功能性材料修饰的纳米粒在口服给药系统中的应用

刘　湾[1]，杨世林[1]，金　一[1]，奉建芳[1,2]，涂亮星[1*]
（1. 江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程中心，江西南昌 330004；2. 广西中医药大学药学院，广西南宁 530200）

摘要：药物纳米粒常被用于改善口服给药的生物利用度，但因胃肠道中的黏液层、P 糖蛋白（P-gp）外排及紧密连接等生理屏障，纳米粒改善口服药物生物利用度的程度有限。功能性材料修饰的纳米粒因其功能性、可修饰和多样性成为了口服药物载体策略的研究热点。该研究简述了限制药物生物利用度的因素，重点总结了通过改善药物理化性质和克服生物屏障改善药物生物利用度的功能性纳米材料，以期为难溶性药物的载药策略研究提供参考和文献支持。

关键词：功能性材料；表面修饰；纳米粒；难溶性药物；口服吸收
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)01-0048-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.005

Applications of Functional Polymer Modified Nanoparticles in the Oral Drug Delivery System

LIU Wan[1], YANG Shilin[1], JIN Yi[1], FENG Jianfang[1,2], TU Liangxing[1*]
(*1. National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Chinese Medicine Solid Preparations, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200*)

ABSTRACT: Drug nanoparticles are often used to improve the bioavailability of oral drug delivery. However, due to physiological barriers such as mucus layer, P-glycoprotein (P-gp) efflux, and tight junctions in the gastrointestinal tract, the improvement of bioavailability of oral drugs by nanoparticles is limited. Nanoparticles modified with functional materials have become a research hotspot for oral drug delivery strategies due to their functionality, modifiability, and diversity. This study briefly describes the factors that limit the bioavailability of drugs and focuses on the summary of functional nanomaterials that enhance drug bioavailability by improving drug physicochemical properties and overcoming biological barriers to provide references and literature support for the study of drug loading strategies for poorly soluble drugs.

Key Words: functional material; surface modification; nanoparticle; poorly soluble drug; oral absorption

口服给药是生活中较常见的给药方式。口服药物因具有服用方便、携带方便、贮存方便、安全性好、患者依从性高等特点而被人们认可。不少候选药物疗效显著，但面临着溶解度差、渗透性低或制剂稳定性差等问题，影响了药物的口服吸收，从而使临床应用受限。纳米粒尺寸微小，有研究[1−2]表明其能够增加药物溶解度、提高药物的渗透性，可使难溶药物口服给药的生物利用度提高 2 ～ 30 倍。药物在从口服到经胃肠道吸收、发挥治疗作用的过程中，除首过效应外，也常受到化学屏障（黏液屏障）和机械屏障（小肠上皮细胞屏障）等多种限制[3]。纳米粒通过肠黏膜的方式分为以下 4 类：①跨细胞途径（疏水性药物可通过跨细胞途径透过肠黏膜）；②细胞旁路转运（亲水性药物受细胞间隙连接的限制，只能从细胞旁路转运）；③受体介导的摄取通道；④外排作用［如 P- 糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）等外排泵将药物排出到细胞膜外］[4]。其中，跨细胞途径被认为是纳米粒转运的主要方式，又分为主动转运、被动转运与胞吞和胞吐作用[5]。细胞旁路

收稿日期：2022-01-27
基金项目：国家自然科学基金项目(81960717)
作者简介：刘　湾(1991—)，女，硕士研究生，专业方向：新型递药系统。
通信作者：涂亮星(1989—)，男，副教授，从事新型递药系统研究。
E-mail：tufrankie@163.com

转运是通过肠上皮细胞间的细胞间隙介导物质穿过上皮细胞，是药物通过肠膜的较佳转运途径，但通常会受到细胞间紧密连接的限制[6—7]。肠道上皮细胞屏障由吸收型（肠细胞和扁平细胞）和分泌型（帕内特、杯状、肠内分泌和簇状等细胞）等不同类型的成熟细胞紧密连接组成，这些细胞决定了黏膜层的通透性，限制了药物的口服吸收[8]。受体介导转运途径通常涉及细胞内受体、离子型通道受体和 G 蛋白偶联受体等 3 类受体[9]。胃肠道黏液层可快速清除病原体和外来物质，这在保护上皮表面的同时也会将药物当成外来物质而清除，因此在一定程度上会降低药物口服吸收效率[10]。

近些年，有研究人员发现有些只通过控制粒径来提高药物溶解速率的纳米粒对药物生物利用度的提高幅度不到 2 倍[11—12]，说明仅通过控制粒径来提高药物纳米粒的口服吸收并不适用于所有药物。为了能够进一步改善难溶性药物的口服吸收情况，有研究者使用功能性材料来修饰纳米粒，以提高口服药物的生物利用度。如十二烷基硫酸钠（SDS）修饰的纳米粒可使葛根素在 Beagle 犬体内的口服生物利用度提高约 4.47 倍[13]，聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯（D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate，TPGS）修饰的纳米粒可使非布索坦在 SD 大鼠体内的口服生物利用度提高约 2.22 倍[14]。功能性材料大多为聚合物，一般相对分子质量在数千到数万之间[15]。聚合物修饰的纳米粒可改变药物的药动学和毒性特征，被人们认为是一种很有前途的药物载体[16]。但有时单一功能聚合物修饰的纳米粒难以提高药物的口服吸收，这时可考虑多种功能性材料共同修饰或对该单一功能性材料结构进行改造的策略，改造后的功能性材料一般都具有新的特性（表 1 中列出了不同官能团修饰的壳聚糖衍生物的特性）。

综上所述，药物的口服吸收可通过提高药物溶解度、增加药物的稳定性，以及克服口服给药途径中的生物屏障来提高。经功能性材料修饰后的纳米粒能够弥补药物自身理化性质的缺陷，克服药物在体内吸收过程中遇到的生物屏障，使药物能通过黏液屏障进入到小肠上皮细胞中，然后进入血管，最后进入体循环，从而提高药物的口服吸收（如图 1 所示）。本研究通过综述功能性材料修饰纳米粒帮助药物克服口服吸收过程中各种问题的相关研究和应用，为相关方向的研究者提供思路及参考。

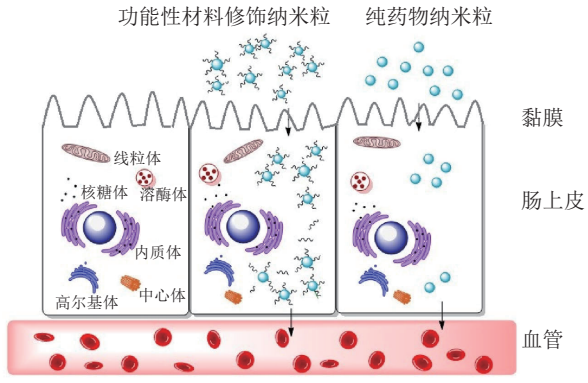


图 1 不同纳米粒经口服给药途径吸收的示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Oral Absorption of Different Nanoparticles in Oral Administration Pathways

1 改变药物理化性质

1.1 提高药物溶解速度

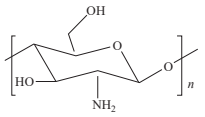
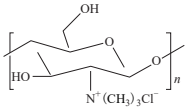
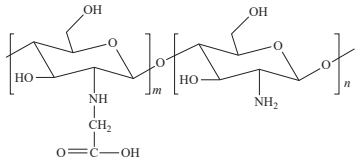
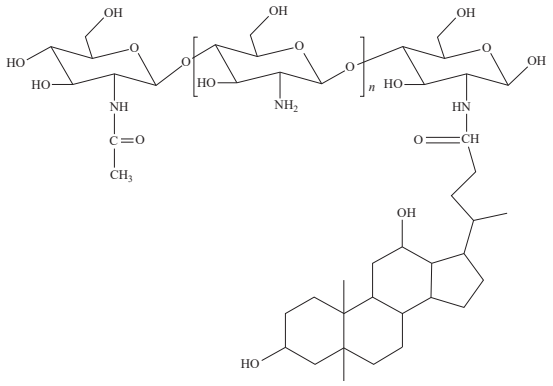
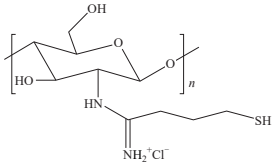
药物在胃肠道环境中的溶解度是影响其口服吸收的主要因素之一。然而，目前正在研发的候选药物中约有 80%是水溶性较差的晶体、疏水性化合物，超过 70%的化学药物存在溶解度低的问题，影响了药物的口服吸收和临床应用[23—24]。在我国临床治疗上，很多中药活性成分（如抗疟疾的青蒿素、抗肿瘤的紫杉醇等）疗效显著，并在临床治疗上得到了广泛应用。然而，这些中药活性成分大多都存在溶解度差、口服吸收率低等问题。目前有不少研究通过功能性材料修饰纳米粒来改善药物溶解度，提高药物口服吸收率。

1.1.1 单一功能性材料修饰纳米粒

聚 *N*-异丙基丙烯酰胺［poly（*N*-isopropylacrylamide），pNIPAM］是一种具有可控性的亲水性功能性材料，可被合成为均聚物，能随着内在或外在条件的改变而发生变化，如根据温度改变尺寸、亲水性能等。利用这一特性，可控制 pNIPAM 修饰

表 1　经不同官能团修饰后的壳聚糖衍生物的特性

Tab.1　Properties of Chitosan Derivatives Modified by Different Functional Groups

不同官能团修饰的壳聚糖衍生物	结构	特性
壳聚糖[17—18]		生物降解性、生物相容性、无毒性、控释性、黏接性、可修饰性、可被鼻黏膜细胞和肿瘤细胞有效摄取等
N,*N*,*N*-三甲基壳聚糖（*N*,*N*,*N*-trimethyl chitosan，TMC）[19]		在中性 pH 值下具有黏接和增强吸收的特性，在较宽的 pH 范围内还具有良好的水溶性，可显著提高聚合物的水溶性
羧甲基壳聚糖[20]		能增加药物的水溶性并降低其毒性
脱氧胆酸偶联壳聚糖[21]		通过转运体介导的内吞作用阻止溶酶体逃逸，与细胞内蛋白作用，促进细胞内药物的转运和基底外侧药物的释放
硫代壳聚糖[22]		增加药物对肠黏膜的黏附性

的纳米粒中药物的释放，改善难溶性药物的口服吸收率[25]。

羟丙甲纤维素（HPMC）是一种常见的亲水性纤维素衍生物，由线性多糖纤维素链以醚键连接甲基和羟丙基构成，呈电中性，用于形成可溶胀的基质[26]。HPMC 的相对分子质量、黏度和粒径与取代度、取代比相关，可通过调节其结构中基团的取代度和取代比来改变亲水性能。基于这一特性，研究者采用热熔挤出工艺研发出新一代 HPMC 产品（Affinisol® 系列 HPMC），用其修饰的纳米粒增强难溶性药物溶解度的作用较普通 HPMC 更显著[27]。

塞来昔布可用于治疗骨关节炎、类风湿性关节炎、急性疼痛，但其水溶性低、吸收不完全，因此口服生物利用度差[28—29]。HOMAYOUNI 等[30]用聚乙烯吡咯烷酮（PVP K30）修饰塞来昔布纳米粒，并考察这些纳米粒的溶解度，观察到不论是用低浓度还是高浓度的 PVP K30 来修饰塞来昔布纳米粒，都能增加药物溶解度。

1.1.2　经改造的功能性材料修饰纳米粒

壳聚糖表面带正电荷，能与阴离子材料、细胞表面、黏膜紧密结合，这一良好的黏膜黏附性有利于打开细胞间的紧密连接，延长药物在体内的停留时间，增强药物的吸收。但壳聚糖水溶性较差。TMC 是一种季铵化壳聚糖衍生物，在较宽的

pH 范围内具有良好的水溶性[31]。姜黄素（CUR）水溶性低、口服吸收差、在中性和碱性环境中不稳定，RAMALINGAM 等[32]制备了 TMC 修饰的 CUR 纳米粒。药动学研究表明，游离 CUR、未经修饰的 CUR 纳米粒、壳聚糖修饰的 CUR 纳米粒的 $AUC_{0\to\infty}$ 分别为（0.31±0.02）、（6.01±1.11）和（6.94±2.24）$h\cdot\mu g\cdot ml^{-1}$，而经 TMC 修饰的 CUR 纳米粒的 $AUC_{0\to\infty}$ 达（12.76±0.01）$h\cdot\mu g\cdot ml^{-1}$，明显高于其他组。此外，羧甲基壳聚糖由于羧甲基的导入破坏了壳聚糖分子的二级结构，使其结晶度显著降低，几乎转变为无定形态，形成的羧酸钠盐形式衍生物的水溶性显著优于壳聚糖。这种盐基形式的壳聚糖衍生物还有琥珀酰壳聚糖、硫酸盐壳聚糖、乙二醇壳聚糖、聚乙二醇壳聚糖等，都有增加药物溶解度的潜力。

1.2 增加纳米粒的稳定性

纳米粒的稳定性是评价纳米制剂质量的标准之一。不稳定的纳米粒易降解，影响其中药物的生物利用度和疗效，甚至对药物安全性构成威胁。在酸性条件下稳定好的纳米粒有利于细胞摄取，可增强药物口服吸收率，改善治疗效果。

1.2.1 单一功能性材料修饰纳米粒

TPGS 是具有亲水极性头基［聚乙二醇（PEG）］和亲脂烷基尾基（生育酚琥珀酸酯）的两亲性聚合物[33]。研究[34—35]表明，与含短链 PEG 的 TPGS 相比，含长链 PEG 的 TPGS 稳定性更好、细胞摄取效率更高，且 TPGS 修饰的纳米粒口服给药的生物利用度高于未修饰纳米粒。HPMC 溶液在 pH 3 ～ 11 范围内稳定，不受胃肠道液体 pH 值的影响，还可形成固体分散体以稳定非晶态药物，因而 HPMC 修饰的药物纳米粒可在胃肠道溶液中保持稳定[27]。

1.2.2 经改造的功能性材料修饰纳米粒

甲氧基聚乙二醇（mPEG）的改性作用在药物递送领域引起了越来越多的关注，因为其熔点较低，能够通过现有的熔体加工技术制备，并能稳定递送载体，防止不良聚集和非特异性静电[36]。PENG 等[37]采用聚己内酯（PCL）对 mPEG 进行改造，得到 mPEG-PCL，并用其修饰辣椒素纳米粒，研究了该纳米粒溶解在磷酸盐缓冲液（PBS）中后于不同温度和湿度条件（4 ℃ /65% RH、25 ℃ /65% RH 和 40 ℃ /75% RH）保存 3 个月期间的稳定性。结果显示，该纳米粒平均粒径无明显变化，粒径均不超过 90 nm，药物含量变化很小，纳米粒子的表面电荷量约为 －24 mV。这些结果证实 mPEG-PCL 修饰的辣椒素纳米粒在 PBS 中稳定性较好，体内外相关性试验结果也提示该纳米粒是一种良好口服药物载体。

1.2.3 功能性材料混合物共修饰纳米粒

SDS 是一种阴离子表面活性剂，在较宽的 pH 范围内稳定性良好。RAMIREZ 等[38—39]研究表明，用聚乙烯醇（PVA）与 SDS 混合物修饰的纳米晶比单用 SDS 修饰的纳米晶的稳定性更好，这可能是因为 PVA 与 SDS 产生成了缔合作用。聚乳酸（PLA）纳米粒是研究较广泛的药物载体，但由于 PLA 疏水性强、稳定性差和易在胃肠道环境中水解，PLA 纳米粒在口服给药中的应用受限[40]。有研究[41]证明可通过在纳米粒表面涂覆上亲水性材料［如聚环氧乙烷（PEO）］来减慢 PLA 纳米粒在模拟肠液中的降解速率。PALACIO 等[42]以聚类特性评价 PLA 和 PLA/Pluronic®（以 1 个亲脂性聚氧丙烯嵌段为中心，与 2 个对称的亲水性聚氧乙烯嵌段组成）混合物修饰的纳米粒在模拟胃肠液中的稳定性，结果显示混合物修饰的纳米粒稳定性良好，可作为潜在的口服给药系统载体。针对 PLA 纳米粒稳定性差的问题，TOBÍO 等[43]用 PEG 与 PLA 混合物修饰纳米粒，考察制品在模拟胃肠液中的稳定性，结果显示 PEG-PLA 混合物修饰的纳米粒稳定性高于 PLA 修饰的纳米粒。

2 克服口服给药中的生理屏障

2.1 增加黏膜黏附性

黏膜的主要作用是保护和润滑，但这些功能会阻碍药物与上皮细胞接触，从而阻碍药物的吸收[44]。目前增加药物与黏膜的黏附性来提高药物生物利用度的机制有：①静电吸附作用，如带正电荷的壳聚糖分子能与带负电荷的细胞表面及黏膜黏蛋白表面结合；②吸附作用，如阴离子聚合物，如丙烯酸聚合物（卡波姆、聚卡波非、聚丙烯酸等）与黏膜主

要通过吸附作用而黏附；③润湿作用，一些非水溶性的聚合物在水化时可形成黏性胶体，与黏膜接触时其聚合物链与黏蛋白链相互渗透，从而黏附在黏膜表面；④还有扩散作用与断离理论等。一般，聚合物与黏膜间的黏附都是以一种作用为主、多种作用相结合来产生的[45]。

2.1.1 单一功能性材料材修饰纳米粒

聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）易水解为乳酸和乙醇酸，并通过三羧酸循环被机体代谢[46]。PLGA纳米粒具有生物相容性和生物降解性，是一种高效的药物递送系统，在肿瘤免疫治疗中被广泛应用[47]。通过改善黏膜黏附性、克服生理屏障的限制，PLGA可提高药物的口服吸收[48]。SAKUMA等[49]研究表明，pNIPAM或聚乙烯胺（polyvinylamine，PVAm）修饰的鲑鱼降钙素纳米粒与胃肠道黏膜间的黏附作用增强，因而增加了药物的口服吸收率。

2.1.2 经改造的功能性材料修饰纳米粒

经*N*-（2-氨基乙基）马来酰亚胺改造的羧甲纤维素，可因马来酰亚胺基团与黏蛋白的相互作用，表现出比羧甲纤维素更强的黏附性[50]。卡波姆可与甲基丙烯酸甲酯通过共聚反应形成黏液黏附聚合物，该聚合物可与黏蛋白形成物理缠结，还与寡糖链上的糖残基形成氢缠结，形成强化的黏液凝胶网络，使黏液黏附系统在较长时间内保持黏性[51—52]。研究[53]还表明，这些黏液黏附聚合物修饰的纳米颗粒适合携带亲水性药物，通过黏附作用来延长药物载体在吸收位点的停留时间。

2.2 提高黏膜通透性

黏膜通透性是指肠壁具有选择性地允许某些物质通过特定的分子通道被吸收的性能。黏膜通透性在药物吸收过程中起重要作用。对于生物膜渗透性差的药物来说，改善其黏膜通透性可增强药效。因此，能够增加黏膜通透性的功能性材料吸引了研究者的关注。

2.2.1 单一功能性材料修饰纳米粒

LI等[54]采用环糊精（CD）衍生物来修饰CUR纳米粒，并研究了不同类型的CD衍生物（α-CD、β-CD、γ-CD、羟丙基-β-CD和二甲基-β-CD）和不同浓度（20、50、1 000 mmol/L）的CD衍生物对CUR肠道吸收情况的影响。经肠膜毒性研究、细胞转运研究和蛋白免疫印迹分析表明，50 mmol/L的α-CD通过调节闭合蛋白-4的表达，能打开紧密连接，对CUR的细胞旁路渗透增强作用高于其他类型和浓度的CD衍生物。通过研究不同类型和浓度的CD衍生物对CUR等难溶性药物纳米粒的口服吸收情况的影响，可获得能够提高难溶性药物口服吸收率的功能性材料。LIU等[55]研究显示，SDS可打开单层人结直肠腺癌细胞（Caco-2细胞）的紧密连接，促进木犀草素通过肠膜的运输；药动学研究结果显示，SDS修饰的木犀草素纳米粒的口服生物利用度比木犀草素原料药提高了3.48倍。

2.2.2 经改造的功能性材料修饰纳米粒

GAO等[56]研究表明，二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-PEG2000）与不同端基结合形成的聚合物（如与羟基可形成DSPE-PEG-OH，与巯基形成可DSPE-PEG-SH）可能通过下调闭合蛋白和紧密连接蛋白-1的表达，使紧密连接松动，增加黏膜通透性，进而增强药物经细胞旁路途径的吸收。

2.2.3 功能性材料混合物共修饰纳米粒

有些功能性材料在改善药物黏膜通透性方面没有显著效果，但与其他功能性材料共同修饰药物纳米粒时该效果却能增强。如TPGS在增加药物的通透性方面作用不明显[57]，但与PVA共同修饰药物纳米粒却可改善药物的通透性。NA等[58]采用抗溶剂沉淀法，用TPGS与PVA混合物共修饰替格瑞洛（TCG）纳米粒，通过肠囊外翻模型研究了药物的体外通透性，结果显示TPGS与PVA共修饰的TCG纳米粒的胃肠通透性比市售产品提高了2.8倍，口服生物利用度提高了2.2倍。LIU等[59]采用有良好生物相容性、亲水性、可分离性的聚［*N*-（2-羟丙基）甲基丙烯酰胺］与具有亲水性、可增强受体介导内吞作用的维生素B_{12}共同修饰壳聚糖纳米粒，通过研究该纳米粒在人结肠癌细胞（HT29-MTX细胞）/Caco-2细胞共培养条件下的体外内化动力学

特征，以及该纳米粒在小鼠体内的分布、运输和派尔集合淋巴结吸收情况，证实了这种共修饰的壳聚糖纳米粒可增强黏液通透性、细胞内摄取和跨上皮吸收。

2.3 抑制 P-gp 外排作用

P-gp 是 *ABCB1* 基因编码的一种跨膜蛋白，相对分子质量约 170 000，属于能量依赖性的非特异性外排泵，能够清除药物，具有广泛的、交叉的抗性 —— 多药耐药性[60]。P-gp 在包括肠黏膜细胞在内的许多正常组织细胞中均高表达，通过将内源性的细胞毒性代谢产物及外源性的药物等物质泵出细胞，对细胞起保护作用[61—62]。因此，寻找具有抑 P-gp 外排作用的物质对提高药物口服吸收具有潜在的研究价值。TPGS 可抑制 P-gp 外排作用，WEMPE 等[63] 以禁食状态的雄性大鼠为模型，证实 TPGS 具有增强雷洛昔芬（系一种 P-gp 底物）生物利用度的能力。BAEK 等[64] 研究显示，2- 羟丙基 -β-CD（HP-β-CD）可通过抑制 P-gp 外排作用来增加紫杉醇在细胞中的摄取，说明 HP-β-CD 修饰的紫杉醇纳米晶有提高紫杉醇口服吸收率的潜力。VASCONCELOS 等[65] 根据赋形剂对代谢和外排转运体的影响，开发了生物制药辅料分类系统（biopharmaceutical classification system of excipients，BCSE）。其中 BCSE Ⅲ类赋形剂能与外排泵相互作用，例如 SDS、PEG 300 和 Span-20 等[66]。因此，可采用 BCSE Ⅲ类赋形剂修饰药物纳米粒，利用其对外排泵的抑制作用提高药物纳米粒的口服吸收率。

3 结语

功能性材料修饰的纳米粒可改善药物本身理化性质的缺陷，还可克服生理屏障。一些功能性材料不仅能克服口服给药时的黏液屏障和小肠上皮细胞屏障[67]，还可克服其他屏障，如角膜屏障、血眼屏障和血视网膜屏障[68] 以及血脑屏障[69] 等，增加细胞对药物的摄取，提高药效。

随着对功能性材料修饰纳米载体的深入研究，更多的功能性材料不断被发掘。然而，单一功能性材料修饰的药物纳米粒有时不足以解决药物自身理化性质带来的问题以及克服口服过程中遇到的生理屏障。因此，有研究采用对单一功能性材料进行改造、使用多个功能性材料共修饰或将不同功能的材料通过化学键连接成一个新的功能性材料来修饰纳米粒，以期提高药物的口服生物利用度。相信未来对新型、多功能材料的研究将会是纳米药物载体研发领域的一大趋势。

致谢：江西中医药大学“1050”青年人才工程项目（5142001012）给予资助。

参考文献：

[1] ALI A, IJAZ M, KHAN Y R, *et al*. Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine [J]. *Trop Anim Health Prod*, 2021, **53**(5): 508.

[2] KAWABATA Y, WADA K, NAKATANI M, *et al*. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications [J]. *Int J Pharm*, 2011, **420**(1): 1-10.

[3] CHEN F, ZHANG Z R, YUAN F, *et al*. *In vitro* and *in vivo* study of *N*-trimethyl chitosan nanoparticles for oral protein delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, **349**(1/2): 226-233.

[4] SHAN W, ZHU X, LIU M, *et al*. Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin [J]. *ACS Nano*, 2015, **9**(3): 2345-2356.

[5] CONE R A. Barrier properties of mucus [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, **61**(2): 75-85.

[6] WANG J, KONG M, ZHOU Z, *et al*. Mechanism of surface charge triggered intestinal epithelial tight junction opening upon chitosan nanoparticles for insulin oral delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **157**: 596-602.

[7] BOCSIK A, GRÓF I, KISS L, *et al*. Dual action of the PN159/KLAL/MAP peptide: increase of drug penetration across caco-2 intestinal barrier model by modulation of tight junctions and plasma membrane permeability [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(2): 73.

[8] GEHART H, CLEVERS H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, **16**(1): 19-34.

[9] 王秀坤, 李家实. 细胞信号转导与中药机理研究[J]. 世界科学技术, 2003, (6): 46-50.

[10] HYUN H, PARK J, WILLIS K, *et al*. Surface modification of polymer nanoparticles with native albumin for enhancing drug delivery to solidtumors [J]. *Biomaterials*, 2018, **180**: 206-224.

[11] LIVERSIDGE G G, CONZENTINO P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats [J]. *Int J Pharm*, 1995, **125**(2): 309-313.

[12] MOU D S, CHEN H B, WAN J L, *et al*. Potent dried drug nanosuspensions for oral bioavailability enhancement of poorly soluble drugs with pH-dependent solubility [J]. *Int J Pharm*, 2011, **413**(1/2): 237-244.

[13] AHUJA B K, JENA S K, PAIDI S K, *et al*. Formulation, optimization and *in vitro-in vivo* evaluation of febuxostat nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2015, **478**(2): 540-552.

[14] YI Y N, TU L X, HU K L, *et al*. The construction of puerarin nanocrystals and its pharmacokinetic and *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC) studies on beagle dog [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **133**: 164-170.

[15] MADHU. Difference between polymer and macromolecule [EB/OL]. (2015-1-21) [2022-03-29]. https://www.differencebetween.com/difference-between-polymer-and-vs-macromolecule/.

[16] YU M R, YANG Y W, ZHU C L, *et al*. Advances in the transepithelial transport of nanoparticles [J]. *Drug Discov Today*, 2016, **21**(7): 1155-1161.

[17] BEZRODNYKH E A, ANTONOV Y A, BEREZIN B B, *et al*. Molecular features of the interaction and antimicrobial activity of chitosan in a solution containing sodium dodecyl sulfate [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, **270**: 118352.

[18] GRENHA A. Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods [J]. *J Drug Target*, 2012, **20**(4): 291-300.

[19] SUBBIAH R, RAMALINGAM P, RAMASUNDARAM S, *et al*. *N*,*N*,*N*-Trimethyl chitosan nanoparticles for controlled intranasal delivery of HBV surface antigen [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, **89**(4): 1289-1297.

[20] ZENG H H, ZHU X, TIAN Q K, *et al*. *In vivo* antitumor effects of carboxymethyl chitosan-conjugated triptolide after oral administration [J]. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 848-854.

[21] FAN W W, XIA D N, ZHU Q L, *et al*. Functional nanoparticles exploit the bile acid pathway to overcome multiple barriers of the intestinal epithelium for oral insulin delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, **151**: 13-23.

[22] SAKLOETSAKUN D, PERERA G, HOMBACH J, *et al*. The impact of vehicles on the mucoadhesive properties of orally administrated nanoparticles: a case study with chitosan-4-thiobutylamidine conjugate [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, **11**(3): 1185-1192.

[23] AMPONSAH-EFAH K K, DEMELER B, SURYANARAYANAN R. Characterizing drug-polymer interactions in aqueous solution with analytical ultracentrifugation [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(1): 246-256.

[24] BABU N J, NANGIA A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals [J]. *Crys Growth Des*, 2011, **11**(7): 2662-2679.

[25] KOSINSKI A M, BRUGNANO J L, SEAL B L, *et al*. Synthesis and characterization of a poly(lactic-*co*-glycolic acid) core + poly(*N*-isopropylacrylamide) shell nanoparticle system [J]. *Biomatter*, 2012, **2**(4): 195-201.

[26] TIMMINS P, PYGALL S R, MELIA C D. Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release [M]. New York: Springer, 2014.

[27] MAŠKOVÁ E, KUBOVÁ K, RAIMI-ABRAHAM B T, *et al*. Hypromellose–a traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **324**: 695-727.

[28] DOLENC A, KRISTL J, BAUMGARTNER S, *et al*. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets [J]. *Int J Pharm*, 2009, **376**(1/2): 204-212.

[29] SEEDHER N, BHATIA S. Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2003, **4**(3): E33.

[30] HOMAYOUNI A, SADEGHI F, VARSHOSAZ J, *et al*. Comparing various techniques to produce micro/nanoparticles for enhancing the dissolution of celecoxib containing PVP [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **88**(1): 261-274.

[31] SHINDE U A, JOSHI P N, JAIN D D, *et al*. Preparation and evaluation of *N*-trimethyl chitosan nanoparticles of flurbiprofen for ocular delivery [J]. *Curr Eye Res*, 2019, **44**(5): 575-582.

[32] RAMALINGAM P, KO Y T. Enhanced oral delivery of curcumin from *N*-trimethyl chitosan surface-modified solid lipid nanoparticles: pharmacokinetic and brain distribution evaluations [J]. *Pharm Res*, 2015, **32**(2): 389-402.

[33] LIU H L, TU L X, ZHOU Y X, *et al*. Improved bioavailability and antitumor effect of docetaxel by TPGS modified proniosomes: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 43372.

[34] ZHAO J, FENG S S. Effects of PEG tethering chain length of vitamin E TPGS with a Herceptin-functionalized nanoparticle formulation for targeted delivery of anticancer drugs [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(10): 3340-3347.

[35] LU J Q, HUANG Y X, ZHAO W C, *et al*. Design and characterization of PEG-derivatized vitamin E as a nanomicellar formulation for delivery of paclitaxel [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(8): 2880-2890.

[36] TANAKA K, KANAZAWA T, SHIBATA Y, *et al*. Development of cell-penetrating peptide-modified MPEG-PCL diblock copolymeric nanoparticles for systemic gene delivery [J]. *Int J Pharm*, 2010, **396**(1/2): 229-238.

[37] PENG W, JIANG X Y, ZHU Y, *et al*. Oral delivery of capsaicin using MPEG-PCL nanoparticles [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, **36**(1): 139-148.

[38] RAMIREZ J C, HERRERA-ORDONEZ J, GONZALEZ V A. Kinetics of styrene minisuspension polymerization using a mixture PVA-SDS as stabilizer [J]. *Polymer*, 2006, **47**(10): 3336-3343.

[39] RAMIREZ J C, FLORES-VILLASEOR S E, VARGAS-REYES E, *et al*. Preparation of PDLLA and PLGA nanoparticles stabilized with PVA and a PVA-SDS mixture: Studies on particle size, degradation and drug release [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, **60**: 101907.

[40] JAIN A K, GOYAL A K, MISHRA N, *et al*. PEG-PLA-PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization against hepatitis B [J]. *Int J Pharm*, 2010, **387**(1/2): 253-262.

[41] JEAN-MICHEL R, PATRICE H, XAVIER B. Assessment of PEG on polymeric particles surface, a key step in drug carrier translation [J]. *J Control Release*, 2014, **185**: 71-87.

[42] PALACIO J, AGUDELO N A, LOPEZ B L. PLA/Pluronic® nanoparticles as potential oral delivery systems: preparation, colloidal and chemical stability, and loading capacity [J]. *J Appl Polym Sci*, 2016, **133**(33): 43828.

[43] TOBÍO M, SÁNCHEZ A, VILA A, *et al*. The role of PEG on the stability in digestive fluids and *in vivo* fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2000, **18**(3/4): 315-323.

[44] SMART J D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, **57**(11): 1556-1568.

[45] LIU J L, TU L X, CHENG M, *et al*. Mechanisms for oral absorption enhancement of drugs by nanocrystals [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, **56**: 101607.

[46] DANHIER F, ANSORENA E, SILVA J M, *et al*. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications [J]. *J Control Release*, 2012, **161**(2): 505-522.

[47] IRANPOUR S, NEJATI V, DELIREZH N, *et al*. Enhanced stimulation of anti-breast cancer T cells responses by dendritic cells loaded with poly lactic-*co*-glycolic acid (PLGA) nanoparticle encapsulated tumor antigens [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, **35**(1): 168.

[48] SILVA-ABREU M, CALPENA A C, ESPINA M, *et al*. Optimization, biopharmaceutical profile and therapeutic efficacy of pioglitazone-loaded PLGA-PEG nanospheres as a novel strategy for ocular inflammatory disorders [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(1): 11.

[49] SAKUMA S, SUDO R, SUZUKI N, *et al*. Behavior of mucoadhesive nanoparticles having hydrophilic polymeric chains in the intestine [J]. *J Control Release*, 2002, **81**(3): 281-290.

[50] PORNPITCHANARONG C, ROJANARATA T, OPANASOPIT P, *et al*. Maleimide-functionalized carboxymethyl cellulose: a novel mucoadhesive polymer for transmucosal drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **288**: 119368.

[51] ISHIZU K, YAMASHITA M, ICHIMURA A. Microsphere synthesis by emulsion copolymerization of methyl methacrylate with poly (acrylic acid) macromonomers [J]. *Polymer*, 1997, **38**(21): 5471-5474.

[52] LEE C F. The effect of aqueous medium contains poly (acrylic acid) on the morphology of composite polymer particle produced by two stages soapless seeded emulsion polymerization [J]. *Polymer*, 2002, **43**(21): 5763-5769.

[53] CUI F Y, FENG Q, YIN C H. Preparation and characterization of mucoadhesive polymer-coated nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2006, **316**(1/2): 154-161.

[54] LI X P, UEHARA S, SAWANGRAT K, *et al*. Improvement of intestinal absorption of curcumin by cyclodextrins and the mechanisms underlying absorption enhancement [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 340-349.

[55] LIU J L, SUN Y B, CHENG M, *et al*. Improving oral bioavailability of luteolin nanocrystals by surface

modification of sodium dodecyl sulfate [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(3): 133.

[56] GAO Y, SUN Y, LIAO G L, *et al*. DSPE-PEG polymers for improving pulmonary absorption of poorly absorbed macromolecules in rats and relative mechanism [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(2): 337-346.

[57] TEKCHANDANI P, KURMI B D, PALIWAL R, *et al*. Galactosylated TPGS micelles for docetaxel targeting to hepatic carcinoma: development, characterization, and biodistribution study [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(5): 174.

[58] NA Y G, PHAM T M A, BYEON J J, *et al*. Development and evaluation of TPGS/PVA-based nanosuspension for enhancing dissolution and oral bioavailability of ticagrelor [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119287.

[59] LIU Y, JIANG Z F, HOU X F, *et al*. Functional lipid polymeric nanoparticles for oral drug delivery: rapid mucus penetration and improved cell entry and cellular transport [J]. *Nanomedicine*, 2019, **21**: 102075.

[60] PIETRA M, GALIAZZO G, BRESCIANI F, *et al*. Evaluation of prognostic factors, including duodenal P-glycoprotein expression, in canine chronic enteropathy [J]. *Animals* (Basel), 2021, **11**(8): 2315.

[61] ZHU H J, WANG J S, MARKOWITZ J S, *et al*. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, **317**(2): 850-857.

[62] 张会杰, 熊玉卿. P-糖蛋白药物外排作用的研究进展 [J]. 中国临床药理学志, 2004, (4): 317-320.

[63] WEMPE M F, WRIGHT C, LITTLE J L, *et al*. Inhibiting efflux with novel non-ionic surfactants: rational design based on vitamin E TPGS [J]. *Int J Pharm*, 2009, **370**(1/2): 93-102.

[64] BAEK J S, CHO C W. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming P-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells [J]. *J Pharm Pharm*, 2012, **65**(1): 72-78.

[65] VASCONCELOS T, MARQUES S, SARMENTO B. The biopharmaceutical classification system of excipients [J]. *Ther Deliv*, 2017, **8**(2): 65-78.

[66] RUIZ-PICAZO A, LOZOYA-AGULLO I, GONZÁLEZ-ÁLVAREZ I, *et al*. Effect of excipients on oral absorption process according to the different gastrointestinal segments [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(8): 1005-1024.

[67] YU S W, XU X L, FENG J F, *et al*. Chitosan and chitosan coating nanoparticles for the treatment of brain disease [J]. *Int J Pharm*, 2019, **560**: 282-293.

[68] MO Z J, BAN J F, ZHANG Y, *et al*. Nanostructured lipid carriers-based thermosensitive eye drops for enhanced, sustained delivery of dexamethasone [J]. *Nanomedicine*, 2018, **13**(11): 1239-1253.

[69] MUNISWAMY V J, RAVAL N, GONDALIYA P, *et al*. 'Dendrimer-Cationized-Albumin' encrusted polymeric nanoparticle improves BBB penetration and anticancer activity of doxorubicin [J]. *Int J Pharm*, 2019, **555**: 77-99.