

# 基于透明质酸的抗肿瘤药物载体研究进展

傅超萍, 张黎明\*

(中山大学材料科学与工程学院, 广州 510275)

**摘要:**透明质酸是细胞外基质的主要成分之一,具有良好的生物相容性、可生物降解性、非免疫原性,分子结构中还富含可供进一步化学修饰改性的羧基、羟基等反应性功能基团,近年来已成为设计和制备抗肿瘤药物递送载体的原材料。此外,透明质酸的 CD44 受体在许多肿瘤细胞表面均为高表达状态,以透明质酸为原材料制备的抗肿瘤药物载体对 CD44 高表达的肿瘤细胞具有主动靶向性。本文对基于透明质酸设计的前体药物(前药)、有机载体材料(胶束、脂质体、纳米颗粒、微泡、水凝胶等)和无机复合载体材料(纳米金、量子点、碳纳米管、二氧化硅)等抗肿瘤药物载体进行了综述。

**关键词:**透明质酸; 抗肿瘤药物载体; 前药; 药物递送

## 引言

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰葡萄糖胺双糖通过  $\beta$ -1,3 以及  $\beta$ -1,4-糖苷键连接而成的线性多糖,化学结构式如图 1A 所示。透明质酸在维持细胞外基质结构以及调节细胞内活动上扮演着重要的角色,参与细胞信号通路的激活和传递过程,这些信号通路炎症的形成<sup>[1,2]</sup>、伤口的愈合<sup>[3,4]</sup>、肿瘤的发展和转移<sup>[5,6]</sup>等相关。值得注意的是,HA 的分子量大小影响其生物功能,根据分子量大小,可以将它们大致划分为三类(见图 1B):透明质酸寡糖(oHA, <25 个双糖单元)、低分子量透明质酸(LMWHA, 10~100kDa)和高分子量透明质酸(HMWHA, >100kDa)。在肿瘤发展和转移过程中 oHA 和 HMWHA 表现出抑制肿瘤生长和转移的作用,而 LMWHA 可加速肿瘤的发展和转移<sup>[7~10]</sup>。由于分子量的不同,透明质酸在肿瘤生长过程中可能扮演不同的角色,使得透明质酸在肿瘤生物学中的作用变得十分复杂。

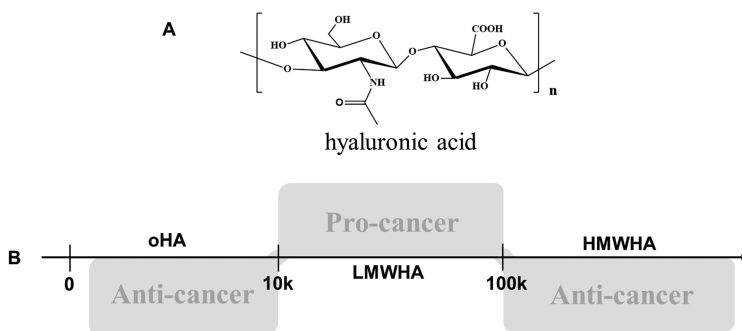


图 1 透明质酸的化学结构(A)以及不同分子量透明质酸在肿瘤发展和转移过程中的作用(B)

Figure 1 Chemical structure of hyaluronic acid (A) and the hypothesized pro-cancer and anti-cancer activity of various molecular weight of hyaluronic acid (B)

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.02.012

收稿:2018-11-11;修回:2018-11-18;

基金项目:国家 973 计划项目(2015CB755500)和国家自然科学基金项目(51273216);

作者简介:傅超萍,福建泉州人,研究生,主要研究方向抗肿瘤药物载体的合成和在肿瘤诊断治疗的应用;

\* 通讯联系人:张黎明,博士,教授,主要研究方向天然或生物资源大分子材料。E-mail: ceszhlm@mail.sysu.edu.cn.

## 1 基于透明质酸的前药

1975年,Ringsdorf首先提出了大分子前药的概念<sup>[11]</sup>。自此之后,大分子前药的研究受到了学者的广泛关注。常见的大分子前药由水溶性高分子聚合物、小分子药物以及二者偶联的修饰分子组成。这种药物载体的优势主要体现在以下方面:(1)提高微溶或不溶性药物在水中的溶解度,有助于提高药物的生物利用率;(2)改变原药的药代动力学行为,延长其血液半衰期并在血液循环中保持药物的活性,从而延长药物的作用时间;(3)可实现药物的递送靶向,降低药物的全身分布,从而减少毒副作用。

由于透明质酸与细胞表面CD44存在特异性识别作用,基于透明质酸的前药可以实现对CD44高表达肿瘤细胞的靶向药物递送。1996年Akima等<sup>[12]</sup>首次发表了基于HA的大分子前药,通过化学反应将HA与抗肿瘤药物丝裂霉素(MMC)偶联制备了透明质酸丝裂霉素前药(HA-MMC),大分子前药用药后有效减少了恶性转移肺结节的数量。之后的几十年里,基于透明质酸的前药受到学者的广泛关注,透明质酸通过不同的修饰分子与抗肿瘤连接,衍生出了一系列基于透明质酸的前药,本文主要对阿霉素、紫杉醇、喜树碱和顺铂等抗肿瘤药物的透明质酸前药研究进展进行了综述。

### 1.1 阿霉素前药

阿霉素(DOX)是最有效的化疗药物之一。然而,阿霉素对肾脏、肝脏以及心脏存在较强的毒性,这严重限制了阿霉素在临床上的使用。Cai等<sup>[13]</sup>通过pH敏感的酰胺键化学偶联透明质酸(35kDa)和阿霉素,合成了不同药物负载率(5%~15%,w/w)的酸敏感型透明质酸阿霉素前药,并在小动物体内对其肾脏和心脏毒性进行了评估,组织学分析结果表明,该前药能有效降低阿霉素的心脏毒性,减少阿霉素的副作用,并延迟肿瘤的进展(约10周),提高了实验动物的生存率。Oommen等<sup>[14]</sup>通过酰胺反应缩合阿霉素的3'-氨基和透明质酸(150kDa)的羧基制备了另一种大分子前药,体外细胞实验结果表明,这种大分子前药对小鼠胚胎成纤维NIH-3T3细胞和人乳腺癌MCF-7细胞(CD44低表达细胞株)的毒性远低于DOX,而对人结肠癌HCT116细胞(CD44高表达细胞株)表现出高毒性。

### 1.2 紫杉醇前药

紫杉醇(PTX)可用于治疗多种癌症,包括卵巢、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、食道癌、黑素瘤、宫颈癌、卡波西氏肉瘤和其它类型的实体肿瘤,是一种高效的抗肿瘤药物,但PTX本身的强疏水性和化疗过程中伴随的强烈副作用限制了其在临床上的应用<sup>[15]</sup>。

Fidia Farmaceutici公司<sup>[16]</sup>通过4-溴丁酸将HA(200kDa)与PTX偶联制备了一种透明质酸紫杉醇前药(HYTAD1-p20),将紫杉醇在水中的溶解度提高了近500倍,在体外表现出更强的细胞毒性和更高的细胞摄入量;通过膀胱导管插入滴注PTX和HYTAD1-p20的方法进行药物动力学研究,在相同剂量下HYTAD1-p20可将紫杉醇的作用时间延长1.8至3倍<sup>[17]</sup>。随后,该公司推出了命名为ONCOFID™-P的相关药剂,并于2009年通过了临床I期实验,目前正在进行临床II期实验。

美国犹他大学的Prestwich研究团队于1999年提出另一种制备透明质酸紫杉醇前药的路径<sup>[18]</sup>,利用紫杉醇的2'-OH与己二酸二酰肼改性的透明质酸(HA-ADH)进行化学偶联,合成了透明质酸紫杉醇前药(HA-Taxol),同时还制备了荧光(BODIPY)标记的透明质酸衍生物用于体外细胞实验的研究。随后,他们制备了一系列基于HA-Taxol的功能衍生物,并在不同的肿瘤小鼠模型中评估它们的抗肿瘤效果,包括非耐药(SKOV3ip1)和耐药(HeyA8-MDR)卵巢癌模型以及头颈部鳞状细胞癌模型。在耐药卵巢癌模型的研究中,透明质酸的改性能够增强肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性,从而逆转HeyA8-MDR细胞的耐药性<sup>[19]</sup>。

### 1.3 喜树碱前药

喜树碱(CPT)是一种具有细胞毒性的喹啉类生物碱,它可以抑制DNA拓扑异构酶结构,从而杀死细胞。但是,CPT的水溶性差,且其分子结构的内酯环在水溶液中不稳定,容易被破坏从而丧失药物

活性。为了提高 CPT 在水中的溶解度和稳定性,学者们开发了一系列 CPT 的前体药物,其中 topotecan 和 irinotecan 已经用于癌症的化疗<sup>[20,21]</sup>。

Xu 等<sup>[22]</sup>选择两种不同分子量的透明质酸(8kDa 和 100kDa)修饰喜树碱制备了两种透明质酸喜树碱前药(HA-CPT-8k 和 HA-CPT-100k)。经过 8kDa 和 100kDa 的透明质酸改性后,CPT 在水中的溶解度从 2.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$  分别提高到 420 $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 620 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,相比较而言,HA-CPT-100k 的载药量更高。他们进一步利用 CD44 高表达的人肝癌 HepG2 细胞和人卵巢癌 A2780 细胞考察 HA-CPT 的细胞摄取情况以及抗肿瘤效果,HepG2 细胞对 HA-CPT-8k 和 HA-CPT-100k 的摄取能力均高于 A2780 细胞,但 HA-CPT-100k 的细胞摄取量远低于 HA-CPT-8k。此外,在药物清除率的研究中发现,通过扩散渗透作用进入细胞的 CPT 很快(4h)被细胞清除,而透明质酸改性后的 CPT 与细胞孵育两小时后药物浓度达到峰值,在 4h 时仅有 20% 被清除,有效延长了 CPT 在细胞内的停留时间。

Yang 等<sup>[23]</sup>设计了一种新的透明质酸喜树碱前药合成路径,先将 HA 中 5% 的羧基取代之为醛基,而后与酒石酸二酰肼修饰的 CPT 反应,并偶联胆固醇基团,合成了一个含胆固醇基团的透明质酸喜树碱前药分子,在溶液中该前药分子能够自组装形成纳米粒子;与一般的大分子前药相比,这种纳米尺寸的喜树碱前药在体内可以通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR 效应)聚集到肿瘤组织,表现出更强的肿瘤靶向药物递送能力。

#### 1.4 顺铂前药

顺铂(顺式-二氯二氨合铂(II)或 CDDP)是一种含铂的抗肿瘤药物。CDDP 属于细胞周期性非特异性药物,临床上常用于癌症的治疗,虽然抗肿瘤效果显著,但使用剂量过高时会对肾脏和神经的产生毒性,并抑制骨髓的相关功能<sup>[24]</sup>。为减少顺铂的毒副作用、提高其药物利用率,Laird Forrest 的研究团队<sup>[25]</sup>首先设计并合成了一种基于透明质酸的顺铂类前药(HA-CDDP),并对该药物释放行为进行了研究,显著提高了肿瘤组织中的该药物累积浓度,而且使该药物表现出持续释放的行为,药物在有效浓度范围内的作用时间长达 96h,并且减少了顺铂对肝脏、脾脏和肾脏的损伤。

除了以上几种抗肿瘤药物外,透明质酸还被用来修饰改性一些具有抗肿瘤活性的化合物,如丁酸<sup>[26]</sup>、槲皮素<sup>[27]</sup>等,通过透明质酸的修饰可以改善这些化合物的水溶性,降低全身毒性,从而提高它们的抗肿瘤活性。

## 2 基于透明质酸的无机复合载体材料

透明质酸被广泛地用于无机纳米材料的修饰,包括量子点(通常是硫化镉和硒化镉)、金属纳米粒子(纳米金等)、金属氧化物纳米粒子(纳米氧化铁等)、富勒烯、碳纳米管等碳质材料以及介孔二氧化硅等硅质材料。目前市场上还没有经 FDA 批准用于药物递送的无机纳米材料,但有部分无机纳米材料已经进入临床试验阶段,其中最具应用前景的是用于磁共振成像的氧化铁粒子以及用于光热治疗和光声成像的纳米金。

### 2.1 金属纳米粒子

纳米金(AuNPs)有特殊的光学特性、化学惰性以及表面易修饰的特性,在药物和基因递送、免疫疗法、光热治疗以及生物传感器和光声成像等领域的应用受到越来越多的关注,并逐步被引入智能诊断治疗等尖端技术领域<sup>[28]</sup>。

Cao 等<sup>[29]</sup>2018 年报道了一种用透明质酸修饰的纳米金癌症疫苗能够有效地唤起小鼠的抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤的生长。利用巯基化的透明质酸(HA-SH)以及含巯基的抗原(卵清蛋白,OVA)同时修饰纳米金粒子得到了一种分散稳定且水溶性较好的纳米金溶液(HA-OVA-AuNPs)。该纳米粒子能够被 CD44 受体高表达的树突细胞特异性识别和摄取,在近红外激光辐照下生成活性氧,并且产生局部的热效应,进而加速破坏溶酶体的过程,有助于增强蛋白质组活性和下游 MHC I 抗原的呈递,从而引起肿瘤特异性杀癌 CD8<sup>+</sup>T 细胞的激活和应答。CD8<sup>+</sup>T 细胞是人免疫系统的重要成员之一,能有效地清除被

病毒感染的细胞以及癌变细胞。

纳米氧化铁又称为超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs),是另一类研究比较深入的金属纳米粒子,常用于磁共振成像。Li 等<sup>[30]</sup>报道了两种不同分子量的透明质酸(6kDa 和 31kDa)修饰的 PEI 化纳米氧化铁,并追踪经尾静脉注射后纳米粒子在体内的分布情况,尽管两种纳米颗粒的在肝脏和脾脏都有明显聚集,但 31kDa HA 修饰的纳米颗粒比 6kDa HA 修饰的纳米颗粒展现出更好的肿瘤靶向性。

Thomas 等<sup>[31]</sup>制备了单纯 HA(6.8kDa)修饰以及 HA 和 PEG 双重修饰的 SPIONs,并比较了二者的体外热疗和体内核磁共振成像效果,二者的热疗效果近似,但单纯 HA 修饰的 SPIONs 具有更好的横向弛豫率,并在 MRI 上有效提高了成像灵敏度。

### 2.2 量子点

量子点(QDs)是一种具有独特发光性能的纳米材料,常用的有硫化镉、硒化镉、碲化镉,发射波长一般在 650~800nm。为了在生物体内实现更安全稳定的分子成像,需要在 QDs 表面修饰其它配体或有机化合物,又或者通过载体材料实现量子点的递送。Kim 等<sup>[32]</sup>通过对量子点表面进行化学改性,使之偶联不同数量的透明质酸,得到了透明质酸修饰的量子点(HA-QDot),动物实验研究发现,少量 HA 修饰的量子点在全身均有分布,而经过足量透明质酸修饰的量子点虽然在各个组织中均有分布,但肝脏分布最多,他们推测这与肝脏中存在大量的透明质酸受体有关。类似的,Wang 等<sup>[33]</sup>采用胱氨改性 HA(7.5kDa)来修饰 QDs,为了确保有足够的反应位点与 QD 表面结合,透明质酸中大约 42%的羧基被转化为巯基,该量子点在体外细胞实验中显现出优异的荧光稳定性和低细胞毒性。

### 2.3 碳质纳米材料

在无机纳米材料中,碳质纳米材料由于其优良的机械、热和光学特性而引起了学者们的兴趣。与纳

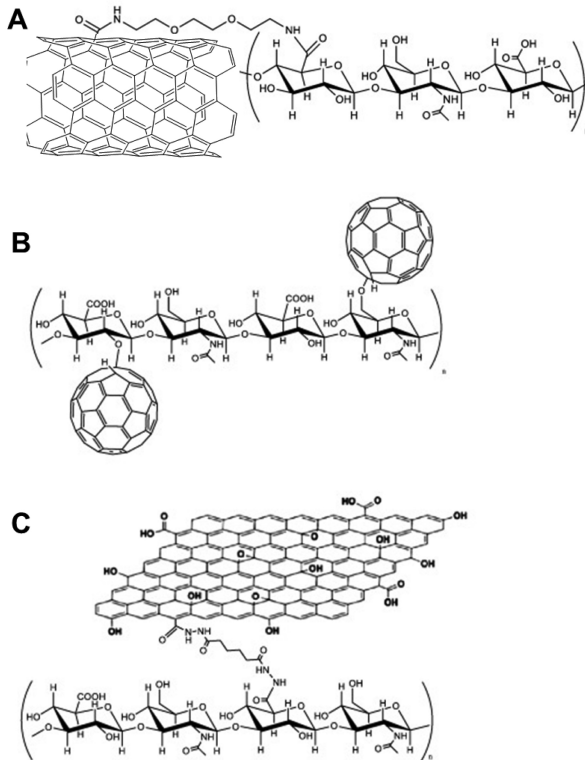


图 2 透明质酸改性的碳质纳米材料

(A)透明质酸碳纳米管衍生物;(B)透明质酸富勒烯衍生物;(C)透明质酸石墨烯衍生物

Figure 2 Hyaluronic acid-conjugated inorganic nanocomposites for cancer treatment

(A)Carbon nanotubes-HA derivatives; (B) Fullerene-HA derivatives; (C) Graphene oxide-HA derivatives

米金类似,某些碳质纳米材料(如碳纳米管)在可见光和红外区域也能产生可用于成像的荧光或者声学信号和可用于光热治疗的光热转化效果<sup>[34]</sup>。这些特性有助于构建一个基于碳质纳米材料的诊断治疗一体化平台,但碳质材料的生物相容性问题是其用于临床最大挑战。

根据尺寸和形状的不同,碳质纳米材料可被细分为富勒烯(C60)、纳米管、纳米点、纳米金刚石和石墨烯衍生物等。Dahir 等<sup>[35]</sup>报道了一种透明质酸修饰的多壁碳纳米管,并利用多壁碳纳米管的疏水空腔负载抗肿瘤药物,如阿霉素(见图 2A)。Kim 等<sup>[36]</sup>利用荧光标记的 HA 修饰 C60,制备了透明质酸-富勒烯(HA-C60),体外经激光辐照后,HA-C60 通过光热转化效应产生热量杀死肿瘤细胞,相关动物实验结果表明,随时间推移,注射到体内的 HA-C60 逐渐累积到肿瘤组织内。类似的,Li 等<sup>[37]</sup>用透明质酸改性石墨烯,并研究了其在体内外的光热转换效应(见图 2C)。

## 2.4 硅质纳米材料

介孔二氧化硅纳米粒子(MSNPs),由于其合成简单、孔隙可调、容量大、化学稳定性和生物相容性良好的特性,正逐渐成为生物功能材料开发的热点<sup>[38]</sup>。在 2018 年最新的一项进展中,Ricci 等<sup>[39]</sup>用两种不同分子量透明质酸(200kDa 和 6.4kDa)与氨基丙基功能化的 MSNPs 偶联,并比较不同分子量 HA 修饰的 MSNPs 的物理化学特性和生物学特性。实验结果表明,透明质酸的改性能大幅度提高二氧化硅分散液的稳定性,在细胞摄取实验中 HMWHA 修饰的 MSNPs 表现出更高的细胞摄取量。在此之前,Yu 等<sup>[40]</sup>率先使用透明质酸改性介孔二氧化硅纳米颗粒(HA-MSNPs)并负载抗肿瘤药物阿霉素,构建了一种靶向药物输送系统,在人类结肠癌 HCT-116 细胞中评价了体外细胞毒性和细胞摄取能力,研究了 HA-MSNPs 在药物递送上潜在的应用价值。

## 3 基于透明质酸的有机载体材料

### 3.1 胶束

胶束(micelles),尤其是两亲性聚合物胶束对抗肿瘤药物的递送已经成为人们研究的重点对象。两

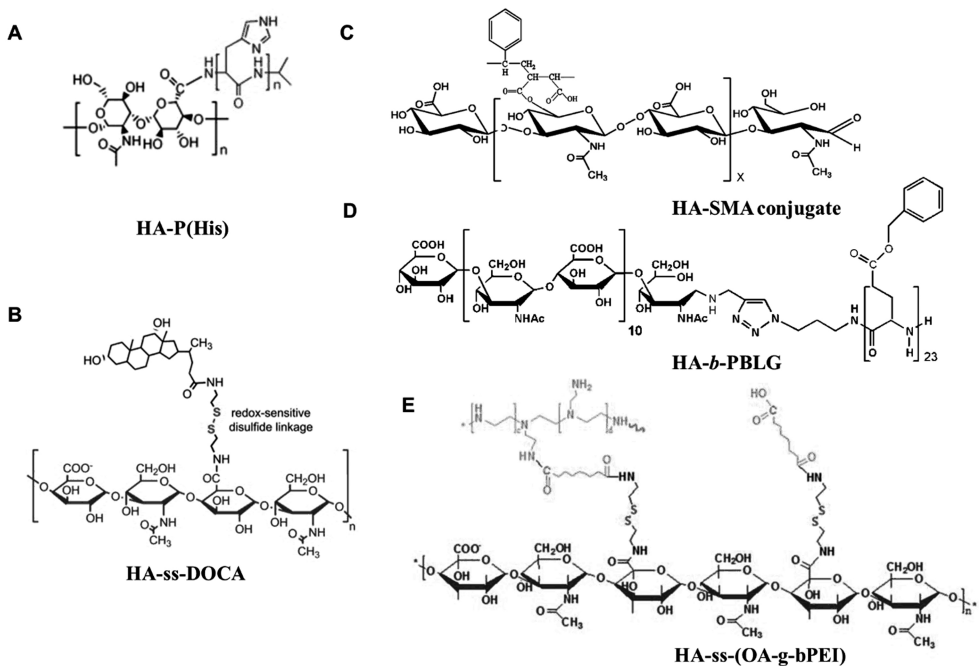


图 3 与透明质酸的不同官能团反应制备的两亲性透明质酸衍生物

Figure 3 Different formulation of hyaluronic acid derivatives involved in micelle preparation. Amphiphilic polymers can be made by conjugating hydrophobic compound with different functional group of HA

亲性聚合物在水中能够自组装形成具有核壳结构和良好体外稳定性的纳米胶束,在体内能够通过 EPR 效应(被动靶向)富集到肿瘤组织,通过与特定配体结合还能够实现对肿瘤的主动靶向。聚合物胶束的疏水内核能够负载大部分疏水的抗肿瘤药物,亲水的外壳通常有利于避免其被网状内皮系统(RES)清除,而水溶性的药物可通过静电吸附或化学修饰到聚合物胶束亲水的外壳上,实现多种药物的共负载。

尽管胶束能够提高药物对肿瘤细胞的选择性,但也有一定的局限性,具体表现在:(1)药物负载率和封装效率较低;(2)体内稳定性差(静脉注射后极易被血液稀释到临界胶束浓度以下,并可能与血液成分发生反应)。为了克服这些局限性,需要选择合适的聚合物来制备多功能的纳米胶束。

以透明质酸为原材料构建两亲性聚合物胶束,一方面可以减少聚合物胶束被 RES 的吞噬,另一方面可实现对 CD44 高表达的肿瘤细胞的主动靶向。此外,透明质酸分子结构中存在许多反应性基团(如羧基、羟基等),有利于构建多功能的药物递送系统。如图 3 所示,HA 的羧基基团可与组氨酸等含氨基的化合物发生酰胺反应<sup>[41]</sup>,也可通过二胺类键合脱氧胆酸和辛二酸等含羧基的化合物<sup>[42,43]</sup>。在一定条件下,透明质酸的羟基也可被活化发生反应<sup>[44]</sup>,此外,还可以通过还原胺反应,在透明质酸端基偶联含伯胺的化合物,生成嵌段聚合物<sup>[45,46]</sup>。Zhong 等<sup>[46]</sup>通过还原胺反应将树枝化聚合物偶联到透明质酸的端基,并进一步与疏水的抗肿瘤药物紫杉醇反应,合成了一个两亲性的树枝状前药聚合物,在溶液中可通过自组装形成 155nm 左右的胶束粒子。体内药物动力学和生物分布实验均表明,胶束粒子能够富集到肿瘤组织(静脉注射 12 小时后达到 6.19%ID/g),且在治疗过程中能够有效地延长裸鼠的生存时间,并减少药物的毒副作用。

### 3.2 脂质体

脂质体(Liposomes)是一种高效的靶向药物输送载体,近年来已有部分脂质体药物通过 FDA 审批上市,如 Myocet® 以及 Doxil®<sup>[47]</sup>。脂质体作为药物输送系统有以下几个优点:(1)脂质分子层和亲水内核可以分别负载疏水和亲水性的药物;(2)具有生物相容性和生物可降解性;(3)低毒性和免疫原性。此外,阳离子脂质还可通过静电作用复合 DNA 用于基因治疗。Peer 和 Margalit<sup>[48]</sup>率先使用透明质酸修饰脂质体并负载抗肿瘤药物丝裂霉素 C,体内实验研究表明,透明质酸修饰的脂质体载药实验组在肿瘤中积累的药物含量是直接注射丝裂霉素的 30 倍,是未经修饰脂质体载药组的 4 倍,并且能够显著降低脂质体在肝脏的聚集。

目前将 HA 嵌入到脂质体中的方法主要(如图 4 所示):第一种是通过化学或者物理作用将 HA 与已经制备好的脂质体连接在一起,这种方法通常需要先活化透明质酸上的羧基基团,再与脂质体上的预留

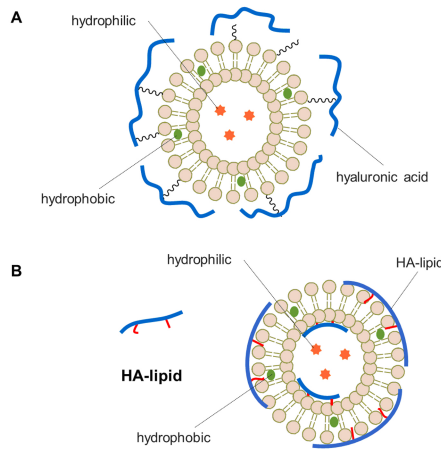


图 4 两种常见的透明质酸改性脂质体合成路径

透明质酸表面改性脂质体(A);透明质酸脂质衍生物嵌入脂质体(B)

Figure4 Two main synthesis routes of hyaluronan-liposomes (HA-liposomes)

HA is linked to the surface of preformed liposomes (A); Liposomes containing hyaluronic acid-lipid derivatives (B)

的官能团反应,从而得到透明质酸改性脂质体(HA-liposomes);第二种是先合成一种透明质酸脂质类衍生物(HA-lipid),在制备脂质体过程中根据相近相容原则该衍生物能嵌入到脂质双分子层中,分子量较小的透明质酸或者透明质酸寡糖可通过还原胺法与胺化的脂质反应,形成透明质酸脂质类嵌段聚合物,常见的有磷脂酰乙醇胺(PE)<sup>[49]</sup>、二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(DPPE)<sup>[50]</sup>、二异丙基甘油磷酸酯-甘油-3-乙醇胺(DiPhPE)<sup>[51]</sup>等,而分子量较高的透明质酸则可通过酰胺反应在侧链偶联 1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE)<sup>[52]</sup>或其它脂质,如神经酰胺(CE)<sup>[53]</sup>和脂肪胺<sup>[54]</sup>等。

### 3.3 凝胶

透明质酸具有非免疫原性、生物相容性和生物可降解性以及独特的保水性能,在凝胶领域的应用有着独特的优势。基于透明质酸的水凝胶在细胞治疗、再生医学、伤口愈合、分子传递、组织工程以及肿瘤诊断治疗等领域的应用得到了越来越广泛的关注。

常见的透明质酸凝胶具有复杂的 3D 交联网状结构,可通过物理包埋<sup>[55~56]</sup>或者化学偶联<sup>[57~58]</sup>实现药物或其它活性分子的负载基药物的可持续释放。Burdick 和 Prestwich<sup>[59]</sup>总结了不同形式的透明质酸凝胶在生物医药领域的研究进展,其中纳米凝胶和可注射水凝胶在肿瘤组织的药物递送上有着独特的优势。

Yang 等<sup>[60]</sup>选用二丙烯酸二乙二醇酯与 HA(7kDa)的乙烯基衍生物,进行共聚并负载抗肿瘤药物阿霉素,制备了酶敏感的 HA 纳米载药凝胶,在体外实验中发现,该纳米凝胶可以实现对脂肪酶的响应型释放,并在体内延长 HA 纳米载药凝胶的体内循环时间,有利于它们在肿瘤组织的累积,从而增强纳米载药凝胶的抗肿瘤效果。

Xu 等<sup>[61]</sup>报道了一种负载干扰素  $\alpha 2a$ (IFN- $\alpha 2a$ )的透明质酸(90kDa)酪胺类(HA-Tyr)可注射水凝胶。经皮下注射后,HA-Tyr 水凝胶在血浆和肿瘤组织中释放的 IFN- $\alpha 2a$  浓度是单独注射 IFN- $\alpha 2a$  溶液的三倍,有效抑制了肿瘤的生长和肿瘤组织血管的生成。

此外,HA 凝胶还可以来负载 DNA 和 siRNA 进行抗肿瘤治疗。Tatiana Segura 研究团队<sup>[62]</sup>制备了一种透明质酸纤维蛋白复合水凝胶,并将 DNA 载体复合物稳定均匀分散在水凝胶支架中,避免了其在体外的聚集和失活,该水凝胶释放出的基因载体在体内外均有较高的转染效率,有望应用于非病毒基因载体的递送。

### 3.4 其它有机载体材料

透明质酸还可用于微泡<sup>[63]</sup>、电纺膜<sup>[64]</sup>、阳离子聚合物<sup>[65,66]</sup>、医用粘合剂<sup>[67]</sup>等材料的改性。Cerroni 等<sup>[63]</sup>利用 HA(分子量为 700000g/mol)修饰聚乙烯醇(PVA)微泡,PVA 微泡内核填充的空气可在超声下成像,透明质酸的修饰能够降低微泡的细胞毒性,增加肿瘤细胞对微泡的摄取量,该微泡可有效负载抗肿瘤药物,有望用于肿瘤诊断与治疗一体化平台的构建。

用透明质酸修饰阳离子聚合物可以赋予其肿瘤靶向性,同时也可屏蔽部分正电荷,有助于提高阳离子聚合物基因载体的转染效率和稳定性,同时降低阳离子聚合物基因载体的毒性。Zhang 等<sup>[65]</sup>用 PEG 化的透明质酸修饰由阳离子聚合物和聚己内酯(PCL)构建的基因载体,透明质酸酶可以有效地降解透明质酸,逆转复合物的电荷,从而促进 DNA 从溶酶体逃逸,提高 DNA 释放和基因转染的效率。

此外,透明质酸还可以用于修饰蛋白质、多肽和核苷酸等生物大分子。Oh 等<sup>[68]</sup>研究发现,透明质酸改性前后的蛋白质、多肽和核苷酸等大分子药物在体内代谢的途径和变化规律,能有效延长大分子药物在体内的停留时间。

## 4 结束语

以透明质酸及其衍生物作为抗肿瘤药物载体,因其良好的生物相容性和生物可降解性、化学修饰的多样性以及肿瘤靶向性等诸多优势,已成为靶向肿瘤药物递送的研究热点。目前大多数研究尚停留在体外实验阶段,有关临床实验的报道并不多见。随着分子生物技术和纳米技术的发展,透明质酸及其衍

生物作为一种优良的药物载体在肿瘤的诊断和治疗中将得到更广泛的应用。

此外,透明质酸寡糖的生物活性与普通透明质酸有很大差别,在体内能够抑制肿瘤的生长和转移,但目前的研究大部分集中在分子量较高的透明质酸上,且功能相对比较单一。如何定量研究不同分子量透明质酸在体内的作用机理,以充分利用透明质酸的生物活性,从而更有效地发挥抗肿瘤药物的活性;如何设计和制备功能多样化、智能化的药物载体,如肿瘤微环境智能响应型的载体、诊疗一体化的载体等,是今后透明质酸及其衍生物作为抗肿瘤药物载体的主要研究方向。

## 参考文献:

- [1] Weigel P, Frost S, McGary C, et al. *Int J Tissue React*, 1988, 10(6): 355~365.
- [2] Stern R, Asari A, Sugahara K. *Eur J Cell Biol*, 2006, 85(8): 699~715.
- [3] Jiang D, Liang J, Noble P. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 435~461.
- [4] Neuman M, Nanau R, Oruña-Sánchez L, et al. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(1): 53~60.
- [5] Sironen R, Tammi M, Tammi R, et al. *Exp Cell Res*, 2011, 317(4): 383~391.
- [6] Turley E, Noble P, Bourguignon L. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 4589~4592.
- [7] Toole B P. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7462~7468.
- [8] 张伟, 闫翠娥. *化学进展*, 2006, 18(12): 1684~1690.
- [9] Isacke C M, Yarwood H. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002, 34(7): 718~721.
- [10] 崔向珍, 王凤山, 刘爱华等. *中国药学杂志*, 2006, 41(13): 964~967.
- [11] Ringsdorf H. *J Polym Sci Polym Symp*, 2010, 51(1): 135~153.
- [12] Akima K, Ito H, Iwata Y, et al. *J Drug Target*, 1996, 4(1): 1~8.
- [13] Cai S, Thati S, Bagby T, et al. *J Control Release*, 2010, 146(2): 212~218.
- [14] Oommen O, Garousi J, Sloff M, et al. *Macromol Biosci*, 2014, 14(3): 327~333.
- [15] Markman M, Mekhail T M. *Expert Opin Pharmacol*, 2002, 3(6): 755~766.
- [16] Rosato A, Banzato A, De Luca G, et al. *Urol Oncol Semin Ori*, 2006, 24(3): 207~215.
- [17] Banzato A, Rondina M, Meléndez-Alafort L, et al. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(5): 525~533.
- [18] Luo Y, Prestwich G D. *Bioconjug Chem*, 1999, 10(5): 755~763.
- [19] Auzenne E, Ghosh S C, Khodadadian M, et al. *Neoplasia*, 2007, 9(6): 479~486.
- [20] Venditto V J, Simanek E E. *Mol Pharm*, 2010, 7(2): 307~349.
- [21] Montagner I M, Merlo A, Zuccolotto G, et al. *PLoS one*, 2014, 9(11): 112240~112240.
- [22] Xu Z, Zheng W, Yin Z. *Arch Pharm*, 2014, 347(4): 240~246.
- [23] Yang X, Dogan I, Pannala V R, et al. *Polym Chem*, 2013, 4(17): 4621~4630.
- [24] Hayes D, Cvitkovic E, Golbey R, et al. *Cancer*, 1977, 39(4): 1372~1381.
- [25] Xie Y, Aillon K, Cai S, et al. *Int J Pharm*, 2010, 392(1/2): 156~163.
- [26] Ferguson E, Alshame A, Thomas D. *Int J Pharm*, 2010, 402(1/2): 95~102.
- [27] Pang X, Lu Z, Du H, et al. *Colloid Surf B*, 2014, 123: 778~786.
- [28] Her S, Jaffray D A, Allen C. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 84~101.
- [29] Cao F, Yan M, Liu Y, et al. *Adv Health Mater*, 2018: 1701439.
- [30] Li J, He Y, Sun W, et al. *Biomaterials*, 2014, 35(11): 3666~3677.
- [31] Thomas R, Moon M, Lee H, et al. *Carbohydr Polym*, 2015, 131: 439~446.
- [32] Kim K S, Hur W, Park S J, et al. *ACS Nano*, 2010, 4(6): 3005~3014.
- [33] Wang H, Sun H, Wei H, et al. *J Nanopart Res*, 2014, 16(10): 1~13.
- [34] Chen D, Dougherty C A, Zhu K, et al. *J Control Release*, 2015, 210: 230~245.
- [35] Dattar S, Das M, Singh R, et al. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(11): 2201~2213.
- [36] Kim S, Park J, Youn Y S, et al. *J Bioact Compat Polym*, 2015, 30(3): 275~288.
- [37] Li F, Park S J, Ling D, et al. *J Mater Chem B*, 2013, 1(12): 1678~1686.
- [38] Baeza A, Colilla M, Vallet-Regí M. *Expert Opin Drug Del*, 2015, 12(2): 319~337.
- [39] Ricci V, Zonari D, Cannito S, et al. *J Colloid Interf Sci*, 2018, 516: 484~497.
- [40] Yu M, Jambhrunkar S, Thorn P, et al. *Nanoscale*, 2013, 5(1): 178~183.

- [41] Qiu L, Li Z, Qiao M, et al. *Acta Biomate*, 2014, 10(5): 2024~2035.
- [42] Yin T, Wang J, Yin L, et al. *Polym Chem*, 2015, 6(46): 8047~8059.
- [43] Yin T, Wang L, Yin L, et al. *Biomaterials*, 2015, 61: 10~25.
- [44] Kesharwani P, Banerjee S, Padhye S, et al. *Biomacromolecules*, 2015, 16(9): 3042~3053.
- [45] Upadhyay K, Meins J, Misra A, et al. *Biomacromolecules*, 2009, 10(10): 2802~2808.
- [46] Zhong Y, Goltsche K, Cheng L, et al. *Biomaterials*, 2016, 84: 250~261.
- [47] Barenholz Y. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117~134.
- [48] Peer D, Margalit R. *Int J Cancer*, 2004, 108(5): 780~789.
- [49] Eliaz R, Szoka F. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2592~2601.
- [50] Schnitzer E, Dagan A, Krinsky M, et al. *Chem Phys Lipids*, 2000, 104(2): 149~160.
- [51] Ruhela D, Kivimäe S, Szoka F. *Bioconjugate Chem*, 2014, 25(4): 718~723.
- [52] Surace C, Arpicco S, Dufaÿ-Wojcicki A, et al. *Mol Pharm*, 2009, 6(4): 1062~1073.
- [53] Park J, Cho H, Yoon H, et al. *J Control Release*, 2014, 174: 98~108.
- [54] Ganesh S, Iyer A, Morrissey D, et al. *Biomaterials*, 2013, 34(13): 3489~3502.
- [55] Luo Y, Kirker K, Prestwich G. *J Control Release*, 2000, 69(1):169~184.
- [56] Quagliarriello V, Armenia E, Aurilio C, et al. *J Cell Physiol*, 2016, 231(8):1784~1795.
- [57] Varghese O, Sun W, Hilborn J, et al. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(25):8781~8783.
- [58] Fu C, Li H, Li N, et al. *Carbohydr Polym*, 2015, 128: 163~170.
- [59] Burdick J, Prestwich G. *Adv Mater*, 2011, 23(12): 41~56.
- [60] Yang C, Wang X, Yao X, et al. *J Control Release*, 2015, 205: 206~217.
- [61] Xu K, Fan L, Shu J G, et al. *J Control Release*, 2013, 166(3):203~210.
- [62] Villate-Beitia I, Truong N F, Gallego I, et al. *RSC Adv*, 2018, 8(56): 31934~31942.
- [63] Cerroni B, Chiessi E, Margheritelli S, et al. *Biomacromolecules*, 2011, 12(3):593~601.
- [64] Sundararaghavan H, Metter R, Burdick J. *Macromol Biosci*, 2010, 10(3): 265~270.
- [65] Zhang W, Cheng Q, Guo S, et al. *Biomaterials*, 2013, 34(27):6495~6503.
- [66] Yang X, Iyer A, Singh A, et al. *Pharmaceut Res*, 2015, 32(6):2097~2109.
- [67] Baier J, Bivens K, Patrick C, et al. *Biotechnol Bioeng*, 2003, 82(5): 578~589.
- [68] Oh E J, Park K, Kim K S, et al. *J Control Release*, 2010, 141(1):2~12.

## Hyaluronic Acid-based Carriers for Antitumor Drug Delivery

FU Chao-ping, ZHANG Li-ming\*

(*School of Materials Science and Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China*)

**Abstract:** Hyaluronic acid (HA) is the main component of the extracellular matrix (ECM) and is widely used in anticancer drug delivery. It is biocompatible, biodegradable, non-toxic, non-immunogenic and rich of carboxyl, hydroxyl function groups. Moreover, cancer cells have increased number of HA receptors in contrast to normal cells. Thus, the antitumor drug delivery system prepared with hyaluronic acid has active targeting for the high CD44-expressing tumor cells. In this paper, the research progress of antitumor drug carriers based on hyaluronic acid was summarized in the field of prodrugs, organic carrier materials (micelles, liposomes, nanoparticles, microbubbles, hydrogels, etc.), and inorganic composite carrier materials (nano gold, quantum dots, carbon nanotubes, silicon dioxide, etc.).

**Key words:** Hyaluronic acid; Antitumor drug carriers; Prodrugs; Drug delivery