

聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球 载药性能的研究

湛亮¹, 徐菊美², 岑莲^{1*}, 于凤宾²

(1. 华东理工大学, 上海 200237; 2. 湖州市 98 医院, 浙江 湖州 313000)

摘要:利用三相微流控技术制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 微球, 并探索微球对水溶性药物的载药量和包封率的影响。结果表明, 三相微流控技术制备的 PLGA 微球大小均一, 平均粒径约为 49 μm 。随着内水相模型药物浓度的增加, 在保持微球形貌和尺寸均一的前提下, 载药量能增加到 10.91%, 而药物的包封率仍然维持在 96% 以上。在 PLGA 油相中加入油性药物, 不影响 PLGA 微球对水溶性药物的载药量和包封率, 说明 PLGA 微球具有优异的载药性能。

关键词: PLGA 微球; 微流控法; 载药量; 包封率

中图分类号: R981

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2020)01-0120-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.01.026

Investigation on drug loading performance of PLGA microspheres

SHEN Liang¹, XU Ju-mei², CEN Lian^{1*}, YU Feng-bin²

(1. East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;

2. Huzhou 98 Hospital, Huzhou 313000, China)

Abstract: Three-phase microfluidic technology is used to prepare poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microspheres. The factors that influence the microspheres' loading capacity to water-soluble drugs and encapsulation efficiency are explored. It is shown that the microspheres prepared by three-phase microfluidic technology are uniform in size with an average diameter of 49 μm . With the increase in the concentration of the internal aqueous phase model drug, the drug loading capacity can be increased to 10.91% while maintaining the shape and size uniformity of microspheres. Moreover, the encapsulation efficiency to the drug still maintains above 96%. The addition of oil-soluble drugs to PLGA oil phase does not affect the drug loading capacity and encapsulation efficiency of PLGA microspheres to the water-soluble drug. It demonstrates that PLGA microspheres have excellent drug loading properties.

Key words: PLGA microspheres; microfluidics; drug loading amount; encapsulation efficiency

载药微球是一种由 1 个或多个可混溶的聚合物连续相组成的均相结构, 药物溶解或分散在成球材料中形成微小球形或者类球形微粒, 其粒径范围一般在 1~250 μm , 可以通过口服、注射等使用。与普通剂型相比, 载药微球可以提高药物的稳定性及利用率, 达到缓释和靶向治疗等优点, 从而提高药物的疗效, 降低药物的不良反应和延缓给药的周期, 提高药物的顺应性, 避免多次给药给病人带来的痛苦^[1-4]。

载体材料的选择对微球的临床应用至关重要。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 是由 2 种单体-乳酸和羟基乙酸聚合而成的一种可降解高分子化合物, 具有良好的生物相容性和生物可降解性, 并且通过了 FDA 认证, 可作为药物载体应用于人体^[5-8]。

微球的药物负载能力是决定其应用价值的一个重要性能参考指标。药物的负载情况则与微球的制备方法紧密相关。PLGA 微球的主要制备方法有: 乳化/溶剂挥发法^[9]、喷雾干燥法^[10]、超临界 CO₂ 法^[11] 以及微流控法^[12-15] 等。不同的制备方法所得到的 PLGA 微球除了形貌和尺寸上的差异, 主要的表现在对药物的负载性能上的差异。笔者利用微流控技术制备 PLGA 微球, 重点探索 PLGA 微球的载药性能, 从而为其今后的应用提供更多的参考信息。

1 原料与方法

1.1 仪器与试剂

PLGA (100 g PDLG 5010), Corbion Purac 公司

收稿日期: 2019-03-12; 修回日期: 2019-11-04

基金项目: 公益性应用研究项目 (2017GY38)

作者简介: 湛亮 (1990-), 男, 硕士, 研究方向为生物医用材料, 1042924729@qq.com; 岑莲 (1978-), 女, 博士, 教授, 研究方向为生物材料化学工程, 通讯联系人, liancen@ecust.edu.cn。

生产;聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA),美国 Sigma 公司生产;二氯甲烷,分析纯,国药集团生产;亚甲基蓝(MB),麦克林生物化学有限公司生产;尼罗红(NR),美国 Sigma 公司生产。Harvard Apparatus Pump11 Elite 型微量注射泵;P-97 型拉管仪,Sutter 公司生产;Nova Nano SEM 450 型场发射扫描电镜,日本 FEI 公司生产;紫外分光光度计(UV2550),SHIMADZU 型,日本生产。

1.2 PLGA 载药微球的制备

采用玻璃毛细管制备微流控装置微通道。首先,用 P-97 型拉管仪将圆形玻璃毛细管拉制成 3 段,两端短中间长,拉制结束后,将中间长的玻璃毛细管沿中间位置截成两段,得到的毛细管均有一端直径为 10 μm 的锥形口,然后用砂纸将其中一个短的玻璃毛细管的锥形口磨成装置内相管口直径(D_0)为 100 μm 左右,另一个相对较长的玻璃毛细管磨成前一个管径大小的 3 倍。将玻璃方形管裁成 2~3 cm,用胶水固定到载玻片上;将磨好吹净的毛细管分别从已固定好的方形管左右两端插入,两管管口距离约为较小的管口直径的距离(100 μm),各管水平中心线对齐后用胶水固定晾干,然后分别固定 3 个点胶针头,即得三相微流控装置。

利用去离子水作为三相微流控的内水相(Q_i),质量分数 0.6% PLGA 的二氯甲烷溶液作为中间油相(Q_m),质量分数 2% 的 PVA 水溶液作为外水相(Q_o),分别用注射器吸取后,固定于 3 台微量注射泵上,并利用 PE 管分别连接。设置微量注射泵流速分别为 1、2 mL/h 和 6 mL/h,即 Q_i 、 Q_m 和 Q_o ,即可在通道内形成 W/O/W 型 PLGA 液滴,然后将配制好的 0.5% PVA 水溶液作为收集液收集制备的液滴。收集完毕后,以 250 r/min 磁力搅拌挥发溶剂。然后通过反复离心(5 000 r/min)和蒸馏水清洗(5 次),除去残留 PVA 后,冷冻干燥即得 PLGA 微球。

重复上述制备过程,将内水相去离子水换成 4 组不同浓度的亚甲基蓝水溶液,即以亚甲基蓝作为模型药物。得到 4 组亚甲基蓝与 PLGA 质量比为 0.5:79、2.5:79、5:79、10:79 的载药微球。同理,在保持上述相同亚甲基蓝与 PLGA 质量比的前提下,中间相混入一定含量的尼罗红,即以尼罗红作为油性药物,得到 PLGA 和尼罗红的二氯甲烷溶液作为中间油相,再重复微球的制备过程,得到 4 组载药微球并与上述 4 组进行对比。

1.3 分析与测试方法

1.3.1 微球形貌观察和粒径分析

利用三目体视显微镜(XTL-T2 型,上海严峰精密仪器有限公司生产)观察微流控方法制备形成的 PLGA 微液滴,并分析其尺寸分布。

将适量干燥所得 PLGA 微球样品置于扫描电镜托的导电胶上,喷金处理后,在合适的电子强度下拍摄扫描其电子显微镜(scanning electron microscope, SEM, Tokyo, Japan)图,观察微球表面形貌和尺寸规整度。

根据所得光学显微镜图像和 SEM 图,分别选取 100 个 PLGA 微乳液样品和 400 个 PLGA 微球样品,利用 Nano Measurer 软件进行粒径分析,再用 Origin 软件绘制出粒径分布图。计算微球的平均粒径(D_0)、标准差(σ)和微球的离散系数(CV)。

1.3.2 载药 PLGA 微球的载药量和包封率的测量

配制亚甲基蓝的水溶液,以质量浓度梯度为 0.5、1.0、2.0、4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为标准溶液,通过紫外分光光度计(UV2550, SHIMADZU, Japan)测量其吸光度,建立其标准曲线的线性回归方程,其中亚甲基蓝的最大吸收波长在 664 nm。

利用紫外分光光度计(UV2550, SHIMADZU, Japan)检测载药微球中模型药物亚甲基蓝的含量,具体方法:称取一定量干燥后的载药微球样品溶于 1 mL 的二氯甲烷中,静置 30 min,然后加入 5 mL 甲醇萃取亚甲基蓝,30 min 后离心(8 000 r/min, 10 min),提取上清液,在室温下干燥,再用去离子水溶解,然后在 664 nm 的波长下测量亚甲基蓝的吸光度,通过亚甲基蓝的标准曲线的线性回归方程得到其浓度,所有实验重复 3 次,结果以平均值 \pm 标准差表示。其中亚甲基蓝的包封率(EE)和载药量(DL)的计算式分别为:

$$EE(\%) = (M_R/M_T) \times 100\%$$

$$DL(\%) = (M_R/M_P) \times 100\%$$

其中: M_R 为载药微球中模型药物亚甲基蓝实际测量的质量; M_T 为载药微球中模型药物亚甲基蓝的理论质量; M_P 为载药微球总质量。

2 结果与讨论

2.1 PLGA 微液滴光学显微镜图及粒径分析

三相微流控制备的 PLGA 微乳液光学显微镜图如图 1(a)所示。由图 1(a)可以看出,W/O/W 乳液均为球形的乳液滴,且乳液滴的状态十分稳定。利用 Nano Measurer 软件统计出的 PLGA 微乳液液滴

的尺寸分布情况如图 1(b) 所示。由图 1(b) 可以得出,微乳液液滴的平均尺寸为 267.23 μm ,且尺寸分布很窄,液滴的 CV 为 1.56%,远远小于 5%,说明 PLGA 微乳液(W/O/W)液滴呈单分散分布。

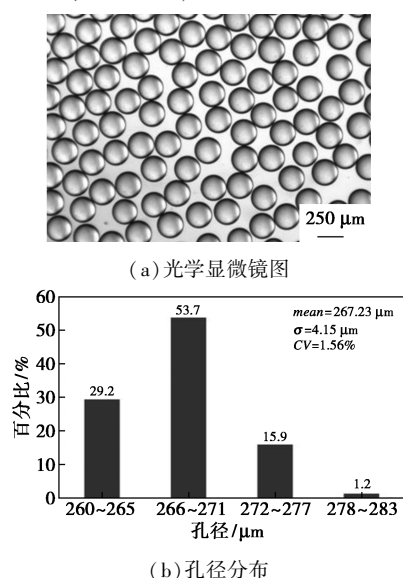


图 1 PLGA 微乳液液滴光学显微镜图及粒径分布

2.2 PLGA 微球的微观形貌和粒径分布

PLGA 微球的 SEM 图如图 2(a) 所示。从图 2(a) 中可以看出,干燥后的 PLGA 微球大小均一,颗粒间没有粘连,具有优良的分散性且球形圆整度极好。对图 2(a) 选取 400 个微球进行粒径分析,可得到 PLGA 微球的粒径分布如图 2(b) 所示。通过统计分析,可得出微球平均粒径为 49.04 μm ,其中粒径主要分布在 46~51 μm 之间,约占 95.2%,计算得到的离散系数 CV 为 3.83%,说明三相微流控装置制备的 PLGA 微球的粒径的离散程度很小。

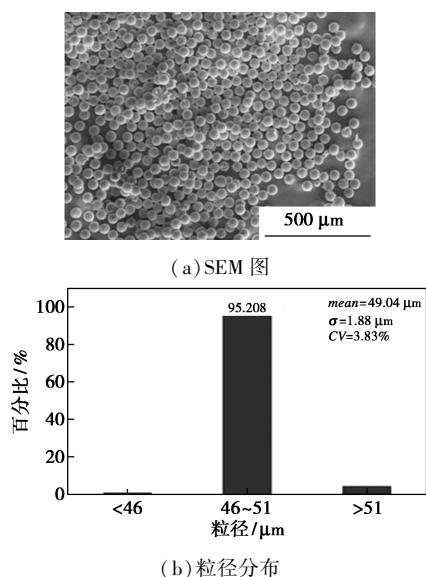


图 2 PLGA 微球的 SEM 图及粒径分布

2.3 负载亚甲基蓝的 PLGA 微球的药物装载率及包封率的测量

通过改变水溶性药物在内水相的浓度考察用微流控方法制备的 PLGA 微球的载药量以及药物负载效率。设置亚甲基蓝与 PLGA 的质量比为 0.5:79、2.5:79、5:79、10:79,以同样操作得到不同 PLGA 载药微球,结果发现,在上述实验操作范围获取的 PLGA 微球能维持过程中原有的稳定性,且微球的稳定性和形貌不变。因此,进一步对于干燥后的微球进行包封率和载药量的测量,结果如表 1 所示,由表 1 中可以看出,4 组中负载亚甲基蓝的 PLGA 微球的包封率依次是 96.88%、96.22%、96.38% 和 97.08%,相应的载药量分别为 0.60%、2.95%、5.73% 和 10.91%。因此,可以通过内水相水溶性药物的浓度变化,改变 PLGA 微球的药物负载量,并且随着载药量 DL 的增加,包封率 EE 并没有多大的变化,都维持在 96% 以上。这与利用三相微流控制备 PLGA 微球有关,在 W/O/W 体系中,内水相的亚甲基蓝水溶液完全地被包裹在内部,形成的微乳液滴在收集液中保持稳定,并且相互不融合,单分散性好,随着搅拌二氯甲烷不断挥发,在收集液 PVA 的作用下,PLGA 固化成球,亚甲基蓝完全地被包裹在 PLGA 微球内部,因此拥有很高的包封率。微球载药量在 10% 左右,已经是较高的一个比例,进一步增加载药量,可能会影响微球本身的稳定性,并会导致相对较高的初期释放量,而最佳的载药量则要根据实际应用中对于药物需要的浓度来量身制作。此外,从实验结果的误差也可以看出,微流控制备微球的方法可重复性很强,因此可以保证微球药物负载的性能也精确可控。

表 1 负载不同亚甲基蓝(MB)含量的 PLGA 微球包封率和载药量

序号	m(MB): m(PLGA)	EE/ %	标准偏差/ %	DL/ %	标准偏差/ %
1	0.5:79	96.88	0.75	0.60	0.13
2	2.5:79	96.22	0.87	2.95	0.82
3	5:79	96.38	1.22	5.73	1.19
4	10:79	97.08	0.86	10.91	0.88

2.4 负载亚甲基蓝和尼罗红的 PLGA 微球的药物装载率及包封率的测量

通过在 PLGA 油相中混入一种油性药物尼罗红来考察同样方法制备的微球对水溶性药物的负载能力的变化情况,目的在于考察 PLGA 载体层的连

续性对水溶性药物的影响,以及在此基础上考察不同溶解性能的药物在微球内的多种负载可能性。实验中同样设置亚甲基蓝与 PLGA 的质量比为 0.5:79、2.5:79、5:79、10:79,以同样操作方法得到不同 PLGA 载药微球。结果发现在尼罗红质量为 0.06 mg 的情况下,负载上述量的水溶性药物过程中的稳定性不变,且微球的稳定性和形貌也维持不变。因此,进一步对干燥后的微球进行了包封率和载药量的测量,结果如表 2 所示。由表 2 中可以看出,在中间相加入油性药物后并没有对内水相水溶性药物的包封率和载药量产生明显影响,4 组 PLGA 微球对亚甲基蓝的包封率依次是 97.04%、96.68%、96.93%和 96.39%,相应的载药量分别为 0.61%、2.96%、6.14%和 10.83%。同样,微球对亚甲基蓝的包封率 *EE* 依然都维持在 96%以上,微球的制备过程稳定且数据可重复性强。

表 2 油性药物尼罗红对 PLGA 微球的包封率和载药量影响

序号	$m(\text{MB}):m(\text{PLGA})$	<i>EE</i> / %	标准偏差/ %	<i>DL</i> / %	标准偏差/ %
1	0.5:79	97.04	0.53	0.61	0.11
2	2.5:79	96.68	1.97	2.96	0.58
3	5:79	96.93	0.36	6.14	0.33
4	10:79	96.39	0.77	10.83	0.75

对表 1 和表 2 中的数据进行统计学分析,结果如表 3 所示。在实验所设置的 4 个亚甲基蓝质量浓度下,计算在尼罗红存在下微球对亚甲基蓝的包封率和之前的包封率进行统计学误差分析,发现 *p* 值分别为 0.82、0.78、0.57、0.45,均为大于 0.05。同样,计算在尼罗红存在下微球对亚甲基蓝的载药量和之前的载药量进行统计学误差分析,发现 *p* 值分别为 0.96、0.99、0.67、0.92,均为大于 0.05。因此,均无显著性差异,确认了在 PLGA 油相中加入油性药物并不会影响 PLGA 包裹水溶性药物的包封率

表 3 尼罗红对 PLGA 微球的包封率和载药量影响的统计学分析

序号	1	2	3	4
$m(\text{MB}):m(\text{PLGA})$	0.5:79	2.5:79	5:79	10:79
$p(\text{EE})^{\text{①}}$	0.82	0.78	0.57	0.45
$p(\text{DL})^{\text{②}}$	0.96	0.99	0.67	0.92

注:① $p(\text{EE})$ 为表 1 和表 2 每组包封率之间的差异;② $p(\text{DL})$ 为表 1 和表 2 每组载药量之间的差异。 $p < 0.05$ 代表显著性差异。

及装载率,这为以后 PLGA 微球进行更多的功能化以及负载不同溶解性能的药物提供了基本的实验基础。

3 结论

PLGA 微球因其良好的生物相容性和可降解性,常被用作药物缓释载体。利用三相微流控技术制备的 PLGA 微球尺寸大小均一、单分散性好,在负载水溶性模型药物亚甲基蓝时可以通过改变药物浓度,即可获得具有不同载药量的微球,且在操作条件范围内均具有 96%以上的药物包封率,极大地增加了药物利用率和适用范围。在中间相加入油性药物以后,PLGA 微球对水溶性药物的包封率和药物装载率几乎没有差别,这些都说明了 PLGA 微球具有优异的载药性能,这为以后 PLGA 微球进行更多的功能化以及负载不同溶解性能的药物提供了基本的实验基础。

参考文献

- [1] Asghar L F, Chandran S. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: Current perspectives [J]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2006, 9(3): 327-338.
- [2] Baklanov D V, Moodie K M, Mccarthy F E, *et al.* Comparison of transendocardial and retrograde coronary venous intramyocardial catheter delivery systems in healthy and infarcted pigs [J]. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, 2010, 68(3): 416-423.
- [3] Anderson J Gomes, Adriana S Faustino, Antonio Eduardo H Machado, *et al.* Characterization of PLGA microparticles as a drug carrier for 3-ethoxycarbonyl-2H-benzofuro[3,2-f]-1-benzopyran-2-one. ultrastructural study of cellular uptake and intracellular distribution [J]. *Drug Delivery*, 2006, 13(6): 447-454.
- [4] Gomes A J, Faustino A S, Lunardi C N, *et al.* Evaluation of nanoparticles loaded with benzopsoralen in rat peritoneal exudate cells [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 332(1-2): 153-160.
- [5] Bala I. PLGA Nanoparticles in drug delivery: The state of the art [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2004, 21(5): 387-422.
- [6] Ford Versypt A N, Pack D W, Braatz R D. Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres — A review [J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 165(1): 29-37.
- [7] Kim H G, Kim K M, Kim Y H, *et al.* Preparation of monodisperse ENX-loaded PLGA microspheres using a microfluidic flow-focusing device [J]. *Journal of Biobased Materials & Bioenergy*, 2013, 7(1): 108-114.
- [8] Gomes A J, Lunardi C N, Laurelúcia O Lunardi, *et al.* Identification of psoralen loaded PLGA microspheres in rat skin by light microscopy [J]. *Micron*, 2008, 39(1): 40-44.

(下转第 128 页)

GO/Er₂O₃ 复合涂层,研究了氧化石墨烯质量浓度和烧结气氛对涂层结构的影响。结果表明:

(1)当氧化石墨烯质量浓度达到 5 mg/mL 时,氧化石墨烯能完整地覆盖在 Er₂O₃ 涂层表面,达到提高阻氚因子的作用。

(2)在 N₂ 和真空环境下烧结制备的 GO/Er₂O₃ 复合涂层中氧化石墨烯的结构差异性不明显。

(3)压痕实验中,GO/Er₂O₃ 复合涂层压痕处在部分开裂和脱落现象,与纯 Er₂O₃ 涂层相比具有较弱的膜基结合力。

参考文献

- [1] Huang Q. Development status of CLAM steel for fusion application [J]. *Journal of Nuclear Materials*, 2014, 455(1-3): 649-654.
- [2] Huang Q. Status and improvement of CLAM for nuclear application [J]. *Nuclear Fusion*, 2017, 57(8): 086042.
- [3] Wu Y, Chen Z, Hu L, *et al.* Identification of safety gaps for fusion demonstration reactors [J]. *Nature Energy*, 2016, 1(12): 16154.
- [4] Wu Y. Conceptual design of the China fusion power plant FDS-II [J]. *Fusion Engineering and Design*, 2008, 83(10-12): 1683-1689.
- [5] 宋勇. 聚变堆液态金属锂铅包层模块氦分析研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2006.
- [6] 王佩璇. 材料中的氦及氚渗透 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2002.
- [7] Tanabe T. Tritium issues to be solved for establishment of a fusion reactor [J]. *Fusion Engineering and Design*, 2012, 87(5-6): 722-727.
- [8] Levchuk D, Levchuk S, Maier H, *et al.* Erbium oxide as a new promising tritium permeation barrier [J]. *Journal of Nuclear Materials*, 2007, 367-370: 1033-1037.
- [9] Yao Z, Suzuki A, Levchuk D, *et al.* Hydrogen permeation through steel coated with erbium oxide by sol-gel method [J]. *Journal of Nuclear Materials*, 2009, 386-388: 700-702.
- [10] Xiang X, Wang X, Zhang G, *et al.* Preparation technique and alloying effect of aluminide coatings as tritium permeation barriers: A review [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2015, 40(9): 3697-3707.
- [11] Li Q, Wang J, Xiang Q, *et al.* Novel nano-crystalline Er₂O₃ hydrogen isotopes permeation barriers [J]. *Journal of the European Ceramic Society*, 2017, 37(1): 249-254.
- [12] Yang J, Chen H, Zhang J, *et al.* Preparation of Er₂O₃ coating on a low activation martensitic steel substrate via the route of sol-gel [J]. *Surface and Coatings Technology*, 2011, 205(23-24): 5497-5501.
- [13] Novoselov K S, Geim A K, Morozov S V, *et al.* Electric field effect in atomically thin carbon films [J]. *Science*, 2004, 306(5696): 666-669.
- [14] 何冰. 石墨烯的制备、表征及其性能的研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2014.
- [15] Lee C, Wei X, Kysar J W, *et al.* Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene [J]. *Science*, 2008, 321(5887): 385-388.
- [16] Novoselov K S, Geim A K, Morozov S V, *et al.* Two-dimensional gas of massless Dirac fermions in graphene [J]. *Nature*, 2005, 438(7065): 197.
- [17] Geim A K, Novoselov K S. The rise of graphene [M]. *Nanoscience and Technology: A Collection of Reviews from Nature Journals*, 2010: 11-19.
- [18] Novoselov K S, Geim A K, Morozov S V, *et al.* Electric field effect in atomically thin carbon films [J]. *Science*, 2004, 306(5696): 666-669.
- [19] Bunch J S, Verbridge S S, Alden J S, *et al.* Impermeable atomic membranes from graphene sheets [J]. *Nano Letters*, 2008, 8(8): 2458-2462.
- [20] Leenaerts O, Partoens B, Peeters F M. Graphene: A perfect nanoballoon [J]. *Applied Physics Letters*, 2008, 93(19): 193107.
- [21] Nair R R, Wu H A, Jayaram P N, *et al.* Unimpeded permeation of water through helium-leak-tight graphene-based membranes [J]. *Science*, 2012, 335(6067): 442-444.
- [22] Kim H W, Yoon H W, Yoon S M, *et al.* Selective gas transport through few-layered graphene and graphene oxide membranes [J]. *Science*, 2013, 342(6154): 91-95. ■
- [9] Tewes F, Munnier E, Antoon B, *et al.* Comparative study of doxorubicin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by single and double emulsion methods [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 66(3): 488-492.
- [10] Han F Y, Thurecht K J, Whittaker A K, *et al.* Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7: 185-195.
- [11] Reverchon E, De M I, Caputo G, *et al.* Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation [J]. *Journal of Supercritical Fluids*, 2003, 26(1): 1-7.
- [12] Christopher G F, Anna S L. Microfluidic methods for generating continuous droplet streams [J]. *Journal of Physics D Applied Physics*, 2007, 40(19): R319-R336(18).
- [13] Anna S L, Bontoux N, Stone H A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels [J]. *Applied Physics Letters*, 2003, 82(3): 364-366.
- [14] Liu Z, Liu L, Ju X J, *et al.* K⁺-recognition capsules with squirting release mechanisms [J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(45): 12283.
- [15] Wang W, Zhang M J, Xie R, *et al.* Cover picture: Hole shell microparticles from controllably evolved double emulsions [J]. *Angewandte Chemie*, 2013, 52(31): 7889-7889. ■

(上接第 123 页)