

聚乙二醇二羧基醚合成工艺优化

张用芳¹,米玉伟²,刘敏^{1,2},曾涑源²,孙德志²

(1.聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059;2.聊城大学 化学化工学院,山东 聊城 252059)

摘要 以4-二甲氨基吡啶为催化剂,采用聚乙二醇(PEG,平均分子量为2000 u)和丁二酸酐(SA)反应制得聚乙二醇二羧基醚(PEG-biCOOH)。通过核磁共振氢谱、红外光谱和质谱对所得产品进行了表征。讨论了溶剂、投料配比、反应时间、反应温度对产品收率的影响,优化了PEG-biCOOH的合成工艺。得出最优合成条件为:N,N-二甲基甲酰胺为溶剂,PEG与SA的摩尔比为1:2.8,反应时间为24 h,反应温度为60 ℃。此条件下的产物透析后收率较高,为86.7%,为进一步制备药物纳米颗粒、合成前体药物等研究奠定了基础。

关键词 聚乙二醇;丁二酸酐;聚乙二醇二羧基醚;合成工艺

中图分类号 O622.5

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Optimization of Synthesis Process of Poly(ethylene glycol) bis(carboxymethyl) ether

ZHANG Yongfang¹, MI Yuwei², LIU Min^{1,2}, ZENG Suyuan², SUN Dezhi²

(1. Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. School of Chemical Engineering and Materials, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Poly(ethylene glycol) bis(carboxymethyl) ether(PEG-biCOOH) was successfully prepared with poly(ethylene glycol)(PEG, the average molecular weight is 2000 u) and succinic anhydride(SA) using 4-dimethylaminopyridine as catalyst. The so-obtained product was characterized by ¹H-NMR spectra, Fourier transform infrared and Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometer. The impact of the solvent, the material ratio, time and temperature on yield were determined. This work demonstrates that the optimum reaction conditions are as follows: the solvent is N, N-Dimethylformamide, the molar ratio of PEG to SA is 1:2.8, the reaction time is 24 h, and the reaction temperature is 60 ℃. The product yield was 86.7% under optimal conditions(after dialysis). It lays a foundation for further research on preparation of drug-nanoparticles and prodrugs.

Key words polyethylene glycol; succinic anhydride; Poly(ethylene glycol) bis(carboxymethyl) ether; synthesis process

收稿日期:2020-07-15

基金项目:国家自然科学基金项目(21473085),山东省抗体制药协同创新中心基金项目(CIC-AD1844),聊城大学博士基金项目(318051916,318051945)资助

通讯作者:张用芳,女,汉族,博士,讲师,研究方向:抗癌药物纳米制剂制备及缓释性能等,E-mail:yongfangzhang2010@163.com.

0 引言

水溶性聚合物修饰剂聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG), 又名 α - ω -羟基(氧-1, 2-乙二基)聚合物、聚氧化乙烯(PEO-LS), 是平均分子量在 200-6000 u 的乙二醇高聚物的总称, 其结构式为 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 。随着平均分子量的增加, 其外观逐渐从无色无臭粘稠液体转变为蜡状固体, 分子量 200-600 u 者常温下是液体, 分子量在 600 u 以上者就逐渐变为半固体状, 分子量 1000 u 以上为固体, 其吸湿能力相应降低。工业上, 一般采用乙二醇在高温高压下聚合、环氧乙烷与水/乙二醇逐步加成聚合合成。

PEG 是非离子型水溶性聚合物, PEG 及其系列产品无毒、无刺激性, 具有良好的两亲性, 易溶于水和乙醇、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氧六环等绝大多数有机溶剂, 对热、酸、碱稳定, 常用作药物赋形剂、增塑剂、乳化剂及润湿剂等^[1-6]。PEG 是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的几种可用于药用合成的聚合物之一, PEG 具有生物相容性良好、免疫原性低、对人体刺激不明显等优点^[2, 3, 6-8], 而且可以通过肾脏排出体外, 在体内无积累^[9, 10]。

药物的 PEG 修饰是将活化的 PEG 经由化学方法偶联到药物上的过程, 即 PEG 化(PEGylation)。活化的 PEG 常用来修饰酶、多肽、蛋白质^[11-13] 及小分子药物(如喜树碱、紫杉醇等^[14-16]) 等非水溶性药物, 用以克服此类药物的诸多缺点, 如不良物理化学性质、半衰期短、稳定性差和毒性高等, 同时保持他们的治疗效果。然而, 由于 PEG 的端基羟基与其它基团发生反应时, 很容易破坏被修饰的药物或其他物质, 一般需要先对其进行活化。活化的 PEG 能够有效地改善药效及药物动力学等特性, 进一步增加非水溶性药物的临床应用范围。

PEG 的传统活化方法有氰脲酰氯法、烷基化、酰基化等, 以上方法具有毒性大、温度高、反应条件苛刻等缺点^[17-19]。本研究采用丁二酸酐(SA)对 PEG 进行活化, 以低毒的 DMF 为溶剂, 低温合成了平均分子量约 2200 u 的聚乙二醇二羧基醚(PEG-biCOOH)。核磁共振氢谱、红外光谱和质谱测试结果表明, 在催化剂(4-二甲氨基吡啶, DMAP)的作用下, 开环的 SA 与 PEG 端基羟基键合, 成功合成目标产物 PEG-biCOOH, 且 PEG 分子链本身未引入其它基团, 为其在非水溶性药物的修饰、改性、制备药物纳米颗粒及合成前体药物等研究打下了良好的基础。此研究系统考察了合成聚乙二醇二羧基醚的影响因素, 反应溶剂为 DMF 时, 探明其最优反应条件为 PEG 与 SA 的摩尔比 1:2.8, 反应时间 24 h, 反应温度 60 °C, 所得产品收率为 97.8%, 经透析后收率为 86.7%, 高于文献值^[2], 此研究为以 PEG 为医药中间体合成前体药物等相关研究奠定了基础。

1 实验部分

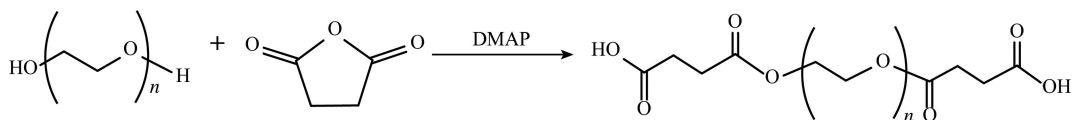
1.1 试剂

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG, 平均分子量 2000 u), 丁二酸酐(Succinic anhydride, SA, 分子量 100 u), 二氧六环(Dioxane), N,N-二甲基甲酰胺(N,N-Dimethylformamide, DMF), 甲苯(Methylbenzene), 盐酸(Hydrochloric acid, HCl), 二氯甲烷(Dichloromethane, CH_2Cl_2), 乙醚(Ether), 均为国药分析纯试剂, 4-二甲氨基吡啶(4-Dimethylaminopyridine, DMAP, 纯度 99%) 购于 Alfa Aesar 试剂公司。所有试剂未经进一步提纯。实验中使用的水为超纯水, 其电阻率 $\geq 18.2 \text{ M}\Omega$, 采用 Ultra-Pure 型超纯水系统(上海和泰仪器有限公司)制备。

1.2 聚乙二醇二羧基醚的合成

称取 2 mmol PEG(4 g)和一定量的 SA(4.4-8.4 mmol), 溶于 30 mL 不同溶剂(分别是 DMF、甲苯、二氧六环)中, 再加入一定量的 DMAP(用量与 SA 相同), 于氮气氛围下, 混合物反应不同的温度(25-100 °C)和时间(3-48 h)。反应完成后, 加入 20 mL 水, 用 5 mol/L HCl 调节 pH 至 2.5, 用二氯甲烷萃取三次(50 mL/次), 浓缩后加入过量的乙醚, 使产物沉淀, 将粗产物溶于少量水, 之后用三次水透析(透析袋截留分子量 1000 u)两天, 除水浓缩后进行冷冻干燥(12 h), 最终得白色絮状粉末, 4 °C 下储存^[20-24]。

实验得出的聚乙二醇二羧基醚(PEG-biCOOH)的最优反应条件为: 以 DMF 为溶剂, PEG 与 SA(5.6 mmol)的摩尔比为 1:2.8, 反应温度为 60 °C, 反应时间为 24 h, 此条件下得到的产品记为 S1。具体反应条件和产品编号列于表1。每个实验平行 3 次, 取平均值反应方程式如:



1.3 表征

以氘代 DMSO- d_6 为溶剂,采用 400 MHz 核磁共振谱仪(Bruker, Mercury plus 400 MHz spectrometer)测试所得样品的 $^1\text{H-NMR}$;用 VECTOR 22 型红外光谱仪(Bruker AXS Co., Ltd., Germany)测试样品的红外光谱, KBr 压片,波段为 $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$;样品的质谱是在 Bruker MALDI-TOF(基质辅助激光解吸电离飞行时间)质谱仪(Billerica, MA, USA)上进行的。

2 结果与讨论

2.1 核磁共振氢谱分析

反应原料 PEG、SA 和产品 S1 的核磁共振氢谱测试采用氘代 DMSO- d_6 作溶剂,结果如图1所示。溶剂峰位于 2.50 ppm 处, 0 ppm 为内标 TMS(四甲基硅烷)的化学位移。在图1(a)中, PEG 的 $^1\text{H-NMR}$ 峰归属如下: a 处, δ 3.36-3.69 ppm(4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); b 处, δ 4.55 ppm(1H, t, $-\text{OH}$);在图1(b)中, c 处为 SA 的化学位移(2.85 ppm);在图1(c)中, PEG-biCOOH 的 $^1\text{H-NMR}$ 峰归属如下: e 处 δ 3.43-4.15 ppm($n\text{H}$, m, PEG 中 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); d 处, δ 2.41-2.58 ppm($n\text{H}$, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); f 处, δ 12.1 ppm(1H, s, $-\text{COOH}$)。DMSO 的溶剂残留峰与 PEG-biCOOH 的 d 处峰有所重叠, 化学位移为 2.50 ppm 是羧基的特征峰。图 1(c)中的 d 、 f 峰的出现表明开环的丁二酸酐已经接在 PEG 两端^[21,25,26], 样品经乙醚沉淀、二氯甲烷萃取及三次水透析后无其他杂质。

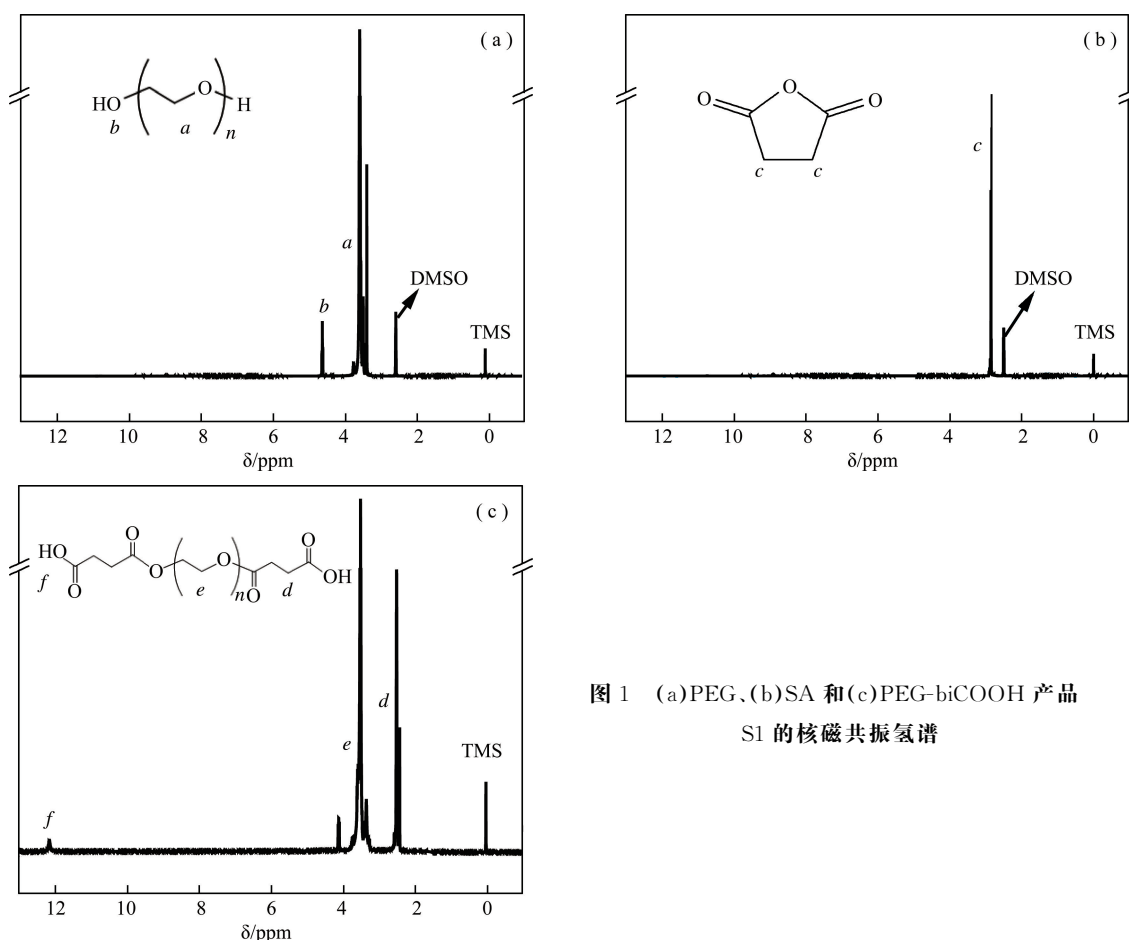


图1 (a)PEG、(b)SA 和(c)PEG-biCOOH 产品 S1 的核磁共振氢谱

2.2 红外光谱分析

PEG 和 S1 的红外光谱如图 2 所示。其中, 3430 cm^{-1} 处的宽吸收峰是由水中的羟基峰伸缩振动引起的。对于 PEG, 2888 cm^{-1} 处为 $-\text{CH}_2-$ 的对称和不对称伸缩振动峰; 1467 cm^{-1} 处的中强吸收峰为 $-\text{CH}_2-$ 的变

形振动峰; $-C=O-C-$ 的伸缩振动峰在 1109 cm^{-1} 处; 1342 、 1280 、 962 和 842 cm^{-1} 处表示 $C-C$ 骨架伸缩振动峰及 $-C-H-$ 的变形振动峰。对于 PEG-biCOOH, PEG 本身的振动峰都与之相同, $-C=O$ 的伸缩振动峰在 1732 cm^{-1} 处^[25,27], 为酯的特征吸收峰, 而 PEG 本身没有此峰, 这证明了丁二酸酐与 PEG 端羟基键合成功。

2.3 MALDI-TOF 质谱分析

采用 MALDI-TOF 质谱法测定了 PEG 和产品 S1 的分子量(图 3)。如图所示, PEG 和 PEG-biCOOH 的平均分子量分别为 $2000\text{--}2206\text{ u}$ 。且 PEG-biCOOH 的分子量与理论值一致(~ 2200), 表明丁二酸酐与聚乙二醇两端均被键合。

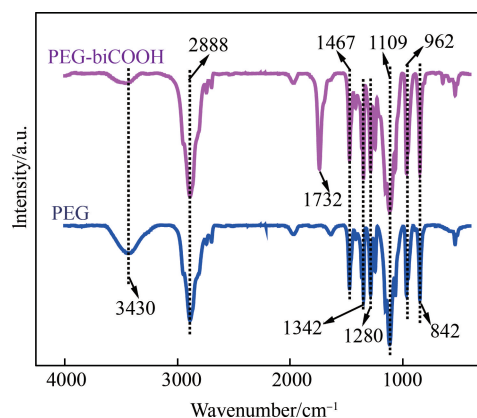


图 2 PEG 及产品 S1 的红外光谱图

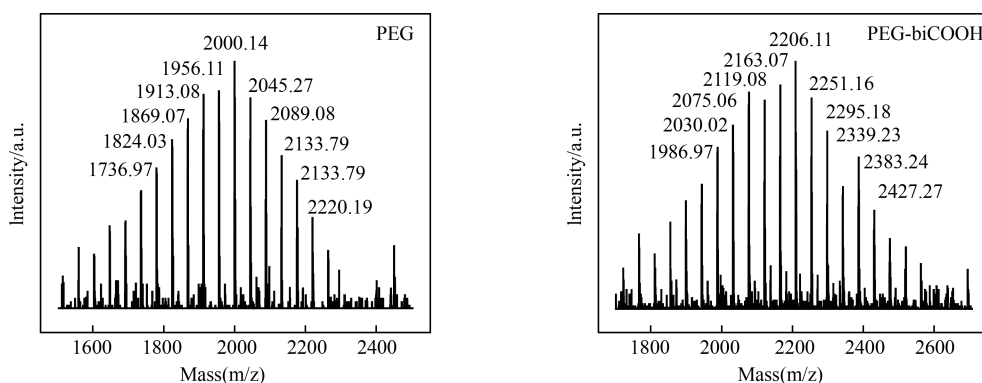


图 3 PEG 及产品 S1 的 MALDI-TOF MS 质谱图

2.4 不同溶剂对聚乙二醇与丁二酸酐反应的收率的影响

活化 PEG 常用的溶剂有 DMF、甲苯和二氧六环^[20,21,23]。为考察不同溶剂对 PEG-biCOOH 收率的影响, 分别用二氧六环和甲苯替代 DMF 作为反应溶剂, 其他条件与 S1 合成条件一致, 编号为 S2 和 S3。如表 1 所示, S1 和 S2 透析前后的平均收率(97.5% 、 86.7% 和 94.6% 、 85.1%) 相差不大, 明显高于 S3(87.8% 、 80.6%)。另外, 从溶剂毒性上考量, 二氧六环对皮肤、眼部和呼吸系统均有刺激性, 并且可能对肝、肾和神经系统造成损害, 急性中毒时可能导致死亡; 甲苯对皮肤、粘膜有刺激性, 高浓度气体对中枢神经系统有麻醉作用。鉴于甲苯和二氧六环做溶剂危险性较大, 而 DMF 无色、价格较低、沸点较高($153\text{ }^{\circ}\text{C}$) 不易挥发, 毒性低, 且收率高, 故选择 DMF 为反应溶剂。

2.5 反应摩尔比对收率的影响

改变反应中加入的 SA 摩尔量, 保持其他条件和 S1 一致, 考察一系列 PEG 与 SA 的反应摩尔比对产品收率的影响。加入 SA 的量为 4.4 、 4.8 、 5.2 、 6.0 、 6.4 、 6.8 、 7.2 、 7.6 、 8.0 和 8.4 mmol 时, 对应的产品编号分别为 S4-S13, 与 S1(SA 的摩尔量为 5.6 mmol) 作比较, 结果如图 4 所示。随着加入的 SA 摩尔量的增加, 透析后 PEG-biCOOH 的收率逐渐增加; 当 SA 增加到 5.6 mmol 时(产品 S1), PEG 与 SA 的反应摩尔比为 $1:2.8$, 收率达到峰值, 为 86.7% ; 然后, 随着 SA 的量的继续增加, 收率逐渐下降至 67.2% (产品 S14)。各产品透析前收率列于表 1, 与图 3 趋势一致。

实验过程中发现, 随着 SA 浓度的增加, 反应物混合溶液的颜色也出现了相应的变化: S4-S10 号反应溶液为浅黄色, S11-S13 号反应溶液为深黄色, S14 号反应溶液则开始变为酒红色, 收率急剧下降。经纯化, 所得样品均为白色絮状粉末, 其核磁共振氢谱和红外光谱结果与最优条件下所合成样品一致。

2.6 反应时间对收率的影响

在 PEG 与 SA 的摩尔比为 $1:2.8$, 反应溶剂为 DMF, 反应温度为 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下, 考察了不同反应时间对产品收率的影响。反应时间分别为 3 、 6 、 9 、 12 、 18 、 36 和 48 h 时, 样品编号为 S14-S20, 与 S1(反应时间 24 h) 作对比, 结果如图 5 所示。随着反应时间的增加, 透析后 PEG-biCOOH 的收率逐渐增加; 当反应时间达到 24 h 时(产品 S1), 收率达到峰值, 为 86.7% ; 延长反应时间至 36 h 和 48 h 时, 其产品收率基本不变, 分别

为~86.5(S19),~86.6%(S20)。各产品透析前收率列于表1,透析前 PEG-biCOOH 的收率与图4趋势一致,说明24 h即为此反应的最优反应时间。

表1 各产品的反应条件及其收率

项目	样品编号	反应条件					平均收率	
		溶剂	SA/mmol	投料摩尔比	时间/h	温度/℃	透析前/%	透析后/%
溶剂影响	S1	DMF					97.5±1.77	86.7±1.63
	S2	二氧六环	5.6	1:2.8	24	60	94.9±1.94	85.1±1.87
	S3	甲苯					87.8±2.08	80.6±1.92
投料摩尔比影响	S4		4.4	1:2.2			76.3±1.92	51.6±1.81
	S5		4.8	1:2.4			83.7±1.86	68.8±1.74
	S6		5.2	1:2.6			92.6±2.15	82.3±1.99
	S7		6.0	1:3.0			95.3±2.09	85.4±1.89
	S8		6.4	1:3.2			92.1±1.69	84.1±1.60
	S9	DMF	6.8	1:3.4	24	60	90.3±1.74	81.8±1.68
	S10		7.2	1:3.6			87.2±1.83	80.3±1.66
	S11		7.6	1:3.8			83.2±1.78	78.6±1.97
	S12		8.0	1:4.0			80.4±2.03	75.9±1.82
	S13		8.4	1:4.2			79.5±2.46	67.2±2.24
反应时间影响	S14				3		78.5±1.98	60.2±1.86
	S15				6		80.8±2.06	65.3±1.84
	S16				9		84.3±2.19	69.9±1.97
	S17	DMF	5.6	1:2.8	12	60	87.2±2.12	75.7±1.83
	S18				18		90.4±2.27	80.5±1.98
	S19				36		97.2±1.89	86.5±1.72
	S20				48		97.6±1.77	86.6±1.67
反应温度影响	S21					25	79.8±2.07	62.4±1.82
	S22	DMF	5.6	1:2.8	24	40	78.7±2.15	78.7±1.91
	S23					80	96.1±2.14	85.6±1.90
	S24					100	94.7±2.13	84.4±1.95

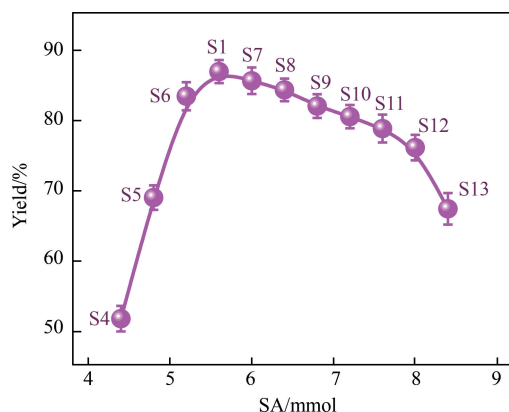


图4 SA的摩尔量对透析后收率的影响

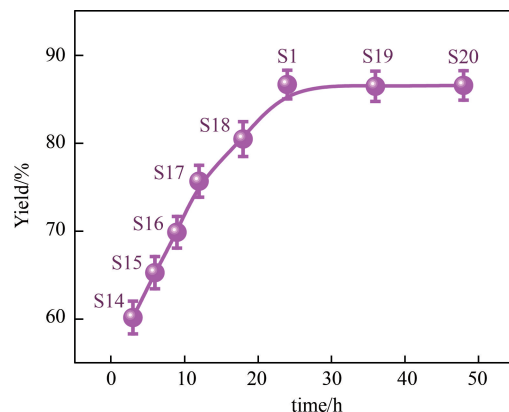


图5 反应时间对透析后收率的影响

2.7 反应温度对收率的影响

反应溶剂为DMF,反应时间为24 h,反应摩尔比例PEG:SA为1:2.8时,考察了不同反应温度对产品收率的影响。反应温度分别为25、40、80和100℃,所得样品编号为S21-S24,与S1(反应温度60℃)做对比,

结果如图 6 所示。从 25 °C 升高至 60 °C,透析后平均收率分别为 ~62.4, ~78.7, ~86.7%, 60 °C 时达到最大收率(产品 S1)。反应温度为 80 和 100 °C 时,其反应溶液的颜色由浅黄色变为黄色,制得的产品收率逐渐降低,分别为 ~85.6 (S23), ~84.4% (S24)。各产品透析前收率亦列于表 1,均表明了 60 °C 为最优反应温度。

3 结论

以 4-二甲氨基吡啶为催化剂,采用聚乙二醇(PEG,平均分子量 2000 u)和丁二酸酐(SA)反应制备了聚乙二醇二羧基醚(PEG-biCOOH)。考察了溶剂、投料配比、反应时间和反应温度对产品收率的影响,得出最优反应条件:反应溶剂为 DMF, PEG 与 SA 的摩尔比为 1:2.8,反应温度是 60 °C,反应时间为 24 h,此条件下的产物透析后的平均收率为 86.7%。核磁共振氢谱、红外光谱和质谱测试结果均表明 PEG 端羟基与开环后的丁二酸酐成功键合,制得 PEG-biCOOH。相比于传统方法,该方法的优点是反应温度低,容易操作,溶剂毒性低,反应条件温和,收率较高。PEG-biCOOH 的合成为进一步与抗癌药物反应合成前体药物、制备药物纳米颗粒等提供了一定的研究基础。

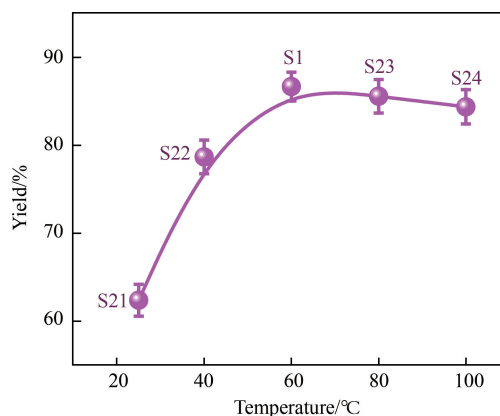


图 6 反应温度对透析后收率的影响

参 考 文 献

- [1] KOLATE A, BARADIA D, PATIL S, et al. PEG-A versatile conjugating ligand for drugs and drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2014, 192: 67-81.
- [2] GUO N, JIANG D, WANG L Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel water-soluble Poly(ethylene glycol)-10-hydroxycamptothecin conjugates[J]. *Molecules*, 2015, 20: 9393-9404.
- [3] TIBBITT M W, DAHLMAN J E, LANGER R. Emerging frontiers in drug delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 704-717.
- [4] 廖大刚, 陈忠敏, 陈鹏, 等. 再生纳米丝素蛋白/聚乙二醇接枝化合物的合成工艺与表征[J]. *材料导报 B: 研究篇*, 2013, 27(4): 78-84.
- [5] 张海连, 郭晖, 向清祥. 多臂星形聚乙二醇的合成[J]. *合成树脂及塑料*, 2012, 29(4): 38-54.
- [6] HUANG C Y, HUANG C H, LIU S J, et al. Polysorbosome: A colloidal vesicle contoured by polymeric bioresorbable amphiphiles as an immunogenic depot for vaccine delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 12553-12561.
- [7] ZHANG J L, CHEN C R, FU H. MicroRNA-125a-loaded polymeric nanoparticles alleviate systemic lupus erythematosus by restoring effector/regulatory T cells balance[J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 4414-4429.
- [8] LI Y J, WAN J X, ZHANG Z H, et al. Targeted soft biodegradable glycine/PEG/RGD-modified poly(methacrylic acid) nanobubbles as intelligent theranostic vehicles for drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 35604-35612.
- [9] FATHALIPOUR S, ATAIEI B, JANATI F. Aqueous suspension of biocompatible reduced graphene oxide-Au NPs composite as an effective recyclable catalyst in a Betti reaction[J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 97: 356-366.
- [10] XU J T, KUANG Y, LV R C, et al. Charge convertibility and near infrared photon co-enhanced cisplatin chemotherapy based on upconversion nanoplatform[J]. *Biomaterials*, 2017, 130: 42-55.
- [11] XU H M, ZHOU C L, ZHEN H, et al. Progress in the research of therapeutic enzyme[J]. *Chin J Biotech*, 2009, 25(12): 1852-1862.
- [12] CRISTO BAL-LECINA E, PULIDO D, MARTIN-MALPARTIDA P, et al. Synthesis of stable cholesteryl-polyethylene glycol-peptide conjugates with non-disperse polyethylene glycol lengths[J]. *ACS Omega*, 2020, 5: 5508-5519.
- [13] LIU X L, WU Z Q, HUANG L, et al. Effects of protein denaturants on the activities of polygalacturonase and chemically modified polygalacturonase[J]. *J Chem Engin Chin Univer*, 2012, 26(6): 1009-1013.
- [14] SEIDI F, JENJOB R, CRESPIY D. Designing smart polymer conjugates for controlled release of payloads[J]. *Chem Rev*, 2018, 118: 3965-4036.
- [15] YANG W J, ZHAO X B. Glutathione-induced structural transform of double-cross-linked PEGylated nanogel for efficient intracellular anti-cancer drug delivery[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2019, 16: 2826-2837.
- [16] ZHU K N, LIU G H, ZHANG G Y, et al. Engineering cross-linkable plasmonic vesicles for synergistic chemo-photothermal therapy using orthogonal light irradiation[J]. *Macromolecules*, 2018, 51: 8530-8538.
- [17] 何明磊, 熊玉春, 魏东芝. 新方法活化聚乙二醇修饰细胞因子类药物[J]. *药物生物技术*, 2005, 3: 158-161.
- [18] 窦丽芳, 蒋玲林, 梁波. 聚乙二醇支载有机小分子合成的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2006, 6(9): 107-113.

- [19] 路娟,刘清飞,罗国安,等.药物的聚乙二醇修饰研究进展[J].有机化学,2009,29(8):1167-1174.
- [20] SAFAEI-GHOMI J, ESHTEGHAL F. Nano- Fe_3O_4 /PEG/succinic anhydride: A novel and efficient catalyst for the synthesis of benzoxanthenes under ultrasonic irradiation[J]. Ultrason Sonochem, 2017, 38: 488-495.
- [21] LV A, DENG X X, LI L, et al. Facile synthesis of multi-block copolymers containing poly(ester-amide) segments with an ordered side group sequence[J]. Polym Chem, 2013, 4: 3659-3662.
- [22] FENG L, YANG Z, LIU Y, et al. Copolymerization of succinic anhydride and epoxide with diethylene glycol side chain[J]. Iran Polym J, 2014, 23: 217-226.
- [23] SONG C, WANG J S, ZHAO K L, et al. Preparation and characterization of a novel dual-retention mechanism mixed-mode stationary phase with PEG 400 and succinic anhydride as ligand for protein separation in WCX and HIC modes[J]. Biomed Chromatogr, 2013, 27: 1741-1753.
- [24] LIU T, YUAN X, JIA T T, et al. Polymeric prodrug of bufalin for increasing solubility and stability: Synthesis and anticancer study in vitro and in vivo[J]. Int J Pharmaceut, 2016, 506: 382-393.
- [25] SUKSIRIWORAPONG J, MINGKWAN T, CHANTASART D. Enhanced transmucosal delivery of itraconazole by thiolated d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate micelles for the treatment of *Candida albicans*[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 120: 107-115.
- [26] YU F, TANG X H. Novel Long-Circulating Liposomes Consisting of PEG Modified beta-Sitosterol for Gambogic Acid Delivery[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2016, 16: 3115-3121.
- [27] KANAGARAJ J, PANDA R C, SUMATHI V. Water-soluble graft copolymer synthesized from collagenous aste and polyethylene glycol (PEG) with functional carboxylic chains: A highly efficient adsorbent for chromium(III) with continuous recycling and molecular docking studies[J]. Ind Eng Chem Res, 2015, 54: 7401-7414.

(上接第 25 页)

参 考 文 献

- [1] TURK M, PENTLAND A. Eigenfaces for recognition[J]. Journal of Cognitive Neuroscience, 1991, 3(1): 71-86.
- [2] BELHUMEUR P N, HESPANHA J P, KRIEGMAN D. Eigenfaces vs fisherfaces: recognition using class specific linear projection[J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 1996, 19(7): 711-720.
- [3] GAO X Z, SUN Q S, XU H T. Multiple-rank supervised canonical correlation analysis for feature extraction, fusion and recognition[J]. Expert Systems with Applications, 2017, 84: 171-185.
- [4] 杨静,高希占.边界监督多重集典型相关分析[J].聊城大学学报(自然科学版),2019,32(3):13-22.
- [5] 孙权森.基于相关投影分析的特征抽取与图像识别研究[D].南京:南京理工大学,2006.
- [6] GAO X Z, SUN Q S, XU H T, et al. 2D-LPCCA and 2D-SPCCA: two new canonical correlation methods for feature extraction, fusion and recognition[J]. Neurocomputing, 2018, 284: 148-159.
- [7] TAN X J, ZOU M, HE X Q. Target Recognition in SAR Images Based on Multiresolution Representations with 2D Canonical Correlation Analysis[J]. Scientific Programming, 2020, 20: 1-9.
- [8] QADAR M A, ALSSA-EI-BEY A, SEGHOANE A-K. Two dimensional CCA via penalized matrix decomposition for structure preserved fMRI data analysis[J]. Digital Signal Processing, 2019, 92: 36-46.
- [9] GAO X Z, SUN Q S, YANG J. MRCCA: a novel based method and its application in feature extraction and fusion for matrix data[J]. Applied Soft Computing, 2018, 62: 45-56.
- [10] FANG C, ZHAO Z Y, ZHOU P, et al. Feature learning via partial differential equation with applications to face recognition[J]. Pattern Recognition, 2017, 69: 14-25.
- [11] 江珊珊,杨静,范丽亚.基于PDEs的图像特征提取方法[J].山东大学学报(工学版),2018,48(4):27-36.
- [12] 雷田田,王振,范丽亚,等.不同累积贡献率下PDEs对CCA的影响[J].聊城大学学报(自然科学版),2020,33(3):12-21.
- [13] 王振,雷田田,范丽亚,等.PDEs对四种图像降噪降维方法的影响[J].聊城大学学报(自然科学版),2020,33(4):14-25.
- [14] 江珊珊,范丽亚.PDEs对RSVM中模型参数的影响[J].聊城大学学报(自然科学版),2019,32(3):36-45.
- [15] 侯明,张新新,范丽亚.四种基于支持向量机的多分类器的性能比较[J].聊城大学学报(自然科学版),2014,27(3):54-60.
- [16] LIU Y, ZHENG Y F. One-against-all multi-class SVM classification using reliability measures[C]. // IEEE International Joint Conference on Neural Networks, 2005.
- [17] Martinez A M. The AR Face Database[DB]. Technical Report CVC 24, 1998.
- [18] Maurer T, Guigonis D, Maslov I, et al. Performance of geometrix activeID™ 3D face recognition engine on the FRGC data[C]. // IEEE Computer Society Conference on Computer Vision, 2005.