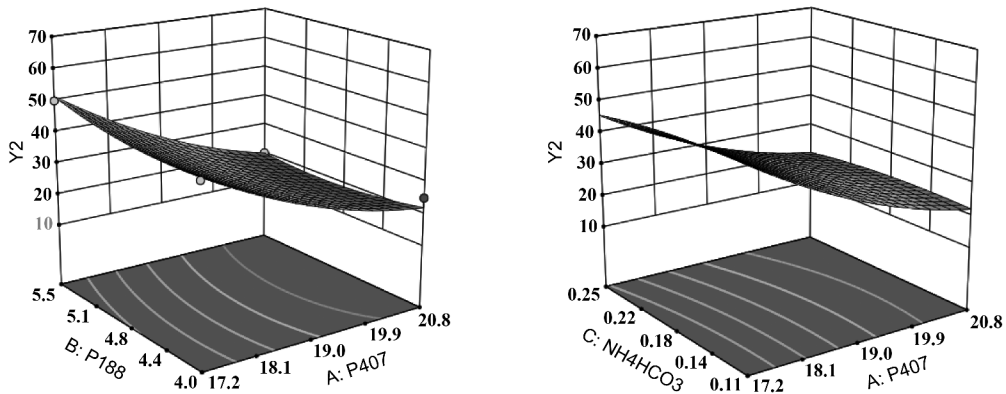


图 3 P407, P188, NH_4HCO_3 对 Y_2 的 3D 响应面图

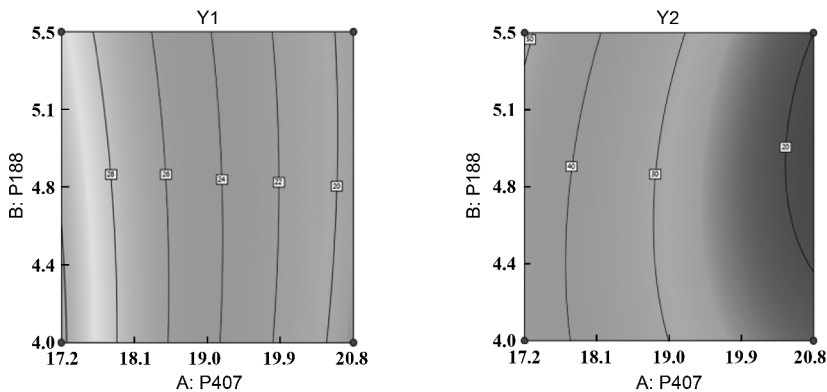


图 4 P407, P188 对 Y_1 和 Y_2 的等高线图

表6 验证及重现性实验结果 $n \geq 3$

编号	实测值		预测值		偏差	
	$Y_1/^\circ\text{C}$	Y_2/s	$Y_1/^\circ\text{C}$	Y_2/s	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
1	29	50	28.9	53.8	0.3	-7.1
2	28	50	28.9	53.8	-0.3	-7.1
3	29	55	28.9	53.8	0.3	2.2

偏差 = (预测值 - 实测值) / 预测值 $\times 100\%$

7 白藜芦醇的 HPLC 检测

7.1 色谱条件 色谱柱: Welchrom C_{18} 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇: 0.2% 磷酸水 (77:23); 检测波长: 306 nm; 流速: 0.8 mL \cdot min⁻¹; 进样量: 20 μL 。

7.2 溶液的配制 精密称取白藜芦醇对照品适量, 置于 10 mL 棕色容量瓶中, 用 70% 甲醇溶解定容, 即得对照品溶液。

精密量取白藜芦醇原位凝胶 0.2 mL, 加 70% 甲醇 100 mL 溶解, 取该溶液适量, 加 70% 甲醇稀释定容至 10 mL 即得供试品溶液。

对照品溶液及供试品溶液, 按照“7.1”项下条件进样检测, 结果见图 5 和图 6, 对照品溶液和供试品溶液均峰形良好, 凝胶处方中其他成分对白藜芦醇的测定无干扰。

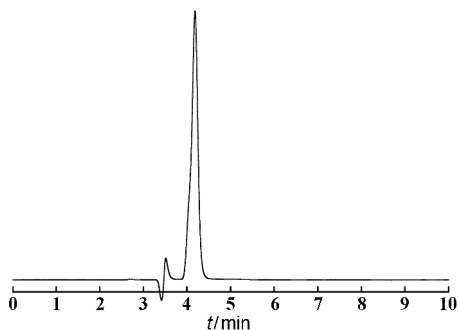


图5 白藜芦醇对照品 HPLC 色谱图

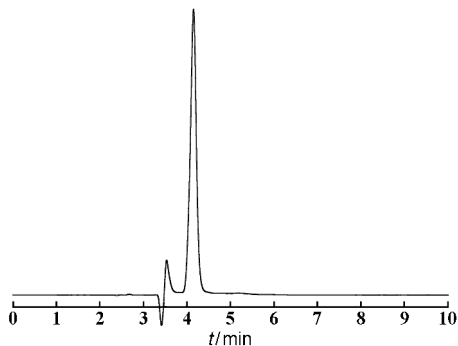


图6 白藜芦醇原位凝胶 HPLC 色谱图

7.3 标准曲线的建立 精密量取“7.2”项下的对照品溶液适量, 用 70% 甲醇稀释, 得到浓度分别为 0.55, 1.56, 3.9, 5.85, 7.8 $\mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, “7.1”项下条件进样检测, 以白藜芦醇浓度 ($X, \mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 峰面积 (Y) 为纵坐标, 得到标准曲线方程 $Y = 146.7X + 11.374 (R^2 = 0.9991)$ 。白藜芦醇的浓度线性范围为 0.55 ~ 7.8 $\mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

8 白藜芦醇原位漂浮凝胶的体外释放

氯化铵负荷实验是用于诊断肾小管酸中毒的方法^[22]。该方法采用 0.1 g \cdot kg⁻¹ 的剂量顿服氯化铵, 可使患者的尿液 pH 值在 3 ~ 8 h 内下降到 5.3 以下的酸性区间。据此, 在体外释放实验中参考该方法, 以 0.2% 醋酸水溶液作为首次溶出介质模拟口服氯化铵后的酸性尿液环境。随着氯化铵的代谢消除, 尿液将恢复至接近中性, 所以本实验选择水作为后续溶出介质模拟接近中性后的正常尿液。

白藜芦醇原位漂浮凝胶的体外释放在 RC-6 溶出度测试仪中进行。500 mL 的 0.2% 醋酸水溶液为首次释放介质, 溶出温度为 37 $^\circ\text{C}$, 量取凝胶溶液 2 mL (含白藜芦醇 500 mg) 注入释放介质中, 于 4 h 时取样 5 mL (取样前以 20 r \cdot min⁻¹ 的桨速转动 15 min), 0.22 μm 微孔滤膜过滤, HPLC 测定白藜芦醇含量, 计算释放度。更换释放介质为 500 mL 水, 于设定时间重复上述步骤, 计算累计释放度。用 Origin 2021 软件对溶出曲线进行模型拟合, 拟合结果见表 7, 白藜芦醇原位漂浮凝胶的药物释放符合 Higuchi 方程, 表明白藜芦醇主要以被动扩散方式释放。

表7 体外释药模型拟合

释药模型	模型拟合方程	R^2
零级方程	$Q = 9.2419 + 0.4158t$	0.9208
一级方程	$Q = 25.3587(1 - e^{-0.0788t})$	0.9536
Higuchi 方程	$Q = 3.6477t^{1/2} + 2.2828$	0.9918

在 37 $^\circ\text{C}$ 下, 3 批最优处方的白藜芦醇原位漂浮凝胶在 500 mL 的 0.2% 醋酸水溶液中的起浮时间 ($n = 3$) 分别为 (3.4 \pm 0.4), (3.6 \pm 0.1), (3.7 \pm 0.2) h, 且在整个溶出实验过程中漂浮状态良好。白藜芦醇原位漂浮凝胶的体外药物释放持续时间较长, 48 d 的体外药物累计释放接近 27% (见图 7), 且仍在持续释放中。可以预见其在生理条件下仍具有较理想的药物持续释放能力。

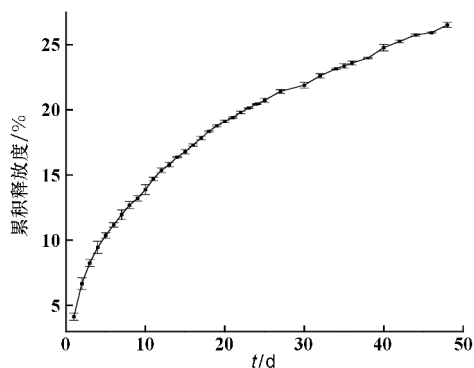


图7 白藜芦醇原位漂浮凝胶的体外释放曲线($n=3$)

讨 论

频繁的膀胱灌注所导致的患者依从性差是膀胱癌化疗中急需解决的实际问题^[23]。本研究设计并制备的白藜芦醇原位漂浮凝胶可以通过一次灌注达到药物长时间持续释放的疗效,具有潜在的显著改善膀胱癌化疗依从性的能力。本品在体外低于28℃的条件下呈液体流动状态,可以通过尿道插管,实现膀胱内灌注。在膀胱内接近体温37℃的条件下,具有温度敏感性的白藜芦醇原位漂浮凝胶可胶凝成凝胶状。白藜芦醇原位漂浮凝胶中的产气成分 NH_4HCO_3 在弱酸性条件下即可释放出 CO_2 气体,在具体使用过程中,可以通过在膀胱灌注白藜芦醇原位漂浮凝胶之前给患者预先服用酸化尿液药物(氯化铵和维生素C等)达到这一效果。白藜芦醇原位漂浮凝胶具有溶蚀时间长、漂浮稳定、长时间持续释放药物的性质,是一种潜在的有价值的适用于膀胱癌治疗的膀胱灌注化疗新形式。

[参 考 文 献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 96-108.

[3] ZHOU ZB, ZHAO SK, LU YY, *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors [J]. *World J Urol*, 2019, 37(6): 1075-1084.

[4] 林廷升. 用于膀胱灌注的漂浮凝胶载药体系的建立及研究 [D]. 南京: 南京大学, 2014.

[5] LEE H, CIMA MJ. An intravesical device for the sustained delivery of lidocaine to the bladder [J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 133-139.

[6] KOHADA Y, GORIKI A, YUKIHIRO K, *et al.* The risk factors of urinary tract infection after transurethral resection of bladder tumors [J]. *World J Urol*, 2019, 37(12): 2715-2719.

[7] BUWALDA SJ, BOERE KWM, DIJKSTRA PJ, *et al.* Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 254-273.

[8] DRAGAN ES. Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review [J]. *Chem Eng J*, 2014, 243: 572-590.

[9] 曹锴. 基于树状分子PAMAM及温敏漂浮凝胶的膀胱灌注载药体系的构建及评估 [D]. 南京: 南京大学, 2016.

[10] 朱冠辰. 可视化温敏漂浮凝胶载药体系的建立及研究 [D]. 南京: 南京大学, 2015.

[11] LIN TS, WU JH, ZHAO XZ, *et al.* In situ floating hydrogel for intravesical delivery of adriamycin without blocking urinary tract [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(3): 927-936.

[12] ZHU GC, ZHANG YF, WANG KK, *et al.* Visualized intravesical floating hydrogel encapsulating vaporized perfluoropentane for controlled drug release [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2820-2826.

[13] 吴茉莉. 白藜芦醇短时期治疗对膀胱癌的抑制作用及其主要分子靶点 [D]. 大连: 大连医科大学, 2014.

[14] 张栋, 杨小杰, 雒启东, 等. 白藜芦醇促进膀胱癌细胞对TRAIL凋亡诱导作用的研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(2): 141-144.

[15] 杨阳. 白藜芦醇抗膀胱癌活性、代谢特征及其构效关系的体外研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2019.

[16] 李星, 束怡, 丁明和, 等. 温度敏感型布洛芬缓释液体栓的制备与体内外评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(17): 1410-1413.

[17] 姜杰, 贾运涛, 田睿, 等. 眼用小檗碱白蛋白纳米粒温敏原位凝胶的制备及性质研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(3): 277-281.

[18] 唐奚敏. 新型壳聚糖凝胶体系的研究及在药剂中的应用 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.

[19] 林如文. 苦参碱醇质温敏凝胶的制备和质量控制 [D]. 武汉: 武汉理工大学, 2014.

[20] 别海燕, 王宏丽, 王英婷. 星点设计-响应面法优化盐酸氮卓斯汀温敏型原位凝胶滴眼液处方 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(8): 954-960.

[21] 殷雅卓, 陈林, 谢光亮, 等. 美沙拉嗪直肠原位温敏凝胶的制备及体外评价 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(12): 1484-1489.

[22] 王伟铭. 肾小管功能检查的临床意义 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007, 16(5): 451-452.

[23] 彭诗元, 王艳, 王振龙, 等. 经尿道膀胱肿瘤及前列腺同期电切即刻化学灌注安全性及疗效分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(22): 2995-2999.

编辑: 刘卓越/接受日期: 2022-08-04