

· 综述 ·

微凝胶的制备及其在药物缓控释系统中的应用

李佩瑶^{1,2}, 黄月英¹, 李传灵^{1,2}, 卞俊¹ (1. 海军军医大学附属长海医院虹口院区药学科, 上海 200434; 2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

[摘要] 微凝胶是一种具有分子内交联网状结构, 粒径在 0.1~100 μm 之间的功能性聚合物, 具有粒径小、载药量高、环境响应性灵敏、生物相容性好等特点, 在药物缓控释系统中的应用具有独特优势。笔者在查阅近年国内外文献的基础上综述了微凝胶的基本特性、制备方法、制备材料及在药物缓控释系统中的应用。

[关键词] 微凝胶; 理化性质; 制备方法; 缓控释系统

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0212-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.004

Preparation and application of micro gels in sustained and controlled release drug delivery systems

LI Peiyao^{1,2}, HUANG Yueying¹, LI Chuanling^{1,2}, BIAN Jun¹ (1. Department of Pharmacy, Hongkou Branch, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200434, China; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Micro gels are functional polymer with intramolecular crosslinked network structure and particle size between 0.1 and 100 μm . Micro gels have the characteristics of small particle size, high drug loading, and good environmental responsiveness and biocompatibility, which has unique advantages in the application of drug controlled release systems. A brief introduction in characteristics, preparation methods, preparation materials and applications of micro gels in drug controlled release systems was given in this review.

[Key words] micro gels; physicochemical properties; preparation methods; sustained and controlled release drug delivery system

微凝胶是指具有分子内交联网状结构, 粒径在 0.1~100 μm 之间^[1], 在溶剂中溶胀而不溶解的功能性聚合物。微凝胶在涂料、石油、食品、基础医学、药学等领域均有广泛的应用。在涂料工业中, 微凝胶可以改善涂料的多项性能(流变性、机械性等); 在石油工业中, 微凝胶可以降低注入水的相对渗透率从而提高采油率; 在食品工业中, 微凝胶可以提高食品中乳状液的稳定性; 在基础医学中, 利用微凝胶可在体内长时间稳定循环的特性, 用于自由基和酶活性等物质的检测; 在药物缓控释系统中, 微凝胶可以根据需要在特定环境下释放药物; 在催化体系中, 微凝胶可以优化生产过程、降低生产成本, 取代传统催化

剂载体(氧化铝、活性炭、分子筛等); 在水处理过程中, 微凝胶具有较强的吸附作用, 可高效、环保、安全地处理水中的杂质和特殊成分^[2-9]。

1 微凝胶的特性

微凝胶内部存在着聚合物链段的亲水作用与聚合物网络的熵弹性之间的平衡, 受到外界刺激时, 这一平衡发生移动, 微凝胶粒子尺寸会发生显著的变化, 即发生“体积相转变”(volume phase transition, VPTT)^[10]。环境响应性微凝胶因带有活性基团(双键、羟基、羧基、氨基和环氧基等)可响应某些物理化学变化(如温度、pH、光、电场、磁场、溶剂等), 发生体积相转变以及亲疏水性、表面电荷密度、胶体稳定性、胶体流变性等多种物理化学性质的变化。研究表明微凝胶对化学刺激的响应比对物理刺激的响应更复杂, 多与相应的化学反应有关。微凝胶颗粒具有变形性和多孔性, 当聚合物内部的拓扑网络结构和其他吸附颗粒发生相互作用时, 微凝胶颗粒

[基金项目] 海军军医大学军事课题(2017JS11)

[作者简介] 李佩瑶, 硕士研究生, 研究方向: 药物新剂型与新技术, Email: lipeiyao930411@163.com

[通讯作者] 卞俊, 主任药师, 研究方向: 新药制剂开发与研究, Tel: 13585539301, Email: bianjun411@163.com

会发生变形和重排;当将不同尺寸的溶胀微凝胶结合到胶体晶体中时,较大尺寸的次要微凝胶成分分解吸以适应较小尺寸的主要微凝胶成分的晶格,同时,微凝胶可以改变那些明显小于自己实际尺寸(溶胀状态)的孔的位置。微凝胶还有界面变形和自组装性质,在具有相对连续密度分布的聚合物表面,微凝胶颗粒会发生吸附^[11-16],多以薄饼状构象黏附到固体界面上,其形状与交联度有关。微凝胶的大小、结构和所包含的功能基团的种类受单体组成、交联剂用量以及制备条件等因素的影响^[17]。微凝胶需要对摩尔质量和粒径进行表征,主要有介电光谱散射和流变学等表征方法(如动态光散射、红外光谱测定、电导滴定法等)^[18,20]。

2 微凝胶的制备

微凝胶的制备方法主要有溶液聚合法、乳液聚合法、微乳液聚合法、无皂乳液聚合法、分散聚合法和沉淀聚合法等。目前最常用的是无皂乳液聚合法和沉淀聚合法^[21]。

2.1 溶液聚合法

溶液聚合法不需要使用表面活性剂,减化了操作程序,且溶液聚合的组成比较简单,适用于所有单体。缺点是反应必须在极稀的溶液中进行,否则可能会形成分子间交联的宏观聚合物网络,而且单体转化率低,不利于制备高固含量的微凝胶^[22]。有学者以 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)和丙烯酸(AA)为原料,通过溶液聚合法制备温度及 pH 响应性水凝胶,得到的产品结构规整、热稳定性好,具有良好的温度及 pH 响应性^[23]。

2.2 乳液聚合法

乳液聚合法与溶液聚合法相比,乳液聚合法更有利于避免空间网状交联聚合物的形成,制备的微凝胶粒子小,可控范围宽,易引入表面活性官能团。但是乳液聚合法对乳化剂和乳化剂用量的要求较高,传统的乳化剂(脂肪酸盐、烷基硫酸盐、烷基磺酸盐等)制备微凝胶时存在着反应终点难控制,得到的微凝胶浓度较低且不易储存等问题^[22]。而如何快速便捷地除去微凝胶中的表面活性剂也是一个难题。樊晓敏^[24]用乳液聚合法制备了具有 pH 响应性的甲基丙烯酸甲酯(MMA)/甲基丙烯酸(MAA)共聚微凝胶,并与几种不同的阳离子共聚物复合,研究了影响凝胶流变性的各因素及性能优化,为凝胶增强和微粒固定提供了技术路线。

2.3 微乳液聚合法

微乳液聚合法除含有乳液聚合法的所有优点

外,制得的微凝胶体系更加均一稳定,微乳液聚合的缺点是难以合成高浓度的微凝胶分散液,应用范围受到限制^[22]。有学者通过紫外引发的微乳液自由基聚合合成微凝胶以研发仿生糖基转移酶,避免了之前合成和修饰靶向糖苷的烦琐工艺^[25]。

2.4 无皂乳液聚合法

无皂乳液聚合法不加或加少量乳化剂,避免了乳液聚合法在后期脱除乳化剂的烦琐工序^[22]。Xue等^[26]通过无皂乳液聚合方法成功制备了6种稳定的微凝胶,这一创新性的研究使无皂乳液聚合法的适用范围更广。

2.5 分散聚合法

分散聚合法基本反应组分包括分散介质、分散剂(稳定剂)、单体和引发剂。其中,分散剂的制备至关重要,分散剂分子一般是两亲性的,分子链的一端或多个链段亲微凝胶颗粒,另一端或某些链段亲分散介质^[22]。如用分散聚合法制备具有金属亲和性的温敏性微凝胶,该微凝胶可选择性结合 His6 纯化标签的肽(6个连续的组氨酸残基),表现出蛋白质和多肽的可逆载体的潜力^[27]。

2.6 沉淀聚合法

沉淀聚合法是一种灵活、可持续和环保的制备微凝胶的方法,常用于温敏性微凝胶的制备^[28]。沉淀聚合具有以下优点:可以整合不同共聚单体;通过使用表面活性剂或两亲共聚单体,在宽范围(半径为100 nm至3 μm)内控制微凝胶尺寸;窄粒度分布;可以通过在微凝胶形成期间包封纳米颗粒来制备杂化微凝胶;可以通过分批或半间歇过程聚合制备不同形态的微凝胶(核-壳;空心球等)。Zahoor^[29]利用沉淀聚合法合成聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-co-丙烯酸)微凝胶,通过在水性介质中原位还原铜离子,制备了铜-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-co-丙烯酸)杂化微凝胶以催化还原4-硝基苯酚(4-NP)。

3 制备微凝胶的材料性质

目前常见的制备微凝胶的材料有:天然聚合物材料、合成聚合物材料、复合材料和基因工程材料等。

3.1 天然聚合物材料

天然聚合物材料来源于动物或人体,主要包括胶原(collagen)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、明胶(gelatin)、纤维蛋白(fibrin)、壳聚糖(chitosan)等。该种材料的理化性质适合于细胞的增殖和黏附,抗原性低、无毒性、可降解、能促进细胞的生长和分化等;但也存在着机械性能差,降解速度快,理化

性质不易控制,成分复杂难以纯化,易引起病原体传播等缺点^[30]。

3.2 合成聚合物材料

合成聚合物材料主要包括聚乙二醇(PEG)、聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)、聚丙烯酸(PAA)等。该种材料具有机械强度高、成分简单、降解速度快和理化性质可控等优点;但也有不具备生物活性,不利于细胞黏附与增殖,操作复杂等缺点^[30]。

3.3 复合型材料

复合型材料即天然聚合物材料和合成聚合物材料的联合使用。该种材料集合了天然聚合物材料和合成聚合物材料的优点;同时,其成分复杂,不利于细胞与材料间相互作用,给研究细胞分化机制带来了困难^[30]。

3.4 基因工程材料

基因工程材料包括多肽和蛋白质等,多肽材料可以通过化学合成和生物合成这两种方法实现^[30]。该种材料具有结构精确、功能多样化等优点,如负载宿主防御肽 KYE28 的微凝胶表现出良好的抗炎、抗菌作用,软乳清蛋白微凝胶颗粒表现出生物相容性和高度抗聚结性^[31-32]。但这种材料涉及领域较广,目前的研究和应用还存在不足。

4 在药物缓控释系统中的应用

微凝胶制备简单,易于改性和表面功能化,可实现多重响应性;粒径较小、孔隙较多、含水量较高、亲水性和生物相容性强;在体内响应速度快,循环时间持久稳定^[33]。微凝胶可以矫味、调节制剂的强度和硬度、促进分解、促进赋形等^[34]。基于微凝胶的诸多优点,其应用主要集中于药物的缓控释以及靶向给药方面,下面根据不同的给药途径介绍微凝胶在药物缓控释系统中的应用。

4.1 口服给药

口服给药是常用的给药方式,环境响应性微凝胶缓控释制剂不但可以作为常用口服制剂的载体,还可以作为不适合或者无法口服给药的药物载体达到缓控释的目的。将胰岛素和抗酸剂 $Mg(OH)_2$ 共同包封在藻酸钙中,开发了用于口服给药的胰岛素,研究表明,抗酸剂微凝胶可作为酸和/或胃蛋白酶敏感的生物活性蛋白质和肽的系统的药物载体,并且成功用于口服给药的制剂,解决了宏观微凝胶响应慢、机械强度差、不能生物降解等问题^[35-36]。蛋白质作为活性药物成分(API)引起了制药学者们的极大关注。蛋白质口服给药其胃肠道生物利用度大大降低,有学者设计了用于蛋白质递送的颗粒状纳米

管-微凝胶口服给药系统,使蛋白质在管腔或肠黏膜释放,从而绕过肠道吸收步骤,提高生物利用度^[37]。

4.2 注射给药

对两种盐和温度具有双重响应性的微凝胶和固体药物纳米颗粒纳米复合材料原位形成一种植入物 ISFI,这种植入物药物持续释放至少 120 d,通过注射给药这一简单给药方式可以大大改善患者的依从性。细胞毒性研究表明,即使在高浓度下,微凝胶也无细胞毒性。这些研究结果证明了这种新型可注射的纳米复合 ISFI,可确保水溶性差的药物长期持续释放,而不会有突释现象的发生^[38]。董晓明^[39]制备了温度敏感的三嵌段共聚物微凝胶,具有可注射性、良好的可生物降解性和生物相容性,其屏障作用可以有效预防术后软组织粘连。同时,温度敏感性的三嵌段共聚物水凝胶是理想的药物控释载体,其负载抗菌剂后,可以通过注射的方式将药物递送到病灶部位,通过生物降解无需二次手术取出,目前多用于骨髓炎的治疗。

4.3 经皮给药

Wu 等^[40]制备了用 PNIPAM 改性的温敏性微凝胶作为眼药膏的载体,解决了环孢菌素 A 水溶性和稳定性差的问题,安全无刺激且载药量高。作为生物药剂学分类系统(BCS) II 类药物,硝酸咪康唑(MN)水溶性差($<1 \mu\text{g/ml}$),易产生耐药性。使用常规阴道制剂 MN 治疗外阴阴道念珠菌病疗效较差,毒副作用较多。同时使用黏膜黏附和聚乙二醇化的脂质载体制备微凝胶,不仅改善了 MN 的水溶性和渗透能力,延长了作用时间,且提高了疗效,减少了不良反应^[41]。有学者制备负载有 5-氨基乙酰丙酸(ALA)的微凝胶并进行体外透皮和生物学评价,合成负载 ALA 的微凝胶,比被动扩散渗透量高 10 倍,显示出作为透皮有效载体的巨大潜力^[42]。

5 展望

微凝胶是具有环境响应性、变形性、适应性和多孔性的多功能聚合物,已得到广泛的关注和研究。微凝胶粒径小、载药量高、生物相容性好、环境响应性灵敏,在药物缓控释系统中的应用具有独特的优势。未来几年,多重响应性微凝胶可能成为极具价值的药物载体,随着微凝胶制备方法的日趋成熟和新材料、新技术的不断引入,相信微凝胶的应用范围将不断拓展。

【参考文献】

[1] LU B, TARN M D, PAMME N, et al. Fabrication of tailor-

- able pH responsive cationic amphiphilic microgels on a microfluidic device for drug release[J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2017, 56(1): 59-66.
- [2] 武永皓. 响应性聚合物的组装及响应性微凝胶的应用[D]. 中国科学技术大学, 2012.
- [3] 李宝. 基于聚酰胺智能微凝胶在染料分离中的应用[D]. 上海交通大学, 2013.
- [4] 吴行才, 韩大匡, 卢祥国, 等. 微凝胶颗粒水分散液体系在多孔介质中的驱替机理[J]. *地球科学-中国地质大学学报*, 2017, 42(8): 1348-1355.
- [5] WANG Y, XU J, MUKKAMALA R. New and stable aqueous hybrid binder; US, US 20140256871 A1[P]. 2014.
- [6] ALHURAI SHAWY A K, BAI B, WEI M. Combined ionically modified seawater and microgels to improve oil recovery in fractured carbonate reservoirs[J]. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 2018, 162: 434-445.
- [7] DUFFY C, O'SULLIVAN M, JACQUIER J C. Preparation of novel chitosan iron microgel beads for fortification applications[J]. *Food Hydrocolloids*, 2018, 84: 608-615.
- [8] WU Q, WANG X, LIAO C, et al. Microgel coating of magnetic nanoparticles via bienzyme-mediated free-radical polymerization for colorimetric detection of glucose [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(40): 16578-16582.
- [9] KEIDEL R, GHAVAMI A, LUGO DM, et al. Time-resolved structural evolution during the collapse of responsive hydrogels: The microgel-to-particle transition[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(4): eaao7086.
- [10] 王平, 杨巧凤, 赵传壮. 光响应性微凝胶的分子设计和智能材料构筑[J]. *化学进展*, 2017, v. 29; No. 20707: 750-756.
- [11] 殷磊. PEG 接枝疏基化壳聚糖微凝胶的黏附性及其促渗性研究[D]. 武汉理工大学, 2009.
- [12] 任淑萍, 周芳名, 常成明. 温敏性微凝胶的合成[J]. *当代化工*, 2015, 44(12): 2773-2774.
- [13] 张拥军, 关英, 罗巧芳, 等. PNIPAM 温敏微凝胶在生物医学领域中的应用研究[J]. *高分子通报*, 2013(01): 26-39.
- [14] 姜帅, 李媛媛, 赵畅, 等. 微凝胶在食品中的应用及研究进展[J]. *食品工业科技*, 2016, 37(22): 365-368.
- [15] DESTRI BATS M, LAPEYRE V, SELLIER E, et al. Water-in-oil emulsions stabilized by water-dispersible poly(N-isopropylacrylamide) microgels; understanding anti-Finkle behavior [J]. *Langmuir*, 2011, 27(23): 14096-14107.
- [16] PLAMPER F A, RICHTER W. Functional microgels and microgel systems[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(2): 131-140.
- [17] 尹艳镇, 刘德敏, 焦淑菲, 等. 聚合物骨架凝胶和微凝胶的研究与展望[J]. *广州化工*, 2013, 41(10): 9-11.
- [18] FUENTES C, CASTILLO J, VILA J, et al. Application of asymmetric flow field-flow fractionation (AF4) and multiangle light scattering (MALS) for the evaluation of changes in the product molar mass during PVP-b-PAMPS synthesis[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(16): 3757-3767.
- [19] MOHANTY P S, NÖJD S, BERGMAN M J, et al. Dielectric spectroscopy of ionic microgel suspensions. [J]. *Soft Matter*, 2016, 12(48): 9705-9727.
- [20] URREHMAN S, SAHINER M, SEL K, et al. Synthesis and characterization of new microgel from tris(2-aminoethyl) amine and glycerol diglycidyl ether as poly(TAEA-co-GDE). [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136: 1156-1165.
- [21] LYON L A, MENG Z, SINGH N, et al. Thermoresponsive microgel-based materials. [J]. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(4): 865-874.
- [22] 王红岩, 周铭. 微凝胶的制备及其在涂料中的应用[J]. *上海涂料*, 2009, 47(10): 18-21.
- [23] 宋晓艳, 徐如梦, 武佳洁, 等. 温度及 pH 响应性水凝胶的制备[J]. *河南工程学院学报(自然科学版)*, 2018, 30(02): 32-36.
- [24] 樊晓敏. pH 响应复合微凝胶合成及凝胶化研究[D]. 郑州轻工业学院, 2018.
- [25] SHARMA B, STRIEGLER S. Crosslinked microgels as platform for hydrolytic catalysts[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(4): 1164-1174.
- [26] XUE J, ZHANG Z, NIE J, et al. Formation of microgels by utilizing the reactivity of catechols with radicals[J]. *Macromolecules*, 2017, 50(14): 5285-5292.
- [27] TSAI H Y, LEE A, PENG W, et al. Synthesis of poly(N-isopropylacrylamide) particles for metal affinity binding of peptides[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 114: 104-110.
- [28] WOLFF H J M, KATHER M, BREISIG H, et al. From batch to continuous precipitation polymerization of thermoresponsive microgels. [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(29): 24799-24806.
- [29] FAROOQI Z H, SAKHAWAT T, KHAN S R, et al. Synthesis, characterization and fabrication of copper nanoparticles in N-isopropylacrylamide based co-polymer microgels for degradation of p-nitrophenol[J]. *Materials Science-Poland*, 2015, 33(1): 185-192.
- [30] 姚明浩. 基于基因工程多肽物理水凝胶的制备及其应用[D]. 华中科技大学, 2016.
- [31] NYSTRÖM L, STRÖMSTEDT A A, SCHMIDTCHEN A, et al. Peptide-loaded microgels as antimicrobial and anti-inflammatory surface coatings[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(8): 3456-3466.
- [32] SARKAR A, MURRAY B, HOLMES M, et al. In vitro digestion of Pickering emulsions stabilized by soft whey protein microgel particles; influence of thermal treatment [J]. *Soft Matter*, 2016, 12(15): 3558-3569.
- [33] 刘阳. 几种温敏微凝胶三维组装体的制备和应用研究[D]. 南开大学, 2014.
- [34] 杨菊香. 微凝胶负载杂多酸季铵盐微反应器的构筑及在深度脱硫中的应用[D]. 陕西师范大学, 2008.
- [35] SUN Q, ZHANG Z, ZHANG R, et al. Development of functional or medical foods for oral administration of insulin for diabetes treatment; gastroprotective edible microgels [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(19): 4820-4826.
- [36] LIU L, ZHANG Y, YU S, et al. pH- and Amylase-responsive carboxymethyl starch/poly(2-isobutyl-acrylic acid) hybrid microgels as effective enteric carriers for oral insulin delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(6): 2123-2136.

培养至第4个月后丹参进入了快速生长期,15 g D16 菌肥作用效果明显,生物量大幅增加。各处理组丹参根中各有效成分积累量最多的时期有所差异,且施加 D16 菌肥在一定程度上能改变有效成分积累量最多的时期,而 25 g 菌肥在一定程度上抑制各有效成分的积累,这可能是由于菌肥施用量过大,导致丹参本身无法形成良好的微生物环境,反而对丹参的生长和有效成分积累造成了负面作用。以上结果与已有研究^[16-17]相似,说明菌肥效果受外界环境的影响。

综上,15 g D16 菌肥对生物量和有效成分积累的促进效果最好,但是从投入产出比的角度来看,5 g D16 菌肥的性价比更高,有良好的应用前景。

【参考文献】

[1] STIERLE A, STROBEL G, STIERLE D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew[J]. *Science*, 1993, 260(5105): 214-216.
[2] 周敏. 内生真菌及其诱导子与长春花悬浮细胞生物碱合成代谢相关性研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2005.
[3] 杨靖, 江东福, 马萍. 特异性真菌作用于龙血树材质形成血竭的研究[J]. *中草药*, 2004, 35(5): 572-574.
[4] TANG W, EISENBRAND G. Chinese drugs of plant origin: chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine[M]. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
[5] ZHOU R, HE L F, LI Y J, et al. Cardioprotective effect of water and ethanol extract of *Salvia miltiorrhiza* in an experimental model of myocardial infarction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 440-446.
[6] LAM F F, YEUNG J H, CHEUNG J H, et al. Pharmacological evidence for calcium channel inhibition by danshen (*Salvia*

miltiorrhiza) on rat isolated femoral artery[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(1): 139-145.

[7] 宋富海, 王森, 张先富, 等. 球毛壳 ND35 菌肥对苹果连作土壤微生物和平邑甜茶幼苗生物量的影响[J]. *园艺学报*, 2015, 42(2): 205-213.
[8] 李玉奇, 辛世杰, 奥岩松. 微生物菌肥对温室黄瓜生长、产量及品质的影响[J]. *中国农学通报*, 2012, 28(1): 259-263.
[9] MING Q L, HAN T, LI W C, et al. Tanshinone II A and tanshinone I production by *Trichoderma atroviride* D16, an endophytic fungus in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3-4): 330-333.
[10] 明乾良. 内生真菌对丹参毛状根生长和次生代谢的影响及其分子机制[D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
[11] MING Q L, SU C Y, ZHENG C J, et al. Elicitors from the endophytic fungus *Trichoderma atroviride* promote *Salvia miltiorrhiza* hairy root growth and tanshinone biosynthesis [J]. *J Exp Bot*, 2013, 64(18): 5687-5694.
[12] 王连新, 栾翠华, 张兆伟, 等. 包膜控释肥对设施草莓生长及产量品质的影响[J]. *山东农业科学*, 2010, 42(3): 51-55.
[13] 李海云, 王静, 吕福堂, 等. 生物菌肥发展现状与展望[J]. *中国农村小康科技*, 2008(10): 53-54.
[14] ZHANG F G, ZHU Z, YANG X M, et al. *Trichoderma harzianum* T-E5 significantly affects cucumber root exudates and fungal community in the cucumber rhizosphere[J]. *Appl Soil Ecol*, 2013, 72: 41-48.
[15] 刘云龙, 何永宏, 张旭东. 哈茨木霉对辣椒生长的影响[J]. *云南农业大学学报*, 2002, 17(4): 345-346.
[16] 李云玲, 谢英荷, 洪坚平. 生物菌肥在不同水分条件下对土壤微生物生物量碳、氮的影响[J]. *应用与环境生物学报*, 2004, 10(6): 790-793.
[17] 彭飞, 黄敦元, 余江帆, 等. 生物菌肥对于油茶的应用前景以及施用条件和方法初探[J]. *江西林业科技*, 2013(1): 39-41.

[收稿日期] 2019-02-19 [修回日期] 2019-03-21

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 215 页)

[37] DE KRUIF J K, LEDERGERBER G, GAROFALO C, et al. On prilled nanotubes-in-microgel oral systems for protein delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 101: 90-102.
[38] TOWN A R, GIARDIELLO M, GURJAR R, et al. Dual-stimuli responsive injectable microgel/solid drug nanoparticle nanocomposites for release of poorly soluble drugs [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(19): 6302-6314.
[39] 董晓明. PLGA-PEG-PLGA 温度敏感水凝胶在防粘连及骨髓炎治疗中的应用研究[D]. 吉林大学, 2017.
[40] WU Y, YAO J, ZHOU J, et al. Enhanced and sustained topical ocular delivery of cyclosporine A in thermosensitive hyaluronic acid-based in situ forming microgels[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(Issue 1): 3587-3601.

cine, 2013, 8(Issue 1): 3587-3601.

[41] KENECHUKWU F C, ATTAMA A A, IBEZIM E C, et al. Surface-modified mucoadhesive microgels as a controlled release system for miconazole nitrate to improve localized treatment of vulvovaginal candidiasis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 358-375.
[42] GÓMEZ C, BENITO M, KATIME I, et al. In vitro transdermal and biological evaluation of ALA-loaded poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) microgels for photodynamic therapy[J]. *J Microencapsul*, 2012, 29(7): 626-635.

[收稿日期] 2018-08-14 [修回日期] 2018-10-15

[本文编辑] 陈盛新