专论 Perspectives

脂质纳米圆盘作为药物递送系统的研究进展

丁 源，陆伟跃*

（复旦大学药学院药剂学系，智能化递药教育部及全军重点实验室（复旦大学），上海 201203）

摘要：随着临床需求的增长和纳米技术的进步，纳米药物递送系统的研究日益深入。脂质纳米圆盘作为一种新兴的纳米药物递送系统，具有生物相容性好、药物负载能力高、长循环等优势，已被应用于抗肿瘤药、抗菌药的靶向递送研究。本研究介绍了脂质纳米圆盘的结构特点、优势及其分类与应用，并总结了目前研究中待解决的问题，以期为此类制剂的研究和改良提供思路。

关键词：脂质纳米圆盘；纳米药物递送系统；靶向递药；盘状胶束；药物增溶

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)03-0283-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.001

Advances on Development of Lipid Nanodiscs as a Drug Delivery System

DING Yuan, LU Weiyue*

(*Key Lab. of Smart Drug Delivery (Fudan University), Ministry of Education and PLA, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: With the increase of clinical demand and the improvement of nanotechnology, researches on nano-drug delivery systems (NDDS) have become increasingly in-depth. As a new type of NDDS, lipid nanodiscs (LND) show the advantages of desirable biocompatibility, high drug loading capacity, and the ability of long circulation, which can be used in the targeted delivery of antineoplastic and antibacterial drugs. This review summarizes the structural characteristics, superiority, classification, and applications of LND. Furthermore, the advantages and challenges are discussed, thereby providing approaches for promoting the formulation improvement of such preparations.

Key Words: lipid nanodisc; nano-drug delivery system; targeted drug delivery; discoidal micelle; drug solubilization



【专家介绍】陆伟跃，药剂学博士，复旦大学特聘教授，973项目首席科学家，享受国务院政府特殊津贴。兼任中国药学会常务理事、战略发展专家委员会委员、药剂专业委员会主任委员、国家药品注册审评专家咨询委员会委员等。围绕药物靶向策略及递药系统研究方向，主持国家和省部级项目26项，发表SCI论文180余篇，授权国内外发明专利30余项，获新药证书2项，指导博士生获全国百篇优秀博士学位论文2篇。曾获教育部和上海市自然科学奖、中国药学会科学技术奖和中华医学科技奖、上海市育才奖和宝钢优秀教师奖等。E-mail：wylu@shmu.edu.cn。

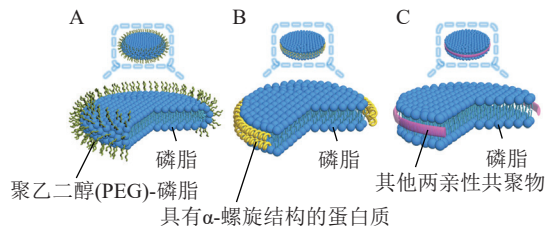
随着临床需求的推动和纳米技术的发展，纳米药物递送系统（nano-drug delivery system，NDDS）的研究近年来日益受到关注。NDDS 相比于传统制剂具有比表面积大、对难溶性药物增溶效果好、经表面修饰可获得靶向效果等优势[1]。NDDS 可由生物来源材料（如磷脂、胆固醇、葡聚糖、壳聚糖等）或其他人工合成材料（如各种人工合成聚合物、石墨烯、二氧化硅、金属等）制备得到，后者多缺乏体内外毒性研究，具有一定的毒理学风险[2]。前者虽然生物相容性相对更好，但易被肝脏、脾脏中的巨噬细胞摄取并清除[3]，难以达到预期的疗效。

脂质纳米圆盘（lipid nanodiscs，LND）是一种具有双层磷脂膜片结构的盘状纳米粒，由磷脂材料和骨架材料构成，首先被广泛应用于生物膜蛋白的分离、纯化和结构解析。研究显示 LND 负载难溶性药物及两亲性多肽药物的能力良好，并且其骨架材料具有天然靶向性，还能通过对骨架材料进行化学修饰获得特异的靶向性，因此 LND 在药物递送领域中所受关注日益增长[4—6]。LND 与脂质体所用的材料类似而处方不同，具有良好的生物相容性和更高的药物亲和力[7]，且其特殊的盘状结构使其不易被网状内皮系统吞噬[8]，具有长循环效果，在药物递送领域具有良好的应用前景。

1　LND 的结构特点

LND 呈扁圆形盘状，结构类似细胞膜碎片，主要由双层磷脂和维持圆盘形状的骨架分子构成，磷脂分布在圆盘中心，骨架分子分布在圆盘边缘，具有类似胶束的疏水性内核，没有亲水内核，故亦称为盘状胶束（discoidal micelles）或双层膜微胞（bicelles）[8—9]。图 1 为不同类型 LND 的结构示意图，其大小可通过处方比例调节，盘状平面的直径一般为 10 ～ 70 nm，厚度一般为 4 ～ 6 nm[9]。

用于制备 LND 的磷脂分子包括二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱（dimyristoyl phosphatidylcholine，DMPC）、1- 棕榈酰基 -2- 油酰基卵磷脂（1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，POPC）、心磷脂（cardiolipin，CL）等；骨架成分主要包括 PEG- 磷脂、蛋白质或其他聚合物[10—12]。骨架分子分布在外周，限制了 LND 的形状；而磷脂和胆固醇则分布在圆盘中央，形成双层膜结构。



A：PEG 稳定的 LND，B：α- 螺旋蛋白质作为骨架的 LND，C：其他两亲性共聚物作为骨架的 LND

图 1　不同类型 LND 的结构示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Different Types of LND

2　盘状粒子在药物递送中的优势

2.1　粒子形状对其在循环中的影响

长径比（aspect ratio，AR）是指粒子长轴与短轴长度的比例，是影响粒子综合性能的重要参数。血管中的血流呈层流状，存在一定的剪切速率，拉扯着血流中的粒子从贴近血管壁处回到血流中。红细胞主要在管腔中心流动，在接近生理条件的剪切速率（1 600 s^{-1}）下，AR 大的粒子相比于球形粒子更倾向于靠近血管壁分布[13]。产生这一现象的原因是当颗粒的体积一致时，血流对不同形状（盘状和长椭球状，AR 为 10 或 5）颗粒的阻力相近，而 AR 大的粒子对血管边缘的黏附力更强。因此，盘状、长椭球状、球状粒子对血管边缘的黏附力依序下降[14]，这意味着 AR 大的盘状粒子对目标表面黏附作用强。此外，由于球形纳米粒受到的剪切应力更高，而高 AR 纳米粒与细胞的接触面积更大，故后者有更大的概率黏附并穿透血管壁进入病灶部位[15—16]。

2.2　规避网状内皮系统吞噬

球形纳米粒的胞吞是与膜接触后，膜内陷形成小泡被摄入胞内，与之相比，非球形纳米粒则需要旋转至一定的角度，使粒子沿长轴落在膜表面上，

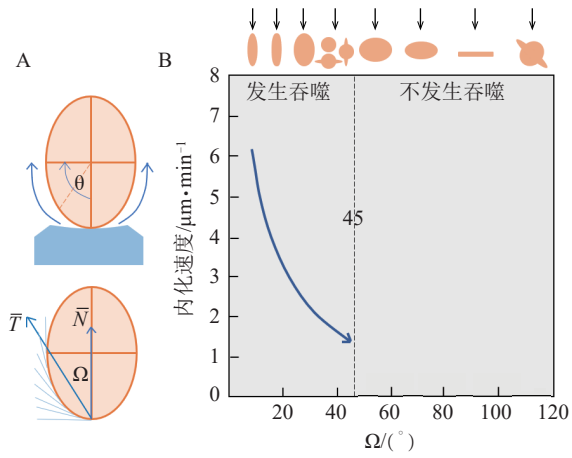
收稿日期：2021-07-07

作者简介：丁　源（1998—），女，博士研究生，专业方向：药物靶向递送策略及其制剂研究。

通信作者：陆伟跃（1960—），男，教授，博士生导师，主要从事药物靶向策略及递药系统的基础与应用研究。

E-mail：wylu@shmu.edu.cn

然后发生膜内陷、胞吞，因此 AR 大的纳米粒更不易被胞吞 [17—19]。研究者采用接触角（Ω）来描述粒子与细胞接触的状态，如图 2A 所示：$\bar{N}$ 表示粒子和细胞膜接触点的法向线，θ 表示从粒子中心点发射出的射线与 $\bar{N}$ 之间的夹角（θ=0 定义为粒子和细胞的接触点），$\bar{T}$ 表示粒子与细胞接触点的切向角度的平均值（即从 θ=0 到 θ=π/2 的切线角的平均值），Ω 表示 $\bar{T}$ 和 $\bar{N}$ 之间的夹角（为无量纲参数，仅取决于粒子的形状及其与细胞的附着点，表示膜与 $\bar{N}$ 在吞噬过程中围绕粒子移动时所形成的平均角度）。研究表明，巨噬细胞是否吞噬纳米粒的决定因素为粒子形状及二者接触点的曲率。如图 2B 所示：当 Ω ≤ 45 ° 时粒子能够被细胞吞噬，且巨噬细胞对粒子的内化速度（即胞吞距离除以胞吞时间）随着 Ω 的增大而减小；Ω>45 ° 时，内化速度为 0，即巨噬细胞沿着粒子表面扩散但不吞噬粒子 [17]。盘状粒子具有曲率不同的侧面，其平缓面与巨噬细胞接触时 Ω>45 °，不会发生吞噬。因此相较于球形粒子，盘状粒子不易被网状内皮系统清除，在体内的循环时间更长，在肝脏内分布更少 [18]，具有一定的应用优势。



A：Ω 的定义及其相关物理量的含义，B：内化速度与 Ω 的关系［上方的箭头指示不同形状粒子（例如盘状、长椭圆状、球形、UFO 形）与细胞膜的接触点］

图 2 Ω 的定义及其对粒子被巨噬细胞吞噬的影响 [17]

Fig.2 Definition of Ω and Its Relationship with Particle Phagocytosis by Macrophages [17]

3 LND 的分类与应用

3.1 PEG 稳定的 LND

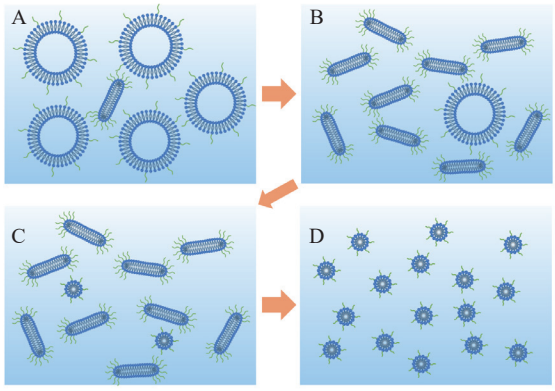
3.1.1 处方及制备工艺

此类 LND 的材料主要为磷脂、胆固醇和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇［1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-［methoxy (polyethylene glycol)］，DSPE-PEG］，常用 PEG 的相对分子质量为 2 000 ～ 5 000。图 1A 显示了 PEG 稳定的 LND 的形态结构：PEG 密集分布于圆盘外周，磷脂和胆固醇分布在圆盘中心，形成类似胶束的疏水内核，亲脂类药物通常分布在疏水内核中，两亲性药物可吸附于曲率大的外周（PEG- 脂质聚合物层）。通过改变 DSPE-PEG 的比例，可调节 LND 的水合粒径 [7,20—21]。研究表明，当 DSPE-PEG 的摩尔分数为 5%时，体系中主要为脂质体，但有少量 LND 出现；当摩尔分数为 15%时，体系中主要为 LND，且 DSPE-PEG 占比越高，LND 的平均水合粒径越小（图 3）；当 DSPE-PEG 摩尔分数达到 30%时，LND 结构消失，体系中主要为球状胶束 [7,22]。这一形态转变现象可解释为 DSPE-PEG 分子间存在排斥力，当 DSPE-PEG 摩尔分数较高时，脂质双层临界张力很高，导致膜破裂，从而形成盘状甚至球形的胶束 [8]。

此类 LND 的制备方法主要为薄膜水化 - 超声分散法或薄膜水化 - 挤出法。前者首先将磷脂、胆固醇、脂溶性药物和 PEG 化物溶于有机溶剂，旋转蒸发使其在圆底烧瓶中形成薄膜，加入磷酸盐缓冲液（PBS）或生理盐水后在磷脂相转变点以上的温度下水化，再通过探头超声使制剂粒径均一 [23]。溶解于水相的两亲性药物在水化时载入，或水化后通过共孵育载入。后法首先形成薄膜，加入水相水化后，通过聚碳酸酯膜挤出形成 LND [8,24]。

3.1.2 PEG 稳定的 LND 的应用

PEG 稳定的 LND 相较于脂质体对大多药物具有更高的膜亲和力，已被应用于包载疏水性药物和两亲性药物 [22]。另外，由于 PEG 易被功能化，因而可对其进行修饰从而获得靶向递送药物的功能。研究者将疏水性的脱盐多柔比星通过薄膜水化 - 超



A：DSPE-PEG 摩尔分数低，体系中主要为脂质体，但也存在少量 LND，B：提高 DSPE-PEG 摩尔分数，体系中主要为 LND，含有少量脂质体，C：进一步提高 DSPE-PEG 摩尔分数，体系中将出现少量球状胶束，D：DSPE-PEG 摩尔分数高，完全形成球状胶束

图 3　DSPE-PEG 摩尔分数对粒子形态的影响

Fig.3　Effect of Mole Fraction of DSPE-PEG on Particle Morphology

声分散法载入 LND，包封率高达 96.1%，并且由于盘状粒子的特殊体内行为，多柔比星在心脏、肝脏和脾脏中的分布均显著减少，毒性降低[25]。本课题组采用 *D* 构型七肽（^{D}A7R）修饰的 LND 包载易降解的卡非佐米并进行实体瘤靶向试验，结果表明 LND 能显著延长卡非佐米在体内的滞留时间，并能有效递送药物治疗实体瘤[26]。进一步采用糖基化的 A7R 修饰 LND 并包载紫杉醇以使粒子具有穿越血脑屏障的能力，试验结果证明了所构建的 LND 可通过葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）介导、网格蛋白依赖的途径进行胞吞，具有优良的脑靶向效果[23,27]。

两亲性带正电的多肽药物在体内具有一定的毒性，且易在酶的作用下快速降解和清除，PEG 稳定的 LND 相比于脂质体和胶束可高效吸附两亲性正电多肽，降低多肽药物的体内毒性并使其在体内能稳定存在。蜂毒肽作为一种具有 α- 螺旋结构的正电性多肽，与 LND 高正曲率的边缘有强烈的亲和力，可通过简单共孵育达到 95%以上的包封率（肽脂比可达脂质体的 10 倍），并减少其溶血不良反应，提高稳定性[28—30]。此外，对具有 α- 螺旋二级结构的爪蟾抗菌肽 2、人源抗菌肽 LL37 的研究表明，具有类似特征的多肽均可与 LND 高效结合，且 LND 边缘对多肽吸附的作用重大[24]。这可能是由于高正曲率的边缘具有较高的表面能，具有通过减小表面积来降低表面能的趋势，因而具有很强的吸附力。因此小水合粒径（此时高正曲率的边缘面积更大）的 LND 对此类药物装载和应用具有更大的优势。

3.2　蛋白质作为骨架的 LND

3.2.1　处方和制备工艺

蛋白质作为骨架的 LND 相较于 PEG 稳定的 LND 具有更小的水合粒径，粒径范围为 8 ～ 20 nm，可用于高效包载疏水性药物；主要由磷脂和蛋白质构成，磷脂分子排列在 LND 中央，蛋白质围绕在外圈。蛋白质围绕在 LND 边缘的关键结构是两亲性 α- 螺旋，它们以带状方式排列（见图 1B），疏水面朝向磷脂酰基链，极性面朝向溶剂[31]。作为支架的蛋白质主要为载脂蛋白（apolipoproteins，Apo），十几种人类血浆载脂蛋白已被证明在体外具有形成 LND 的能力[32]，此类 LND 的结构类似于高密度脂蛋白颗粒（高密度脂蛋白在人体内以球状粒子循环，但其新生时则为盘状[33]）。由于不同种类 Apo 形成的高密度脂蛋白在体内具有特异的天然靶向能力，故在体外制备的此类 LND 具有相应的 Apo 蛋白靶向效果。提高蛋白与脂质的比例将更易形成 LND，在处方中加入胆固醇可显著提高 LND 的形成速度[34]。

此类 LND 的制备方法主要有 DMSO 加入法和冻干复溶法。前法较为常见，首先将磷脂溶解于有机溶剂中，氮气吹干后用 PBS 或生理盐水涡旋水化，再加入用 DMSO 溶解的疏水性药物及蛋白［如载脂蛋白 A1（ApoA1）］溶液，经 1 min 的短暂水浴超声，然后在 PBS 或生理盐水中透析去除 DMSO[35]。DMSO 加入法需要透析步骤，这一过程可能导致药物的泄漏，使载药量和包封率下降。后法将脂质材料、蛋白及药物按一定比例溶解在冰乙酸中，通过冷冻干燥去除冰乙酸，再加入水性溶剂水合，通过振摇和反复冻融获得载药 LND[36]，此法要求材料均能溶解于可冻干溶剂中，对药物、材料的溶解性

有一定限制。

3.2.2 蛋白质骨架 LND 的应用

蛋白质骨架的 LND 主要被应用于包载疏水性药物，例如包载姜黄素的 LND 可用于套细胞淋巴瘤的治疗 [37]。两性霉素 B 疏水性强，以去氧胆酸胶束制剂形式给药时表现出剂量限制性肾毒性，采用 LND 包载两性霉素 B 的增溶效率高（98%），并能够同时降低药物毒性 [32,38]。

采用 Apo 或其类似物作为 LND 的支架，能够使其具有一定的靶向能力。例如，肝脏细胞表面高表达低密度脂蛋白受体，而载脂蛋白 E（ApoE）是低密度脂蛋白受体家族的配体，故肝脏细胞具有内化 ApoE 的功能，因此采用 ApoE 制备的 LND 具有靶向肝脏细胞的潜力 [39]。针对肾上腺皮质癌高表达 SRB1 受体［即 B 类 1 型清道夫受体，负责高密度脂蛋白中的载脂蛋白 A1（ApoA1）的摄取和转运］的特征，可制备高度均一、以 ApoA1 为骨架的 LND，用其包载新型天然产物衍生物 withalongolide A 4,19,27-triacetate（WGA-TA）后表现出一定的肿瘤靶向性 [36]。另外，有研究利用 ApoA1 靶向肿瘤的特性，采用 ApoA1 模拟肽作为 LND 的骨架，将免疫佐剂胞嘧啶 - 鸟嘌呤寡脱氧核苷酸（cytosine phosphate guanidine oligodeoxynucleotide，CpG ODN）修饰在 LND 表面，并同时装载化疗药物多西他赛，从而诱导胶质母细胞瘤的消退并引发荷瘤动物的免疫记忆 [40]。但是，由于载脂蛋白受体在人体内广泛表达，靶向作用的特异性并不高。为解决这一问题，有研究者通过人工制备的抗体 - 载脂蛋白融合蛋白进行 LND 功能化，以期提高其特异性。研究者制备了 α- 波形蛋白单链可变抗体 - 载脂蛋白 A1 嵌合体，这一嵌合体保留了形成 LND 的能力以及抗体的抗原识别能力，具有将 LND 靶向输送至特定组织的潜在能力 [41]。然而，设计并表达融合蛋白的研究手段操作复杂、成本较高，因此此类 LND 需要开发更简单、经济的方法来赋予其特定的靶向能力。

3.3 两亲性共聚物作为骨架的 LND

3.3.1 处方和制备工艺

两亲性共聚物也可被用于制备 LND，其中最常见的为苯乙烯 - 马来酸（styrene-maleic acid，SMA）共聚物，这类 LND 被广泛应用于膜蛋白的提取、纯化和结构鉴定 [4]。SMA 共聚物环绕在磷脂膜的外周，可通过调节聚合物的组成及聚合物与脂质的比例来改变 LND 的粒径。两亲性聚合物形成 LND 的机制仍不清楚，研究人员通过粗粒分子动力学（coarse-grained molecular dynamics，CG MD）模拟研究其分子机制，结果显示 SMA 共聚物首先通过末端苯乙烯基结合到膜表面，带动其余疏水侧链完全插入，形成跨膜小孔并不断长大，最终破坏膜并形成膜片 [42]。此外，还可采用聚丙烯酸（polyacrylic acid，PAA）制备 LND[43]。

这类 LND 主要采用混合孵育法制备，将磷脂减压干燥后，强力涡旋使其分散在含有 SMA 的 PBS 中，并经过多次冻融循环或超声制得产物 [44]。

3.3.2 两亲性共聚物作为骨架的 LND 的应用

此类 LND 目前主要应用于膜蛋白提取和结构鉴定 [45]，被用作药物递送系统的研究工作目前鲜少报道。有研究表明，SMA-LND 在血液中可自发地结合大量载脂蛋白和少量免疫球蛋白，并可在微酸环境下特异性释放药物，这一现象的产生原因可能是低 pH 导致的颗粒聚结及触发释药 [46]，表明两亲性共聚物形成的 LND 具有药物靶向递送的潜力。

4 总结与展望

本综述介绍了 LND 的结构特点及优势，并总结了 3 种类型 LND 的处方、制备工艺及应用。近年来研究显示 LND 在疏水性药物和两亲性多肽药物的载药和递送方面相较其他类型的纳米制剂具有明显的优势。LND 作为一种新兴的药物递送系统，制备材料与脂质体（已有多种上市制剂）基本一致，因此其生物相容性高，又易黏附于血管壁、在体内不易被清除，目前已经在抗肿瘤、抗菌药物的靶向递送领域展现出一定的应用前景。

但其研究中仍有问题待解决。例如放置时间过长或药物负载量过高可能导致粒子形态改变。虽然研究表明盘状粒子在药物递送中具有一定的优势，但大多数研究均只针对刚性无机材料纳米粒，鲜有研究直接考察柔性脂质圆盘与细胞及机体的相互作用，LND 的细胞摄取和胞内命运还有待进一步研究

确定。此外，由于对 LND 的研究数量较少，目前此类制剂仍没有上市剂型和统一的评价标准，其工业化制备的手段仍需进一步开发。

参考文献：

[1] UNSOY G, GUNDUZ U. Smart drug delivery systems in cancer therapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, **19**(3): 202-212.

[2] DE JONG W H, BORM P J A. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards [J]. *Int J Nanomedicine*, 2008, **3**(2): 133-149.

[3] TSOI K M, MACPARLAND S A, MA X Z, *et al*. Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver [J]. *Nat Mater*, 2016, **15**(11): 1212-1221.

[4] DENISOV I G, SLIGAR S G. Nanodiscs for structural and functional studies of membrane proteins [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, **23**(6): 481-486.

[5] SCHEIDELAAR S, KOORENGEVEL M C, PARDO J D, *et al*. Molecular model for the solubilization of membranes into nanodisks by styrene maleic acid copolymers [J]. *Biophys J*, 2015, **108**(2): 279-290.

[6] FAUSTINO C, PINHEIRO L. Lipid systems for the delivery of amphotericin B in antifungal therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(1): 29.

[7] JOHANSSON E, ENGVALL C, ARFVIDSSON M, *et al*. Development and initial evaluation of PEG-stabilized bilayer disks as novel model membranes [J]. *Biophys Chem*, 2005, **113**(2): 183-192.

[8] ZHANG W L, WANG Z Y, WU C C, *et al*. The effect of DSPE-PEG_{2000}, cholesterol and drug incorporated in bilayer on the formation of discoidal micelles [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **125**: 74-85.

[9] LIN L, WANG X Y, GUO Y Y, *et al*. Hybrid bicelles as a pH-sensitive nanocarrier for hydrophobic drug delivery [J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(83): 79811-79821.

[10] TANAKA M, MIYAKE H, OKA S, *et al*. Effects of charged lipids on the physicochemical and biological properties of lipid-styrene maleic acid copolymer discoidal particles [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, **1862**(5): 183209.

[11] YAMAMOTO A, TSUKAMOTO T, SUZUKI K, *et al*. Spectroscopic characterization of halorhodopsin reconstituted into nanodisks using native lipids [J]. *Biophys J*, 2020, **118**(11): 2853-2865.

[12] FOX C A, ELLISON P, IKON N, *et al*. Calcium-induced transformation of cardiolipin nanodisks [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2019, **1861**(5): 1030-1036.

[13] UHL C G, GAO Y, ZHOU S, *et al*. The shape effect on polymer nanoparticle transport in a blood vessel [J]. *RSC Adv*, 2018, **8**(15): 8089-8100.

[14] COOLEY M, SARODE A, HOORE M, *et al*. Influence of particle size and shape on their margination and wall-adhesion: implications in drug delivery vehicle design across nano-to-micro scale [J]. *Nanoscale*, 2018, **10**(32): 15350-15364.

[15] TAN J F, SHAH S, THOMAS A, *et al*. The influence of size, shape and vessel geometry on nanoparticle distribution [J]. *Microfluid Nanofluid*, 2013, **14**(1/2): 77-87.

[16] DA SILVA-CANDAL A, BROWN T, KRISHNAN V, *et al*. Shape effect in active targeting of nanoparticles to inflamed cerebral endothelium under static and flow conditions [J]. *J Control Release*, 2019, **309**: 94-105.

[17] CHAMPION J A, MITRAGOTRI S. Role of target geometry in phagocytosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(13): 4930-4934.

[18] ZHANG Y N, POON W, TAVARES A J, *et al*. Nanoparticle-liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination [J]. *J Control Release*, 2016, **240**: 332-348.

[19] ZHANG S L, GAO H J, BAO G. Physical principles of nanoparticle cellular endocytosis [J]. *ACS Nano*, 2015, **9**(9): 8655-8671.

[20] STEFFES V M, ZHANG Z N, MACDONALD S, *et al*. PEGylation of paclitaxel-loaded cationic liposomes drives steric stabilization of bicelles and vesicles thereby enhancing delivery and cytotoxicity to human cancer cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(1): 151-162.

[21] VIITALA L, PAJARI S, GENTILE L, *et al*. Shape and phase transitions in a PEGylated phospholipid system [J]. *Langmuir*, 2019, **35**(11): 3999-4010.

[22] MONTESANO G, BARTUCCI R, BELSITO S, *et al*. Lipid membrane expansion and micelle formation by polymer-grafted lipids: scaling with polymer length studied by spin-label electron spin resonance [J]. *Biophys J*, 2001, **80**(3): 1372-1383.

[23] WANG H, WANG X Y, XIE C, *et al*. Nanodisk-based glioma-targeted drug delivery enabled by a stable

glycopeptide [J]. *J Control Release*, 2018, **284**: 26-38.

[24] REIJMAR K, EDWARDS K, ANDERSSON K, *et al*. Characterizing and controlling the loading and release of cationic amphiphilic peptides onto and from PEG-stabilized lipodisks [J]. *Langmuir*, 2016, **32**(46): 12091-12099.

[25] ZHANG W P, SUN J, LIU Y, *et al*. PEG-stabilized bilayer nanodisks as carriers for doxorubicin delivery [J]. *Mol Pharm*, 2014, **11**(10): 3279-3290.

[26] ZHANG M F, LU L W, YING M, *et al*. Enhanced glioblastoma targeting ability of carfilzomib enabled by a ^{D}A7R-modified lipid nanodisk [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(6): 2437-2447.

[27] WANG H, ZHANG Z, GUAN J, *et al*. Unraveling GLUT-mediated transcytosis pathway of glycosylated nanodisks [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(1): 120-128.

[28] GAO J, XIE C, ZHANG M, *et al*. RGD-modified lipid disks as drug carriers for tumor targeted drug delivery [J]. *Nanoscale*, 2016, **8**(13): 7209-7216.

[29] LUNDQUIST A, WESSMAN P, RENNIE A R, *et al*. Melittin-lipid interaction: a comparative study using liposomes, micelles and bilayer disks [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1778**(10): 2210-2216.

[30] ZETTERBERG M M, REIJMAR K, PRÄNTING M, *et al*. PEG-stabilized lipid disks as carriers for amphiphilic antimicrobial peptides [J]. *J Control Release*, 2011, **156**(3): 323-328.

[31] MARTIN D D, BUDAMAGUNTA M S, RYAN R O, *et al*. Apolipoprotein A-I assumes a "looped belt" conformation on reconstituted high density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281**(29): 20418-20426.

[32] RYAN R O. Nanodisks: hydrophobic drug delivery vehicles [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, **5**(3): 343-351.

[33] NUMATA M, GRINKOVA Y V, MITCHELL J R, *et al*. Nanodiscs as a therapeutic delivery agent: inhibition of respiratory syncytial virus infection in the lung [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 1417-1427.

[34] WAN C P, CHIU M H, WU X, *et al*. Apolipoprotein-induced conversion of phosphatidylcholine bilayer vesicles into nanodisks [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1808**(3): 606-613.

[35] BURGESS B L, HE Y M, BAKER M M, *et al*. NanoDisk containing super aggregated amphotericin B: a high therapeutic index antifungal formulation with enhanced potency [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 4733-4743.

[36] KUAI R, SUBRAMANIAN C, WHITE P T, *et al*. Synthetic high-density lipoprotein nanodisks for targeted withalongolide delivery to adrenocortical carcinoma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 6581-6594.

[37] SINGH A T K, GHOSH M, FORTE T M, *et al*. Curcumin nanodisk-induced apoptosis in mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, **52**(8): 1537-1543.

[38] TUFTELAND M L, SELITRENNIKOFF C P, RYAN R O. Nanodisks protect amphotericin B from ultraviolet light and oxidation-induced damage [J]. *Pest Manag Sci*, 2009, **65**(6): 624-628.

[39] GHOSH M, RYAN R O. ApoE enhances nanodisk-mediated curcumin delivery to glioblastoma multiforme cells [J]. *Nanomedicine* (Lond), 2014, **9**(6): 763-771.

[40] KADIYALA P, LI D, NUÑEZ F M, *et al*. High-density lipoprotein-mimicking nanodiscs for chemo-immunotherapy against glioblastoma multiforme [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(2): 1365-1384.

[41] IOVANNISCI D M, BECKSTEAD J A, RYAN R O. Targeting nanodisks via a single chain variable antibody-apolipoprotein chimera [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **379**(2): 466-469.

[42] XUE M M, CHENG L S, FAUSTINO I, *et al*. Molecular mechanism of lipid nanodisk formation by styrene-maleic acid copolymers [J]. *Biophys J*, 2018, **115**(3): 494-502.

[43] HARDIN N Z, RAVULA T, MAURO G D, *et al*. Hydrophobic functionalization of polyacrylic acid as a versatile platform for the development of polymer lipid nanodisks [J]. *Small*, 2019, **15**(9): e1804813.

[44] TANAKA M, HOSOTANI A, TACHIBANA Y, *et al*. Preparation and characterization of reconstituted lipid-synthetic polymer discoidal particles [J]. *Langmuir*, 2015, **31**(46): 12719-12726.

[45] SLIGAR S G, DENISOV I G. Nanodiscs: a toolkit for membrane protein science [J]. *Protein Sci*, 2021, **30**(2): 297-315.

[46] TANAKA M, FUJITA Y, ONISHI N, *et al*. Preparation and characterization of lipid emulsions containing styrene maleic acid copolymer for the development of pH-responsive drug carriers [J]. *Chem Phys Lipids*, 2020, **232**: 104954.