

静电纺丝载药纤维及其在经皮递药系统中的研究进展

叶佩雯¹, WEI Su-ying², 魏凤环^{1*} (1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. Lamar University, USA 10022)

摘要: 静电纺丝技术为载药系统的构建开辟了新方法。载药电纺丝纳米纤维具有与细胞外基质形态结构相近、通气性好和吸湿性强等独特的纤维形貌, 尤其适于经皮给药系统的应用。笔者通过归纳分析电纺载药纳米纤维的含义与特点、基质材料选择、制备方法、载药形式与释药特征, 及其在经皮递药系统的应用, 为电纺纳米纤维经皮给药系统相关研究提供借鉴。

关键词: 静电纺丝; 载药纳米纤维; 经皮给药系统

doi:10.11669/cpj.2019.24.006 中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2019)24-2034-09

Progress of Electrospinning Drug-loaded Fibers and Application in Transdermal Drug Delivery System

YE Pei-wen¹, WEI Su-ying², WEI Feng-huan^{1*} (1. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Lamar University, 10022 USA)

ABSTRACT: Electrospinning technology opens up a new method for the construction of drug delivery system. The unique fiber structures of drug-loaded electrospinning nanofibers with the characteristics of similar to the extracellular matrix, good air permeability and hygroscopicity are very suitable for transdermal drug delivery systems. In this paper, the definition, characteristics, matrix selection, preparation methods, drug-loaded forms and drug-released profiles of drug-loaded electrospinning nanofibers are summarized and analyzed. Meanwhile, the application of drug-loaded electrospinning nanofibers in the transdermal drug delivery systems is analyzed. This review is to provide support for the further studies on electrospun nanofiber transdermal drug delivery system.

KEY WORDS: electrospinning technology; drug-loaded nanofiber; transdermal drug delivery system

静电纺丝技术(electrospinning technology)是在高压电场的作用下, 聚合物溶液或者熔体在喷嘴处形成泰勒锥(Taylor Cone)并以设定的流速形成射流, 在到达接收器的过程中, 溶剂挥发并形成纳米至微米尺度的纤维制备技术^[1]; 若药物分子如抗体、蛋白、生长因子等生物大分子和小分子化合物与聚合物共同电纺, 则形成载药纤维^[1]。载药纤维的直径越小, 比表面积则越大, 有利于提高药物分散度和溶出, 所以载药电纺纤维通常为纳米级。电纺纳米纤维与其他纳米结构相比, 具有独特的优势, 一是与细胞外基质形态结构相近, 便于细胞黏附、扩增及迁移^[2-3]; 二是比表面积大, 可增大疏水性成分的分散和溶出, 进而提高其生物利用度^[4]; 三是同轴或多轴电纺形成的壳-核结构, 便于制备长效控释系统, 尤其可实现水溶性成分的长效释药^[1,5]; 四是可包裹敏感性的生物大分子, 避免与有机溶剂的直接接触^[6]。此外, 具有操作简单、载药量和包封率高, 成本低、适应性强等特点^[2,7]。鉴于电纺纳米纤维的诸多优点, 静电纺丝技术为载药系统的构建开辟了新方向^[8-9]。

给药途径影响甚至决定着制剂疗效的发挥, 也影响着患

者的依从性。经皮递药系统(transdermal drug delivery systems, TDDs)包括透皮给药和皮肤局部用药2种形式, 前者是药物经由皮肤吸收进入血液循环实现局部或全身疾病防治的给药体系, 后者则是指药物仅传递到局部而非全身的用药方式。与胃肠道给药、注射给药、呼吸道给药相比, TDDs能兼具几种给药途径的综合优势, 例如既可使药物避免肝脏首过效应及胃肠道灭活, 又能维持恒定血药浓度、提高患者依从性和用/停药方便等^[10-13]。鉴于静电纺丝纳米纤维多空隙、透气性好、易吸收伤口渗出液以及纳米毡的形貌特征, 静电纺丝技术被认为开启了经皮递药系统的新篇章^[14-15]。为系统了解静电纺丝载药纤维及其在经皮给药的应用, 笔者拟从静电纺丝载药纳米纤维的工作流程、基质材料选择、载药形式、释药特征、关键影响因素以及在经皮递药系统的应用等方面进行综述。

1 电纺丝载药纳米纤维构建的工艺流程

静电纺丝仪主要有高压电源、恒流注射泵及接收屏(接地)等部件组成^[2]。构建电纺载药纳米纤维的基本过程(图

基金项目: 国家自然科学基金海外合作项目资助(81728021); 广东省自然科学基金项目资助(2016A030313573)

作者简介: 叶佩雯, 女, 硕士研究生 研究方向: 中药新型给药系统 * **通讯作者:** 魏凤环, 女, 博士, 教授 研究方向: 中药分析和新型给药系统的研究 Tel: (020)61648263 E-mail: awag7674@smu.edu.cn

1)为:首先注射器中的电纺溶液(基质和药物),在恒流注射泵的控制下通过喷嘴,液滴在高压静电场力的作用下,聚集大量电荷形成带电液滴;带电液滴在与接收屏之间产生的静电引力、液滴中同种电荷之间的静电斥力以及液滴表面张力的共同作用下,由原来的半月形变成锥形,即“泰勒锥”;当电场力的强度达到足以克服液滴表面张力时,溶液从“泰勒锥”喷出,喷射流在电场力的作用下加速并被拉长,形成射流束,射流束随着溶剂的挥发而变小,并被静电斥力分散开来,最后在接收屏上形成载药的纳米纤维,并以毡的形貌存在^[3]。

2 电纺载药纳米纤维常用的基质材料

电纺载药纳米纤维的组成包含药物和基质,其中基质的生物相容性与可降解性、亲水性或疏水性、力学性能,直接决定着载药系统的安全性、降解速度、润湿性和可纺性,也是影响药物释放特征的关键因素^[16]。通常情况下,亲水性基质能有效包裹亲水性药物,且其能溶解于水性介质中,可避免有机溶剂的使用,既降低成本,又绿色环保,符合生物医药安全性的需求,然而却不适合承载水溶性药物制备长效递药系统,疏水基质则能有效控制水溶性药物释放。所以,载药电纺纳米纤维的构建,基质的选择至关重要。目前,主要有天然、合成及半合成的聚合物。

2.1 天然聚合物

这一类聚合物来源于自然界,具有无毒、生物降解性和生物相容性好等优点^[17]。然而天然聚合物多存在机械强度差、表面张力强、降解速度快等不足^[18],尤其是机械强度低,导致其可纺性弱。另外,绝大部分天然聚合物呈现亲水性和降解速度快的特点,限制了其在长效载药系统中的单独应

用,通常与合成聚合物合用。常用的天然聚合物特点及应用见表1。

2.2 合成聚合物

合成聚合物与天然的相比,具有机械性能强、调适性强、耐用等优点。然而这类聚合物存在合成中有机溶剂的残留、多数只溶于有机溶剂以及生物相容性差等不足,所以通常多与天然聚合物共同用于载药系统的构建。常用的合成聚合物及其应用见表2。

2.3 半合成聚合物

半合成聚合物是在天然聚合物的基础上进行结构修饰和衍生化而得,这类材料往往兼具天然聚合物生物相容性好、以及合成聚合物可纺性好、调适性强的特点。常用的半合成聚合物特点及其应用见表3。

基于生物相容性和可纺性,通常多以天然聚合物、半合成聚合物与合成聚合物联合应用构建纳米纤维载药系统,以克服天然聚合物可纺性差、易降解的不足,又可提高合成聚合物的生物相容性,但是需要注意性质不同聚合物可能产生的相分离、以及有机溶剂的安全性等问题。

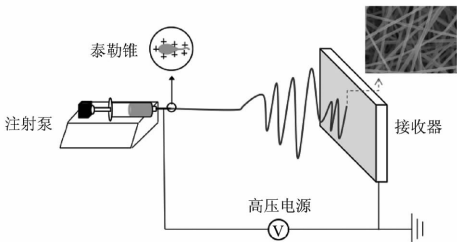


图1 静电纺丝基本流程

表1 常用天然聚合物的特点及其在电纺纳米纤维载药系统中的应用

名称	理化性质	应用	文献
玉米蛋白	生物相容性和降解性好,疏水,不溶于纯水或醇,可溶于60%~95%的醇水溶液,具有成膜性、抗氧化性及抗菌性	作为壳层与PEO-没食子酸(核层)构建同轴纳米纤维,提高没食子酸的稳定性和抗炎活性	[19]
明胶	生物相容性和降解性好,可溶于热水,不溶于冷水,可缓慢吸水膨胀软化及凝胶化,具成膜性及乳化性质	与PVA合用构建载有姜黄素的纳米纤维毡,透皮给药用于减少皮下脂肪量	[20]
胶原	生物相容性和降解性好,具低免疫原性、止血性能、强亲水性及良好的保水性	与PCL混合构建承载硝酸甘油纳米纤维,用于再生医学	[21]
透明质酸	带负电荷,生物相容性好,可生物降解,具强吸湿性,不溶于醇、酮等有机溶剂,具良好黏弹性、流变性以及强亲水性	与PEO混合构建承载卡那霉素的纳米纤维,抑制李斯特菌的生长	[22]
蚕丝蛋白	生物相容性好降解好,具良好的柔韧性和抗拉伸强度,亲水	与明胶混合构建承载黄芩甲苷纳米纤维,用于皮肤深度烧伤医用辅料	[23]

表2 常用合成聚合物的特点及其在电纺纳米纤维载药系统中的应用

名称	理化性质	应用	文献
聚己内酯	半结晶聚合物,良好生物降解性、生物相容性及溶剂溶解性,机械性能及柔性好,疏水	和酪洛芬作为油相,明胶作为水相,形成O/W型乳液电纺,延缓药物释放,提高药效	[24]
聚乳酸	生物相容性和生物降解性好,降解产生乳酸,具良好力学性能、可塑性强,疏水	与Collagen合用,构建了承载庆大霉素的纳米纤维,发挥长效抑菌作用	[16]
聚乙烯吡咯烷酮	具有优良的溶解性、生物相容性、可降解性、成膜性,具吸湿性,可溶于水、乙醇等	与GO和Zein合用,构建承载酪洛芬的3层纳米纤维,制备了控释载药系统	[25]
聚甲基丙烯酸甲酯	生物相容性和降解性好,具良好的成膜性、化学稳定性,疏水	与PVA合用,构建承载环丙沙星的壳-核纳米纤维,用于长效局部递药系统	[26]
聚乙烯醇	生物相容性和生物降解性好,具良好成膜性及耐光性,半晶体,65~75℃水中可完全溶解	与Soluplus合用,构建承载朝鲜当归提取物的纳米纤维,提高溶出速度,用于口腔癌的治疗	[27]
聚乳酸-羟基乙酸共聚物	生物相容性和生物降解性好,亲水性由乳酸与羟基乙酸比例决定,具良好的成膜性能	与PEG合用,分别混纺和同轴电纺构建了承载阿昔洛韦的纳米纤维	[28]

3 静电纺丝纳米纤维的载药方式

静电纺纳米纤维载药系统的释药特征与电纺方式/载药方式密切相关,即使基质相同,释药特征也会因载药方式而异。如 Sergio 等^[16]采用混纺和同轴电纺分别构建了载有庆大霉素的 PLA-胶原蛋白纳米纤维,前者是将三者混纺为整体的纳米纤维,后者则是 PLA 为壳层、PLA-庆大霉素为核层的壳-核纳米纤维,释药特征分别为 24 h 内释放 78% 和 50 h 内释药高达 98%,且后者有更好的抗菌活性^[16]。说明电纺方式是决定载药系统效能的关键影响因素。目前,静电纺丝的主要电纺类型及释药见图 2。

3.1 混合电纺 (blending-electrospinning)

混合电纺也称为单轴电纺 (monoaxial electrospinning),系将药物和聚合物直接混合后,转移至注射器中,在一个恒流注射泵控制下,经由单一喷嘴 (single nozzle) 喷出形成纤维的电纺方式。单轴电纺得到的是整体纤维 (monolithic fibers),药物多以无定形态分散在基质辅料中,所以溶解度和释放速度得到提高。Kamble 等^[33]混纺构建了水不溶性成分厄贝沙坦 (IBS)PVP 纳米纤维,并与浇铸成膜的 PVP 膜相比较,发现 IBS 以无定形态均匀分布在纤维中,而以结晶态分布在浇铸膜的表面,这可能是溶剂挥发速度不同所致,前者挥发快,而后者由于挥发速度慢导致 IBS 重结晶,并且前者载药量和包封率均显著高于后者;体外溶出实验表明,IBS-PVP 纳米纤维在 4 h 内即可释放 (89.91 ± 1.87)%,后者 8 h

释药量为 (71 ± 1.6)%,而 IBS 原料只有 (32 ± 1.24)% 的溶解量。提示纳米纤维大的比表面积以及 IBS 无定形态增大了 IBS 的溶出,且 IBS 纳米纤维皮肤渗透速率为浇铸膜的 17 倍之多,显示其具有较好的经皮递药潜力。Sun 等^[8]采用混纺方式构建了不同载药量 (5%、10%、15% 和 20% 姜黄素) 的姜黄素-PVA 纳米纤维,4 种纳米纤维释药速度均高于原料姜黄素,其中 5% 姜黄素-PVA 纳米纤维 160 min 内释放近 100%,且随着载药量增多,释药量相应降低。X 射线衍射法 (X-ray diffraction, XRD) 和差示扫描量热法 (differential scanning calorimeter, DSC) 分析发现,5% 姜黄素多以无定形态分布于纳米纤维中,载药量增大会导致纤维中姜黄素结晶增多,而结晶态姜黄素几乎不溶于水性介质,所以载药量增大造成释药速度降低。上述研究表明,基质和药物直接混合的电纺方式能提高药物的溶出,但存在突释问题,提示常规单轴电纺不易得到长效控释的载药系统。为避免突释现象,延缓单轴电纺纳米纤维的释药速度,可以通过以下措施进行改善:①先用环糊精包合药物,包合物再与基质混合电纺或作为核层与壳层基质同轴电纺。如 Sun 等^[8]分别制备了姜黄素-PVA 纳米纤维和姜黄素 β -环糊精 (β -CD) 包合物-PVA 纳米纤维,姜黄素-PVA 纳米纤维载药量为 5% 时,160 min 内释放 100%,随着载药量的增大,由于药物结晶增多,释药量降低,然而当载药量为 20% 时,160 min 内的释药仍约为 80%;而 20% 载药量的包合物-PVA 纳米纤维,160 min 内释药仅

表 3 常用半合成聚合物的特点及其在载药电纺纳米纤维中的应用

名称	理化性质	应用	文献
壳聚糖	生物相容性及降解性好,高孔隙结构,带正电荷,具抗菌活性、较强吸附能力及亲水性;可纺性弱,溶于稀酸水	与 PCL 合用,混纺构建载有莫匹罗星和盐酸利多卡因的双层纳米毡医用敷料,提高抗菌活性 与大豆磷脂混纺制备分别载有维生素 B12、姜黄素、双氯酚酸的纳米载药系统,提高生物利用度	[29] [30]
乙酸纤维素	生物相容性、降解性、延展性好,具较高孔隙率,透水量大,具吸湿性,疏水	分别与迷迭香、牛至挥发油混纺构建纳米纤维,提高挥发油的稳定性和抗菌活性	[31]
乙基纤维素	生物相容性、降解性、延展性好,疏水,具良好的缓释性能	与单硬脂酸甘油酯合用,同轴电纺承载盐酸小檗碱的壳-核纳米纤维,延迟其释放速度	[32]

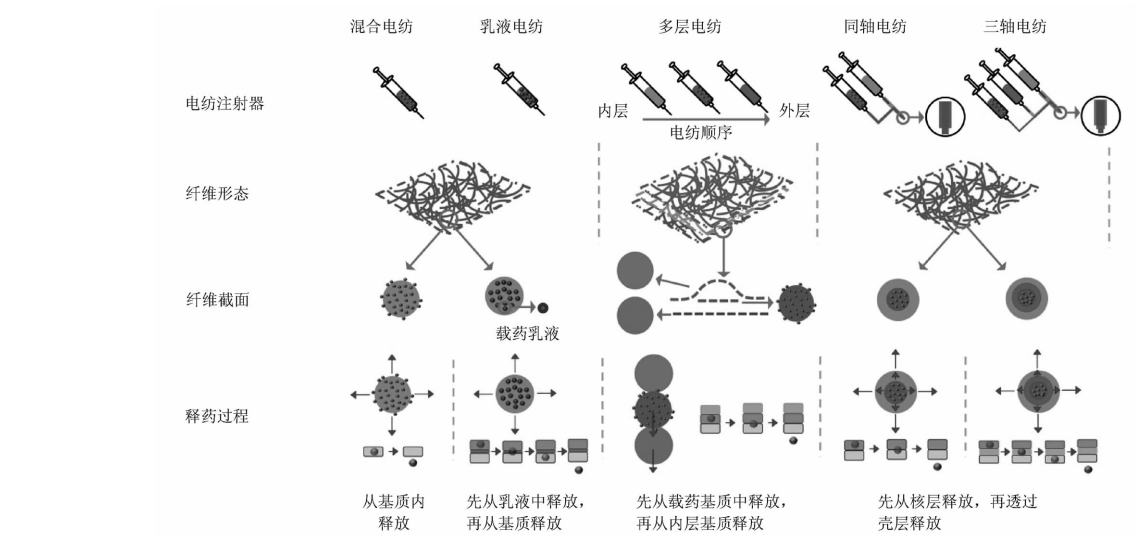


图 2 电纺载药纳米纤维的类型及释药

为60%,而试验周期(约320 min)内释药仅为70%,说明 β -CD包合物-基质混纺可延缓药物的释放。Aytac等^[4]构建了以羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)-姜黄素包合物为核层、PLA为壳层的同轴纳米纤维,既提高了疏水性姜黄素的溶出度,又能使其呈现缓慢的释药特征。②将药物包裹于纳米颗粒或微球中,使药物分子与聚合物形成物理屏障,再分散在聚合物中共同电纺。大豆苷元(daidzein)是水溶性差、口服生物利用度极低的黄酮类成分, Song等^[34]先制备了daidzein脂质纳米粒,然后溶于PLGA基质溶液,混纺得到了承载daidzein脂质纳米粒的纳米纤维,包封率高达 $(98.71 \pm 1.02)\%$,皮肤累积渗透比是daidzein溶液的3.78倍,且大于daidzein脂质纳米粒凝胶的累积渗透量,提示daidzein脂质纳米粒-PLGA电纺纳米纤维能显著改善daidzein的透皮吸收。

3.2 多层混纺(sequential electrospinning)

多层混纺也称为叠加电纺,是在单轴电纺基础上衍生的一种层层叠加电纺的方式,可通过调整基质性质、载药纳米层空间位置以及层数,构建多层多级的长效控释纳米载药系统。Lee等^[25]采用多层混纺,构建了承载酪洛芬的3层纳米纤维,首层是Zein和药物混纺层,药物和PVP以及氧化石墨烯混纺为中间层,第3层是和第1层相同的载药纤维,3层纳米纤维毡呈现机械性能好、且先突释后缓慢的双相释药特征。通过改变每层电纺时间调整纤维层厚度,从而调整释药速度。Zhang等^[35]构建了分别为聚乳酸(PLLA)基层层(不含药基层层)、奥沙利铂PLLA纳米层、PLLA隔离层和二氯乙酸盐(dichloroacetate, DCA) PLLA纳米层(最上层)的4层纳米纤维毡,与只载有奥沙利铂或DCA的单层PLLA纳米纤维毡相比,4层双载药纳米系统具有单一载药系统不具备的双相作用,即先使DCA选择性地促进癌细胞凋亡、奥沙利铂随后杀死剩余癌细胞,实现了时间程序释药、协同发挥药效的作用。提示多层叠加电纺与普通单轴电纺相比,能更加有效的控制药物释放,尤其适合多相载药系统的构建。

3.3 同轴电纺(coaxial electrospinning)

同轴电纺是由同心轴喷嘴共同喷射(图2),形成具有核-壳结构纤维(core-shell fibers)的电纺方式,通过壳-核层基质组成及厚度,发挥控制药物释放的功能。与单轴电纺相比,同轴电纺在构建长效控释载药系统方面具有显著的优势,可将药物溶液直接作为核层,电纺形成无基质核层的壳-核纳米纤维,这可避免敏感药物与有机溶剂的直接接触;并且同轴电纺可将不同药物分子分别包载于壳-核层,制备为多级多效释药系统^[5]。如Zupančič等^[26]以PVA与水溶性的环丙沙星作为核层、疏水PMMA为壳层构建了壳-核纳米纤维,核层相对于壳层流速降低,核层PVA比例降低,药物突释减少,释药延缓至4周;若以PVA-PMMA混合基质与环丙沙星为核层,PVA比例由90%降低至30%,药物的突释亦可减少并能延缓释放。提示同轴电纺既可通过调整壳-核溶液的流速、又可通过改变核层基质组成来调整药物释放速度。另外,同轴电纺核、壳层溶液的选择具有多样性,可以为均具可纺性的溶液,也可以仅壳层或核层具可纺性,而另一层为不

具可纺性的溶液或气体,以实现不同的载药设计^[36]。如Sedghi等^[7]构建了以CS和PVA为壳层、3%姜黄素无水乙醇为核层的壳-核纳米纤维。当PVA浓度从5%增至8%,纳米纤维呈均匀、表面光滑无串珠的形貌,而增加CS,纳米纤维直径减小,这与CS在酸性介质中呈现阳离子多聚体的性质相关。体外释药与混纺纳米纤维相比,壳-核纳米纤维突释量减少,且呈现出显著优于混纺的抗菌活性,无聚合物的核层减少了有机溶剂的使用,提高了生物相容性,更适用于局部伤口辅料的应用。另外,Aytac等^[4]构建了以羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)-姜黄素包合物为核层、PLA为壳层的同轴纳米纤维,包合后同轴电纺纳米纤维的释药,比仅以姜黄素乙醇溶液为核层的纤维有更强的抗氧化能力,可能是HP- β -CD提高了姜黄素的溶解度所致。尽管同轴电纺控制药物释放的功能优于单轴混纺,但是由于壳层和/或核层聚合物浓度、黏度、药物浓度、以及壳、核层流速等多因素均对纳米纤维的壳-核结构产生影响,所以同轴电纺的难度亦相应增大。

3.4 三轴电纺(triaxial electrospinning)

三轴电纺是由具3层同心轴的喷嘴,喷射出不同溶液,构建3层纳米纤维的电纺方式。Han等^[37]采用三轴电纺构建了载有乳酸链球菌素的3层纳米纤维,PVP与药物为内层、PCL为中间层、CA为壳层,与混纺PCL纤维及PCL为壳层-PVP与药物为核层的同轴纤维相比,呈现更强及长效的抗菌活性。另外,Yang等^[36]采用自制的三轴电纺喷嘴(modified triaxial electrospinning),构建了载有疏水性布洛芬的3层壳-核纳米纤维,外层为溶剂层、中间层为不具可纺性的稀CA溶液,核层为具有可纺性的麦醇溶蛋白和药物溶液。与单轴混纺布洛芬纳米纤维相比,克服了第1小时内的突释问题,通过调整CA溶液浓度可调整CA厚度,进而调整释药速度,实现23.5~43.9 h内90%的药物释放量。

3.5 乳液电纺(emulsion electrospinning)

乳液电纺是根据电纺溶液形态而命名的电纺方式,即药物分子与聚合物先形成乳液,接着进行电纺,制得以分散相为核层、连续相为壳层的壳-核纳米纤维。乳液电纺一方面可以使敏感的生物蛋白避免与有机溶剂直接接触^[24],还可以构建亲水-疏水性能显著不同的药物与聚合物的纳米纤维。与普通电纺相比,乳液电纺的载药系统受表面活性剂、油相和水相类型的影响。Basar等^[24]先将抗炎药酪洛芬溶于PCL溶液、加入乳化剂司盘80,然后加到明胶乙酸水溶液搅拌形成乳液,电纺得到以PCL-酪洛芬为核层、明胶为壳层的纳米纤维,为避免明胶在水性介质中的溶解,进一步用戊二醛交联处理。体外释药表明,显著降低了混纺纤维的突释问题;并能显著提高L929小鼠成纤维细胞的黏附和扩增,提示乳液电纺可有效延缓药物的释放,并具有良好的生物相容性。为克服电纺时喷嘴(针头)堵塞的问题,Buzgo等^[38]采用无针乳液电纺(needleless emulsion electrospinning)构建了以PCL为壳层、PF-68(Pluronic F-68)和药物为核层的多种壳-核纳米纤维,承载的辣根过氧化物酶、胰岛素生长因子-I、转化生

长因子- β 和成纤维细胞生长因子的释放均呈现时间依赖性。与 PCL 混纺纳米纤维相比, PCL-PF-68 乳液电纺能显著提高生物分子的活性, 其中分散相 PF-68 的用量发挥着关键作用, 用量低于 PF-68 临界胶束浓度, 药物突释明显, 且酶活性显著降低; 用量高于临界胶束浓度, 则缓释效果明显, 且生物大分子的活性得到保存, 说明乳液电纺适宜于生物大分子载药系统的构建。然而, 乳化剂的应用及不易去除, 对载药系统生物相容性产生的潜在影响, 是乳液电纺不能忽视的问题^[39]。

4 电纺纳米纤维中药物分子存在状态与释药机制

电纺方式是载药纳米纤维中药物分子存在状态的决定性因素。基于目前的电纺类型, 药物分子主要有 4 种存在状态: ①药物与基质混合, 以无定形态分散在基质中; ②药物处于核层, 被壳层基质包裹在纳米纤维中; ③药物既分散在壳层基质, 又被包裹在核层基质中; ④药物与基质形成纳米粒或纳米乳, 再分散在纤维中。药物分子的存在状态和基质性质决定了载药系统的释放机制, 药物释放主要通过表面解吸附、扩散和基质降解 3 种方式(图 3)^[9]: ①表面解吸附: 由于纤维表面吸附的药物与介质直接接触, 药物分子可从纤维表面实现快速解吸附, 单轴混纺的纳米载药系统, 多以解吸附的方式释药, 所以多有突释现象发生。突释在载药系统中发挥着速效作用, 为控释给药系统必不可少的组成部分。然而, 高程度的突释不利于长效制剂的持久释药, 所以为克服单轴混纺突释严重的问题, 出现了多层电纺、同轴电纺以及乳液电纺的方式, 以控制突释部分的药物比例。②扩散释药: 指药物分子通过纳米纤维的间隙或纳米孔隙释放的过程, 受纳米孔或水吸附形成的间隙距离所限制, 并取决于这些释药通道与外部介质的浓度梯度。③基质降解: 可使包裹于基质中的药物随着基质的降解逐层释放。生物降解基质构建的纳米纤维, 通常释药机制相对复杂, 既有表面解吸附和扩散, 还有基质降解。生物降解基质如 PLA 构建的纳米纤维, 通常释药机制相对复杂, 既有表面解吸附和扩散, 还有基质降解。载药纳米纤维中的药物释放, 通常是多种方式综合呈现的结果, 载药系统设计时, 需要根据医疗目的选择合适的基质与载药方式, 以达到预期的释药特征。

5 影响载药静电纺丝纳米纤维构建的因素

基质溶液性质和电纺工艺参数是影响载药纳米纤维

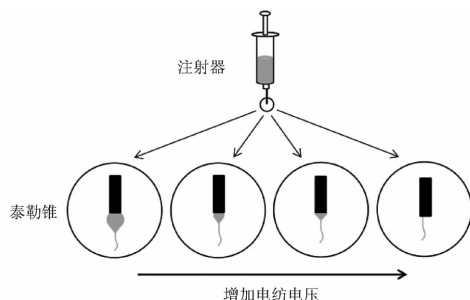


图 3 电压与泰勒锥关系

构建的主要因素, 前者包括药物和基质的性质, 基质溶液的浓度与黏度、介电常数, 溶剂挥发性以及基质的互溶性等, 后者主要有电纺方式、溶液流速、操作电压、温度、接收距离以及接收器角度和转速等^[39]。

5.1 药物与基质的影响

基质与药物的理化性质及相互作用, 直接影响着药物的包裹率、分布以及释放特征, 如水不溶性成分在疏水性基质中不易分布均匀, 电纺过程中药物往往会迁移到纤维表面以及易产生突释现象等。为使药物在基质溶液中充分溶解和分散, 需根据药物性质, 选择溶解性相似聚合物; 若不得不用性质相差较大的基质材料, 可以通过加入表面活性剂、形成包合物后电纺或者亲水-疏水基质混合的方式解决。如 Mendes 等^[30]混合电纺构建了分别载有维生素 B12、双氯芬酸以及姜黄素的 CS-大豆磷脂纳米纤维, 随着大豆磷脂比例增加, 溶液黏度增大, 纤维直径也相应增大。体外释药表明, 维生素 B12 在 2 d 内释药量达到 82.5%; 而双氯芬酸 4 h 内明显突释, 随后 3 d 释药量呈现缓慢增加趋势, 4 d 内达到 80% 的最大释药量; 姜黄素在 7 d 内呈现持续释药的特征。这是由于 3 种成分水溶性(维生素 B12 > 双氯芬酸 > 姜黄素)明显不同所致。增加磷脂比例, 基质亲水性增强, 所以维生素 B12 呈现最快的溶出速度。

5.2 电纺溶液的影响

载药系统通常需要符合医药领域生物相容性好的基本要求。所以电纺溶液的制备不仅需要考虑其可纺性, 还要符合医疗要求。不过, 电纺溶液可纺性的需求, 因电纺方式而异。单轴电纺时, 为得到形貌均一的纳米纤维, 对电纺溶液的可纺性有较高要求, 需要具备一定的黏度以克服界面张力并形成稳定的泰勒锥, 黏度过低, 无法充分抑制其不稳定性, 导致串珠纤维的产生, 但黏度过高会阻塞喷嘴影响电纺的连续性。通常筛选合适分子质量的基质以及基质浓度, 以调整电纺液黏度, 或者将黏度不同的基质混合电纺。对于同轴电纺, 有学者认为壳层溶液必须产生足够的黏性牵引力, 才能稳定射流产生壳-核纤维。如有学者分别采用同轴电纺和混合电纺构建了载有维生素 C 的 PVA/CS 纳米纤维, 为改善 CS 溶解性和黏性, 将 CS-PVA 按不同比例混合作为壳层, 维生素 C 溶液作为核层。结果表明, 当 PVA 低于 5.0% 时, 纤维有液滴及串珠存在; 增加 PVA 量, 为形貌均一的壳-核纳米纤维, 然而当 PVA 量超过 10%, 纤维产生一定融合。说明电纺溶液决定了纤维的形貌, 并认为基质材料链缠结不够导致了串珠纤维的产生^[40]。所以, 为得到连续电纺纳米纤维和消除串珠结构, 需要选择具有适度链缠结的基质和适宜浓度的基质溶液。CS 分子中游离氨基使其在酸性溶液中带正电荷, PVA 浓度低时, CS 氨基基团间的排斥力会阻止链缠结形成, 产生串珠纤维; PVA 浓度超过 10%, 链缠结量得以增加, 从而形成稠密纤维。另外, CS 由 1.0% 增大到 2.0% 时, 射流中电荷密度增大, 导致溶液劈裂从而产生更细的纤维^[41]。同轴或多轴电纺拓宽了电纺溶液的可选择性, 如 Yang 等以核层溶液为电纺层, 中间层和最外层分别为不具可纺性的稀

CA 溶液和溶剂,采用三轴电纺,构建了壳-核层清晰的纳米纤维^[36]。另外,溶剂的挥发性,不仅与纤维结构与形貌密切相关,也影响药物释放。溶剂沸点低,易形成比表面积大的多孔纤维,便于疏水性药物的释放,然而挥发过快会导致喷嘴堵塞,或使纤维干燥过快来不及完全劈裂细化,纤维直径变大;而溶剂沸点过高,挥发慢,导致纤维不能及时干燥而在接收器上发生粘连。关于同轴电纺对溶剂的选择,有学者认为,为了得到壳-核层明显的纤维,壳、核层的溶剂应不互溶;然而也有学者认为,射流从喷嘴到接收器所需时间小于溶剂扩散时间,溶剂互溶程度不会影响壳-核结构形成。如 Sun 等^[42]采用相同基质[poly(ethylene oxide), PEO]和溶剂(乙醇-水,4:6)作为壳-核层溶液,成功电纺出壳-核层清晰的纳米纤维;并且将 PEO、poly(dodecylthiophene)(PDT)分别作为壳、核层基质,两者均溶解在氯仿中,也成功得到壳-核层清晰纤维。电纺溶液的导电性对纤维形貌亦有一定的影响,溶液导电性强,会产生较强的静电力,射流所受拉伸力增大并劈裂为细直径的纤维,亦可避免串珠纤维的产生^[2]。

5.3 电纺工艺参数

电纺工艺参数主要包括电压、流速和接收距离。电纺工艺参数的优化,是得到预期纤维直径、纤维形貌以及释药特征的关键环节。

5.3.1 电压 电压对纤维的形成及其形貌有着直接的影响。低电压条件下,泰勒锥形成于悬垂液滴的顶端,随着电压增大,液滴减小,泰勒锥形成于喷嘴处(图3),从而导致串珠纤维的形成^[3]。电压和纤维直径的关系,通常认为与聚合物浓度和流速相关。如 Meechaisue 等^[43]研究了 10~25 kV/10 cm⁻¹内电压与纤维形貌关系,发现当电压低于 20 kV·10 cm⁻¹,15%的 poly(DTE carbonate)(W/V)溶液产生串珠纤维;当电压在 20~25 kV·10 cm⁻¹内,则形成表面光滑的纤维,且随着电压增大,纤维的平均直径也由 1.9 μm 增大到 2.2 μm;对于 20%的[poly(DTE carbonate)]溶液,在考察范围内,均能形成表面光滑的纤维,增大电压,纤维平均直径也随之增大。然而,也有学者认为,增大电压,电纺液射流的静电斥力增大,会降低纤维的直径。综上说明,浓度一定的电纺溶液,需要适宜的电压条件,方能电纺为表面光滑无缺陷的纤维^[3]。

5.3.2 溶液流速 电纺溶液的流速与纤维的形貌及其性质有着密切的关系。流速小纺丝产率低,流速快易形成直径较大的多孔纤维。不过,过高的流速会使纤维来不及干燥,产生串珠、带状及粘连的变形纤维。如 Rasekh 等^[44]采用混合电纺,考察了溶液流速对吡啶美辛-PVP 纳米纤维形貌的影响,结果表明,当流速从 50 μL·min⁻¹增大到 100 μL·min⁻¹,纤维直径由(2.58±0.30) μm 增大到(5.22±0.83) μm,且纤维表面由光滑变得粗糙,热图分析发现,50 μL·min⁻¹流速下载药和不载药纳米纤维的熔点分别为 89.3 和 89.7℃(载药后略微降低 0.4℃),而 100 μL·min⁻¹流速下相应纤维的熔点分别为 76.7 和 96.4℃(降低了 19.7℃),提示增大流速,使载药和不载药纤维的熔点差距显著增大,

尽管这其中的机制尚不清楚,推测可能是随着流速增大,纤维直径增大,PVP 和吡啶美辛的量增多,而吡啶美辛降低了 PVP 玻璃化温度所致^[44]。

5.3.3 接收距离 接收距离指的是喷嘴与接收器的距离,与电压及流速相比,接收距离对纤维形成的影响较低。通常情况下,喷嘴至接收器距离的设定,与射流飞行时间和电场强度有关,如果距离过短,溶剂则来不及挥发;适当增大距离有利于同轴纤维的拉伸,从而形成光滑且直径较细的纤维;然而距离过长,易产生串珠纤维,并且加大距离,需要较高的电压。另外,距离会影响射流束的干燥和劈裂细化,进而影响纤维形貌。

5.3.4 环境因素 除上述电压、流速、距离等主要电纺参数外,环境温度、湿度和空气流速也会影响纤维干燥程度及形貌。环境温度高、湿度低,可降低电纺溶液黏度,有利于溶剂挥发及纤维的干燥,产生较细纳米纤维;而温度低、湿度高,则易形成多孔的纤维^[45]。不过与电压、流速和接收距离相比,环境因素的影响相对较弱^[6]。

6 静电纺丝载药纤维用于经皮递药系统的研究

静电纺丝纳米纤维的理化性质、形貌特征及丰富的基质材料,为经皮递药系统开辟了新方向。目前,载药静电纺丝纳米纤维用于经皮给药的研究,主要体现在以下 3 个方面。

6.1 改善疏水性药物的溶解度,提高生物利用度

很多小分子药物或候选药物具有明确的药理活性,然而多为疏水性化合物^[46]。疏水性成分口服生物利用度低的问题严重限制了其成药性。通过制剂技术及物理化学手段改善难溶性成分的溶解度,是药学领域一直积极探索的研究热点。电纺纳米纤维的高比表面积及多孔结构,能显著改善疏水性成分的溶解度。如蔡普生是临床上广泛应用的非类固醇类抗炎药,普通制剂的皮肤局部用药生物利用度低,然而将其合成为前体药物、并电纺为 CA 纳米纤维膜,生物利用度提高并呈现长达 6 d 的缓释特征^[47]。中药中很多药理活性明确的活性分子为疏水性成分,如姜黄素(curcumin)、水飞蓟素(silymarin)、大豆苷元(daidzein)、紫草素等,均存在口服生物利用度低的问题。基于静电纺丝纳米纤维用于经皮递药系统具有独特的优势^[48],如 Ganesh 和 Suwantong 等^[49-50]采用混合电纺分别构建了姜黄素-CAP 和姜黄素 CA 纳米纤维,姜黄素在 2 种基质中均能均匀分布,能快速溶出并具有一定的缓释效果;且与人皮肤成纤维细胞具有较好的生物相容性。为提高姜黄素纳米纤维的缓释效果,Sedghi 等^[7]采用同轴电纺构建了姜黄素-PVA 的壳-核纳米纤维,并与混纺的姜黄素-PVA 纤维抗菌活性对比分析,结果表明,姜黄素壳-核纳米纤维的抗菌活性显著优于混纺的纳米纤维。Song 等^[34]以 PLGA 为基质,单轴电纺构建了包载大豆苷元脂质纳米粒和氮酮促渗剂的纳米纤维,包封率为(98.71±1.02)%;体外累积渗透率为大豆苷元溶液的 3.78 倍,说明 PLGA 纳米纤维能显著改善大豆苷元的透皮吸收。紫草素(alkannin,A)和紫草酮(shikonin,S)为旋光对映体,具有促伤口愈合、抗菌和抗

肿瘤等多种药理活性。Kontogiannopoulos 等^[51]分别采用 CA、PLLA、PLGA 制备了承载 A/S 的纳米纤维,尽管不同基质纤维在释药速度及释药量上有所不同,但均呈现 1 h 内快速释药、48 h 达到稳态的释药特征,这预示 A/S 纳米纤维用于皮肤修复和再生,将具有非常有价值的应用前景。Phiriyawirut 等^[52]构建了水飞蓟素 CA 纳米纤维透皮给药系统,以克服其口服生物利用度低的不足。

6.2 提高挥发油/挥发性成分经皮递药系统的稳定性

耐药性是一个日益严重的世界性问题^[53]。中药或天然药物挥发油,含有大量的疏水性小分子萜类或酚酸类成分,具有抗菌、抗氧化、抗癌等活性,用于治疗细菌性感染已有数个世纪之久^[54],然而挥发油及其制剂存在不稳定的突出问题。将静电纺丝技术,用于构建载有挥发油及挥发性成分的纳米纤维载药系统,既能提高挥发油稳定性,又可发挥其长效的抗菌活性,以更好的用于皮肤疾患的治疗。如 Liakos 等^[55]用混纺方式构建了分别载有肉桂、柠檬及薄荷挥发油的 CA 纳米纤维毡,均具有显著抑制大肠杆菌(1.5 μm)的活性。载药纳米纤维室温下放置两个月,仍具有显著的抑菌活性和较好的生物相容性,提示挥发油-CA 纳米纤维适用于局部抑菌载药系统。Liakos 等^[31]还构建了分别载有 1%~5% 迷迭香和牛至挥发油的 CA 纳米纤维,增大载药量,抗菌活性也相应增强。桂皮醛是中药肉桂油的主要活性成分之一,抗菌活性显著^[56]。Rieger 等^[57]构建了分别载有不同量桂皮醛的 CS/PEO 纳米纤维,结果表明,体外释药及抑菌活性与桂皮醛的载药量呈正相关。6-姜辣素具有抗炎、抗肿瘤等药理活性,Chantarodsakun 等^[58]构建了 6-姜辣素-CA 纳米纤维,与采用溶剂浇铸法制备的 6-姜辣素-CA 膜相比,前者有更强的吸水性(分别为 2129% 和 118%),更快的释药速度(4 h 内分别为 92% 和 58%),以及更强的抗氧化活性。预示着 6-姜辣素-CA 纳米纤维用于促进皮肤细胞增殖以及伤口愈合具有较好的潜力。异硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate, AITC)是广泛存在于卷心菜、辣根、芥末中的辛辣性成分,抗菌、抗炎活性强。Aytac^[59]分别构建了 PVA/AITC-纳米纤维和 PVA/ β -CD-AITC 包合物纳米纤维,结果发现,由于 AITC 是高挥发性的物质,前者在电纺过程中几乎挥发完全,而 β -CD 包合物阻止了其挥发,所以 PVA/ β -CD-AITC 包合物纳米纤维呈现载药量高、抑菌活性强的特征。香叶醇(geraniol)是广泛存在于植物香料中的萜醇类化合物,具有抗菌、抗氧化、抗炎等活性。Aytac 等^[60]采用混纺方式构建了环糊精(羟丙基- β -环糊精/HP- β -CD、甲基化- β -环糊精/M- β -CD 和羟丙基- γ -环糊精/HP- γ -CD)-香叶醇包合物的纳米纤维,且载药量(11%)大于 PVA-环糊精-香叶醇包合物纳米纤维(5%);香叶醇保存量(60%~82%)显著高于 PVA-香叶醇纳米纤维(45%)。室温存放,CD-香叶醇包合物间的络合作用显著降低了香叶醇存放及电纺时的挥发损失,呈现更强的抑菌能力和抗氧化活性。Aytac 等^[61]又构建了承载沉香醇的 HP- β -CD、M- β -CD 和 HP- γ -CD 包合物的纳米纤维,结果发现,纳米纤维中沉香醇的溶解速度显著提高,2 s 内完全溶解,而沉香

醇原料在水中无法溶解。放置 50 d 后分析,HP- β -CD、M- β -CD 和 HP- γ -CD 包合沉香醇的量,分别相当于原药量的 60%、86% 和 69%,提示 M- β -CD 包合物纳米纤维保存沉香醇的效果最佳。3 种包合物纳米纤维均显著抑制了大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的生长。综上表明,对于挥发性成分,先形成包合物,再电纺为纳米纤维,可提高其稳定以及抗菌、抗炎活性。

6.3 构建亲水成分的缓控释经皮给药系统

众所周知,水溶性成分不易研制为长效释药系统。采用静电纺丝技术,以疏水基质构建水溶性成分的缓控释递药系统,有望实现水溶性成分的缓控释药。如为探索水溶性维生素 B12 的经皮给药长效制剂,Madhaiyan 等^[62]以混纺方式构建了 PCL-维生素 B12 纳米纤维,疏水性 PCL 基质显著抑制了维生素 B12 的突释,4 h 与 2 d 内的累积释药分别为 18% 和 39%;然而过慢的释药速度无法保证药效的发挥,为加快释药速度,对维生素 B12 纳米纤维进行了不同时间的等离子表面处理,经过处理的样品虽然在 4 h 内的释药量没有明显变化,但是 48 h 内的释药量均显著提高,如等离子表面处理 5、40、60 s 后,48 h 累积释药量分别为 50%、70% 和 95%,提示通过采用疏水基质结合等离子表面处理技术,获得控释的维生素 B12 载药系统,并有望开发为经皮给药制剂。为改善单一疏水基质载药系统在控制水溶性成分释药时的不足,可以通过加入适量亲水基质进行调整。Mendesa 等^[30]以 1:1 和 1:3 比例的 CS 和大豆磷脂为基质,构建了维生素 B12 纳米纤维,结果表明,1 d 内累积释药量变化不大,分别为 79.5% 和 82.5%,然而 7 d 内的累积释药量分别为 90% 和 100%,说明大豆磷脂比例的增加,改善了基质的亲水性,所以实现了维生素 B12 的完全释放。盐酸小檗碱(berberine hydrochloride, BH)是具有多种药理作用的水溶性成分,然而存在难以口服吸收的问题。Hai 等^[32]同轴电纺构建了以 EC-BH 为核层、单硬脂酸甘油酯为壳层的壳-核纳米纤维,体外释药与 EC-BH 混纺纳米纤维、BH 原料相比,壳-核纳米纤维中 BH 的释放缓慢而持久,而 BH 原料 2 h 内即完全溶解,混纺纤维突释严重,提示壳层油脂延缓了 BH 在纤维表面的解吸附,该研究为 BH 长效经皮给药制剂的开发提供了有力的参考。

综上所述,载药静电纺丝纳米纤维的制备,方法简单易行,尤其在经皮递药系统中的应用具有独特的优势。然而,载药电纺纤维系统的研究仍面临着产率低、不易大规模生产等瓶颈问题,所以绝大部分仍停留在实验室探索阶段。据 Sperling 等^[5]报道,目前只有两个将活性成分与基质辅料混纺为纳米纤维的研究进入了临床阶段,一个是用于治疗皮肤利什曼病的多层透皮贴剂,另一个是用于治疗糖尿病足溃疡的多层贴剂,两者均在开展三期临床的研究。另外,尽管壳-核纳米纤维在控制药物释放方面,有混纺纤维不可比拟的优势,然而同轴壳-核载药纳米纤维的构建,存在影响因素多、核层有机溶剂残留等不容忽视的问题,所以载药同轴纳米纤维的研究仍以基础和临床前研究为主。随着人工智能和科

技水平的飞速发展,限制静电纺丝技术用于载药系统构建的瓶颈问题也许不久即可迎刃而解,这将会有助于经皮载药系统的研究开发。

REFERENCES

- [1] JIANG H L, WANG L Q, ZHUK J. Coaxial electrospinning for encapsulation and controlled release of fragile water-soluble bioactive agents[J]. *J Controlled Release*, 2014, 193(11):296-303.
- [2] GREINER A, WENDORFF J H. Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers[J]. *Angew Chem Inter Ed*, 2007, 46(30):5670-5703.
- [3] SILL T J, RECUMH A V. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(13):1989-2006.
- [4] AYTAC Z, UYAR T. Core-shell nanofibers of curcumin/cyclodextrin inclusion complex and polylactic acid: enhanced water solubility and slow release of curcumin[J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1-2):177-184.
- [5] SPERLING L E, REIS K P, PRANKEP, et al. Advantages and challenges offered by biofunctional core-shell fiber systems for tissue engineering and drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(8):1243-1256.
- [6] LU Y, HUANG J N, YU G Q, et al. Coaxial electrospun fibers: applications in drug delivery and tissue engineering[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2016, 8(5):654-677.
- [7] SEDGHI R, SHAABANI A. Electrospun biocompatible core/shell polymer-free core structure nanofibers with superior antimicrobial potency against multi drug resistance organisms[J]. *Polymer*, 2016, 101(9):151-157.
- [8] SUNX Z, WILLIAMS G R, HOUX X, et al. Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 94(1):147-153.
- [9] ZHANG Q, LI Y C, LIN Z Y, et al. Electrospun polymeric micro/nanofibrous scaffolds for long-term drug release and their biomedical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(9):1351-1366.
- [10] PRAUSNITZ M R, MITRAGOTRI S, LANGER R. Current status and future potential of transdermal drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(2):115-124.
- [11] THOMAS B J, FINNIN B C. The transdermal revolution[J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(16):697-703.
- [12] PRAUSNITZ M R, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11):1261-1268.
- [13] WIEDERSBERG S, GUYR H. Transdermal drug delivery: 30 + years of war and still fighting[J]. *J Controlled Release*, 2014, 190(9):150-156.
- [14] KAMYAR K, HASSAN M, HADI S, et al. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications and recent advances[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198(10):131-141.
- [15] CHENS X, LIR Q, LI X R, et al. Electrospinning: an enabling nanotechnology platform for drug delivery and regenerative medicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 132(7):188-213.
- [16] TORRES-GINER S, MARTINEZ-ABA D A, GIMENO-ALCANI Z J V, et al. Controlled delivery of gentamicin antibiotic from bioactive electrospun polylactide-based ultrathin fibers[J]. *Adv Eng Mater*, 2012, 14(4):112-122.
- [17] HOUACINE C, YOUSAF S S, KHAN I, et al. Potential of natural biomaterials in nano-scale drug delivery[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(43):5188-5206.
- [18] LIU G D, GU Z B, HONG Y, et al. Electrospun starch nanofibers: recent advances, challenges, and strategies for potential pharmaceutical applications[J]. *J Controlled Release*, 2017, 252:95-107.
- [19] ACEVEDO F, HERMOSILL A J, SANHUEZA A C, et al. Gallic acid loaded PEO-core/zein-shell nanofibers for chemopreventive action on gallbladder cancer cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 119(7):49-61.
- [20] AMIRI A, BAHMAN E H, ASHRAFALSADAT H Z, et al. In vivo anti-obesity efficacy of curcumin loaded nanofibers transdermal patches in high-fat diet induced obese rats[J]. *Mater Sci Eng C*, 2018, 92(11):161-171.
- [21] NEJATI-KOSHI K, PILEHVAR-SOLTANAHMADI Y, ALIZADE H E, et al. Development of emulsi-loaded PCL/collagen bioactive nanofibers for proliferation and stemness preservation of human adipose-derived stem cells: possible application in regenerative medicine[J]. *Drug Develop Ind Pharm*, 2017, 43(12):1978-1988.
- [22] AHIRE J J, ROBERTSON D D, VAN REENEN A J, et al. Polyethylene oxide (PEO)-hyaluronic acid (HA) nanofibers with kanamycin inhibits the growth of *Listeria monocytogenes*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86(2):143-148.
- [23] SHAN Y H, PENG L H, LIU X, et al. Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound[J]. *Int J Pharm*, 2015, 479(2):291-301.
- [24] BASARA O, CASTRO S, TORRES-GINER S, et al. Novel poly(ϵ -caprolactone)/gelatin wound dressings prepared by emulsion electrospinning with controlled release capacity of ketoprofen anti-inflammatory drug[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 81(12):459-468.
- [25] LEE H, XU G, KHARAGHANI D, et al. Electrospun tri-layered zein/PVP-GO/zein nanofiber mats for providing biphasic drug release profiles[J]. *Int J Pharm*, 2017, 531(1):101-107.
- [26] ZUPANČIČ Š, SINHA-RAY S, SINHA-RAY S, et al. Controlled release of ciprofloxacin from core-shell nanofibers with monolithic or blended core[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(4):1393-1404.
- [27] NAM S, LEE J J, LEE S Y, et al. Angelica gigas nakai extract-loaded fast-dissolving nanofiber based on poly(vinyl alcohol) and soluplus for oral cancer therapy[J]. *Int J Pharm*, 2017, 526(1-2):225-234.
- [28] JING W, MAIKE W. Influence of polymer composition and drug loading procedure on dual drug release from PLGA: PEG electrospun fibers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 124(8):71-79.
- [29] LIX M, WANG C, YANG S, et al. Electrospun PCL/mupirocin and chitosan/lidocaine hydrochloride multifunctional double layer nanofibrous scaffolds for wound dressing applications[J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13(9):5287-5299.
- [30] MENDESA A C, GORZELANN Y C, HALTER N, et al. Hybrid electrospun chitosan-phospholipids nanofibers for transdermal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2016, 510(1):48-56.
- [31] LIAKOSI L, HOLBANA M, CARZINO R, et al. Electrospun fiber pads of cellulose acetate and essential oils with antimicrobial activity[J]. *Nanomaterials*, 2017, 7(4):84.
- [32] HAI T, WAN X, YU D G, et al. Electrospun lipid-coated medicated nanocomposites for an improved drug sustained-release profile[J]. *Mater Des*, 2019, 162(11):70-79.
- [33] KAMBLE R N, GAIKWA D S, MASKE A, et al. Fabrication of electrospun nanofibers of BCS II drug for enhanced dissolution and permeation across skin[J]. *J Adv Res*, 2016, 7(3):483-489.
- [34] SONG J, FAN X C, SHEN Q. Daidzein-loaded nanostructured lipid carriers-PLGA nanofibers for transdermal delivery[J]. *Int J Pharm*, 2016, 501(1-2):245-252.
- [35] ZHANG Z Y, LIU S, QI Y X, et al. Time-programmed DCA and oxaliplatin release by multilayered nanofiber mats in prevention of local cancer recurrence following surgery[J]. *J Controlled Release*, 2016, 235(8):125-133.
- [36] YANG Y Y, LI W B, YU D G, et al. Tunable drug release from nanofibers coated with blank cellulose acetate layers fabricated using tri-axial electrospinning[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 203(1):228-237.

- [37] HAN D, SHERMAN S, FILOCAMO S, *et al.* Long-term antimicrobial effect of nisin released from electrospun triaxial fiber membranes[J]. *Acta Biomater*, 2017, 53(4):242-249.
- [38] BUZGO M, FILOVA E, STAFFAA M, *et al.* Needleless emulsion electrospinning for the regulated delivery of susceptible proteins[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(3):583-597.
- [39] JIANG S, LÜ L P, LANDFESTER K, *et al.* Nanocontainers in and onto nanofibers[J]. *Acc Chem Res*, 2016, 49(5):816-823.
- [40] CASASOLA R, THOMAS N L, TRYBALA A, *et al.* Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter[J]. *Polymer*, 2014, 55(18):4728-4737.
- [41] NAJAFI-TAHER R, DERA KHSHAN M A, FARIDI-MAJIDI R, *et al.* Preparation of an ascorbic acid/PVA-chitosan electrospun mat: a core/shell transdermal delivery system[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(62):50462-50469.
- [42] SUN Z C, ZUSSMAN E, YARINA L, *et al.* Compound core-shell polymer nanofibers by co-electrospinning[J]. *Adv Mater*, 2003, 15(22):1929-1932.
- [43] MEECHAI SUE C, DUBIN R, SUPAPHOL P, *et al.* Electrospun mat of tyrosine-derived polycarbonate fibers for potential use as tissue scaffolding material[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2006, 17(9):1039-1056.
- [44] RASEKH M, KARAVASILIS C, SOONG Y L, *et al.* Electrospun PVP-indomethacin constituents for transdermal dressings and drug delivery devices[J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1-2):95-104.
- [45] DING F Y, DENG H B, DU Y M, *et al.* Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(16):9477-9493.
- [46] SCOTT D E, BAYLY A R, ABELL C, *et al.* Small molecules, big targets: drug discovery faces the protein-protein interaction challenge[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(8):533-550.
- [47] WU X M, BRANFORD-WHITE C J, ZHU L M, *et al.* Ester pro-drug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats as transdermal drug delivery systems[J]. *J Mater Sci; Mater Med*, 2010, 21(8):2403-2411.
- [48] SANTORO M, SHAHB S R, WALKER J L, *et al.* Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 107(12):206-212.
- [49] RAVIKUMAR R, GANESH M, UBAIDULLA U, *et al.* Preparation, characterization, and *in vitro* diffusion study of nonwoven electrospun nanofiber of curcumin-loaded cellulose acetate phthalate polymer[J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(6):921-926.
- [50] SUWANTONG O, OPANASOPIT P, RUKTANONCHAI U, *et al.* Electrospun cellulose acetate fiber mats containing curcumin and release characteristic of the herbal substance[J]. *Polymer*, 2007, 48(26):7546-7557.
- [51] KONTOGIANNOPOULOS K N, ASSIMOPOULOU A N, TSIVINTZELI S I, *et al.* Electrospun fiber mats containing shikonin and derivatives with potential biomedical applications[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1):216-228.
- [52] PHIRIYAWIRUT M, PHAECHAMUD T. Cellulose acetate electrospun fiber mats for controlled release of silymarin[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2012, 12(1):793-799.
- [53] BLAIR J M A, WEBBER M A, BAYLAY A J, *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(1):42-51.
- [54] RAUT J S, KARUPPAYIL S M. A status review on the medicinal properties of essential oils[J]. *Indust Crops Prod*, 2014, 62(62):250-264.
- [55] LIAKOS I, RIZZELLO L, HAJIALI H, *et al.* Fibrous wound dressings encapsulating essential oils as natural antimicrobial agents[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(8):1583-1589.
- [56] OOIL S M, LI Y, KAM S L, *et al.* Antimicrobial activities of cinnamon oil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia* blume[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(3):511-522.
- [57] RIEGER K A, SCHIFFMAN J D. Electrospinning an essential oil: cinnamaldehyde enhances the antimicrobial efficacy of chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibers[J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 113(11):561-568.
- [58] CHANTARODSAKUN T, VONGSETSKUL T, JANGPATARAPONGSA K, *et al.* [6]-Gingerol-loaded cellulose acetate electrospun fibers as a topical carrier for controlled release[J]. *Polym Bull*, 2014, 71(12):3163-3176.
- [59] AYTAC Z, DOGAN S Y, TEKINAY T, *et al.* Release and antibacterial activity of allylthiocyanate/-cyclodextrin complex encapsulated in electrospun nanofibers[J]. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 120(8):125-131.
- [60] AYTAC Z, YILDIZ Z I, KAYACI-SENIRMAK F, *et al.* Electrospinning of polymer-free cyclodextrin/geraniol-inclusion complex nanofibers: enhanced shelf-life of geraniol with antibacterial and antioxidant properties[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(52):46089-46099.
- [61] AYTAC Z, YILDIZ Z I, KAYACI-SENIRMAK F, *et al.* Electrospinning of cyclodextrin/linalool-inclusion complex nanofibers: fast-dissolving nanofibrous web with prolonged release and antibacterial activity[J]. *Food Chem*, 2017, 231(9):192-201.
- [62] MADHAIYAN K, SRIDHAR R, SUNDARRAJAN S, *et al.* Vitamin B12 loaded polycaprolactone nanofibers: a novel transdermal route for the water soluble energy supplement delivery[J]. *Int J Pharm*, 2013, 444(1-2):70-76.

(收稿日期:2019-03-13)