· 基础研究 ·

# 基于可降解两性离子聚碳酸酯纳米胶束的设计合成及其血液长循环研究

张　平[1],徐云燕[1],陈　莹[2],王　可[2],陈　维[2],张庆明[1*]

[1]东部战区总医院药剂科,江苏　南京　210002;[2]中国药科大学工学院,江苏　南京　210009

[摘　要]　**目的:**为了克服传统纳米药物稳定性差、血液循环时间短和免疫原性等问题,设计制备了拥有良好稳定性和非特异蛋白质抗性的两性离子纳米药物载体。**方法:**通过开环聚合和Michael加成后聚合修饰设计并合成一种可生物降解的羧酸甜菜碱型两性离子功能化聚碳酸酯共聚物PAC(TCB),采用溶剂交换法制备得到尺寸为160 nm的胶束。**结果:**细胞摄取和毒性实验结果表明,PAC(TCB)胶束具有肿瘤细胞摄取效率高、生物相容性好的优点;溶血和体内血液循环实验结果显示,PAC(TCB)胶束具有低免疫原性和长循环特性,且多次注射后不会产生抗体。**结论:**可生物降解的两性离子功能化聚碳酸酯作为纳米载体在体内药物递送领域具有巨大潜力。

[关键词]　两性离子聚碳酸酯;低免疫原性;抗蛋白吸附;长循环;药物递送

[中图分类号]　R967　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-4368(2024)03-329-07

**doi:**10.7655/NYDXBNSN230742

## Study on long blood-circulation of nano-micelles based on biodegradable zwitterionic polycarbonate

ZHANG Ping[1],XU Yunyan[1],CHEN Ying[2],WANG Ke[2],CHEN Wei[2],ZHANG Qingming[1*]

*[1]Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing 210002; [2]College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*

[**Abstract**]　**Objective:** To overcome the drawbacks of traditional nanomedicines with a poor stability, a short blood circulation, and a high immunogenicity, a novel zwitterionic nano-vector with sterling stability and non-specific protein resistance were designed and prepared. **Methods:** A biodegradable carboxybetaine(CB)-modified polycarbonate[PAC(TCB)] was designed and synthesized by ring-opening polymerization and Michael addition reaction, which can form the micelles of around 160 nm *via* a solvent displacement method. **Results:** Cellular uptake and cytotoxicity experiments demonstrated that PAC (TCB) micelles possessed the superior characteristics of an efficient cell internalization, and an excellent biocompatibility. The hemolysis assay and *in vivo* pharmacokinetic experiments confirmed that PAC(TCB) micelles led to a low immunogenicity, a prolonged blood circulation and a negligible antibody effect after repeated injections. **Conclusion:** The biodegradable zwitterionic-functionalized polycarbonate displays a colossal potential as the nano-vector in drug delivery.

[**Key words**]　zwitterionic polycarbonate; low immunogenicity; protein-adsorption resistance; long blood circulation; drug delivery

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(03): 329-335]

纳米载体递送化疗药物在肿瘤治疗领域具有独特优势:增强难溶性药物的溶解度和稳定性;提高药物在体内的靶向分布,增加药物生物利用度;减少药物不良反应。然而,纳米递送系统在肿瘤治疗过程中仍然存在不足之处:纳米颗粒在进入体内血液循环时易被单核吞噬系统清除;同时在进入体内后,纳米粒子表面会被血液中复杂的蛋白成分所吸附,导致"蛋白冠"的形成,使纳米粒子的稳定性

[基金项目]　国家自然科学基金(52173294)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhangqingming025@163.com

降低，易被网状内皮系统清除[1-6]，极大降低纳米颗粒在肿瘤组织和肿瘤部位的有效富集。

为了解决纳米粒子体内循环时间短的问题，其表面修饰亲水性配体的策略应运而生。聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）因其良好的水化能力和一定程度的生物惰性被认为是改善纳米药物药代动力学特性的“金标准”试剂，其在纳米体系中作为首选载体得到了研究者的普遍关注[7-9]。研究表明，PEG修饰的纳米颗粒不仅表现出优异的稳定性，还具有良好的蛋白抗性和较长的血液循环时间等性能。然而，PEG易受氧化损伤，在反复注射后容易产生抗PEG特异性抗体，使得PEG化纳米药物在体内被快速清除，因此严重限制了PEG化纳米药物的临床应用[10-12]。

两性离子因其超强的亲水性和抗污性能，被作为PEG的替代品而受到广泛关注[13-17]。与PEG相比，两性离子通过离子溶剂化作用实现了比PEG更强的水合作用，不仅减少了在血液循环中与血清或血小板等生物介质的非特异性吸附，抵抗细菌或哺乳动物细胞黏附，逃脱了机体的免疫反应，并且长期使用不会产生免疫抗性[18-22]。Wang等[23]开发了一种基于树枝状低聚赖氨酸的两性离子大分子，用于蛋白质的包裹与递送，两性离子表面化修饰大幅度改善了蛋白质药物的血液循环时间。Yin等[24]报道了一种低氧敏感的两性离子聚乙烯亚胺纳米系统用于光动力（photodynamic therapy，PDT）治疗及紫杉醇的递送，基于表面甜菜碱两性离子功能化修饰，有效延长纳米粒子的血液循环时间，进而增加其在肿瘤中的富集，高效抑制肿瘤生长和转移。此外，Zhao等[25]合成了基于可降解超支化聚碳酸酯的超小两性离子纳米胶束用于紫杉醇的递送，表面甜菜碱两性离子功能化修饰延长了纳米药物的血液循环时间，并增加在肿瘤部位的富集，显著提高了乳腺癌的治疗效果。

然而，超支化两性离子聚合物的合成过程比较复杂，且结构表征难度较大。本研究开发了一种简易便捷的实验方案，可直接通过开环聚合和Michael加成后聚合修饰，简化可降解两性离子聚碳酸酯的合成过程。通过自组装形成的两性离子纳米胶束可降低纳米药物的非特异蛋白吸附并延长体内循环时间。

## 1　材料和方法

### 1.1　材料

双（双三甲基硅基）胺锌（97%，Aldrich公司，美国），紫杉醇（paclitaxel，PTX，98%，上海安耐吉试剂公司）；甲氧基聚乙二醇（PEG，$M_n$=5 000，Fluka公司，美国）经甲苯共沸蒸馏除水后使用；己内酯（ε-caprolactone，ε-CL，98%，Fluka公司，美国）经氢化钙（$CaH_2$）干燥减压蒸馏后使用；异丙醇经常压蒸馏取中间段馏分。丙烯酸酯环碳酸酯单体（acryloyl cyclic carbonate，AC）、巯基化羧基甜菜碱（thiolatedcarboxybetaine，TCB）和巯基化寡聚乙二醇[oligo（ethylene glycol），OEG]根据前期研究文献合成[25-26]。

### 1.2　方法

#### 1.2.1　聚合物的合成

称取AC（0.50 g，2.5 mmol）和异丙醇（3.8 mg，0.063 mmol）置于Schlenk瓶，加入6 mL无水二氯甲烷（dichloromethane，DCM）充分溶解原料，然后滴加催化量双（双三甲基硅基）胺锌，密闭搅拌反应12 h后，滴加冰醋酸终止反应，反应液置于冰乙醚中沉淀、过滤并真空干燥后得到聚丙烯酸酯碳酸酯（polyacrylate carbonate，PAC），收率为85%。产物经高分辨核磁共振谱仪（ECX 400，Bruker公司，德国）测定核磁氢谱图（400 MHz，$CDCl_3$）。接着，将PAC（0.10g，0.012 5 mmol）溶于N，N-二甲基甲酰胺（N，N-dimethylformamide，DMF），TCB（0.23 g，1.0 mmol）溶于甲醇，向上述混合体系中加入催化量三乙胺，50 ℃反应过夜。反应结束后，将反应液置于甲醇中透析8 h后浓缩至3 mL，浓缩液置于冰乙醚中沉淀、离心分离并真空干燥后得到聚合物PAC（TCB）（收率为70%）。按照PAC的聚合方法，先后投入AC和ε-CL单体，通过开环聚合得到PAC-PCL嵌段聚合物（收率为83%）；同时以PEG为大分子引发剂，成功得到PEG-PCL嵌段聚合物（收率为85%）。按照PAC（TCB）Michael加成后聚合修饰方案，成功得到寡聚乙二醇修饰的聚合物PAC（OEG）和甜菜碱两性离子修饰的聚合物PAC（TCB）-PCL。所有聚合物化学结构经核磁共振氢谱验证。使用凝胶渗透色谱法（gel permeation chromatography，GPC）来测定聚合物的分子量与分子量分布。

#### 1.2.2　聚合物胶束的表征与稳定性测试

PAC（TCB）纳米胶束的制备采用溶剂置换法。将PAC（TCB）聚合物充分溶解在DMF/MeOH的混合试剂（体积比1∶1）中，超声条件下，将1 mL去离子水逐滴加入100 mL聚合物溶液中，然后经过去离子水透析10 h后得到PAC（TCB）胶束。PAC（OEG）、PAC（TCB）-PCL和PEG-PCL纳米胶束采用与PAC（TCB）相同的制备方法得到。所有纳米胶束利用动

态光散射(dynamic light scattering,DLS)仪(安东帕公司,奥地利)测量纳米颗粒大小。纳米胶束的蛋白稳定性实验通过向纳米胶束溶液中加入10%牛血清蛋白(bovine serum albumin,BSA),再利用DLS以观测24 h后的纳米胶束粒径变化。

1.2.3　细胞毒性测试、溶血实验

采用MTT法,以人宫颈癌细胞(HeLa)为模型,测试聚合物PAC(TCB)和PEG-PCL的细胞毒性。将HeLa细胞接种于96孔板(细胞密度为$1.0\times10^4$个/孔),置于37 ℃、5% $CO_2$的细胞培养箱中培养过夜,加入不同浓度的PAC(TCB)、PEG-PCL溶液,继续培养48 h后,每孔加入MTT试剂,继续培养4 h,最终利用酶标仪进行紫外吸光度检测。

红细胞破裂法评价两性离子PAC(TCB)胶束的溶血毒性。将新鲜小鼠血液离心并收集红细胞,经PBS洗涤5次后,用无菌的0.9%生理盐水将0.2 mL的红细胞稀释至4 mL(5%血细胞比容)。接着,将不同浓度的纳米胶束溶液加入到100 mL稀释好的红细胞溶液中,37 ℃ 4 h后,离心并收集上清液,用紫外分光光度计检测吸光度(λ=542 nm)。蒸馏水、0.9%的生理盐水孵育稀释的红细胞悬浮液分别作为阳性对照和阴性对照。溶血百分比计算公式如下:

溶血率(%)=$(D_{sample}-D_{Negative})/(D_{Positive}-D_{Negative})\times100\%$(其中$D_{sample}$为纳米胶束孵育后上清液的紫外吸光度值,$D_{Negative}$为0.9%生理盐水孵育后上清液的紫外吸光度值,$D_{Positive}$为蒸馏水孵育后上清液的紫外吸光度值)。

1.2.4　细胞摄取实验

HeLa细胞以$1.0\times10^5$个/孔的密度铺于24孔板中,置于含5% $CO_2$、恒温37 ℃细胞培养箱中培养过夜,每孔加入Cy5标记的纳米胶束溶液(4 mg/mL,50 mL),继续孵育1 h和6 h,通过荧光显微镜观察细胞对纳米粒子的内吞行为。同时,采用流式细胞仪定量分析细胞对不同纳米胶束的内吞能力。

1.2.5　体内长循环实验

采用体重220~400 g ICR雄鼠为模型,按照18 mg/kg的剂量尾静脉注射纳米胶束溶液,在不同时间点(0.2、0.5、1、2、4、8、26 h)通过眼眶取血收集血样。加入裂解液(1% Triton X-100)和有机试剂DMF,放入37 ℃摇床内过夜。离心并收集上清液,酶标仪检测荧光强度(扫描范围649~680 nm)。

1.3　统计学方法

数据分析使用GraphPad Prism软件进行,数据使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用Student-$t$检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　两性离子聚碳酸酯PAC(TCB)的合成

以AC为单体,异丙醇为引发剂,在双(双三甲基硅基)胺锌的催化下,发生开环聚合反应得到了分布较窄的PAC聚合物(聚合物分散指数为1.3);TCB分子通过Michael加成反应修饰到聚合物PAC的双键侧链上,得到聚合物PAC(TCB)(图1)。核磁氢谱结果显示(图2A),根据异丙醇端甲基(δ 1.1)和侧链上双键(δ 6.3)的峰面积积分比得到PAC分子量为8 000;PAC(TCB)聚合物侧链上的双键完全消失(图2B),表明TCB成功接枝到聚合物PAC上,通过计算得到聚合物PAC(TCB)的分子量为22 000。此外,PAC-PCL、PAC(TCB)-PCL和PEG-PCL聚合物同样通过开环聚合和Michael加成后聚合修饰成功合成,分子量分别为8 200、11 500和11 300,聚合物分散指数分别为1.34,1.40和1.21。

2.2　胶束的表征与稳定性

胶束溶液采用溶剂交换法制备得到。PAC(TCB)和PAC(OEG)胶束的水合粒径分别约为160 nm和250 nm(图3A),两性离子型纳米胶束粒径略小于PEG类,这是因为两性离子基团的水合能力比PEG更强。为了观察胶束与蛋白的相互作用力,分别向PAC(TCB)、PAC(OEG)、PEG-PCL和PAC(TCB)-

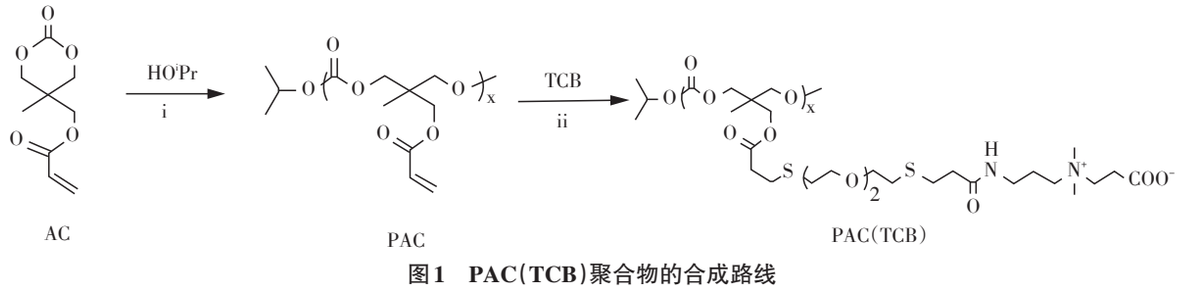



**图1　PAC(TCB)聚合物的合成路线**

**Figure 1　Synthetical route of PAC(TCB) polymer**

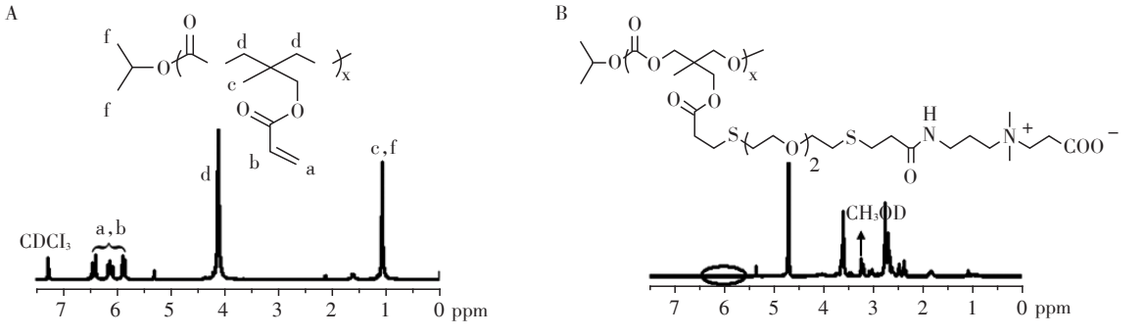


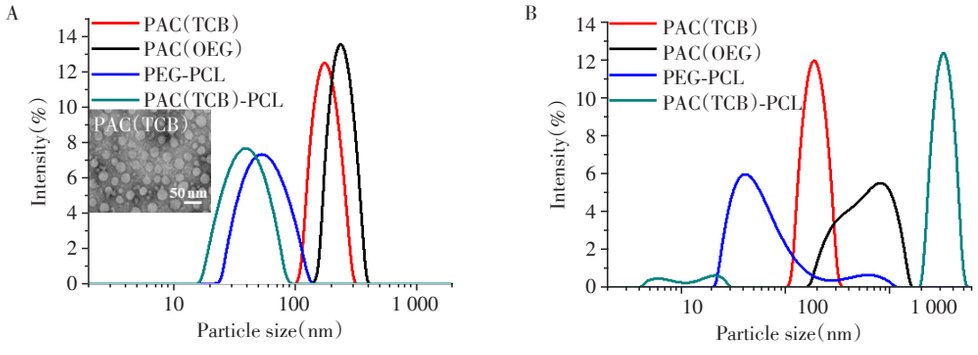

**图2　PAC聚合物(A)和PAC(TCB)聚合物(B)的核磁共振氢谱图**

**Figure 2　$^1$H-NMR spectra of PAC polymer(A) and PAC(TCB) polymer(B)**

PCL胶束溶液中加入10%的BSA水溶液，加入BSA溶液后的PAC(TCB)和PEG-PCL胶束大小均无明显变化，显示较好的胶体稳定性；然而其余两组胶束的粒径发生很大变化(图3B)。与PAC(TCB)-PCL胶束相比，PAC(TCB)与蛋白相互作用效果更弱，可能是由于多个疏水嵌段PCL增加了疏水组分与蛋白之间的非特异性相互作用。此外，与PAC(OEG)和PEG-PCL胶束溶液相比，PAC(TCB)粒径最为均一，说明其抗蛋白吸附能力最强，且TCB表面亲水能力强于OEG，纳米胶束表面形成紧密的水合层可有效阻碍蛋白的非特异吸附。基于蛋白稳定性的考虑，选用PAC(TCB)和PEG-PCL胶束作为研究对象，且通过DLS测定其表面电位分别为−4.6 mV和−1.2 mV。

### 2.3　细胞毒性、溶血实验分析

MTT法评价纳米胶束的细胞毒性，PAC(TCB)和PEG-PCL胶束作用HeLa细胞48 h后，HeLa细胞的存活率均在80%以上，说明PAC(TCB)与PEG-PCL胶束浓度低于500 mg/mL时，细胞毒性均较低，且两组差异均无统计学意义($P>0.05$，图4A)。为了研究PAC(TCB)纳米胶束的溶血率，将不同浓度的纳米胶束与红细胞共孵育4 h，两组差异有统计学意义($P<0.05$)，但两种胶束的溶血率均在5%以下(图4B)，表现出良好的生物相容性。




A: Size distribution of polymeric micelles [inset: TEM image of PAC(TCB) micelles]. B: Changes of size of polymeric micelles after incubated with 10% BSA.

**图3　DLS测定聚合物胶束粒径分布和聚合物胶束的粒径变化**

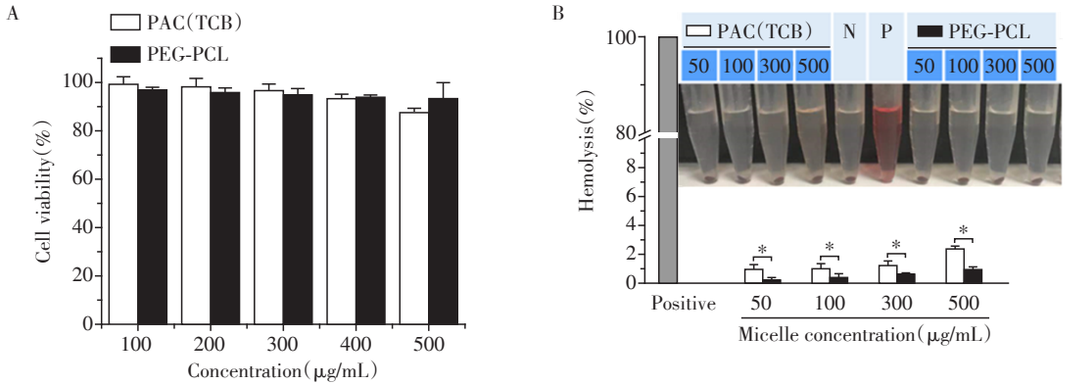
**Figure 3　Size distribution of polymeric micelles and size changes of polymeric micelles determined by DLS**

### 2.4　细胞摄取

荧光显微镜和流式细胞仪评价细胞对纳米胶束的摄取能力。PAC(TCB)处理后的细胞荧光强度较PEG-PCL组强(图5A)，表明肿瘤细胞HeLa对两性离子修饰的纳米胶束具有较强的内吞作用。流式细胞仪定量结果显示肿瘤细胞HeLa对PAC(TCB)胶束的摄取能力明显强于PEG-PCL(图5B)，这一趋势与荧光显微镜的观察结果一致。由于两性离子表面密集的正电荷与细胞膜表面的负电荷相互作用可显著促进肿瘤细胞的摄取能力，所以两性离子对肿瘤细胞的穿透力比PEG强。

### 2.5　药代动力学实验

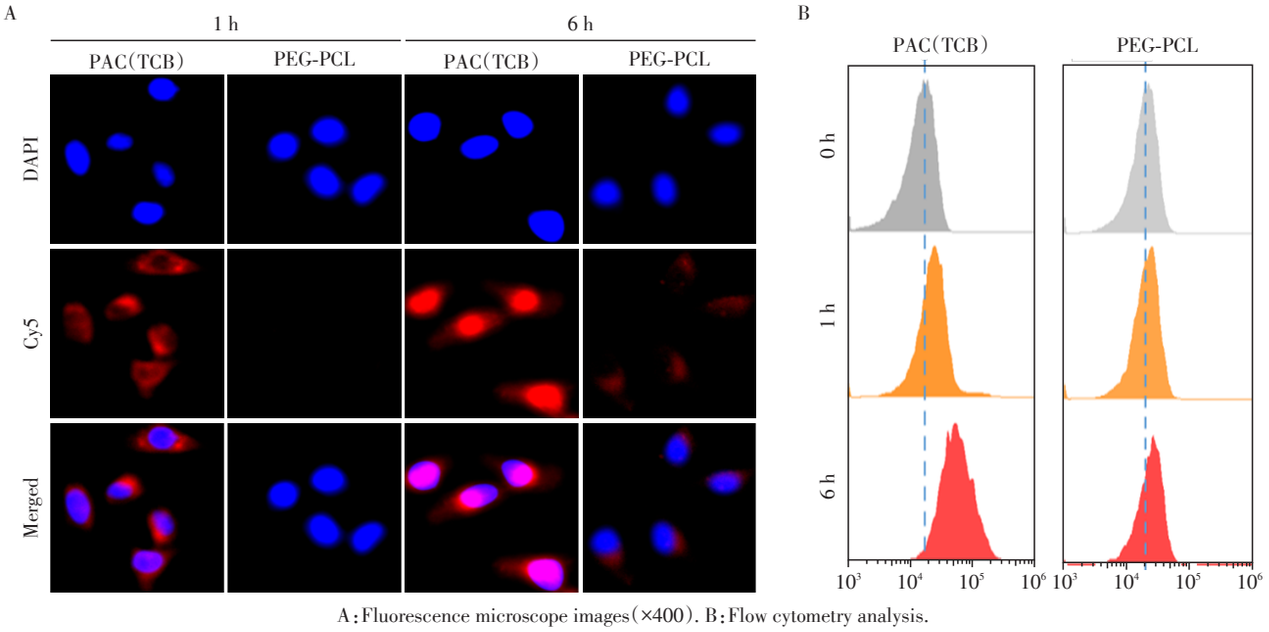
为了探索胶束的体内循环特性，研究了PAC(TCB)和PEG-PCL胶束在大鼠体内的药代动力学行为。




N:negative control;P:positive control;$^*P<0.05$($n$=3).

**图4　不同浓度的PAC(TCB)和PEG-PCL胶束在Hela细胞中的细胞毒性(A)和在小鼠血液中的溶血率(B)**

**Figure 4　Cytotoxicity in Hela cells(A)and hemolysis percent in mouse blood(B) treated with PAC(TCB)and PEG-PCL micelles at various concentrations**




A:Fluorescence microscope images(×400). B:Flow cytometry analysis.

**图5　Cy5标记的PAC(TCB)和PEG-PCL胶束在Hela细胞内的摄取**

**Figure 5　Cellular uptake of Cy5-labled PAC(TCB) and PEG-PCL micelles in Hela cells**

如图6所示,PAC(TCB)组、PEG-PCL组第1次尾静脉注射的代谢半衰期分别为12.97、9.18 h,这是由于PAC(TCB)较PEG-PCL有更强的抗蛋白吸附作用。PAC(TCB)组经过2、3次注射后胶束的血液循环时间依然较长(半衰期分别为8.58、6.51 h),而PEG-PCL组血液中胶束的含量明显下降(半衰期分别为4.03、2.09 h),这是由于PEG的抗蛋白吸附能力较弱,血液中蛋白诱导的非特异吸附作用降低了PEG化胶束的稳定性,导致PEG化胶束被快速清除。本研究表明PAC(TCB)胶束在多次应用后依旧保持优越的体内代谢稳定性,可作为PEG的替代品,弥补PEG在临床应用中的不足。

## 3　讨　论

传统的纳米药物存在稳定性差、血液循环时间短和免疫原性等问题,因此拥有良好稳定性的纳米载体在药物递送过程中具有重要意义,本研究通过开环聚合反应和Michael加成后聚合修饰,合成得到可生物降解的羧酸甜菜碱型两性离子聚碳酸酯共聚物PAC(TCB),采用溶剂交换法制备得到稳定性良好的160 nm胶束。

纳米胶束的稳定性是血液长循环的关键因素。研究报道,稀释后结构稳定的纳米胶束较粒径变化大的胶束血液循环时间更长[25]。本研究设计

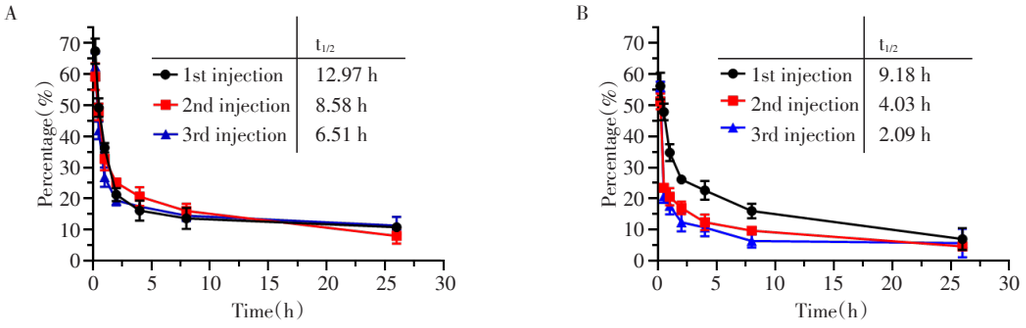



**图6　PAC(TCB)胶束(A)和PEG-PCL胶束(B)的血液循环曲线**

**Figure 6　Blood circulation profiles of PAC(TCB)(A) and PEG-PCL(B) micelles**

的胶束在加入BSA溶液稀释后,粒径无明显变化,证实了PAC(TCB)胶束的结构稳定性。

除了稳定的结构,强亲水性和抗污性能也是血液长循环的关键因素。PEG修饰的纳米药物由于良好的水化能力和生物惰性,表现出血液长循环能力[7-9],然而其反复注射后易产生抗体效应及易形成"蛋白冠"被清除等,严重限制了PEG化纳米药物的临床应用[10-12]。既往研究表明两性离子不仅能够延长循环时间,而且长期使用不会产生免疫抗性[18-22]。体内药代动力学试验证实本研究设计的PAC(TCB)纳米载体经多次注射后仍有着显著的低免疫原性,延长了血液循环时间。

纳米药物能否被肿瘤细胞高效摄取,是肿瘤治疗的重点之一。细胞内吞和毒性实验结果表明,肿瘤细胞摄取PAC(TCB)胶束的效率高,其生物相容性好;高浓度的PAC(TCB)纳米胶束的溶血率依然低于5%,细胞存活率高于83%,具有良好的生物相容性,可作为体内药物递送的优良载体。综上,本研究结果表明PAC(TCB)纳米载体具有高稳定性和体内长循环性,且多次注射后不会产生抗体效应,在药物递送方面具有巨大的潜力。

**[参考文献]**

[1] BERTRAND N, WU J, XU X Y, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 66: 2-25

[2] FAROKHZADOC, LANGER R. Impact of nanotechnology on drug delivery[J]. ACS Nano, 2009, 3(1): 16-20

[3] 刘　婧,胡豆豆,周　泉,等. 抗肿瘤纳米药物的设计与挑战[J]. 中国科学(化学),2019,49(9):1192-1202

[4] 邓　超,孟凤华,程　茹,等. 多功能生物可降解聚合物纳米药物载体:设计合成及在肿瘤靶向治疗上的应用[J]. 科学通报,2015,60(15):1339-1351

[5] 杨逸博,李　健. 纳米药物递送系统应用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 广东药科大学学报,2023(4):135-142

[6] 沈　俊,陈　莹,王　鑫,等. 基于纳米材料的临床检验与诊断技术研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(3):450-459

[7] BARENHOLZ Y. Doxil®-the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. J Control Release, 2012, 160(2): 117-134

[8] HWANG D, RAMSEY J D, KABANOV A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: from nanoformulation to clinical approval[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 156: 80-118

[9] CAI Y F, QI J P, LU Y, et al. The *in vivo* fate of polymeric micelles[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 188: 114463

[10] LI B W, YUAN Z F, HUNG H C, et al. Revealing the immunogenic risk of polymers[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2018, 57(42): 13873-13876

[11] KOZMA G T, SHIMIZU T, ISHID A T, et al. Anti-PEG antibodies: properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 154: 163-175

[12] SHI D, BEASOCK D, FESSLER A, et al. To PEGylate or not to PEGylate: immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 180: 114079

[13] MI L, JIANG S. Integrated antimicrobial and nonfouling zwitterionic polymers[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(7): 1746-1754

[14] KHUTORYANSKIY V V. Beyond PEGylation: alternative surface-modification of nanoparticles with mucus-inert biomaterials[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 124: 140-149

[15] CHEN S F, ZHENG J, LI L Y, et al. Strong resistance of phosphorylcholine self-assembled monolayers to protein

adsorption: insights into nonfouling properties of zwitterionic materials [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127 (41): 14473-14478

[16] ASHA A B, CHEN Y J, NARAIN R. Bioinspired dopamine and zwitterionic polymers for non-fouling surface engineering [J]. Chem Soc Rev, 2021, 50 (20): 11668-11683

[17] LI D X, WEI Q L, WU C X, et al. Superhydrophilicity and strong salt-affinity: zwitterionic polymer grafted surfaces with significant potentials particularly in biological systems[J]. Adv Colloid Interface Sci, 2020, 278: 102141

[18] QIAN H L, WANG K, LV M T, et al. Recent advances on next generation of polyzwitterion-based nano-vectors for targeted drug delivery[J]. J Control Release, 2022, 343: 492-505

[19] JIANG S Y, CAO Z Q. Ultralow-fouling, functionalizable, andhydrolyzable zwitterionic materials and their derivatives for biological applications[J]. Adv Mater, 2010, 22 (9): 920-932

[20] JIN Q, CHEN Y J, WANG Y, et al. Zwitterionic drug nanocarriers: a biomimetic strategy for drug delivery[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 124: 80-86

[21] SHAO Q, JIANG S Y. Molecular understanding and design of zwitterionic materials[J]. AdvMater, 2015, 27(1): 15-26

[22] OSTUNI E, CHAPMAN R G, HOLMLIN R E, et al. A survey of structure-property relationships of surfaces that resist the adsorption of protein [J]. Langmuir, 2001, 17 (18): 5605-5620

[23] WANG L L, SHI C Y, WANG X, et al. Zwitterionic Janus-Dendrimer with distinct functional disparity for enhanced protein delivery[J]. Biomaterials, 2019, 215: 119233

[24] YIN T J, CHU X X, CHENG J J, et al. Hypoxia-sensitive zwitterionic vehicle for tumor-specific drug delivery through antifouling-based stable biotransport alongside PDT-sensitized controlled release [J]. Biomacromolecules, 2021, 22(5): 2233-2247

[25] ZHAO C S, WEN S C, PAN J F, et al. Robust construction of supersmall zwitterionic micelles based on hyperbranched polycarbonates mediates high tumor accumulation[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(2): 2725-2736

[26] CHEN W, YANG H, WANG R, et al. Versatile synthesis of functional biodegradable polymers by combining ring-opening polymerization and postpolymerization modification via Michael-type addition reaction [J]. Macromolecules, 2010, 43(1): 201-207

[收稿日期] 2023-08-08
(本文编辑:陈汐敏)

欢迎关注我刊微博、微信公众号!