

Research Progress of Nanoparticle Ophthalmic Drug Delivery System

Chuang Zhang, Yanjie Yu, Zijian Zhao, Yu Liu*

School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning
Email: 1974934920@qq.com, *liuyu0710@163.com

Received: Apr. 20th, 2019; accepted: May 1st, 2019; published: May 8th, 2019

Abstract

More and more ophthalmic drug delivery technologies have been developed to treat eye diseases due to the defects of ocular drug delivery barriers and traditional drug delivery technologies. However, the short duration of drug stay on the surface of eyes, high dose, frequent drug administration and low bioavailability are still great challenges facing researchers. Nanoparticles, as drug carriers, have greatly improved the penetration, drug targeting and bioavailability of drugs to the eye barrier, and the development and utilization of nano-preparations will provide more beneficial therapeutic effects. In this review, DNA nanoparticles and nanoparticle hydrogel contact lenses in the latest development of nanoparticle preparation were summarized and analyzed in order to obtain more active and targeted therapeutic ophthalmic preparations.

Keywords

Nanoparticles, DNA Nanoparticles, Nanoparticle Gel Contact Lens, Ophthalmic Preparation

纳米粒眼用给药系统的研究进展

张 闯, 于焱杰, 赵咨鉴, 刘 宇*

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳
Email: 1974934920@qq.com, *liuyu0710@163.com

收稿日期: 2019年4月20日; 录用日期: 2019年5月1日; 发布日期: 2019年5月8日

摘 要

由于眼部给药屏障和传统给药技术的缺陷, 越来越多治疗眼病的眼科给药技术被开发出来。但药物在眼睛表面停留时间短暂、给药剂量高和给药频繁、生物利用度低, 仍是研究工作者面临的巨大挑战。纳米

*通讯作者。

粒作为药物载体在提高药物对眼部屏障的穿透性、药用靶向性和生物利用度方面有极大的提高, 开发利用纳米制剂将会提供更加有益的治疗效果。本综述主要就纳米粒制剂最新进展中的DNA纳米粒和纳米粒水凝胶隐形眼镜进行归纳分析, 以期获得活性更强的靶向治疗的眼用制剂药物。

关键词

纳米粒, DNA纳米粒, 纳米粒凝胶隐形眼镜, 眼用制剂

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

眼睛是一个复杂的器官, 具有独特的生理结构和独特的药物传递屏障, 眼病的治疗尤其是眼后段眼病往往疗效不佳[1]。考虑到眼科前后段结构和屏障的差异, 急需建立合适的眼科给药系统来治疗眼病。绝大多数没有进行外科手术治疗的慢性和急性眼病都是通过眼用制剂局部治疗, 无需医疗监督即可自行使用, 但由于眼部屏障的存在只有一小部分能够到达目标组织, 导致眼部用药生物利用度很低[2], 而且高浓度、高频率的给药造成患者群体的依从性较低。另一方面, 高浓度的生物活性化合物被系统吸收, 不仅在局部眼睛, 而且在全身产生有毒副作用[3] [4]。因此, 延长药物在眼睛上的半衰期是更有效治疗副作用更少的眼病的重要目标。

为了应对这些挑战, 人们提出了几种解决方案, 如微粒、原位凝胶制剂、黏膜粘胶聚合物和软膏。这些药物载体在一定程度上增加了药物对眼睛的半衰期, 但往往会造成视力模糊、感染、视网膜脱离等副作用[5], 而纳米载药体系可以克服以上障碍。

纳米技术手段已经被用来提高眼表药物的生物利用度, 而且纳米粒可以粘附在角膜上, 避免血眼屏障增加释放药物的生物利用度[6]。载药 NPs 可以使药物均匀分散, 减轻药物对组织的刺激, 此外, 它还可以延长药物的停留时间, 避免不断重复给药, 尤其是 DNA 纳米粒和纳米粒水凝胶隐形眼镜载体, 在体外和体内都显示出了令人满意的效果[7] [8]。结合近年来的研究进展及相关研究报告, 基于眼的生理结构和药物传递屏障, 对眼用药物传递系统的最新进展做出归纳分析。

2. 眼用制剂的障碍

眼睛是一个精细而复杂的器官, 有两个主要的解剖节: 前节和后节。前段的主要屏障是角膜, 后段的主要屏障血眼屏障, 而且由于眼表覆盖的结膜、泪液引流等眼部屏障和几种眼部疾病的存在, 滴眼液和软膏治疗效果较差, 降低了眼生物利用度[9] [10]。

因此, 眼用制剂需要克服的几大障碍:

- 1) 增强对于血眼屏障和角膜的的渗透性, 使药物达到特定组织[11];
- 2) 延长药物和眼部组织的接触时间, 减少给药次数, 提高生物利用度[12];
- 3) 靶向给药, 并在靶点以可控的方式释放, 解决药物递送的初始突发释放[11] [13];
- 4) 实用方便性, 在一定的治疗剂量内减少不良反应, 减少了与患者依从性相关的问题[14];
- 5) 药物载体稳定性, 到达靶组织之前保护药物免受降解, 增强药物代谢稳定性;
- 6) 药物载体的可降解性, 释放药物后的耐受性和长期毒性, 是值得考量的一个问题。

纳米粒的最新进展为有效的局部给药提供了一个巨大的机会。它可以克服眼部给药的障碍，靶向性较强，维持长时间药物释放，增强与靶组织的粘附性，最大程度提高生物利用度，并且保质期较长[9] [15]。

3. 纳米粒眼用制剂

纳米药物载体具有生物相容性、缓释控释、靶向给药、提高药效等特点，已成为药剂学研究的热点。眼用制剂中 NPs 的研究主要集中在提高药物的生物利用度和缓释性能方面。对于眼用药物制剂，NPs 通常由脂质、蛋白质、天然或合成聚合物如白蛋白、海藻酸钠、壳聚糖、聚乳酸-共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)和聚己内酯组成[16]，药物通过溶解、包埋、包裹或吸附与 NPs 结合[11]。

带正电荷的 NPs 可与带负电荷的角膜结合形成一种新型生物粘附 NPs，延长药物在眼内的滞留时间，提高药物在眼内的集中度。例如，带正电荷的壳聚糖纳米粒中含有环孢霉素 A，可与角膜等组织结合，延长眼内滞留时间，并能顺利释放药物[17]。用药 48 小时后，滴眼液在角膜、结膜等组织表面的药物浓度仍维持在最低有效治疗浓度。Mahor 等人研制了负载莫西沙星的带正电荷明胶 NPs，与已上市的剂型药物相比具有更好的抗菌活性[18]。经过大量实验证明，NPs 对黏膜有一定的抑制作用，在角膜前组织中存在时间较长，不会迅速清除。纳米粒眼用制剂具有理想的生物相容性和生物降解性，可与药物靶标配体结合。

Singh 等报道了将 PLGA NP 表面与转铁蛋白(线性 RGD 肽)功能化，与未功能化的 NPs 相比，可使视网膜血管内皮细胞、光感受器外段和 RPE 细胞的 NPs 表达量增加，进而导致视网膜血管内皮细胞、光感受器外段和 RPE 细胞的 NPs 表达量增加，转铁蛋白表面功能化 NPs 可能是一种有效地将药物导入视网膜组织的潜在策略。因此，NPs 不仅可以发挥药物载体的作用，而且是药物代谢动力学不可缺少的环节[11]。

与其他药物载体相比，NP 给药系统具有更多的优点。NPs 通过控制纳米粒的粒径，减少药物导致视力模糊的倾向，提高患者依从性[19]，而且可以提高药物稳定性，延长药效，增强粘附性，降低非特异性细胞毒性，提高对疾病治疗的选择性，但效果仍然不是很显著，而 DNA 纳米粒和纳米粒水凝胶隐形眼镜是眼用给药新型应用有效发展剂型。

3.1. DNA 纳米粒

核酸是构建纳米尺度物的重要组成部分，在药物传递领域具有重要的应用前景。为了克服眼用给药的局限性，一种基于 DNA 纳米技术的新型载体系统应用于眼科疾病的治疗。DNA NPs 增加眼表活性药物成分的粘附性，药物停留时间增长，从而提高药物的疗效。更具体地说，DNA NPs 已经具备了药物传递系统最关键的参数：生物安全性、与人体组织的兼容性、装载不同药物的选择性、载体释放药物功能和体内药效[7]。

DNA 纳米技术领域研究的飞速发展，已经可以在一维、二维和三维空间中制备出具有明确尺寸、周期和形状的核酸纳米结构。DNA 链可以通过与互补的核苷酸偶联物缀合物以化学方式连接到纳米疏水聚合物单元上，并且很容易装备靶向单元和药物分子[20]。这些疏水聚合物单元以共价形式附着在寡核苷酸上，形成 DNA 阻滞共聚物。当被引入水环境时，通过微相分离，DNA 双亲分子自组装成胶束纳米粒(NPs)，在脂质核周围呈现单链 DNA 的电晕[21]。即使没有靶向单元，这些 NPs 也可以长时间粘附在角膜组织上，增加了体内停留时间，并对人体组织也有极大的适用性。

在模拟泪液分泌的条件下的体内外实验中，药物负载的 NPs 被证明比游离药物更有效地防止细菌在角膜组织上生长，尤其是在感染的角膜上。相较于大多数其他 NPs 的研究在健康的眼睛中进行，DNA NPs 被应用于致病性模型，最重要的是，与原始药物相比具有更有效的体外和体内的效率[7]。

目前有关其毒性的研究很少，结果也不尽人意。许多其他基于 NPs (主要是合成聚合物结构)的药物

传递系统直接显示毒性或其降解产物是毒性的。但是 DNA-NPs 在体外具有良好的生物安全性,这是由于 DNA 是一种天然的生物大分子,与合成的多聚物 NPs 相比,降解产物不具有毒性。在泪液中,身体自身的 DNA 酶很容易降解 NPs 的短 DNA 链,没有任何残留成分[7]。这为眼用给药系统提供了更进一步的生物相容性安全性、稳定性、粘附性和控释药物的制剂研究方案。

3.2. 纳米粒水凝胶隐形眼镜

悬浮液和溶液形式的滴眼液是目前最常见的眼科给药制剂,占目前市场上处方的 90%以上。目前开发的一种可用于眼部药物传递的纳米粒水凝胶隐形眼镜改善了传统药物制剂在角膜上停留时间较短,生物利用度较低等缺点。理论上由于增加了药物停留在眼睛表面的时间,可导致生物利用度高达 50% [22],由于它可以产生闭合效应还可以最小化药物的全身副作用[23]。

目前市面上药物的药物隐形眼镜都是将隐形眼镜浸泡在浓缩药物溶液或原药溶液中,这些溶液进入眼睛后会降解为药物活性形式。与传统滴眼液相比,这种形式获得了更好的效果[23]。然而,这一方法的一个主要缺点是具有初始爆发性释放,在一小时内,大多数药物被释放,该制剂最多只能提供几个小时的药物[3],而纳米粒隐形眼镜的出现解决了这一用药障碍。

在设计治疗性隐形眼镜时,隐形眼镜材料的选择是一个重要的出发点。材料的选择不仅影响药物的掺入和释放,而且还影响晶体的稳定性和透气性等性能。纤维素纳米晶(CNC)、聚乙烯醇(PVA)水凝胶作为隐形眼镜材料,具有良好的物理稳定性和生物相容性,如高含水率、透明度和透氧量[24]。将壳聚糖(丙烯酸)纳米粒与原位凝胶纳米粒-纤维素纳米晶(CNC)分别结合在聚乙烯醇(PVA)晶体中,研制了两种潜在的眼科药物控释隐形眼镜。合成的纳米粒在溶菌酶的作用下会降解,可以控制纳米颗粒的长时间释放。同时当药物通过晶状体扩散时,它将与聚合物中的官能团相互作用,以可控的方式与水凝胶透镜结合和释放[25]。

分子印迹聚合物水凝胶也是近年来研究的一种生物材料,用于接触透镜眼科给药系统。一般来说,分子印迹聚合物的制备涉及功能单体和目标分子的自组装,然后在惰性溶剂下与交联剂聚合[26]。当目标分子被移除后,可以识别目标分子的空间特征,与空腔特异性结合,从而为隐形眼镜提供了对给定药物的高亲和力和选择性。

以甲基丙烯酸(methacrylic acid, 简称 MAA, 功能性单体)或甲基丙烯酸甲酯(methyl methacrylate, 简称 MMA, 功能性单体)和马来酸替莫洛尔(模板, 增加眼部压力的药物)在 HEMA 中溶解,制备了分子印迹聚合物水凝胶。通过加入 AIBN 引发聚合,得到一种隐形眼镜和替美洛尔释放装置。MAA 作为共聚物的加入,在保持适当释放特性的同时,提高了对药物的负载能力,使其达到了治疗水平[27] [28]。

其他方法也被研究用来减少药物分子在晶状体中的扩散,如通过添加维生素 E 来创建扩散屏障。研究发现,将硅胶晶体浸泡在维生素 E 的乙醇溶液中,会在晶体内部形成团聚体。这些聚集体随后能够作为亲水药物的扩散屏障,因为它们通过晶状体扩散时,它们将被迫在这些聚集体周围移动[29]。

纳米粒隐形眼镜被证明是一种很有前途的眼科药物传递剂型。壳聚糖-聚丙烯酸纳米粒-PVA 隐形眼镜和原位凝胶纳米粒-CNC-PVA 隐形眼镜两种隐形眼镜具有良好的临床应用前景。纳米粒在 0.2 mM 溶菌酶作用下分解,通过水解壳聚糖链,实现了降解。而 NP-CNC-PVA 纳米粒和 NP-PVA 纳米粒一旦被集成到晶状体中,可以在 28 小时内延长释放,显示出极大的缓释能力分子印迹技术将能够捕获目标分子的吸附位点有效编码到聚合物网络中,提高了凝胶的载药能力。负载的印迹隐形眼镜能够延长替莫洛尔在 0.9% NaCl 水溶液中的释放时间超过 24 小时。

4. 展望

对眼部疾病的治疗,我们要设计出更加稳定、高效、方便的眼用制剂,这也是多年来人们关注的重

要目标。纳米粒作为眼部给药中的重要角色,完全满足了以上要求。纳米粒眼用制剂可以提高角膜渗透性,减小血眼屏障作用,改善药物载体的粘度、pH值,改善药物与眼黏液的相互作用,通过增加药物滞留时间减少对药物的使用频率。提高对于各种眼病的眼生物利用度和分布,同时在降低副作用的同时,依从性也会有所改善。因此,开发利用纳米制剂,结合最新的创新技术,可能会提供优越的有益的治疗效果。

近年来,这一领域出现了一些新的进展,例如DNA纳米粒和纳米粒水凝胶隐形眼镜等,进一步解决了眼用局部给药制剂存在的复杂问题,对其理化性质、载药能力、体外释药和毒性进行了相关评价,并进行了相对简单的体内试验,但在临床实验方面还有待进一步完善。在未来纳米的发展中,需要解决几个关键领域的研究问题,包括活性靶向,药代动力学/药效学(PK/PD),安全和毒理学,稳定性,以及生产规模扩大。还可以评估纳米粒与细胞、组织和/或人体器官的特定相互作用,以及纳米颗粒增强药物在前后段生物利用度的机制,为以后更好的制剂发展做出准备。

未来一定能不断开发出更创新、更实用、更安全的纳米粒制剂,更有效地将药物输送到靶点部位,并更好地控制药物释放。

参考文献

- [1] Huang, D., Chen, Y.-S. and Rupenthal, I.D. (2018) Overcoming Ocular Drug Delivery Barriers through the Use of Physical Forces. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **126**, 96-112. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.008>
- [2] 杨龙, 陈凌云, 魏刚. 眼用脂质纳米制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(12): 1592-1599.
- [3] Hsu, K.-H., Gause, S. and Chauhan, A. (2014) Review of Ophthalmic Drug Delivery by Contact Lenses. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **24**, 123-135. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(14\)50021-4](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(14)50021-4)
- [4] Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H. and Pauly, A. (2010) Françoise Brignole-Baudouin, Preservatives in Eyedrops: The Good, the Bad and the Ugly. *Progress in Retinal and Eye Research*, **29**, 312-334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
- [5] 陈智, 冯杨, 朱荣刚. 眼用药物制剂的研究进展[J]. 食品与药品, 2012, 14(5): 213-216.
- [6] Chang, M., Yang, C.-S. and Huang, D.-M. (2011) Aptamer-Conjugated DNA Icosahedral Nanoparticles as a Carrier of Doxorubicin for Cancer Therapy. *ACS Nano*, **5**, 6156-6163. <https://doi.org/10.1021/nn200693a>
- [7] de Vries, J.W., Schnichels, S., Hurst, J., Strudel, L., Gruszka, A., Kwak, M., Bartz-Schmidt, K.-U., Spitzer, M.S. and Herrmann, A. (2018) DNA Nanoparticles for Ophthalmic Drug Delivery. *Biomaterials*, **157**, 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.046>
- [8] Nagarwal, R.C., Singh, P.N., Kant, S., Maiti, P. and Pandit, J.K. (2011) Chitosan Nanoparticles of 5-Fluorouracil for Ophthalmic Delivery: Characterization, *In-Vitro* and *In-Vivo* Study. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **59**, 272-278. <https://doi.org/10.1248/cpb.59.272>
- [9] Janagam, D.R., Wu, L. and Lowe, T.L. (2017) Nanoparticles for Drug Delivery to the Anterior Segment of the Eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **122**, 31-64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.001>
- [10] Kim, Y.C., Chiang, B., Wu, X. and Prausnitz, M.R. (2014) Ocular Delivery of Macromolecules. *Journal of Controlled Release*, **190**, 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.043>
- [11] Chen, H., Jin, Y., Sun, L., Li, X., Nan, K., Liu, H., Zheng, Q. and Wang, B. (2018) Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases. *Colloid and Interface Science Communications*, **24**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2018.03.008>
- [12] Gaudana, R., Ananthula, H.K., Parenky, A. and Mitra, A.K. (2010) Ocular Drug Delivery. *The AAPS Journal*, **12**, 348-360. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9183-3>
- [13] Englert, C., Brendel, J.C., Majdanski, T.C., Yildirim, T., Schubert, S., Gottschaldt, M., Windhab, N. and Schubert, U.S. (2018) Pharmapolymer in the 21st Century: Synthetic Polymers in Drug Delivery Applications. *Progress in Polymer Science*, **87**, 107-164. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.07.005>
- [14] Tran, V.-T., Benoît, J.-P. and Venier-Julienne, M.-C. (2011) Why and How to Prepare Biodegradable, Monodispersed, Polymeric Microparticles in the Field of Pharmacy? *International Journal of Pharmaceutics*, **407**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.027>
- [15] Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N. and Farokhzad, O.C. (2014) Cancer Nanotechnology: The Impact of Passive

- and Active Targeting in the Era of Modern Cancer Biology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **66**, 2-25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.009>
- [16] Zhou, H.Y., Hao, J.L., Wang, S., Zheng, Y. and Zhang, W.S. (2013) Nanoparticles in the Ocular Drug Delivery. *International Journal of Ophthalmology*, **6**, 390-396.
- [17] Bu, H.-Z., Gukasyan, H.J., Goulet, L., Lou, X.-J., Xiang, C. and Koudriakova, T. (2007) Ocular Disposition, Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Nanoparticle-Formulated Ophthalmic Drugs. *Current Drug Metabolism*, **8**, 91-107. <https://doi.org/10.2174/138920007779815977>
- [18] Mahor, A., Prajapati, S.K., Verma, A., Gupta, R., Iyer, A.K. and Kesharwani, P. (2016) Moxifloxacin Loaded Gelatin Nanoparticles for Ocular Delivery: Formulation and *In-Vitro*, *In-Vivo* Evaluation. *Journal of Colloid and Interface Science*, **483**, 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.08.018>
- [19] Bochet, A. and Fattal, E. (2012) Liposomes for Intravitreal Drug Delivery: A State of the Art. *Journal of Controlled Release*, **161**, 628-634. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.019>
- [20] Zhang, K., Hao, L., Hurst, S.J. and Mirkin, C.A. (2012) Antibody-Linked Spherical Nucleic Acids for Cellular Targeting. *Journal of the American Chemical Society*, **134**, 16488-16491. <https://doi.org/10.1021/ja306854d>
- [21] Anaya, M., Kwak, M., Musser, A.J., Müllen, K. and Herrmann, A. (2010) Tunable Hydrophobicity in DNA Micelles: Design, Synthesis, and Characterization of a New Family of DNA Amphiphiles. *Chemistry: A European Journal*, **16**, 12852-12859. <https://doi.org/10.1002/chem.201001816>
- [22] Zhu, Q., Wei, Y., Li, C. and Mao, S. (2018) Inner Layer-Embedded Contact Lenses for Ion-Triggered Controlled Drug Delivery. *Materials Science and Engineering: C*, **93**, 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.065>
- [23] White, C.J., Tieppo, A. and Byrne, M.E. (2011) Controlled Drug Release from Contact Lenses: A Comprehensive Review from 1965-Present. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **21**, 369-384. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(11\)50062-0](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(11)50062-0)
- [24] Tummala, G.K., Joffe, T., Rojas, R., Persson, C. and Mihranyan, A. (2017) Strain-Induced Stiffening of Nanocellulose-Reinforced Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Mimicking Collagenous Soft Tissues. *Soft Matter*, **13**, 3936-3945. <https://doi.org/10.1039/C7SM00677B>
- [25] Åhlén, M., Tummala, G.K. and Mihranyan, A. (2018) Nanoparticle-Loaded Hydrogels as a Pathway for Enzyme-Triggered Drug Release in Ophthalmic Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **536**, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.053>
- [26] Li, X., Cui, Y., Lloyd, A.W., Mikhailovsky, S.V., Sandeman, S.R., Howel, C.A. and Liao, L. (2008) Polymeric Hydrogels for Novel Contact Lens-Based Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Review. *Contact Lens and Anterior Eye*, **31**, 1367-1484. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2007.09.002>
- [27] Tuwahu, C.A., Yeung, C.C., Lam, Y.W. and Roy, V.A.L. (2018) The Molecularly Imprinted Polymer Essentials: Curation of Anticancer, Ophthalmic, and Projected Gene Therapy Drug Delivery Systems. *Journal of Controlled Release*, **287**, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.023>
- [28] Imperiale, J.C., Acosta, G.B. and Sosnik, A. (2018) Polymer-Based Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, **285**, 106-141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.06.031>
- [29] Kim, H.-J., Zhang, K., Moore, L. and Ho, D. (2014) Diamond Nanogel-Embedded Contact Lenses Mediate Lysozyme-Dependent Therapeutic Release. *ACS Nano*, **8**, 2998-3005. <https://doi.org/10.1021/nn5002968>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org