

多糖纳米载体的自组装制备途径及生物应用

黄晚秋,高苗苗,徐 源,窦红静*

(上海交通大学材料科学与工程学院,金属基复合材料国家重点实验室,上海 200240)

摘要:纳米载体由于增强渗透阻滞(EPR)效应可以高效富集于肿瘤部位,有利于增强药物体内循环时间和增强药物稳定性,从而成为增强肿瘤治疗和诊断效果的有力手段。作为一种天然来源的生物大分子,多糖具有良好的生物相容性和生物功能性,可以实现主动靶向,如透明质酸具有特异性靶向到 CD44 受体的功能。因此由多糖制备的纳米载体是抗肿瘤药物封装和靶向控释的优异候选材料之一。目前葡聚糖、壳聚糖、透明质酸及海藻酸盐等多种多糖已成功用于多糖纳米载体的制备及相关生物医学应用。在包括乳化、自组装等制备多糖纳米载体的不同方法中,自组装途径由于其适用范围广、所得载体性能可控,已成为多糖纳米载体制备的主要方式。多糖纳米载体的自组装途径主要包括聚电解质吸附自组装、基于多糖聚合物的两步法自组装、以及聚合/自组装联合的一步法途径。目前来说,制备多糖纳米载体多通过先进行多糖改性或多糖共聚物合成、进而由不同的驱动力诱导多糖共聚物自组装这两步骤完成。但总体上,较为复杂的多糖改性方法、以及多糖溶液自组装中较低的固含量都造成两步法制备多糖纳米载体时效率较低,难以满足实际应用的需求。近年来,包括我们在内的一些研究组提出通过“聚合-自组装”二合一的途径实施多糖纳米载体的“一步法”制备。即从多糖出发,在单体于多糖主链上的接枝共聚过程中,驱动共聚物的溶液相自组装,从而一步制得多糖基纳米载体。在“一步法”途径中,纳米载体的制备效率得以显著提升,并可通过引入适当的功能性单体赋予纳米载体以特定的功能性。这一途径为多糖纳米载体的制备提供了新的思路。本文主要从多糖纳米载体制备的自组装途径出发,分类介绍了由不同自组装驱动力制备多糖纳米载体的方法,在对“两步法”制备多糖纳米载体的驱动力进行归纳的基础上,着重介绍接枝共聚诱导自组装的“一步法”途径。此外,基于多糖本身特殊的生物功能性,如细胞识别等特点,本文还介绍了多糖纳米载体的主动靶向药物运输等生物应用,以期能为高效制备具有生物功能性的多糖纳米载体提供借鉴。

关键词:多糖纳米载体;自组装途径;两步法;一步法;主动靶向

引言

纳米载体通常指粒径小于 1000nm,且可负载、输送各种功能的亚微粒^[1]。纳米载体在生物领域具有如下突出优势:(1)可保护所负载分子,避免其被吞噬细胞清除,延长体内循环时间^[2];(2)可通过 EPR 效应,高效富集于肿瘤部位,提高被负载小分子在肿瘤部位的浓度^[3],减少全身毒性;(3)通过环境响应基团的引入赋予纳米载体环境响应的生物可降解性,从而实现在肿瘤环境中可控释放的性质^[5]。目前纳米载

10.14028/j.cnki.1003-3726.2020.10.003

收稿:2019-09-02;修回:2020-05-25;

基金项目:国家自然科学基金(21871180),上海市“科技创新行动计划”基础研究领域项目(18JC1413500),上海高校特聘教授(东方学者)计划(SHDP201802)和上海市教委“曙光计划”(12SG12)资助;

作者简介:黄晚秋,2020 年 4 月在窦红静教授的指导下毕业于上海交通大学材料科学与工程学院,获得硕士学位,主要研究领域为光热纳米材料的制备及生物应用研究;

* **通讯联系人:**窦红静,女,博士,上海交通大学材料科学与工程学院教授,博导,入选上海市东方学者(2017)、上海市曙光学者(2017)、欧盟玛丽居里学者(2015~2017)、教育部新世纪优秀人才计划(2013),从事大分子多层级组装及生物应用的相关研究。在 *Nat Commun*, *ACS Nano*, *Angew Chem Int Ed* 等期刊共发表 SCI 论文 65 篇,作为第一发明人申报国家发明专利 12 项、PCT 专利 2 项,担任 *Chinese Journal of Engineering* 编委、法国 Lille 基金 I-SITE-ULNE 特邀外审专家、*Materials Horizons*, *Acta Biomaterialia*, *Nanoscale*, *Nanotheronostics* 等十余种国际知名期刊的审稿专家。研究工作被他引 900 余次,成果作为研究亮点被 *Explore Bristol Research*, *Advances in Engineering* 等媒体报道。在自组装生物材料方面,应邀为 *Chinese Journal of Polymer Science*“超分子材料”专刊、*Polymer International*、《高分子学报》等学术期刊撰写综述或研究论文。主要从事大分子生物功能材料及超分子自组装的研究。E-mail:hjdou@sjtu.edu.cn.

体已经在肿瘤治疗和诊断领域显示出了良好的应用前景。

无机纳米颗粒^[8]、聚合物胶束^[9]和脂质体^[10]是目前研究最为广泛的纳米载体。为了针对一定的应用领域构筑相应的纳米载体,人们多使用蛋白、多糖等生物大分子以及如聚酯、多肽等生物降解性合成高分子制备纳米载体。其中,多糖作为一种具有良好生物功能性、低免疫原性、良好生物降解性的天然生物大分子,是制备纳米载体最具有潜力的材料之一。

针对如上研究背景,本文将介绍多糖纳米载体的自组装制备方法,并在此基础上详述“接枝共聚诱导自组装(GISA)”方法一步制备多糖纳米载体的机理和应用。此外,对多糖纳米载体在主动靶向药物输运方面的应用进行系统介绍,为多糖纳米载体的制备、功能化及生物应用提供参考和借鉴。

1 多糖概述

多糖是一类由多个单糖单元组成的天然聚合碳水化合物,它通过糖苷键结合在一起并形成大的聚合物^[11]。多糖具有多种类别,且可以从各种可再生天然来源中获得^[12],且具有高稳定性和优异的生物相容性^[13]。根据分子结构上是否含有带电荷官能团,多糖可分为聚电解质和非聚电解质两类。聚电解质又可根据其所带电荷性质不同分为阳离子多糖(壳聚糖),阴离子多糖(如藻酸盐、肝素、果胶、透明质酸)和中性多糖(如普鲁兰、葡聚糖)^[15]。

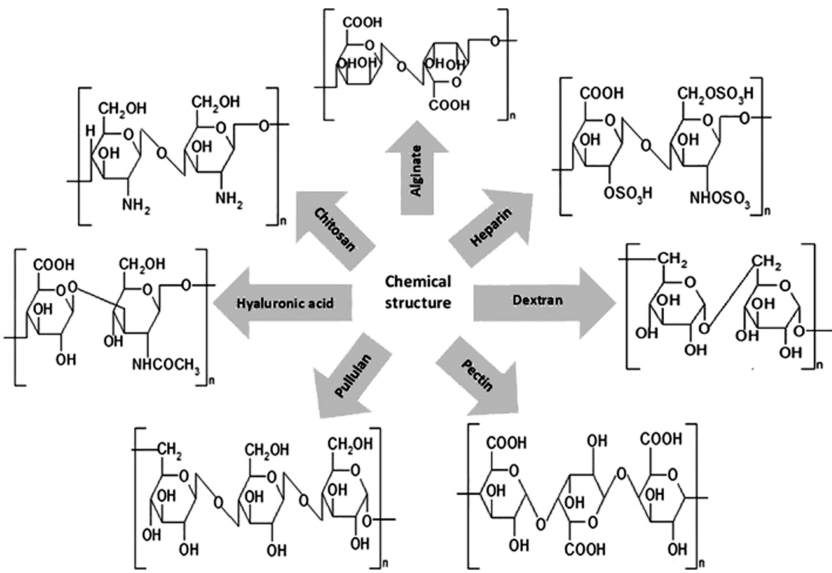


图 1 天然存在的多糖的化学结构式^[16]

Figure 1 Chemical structures of naturally occurring polysaccharides^[16]

多糖的糖环上拥有多种类型的官能团,包括羟基、氨基、羧酸和酯基。因此,容易进行改性和修饰以获得多种衍生物^[17];此外,多种多糖,如壳聚糖、羟丙基纤维素,可以与鼻、肺和胃肠道的上皮细胞或者粘膜形成氢键作用,表现出高亲和力,减少被体内循环清除的可能性,增加在特殊部位的滞留时间^[19];同时部分多糖还具有其他生物功能性。例如,透明质酸、果胶和肝素等多糖能够与多种水平的细胞受体结合,可用于靶向治疗^[16];壳聚糖具有天然抗菌、抗炎和神经保护等优良特性,可提升材料在治疗过程中的抗感染能力^[20]。

这些优点使得多糖在生物医用领域具有广阔的应用前景。近年来,以天然多糖或者多糖衍生物制备得到的多糖纳米载体已被用于负载药物/基因/蛋白^[21]、显影剂^[23]、光热剂/光动力剂^[24]等。下文将对多糖纳米载体的制备、功能化及生物应用进行系统介绍。

2 多糖纳米载体制备

多糖纳米载体的自组装合成方法主要有如下三种:(1)基于两种天然多糖间静电作用的聚电解质自组装合成策略;(2)基于多糖共聚物自组装的“两步法”合成策略,即先制备多糖共聚物,再进行自组装;(3)基于多糖的聚合诱导自组装的“一步法”合成策略,即“聚合/自组装”一步法制备得到纳米载体。下面将对这三种方法逐一介绍。

2.1 基于两种多糖间静电作用的自组装合成策略

带有不同电荷的聚电解质多糖能通过分子链之间的静电作用而聚集并自组装形成聚电解质复合物。通过控制多糖的相对分子质量,可以得到纳米尺度范围内的颗粒。该反应一般在水相、室温的条件下进行,简单易操作,且避免了有机溶剂的引入,得到的纳米载体安全无毒,具有良好的生物相容性^[25]。

壳聚糖(CS)作为唯一的天然正电荷多糖,其糖链上含有较多的氨基,因此在酸性介质中电解为阳离子聚电解质,在溶液中可与阴离子多糖聚电解质通过静电作用形成聚电解质复合物(PEC),此过程中不需要使用任何化学共价交联剂。最常用的阴离子多糖聚电解质为海藻酸盐和透明质酸^[26]。根据不同的制备方法,基于壳聚糖的 PEC 可制备成纤维膜、水凝胶、纳米粒子等多种形式^[26]。

藻酸盐(ALG)糖链上含有大量的羧基,在酸性介质中可以电离为阴离子聚合物,因此能够与带正电荷的壳聚糖通过静电作用力形成纳米尺度的 PEC^[27]。Das 等^[28]向含有氯化钙和姜黄素的海藻酸钠水溶液中加入壳聚糖水溶液,制备得到粒径为 100nm 的纳米颗粒,并可成功地将姜黄素送到 *HeLa* 细胞中。但是这种方法有一些局限性,例如所制得的 PEC 稳定性较差,尤其在生理环境中。因此 Bhunchu 等^[29]通过 O/W 乳化和离子凝胶化两步法制备了包含姜黄素二乙基二琥珀酸酯(CDD)的壳聚糖-藻酸盐纳米颗粒,同时发现使用聚氧丙烯 F127 可以增强纳米载体的稳定性,并提高 CDD 的包封效率和负载能力;随着壳聚糖/藻酸盐质量比的增加,纳米载体粒径从 281nm 增加到 414nm。

透明质酸(HA)也是含有大量羧基的阴离子多糖聚电解质^[30]。Ramasamy 等^[31]在含有 CS 的乙酸水溶液中加入阿霉素(DOX),搅拌过夜,制备得到 DOX@CS 溶液,用 0.1M NaOH 将溶液的 pH 调节至 5.5。将 pH=7.0、 $1\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的 HA 溶液逐滴加入到壳聚糖溶液中,并搅拌 45min 达到稳定状态,得到粒径为 200nm 的 DOX@CS-HA PEC 纳米颗粒。为了增加纳米颗粒在体内的循环时间,Wang 等^[32]使用聚乙二醇(PEG)包被的盐酸壳聚糖(HCS)和吸附药物米托蒽醌盐酸盐(MTO)透明质酸发生静电自组装作用,从而得到粒径 200nm 左右的聚电解质纳米粒子(MTO-mPEG-PENPs)。

2.2 基于多糖聚合物的自组装“两步法”策略

多糖纳米载体的自组装一般是利用两亲性的多糖嵌段共聚物或者多糖接枝共聚物,在合适的溶剂中进行自组装形成“胶束”,其自组装驱动力为多糖共聚物本身链段上的亲疏水作用力^[33]。形成的聚合物胶束往往含有疏水性内核,同时包有亲水性外壳,可进行亲水性/疏水性分子的负载,因此在纳米递送系统领域有着广阔的前景。多糖纳米载体的“两步法”合成策略主要是分为两步:(1)合成两亲性的多糖嵌段/接枝共聚物;(2)选择合适的溶剂使得多糖共聚物进行自组装,最终形成稳定的多糖纳米载体。

2.2.1 嵌段共聚物的自组装 疏水分子在多糖糖链上通过共价键连接的方式形成新的两亲性共聚物,这种两亲性的共聚物可以在水溶液中自组装成纳米颗粒。亲水性嵌段和疏水性嵌段的比例决定自组装纳米颗粒的形貌和大小。含多糖的嵌段共聚物有两种主要的合成方法,改性多糖的末端基自由基聚合,以及两嵌段端基耦合。

Houga 等^[34]以三乙胺和氰基硼氢化钠为还原催化剂,在 DMSO/水的混合溶剂中对葡聚糖(Dextran)进行端基功能化处理。通过原子转移自由基聚合(ATRP)的方法,在甲苯溶剂中,通过在葡聚糖的端基处聚合苯乙烯得到疏水链段,得到以天然大分子-葡聚糖为一个嵌段,合成高分子-聚苯乙烯(PS)为另一嵌段的 Dextran-*b*-PS 嵌段共聚物。这种双嵌段共聚物在水中通过亲疏水驱动力自组装形成

各种稳定的球形形貌,且随着疏水嵌段体积分数从 11%增加到 87%时,纳米颗粒也从核壳结构转变为囊泡结构。

Yuichi 等^[35]首先合成了通过二硫键间隔的具有伯胺基团的寡聚糖(OLA-SS-NH₂),再接枝被四乙烯五胺/半乳糖修饰的葡聚糖(EI₄/Gal-Dex),得到新的两嵌段聚合物(EI₄/Gal-Dex-g-SS-OLA),如图 2 所示。该嵌段聚合物同样可以在 DMSO 溶剂中发生自组装生成 EI₄/Gal-Dex-g-SS-OLA 纳米载体,其流体力学直径为 285nm。

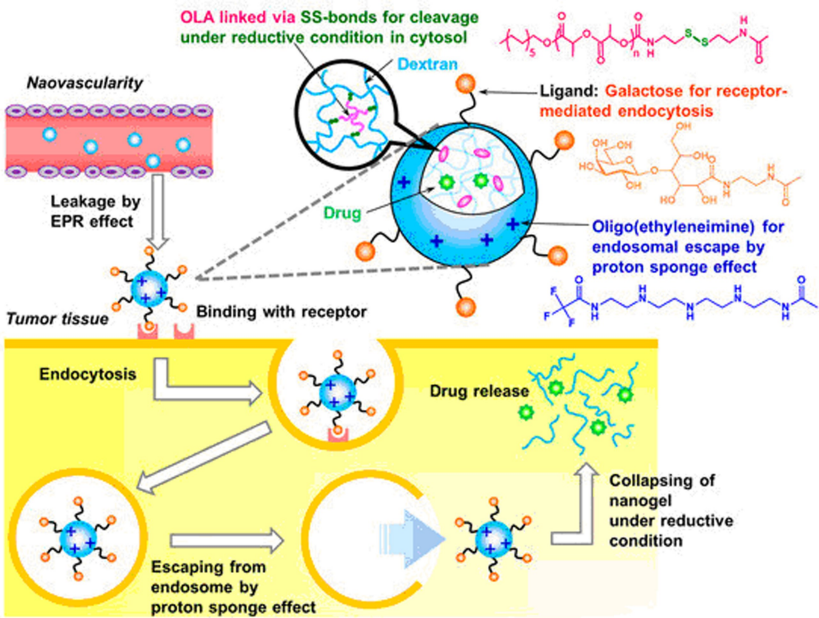


图 2 EI₄/Gal-Dex-g-SS-OLA 纳米载体设计的示意图^[35]

Figure 2 Schematic illustration for the design of EI₄/Gal-Dex-g-SS-OLA nanocarrier^[35]

2.2.2 接枝共聚物的自组装 通过聚合反应,多糖通常更容易形成接枝共聚物而不是嵌段共聚物,因此接枝共聚物已经成为制备纳米载体的主要形式之一。合成多糖接枝共聚物通常有“单体接枝(grafting from)”、“支链接枝(grafting to)”两种途径^[36]。如下对两种合成方法分别简介。

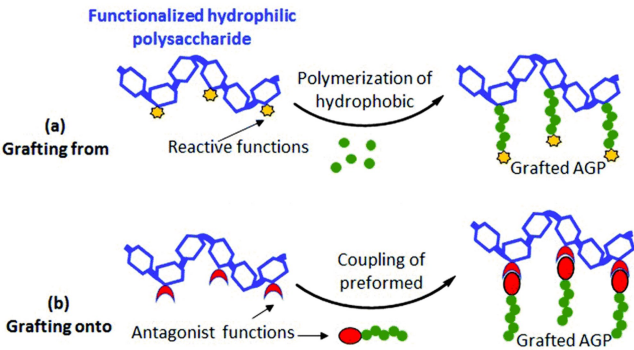


图 3 接枝两亲性含糖聚合物(AGP)的合成策略^[36]

Figure 3 Synthesis strategies of grafted amphiphilic glycopolymers (AGPs)^[36]

(1)“单体接枝”制备接枝共聚法:具体为首先使用引发剂使得多糖官能化,再加入所需单体,使共聚物在多糖链表面聚合生长,并进一步接枝聚合,一般在需要获得更高的接枝密度的时候使用。

Zhang 等^[37]进行壳聚糖的表面修饰,得到 N-对苯二甲酰壳聚糖,在二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中,先

后加入丙烯酸单体(AA)和异丙基丙烯酰胺单体(NIPAAm),得到 *N*-对苯二甲酰壳聚糖-(聚异丙基丙酰胺-*b*-聚丙烯酸)共聚物,所得共聚物可在水相中发生自组装作用,形成纳米载体。从 DLS 和 TEM 结果可知该纳米载体平均流体力学粒径为 163nm,且具有核-冠结构的球形形貌。同时由于 PNIPAAm 具有温敏性,所以相比室温,40℃时纳米载体粒径变小。

Chen 等^[38]先利用邻苯二甲酸酐对壳聚糖进行邻苯二甲酰化,增加其亲水性,再与三乙胺(TEA)混合后,逐滴加入溴异丁酰溴(BIBB),制备得到 *N*-邻苯二甲酰基壳聚糖(PHCS-Br)。通过 ATRP 聚合反应,单体 NIPAAm 在 CS 糖链上聚合,形成梳状 CS-*g*-PNIPAAm 共聚物,在水相中进行自组装形成纳米载体。TEM 结果表明在 25℃ pH=6.3 时,纳米载体粒径约为 170nm,并显示出双层球形结构,暗球形区域呈现 CS 核心,核心周围的光晕表现出 PNIPAAm 外壳。在 40℃ pH=5.0 时,其 TEM 平均粒径约为 160nm,说明制备得到的纳米载体具有 pH 和温度双响应性。

(2)“支链接枝”接枝共聚法:“支链接枝”与“单体接枝”的不同在于,其共聚物链在连接到多糖链上之前就已经合成,这就要求共聚链必须具有能够与多糖反应的官能团。这种制备方法的优势在于测量分子量和主链-侧链接枝密度都可以在反应前进行有效的设计和调控,但是由于侧链之间的排斥作用,所得共聚物的接枝密度只能在一定范围内调节而难以进一步提升。

Lian 等^[39]首先对聚乙二醇(mPEG)进行修饰得到羧基-聚乙二醇(*m*PEG-COOH)。然后在偶联剂的作用下,合成了 PEG 接枝的葡聚糖(PD),最后在亲疏水驱动力及 3,3'-二硫代二乙酸(DTPA)的交联作用下,得到聚乙二醇-葡聚糖纳米粒子(CPD),它可对阿霉素(DOX)进行负载,得到 DOX-CPD 纳米载体。TEM 结果表明,纳米载体的平均粒径为 69nm,且具有球形结构。体外释放实验结果表明,该纳米载体具有 pH 和还原性双重响应性。

Karmakar 等^[40]利用溴乙酰溴和二异丙胺的作用制备得到葡聚糖大分子引发剂,通过可逆加成断裂链转移聚合反应,将油酸分子接枝在葡聚糖糖链上,自组装得到一种新型的 pH 响应超分子纳米载体,其具有可控的分子量和窄的分子量分布。该纳米载体的临界胶束浓度(CMC)为 $0.04\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。电场发射扫描电子显微镜(FESEM)结果表明在 CMC 处时,葡聚糖-*g*-OA 纳米聚合物胶束具有明显的球状形态,同时具有较为明显的核/壳结构。但是,在浓度高于 CMC 之后,球状形态变为棒状,这可能是由于共聚物的浓度在 CMC 之上时的自组装结构的变化,促进自组装体形貌从球形到非球形(棒状)的转变。

2.3 基于多糖共聚物的自组装“一步法”合成策略

传统意义的先聚合后自组装的方法,增加了纳米材料的合成成本和复杂程度。为了提高制备效率以更好满足实际应用的需求,近年来,人们提出将聚合和自组装“合二为一”的一步法来制备多糖纳米载体。“聚合诱导自组装”一步法的思路通常基于合成高分子,被应用于逆加成断裂链转移(RAFT)聚合或者阴离子聚合领域,而基于多糖等生物大分子高效制备纳米载体的报道并不多见。

我们组在 2006 年提出一种简便的接枝共聚诱导自组装方法(Graft Copolymerization Induced Self-Assembly, GISA approach)来合成葡聚糖基纳米载体^[41]。该方法通过引发剂在多糖链上引发自由基反应,使得水溶性单体在糖链自由基处发生聚合反应,形成接枝链,再通过亲水性接枝链羧基和葡聚糖糖链上的羟基之间的氢键驱动力,形成聚集体,通过交联剂交联形成稳定的多糖纳米载体。

Zhou 等^[42]通过氢键作用,以接枝共聚诱导自组装方法,调节引发剂、单体和交联剂的比例,制备了平均流体力学直径为 60~400nm、Zeta 电位为 $-8 \sim -30\text{mV}$ 的葡聚糖-聚丙烯酸纳米载体,其中单体比例为调节纳米载体尺度的主要因素。同时将绿色荧光分子 5-AF 通过羧基-氨基的反应以共价键偶联于纳米载体内部,制备得到不同粒径的绿色荧光纳米载体。研究结果发现粒径小于 200nm 的纳米载体可被细胞高效内吞,可用于细胞成像。

Wang 等^[43]在纳米载体制备中引入对肿瘤还原环境敏感的二烯丙基二硫醚(DADS)作为交联剂,制备得到了还原环境敏感的葡聚糖纳米载体(Dex-SS-PAA NG)。同时引入 pH 敏感的脲键将阿霉素(DOX)负载在纳米载体内部,实现了多糖纳米载体在肿瘤环境中弱酸性和还原性的双重响应效果,如图

4 所示。进一步地,他们在另一篇工作中^[44]将亲水性单体丙烯酸(AA)替换为疏水性单体丙烯酸甲酯(MA),制备得到以疏水链为接枝链的多糖接枝共聚物,并利用主链和接枝链之间的亲疏水作用力为自组装驱动力,形成聚集体,并通过加入交联剂得到葡聚糖-聚丙烯酸甲酯纳米载体,明确提出疏水单体参与的 GISA 法。进一步地,他们使用不同多糖(如葡聚糖、羟丙基纤维素)和不同单体(丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯),系统研究了 GISA 法的普适性。此外,以葡聚糖-二烯丙基二硫醚-聚丙烯酸甲酯纳米载体为代表,研究 GISA 法宏量制备多糖基纳米载体的可行性。

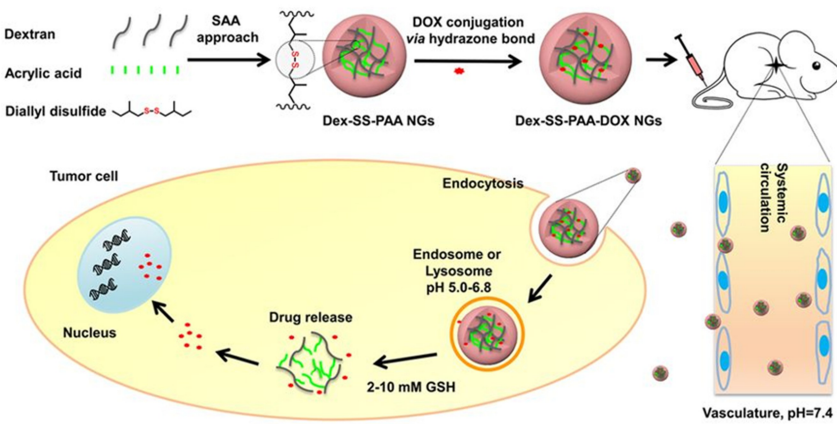


图 4 Dex-SS-PAA NG 的制备,以及 DOX 加载及其肿瘤-微环境敏感药物释放行为示意图^[43]

Figure 4 Schematic illustration depicting the fabrication of the Dex-SS-PAA NGs, as well as their subsequent loading with DOX and their tumor-microenvironment sensitive drug release behaviors^[43]

3 多糖纳米载体在主动靶向治疗中的应用

基于肿瘤快速增长所带来的肿瘤血管壁不完善的特点,可将纳米载体通过 EPR 效应被动靶向到肿瘤部位,这也使得纳米载体成为提高肿瘤诊疗效率的重要手段。但是对于血管异常的肿瘤如胰腺肿瘤则遇到了困难^[45]。在类似情况下,选择多糖的生物功能性和识别作用进行纳米载体的主动靶向输运成为促进纳米载体肿瘤富集的更好选择。由于肿瘤细胞表面相比正常组织细胞有过表达的蛋白,可以在纳米载体表面修饰这些蛋白的配体(如叶酸、半乳糖和甘露糖)等,通过主-配体相互作用,将纳米载体主动靶向到肿瘤部位^[46]。多糖本身有细胞识别的生物功能性,天然多糖在特定细胞中具有多种特定的受体,可以做到主动靶向,提高治疗效果。

葡聚糖主要存在于某些微生物在生长过程中分泌的粘液,具有分子大小可控、化学稳定性高、低免疫原性等优异性能^[47],因此被广泛应用于功能性纳米载体的制备。Pustynnikov 等^[48]发现葡聚糖的结合受体属于 C-型凝集素类。此外,葡聚糖在凝集素-甘露糖相互作用的阻断(如 DC-SIGN 抑制剂)中非常有前景,因此可用于治疗结核病、流感、乙型和丙型肝炎、HIV 等疾病。

透明质酸(HA)主要由 $\beta(1-3)$ 糖苷键连接的 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰葡萄糖胺组成,在体内以透明质酸钠的形式存在,主要分布于鸡冠、牛眼玻璃体等动物组织或者微生物发酵所得粘液中^[49]。HA 可以与某些肿瘤细胞表面过表达的跨膜糖蛋白 CD44 发生特异性结合,从而可以特异性靶向到 CD44 高表达的肿瘤部位,例如耐药性的人乳腺癌细胞(MDA-MB-231, MCF-7, MCF-7/ADR)和人肺癌细胞(A549, H69, H69/ADR)。目前透明质酸已被用于紫杉烷药物的靶向递送,例如紫杉醇(PTX)^{[50][51]}和阿霉素(DOX)^[52]。

Zhong 等^[53]制备得到了基于 HA-Lys-LA 结合物(Lys:L-赖氨酸甲酯,LA:硫辛酸)的还原敏感透明

质酸(HA)纳米颗粒。实验结果表明该纳米载体可以主动靶向 CD44 受体过度表达的肿瘤,在肿瘤中产生非常高的药物积累(12.71% ID/g),同时可通过受体介导的胞吞作用快速被 CD44 阳性肿瘤细胞内化,具有优异的抗肿瘤作用。

Yin 等^[54]通过二硫键将透明质酸和紫杉醇交联,制备得到了具有单分散性,粒径小于 200nm 的 HA-ss-PTX 纳米载体。HA-ss-PTX 纳米载体由于二硫键的引入可以在还原环境下,96h 内实现超过 89.5% 的 PTX 释放效率,同时发现高分子量的 HA 可以结合多种 CD44,导致 CD44 失活、细胞摄取减少,而低分子量的 HA 则可激活细胞通路,诱导细胞内吞。

Li 等^[55]在空心普鲁士蓝纳米粒子(HPBNs)内负载 10-羟基喜树碱,外层以接枝聚乙二醇的透明质酸(HA-g-PEG)作为封端剂,制备得到了具有光热和化疗双重效果的纳米载体(HPBNs@PAA/PAH/HA-g-PEG)。通过未组装 HA 的纳米粒子进行对比,发现含有 HA 的纳米载体可以通过 CD44 受体介导的主动靶向,实现 Hela 细胞对纳米载体的更有效内化,更有利于相关肿瘤的治疗。

4 结语与展望

多糖作为一种天然的生物大分子,由于其较高的安全性、良好的生物相容性和生物功能性,成为制备纳米载体的优异候选材料。目前制备多糖纳米载体多依赖于嵌段/接枝共聚物的“两步法”自组装,虽然可以实现载体粒径可控、性能可控等优点,但是其复杂的多糖改性方法以及自组装过程中较低的效率,限制了进一步的实际应用。而“聚合-自组装”二合一的“一步法”制备多糖纳米载体,显著提高了纳米载体的制备效率,还可通过功能性单体的引入制备得到具有特定功能性的多糖纳米载体,为多糖纳米载体的制备提供了新的思路。预期在此基础上,以高效方法制备的多糖基纳米载体、尤其是具备细胞识别等主动靶向能力的纳米载体,将在生物医学领域得到更为广泛的应用。

参考文献:

- [1] Sutra Dhār K B, Amin M L. ISRN Nanotechnol, 2014(2014):1.
- [2] Field L D, Nag O K, Sangtani A, Burns K E. Ther Delivery, 2018, 9(7):527.
- [3] Wang F, Wang Y C, Dou S, Xiong M H, Sun T M, Wang J. ACS Nano, 2011, 5(5):3679.
- [4] Zhou J, Patel T R, Sirianni R W, Strohehn G, Zheng M Q, Duong N, Schafbauer T, Huttner A J, Huang Y, Carson R E, Zhang Y, Sullivan D J, Piepmeyer J M, Saltzman W M. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(29):11751.
- [5] Guo Y, Chu M, Tan S, Zhao S, Zhang Z. Mol Pharmaceutics, 2014, 11(1): 59.
- [6] Chan M, Lux J, Nishimura T, Akiyoshi K, Almutairi A. Biomacromolecules, 2015, 16(9): 2964.
- [7] Jang H, Kim Y K, Huh H, Min D H. ACS Nano, 2014, 8(1): 467.
- [8] Catauro M, Bollino F, Papale F. J Biomed Mater Res Part A, 2014, 102(6):1677.
- [9] Qiu L, Qiao M, Chen Q, Tian C, Long M, Wang M, Chen D. Biomaterials, 2014, 35(37):9877.
- [10] Kenji K, Munenobu T, Eiji Y, Atsushi H, Yoshie H, Hiroyuki K, Takayuki O, Kazuo M, Sadahito A. J Controlled Release, 2015, 216:69.
- [11] Zhang H, Zhai Y, Wang J, Zhai G. Mater Sci Eng, 2016, 60:560.
- [12] Farzad S, Ratchapol J, Treethip P, Daniel C. J Controlled Release, 2018, 284:188.
- [13] Zong A, Cao H, Wang F. Carbohydr Polym, 2012, 90(4):1395.
- [14] Sinha V R, Kumria R. Int J Pharm, 2001, 224(1):19.
- [15] Liu Z, Jiao Y, Wang Y, Zhang Z. Adv Drug Delivery Rev, 2008, 60(15):1650.
- [16] Salatin S, Yari Khosroushahi. A J Cell Mol Med, 2017, 21(9):1668.
- [17] Huang M, Khor E, Lim L Y. Pharm Res (Dordrecht), 2004, 21(2):344.
- [18] Peng Y, Yao W, Wang B, Zong L. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(4):2619.
- [19] Pangestuti R, Kim S K. Mar Drugs, 2010, 8(7):2117.
- [20] Wu J, Liu G, Qin Y X, Chen C Z. Biointerphases, 2014, 9(3):031016.
- [21] He R, Yin C. Acta Biomater, 2017, 53:355.

- [22] Mohtashamian S, Boddohi S. *J Pharm Invest*, 2017, 47(2):85.
- [23] Chou P T, Tseng Y J, Chou S W, Shyue J J, Lin S Y, Hsiao J K. *ACS Nano*, 2016, 10(6):5809.
- [24] Di Martino A, Pavelkova A J *Photochem Photobiol B*, 2017, 175:226.
- [25] Ferreira G A, Loh W. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2017, 32:11.
- [26] Luo Y, Wang Q. *Int J Biol Macromol*, 2013, 64(2):353.
- [27] Oh J K, Lee D I, Park J M. *Prog Polym Sci*, 2009, 34(12): 1261
- [28] Das R K, Kasoju N, Bora U. *Nanomedicine*, 2010, 6(1):153.
- [29] Bhunchu S, Rojsitthisak P, Rojsitthisak P. *Adv Mater Res*, 2015, 1119:398.
- [30] Cho H J, Yoon H Y, Koo H, Seung H K, Jae S S, Ju H L, Kwangmeyung K, Ick C K, Daeduk K. *Biomaterials*, 2011, 32(29): 7181.
- [31] Ramasamy T, Tran T H, Cho H J, Kim J H, Kim J O. *Pharm Res*, 2014, 31(5):1302.
- [32] Wang J, Asghar S, Yang L, Shiya G, Zhipeng C, Lin H, Li Z, Qineng P, Yanyu X. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113(1):345.
- [33] Schatz C, Sébastien Lecommandoux. *Macromol Rapid Commun*, 2010, 31(19):1664.
- [34] Houga C, Meins J F L, Borsali R, Taton D, Gnanou Y. *Chem Commun*, 2007, 29:3063.
- [35] Yuichi O, Akihiro T, Akinori K. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1606
- [36] Jean-Luc Six, Khalid Ferji. *Polym Chem*, 2019, 10:45.
- [37] Zhang K, Wang Z, Li Y, Shaoyu L, Jiang Z, Hu Q, Liu M, Zhao Q. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1):662.
- [38] Chen C, Liu M, Gao C, Shaoyu Lü, Cui G. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1):621.
- [39] Lian H, Du Y, Chen X, Duan L, Gao G, Xiao C, Zhuang X. *J. Colloid Interface Sci*, 2017, 496:201.
- [40] Puja Das Karmakar, Venkata Sundeeep Seesala, Aniruddha Pal, Dhara S, Chatterjee S, Pal S *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2018, 56(20):2354.
- [41] Tang M, Dou H, Sun K. *Polymer*, 2006, 47(2):728.
- [42] Zhou S, Dou H, Zhang Z, Kang S, Yuqing J, Tingting D, Guangdong Z, Zunli S. *Polym Chem*, 2013, 4(15):4103.
- [43] Wang H, Dai T, Zhou S, Xiaoxiao H, Songying L, Kang S, Guangdong Z, Hongjing D. *Sci Rep*, 2017, 7:40011.
- [44] Wang H, Dai T, Li S, Shuyan Z, Xiaojing Y, Jiayi Y, Chenglong W, Vincent M, Guangdong Z, Guojun L, Xiaohui W, Hongjing D. *Acta Biomater*, 2018, 72:206.
- [45] Kang S, Zhou G, Yang P, Ying L, Baoyun S, Tien H, Huan M, Lina Z, Gengmei X, Chunying C, Yuliang Z, Ruhong Z. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38):15431.
- [46] Byrne J D, Betancourt T, Brannonpeppas L. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15):1615.
- [47] Annchristine A. *Acs Symp*, 2007, 954:153
- [48] Pustynnikov S, Sagar D, Jain P, Khan Z K. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17(3):371.
- [49] Cho H J, Yoon H Y, Koo H, Seung H K, Jae S S, Ju H L, Kwangmeyung K, Ick C K, Daeduk K. *Biomaterials*, 2011, 32(29): 7181.
- [50] Xu C, He W, Lv Y, Qin C, Shen L, Yin L. *Int J Pharm* 2015, 493:172.
- [51] Yin S, Huai J, Chen X, Yong Y, Xinxin Z, Yong G, Guangji W, Xiaochen G, Juan L. *Acta Biomater* 2015, 26:274.
- [52] Vyas D, Lopez-Hisijos N, Gandhi S, Mohammad H E, Marc D B, Mary F W, Xuefei H, Arpita V, Lakshmi S C. *J Nanosci Nanotechnol* 2015, 15:6413.
- [53] Zhong Y, Zhang J, Cheng R, Chao D, Fenghua M, Fang X, Zhiyuan Z. *J Controlled Release*, 2015, 205:144.
- [54] Yin S, Huai J, Chen X, Yong Y, Xinxin Z, Yong G, Guangji W, Xiaochen G, Juan L. *Acta Biomater*, 2015, 26:274.
- [55] Lijia J, Shangmin S, Yang W, Yongbo Y, Xiuli Y, Zhifei D. *Theranostics*, 2016, 6(1):40.

Self-Assembly Approach and Biological Application of Polysaccharide Nanocarrier

HUANG Wan-qiu, GAO Miao-miao, XU Yuan, DOU Hong-jing*

(*State Key Laboratory of Metal Matrix Composites, School of Materials Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

Abstract: Nano carriers, due to the enhanced osmotic blockade (EPR) effect, can highly enrich in the tumor site, which is conducive to enhancing the internal circulation time and drug stability, and thus become a powerful means to enhance the therapeutic and diagnostic effect of tumor. As a natural biological macromolecule, polysaccharide has good biocompatibility and biological function, which can achieve active targeting. For example, hyaluronic acid has the function of specific targeting to CD44 receptor. Therefore, the nano carrier prepared from polysaccharide is one of the excellent candidate materials for anticancer drug encapsulation and targeted controlled release. At present, dextran, chitosan, hyaluronic acid, alginate and other polysaccharides have been successfully used in the preparation of polysaccharide nano carriers and related biomedical applications. Among the different methods of preparing polysaccharide nano carriers, including emulsification and self-assembly, self-assembly has become the main way of preparing polysaccharide nano carriers because of its wide application and controllable performance. The self-assembly of polysaccharide nano carriers mainly includes polyelectrolyte adsorption self-assembly, two-step self-assembly based on polysaccharide polymer, and one-step polymerization/self-assembly. At present, the preparation of polysaccharide nano carriers is mainly through two steps: first, the modification of polysaccharide or the synthesis of polysaccharide copolymers, and then the self-assembly of polysaccharide copolymers induced by different driving forces. However, the complex modification methods of polysaccharides and the low solid content in the self-assembly of polysaccharide solution result in the low aging rate of the two-step preparation of polysaccharide nano carriers, which is difficult to meet the needs of practical application. In recent years, some research groups including us have proposed the "one-step" preparation of polysaccharide nano carriers by the "polymerization self-assembly" two in one way. From the point of view of polysaccharides, in the process of grafting copolymerization of monomers on the main chain of polysaccharides, the solution phase self-assembly of the copolymers is driven, and then the nano carrier of polysaccharide group is prepared in one step. In the "one-step" approach, the preparation efficiency of nano carriers can be significantly improved, and the nano carriers can be given specific functionality by introducing appropriate functional monomers. This approach provides a new way for the preparation of polysaccharide nano carriers. In this paper, the self-assembly methods for the preparation of polysaccharide nano carriers are introduced. Based on the induction of the driving force for the preparation of polysaccharide nano carriers by "two-step" method, the "one-step" method for the self-assembly induced by graft copolymerization is emphasized. In addition, based on the special biological functions of polysaccharides, such as cell recognition, this paper also introduces the active target drug transport and other biological applications of polysaccharide nano carriers, in order to provide reference for the efficient preparation of polysaccharide nano carriers with biological functions.

Key words: Polysaccharide nanocarrier; Self-assembly approach; Two-step method; One-step method; Active targeting