

β -环糊精修饰 Fe_3O_4 纳米粒 用于药物递送系统的研究

高金龙^{1,2}, 龚敬捧^{1,2}, 刘永明^{2,3}, 李宛萍^{1,2}, 王奎涛^{1,2*}

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018;

2. 河北省药用分子化学重点实验室, 河北 石家庄 050018;

3. 石药集团, 河北 石家庄 050035)

摘要:利用层层组装法合成了羧甲基- β -环糊精修饰的 Fe_3O_4 纳米粒,以疏水型药物左旋咪唑(LMS)为模型药物,制备了载药纳米粒并对其细胞毒性和体外释药特性进行考察。利用 IR、XRD、TEM、Zeta 电位与激光粒度仪等材料进行结构形貌表征,利用 UV 法测定载药纳米粒的载药量和包封率并进行体外释放药物左旋咪唑性能研究,采用 MTT 法评价材料的细胞毒性。结果表明,羧甲基- β -环糊精成功地接枝到四氧化三铁纳米粒上,粒径大小为 22.4 nm 左右,呈球状或椭圆状,磁性良好。当载体与药摩尔比为 1:1 时,对左旋咪唑的载药量和包封率分别为(14.32±0.24)%和(42.38±0.35)%,复合材料对 MCF-7 细胞无毒,载药纳米粒在缓冲溶液中具有较好的缓释效果。

关键词:环糊精;左旋咪唑(LMS);药物递送;细胞毒性;缓释

中图分类号:R944

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2020)02-0157-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.02.033

Study on β -cyclodextrin modified Fe_3O_4 nanoparticles as drug delivery system

GAO Jin-long^{1,2}, GONG Jing-peng^{1,2}, LIU Yong-ming^{2,3}, LI Wan-ping^{1,2}, WANG Kui-tao^{1,2*}

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology,

Shijiazhuang 050018, China; 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug,

Shijiazhuang 050018, China; 3. Shijiazhuang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

Abstract: Carboxymethyl- β -cyclodextrin modified Fe_3O_4 nanoparticles are synthesized through a layer-by-layer assembly method. Levamisole (LMS), a hydrophobic drug, is used as model drug to prepare drug-loading nanoparticles, and their cytotoxicity and in vitro drug release characteristics are investigated. The structure and morphology of the nanoparticles are characterized by IR, XRD, TEM, Zeta potential and laser particle size analyzer. The loading amount and encapsulation rate of the nanoparticles to drug are determined by UV method. The in vitro release properties of the nanoparticles for levamisole are studied, and the cytotoxicity is evaluated by MTT method. Results show that carboxymethyl- β -cyclodextrin has successfully been grafted onto Fe_3O_4 nanoparticles. The prepared nanoparticles have an average particle size of about 22.4 nm, an isoelectric point of 5.3 and a dispersion coefficient less than 0.2. They exhibit spherical or elliptical profile and show good magnetic properties. The loading amount and encapsulation rates of the nanoparticles for levamisole can reach (14.32±0.24)% and (42.38±0.35)%, respectively when the molar ratio of nanoparticles to drug is 1:1. This kind of nanoparticles have no toxicity to MCF-7 cells, and the drug-loading nanoparticles have good slow release effect in buffer solution.

Key words: cyclodextrin; levamisole (LMS); drug delivery; cytotoxicity; slow release

纳米粒子给药系统在肿瘤组织中的增强渗透和滞留效应(EPR效应)引起了人们的关注。其中四氧化三铁纳米粒子在生物医学领域的应用中发挥了越来越重要的作用^[1-3]。通过大量有机或无机化合物如聚合物^[4]、表面活性剂^[5]和二氧化硅^[6]等对四氧化三铁纳米粒子表面进行改性,改善其团聚现象。但是,存在酸性介质不稳定、合成操作复杂等缺点,而通过环糊精修饰合成简单,不仅可以减小纳米粒子团聚的程度,还可以提高纳米粒子的生物相容性、

稳定性及生物可降解性。 β -环糊精(β -CD)是一种环状低聚糖,具有亲水外壁和疏水空腔的锥形三维结构,可与各种客体分子形成包合物^[7];此外,还具有21个羟基(7个伯羟基和14个仲羟基),具有潜在的化学修饰位点,使其适合作为药物载体。 β -CD具有选择性、包合性、无毒性良好的生物相容性,已在药物传递系统、分离和吸收材料、环境领域得到广泛研究^[8]。

左旋咪唑(LMS)是一种广谱高效抗线虫药,同

收稿日期:2019-10-18;修回日期:2019-12-18

基金项目:河北省自然科学基金(B2016208054)

作者简介:高金龙(1978-),男,硕士,副教授,主要从事载药纳米材料和水环境污染功能材料研究,1459946807@qq.com;王奎涛(1962-),本科,教授,主要从事化工工艺、药物制剂领域的研究,通讯联系人,3069186954@qq.com。

时又是免疫调节剂,通过改善机体免疫功能,从而抑制肿瘤的生长,对肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等具有辅助性治疗作用^[9]。最近 Anders 等^[10]研究发现,左旋咪唑显示出抑制体外血管生成活性和抑制体内肿瘤生长的作用,可作为疏水型抗癌药。

笔者采用层层组装法合成了羧甲基- β -环糊精修饰四氧化三铁纳米粒子,负载疏水型抗癌药左旋咪唑(LMS),制备 CM- β -CD/LMS 载药复合材料,得到既可以缓慢释放 LMS 药物,又生物相容性高、磁性良好的疏水型抗癌药载体。

1 实验部分

1.1 实验原料与仪器

实验原料: β -环糊精(β -CD)、溴乙酸(BrCH_2COOH , 98%)、六水合氯化铁($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、四水合物氯化铁($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、氨水溶液($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$),天津永大试剂公司生产;左旋咪唑原料药,湖北兴银河化工有限公司生产,所有试剂均为分析纯。

主要仪器:紫外-可见分光光度计(UV),UV-1206型,日本岛津公司生产;恒温水浴锅,HH-2型,常州天瑞有限公司生产;电动搅拌器,JJ型,上海力辰邦西仪器科技有限公司生产。

1.2 羧甲基- β -环糊精修饰磁性纳米粒子的制备

采用层层组装法合成 CM- β -CD-MNPs,称取 1.0 g β -CD、2.6 g NaOH,分别溶解在 10 mL 蒸馏水中,加热至 60℃,磁搅拌 5 min 后,将 3.2 g BrCH_2COOH 加入上述混合物并继续搅拌 3 h,将混合物冷却至室温,用盐酸将体系的 pH 调节到 5 以下,加入甲醇沉降至固体不再析出^[11],50℃真空干燥得白色粉末状固体 CM- β -CD。

取适量的 CM- β -CD、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,待三颈瓶温度升至 80℃时依次加入,搅拌 20 min。用滴管向溶液中加入氨水,在氮气保护下搅拌 1 h,冷却至室温,用永磁体分离,50℃真空干燥得黑色粉末状固体 CM- β -CD-MNPs。

1.3 羧甲基- β -环糊精修饰磁性纳米粒子对左旋咪唑的负载

在上述羧甲基- β -环糊精修饰磁性纳米粒子合成的基础上,用超声法制备羧甲基- β -环糊精修饰磁性纳米粒负载左旋咪唑。称取一定摩尔比的 CM- β -CD/ Fe_3O_4 载体与 LMS 溶解于 50 mL PBS 溶液中,超声 20 min 后,恒温震荡 6 h,用永磁体分离,

真空干燥得载药纳米粒。

1.4 左旋咪唑的包封与释放

取磁滞分离后的上清液,用紫外-可见分光光度计在 213 nm 处测定吸光度^[12],代入 $A = 0.0961C + 0.0583$ ($R^2 = 0.9993$) 得到上清液药物浓度,由浓度变化来测定样品的包封率。探究不同摩尔比的载体与药物对包封率的影响。

称取真空干燥后的载药纳米粒子 0.03 g,在 150 mL PBS (pH 7.4) 中采用透析法评估了从负载 LMS 的复合材料释放的 LMS。在选定的时间间隔从锥形瓶中取出 2 mL 样品,并同时在培养基中添加等体积的新鲜培养基。释放的 LMS 的浓度由 213 nm 的紫外-可见光谱确定,计算 LMS 的累计释放度^[13]。

1.5 细胞实验

用 MTT 法测定 CM- β -CD-MNPs 和 CM- β -CD-MNPs/LMS 的 MCF-7 细胞的细胞毒性^[14]。在 37℃ 下将不同质量浓度 (0~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的空白载体 CM- β -CD-MNPs 和 CM- β -CD-MNPs/LMS 置于培养箱中,24 h 后,通过酶标仪测量在 490 nm 处的吸收。通过 MTT 法测得细胞存活率,重复 3 次取平均值。

2 分析与讨论

2.1 复合材料的表征

2.1.1 IR 与 XRD 的表征

复合材料的 IR 和 XRD 分析结果如图 1 所示。由图 1(a) 可以看出,3 390 cm^{-1} 和 2 928 cm^{-1} 处醇羟基与 C—H 键的吸收峰减弱,这是由于羟基被羧甲基取代。在 1 605、1 420、1 325 cm^{-1} 处出现醚键吸收峰,证明成功合成了 CM- β -CD。在 CM- β -CD 接枝到 MNPs 后,在 1 625、1 046、582 cm^{-1} 处存在 CM- β -CD-MNPs 的光谱峰,表明羧甲基的—COOH 基与 MNPs 的表面—OH 基反应形成羧酸铁^[15]。因此,已成功地将 CM- β -CD 接枝到了 MNPs 的表面。

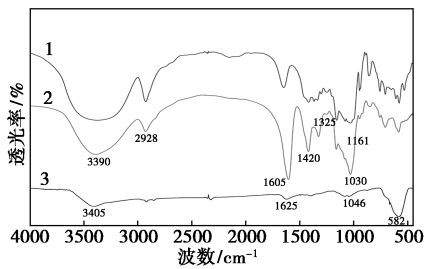
由图 1(b) 可以看出, β -CD 为针状结晶,CM- β -CD 为无定形结构,形成了新的物相。MNPs 和 CM- β -CD-MNPs 的 XRD 图谱表明,在 2π 处有 6 个特征峰。 $2\theta = 30.2$ 、 35.6 、 43.2 、 53.7 、 57.2° 和 62.9° 处的谱图符合 Fe_3O_4 的标准 XRD 数据卡的尖晶石结构晶体 (JCPDS 号 85-1436)^[16],对应于 (220)、(311)、(400)、(422)、(511) 和 (440) 晶面,表明所得的纳米颗粒为具有尖晶石结构的 Fe_3O_4 ,并且用 CM- β -CD 修饰磁性纳米颗粒的表面没有引

起 Fe_3O_4 的相变。另外, $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的晶体大小可通过 Scherrer 公式进行评估:

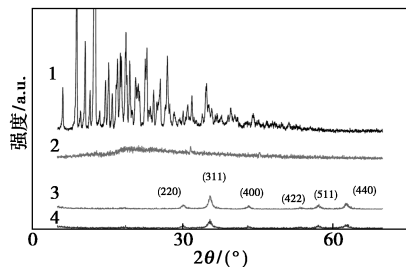
$$D = 0.9\lambda / B \cos\theta$$

其中: D 为平均粒径, $\lambda = 0.154 \text{ nm}$, 0.9 为 Scherrer 常数, B 为衍射峰强度的线宽, θ 为布拉格的角度。

经计算, D 为 22.4 nm, 与 TEM 结果相似。



(a) IR 分析



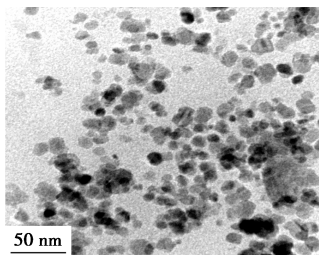
(b) XRD 分析

1— β -CD; 2— $\text{CM-}\beta\text{-CD}$; 3— $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$; 4— MNPs

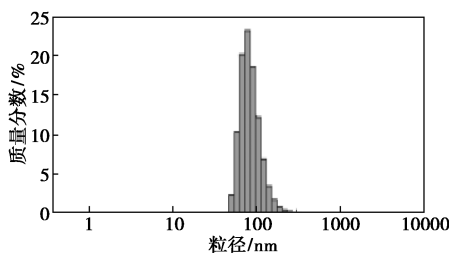
图1 复合材料的 IR 和 XRD 分析

2.1.2 TEM 与粒径的表征

$\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的 TEM 显微照片如图 2(a) 所示。由图 2(a) 可以看出, $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 呈均匀的球形或椭圆形, 团聚现象不明显, 平均直径均约



(a) TEM



(b) 马尔文粒径

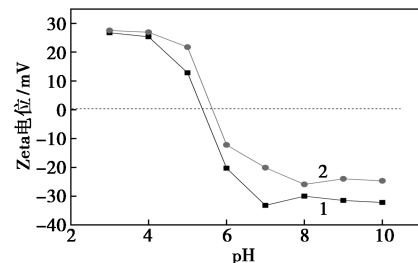
图2 TEM 和马尔文粒径表征

为 22.4 nm。马尔文粒径分布如图 2(b) 所示, 由图 2(b) 可以看出 $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的流体动力学直径分布, 在水中平均水动力直径为 $(78.6 \pm 6.4) \text{ nm}$, 分散系数 < 0.2 。TEM 测量得出的颗粒大小与 DLS 测量结果无法比较, 原因是由于溶剂的影响。通过 DLS 和 TEM 测量得到的 Fe_3O_4 纳米材料尺寸存在差异^[17]。

2.1.3 电位分析

纳米粒悬浮体系的高表面电位可以降低颗粒之间的内聚力, 从而具有很高的稳定性^[18]。纳米结构主要通过静电排斥来稳定, 并表现出接近 -30 mV 的 ζ 电势值。

在 NaCl 水溶液中, 在不同 pH 下测 MNPs 和 $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的 Zeta 电位。用 NaOH 或 HCl 调节溶液的 pH, 结果如图 3 所示。由图 3 可以看出, $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的等电点 (pI) 约为 5.9, 与文献^[19] 中的报道值一致。接枝 $\text{CM-}\beta\text{-CD}$ 后, $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的 pI 移至 5.3, 表明 $\text{CM-}\beta\text{-CD}$ 成功地接枝到四氧化三铁纳米粒上。在 $\text{pH} < 5.3$ 下 $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 带正电, 在生理 pH 为 7.4 时, $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 的电位值为 -30.7 mV , 这使颗粒在水中完全可分散^[20]。



1— $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$; 2— MNPs

图3 在不同 pH 下测 $\text{CM-}\beta\text{-CD-MNPs}$ 和 MNPs 的 Zeta 电位

2.1.4 VSM 分析

在 298 K 下通过振动样品磁强计 (VSM) 测量复合材料的磁性, 结果如图 4 所示。由图 4 可以看

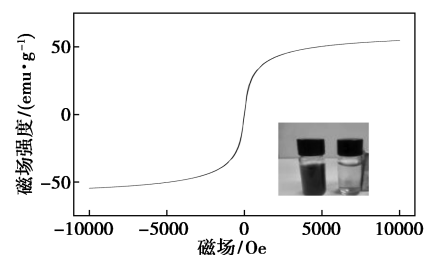


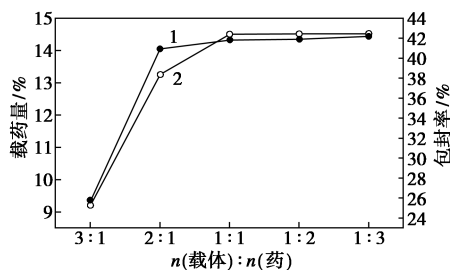
图4 复合材料的磁滞回线

出,在 S 形磁性曲线中观察矫顽力为零,饱和磁化强度为 54.63 emu/g,表明复合材料具有良好的超顺磁性。可以用于药物输送,通过外部磁场能够将纳米粒子与溶液分离。

2.2 左旋咪唑的包封与释放分析

2.2.1 载药比对包封和载药的影响

不同载药摩尔比对载药量与包封率的影响见图 5。



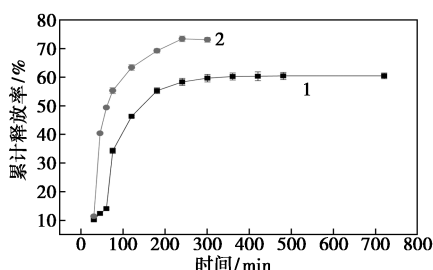
1—载药量;2—包封率

图 5 不同载药摩尔比对载药量与包封率的影响

由图 5 可以看出,由载药摩尔比为 3:1 开始增加药物的量,载药量与包封率都逐渐增大。当载体与药摩尔比为 1:1 时,载药量和包封率分别为 $(14.32 \pm 0.24)\%$ 、 $(42.38 \pm 0.35)\%$;同时考虑实际情况,选择适当地减少磁性载体材料在人体内的滞留,载药摩尔比选择 1:1。由于随着温度 $(25 \sim 37^\circ\text{C})$ 的升高,对包封无明显影响,而大于 37°C ,不利于药物的负载,故在室温下进行包封。

2.2.2 左旋咪唑的体外释放

在 pH 7.4 下,游离药物与载药纳米粒左旋咪唑的释药情况如图 6 所示。



1—LMS/β-CD-MNPs;2—LMS

图 6 LMS/β-CD-MNPs 和游离药物的药物累计释放曲线

由图 6 可以看出,游离的左旋咪唑药物在 120 min 时累计释放度约达 60.21%,几乎释放完全,而 LMS/β-CD-MNPs 释放曲线显示,前 200 min 释放相对较快,这是由于物理吸附在四氧化三铁表面上的药物优先释放。此外,释放速度缓慢且持续,

在 400 min 时达到平稳状态。结果表明,纳米粒与游离药物相比减少突释,起到对药物的缓释作用。

2.3 细胞实验

利用 MTT 测定法评估 MCF-7 细胞中是否有药物的 CM-β-CD-MNPs 的细胞毒性。分别加入 0、5、10、15、20、25 μg/mL 载药纳米粒, MCF-7 细胞的细胞存活情况如表 1 所示。由表 1 可以看出,CM-β-CD-MNPs 的浓度为 25 μg/mL 时, MCF-7 细胞的存活率没有显著变化,表明制备的 CM-β-CD-MNPs 在一定范围内没有毒性,具有良好的生物相容性。而用左旋咪唑负载的 CM-β-CD-MNPs 处理后,细胞存活率降低,表明由于药物的抗癌作用,即使在低质量浓度下,仍具有杀伤 MCF-7 细胞的潜力。

表 1 加入不同浓度载药纳米粒时 MCF-7 细胞的

载药纳米粒质量浓度/ (μg·mL ⁻¹)	存活率情况						%
	0	5	10	15	20	25	
CM-β-CD-MNPs	101.32	103.19	100.44	101.34	100.77	103.59	
LMS/CM-β-CD-MNPs	98.81	94.71	86.32	83.32	79.10	64.53	

3 结论

采用层层组装法合成羧甲基-β-环糊精修饰磁性纳米粒子,操作简单,粒径约为 22.4 nm,呈均匀的球形或椭圆形,在水中可完全分散,具有稳定性。选择载体与药摩尔比为 1:1 时,载药量与包封率最佳。细胞实验结果表明,CM-β-CD-MNPs 具有良好的生物相容性,是安全可靠的药物载体。体外释放评价结果表明,CM-β-CD-MNPs 具有明显的缓释效果。因此,磁性 CM-β-CD-MNPs 也可作为其他疏水型药物载体,为其他疏水型抗癌药物的纳米制剂研究提供了参考。

参考文献

- [1] Gupta A, Gupta M. Synthesis and surface engineering of ironoxide nanoparticles for biomedical applications[J]. Biomaterials, 2005, 26 (18): 3995-4021.
- [2] Li Y, Wu J, Qi D, et al. Novel approach for the synthesis of Fe₃O₄@TiO₂ core-shell microspheres and their application to the highly specific capture of phosphopeptides for MALDI-TOF MS analysis [J]. Chem Commun, 2008, 7(5): 564-566.
- [3] Xie J, Chen K, Lee H, et al. Ultrasmall c(RGDyK)-coated Fe₃O₄ nanoparticles and their specific targeting to integrin alpha(v)beta 3-

- rich tumor cells[J]. *Am Chem Soc*, 2008, 130(24): 7542–7543.
- [4] Kohler N, Fryxell G, Zhang M. A bifunctional poly(ethylene glycol) silane immobilized on metallic oxide-based nanoparticles for conjugation with cell targeting agents[J]. *American Chemical Society Journal*, 2004, 126(23): 7206–7211.
- [5] Kim D, Zhang Y, Voit W, *et al.* Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, 225(1–2): 30–36.
- [6] Kim J, Kim H, Lee N, *et al.* Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery[J]. *Angew Chem*, 2008, 47(44): 8438–8441.
- [7] 刘玉海. β -环糊精包合技术及应用的研究进展[J]. *化学工程与装备*, 2008, (6): 94–95.
- [8] Zhou Y, Wang C, Wang F, *et al.* β -Cyclodextrin and its derivatives functionalized magnetic nanoparticles for targeting delivery of curcumin and cell imaging[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2016, 34(6): 599–608.
- [9] QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomized study[J]. *The Lancet*, 2007, 370(9604): 2020–2029.
- [10] Hegde M, Karki S S, Thomas E, *et al.* Novel levamisole derivative induces extrinsic pathway of apoptosis in cancer cells and inhibits tumor progression in mice[J]. *Plos One*, 2012, 7(9): 43632–43641.
- [11] 朱军峰, 张光华, 李楠, 等. 羧甲基- β -环糊精的干法制备[J]. *应用化学*, 2008, 25(6): 681–684.
- [12] 周芷锦, 林仙军, 王彬, 等. HPLC 法测定盐酸左旋咪唑片的含量研究[J]. *中国兽药杂志*, 2019, 53(8): 51–55.
- [13] Abhik Bhattacharjee, Sasidhar Gumma, Mihir Kumar Purkait. Fe_3O_4 promoted metal organic framework MIL-100(Fe) for the controlled release of doxorubicin hydrochloride[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2018, 259(259): 203–210.
- [14] Zhao Peiqi, Wang Hanjie, Yu Man, *et al.* Paclitaxel loaded folic acid targeted nanoparticles of mixed lipid-shell and polymer-core: In vitro and in vivo evaluation[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, 81(2): 248–256.
- [15] Liu Wenjuan, Yao Jun, Cai Minmin, *et al.* Synthesis of a novel nanopesticide and its potential toxic effect on soil microbial activity[J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2014, 16(11): 2677.
- [16] Sun Jun, Xu Bin, Mu Yaoyao, *et al.* Functional magnetic nanoparticles for highly efficient cholesterol removal[J]. *Journal of Food Science*, 2017, 83(1): 122–128.
- [17] Wang Haixia, Zhou Yehong, Guo Yujing, *et al.* β -Cyclodextrin/ Fe_3O_4 hybrid magnetic nano-composite modified glassy carbon electrode for tryptophan sensing[J]. *Sensors & Actuators: B Chemical*, 2012, 163(1): 171–178.
- [18] Liang C, Yang Y, Ling Y, *et al.* Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(13): 4057–4066.
- [19] Badruddoza A Z M, Hazel G S S, Hidajat K, *et al.* Synthesis of carboxymethyl- β -cyclodextrin conjugated magnetic nano-adsorbent for removal of methylene blue[J]. *Colloids & Surfaces A Physicochemical & Engineering Aspects*, 2010, 367(1): 85–95.
- [20] Rosenholm J M, Meinander A, Peuhu E, *et al.* Targeting of porous hybrid silica nanoparticles to cancer cells[J]. *ACS Nano*, 2009, 3(1): 197–206. ■

(上接第 156 页)

- [6] 赵永平. 稠油开发中油溶性降黏剂的研制与评价[D]. 青岛: 中国石油大学, 2010.
- [7] 刘彦成, 王健, 李拥军, 等. 稠油开采技术的发展趋势[J]. *重庆科技学院学报(自然科学版)*, 2010, (4): 17–18, 23.
- [8] 王峰, 张冬敏, 丁艳芬, 等. 纳米杂化材料对高蜡原油降黏作用的研究[J]. *科学通报*, 2010, 55(26): 2643–2646.
- [9] Barthlott W, Neinhuis C. Purity of the sacred lotus, or escape from contamination in biological surfaces[J]. *Planta*, 1997, 202(1): 1–8.
- [10] Cottin B C, Barrat J L, Bocquet L, *et al.* Low-friction flows of liquid at nanopatterned interfaces[J]. *Nat Mater*, 2003, 2(4): 237–240.
- [11] Choi C, Westin K, Breuer K. Apparent slip flows in hydrophilic and hydrophobic microchannels[J]. *Physics of Fluids*, 2003, 15(10): 2897–2902.
- [12] Li D, Di Q F, Li J Y, *et al.* Large slip length over a nanopatterned surface[J]. *Chin Phys Lett*, 2007, 24(4): 1021–1024.
- [13] 狄勤丰, 顾春元, 施利毅, 等. 疏水性纳米 SiO_2 增注剂的降压作用机理[J]. *钻采工艺*, 2007, 30(4): 91–94.
- [14] Gong W, Qinfeng D, Xinliang W, *et al.* Seepage model and experiments of drag reduction by nanoparticle adsorption[J]. *Journal of Hydrodynamics*, 2013, 25(6): 871–876.
- [15] 王新亮, 狄勤丰, 张任良, 等. 超疏水表面滑移理论及其减阻应用研究进展[J]. *力学进展*, 2010, 40(3): 241–249.
- [16] 狄勤丰, 丁伟朋, 王新亮, 等. 纳米颗粒吸附法减阻技术效果的快速评价方法[J]. *中国石油大学学报(自然科学版)*, 2012, (3): 108–114.
- [17] Bonaccorso E, Butt H J, Craig V S. Surface roughness and hydrodynamic boundary slip of a newtonian fluid in a completely wetting system[J]. *Physical Review Letters*, 2003, 90(14): 144501–144501.
- [18] Petriccione A, Zarrelli M, Antonucci V, *et al.* Aggregates of chemically functionalized multiwalled carbon nanotubes as viscosity reducers[J]. *Materials*, 2014, 7(4): 3251–3261.
- [19] 荆国林, 涂梓忆. EVA/改性 SiO_2 纳米复合降凝剂的制备及对含蜡模拟油降凝降黏的效果研究[J]. *能源化工*, 2017, 38(6): 59–62.
- [20] 阙永生, 杨辉, 汪海风, 等. 溶胶-凝胶法制备纳米二氧化硅及原位改性[J]. *无机盐工业*, 2015, 47(9): 13–17.
- [21] 符远翔, 孙艳辉, 葛杏心. 单分散纳米二氧化硅的制备与表征[J]. *硅酸盐通报*, 2008, 27(1): 154–160.
- [22] Feng L, Li S, Li Y, *et al.* Super-hydrophobic surfaces: From natural to artificial[J]. *Adv Mater*, 2002, 14(24): 1857–1860. ■