

pH 响应双载药抗肿瘤药物胶束的制备及性能研究

牛立敬, 李博文, 邱乾坤, 冉 佳, 赵玲玲*, 梁洪泽

(宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 针对肿瘤组织低pH值的生理微环境特点, 设计并制备了pH响应的双载药胶束. 将药物分子阿霉素与氧化葡聚糖通过 pH 敏感的亚胺键相结合, 合成阿霉素-氧化葡聚糖前药分子. 该前药分子在水溶液中能够自组装形成胶束, 可包封其他疏水性药物如紫杉醇, 实现多种药物的协同治疗. 用红外光谱、透射电镜和动态光散射等对该双载药胶束进行了表征, 并模拟人体生理环境进行了药物体外释放行为的研究. 结果表明, 阿霉素和紫杉醇在载药胶束内均能够持续释放, 且降低环境 pH 值均能加快药物释放的速度. 由于肿瘤组织的 pH 值比正常组织要低, 该双载药胶束的这种低 pH 值触发式药物释放行为对于肿瘤的治疗具有积极意义.

关键词: 阿霉素; 紫杉醇; 胶束; pH 敏感; 药物释放

中图分类号: TQ937

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2018) 05-0096-06

癌症是当今全球致死率最高的疾病之一, 随着其发病率的持续攀升, 全世界癌症死亡人数将继续增加^[1]. 目前, 临床癌症治疗主要有手术治疗、放射治疗及化学治疗^[2]. 但这些方法均会对正常组织或细胞产生损伤, 存在医疗及药效上的缺点, 如化疗药物溶解性差、毒副作用大、药代动力学差、容易产生多重耐药性等. 近年来, 生物可降解聚合物胶束作为纳米药物载体备受瞩目^[3-5], 它能包裹疏水性药物, 提高药物在水中的溶解度, 延长药物在血液中的循环时间. 尤其是环境响应性聚合物胶束在药物和基因运载领域有着广泛的研究^[6]. 环境响应性聚合物胶束是在某些信号(如 pH、温度、氧化还原等)的刺激下能够进行自反馈响应而调节其物理化学特质的一类新型胶束, 作为药物控制释放载体时能够根据环境条件的变化来控制药物释放行为^[7]. 由于人体内不同部位的 pH 存在差异, 如肿瘤组织的 pH(6.0~7.2)低于人体血液和正常组织(pH 7.4), 肿瘤细胞内的 pH 更低(早期核内体: pH 5.0~6.0; 晚期溶酶体: pH 4.0~5.0)^[8-10], 使得 pH 响应性纳米载体被广泛应用于药

物载体研究中. Jiang 等^[11]采用生物友好的壳聚糖作为聚合物分子骨架, 合成了含有亚胺结构的 pH/温度双敏感的聚合物胶束(chitosan-g-PNIPAM), 负载香草醛以后, 在 37 °C、pH 值为 5.08 的条件下 10 h 内累计释放量可达 45%, 而在 15 °C、pH 值为 7.16 条件时累计释放量相对较低. Zhang 等^[12]合成了 pH 敏感的 mPEG-PLA-Phis 聚合物, 包载阿霉素药物, 其药物释放具有 pH 响应性.

阿霉素(DOX)和紫杉醇(PTX)是一线化学治疗化合物, 属于高效的广谱抗癌药物. DOX 是一种抗肿瘤抗生素, 主要通过插入细胞 DNA, 引发拓扑异构酶破坏 DNA 的三级结构来阻断(或抑制)DNA 复制和 RNA 转录, 从而阻断细胞增殖. PTX 是一种较新的植物抗癌药, 具有高度的疏水性, 能抑制微管分解, 促进稳定微管的形成, 从而破坏有丝分裂和细胞增殖所需微管网络的正常动态重组, 进而导致细胞凋亡^[13-14]. 联合疗法是通过 2 种或多种药物的协同作用而不是单一药物来治疗癌症的一种新方法, 其突出的优点之一是可以通过在癌细胞不同的生长阶段破坏或杀死癌细胞来抑制抗癌药

收稿日期: 2018-01-06.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journal.lg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(51403108); 宁波市自然科学基金(2016A610049); 宁波大学王宽诚幸福基金.

第一作者: 牛立敬(1989-), 女, 山东聊城人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 生物医用材料. E-mail: 862991390@qq.com

*通信作者: 赵玲玲(1986-), 女, 湖南会同人, 副教授, 主要研究方向: 生物医用材料. E-mail: zhaolingling@nbu.edu.cn

物的耐药性^[15]。2种化疗药物的作用机制不同,可在一定程度上预防多药耐药的产生。研究表明,DOX和PTX联合治疗对于转移性乳腺癌患者在肿瘤消退率方面优于个体药物治疗^[16]。在临床上,DOX和PTX的联合治疗在癌症复发率方面已被证实具有更好的效力,多药物有效载荷的释放动力学研究是必要的。Chen等^[17]成功设计出一种以P105-DOX偶联物包封抗癌药物PTX的双载药胶束(PF-DP),体内生物分布研究结果表明,PF-DP在癌细胞中共同递送DOX和PTX药物,具有良好的抗肿瘤效果。

本文以DOX和PTX为模型药物,以天然多聚糖-葡聚糖为基本原料,对其进行醛基功能化合成氧化葡聚糖(Oxdex),然后将抗癌药阿霉素以pH敏感的亚胺动态键连接到Oxdex高分子主链上,合成氧化葡聚糖-阿霉素(Oxdex-DOX)。由于Oxdex-DOX为双亲性化合物,在溶液中能自组装形成胶束,将PTX包裹在胶束内核中,制备双载药胶束,实现DOX与PTX的共递送。Oxdex-DOX具有pH敏感性,亚胺键在酸性条件下断裂,会释放出DOX和PTX药物分子。

1 实验部分

1.1 试剂与原料

葡聚糖(MW 570 kDa)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC·HCl)购于Sigma Aldrich (St. Louis, US)。盐酸阿霉素购于北京华丰联合科技有限公司。高碘酸钠(NaIO_4)、N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)购于衢州新腾化学有限公司。PTX购于西安三江生物工程有限公司。磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)购于国药集团化学试剂有限公司。

1.2 氧化葡聚糖的制备

氧化葡聚糖的制备参考文献[18],具体操作步骤如下:1.00 g 葡聚糖溶于30 mL 去离子水,0.60 g NaIO_4 (葡聚糖与高碘酸钠投料物质的量比为1:0.5)溶于20 mL 去离子水,将二者混合,室温下避光搅拌24 h后,加入0.60 g 丙三醇,继续搅拌15 min后停止反应。将反应液转移到截留分子量为8~12 kDa的透析袋中,用去离子水透析72 h,每6 h换一次水。将保留液冷冻干燥,得到白色絮状产物(产

率75.4%)。

1.3 氧化葡聚糖-阿霉素的合成

称取0.80 g 氧化葡聚糖溶于50 mL 二甲基亚砜(DMSO)中,搅拌溶解备用。称0.10 g 盐酸阿霉素溶于20 mL DMSO中,加入15 μL 的三乙胺,室温下搅拌4 h后立即将溶液滴加到Oxdex的DMSO溶液中,室温搅拌反应24 h。将混合溶液转移到截留分子量为8~12 kDa的透析袋中透析4 d,将保留液冷冻干燥,获得Oxdex-DOX复合物(产率62.7%)。反应、透析及冷冻干燥过程需要避光。

1.4 双载药胶束(Oxdex-DOX/PTX)的合成

Oxdex-DOX能在溶液中自组装形成胶束,并包封疏水性药物。参考文献[19]的方法,制备同时负载DOX和PTX的双载药胶束。具体操作步骤如下:称取24 mg Oxdex-DOX和4 mg PTX溶于3 mL DMSO中,过夜搅拌,然后滴加到15 mL 磷酸盐缓冲溶液(0.01 M, pH 7.4)中,继续搅拌6 h。将混合溶液转移到截留分子量为8~12 kDa的透析袋中透析4 d,将保留液冷冻干燥,得样品Oxdex-DOX/PTX(产率73.2%)。整个实验过程需避光。Oxdex-DOX/PTX胶束中DOX的载药量通过荧光分光光度计测定。具体操作步骤如下:将一定量的Oxdex-DOX/PTX载药胶束溶于DMSO,测594 nm处溶液的吸光度值。对照DOX的标准曲线计算Oxdex-DOX/PTX载药胶束中的DOX含量。PTX的载药量使用LC-20AT高效液相色谱仪测定,将Oxdex-DOX/PTX载药胶束溶解于乙腈中,在227 nm下检测PTX,计算PTX载药量。载药量=(载药胶束中的药物质量/载药胶束总质量) $\times 100\%$ 。

1.5 结构及性质表征

1.5.1 红外光谱(FTIR)分析

将冷冻干燥样品与溴化钾混合研成粉末,压片,用Bruker Equinox 55 FTIR 红外光谱仪分析。

1.5.2 临界聚集浓度的测定

以芘为荧光探针,用荧光光谱法测定Oxdex-DOX的临界聚集浓度(CMC)^[20]。将芘溶解在丙酮中,配置成 $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,分别移取20 μL 该溶液加入到8个10 mL 棕色玻璃小瓶中,将丙酮蒸干。配置范围 $10^{-6}\sim 0.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 一系列不同质量浓度的Oxdex-DOX溶液各2 mL,依次加入上述10 mL 棕色小玻璃瓶中,将混合物超声并在室温下振

荡 1 h. 用 Cary Eclipse 荧光光谱仪(Varian, US)采集聚合物溶液的荧光发射光谱. 激发波长为 335 nm, 发射波长范围 350~500 nm, 激发和发射缝宽分别设置为 5 和 2.5 nm. 分别记录 372 与 383 nm 处的发射光强度 I_{372} , I_{383} .

1.5.3 透射电镜(TEM)表征

采用 JEOL 1011 型透射电镜观察 Oxdex-DOX 和 Oxdex-DOX/PTX 复合物的组装形貌. 将复合物的分散液滴在碳膜铜网上, 干燥后, 用 0.5% 磷钨酸溶液染色后观察.

1.5.4 聚合物胶束粒径分布测试

采用 Zetasizer (Nano Series, Malvern Instruments, UK)进行粒径分布测试. 测试样品质量浓度为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$.

1.5.5 体外药物释放

载药胶束的体外药物释放行为在不同 pH 的 PBS(含体积分数 0.1% 吐温-80)或乙酸盐缓冲液中进行, 以模拟正常生理和肿瘤组织微环境. 具体操作如下: 将 Oxdex-DOX/PTX 载药胶束超声分散于 PBS($10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 7.4)中, 质量浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. 然后取 1 mL 胶束溶液封装在透析袋中(MWCO 8~12 kDa), 并分别置于 10 mL 相应的缓冲液中透析, 水浴保温 37°C ; 在预定的时间间隔从释放液中取出 2 mL 释放液, 同时加入 2 mL 新鲜缓冲液; 取出的 2 mL 释放液用荧光发射光谱检测溶液中释放 DOX 的含量(激发波长 494 nm, 最大发射波长 594 nm, 狭缝宽度均为 10 nm); 用 LC-20AT 高效液相色谱仪(Shimadzu, Kyoto, Japan; SPD-M20A 检测器, C18 柱: $150 \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$)在 227 nm 处测定溶液中 PTX 的释放量, 流动相为乙腈-甲醇-水(体积比 44:28:28), 流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

2 结果与讨论

2.1 聚合物 Oxdex-DOX 的合成

Oxdex-DOX 的合成途径如图 1 所示. 从其红外光谱图(图 2)上可以看到, 1413 cm^{-1} 为苯环氢的伸缩振动峰, 1617 cm^{-1} 归属碳氮双键($\text{C}=\text{N}$)的吸收峰^[21], 2826 cm^{-1} 和 2715 cm^{-1} 处 Oxdex 中醛基的 C-H 伸缩振动峰和 C-H 变形振动倍频的偶合双峰消失, 表明阿霉素成功接到了氧化葡聚糖高分子链上.

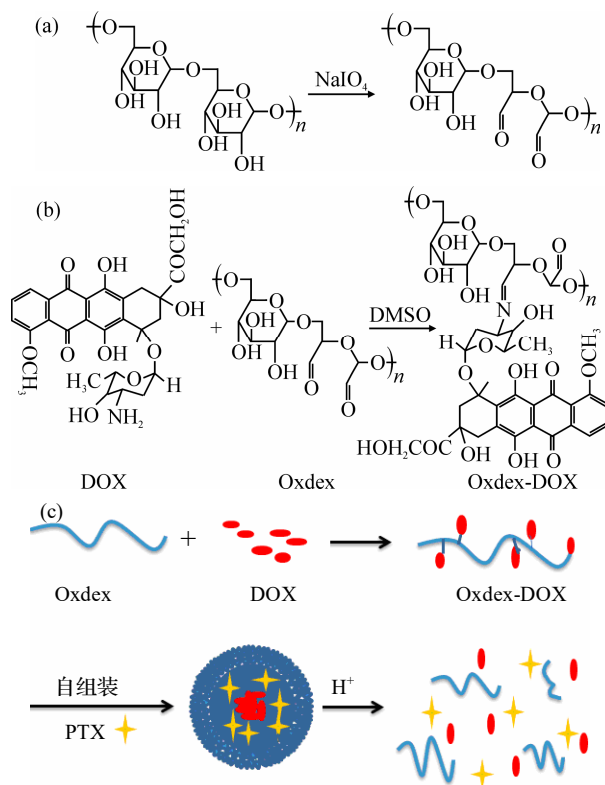


图 1 (a)Oxdex, (b)Oxdex-DOX 和(c)Oxdex-DOX/PTX 胶束合成路线及药物释放示意图

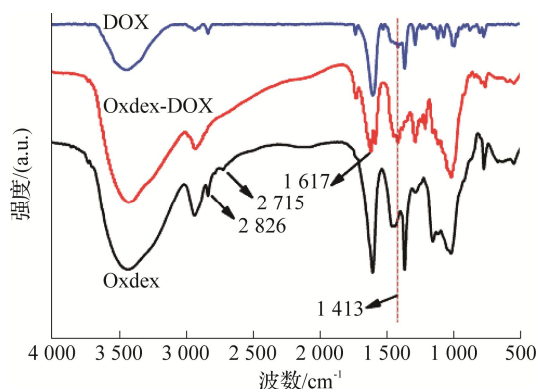


图 2 Oxdex, DOX 和 Oxdex-DOX 的红外光谱图

2.2 聚合物胶束形貌及粒径的表征

用芘荧光探针技术测定 Oxdex-DOX 的 CMC 值. 聚合物水溶液在 372 和 383 nm 处荧光强度的比值(I_{372}/I_{383})与聚合物浓度的关系如图 3 所示. 随着 Oxdex-DOX 聚合物的浓度逐渐增大, I_{372}/I_{383} 显著性下降, 曲线拐点处切线交点即为 Oxdex-DOX 的 CMC 值, 约为 $0.18 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 由于载药体系注入到体内后, 体液及组织液会对聚合物有一定的稀释作用, 低的 CMC 值对于药物载体有重要意义. Oxdex-DOX 空胶束和载 PTX 胶束均为球形,

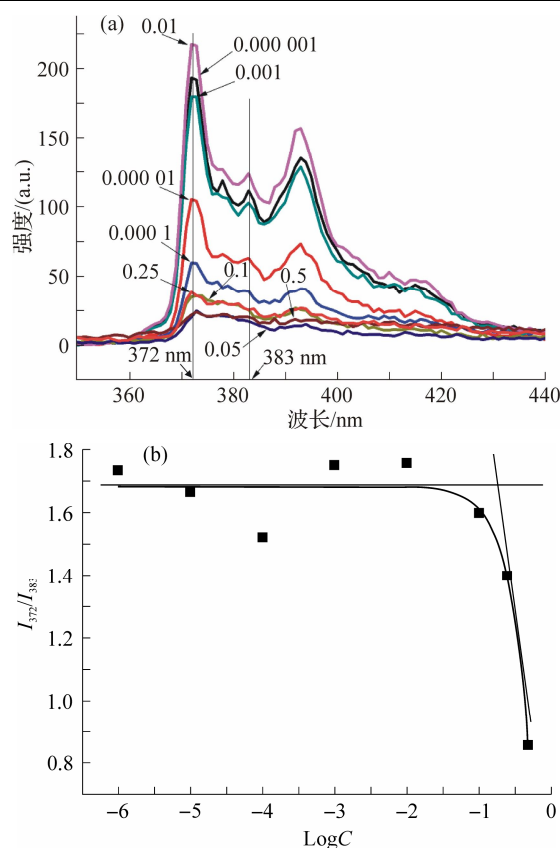


图3 (a)Oxdex-DOX 溶液中苾的荧光发射光谱,
(b)荧光强度比值与 Oxdex-DOX 浓度对数关系

如图4所示. Oxdex-DOX 是以 pH 敏感的亚胺键将 Oxdex 和 DOX 键合, 具有 pH 敏感性. 降低溶液 pH 值, 胶束粒径增大, 如图5(a)所示, 溶液 pH 值从生理条件(7.4)降至 6.5 和 5.0 时, Oxdex-DOX 胶束粒径从 (198 ± 10) nm 分别增至 (251 ± 10) 和 (341 ± 15) nm. 这是因为在低 pH 条件下, 亚胺键不稳定断裂, 引起 Oxdex-DOX 胶束溶胀或瓦解. 负载 PTX 后, Oxdex-DOX/PTX 胶束粒径明显增大, 从 (198 ± 10) 增至 (364 ± 23) nm(图5(b)).

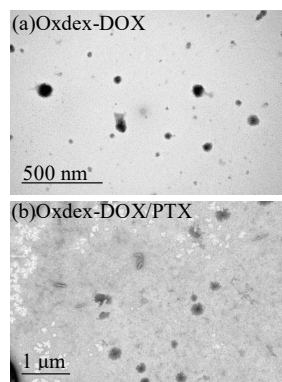


图4 透射电镜图

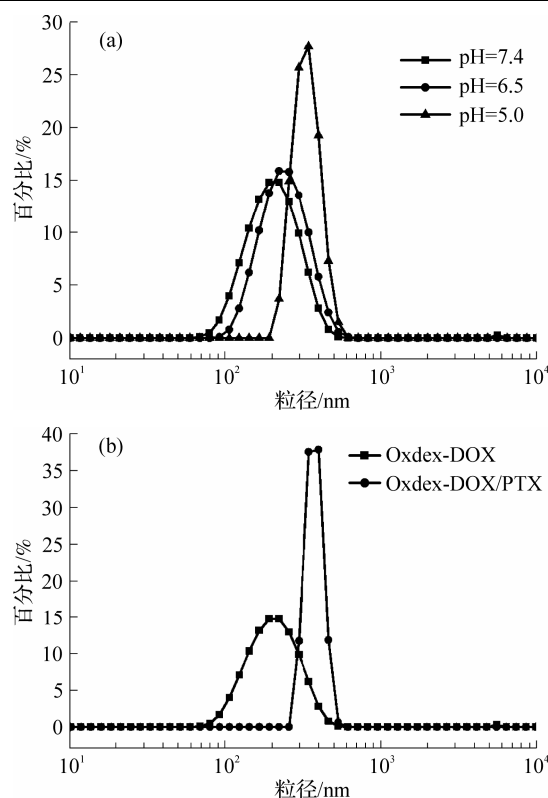


图5 (a)Oxdex-DOX 在不同 pH 下的粒径分布,
(b)Oxdex-DOX 负载 PTX 前后的粒径变化

2.3 Oxdex-DOX/PTX 载药及体外药物释放行为

由 DOX 荧光标准曲线测得 Oxdex-DOX 中 DOX 的质量分数为 24.9%, 双载药胶束 Oxdex-DOX/PTX 胶束中 DOX 的载药量为 13.6%. 由高效液相标准曲线测得 Oxdex-DOX/PTX 胶束中 PTX 的负载量为 40.9%. 为了研究聚合物胶束作为药物载体的可行性, 模拟人体生理环境在 37 °C 下 pH 值为 5.0, 6.5, 7.4 的缓冲溶液中, 考察了 Oxdex-DOX/PTX 双载药胶束在不同 pH 值下 DOX 和 PTX 的体外药物释放行为, 其累积释药曲线如图6所示. 结果表明 DOX 和 PTX 2 种药物都能从载药胶束中持续释放出来, 没有观察到明显的药物突释现象. 且降低释放介质的 pH 值, 2 种药物的释放速度都会加快. 这是因为键合阿霉素和氧化葡聚糖的亚胺键具有 pH 响应性, 亚胺在低 pH 值下不稳定, 发生断裂, 释放出阿霉素分子, 同时改变了 Oxdex-DOX 的结构, 使胶束溶胀或瓦解, 加快了释放 PTX 的速率. 其中 DOX 的释放速度相对较快, 在生理 pH 7.4 条件下, DOX 在 92.5 h 时的累积释放量为 25.8%, PTX 的为 3.6%. 将释放介质 pH 值降至 6.5 和 5.0

时, DOX 在 92.5 h 时的累积释放量分别为 31.8% 和 79.3%(图 6(a)). PTX 的释放速率也随着释放介质中 pH 值的降低而加快, 在低 pH 值 6.5 和 5.0 时, 92.5 h 内 PTX 的累积释放量分别为 4.5% 和 6.3%(图 6(b)). PTX 药物释放较缓慢可能是由于其溶解度较低且处在胶束核内疏水区域. 由于 DOX 和 PTX 的抗癌作用机制不同, DOX 和 PTX 药物释放的这种不同步性对于癌症在不同时期的治疗是有利的^[22]. 在给药前期, DOX 的释放速度较快, DOX 嵌入到癌细胞 DNA 中, 引导癌细胞凋亡, 起主导抗癌作用. 在给药后期, DOX 释放较少, 双载药胶束中的 PTX 抗癌药物阻止微管聚合, 抑制癌细胞的分裂, 此时 PTX 起主导抗癌作用. 此外, 由于肿瘤组织不同于正常组织的低 pH 特殊生理微环境^[23], DOX 和 PTX 药物释放的 pH 响应性对于肿瘤的治疗具有积极的意义, 该 pH 敏感的双载药胶束可用于发展新型靶向抗肿瘤药物新体系.

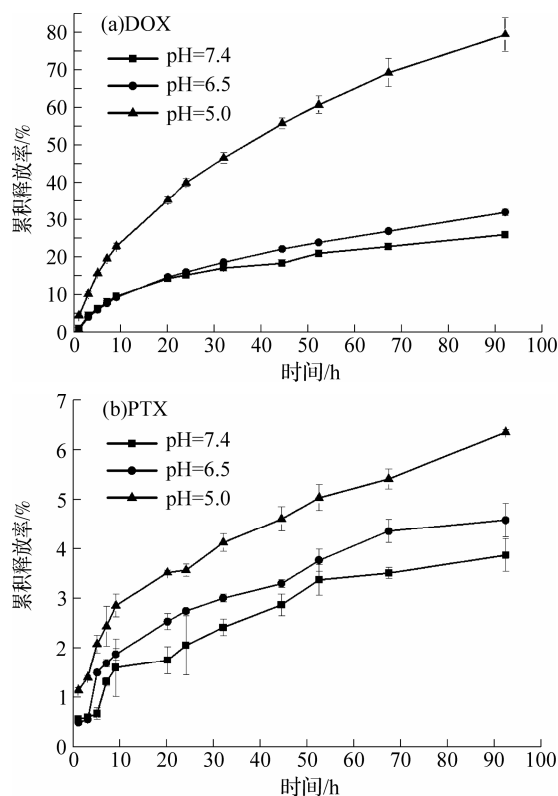


图 6 不同的 pH 下 DOX 和 PTX 的体外释放曲线

3 结论

本文以氧化葡聚糖为基础材料, 制备了 pH 响应的双载药胶束. 通过 pH 敏感的亚胺键将阿霉素

药物分子与氧化葡聚糖相结合, 合成阿霉素-氧化葡聚糖前药分子. 该前药分子在水溶液中能够自组装形成胶束并包封紫杉醇等疏水药物. 体外药物释放实验表明, 阿霉素和紫杉醇在载药胶束中均能够持续释放, 且降低环境 pH 值能加快 2 种药物的释放速度, 实现多种药物的协同治疗. 由于肿瘤组织具有低 pH 值的生理微环境特点, 该双载药胶束的这种低 pH 值触发式药物释放行为对于肿瘤的治疗具有积极意义, 可用于发展新型抗肿瘤药物体系.

参考文献:

- [1] 刘杰, 徐伟华, 金成, 等. 载阿霉素 PLGA 纳米微球的制备及性质研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4661-4663.
- [2] Manchun S, Dass C R, Sriamornsak P. Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems[J]. Life Sciences, 2012, 90(11/12):381-387.
- [3] Basalious E B, Shamma R N. Novel self-assembled nanotubular mixed micelles of Pluronic P123, Pluronic F127 and phosphatidylcholine for oral delivery of nimodipine: *In vitro* characterization, *ex vivo* transport and *in vivo* pharmacokinetic studies[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 493(1/2):347-356.
- [4] Li M, Liu Y, Feng L, et al. Polymeric complex micelles with double drug-loading strategies for folate-mediated paclitaxel delivery[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 131:191-201.
- [5] Sosnik A, Raskin M M. Polymeric micelles in mucosal drug delivery: Challenges towards clinical translation[J]. Biotechnology Advances, 2015, 33(6):1380-1392.
- [6] 王磐, 翟翠萍, 袁金芳, 等. 一种两性亲性嵌段共聚物胶束的制备及其对叶酸的负载和控制释放[J]. 高分子学报, 2011(12):1361-1367.
- [7] 郑晓明, 蒋涛, 贺枫. PNIPAM-b-聚碳酸酯温敏胶束的制备及用作药物控制释放载体的研究[J]. 高分子学报, 2011, 11(8):895-902.
- [8] Binauld S, Stenzel M H. Acid-degradable polymers for drug delivery: A decade of innovation[J]. Chemical Communications, 2013, 44(21):2082-2102.
- [9] Nowag S, Haag R. pH-responsive micro- and nanocarrier systems[J]. Angewandte Chemie, 2014, 53(1):49-51.
- [10] Denis I, el Bahhaj F, Collette F, et al. Histone deacetylase inhibitor-polymer conjugate nanoparticles for acid-responsive drug delivery[J]. European Journal of

- Medicinal Chemistry, 2015, 95:369-376.
- [11] Jiang J, Pan X, Cao J, et al. Synthesis and property of chitosan graft copolymer by RAFT polymerization with tosylic acid-chitosan complex[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 50(3):586-590.
- [12] Zhang X, Chen D, Ba S, et al. Poly(l-histidine) based triblock copolymers: pH induced reassembly of copolymer micelles and mechanism underlying endolysosomal escape for intracellular delivery[J]. Biomacromolecules, 2014, 15(11):4032-4045.
- [13] 谢宝芬, 潘柏良. 紫杉醇的药理与临床研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(15):76-78.
- [14] Singla A K, Bondareva A, Jirik F R. Combined treatment with paclitaxel and suramin prevents the development of metastasis by inhibiting metastatic colonization of circulating tumor cells[J]. Clinical & Experimental Metastasis, 2014, 31(6):705-714.
- [15] Gustafson D L, Merz A L, Long M E. Pharmacokinetics of combined doxorubicin and paclitaxel in mice[J]. Cancer Letters, 2005, 220(2):161-169.
- [16] Huang Z, Xie X, Mukerabigwi J F, et al. PTX encapsulated by an XG-DOX conjugate for combination therapy against multi-drug resistance[J]. RSC Advances, 2016, 6(109):107606-107612.
- [17] Chen Y, Zhang W, Huang Y, et al. Pluronic-based functional polymeric mixed micelles for co-delivery of doxorubicin and paclitaxel to multidrug resistant tumor[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 488(2):44-58.
- [18] 马守栋, 刘莉, 刘建国, 等. 氧化葡聚糖的制备及表征[J]. 中国实用医药, 2008, 3(3):14-15.
- [19] Zhang J, Zhao X, Chen Q, et al. Systematic evaluation multifunctional paclitaxel-loaded polymeric mixed micelles as a potential anticancer remedy to overcome multidrug resistance[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 50: 381-395.
- [20] Lu T, Sun J, Chen X, et al. Folate-conjugated micelles and their folate-receptor-mediated endocytosis[J]. Macromolecular Bioscience, 2009, 9(11):1059-1068.
- [21] 栾淑娟, 徐靖, 齐培兰, 等. pH 敏感型 mPEG-Hz-PLA 聚合物纳米载药胶束的制备[J]. 高分子学报, 2017(3): 482-490.
- [22] Zhao L, Zhu L, Liu F, et al. pH triggered injectable amphiphilic hydrogel containing doxorubicin and paclitaxel[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 410(1/2):83-91.
- [23] 杨友强. pH 响应聚合物及其胶束给药系统:制备和结构性能关系[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.

pH-triggered doxorubicin and paclitaxel co-delivery micellar system for anticancer drug delivery

NIU Li-jing, LI Bo-wen, QIU Qian-kun, RAN Jia, ZHAO Ling-ling*, LIANG Hong-ze
(School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: pH-sensitive and dual-drug loaded micelles for anticancer drug delivery are prepared based on aldehyde dextran according to the special physiological microenvironment of tumor tissue. Oxdex-DOX conjugates are firstly synthesized by conjugating DOX with the polymer chain of oxide dextran through pH-sensitive imine bond. The prodrug conjugates can assemble and form micelles in water, and hydrophobic drugs such as paclitaxel (PTX) can be loaded in the core of micelles to form dual-drug loaded micelles for the synergistic treatment of cancer. FTIR, and ^1H NMR and dynamic light scattering are used to characterize the structure and property of the micelles. *In vitro* drug release shows that both DOX and PTX may release from the dual-drug loaded micelles for several days, and release rate of both drugs may be accelerated by lowering the media pH from 7.4 to 6.5 and 5.0. Due to the lower pH value of tumor tissue than normal tissue, the pH triggered drug release from the micelles is more conducive for cancer treatment.

Key words: DOX; PTX; micelles; pH-sensitive; drug release

(责任编辑 韩 超)