

# 刺激响应型药物释放体系的研究进展

李小军, 毕维笏, 张国亮, 张凤宝  
(天津大学化工学院, 天津 300072)

**摘要:** 刺激响应型聚合物在药物释放领域的应用越来越广泛, 研究也越来越受到重视。根据不同类型的刺激条件, 综述了 pH 响应型、温度响应型、葡萄糖响应型、场响应型等一系列刺激响应型药物释放体系的应用和研究进展。

**关键词:** 刺激响应; 智能聚合物; 环境敏感; 药物释放

**中图分类号:** R961; TQ460

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2006)S1-0057-05

## Research on stimuli responsive drug release systems

LI Xiao-jun, BI Wei-jia, ZHANG Guo-liang, ZHANG Feng-bao

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** Stimuli responsive polymers can provide a wide application in the drug release systems. The research on these polymers has been remarkably attached to due to their promising potential. In this paper, the progress in stimuli responsive drug release systems such as pH-responsive type, thermo-responsive type, glucose-responsive type and field-response type has been reviewed according to their different stimuli conditions, and their application also involved.

**Key words:** stimuli responsive; smart polymer; environment sensitive; drug release

刺激响应型聚合物是一类在环境因素刺激下, 自身的某些物理或化学性质会发生相应变化的聚合物, 因而也被称为“智能聚合物”或“环境敏感聚合物”。刺激因素包括温度、pH、离子强度、电场、磁场等, 有些聚合物可对 2 种或 2 种以上的刺激作出响应。当这些刺激信号发生变化时, 聚合物的自身性质如相态、形状、表面能、反应速率、渗透速率或识别性能等随之会发生变化。利用刺激响应型聚合物构造的药物释放体系, 可通过感应病变部位环境信息的变化, 从而调节药物的释放, 使药物在必要的时间和特定部位释放出所需的有效剂量, 实现药物的定点、定时、定量控制释放。目前已有 pH 响应型、温度响应型、葡萄糖响应型、场响应型等一系列刺激响应型药物释放体系的相关报道<sup>[1-4]</sup>。

## 1 pH 响应体系

pH 响应型聚合物的感应能力主要靠离子间的相互作用。一般来说, 具有 pH 响应功能的聚合物中含有弱酸性(或弱碱性)基团, 随着环境 pH、离子强度的改变, 这些基团会发生电离或接受质子, 造成聚合物内外离子浓度的改变, 并导致大分子链段间氢键的变化, 引起不连续的体积变化或溶解度的改变。

药物制剂口服后要经过不同的 pH 环境, 消化道的 pH 依次是酸性→中性→弱碱性, pH 响应型载体可根据消化道不同的 pH 环境实现药物的定位释放。聚阴离子 pH 响应型载体在胃内低 pH 下保护药物, 通过胃部后随 pH 增大逐渐释放药物; 聚阳离子 pH 响应型载体则是促进胃部选择性吸收的理想载体。Torres-Lugo 等<sup>[5-6]</sup>用聚甲基丙烯酸接枝聚乙二醇(PMMA-g-PEG)制备水凝胶纳米球, 此类凝胶在相当于胃液的低 pH 环境下收缩, 而在较高 pH 如小肠上端的环境中溶胀, 引入的 PEG 链段既能保护药物, 又能促进黏膜的黏连性, 保证了鲑降钙素的定位释放和传输速率。Singh 等<sup>[7]</sup>将交联壳聚糖和聚乙烯(PEO)共混制备半互穿聚合物网络, 研究了载有阿莫西林和甲硝唑的载体在无酶模拟胃液(SGF)和模拟肠液中的释放行为。结果表明, 在 SGF 中 2 h 内, 65% 以上的阿莫西林和 59% 以上的甲硝唑由半互穿网络中释放, 说明此载体能使抗生素在胃部酸性环境中定位释放。由刺激响应型聚合物构造的纳米粒子有望用来做新型的抗癌药物载体。大多数肿瘤细胞的细胞外 pH(pH = 6.5 ~ 7.2) 较周围组织和血液的 pH(pH = 7.5) 低。此类聚合物纳米粒可根据 pH 的变化而改变其物理性质, 如收缩、聚集等。这些特性使得纳米粒子能够在肿瘤细胞周围聚

收稿日期: 2006-01-17; 修回日期: 2006-05-22

作者简介: 李小军(1982-), 男, 硕士生; 张国亮(1957-), 教授, 主要从事药物载体及精细化工产品合成方面的研究, 通讯联系人, 022-27408778, zhangguoliang@eyou.com。

集,加快药物释放,从而实现对肿瘤细胞的靶向。Na 等和 Gaucher 等<sup>[8-9]</sup>将磺胺二甲氧嘧啶(SDM)或低聚磺胺二甲氧嘧啶(OSDM)引入到乙酰化普鲁兰(PA)中,并自组装成纳米粒子。研究发现,在 pH = 7.4 时,载有阿霉素(ADR)的纳米粒子粒径较小,比较稳定;而当 pH < 7.2 时,纳米粒子开始聚集,粒径增大,ADR 释放量较 pH = 7.4 时明显增多。Liu 等<sup>[10]</sup>用天然多糖接枝 SDM 并自组装成载有 5-氟嘧啶(5-Fu)的纳米粒子,实验结果表明该体系对肿瘤细胞有很好的靶向作用。Lee 等<sup>[11-12]</sup>将聚组氨酸-聚乙二醇(polyHis/PEG)的嵌段共聚物和聚乳酸-聚乙二醇(PLLA/PEG)的嵌段共聚物混合制成载有 ADR 的纳米胶束,通过调节 polyHis/PEG 和 PLLA/PEG 的比例,使得 ADR 在 pH = 6.6 ~ 7.2 集中释放,而且其对乳腺癌 MCF-7 细胞比游离的 ADR 有更强的杀伤作用。

pH 响应体系对某些病变部位的治疗有很强的特异性,因而成为药物释放领域的研究热点。载体材料的选择是制约该类体系发展的重要因素,一方面是对材料生物相容性和可降解性的要求;另一方面是对材料 pH 响应的要求,如靶向肿瘤细胞时,因为肿瘤细胞与正常细胞的 pH 相差极小,且在中性附近,使得这种材料极难寻找。因而材料的开发对于该类体系的发展尤为重要。

## 2 温度响应体系

温度响应型聚合物通常不带电,它们在水溶液中的可溶性主要是由于与水分子形成氢键,温度的变化会影响氢键作用,这种聚合物通常分为高温沉淀型和低温沉淀型,前者当温度在其临界溶液温度(LCST)以上时,氢键作用已经不足以维持聚合物的可溶性,从而产生沉淀,而当体系温度降低时,聚合物又能可逆溶解;后者正好相反。当引入某种单体进行共聚时,还可对聚合物的 LCST 进行调整。

温度响应型释放体系可以由体外加热或降温来调节药物释放,也可直接通过对体温作出响应来释放药物。Chung 等<sup>[13]</sup>用聚 *N*-异丙基丙烯酰胺和甲基丙烯酸丁酯的嵌段共聚物(PNIPAM-*b*-PBMA)在水中形成纳米粒子包裹 ADR,当温度在其 LCST 之下时,粒子外壳亲水的 PNIPAM 链一方面对粒子起稳定作用,另一方面阻止粒子与细胞接触释放药物。当粒子温度高于 LCST 时,PNIPAM 外壳塌缩变为疏水性,粒子与细胞接触并释放药物。Sershen 等<sup>[14]</sup>用异丙基丙烯酰胺/丙烯酰胺共聚物(NIPAM/AAM)制

备了温度响应性的亲水凝胶,其 LCST 比体温稍高,当此聚合物受热使温度超过其 LCST 时,亲水凝胶结构被破坏,凝胶骨架中的药物会剧烈地释放出来。Jeong 等<sup>[15]</sup>开发了一种可生物降解的温度响应型共聚物,聚乙二醇-聚左旋乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物(PEG-PLLA-PEG)。当温度升至体温时这种共聚物可转变成凝胶,可用来制备温度响应型注射类药物制剂。这种药物制剂被注射到人体或动物体内后,可根据体内温度的变化来实现药物的释放。Hsiue 等<sup>[16]</sup>提出了一种用聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)制备的温度响应型制剂,能够对眼药控制释放,用于青光眼的治疗。制剂在室温下为溶液状态,滴入眼内后能立即形成凝胶,药物可持续而稳定的释放。线型载体使得药物作用时间比直接用药延长了 5 倍,交联型载体则延长了 7 倍。

作为刺激响应型的药物释放载体,温度及 pH 双重响应型载体一直是研究的热点。实现温度及 pH 双重响应的方法有许多种,可以将温度响应性单体和 pH 响应性单体共聚,也可 2 类聚合物互相接枝,或者制成互穿网络,也可制备成特殊结构。Kim 等<sup>[17]</sup>用聚甲基丙烯酸-(*N,N*-二甲氨基)乙酯(PDMAEMA)和聚乙基丙烯酰胺(PEAM)的混合物制备了微球,并研究了氢化可的松从微球中的 pH/温度诱导释放,氢化可的松在较低的温度下,具有高的释放率。随着环境酸性的增强,微球中高聚物混合物的 LCST 升高,导致聚合物混合形成的络合物离解,从而氢化可的松达到逐步释放。氢化可的松从这种微球中的释放,以“开”、“关”的形式进行,没有滞后时间。

温度响应型聚合物介导的肿瘤靶向热化疗是近年肿瘤热化疗的一个新方向。在高于温度敏感聚合物 LCST 的加热温度下,聚合物载体携带的药物迅速释放于加热部位而产生热靶向作用。它有效利用了温度响应和热疗的双重优势,提高了治疗效果<sup>[18]</sup>。Kong 等<sup>[19]</sup>制备了 1 种新型温敏脂质体。该温敏脂质体的变相温度设为 39 ~ 40 °C,并证实了这种脂质体只穿透肿瘤组织的血管,而不能穿透正常组织的血管,从而保证了释放的靶向性。体外和动物实验表明,该脂质体与常规温敏脂质体比较,能显著地提高 ADR 的靶向释放。Chilkoti 等<sup>[20]</sup>将人体肿瘤植入裸鼠体内,使用温敏性的人工弹性蛋白样多肽负载阿霉素(ELP-ADR)研究发现,加热肿瘤可使局部药物浓度达到不加热时的 2 ~ 3 倍。体外细胞培养也得到了类似的结果。相对于当前已经应用

的非温敏聚合物如 PEG 来说,其肿瘤组织富集量提高了5倍。

由于温度的变化容易实现,且不会改变体系的化学组成,温度响应型释放体系成为当前研究最多的一类刺激响应型释放体系。但目前的研究大多采用丙烯酰胺类物质及其衍生物作为载体的材料,这类物质因为生物相容性较差,且不可降解,可能会对人体产生副作用。因而寻求新的替代材料对该类体系的发展尤为重要。

### 3 葡萄糖响应体系

葡萄糖响应体系主要用于胰岛素的释放。胰岛素的给药不同于其他药物,它需要在适当的时间给予准确的剂量来确保血中正常的葡萄糖浓度,因而能对葡萄糖作出响应成为胰岛素给药的研究热点。目前主要有3种葡萄糖响应型胰岛素给药系统,分别为载有葡萄糖氧化酶的体系、载有植物外源性凝集素的体系及带有苯硼酸基团的体系。

#### 3.1 载有葡萄糖氧化酶的体系

葡萄糖氧化酶(GOD)是在葡萄糖感应中应用最多的酶,该体系的原理是将 GOD 与 pH 响应型水凝胶结合,当葡萄糖渗透入水凝胶,在 GOD 的催化下,葡萄糖转变为葡萄糖酸,从而降低微环境的 pH, pH 响应型水凝胶感应 pH 的变化释放出胰岛素。Zhang 等<sup>[21]</sup>用物理方法制备了一个葡萄糖响应型聚合膜,在此系统中将 *N*-异丙基丙烯酰胺和甲基丙烯酸共聚物(PNIPAM/MAA)纳米粒与 GOD 和过氧化氢酶一起分散在乙醇中制成 0.1 mm 厚的膜,随着葡萄糖的质量浓度从 500 mg/L 增加到 2 000 mg/L,胰岛素的释放量增加了 3 倍多。

#### 3.2 载有植物外源凝集素的体系

外源凝集素是植物中能与寡糖特异性结合的蛋白质,这种独特作用对于葡萄糖响应体系非常有用。伴刀豆球蛋白 A(Con A)是最常见的一种,它有 4 个和葡萄糖的结合部位,能与葡萄糖以非共价键形式结合,专一性较强。该体系首先在胰岛素分子中引入葡萄糖,形成糖基胰岛素(G-INS)后再与 Con A 共价结合,包封于多孔凝胶膜内,膜孔直径宜控制在结合物不能透过、葡萄糖和 G-INS 可自由进出的范围内。当膜外血糖浓度异常升高时,大量葡萄糖分子进入膜内,与 G-INS 竞争 Con A 上的结合位点,被取代的 G-INS 则不断释出,继而发挥降血糖效果。由于糖基含量可影响胰岛素与 Con A 的亲合作用,因此可通过制备糖基化程度不同的胰岛素

以控制释药速度,调节血糖浓度,从而适应不同程度的糖尿病患者<sup>[22]</sup>。Kim 等<sup>[23]</sup>将含有葡萄糖的水凝胶和 PEG 化的 Con A 混合制备葡萄糖响应型水凝胶。通过烯丙基葡萄糖与共聚物单体,如 *N*-乙烯基吡咯烷酮和丙烯酰胺等的共聚将葡萄糖引入聚合物骨架中。结果表明胰岛素通过扩散控制膜和扩散控制骨架均可得到葡萄糖响应性释放。

#### 3.3 带有苯硼酸基团的体系

苯硼酸(PBA)基团可与含顺二醇结构的化合物共价络合,形成可逆共价络合物。用多价羟基化合物修饰胰岛素后固定在苯硼酸凝胶珠上,在葡萄糖存在时胰岛素和葡萄糖发生互换反应,从而形成葡萄糖响应型胰岛素释放体系。Kataoka 等<sup>[24]</sup>用 3-丙烯基氨基苯硼酸和 NIPAM 开发了对葡萄糖敏感的温度响应型水凝胶。将胰岛素装载在水凝胶上,在 pH 9.0 和 28℃ 的介质中评价胰岛素的释放随葡萄糖浓度的变化,当葡萄糖质量浓度低于 1.0 g/L 时,凝胶以收缩状态存在,胰岛素释放很少。而当葡萄糖质量浓度为 3.0 g/L 时,胰岛素迅速而显著的释放,在前 10 h 释放 80%。

葡萄糖响应胰岛素释放体系有着很好的发展潜力,但应用于临床仍需很多改进。由于体内葡萄糖浓度持续变化,因而需要体系能够实现快速响应和反复响应,而目前的该类体系仍然不能做到这一点;此外,对生物相容性的过高要求也在一定程度上制约了该类体系在临床上的应用。

## 4 场响应体系

### 4.1 磁场响应体系

磁场响应型药物释放体系是将药物与磁性材料共同包裹于高分子聚合物载体中。用于体内后,利用体外磁场的效应引导药物在体内定向移动和定位集中,将其固定于病变部位释放药物,这样既可避免伤害正常细胞,又可减少用药剂量,减轻药物毒副作用,提高治疗效果。这种磁性载体通常由磁性材料和骨架材料所组成,常用的磁性材料有纯铁粉、羰基铁、磁铁矿、铁酸盐、铁铝合金、铁镍合金、铁蛋白等,这些物质都具有较高的磁导率。Alexiou 等<sup>[25]</sup>采用铁磁流体-米托蒽醌(FF-MTX)复合物治疗细胞癌,实验结果表明:在外磁场作用下使用 20% 和 50% 的 FF-MTX 能完全消除移植到兔后肢上的 VX-2 鳞状癌细胞,没有检测到毒性;相反,单独使用 20% 或 50% MTX 用药,不能减小肿瘤的大小;当使用 75% 或 100% 的 MTX 时,可看到肿瘤消退,但是引起了

严重的副作用;不加外磁场而使用 FF-MTX,肿瘤也没有减小。Kubo 等<sup>[26]</sup>采用比较新颖的方法将磁块移植到靶向部位,将 Os515 骨肉瘤细胞移植到叙利亚鼠的右后肢中,然后在肿瘤血管附近静脉注射磁性 ADR 脂质体,其药效比单独注射 ADR 和没有磁力的磁性 ADR 脂质体强的多。Koda 等<sup>[27]</sup>报道了靶向治疗肝癌的磁导向载体-阿霉素(MTC-DOX) I/II 期临床试验的结果,该技术已通过美国食品和药物管理局(FDA)认证,主要用于肝癌(HCC)的治疗。

磁性载体除了具备准确的定位性,其良好的跨膜性能同样具有深远的意义。在定向治疗具有生物膜屏障的疾病中,磁性纳米粒子可承载药物,在外磁场推动下,跨越生物膜屏障,直接进入病灶中进行治疗,避免了生物膜对药效的削减。Mykhaylyk 等<sup>[28]</sup>将载药的磁性纳米粒子从颈动脉注射到实验小白鼠体内,在外加磁场的引导下,穿透血脑屏障,进入到小白鼠脑内的胶质瘤中。通过核磁共振观察了磁粒子在病灶处的富集和随时间变化癌细胞组织的缩小。

#### 4.2 电场响应体系

电场响应型药物释放体系是将药物装载于电场响应载体中,用于体内后,利用体外电场或载体自身产生的电流引导药物在体内释放。Kwon 等<sup>[29]</sup>用 PMMA 及聚乙基恶唑啉(PEOX)制备了一种电融蚀高分子,这 2 种聚合物在 pH 低于 5.0 时会通过氢键作用形成不溶于水的复合物,当 pH 增大到 5.4 后,复合物离解成水溶性聚合物。用这种复合物做成药物载体,在交变电场作用下,由于阳极附近 pH 升高,复合物逐渐溶解而使药物释放出来。Lever 等<sup>[30]</sup>利用 100 Hz 电刺激引起脑源性神经营养因子(BDNF)的释放。最近,韩济生<sup>[31]</sup>也提出通过外周电刺激引起中枢神经肽释放的构思。

自从美国麻省理工学院的 Cima 教授和 Langer 教授提出药物控释芯片的构想以来,药物控释芯片就一直是药物释放领域的研究重点。Santini 等<sup>[32]</sup>制备了尺寸为 17 mm × 17 mm,厚度 310 μm,分布有 34 个贮药池的芯片。通过在贮药池中加入磷酸盐缓冲溶液,使其获得 +0.14 V 的电压(以甘汞电极为参比对照),实现了荧光素钠和 Ca<sup>2+</sup> 的脉冲释放,表明多种化合物能从单个芯片装置中分别释放。Thieme 研究小组<sup>[33]</sup>在兔子眼内完成了埋植芯片释药,该过程对周围组织不产生刺激作用;用大鼠进行的实验结果表明,该装置可以实现精确释药,这种芯

片计划于 2006 年进行人体试验。

#### 4.3 力场响应体系

骨、肌肉和血管等组织存在于动态的力学环境中,它们的细胞外基质可视同各种生长因子的贮存器,受到力学刺激时将因子释放到周围组织中,调控很多生理过程,如释放血管内皮生长因子(VEGF)可特异促进组织脉管形成。Lee 等<sup>[34]</sup>将 VEGF 负载在 CaSO<sub>4</sub> 交联的海藻酸盐水凝胶中,此时 VEGF 可逆结合在海藻酸盐网络内。无力学刺激时 VEGF 恒速释放,施加压缩载荷有 3~6 次交变时,释放速率提高到原来的 5 倍,其增大倍数可由压缩强度调控。小鼠实验也表明 VEGF 在力学信号刺激下释放时,对血管形成有明显的加强作用。

场响应体系是近年来国内外竞相发展的一类新的治疗方法,尤其是磁场响应体系在治疗肿瘤方面的研究和应用。但仍有许多不足之处,包括磁性材料和电解质等在辅料的辅料可能会对人体产生副作用;此外这类体系大多需要借助外部装置,对于有一定深度的病态区的治疗不尽理想。相信在不久的将来,随着各个学科的发展,场响应体系将会在临床上得到更广泛的应用。

### 5 其他响应体系

#### 5.1 超声响应体系

随着超声技术的不断发展,超声从一种临床的诊断工具逐渐进入到治疗领域。Wong 等<sup>[35]</sup>报道了将一种反义寡核苷酸连接到白蛋白外壳的微泡上,在超声介导下,经静脉注射成功地释放到鼠的特定组织中。Shohet 等<sup>[36]</sup>将含有 β-单乳糖苷酶的重组腺病毒与氟碳微泡混合后注入大鼠颈静脉,应用超声照射心脏区 30 min。4 天后,可见大鼠 50% 的左室前壁心肌有 β-单乳糖苷酶表达。研究表明,超声介导的微泡破坏可明显增加基因转染的效率,是一种良好的基因传送载体系统,同时又能经静脉注射达到靶向治疗的目的<sup>[37]</sup>。

#### 5.2 尿素响应体系

该系统是基于尿素酶将尿素转变成 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 和 NH<sub>4</sub>OH 的反应而设计的。Heller 等<sup>[38]</sup>将模型药物氢化可的松均匀分散于甲基乙烯醚-马来酸酐半酯共聚物中,外面包裹由戊二醛交联固定的尿素酶的水凝胶。当尿素从外界扩散进入水凝胶时,被固定于其中的尿素酶转化为碱性物质,增大水凝胶内局部区域的 pH,从而加快甲基乙烯醚-马来酸酐半酯共聚物的溶蚀速率,加快释放速率;Kazuhiko 等<sup>[39]</sup>

也用4-羧基丙烯酰苯胺/丙烯酸甲酯共聚物作为载体做过类似的实验。实验结果表明,氢化可的松从此类载体的释放主要取决于外界尿素的浓度。虽然该体系提出较早,但无治疗价值,近年来鲜见报道。

## 6 结语

由于刺激响应型药物释放体系能够满足某些特定的释放要求,是一种极有发展潜力的药物释放体系。但该类释放体系目前多数仍停留在实验室研究阶段,要实现临床应用仍面临很多问题,如释放体系的生物相容性和毒性、体系对体内环境的响应以及对药效的影响等,因而还需要科技工作者的进一步努力。虽然该类体系的进一步发展是一个极大的挑战,但是,可以预见,随着载体制剂理论和技术的不断发展和完善,刺激响应型药物释放体系将为药物释放领域开辟新的天地。

## 参考文献

- [1] Galaev I Y, Mattiasson B. 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine[J]. Trends in Biotechnology, 1999, 17(8): 335 - 340.
- [2] Hoffman A S, Stayton P S, Bulmus V, et al. Really smart bioconjugates of smart polymers and receptor proteins[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2000, 52(4): 577 - 586.
- [3] Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery[J]. Drug Discov Today, 2002, 7(10): 569 - 579.
- [4] Kikuchi A, Okano T. Intelligent thermoresponsive polymeric stationary phases for aqueous chromatography of biological compounds [J]. Progress in Polymer Science, 2002, 27(6): 1165 - 1193.
- [5] Torres-Lugo M, Garcia M, Record R, et al. pH-Sensitive hydrogels as gastrointestinal tract absorption enhancers: transport mechanisms of salmon calcitonin and other model molecules using the Caco-2 cell model[J]. Biotechnol Prog, 2002, 18(3): 612 - 616.
- [6] Torres-Lugo M, Garcia M, Record R, et al. Physicochemical behavior and cytotoxic effects of p (methacrylic acid-g-ethylene glycol) nanospheres for oral delivery of proteins[J]. Journal of Controlled Release, 2002, 80(1/2/3): 197 - 205.
- [7] Singh D K, Ray A R. Biomedical applications of chitin, chitosan, and their derivatives[J]. Rev Macromol Chem Phys, 2000, C40(1): 69 - 83.
- [8] Na K, Seong Lee E, Bae Y H. Adriamycin loaded pullulan acetate/sulfonamide conjugate nanoparticles responding to tumor pH: pH-dependent cell interaction, internalization and cytotoxicity in vitro[J]. Journal of Controlled Release, 2003, 87(1/2/3): 3 - 13.
- [9] Gaucher G, Fournier E, Le G, et al. Delivery of hydrophobic drugs through self-assembling nanostructures [A]. In: NANO and Smart Systems [C]. Toronto: University of Montreal, 2004.
- [10] Liu L, Jin P, Zhang G L, et al. 5-Fluorouracil loaded self-assembled and pH-sensitive nanoparticles as a novel drug carrier for treatment of malignant tumors[J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2006, 2(2): 14 - 20.
- [11] Lee E S, Na K, Bae Y H. Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting [J]. Journal of Controlled Release, 2003, 91(1/2): 103 - 113.
- [12] Lee E S, Na K, Bae Y H. Doxorubicin loaded pH-sensitive polymeric micelles for reversal of resistant MCF-7 tumor[J]. Journal of Controlled Release, 2005, 103(2): 405 - 418.
- [13] Chung J E, Yokoyama M, Yamato M, et al. Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(butylmethacrylate) [J]. Journal of Controlled Release, 1999, 62(1/2): 115 - 127.
- [14] Sershen S R, Westcott S L, Halas N J, et al. Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery [J]. J Biomed Mater Res, 2000, 51(3): 293 - 298.
- [15] Jeong B, Choi Y K, Bae Y H, et al. New biodegradable polymers for injectable drug delivery systems[J]. Journal of Controlled Release, 1999, 62(1/2): 109 - 114.
- [16] Hsiue G H, Hsu S H, Yang C C, et al. Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide[J]. Biomaterials, 2002, 23(2): 457 - 462.
- [17] Kim E J, Cho S H, Yuk S H. Polymeric microspheres composed of pH/temperature-sensitive polymer complex[J]. Biomaterials, 2001, 22(18): 2495 - 2499.
- [18] Ben-Yosef R, Gipps M, Zeira M. Hyperthermia and liposomal encapsulated doxorubicin[J]. Isr Med Assoc J, 2003, 5(6): 407 - 409.
- [19] Kong G, Braun R D, Dewhirst M W. Characterization of the effect of hyperthermia on nanoparticle extravasation from tumor vasculature [J]. Cancer Res, 2001, 61(7): 3027 - 3032.
- [20] Chilkoti A, Dreher M R, Meyer D E, et al. Targeted drug delivery by thermally responsive polymers[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(5): 613 - 630.
- [21] Zhang K, Wu X Y. Modulated insulin permeation across a glucose-sensitive polymeric composite membrane[J]. Journal of Controlled Release, 2002, 80(1/2/3): 169 - 178.
- [22] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 53(3): 321 - 339.
- [23] Kim J J, Park K. Glucose-Binding Property of Pegylated Concanavalin a [J]. Pharmaceutical Research, 2001, 18(6): 794 - 799.
- [24] Kataoka K, Miyazaki H, Bunya M, et al. Totally synthetic polymer gels responding to external glucose concentration: Their preparation and application to on-off regulation of insulin release[J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(48): 12694 - 12695.
- [25] Alexiou C, Arnold W, Klein R J, et al. Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting[J]. Cancer Res, 2000, 60(23): 6641 - 6648.
- [26] Kubo T, Sugita T, Shimose S, et al. Targeted systemic chemotherapy using magnetic liposomes with incorporated adriamycin for osteosarcoma in hamsters[J]. Int J Oncol, 2001, 18(1): 121 - 125.

IRVAD技术可用来处理包括流化床催化裂化(FCC)汽油、焦化汽油在内的多种液体烃类,能够有效地脱除其中的杂原子化合物,如硫醇、硫化物、噻吩、苯并噻吩、氮、过氧化物等,脱硫率达90%以上。在中试试验中应用IRVAD技术处理全馏分催化裂化汽油,可使汽油硫含量由1300  $\mu\text{g/g}$ 降至100  $\mu\text{g/g}$ 以下,氮含量由37  $\mu\text{g/g}$ 降至0.3  $\mu\text{g/g}$ 以下,几乎全部脱除含氮化合物,而且液体收率在99%以上。该技术在低压下操作,不仅不消耗氢气,而且保持了不饱和烯烃的数量,同时具有高液体收率、低能耗、不存在辛烷值损失等优点。IRVAD技术的不足在于:吸附剂硫容量较低,需频繁循环再生,使用寿命较短,需定期补充新鲜吸附剂。

美国Exxon公司开发了一种柴油深度脱硫技术<sup>[3]</sup>,该技术采用两段脱硫工艺,首先在较缓和的条件下将柴油进行加氢精制,脱除大部分较易脱除的硫,包括噻吩、苯并噻吩等化合物中的硫。而较难脱除的硫,如二苯并噻吩类化合物中的硫,采用吸附法脱除。该技术中的加氢精制过程采用常规方法,条件较为缓和;吸附过程的吸附剂为活性炭、活性焦炭等,吸附剂的比表面积为800~1200  $\text{m}^2/\text{g}$ ,孔径为20~100 nm。吸附过程可采用固定床或移动床吸附器,柴油以液态方式进入吸附器与吸附剂接触,柴油中的二苯并噻吩类化合物被吸附在吸附剂上,吸附剂采用有机溶剂清洗的方式再生并循环使用。再生溶剂可为甲苯、二甲苯等有机溶剂。该技术可使柴

油硫含量从1000  $\mu\text{g/g}$ 降至20  $\mu\text{g/g}$ 以下,操作费用远低于单独的加氢脱硫过程。柴油也可以气态方式进料,而吸附剂则采用热再生方式,脱附剂可以为 $\text{H}_2$ 。

#### 1.1.2 反应吸附脱硫

反应吸附脱硫技术通过吸附剂与含硫化合物中的硫原子之间发生强烈的化学作用,把硫固定到吸附剂上,达到脱硫目的。吸附剂再生一般需要通过化学反应将硫化物转变为 $\text{H}_2\text{S}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{SO}_x$ 来实现。利用反应吸附脱硫的典型工艺有Phillips公司的S-Zorb工艺<sup>[4]</sup>。

S-Zorb脱硫工艺采用双金属氧化物作为吸附剂,吸附剂主要活性组分为 $\text{ZnO}$ 和 $\text{NiO}$ ,载体为氧化锌、硅石和氧化铝的混合物。在脱硫过程中将汽油与少量氢气混合,经过换热器气化后,注入到流化床反应器的底部,在气流上行过程中,吸附剂将油气中的有机硫化物除去。吸附剂可以连续地从反应器中取出,送到再生器进行氧化再生,再生过程中用空气作为氧化剂。再生后的吸附剂在返回反应器之前,需要用氢气做进一步处理,以确保稳定的脱硫率。在反应过程中由于没有硫化氢进入汽油产品中,能够阻止硫化氢与烯烃重新结合生成硫醇,避免了最终产品中硫含量的增加。利用该技术在单独的反应器中对全馏分FCC汽油进行脱硫处理,表现出非常高的脱硫选择性,并且辛烷值损失较小。另外,该技术在低压下运行时耗氢少,无需使用高纯 $\text{H}_2$ ,

(上接第61页)

[27] Koda J, Li H, Qin S, *et al.* Interim results from a phase I / II study of hepatic delivery of doxorubicin adsorbed to magnetic targeted carriers (MTC-DOX) in patients with unresectable HCC [M]. San Francisco: Joy Koda, 2004.

[28] Mykhaylyk O, Cherchenko A, Ilkin A, *et al.* Glial brain tumor targeting of magnetite nanoparticles in rats [J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, 225(1/2): 241 - 247.

[29] Kwon I C, Bae Y H, Kim S W. Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs [J]. *Nature*, 1991, 354(6351): 291 - 293.

[30] Lever I J, Bradbury E J, Cunningham J R, *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Released in the Dorsal Horn by Distinctive Patterns of Afferent Fiber Stimulation [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(12): 4469 - 4477.

[31] 韩济生. 能否通过外周电刺激引起中枢神经肽的释放 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2002, 34(5): 408 - 413.

[32] Santini J J T, Cima M J, Langer R. A controlled-release microchip [J]. *Nature*, 1999, 397(6717): 335 - 338.

[33] Thieme T. Microchips and micromuscles could spell the end of one-size-

fits-all medicine [J]. *DISCOVER*, 2001, 22(12): 28.

[34] Lee K Y, Peters M C, Anderson K W. Controlled growth factor release from synthetic extracellular matrices [J]. *Nature*, 2000, 408: 998 - 1000.

[35] Wong J, Mukherjee D, Porter T, *et al.* Ultrasound enhances PESDA linked oligonucleotide deposition into myocardial tissue [J]. *J Am Soc Echo*, 1998, 11(5): 498 - 455.

[36] Shohet R V, Chen S, Zhou Y T, *et al.* Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium [J]. *Circulation*, 2000, 101(22): 2554 - 2556.

[37] Unger E C, Hersh E, Vannan M, *et al.* Gene Delivery Using Ultrasound Contrast Agents [J]. *Echocardiography*, 2001, 18(4): 355 - 361.

[38] Heller J, Baker R W, Gale R M, *et al.* Controlled drug release by polymer dissolution. I. Partial esters of maleic anhydride copolymers-properties and theory [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1978, 22(7): 1991 - 2009.

[39] Kazuhiko I N. Preparation and permeability of urea-responsive polymer membrane consisting of immobilized urease and poly (aromatic carboxylic acid) [J]. *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters*, 1985, 23(10): 531 - 535. ■