

天然多糖类纳米凝胶药物载体的研究进展

廖美红^{1,4}, 石 锐^{2,3*}, 张立群^{1,4*}

(1. 北京化工大学 北京生物材料实验室, 北京 100029; 2. 北京市创伤骨科研究所, 北京 100035;

3. 北京积水潭医院 北京大学第四临床医院, 北京 100035;

4. 北京化工大学 北京新型高分子材料制备与加工重点实验室, 北京 100029)

摘要:天然多糖具有来源广泛、价格低廉、良好的生物相容性和生物可降解性等特点,被广泛应用于药物载体研究。天然多糖纳米凝胶内部交联网络结构能有效提高药物的稳定性,且自身带有大量的活性官能团,可以被修饰上靶向配体或者对病灶环境敏感的基团,使药物顺利到达靶向细胞,从而实现药物的可控释放,在提高药效的同时降低药物的毒副作用。该综述介绍了天然多糖类纳米凝胶作为药物载体的研究进展,包括壳聚糖、右旋糖酐、普鲁兰多糖、海藻酸盐、透明质酸以及肝素等天然多糖纳米凝胶用于环境响应药物可控释放和靶向药物治疗的研究状况,并对其未来发展方向进行了展望。

关键词:纳米凝胶; 生物可降解; 天然多糖; 药物载体; 靶向治疗

恶性肿瘤是威胁人体生命健康的重大疾病之一,目前主要的治疗方法包括手术摘除、中药调理、放疗及化疗等,但是这些方法在治疗肿瘤的同时也会杀死正常细胞,给机体和组织带来严重的毒副作用。近十年来,随着纳米科技、生物医学和智能材料的发展,一些纳米材料被陆续开发作为抗癌药物载体。纳米材料有较大的比表面积,能够提高药物的负载量。当纳米材料与药物结合后,一方面能有效增强抗癌药物的稳定性,另一方面能实现药物缓释,延长药物在体内的循环时间,从而减少对正常机体和组织带来毒副作用,这为恶性肿瘤的治疗提供了新方法^[1~4]。迄今为止,尽管大量的纳米药物载体研究工作已被报道,但是如何开发出一种靶向识别的药物载体,通过靶向识别运输药物到达目标肿瘤细胞和肿瘤组织,从而特异性地杀死癌细胞,依旧存在很多问题待解决。一方面,由于载体自身稳定性差,在到达靶向细胞前已被分解;另一方面,在于载体生物相容性差,有些进入体内后,会被网状内皮系统(RES)清除,有些则无法通过细胞膜、核膜等细胞内的屏障,很难作用于靶向位点^[5]。纳米凝胶是指直径小于 200nm 的水凝胶,它是一种交联互穿网络高分子聚合物材料,可分为生物可降解和生物不可降解纳米凝胶两种。近几年来,相关研究结果表明纳米凝胶作为药物载体具有诱人的前景,有望作为抗癌药物的载体实现肿瘤靶向治疗^[6]。天然多糖类纳米凝胶作为一种良好的生物可降解纳米凝胶,来源广泛,价格低廉,而且具有良好的生物相容性,被广泛用于小分子、蛋白质及基因药物的载体,用于肿瘤治疗^[7]。天然多糖类纳米凝胶作为药物载体与传统的药物载体相比有着显著的优势:(1)比表面积较大,有利于与靶向位点接触,同时提高载药量;(2)其表面含有大量的羟基(OH)、氨基(NH₂)等活性官能团,可接枝靶向配体(半乳糖、甘草次酸等),用于靶向识别;(3)内部交联网络结构,相比于聚合物胶束、聚合物囊泡等传统纳米药物载体具有较高的稳定性;(4)其内部还可负载生物活性成分(如一些对环境敏感的基团)来实现药物可控释放^[8,9]。本综述主要介绍了壳聚糖、右旋糖酐、普鲁兰多糖、海藻酸盐、透明质酸以及肝素等生物可降解的

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.012.001

收稿:2016-07-08;修回:2016-09-24;

基金项目:国家自然科学基金青年基金(51303014),北京市自然科学基金(2061002)重点资助项目和北京市科技新星计划(Z131102000413015)资助项目;

作者简介:廖美红(1993—),女,在读硕士研究生,主要从事水凝胶研究。E-mail:18810669653@163.com;

* 通讯联系人:张立群,E-mail:zhanglq@mail.buct.edu.cn;石锐,E-mail:sharell@126.com.

天然多糖纳米凝胶作为药物载体的研究进展,并对该领域研究的发展方向和应用前景做了展望。

1 壳聚糖基纳米凝胶

壳聚糖(Chitosan, CTS)是天然类多糖甲壳素的重要衍生物,是一种线性半结晶性多糖,其结构如图 1 所示。壳聚糖具有良好的生物相容性、生物可降解性、无毒以及易被吸收等特点,常被用来制备满足特定需求的纳米凝胶,如自修复功能材料^[10]和磁流体材料^[11]。

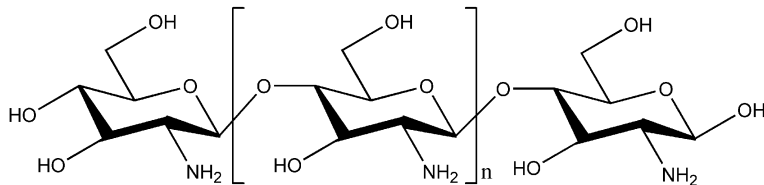


图 1 壳聚糖分子结构式

Figure 1 The molecule structure of chitosan

壳聚糖因主链上含有大量氨基,当溶液中的 pH 值小于 6.2 时,它会发生质子化使自身结构形态及亲疏水性质发生改变。值得一提的是,在人体中,若组织发生癌变时,组织细胞外环境会从中性环境(pH=7.4)变成轻微的酸性环境(pH=6.5~7.2),核内环境的 pH 值更低,变为 5.0~6.5,因此,肿瘤组织细胞环境的 pH 值可以作为抗癌药物在肿瘤组织或肿瘤细胞内释放的一个理想的引发条件^[12, 13]。如果在壳聚糖分子上引入一些对 pH 值敏感的基团(如 3-二乙基氨丙基团、酰胺键等),并将抗癌药物负载在壳聚糖基纳米凝胶里面,便能实现 pH 敏感型可控释药载体^[8, 14, 15]。由于谷胱甘肽在细胞内的含量较高,而在血液中的含量较少,且在病变细胞内的含量比正常细胞内还要高出好几倍。含二硫键的物质对谷胱甘肽浓度敏感,因此,其在肿瘤细胞外环境能够保持较好的稳定性,而在肿瘤细胞内可通过巯基-二硫键的交换反应快速断裂,从而引发药物的释放(如图 2 所示)^[9, 16]。Zheng 等^[17]制备了一种粒径在 123.9±16.7nm 的球状硫醇化的羧甲基壳聚糖纳米凝胶(LAC-CMC)颗粒,作为药物载体。研究发现甘草酸药物分子负载在交联后的 LAC-CMC 上后,随着体系中的谷胱甘肽浓度升高,甘草酸的释放量随之升高。这是因为当体系中的存在较多谷胱甘肽时,会使二硫键断裂,从而使 LAC-CMC 解聚,药物释放。

纳米凝胶和其它物质复合不仅能够增强其对多重刺激的响应能力,而且还能克服单一刺激响应存在的缺点,如对刺激反应慢、响应滞后等^[18]。Wu 等^[19]制备了不同壳聚糖含量的壳聚糖-聚甲基丙烯酸复合纳米凝胶(chitosan-PMMA-CdSe),纳米凝胶粒径从 84.6nm 至 174.5nm 不等,通过共价键交联使壳聚糖链半互穿到交联的聚甲基丙烯酸甲酯网络中,使其形成稳定的胶状结构,结果表明,当 pH 值发生生理范围内改变时,其结构能发生可逆变化,进而实现药物可控释放。

在临床实验中,纳米凝胶作为药物载体的治疗效果并不理想,如纳米凝胶难以顺利到达靶向细胞、纳米凝胶虽然到达靶向细胞,但是很难与靶向细胞相互作用等。为了提高药物载体对肿瘤细胞靶向识别性和药物的可控释放性,可将抗体或肿瘤细胞能识别的特定靶向配体接枝到纳米凝胶上。东凌草素^[20]、甘草甜素和甘草次酸^[21]等糖类配体能特异性识别肝癌细胞(liver cell)表面过度表达的脱唾液酸糖蛋白,所以常被接枝在壳聚糖类纳米凝胶表面上用于肝癌细胞的靶向治疗。此外,叶酸也可以与细胞表面的受体结合,然后通过受体介导内吞实现靶向给药^[22]。

2 右旋糖酐基纳米凝胶

右旋糖酐又称葡萄糖聚糖,是一种类似于淀粉的水溶性的多糖类化合物(如图 3 所示)。右旋糖酐能扩增血容量及替代血浆,降低血液粘稠度,从而被广泛用于出血性休克、血栓等疾病的辅助治疗。右旋糖酐水凝胶具有载药量大、易吸收、给药方便及性能稳定等特点,可以作为 siRNA、蛋白药物的载体,既能控制

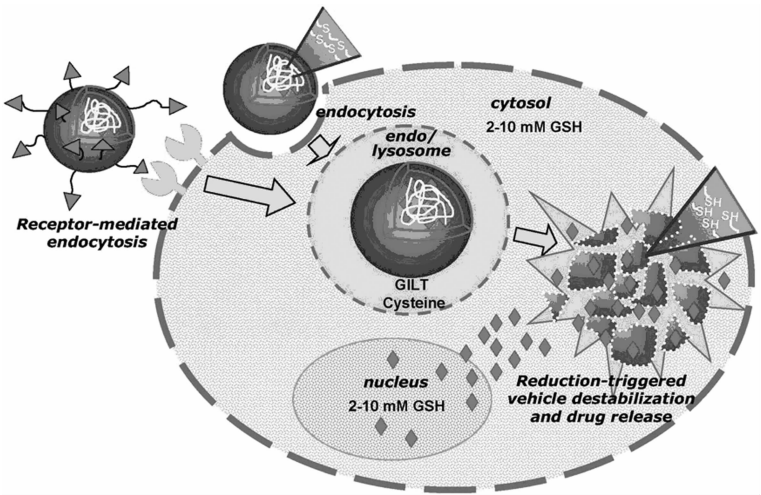


图 2 谷胱甘肽响应型纳米药物载体在细胞内的传输经过细胞内化,内吞脱离作用,还原诱导载体降解和药物释放等途径的示意图。细胞质基质的氧化还原性能主要是由 GSH/GSSG 决定的,而内吞体/溶酶体则是由特定的还原性酶 GILT 和辅助因子半胱氨酸调节。部分谷胱甘肽响应型纳米载体也可能被内吞体或溶酶体降解。

Figure 2 Schematic illustration of the intracellular trafficking pathway of GSH-responsive nano-vehicles including steps of cellular internalization, endosomal escape, reduction triggered vehicle degradation, and drug release. The redox potential of the cytosol is primarily determined by GSH/GSSG, while that of the endo/lysosome is modulated by a specific reducing enzyme GILT and co-factor cystein. GSH-responsive nano-vehicles may also be partially degraded in the endo/lysosomal compartments. Reprinted from ref. [9], Copyright (2011), with permission from Elsevier

药物释放,又能避免药物在体内因体液和酶的作用而失活^[23]。右旋糖酐结构中富含活性的羟基官能团,有利于化学后修饰。Li 等^[24]用卵清蛋白模拟抗原,通过二硫键将修饰后的卵清蛋白接枝在阳离子型右旋糖酐上(如图 4 所示),这种结构的右旋糖酐纳米凝胶在细胞外基质能稳定存在,而当环境中的谷胱甘肽的浓度升高时,接枝的卵清蛋白便发生释放。该研究工作很好地验证了右旋糖酐纳米凝胶作为抗原药物载体在目标细胞内运输的可能性。Chen 等^[25]合成了对 pH 值和谷胱甘肽还原性双敏感的超支化纳米凝胶,右旋糖酐接枝了对 pH 值敏感的苯并咪唑,且与含巯基的 β -环糊精通过主客体作用形成了超分子纳米凝胶。研究发现,在右旋糖酐多糖类纳米凝胶的基础上引入 pH 敏感的基团(苯并咪唑)和谷胱甘肽还原性敏感的基团(二硫键)以及主客体识别超分子(环糊精)具有协同作用,可以有效提高凝胶的生物相容性,有望应用到生物医学领域,并发展成为新一代可控药物释放的载体。

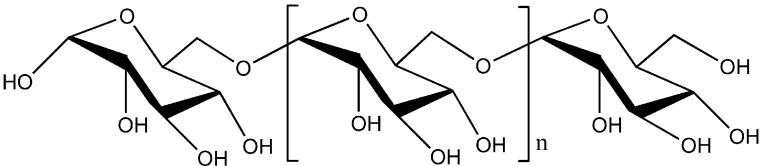


图 3 右旋糖酐分子结构式

Figure 3 The molecule structure of dextran

RNA 干扰是近几年发展起来的一种基因治疗新技术,可以阻断特定基因表达,在基因治疗中有巨大潜力,但缺少生物相容性好及转录能力强的 siRNA 载体是阻碍该技术应用于临床的主要原因^[26]。右旋糖酐类 siRNA 具有很好的稳定性,能有效避免被肾脏排泄,顺利抵达靶细胞。此外,利用表面活性剂与载有 siRNA 的右旋糖酐形成核壳结构的纳米凝胶,可提高药物到达靶向细胞的浓度^[27]。但是如何进一步提高该复合药物的生物相容性,提高靶向细胞的 siRNA 摄取量仍具有较大挑战。

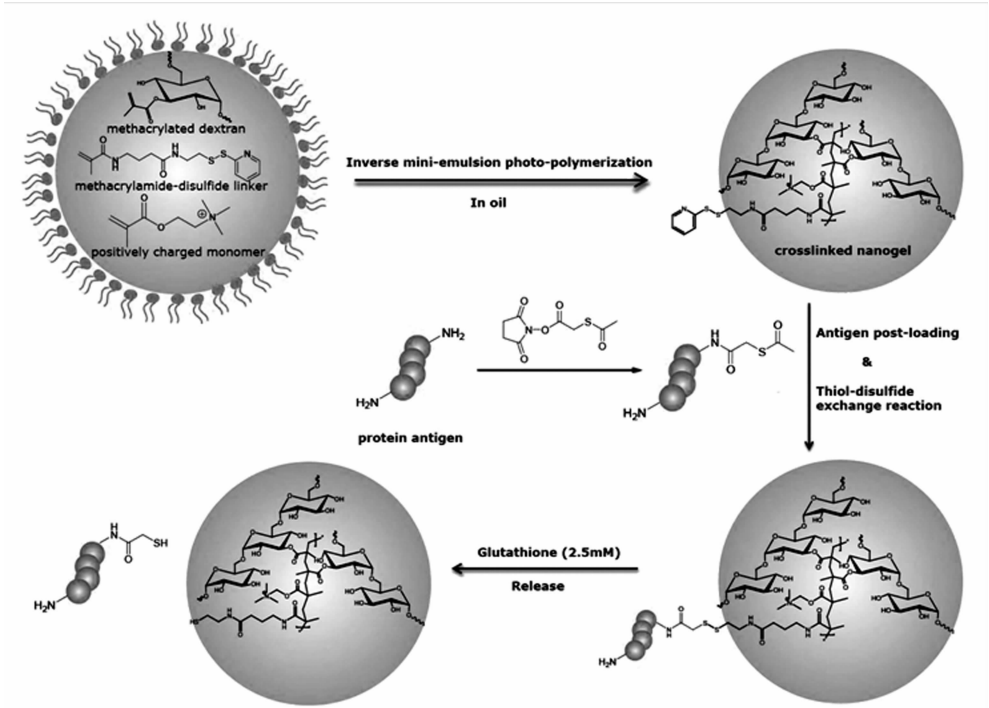


图 4 右旋糖酐纳米凝胶的制备和蛋白质的载入和引发释放示意图

Figure 4 Schematic representation of the preparation of dextran nanogels and loading/triggered release of protein. Reprinted from ref. [24], Copyright (2015), with permission from Wiley

3 普鲁兰多糖基纳米凝胶

普鲁兰多糖(Pullulan,如图 5 所示)由 α -1,4 糖苷键连接的麦芽三糖重复单位经 α -1,6 糖苷键聚合而成的直链状多糖,是由出芽短梗霉在生长、代谢过程中产生分泌的胞外水溶性多糖。由于普鲁兰多糖分子上有大量活性的羟基官能团,因此也可以接枝 pH 敏感基团^[28]。除此之外,还可接枝温敏性聚合物链,如 N-异丙基丙烯酸酰胺^[29]和聚酯^[30]。Seo 等^[31]制备了不同丙交酯含量的普鲁兰多糖复合球状纳米凝胶,其纳米颗粒粒径小于 140nm。研究发现,低含量的丙交酯-普鲁兰多糖复合纳米凝胶药物载体具有良好的热敏性质和药物缓释功能,而且当温度较高时,能较快释放药物并杀死癌细胞。

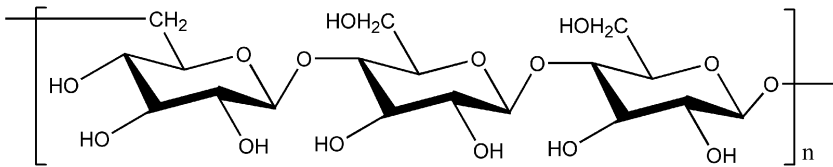


图 5 普鲁多糖分子结构式

Figure 5 The molecule structure of pullulan

蛋白质和核酸等生物大分子不易进入细胞膜,所以导致了蛋白和基因药物治疗困难重重。如何实现外源蛋白或核酸等大分子的进入胞内运输一直是生物科学和医学领域的重要研究课题。最近,Akiyoshi 设计一种乙二胺修饰的胆固醇基普鲁兰多糖阳离子型纳米凝胶(CHPNH₂),它能够很好地和牛血清蛋白结合,形成尺寸小于 50nm 的胶状稳定的复合物,携带蛋白进入细胞中^[32]。以普鲁兰多糖及其衍生物制成的纳米凝胶同样也可以作为其它蛋白质的载体,如生长因子^[33]、胰岛素载体^[34]等。此外,Akiyoshi 课题组^[35]还制备了丙烯酸基修饰的胆固醇基普鲁兰多糖-聚乙二醇复合纳米凝胶(CHPOA-PEGSH)。

研究发现,该 CHPOA-PEGSH 复合纳米凝胶的排除半衰期为 18h,是丙烯酰基修饰的胆固醇基普鲁兰多糖纳米凝胶的排除半衰期(1.2h)的 15 倍,这是由于交联剂聚乙二醇链能阻止非特异性蛋白的吸附而且减缓了交联酯基的水解速度。该材料有望发展成为一种有效的药物或蛋白载体。Alles 等^[36]制备了载 W9 多肽的胆固醇基普鲁兰多糖纳米凝胶。研究表明,胆固醇基普鲁兰多糖能防止 W9 多肽(W9-peptide)发生聚集。多肽类靶向配体如精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD 三肽)接枝到纳米凝胶中可增强纳米凝胶的靶向性,RGD 三肽改性的普鲁兰多糖纳米凝胶作为牛血清白蛋白载体时,可通过整合素受体内吞的作用被细胞内化,且更易被希拉细胞(Hela cell)摄取^[37]。普鲁兰多糖及其衍生物制成的纳米凝胶虽然可以作为蛋白质的有效载体,但其结构稳定性、载药量以及药物可控释放等问题仍有待解决^[38]。

4 海藻酸盐纳米凝胶

海藻酸盐(Alginate,如图 6)也是一种天然多糖类高分子化合物,主要来源于褐藻,是由 β -D-甘露糖醛酸(M)和 α -L-古罗糖醛酸(G)残基通过 1:4糖苷键形成的,M 和 G 嵌段以聚合物序列(MMM 或 GGG)或者交错序列(MGMG)的形式在聚合物链中排列。

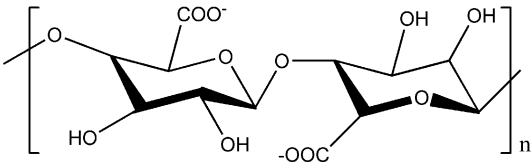


图 6 海藻酸盐分子结构式
Figure 6 The molecule structure of alginate.

带负电荷的海藻酸盐可通过静电作用与阳离子药物分子紧密结合,从而形成高载药量的纳米凝胶,但这种载药体系稳定性不好、药物易发生突释^[39]。海藻酸盐与白蛋白复合的纳米凝胶,常用于紫杉醇^[40]、甲氨蝶呤^[41]、它莫西芬^[42]等药物载体用于癌症治疗研究。Yan 等^[43]将海藻酸钠与羟基磷灰石、明胶共混,制备了可注射性的骨组织工程支架材料,成骨效果显著。与壳聚糖类似,海藻酸盐也可通过接枝靶向配体,以达到给药的精准性^[44],Zhang 等^[45]利用甘草次酸改性的海藻酸盐负载阿霉素药物,用于小鼠肝肿瘤治疗。研究表明,改性的海藻酸盐对小鼠肝肿瘤抑制率高达 76.6%,且没有小鼠死亡;而如果直接给药,肝肿瘤抑制率仅为 52.6%,且小鼠死亡率高达 33%。此外,用甘草次酸改性的海藻酸盐纳米粒子进入体内后,不会影响心脏细胞和肝细胞的活性,而直接给药方式在体内则会引起心肌坏死和肝细胞的肿胀等不良反应。

5 透明质酸纳米凝胶

透明质酸(Hyaluronic Acid,如图 7 所示),又名玻璃酸、玻尿酸,是双糖单位重复排列形成的线性高分子直链多糖聚合物,每个双糖单位中 D-葡萄糖醛酸及 N-乙酰葡萄糖胺间由 β -1,3 糖苷键相连,双糖单位间则由 β -1,4 糖苷键相连。

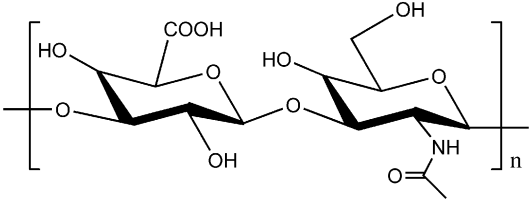


图 7 透明质酸分子结构式
Figure 7 The molecule structure of hyaluronic acid

HA 在很多癌细胞中的 HA 受体都能过度表达,故被广泛用做抗癌药物的载体^[46, 47]。但是,透明质酸作为药物载体,有一个主要的问题就是容易在肝脏内积累,因肝脏细胞也有透明质酸的受体,透明质酸纳米粒在全身给药后,一般先聚集在肝脏部位,所以在癌症治疗的过程中应避免透明质酸对肝脏细胞的损害。Choi 实验组对于透明质酸纳米凝胶作为靶向药物释放载体做了系列报道^[48~50],发现利用聚乙二醇改性透明质酸可以减少肝脏细胞对透明质酸纳米粒子的吞噬,且能增加纳米粒子在血液里的循环时间^[48]。癌变的细胞会过度表达透明质酸受体,肿瘤细胞上的 CD44 是细胞表面最重要的透明质酸受体,它能够促进侵袭性肿瘤转移诱导信号转导等,HA 通过与 CD44 结合能促进细胞移动,抑制 CD44 的活性,从而诱导侵袭性肿瘤凋亡^[46, 51~53]。但还可以根据体内环境变化,可将对环境敏感的基因引入到 HA 纳米凝胶中,设计为可以靶向给药的智能凝胶^[54~56]。虽然大量研究表明,HA 纳米凝胶可以作为一种很好的药物载体,而且具有一定的靶向给药效果,但是距离临床应用仍有一段距离^[46]。

6 肝素纳米凝胶

肝素是一种酸性粘多糖(如图 8 所示),在体内和蛋白质结合成复合物存在,广泛分布于动物组织中。肝素具有抗凝作用,常用于抗炎、抗血管生成以及抗肿瘤等方面的治疗^[57]。肝素分子中的大量的硫酸盐和羧酸基团赋予了肝素高负电荷,还可以作为生长因子载体和支架用于组织再生。Zhao 课题组通过将肝素和聚乙烯亚胺(PEI)复合制备了一种生物可降解的阳离子型 HPEI 纳米水凝胶,克服了肝素、PEI 单独作为载体使用的缺点^[58]。近几年来,肝素-PEI 纳米凝胶在基因治疗方面取得很好的成果(如表 1 所示)。肝素-PEI 纳米凝胶在基因治疗中能够抑制细胞增殖和减少血管生成,促进细胞凋亡,从而达到治疗的目的。目前,肝素基纳米凝胶用于癌症治疗药物载体虽然取得了一定进展,但能够用于临床上的肝素基纳米凝胶还有待进一步开发。

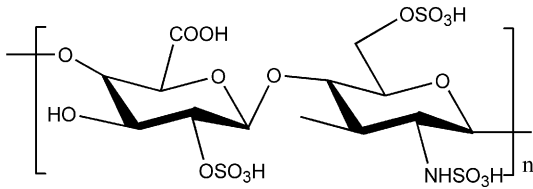


图 8 肝素的分子结构式
Figure 8 The molecule structure of heparin

表 1 肝素-聚乙烯亚胺纳米凝胶作为药物载体用于基因治疗
Table 1 Heparin-PEI nanogels as drug carriers for gene therapy

携带基因	肿瘤类型	治疗效果	参考文献
pVITRO-IP-10	卵巢癌	肿瘤重量减少了 69.92%;抑制细胞的增殖和血管生成;诱导细胞凋亡	[59]
pGelonin	卵巢癌	肿瘤重量减少了 58.55%;减少细胞活性和血管生成;无明显副作用	[60]
FILIP1L△C103-p	卵巢癌	肿瘤重量减少了 72%;抑制细胞的增殖和血管生成;诱导细胞凋亡	[61]
pHSulf-1	卵巢癌	肿瘤重量减少了 87%;抑制细胞的增殖和血管生成;诱导细胞凋亡,无明显毒副作用	[62]
pshCLDN3+ Cis-Pt	卵巢癌	提高了抗肿瘤活性,无明显毒副作用	[63]
ms-T34A	结肠癌	30.5%的转染率;抑制细胞的增殖和血管生成;诱导细胞凋亡	[64]
pVSMP	结肠癌	抑制细胞的增殖和血管生成;抑制肿瘤的转移;延长了小鼠的存活时间	[65]

7 结论与展望

本文综述了基于壳聚糖、右旋糖酐、普鲁兰等天然多糖类纳米凝胶作为药物载体的研究进展。总体

来说,随着高分子科学研究的不断创新,材料科学、药物、生物学等学科交叉不断深入,越来越多的新型功能化纳米凝胶药物载体得以制备,而天然多糖类纳米凝胶因来源广泛、且有良好的生物相容性和生物可降解性,在生物医用材料领域表现出非常广阔的应用前景。但目前对于天然多糖类药物载体的研究更多仍处于细胞实验和动物实验研究阶段,对于临床试验研究,甚至是市场化应用仍有一段距离。综合以上研究进展,可以提出以下天然多糖类药物载体研究的发展方向:(1)通过与合成高分子进行共聚来调节其结构稳定性和生物相容性;(2)改善天然多糖类纳米凝胶的制备方法,发展一种纳米尺寸可控的制备方法、同时提高其载药量;(3)通过化学修饰,引入其它活性官能团,便于与靶向配体接枝,特异性识别靶向肿瘤细胞;(4)通过引入对 pH 敏感的官能团或者对谷胱甘肽敏感的二硫键,制备多重响应的智能纳米凝胶,实现药物可控释放。虽然,大量关于天然多糖类纳米用于药物载体的研究工作已被报道,但是其刺激响应速度、载药量及靶向给药能力仍有待进一步提高。因此开发一种性能优越、响应速度快、载药量高、靶向识别能力强的天然多糖类智能纳米凝胶具有重要的研究意义和研究价值。

致谢 感谢自然科学基金委的资助(51303014),北京市自然科学基金(2061002)以及北京市科技新星计划的资助(Z131102000413015)。

参考文献:

- [1] Liu Z, Chen K, Davis C, Sherlock S, Cao Q, Chen X, Dai H. *Cancer Res*, 2008, 68(16): 6652~6660.
- [2] Wu W, Li R, Bian X, Zhu Z, Ding D, Li X, Jia Z, Jiang X, Hu Y. *ACS Nano*, 2009, 3(9): 2740~2750.
- [3] Hua S, Marks E J, Schneider J, Keely S. *Nanomed-Nanotechnol*, 2015, 11(5): 1117~1132.
- [4] Zhu Z, Li Y, Li X, Li R, Jia Z, Liu B, Guo W, Wu W, Jiang X. *J Control Release*, 2010, 142(3): 438~446.
- [5] Bildstein L, Dubernet C, Couvreur P. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(1/2): 3~23.
- [6] Chacko R T, Ventura J, Zhuang J, Thayumanavan S. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012(9), 64: 836~851.
- [7] Li Y, Maciel D, Rodrigues J, Shi X, Tomas H. *Chem Rev*, 2015, 115(16): 8564~8608.
- [8] Oh N M, Oh K T, Baik H J, Lee B R, Lee A H, Youn Y S, Lee E S. *Colloids Surf B*, 2010, 78(1): 120~126.
- [9] Cheng R, Feng F, Meng F, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *J Control Release*, 2011, 152(1): 2~12.
- [10] Zhang Y, Tao L, Li S, Wei Y. *Biomacromolecules*, 2011, 12(8): 2894~2901.
- [11] Zhang Y, Yang B, Zhang X, Xu L, Tao L, Li S, Wei Y. *Chem Commun*, 2012, 48(74): 9305~9307.
- [12] Li F, Wu H, Zhang H, Li F, Yang T, Gu C, Yang Q. *Carbohydr Polym*, 2008, 73(3): 390~400.
- [13] Li F, Wu H, Zhang H, Li F, Gu C, Yang Q. *Carbohydr Polym*, 2009, 77(4): 773~778.
- [14] Duan C, Zhang D, Wang F, Zheng D, Jia L, Feng F, Liu Y, Wang Y, Tian K, Wang F, Zhang Q. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 252~259.
- [15] Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 9(1): 83~99.
- [16] Schafer F Q, Buettner G R. *Free Radical Bio Med*, 2001, 30(11): 1191~1212.
- [17] Zheng H, Zhang X, Yin Y, Xiong F, Gong X, Zhu Z, Lu B, Xu P. *Carbohydr Polym*, 2011, 84(3): 1048~1053.
- [18] Molina M, Asadian-Birjand M, Balach J, Bergueiro J, Miceli E, Calderón M. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(17): 6161~6186.
- [19] Wu W, Shen J, Banerjee P, Zhou S. *Biomaterials*, 2010, 31(32): 8371~8381.
- [20] Duan C, Gao J, Zhang D, Jia L, Liu Y, Zheng D, Liu G, Tian X, Wang F, Zhang Q. *Biomacromolecules*, 2011, 12(12): 4335~4343.
- [21] Tian Q, Zhang C N, Wang X H, Wang W, Huang W, Cha R T, Wang C H, Yuan Z, Liu M, Wan H Y, Tang H. *Biomaterials*, 2010, 31(17): 4748~4756.
- [22] Pujana M A, Pérez-Álvarez L, Iturbe L C C, Katime I. *Eur Polym J*, 2014, 61: 215~225.
- [23] Varshosaz J. *Expert Opin Drug Del*, 2012, 9(5): 509~523.
- [24] Li D, Kordalivand N, Fransen M F, Ossendorp F, Raemdonck K, Vermonden T, Hennink W E, van Nostrum C F. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(20): 2993~3003.
- [25] Chen X, Chen L, Yao X, Zhang Z, He C, Zhang J, Chen X. *Chem Commun*, 2014, 50: 3789~3791.
- [26] Wang J, Lu Z, Wientjes M G, Au J L. *AAPS J*, 2010, 12(4): 492~503.
- [27] Backer L D, Braeckmans K, Stuart M C A, Demeester J, De Smedt S C, Raemdonck K. *J Control Release*, 2015, 206: 177~186.

- [28] Na K, Lee E S, Bae Y H. *Bioconjugate Chem*, 2007, 18(5): 1568~1574.
- [29] Morimoto N, Winnik F M, Akiyoshi K. *Langmuir*, 2007, 23(1): 217~223.
- [30] Cho J K, Park W, Na K. *J Appl Polymer Sci*, 2009, 113(4): 2209~2216.
- [31] Seo S, Lee C S, Jung Y S, Na K. *Carbohydr Polym*, 2012, 87(2): 1105~1111.
- [32] Ayame H, Morimoto N, Akiyoshi K. *Bioconjugate Chem*, 2008, 19(4): 882~890.
- [33] Fujioka-Kobayashi M, Ota M. S, Shimoda A, Nakahama K, Akiyoshi K, Miyamoto Y, Iseki S. *Biomaterials*, 2012, 33(30): 7613~7620.
- [34] Akiyoshi K, Kobayashi S, Shichibe S, Mix D, Baudys M, Wan Kim S, Sunamoto J. *J Control Release*, 1998, 54(3): 313~320.
- [35] Shimoda A, Sawada S, Kano A, Maruyama A, Moquin A, Winnik F M, Akiyoshi K. *Colloids Surf B*, 2012, 99(11): 38~44.
- [36] Neil A, Soysa N S, Hussain M D, Tomomatsu N, Saito H, Baron R, Morimoto N, Aoki K, Akiyoshi K, Ohya K. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(2): 83~88.
- [37] Shimoda A, Sawada S, Akiyoshi K. *Macromol Biosci*, 2011, 11(7): 882~888.
- [38] Morimoto N, Endo T, Ohtomi M, Iwasaki Y, Akiyoshi K. *Macromol Biosci*, 2005, 5(8): 710~716.
- [39] Li Y, Maciel D, Tomás H, Rodrigues J, Ma H, Shi X. *Soft Matter*, 2011, 7(13): 6231~6238.
- [40] Karmali P P, Kotamraju V R, Kastantin M, Black M, Missirlis D, Tirrell M, Ruoslahti E. *Nanomedicine*, 2009, 5(1): 73~82.
- [41] Kratz F. *J Control Release*, 2008, 132(3): 171~183.
- [42] Martínez A, Iglesias I, Lozano R, Teijón J. M, Blanco M D. *Carbohydr Polym*, 2011, 83(3): 1311~1321.
- [43] Yan J, Miao Y, Tan H, Zhou T, Ling Z, Chen Y, Xing X, Hu X. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2016, 63: 274~284.
- [44] Huang W, Wang W, Wang P, Tian Q, Zhang C, Wang C, Yuan Z, Liu M, Wan H, Tang H. *Acta Biomater*, 2010, 6(10): 3927~3935.
- [45] Zhang C, Wang W, Liu T, Wu Y, Guo H, Wang P, Tian Q, Wang Y, Yuan Z. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2187~2196.
- [46] Dosio F, Arpicco S, Stella B, Fattal E. *Adv Drug Del Rev*, 2015, 97: 204~236.
- [47] Park W, Bae B, Kim Y H, Na K. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(4): 367~375.
- [48] Choi K Y, Min K H. , Yoon H Y, Kim K, Park J H, Kwon I C, Choi K, Jeong S Y. *Biomaterials*, 2011, 32(7): 1880~1889.
- [49] Choi K Y, Min K H, Na J H, Choi K, Kim K, Park J H, Kwon I C, Jeong S Y. *J Mater Chem*, 2009, 19(24): 4102~4107.
- [50] Choi K Y, Chung H, Min K H, Yoon H Y, Kim K, Park J H, Kwon I C, Jeong S Y. *Biomaterials*, 2010, 31(1): 106~114.
- [51] Yang C, Wang X, Yao X, Zhang Y, Wu W, Jiang X. *J Control Release*, 2015, 205: 206~217.
- [52] Toole B P. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(7): 528~539.
- [53] Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill C B, Seed B. *Cell*, 1990, 61(17): 1303~1313.
- [54] Yin S, Huai J, Chen X, Yang Y, Zhang X, Gan Y, Wang G, Gu X, Li J. *Acta Biomater*, 2015, 26: 274~285.
- [55] Hu K, Zhou H, Liu Y, Liu Z, Liu J, Tang J, Li J, Zhang J, Sheng W, Zhao Y, Wu Y, Chen C. *Nanoscale*, 2015, 7(18): 8607~8618.
- [56] Li J, Yin T, Wang L, Yin L, Zhou J, Huo M. *Int J Pharm*, 2015, 483(1/2): 38~48.
- [57] Yingkai L, Kiick K L. *Acta Biomater*, 2014, 10(4): 1588~1600.
- [58] Bai Y, Gou M, Yi T, Yang L, Liu L, Lin X, Su D, Wei Y, Zhao X. *Int J Med Sci*, 2015, 12: 397~406.
- [59] Yang F, Gou M, Deng H, Yi T, Zhong Q, Wei Y, Zhao X. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 668~676.
- [60] Bai Y, Yi T, Liu L, Lin X, Su D, Zhao X, Gou M, Yang L, Wei Y. *Int J Med Sci*, 2015, 12: 397~406.
- [61] Xie C, Gou M L, Yi T, Deng H, Li Z Y, Liu P, Qi X R, He X, Wei Y, Zhao X. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(11): 1413~1422.
- [62] Liu P, Gou M, Yi T, Xie C, Qi X, Zhou S, Deng H, Wei Y, Zhao X. *Oncol Rep*, 2012, 27(2): 363~370.
- [63] Liu L, Gou M, Yi T, Bai Y, Wei Y, Zhao X. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1623~1628.
- [64] Zhang L, Gao X, Men K, Wang B, Zhang S, Qiu J, Huang M, Gou M, Huang N, Qian Z, Zhao X, Wei Y. *Int J Nanomed*, 2011, 6(6): 2419~2427.
- [65] Gou M L, Men K, Zhang J, Li Y H, Song J, Luo S, Shi H S, Wen Y J, Guo G, Huang M J, Zhao X, Qian Z Y, Wei Y Q. *ACS Nano*, 2010, 4(10): 5573~5584.

Recent Advances in Natural Polysaccharide Nanogels for Drug Delivery

LIAO Mei-hong^{1,4}, SHI Rui^{2,3*}, ZHANG Li-qun^{1,4*}

- (1. *Beijing laboratory of biological materials, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;*
- 2. *Beijing Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Beijing 100035, China;*
- 3. *Beijing JiShuiTan Hospital, the Fourth Clinical Medical College of Peking University, Beijing 100035, China;*
- 4. *Beijing Key Laboratory of the Preparation and Processing of Novel Polymer Materials, Beijing 100029, China)*

Abstract: Natural polysaccharide nanogels have remarkable research value and a great deal of potential to the treatment of cancer, due to the excellent advantages, including a wide range of sources, low price, good biocompatibility and biodegradability *et al.* Furthermore, the internal structure of the crosslinked network in it can effectively improve the stability of the drug. It can also be modified with some targeting ligands or environmentally sensitive groups making the deliver drug to reach the target tissues and cells successfully, leading to the controllable release of drugs and thus to improve efficacy and reduce side effects of drugs. Actually, the properties of these natural polysaccharide nanogels are different, so the comprehensive utilization of their advantage should be advocated. In this review, we focus on the natural polysaccharide nanogels served as a drug carrier for cancer treatment, mainly including the environment-responsive studies and targeted drug delivery of chitosan, dextran, pullulan, alginates, hyaluronic acid, heparin *et al.* Furthermore, the trends of natural polysaccharide nanogels and their application prospect in terms of cancer treatment were summarized at the end of this review. For example, the structure stability and biocompatibility of natural polysaccharide nanogels can be improved by co-polymerizing with synthetic macromolecule. Moreover, it is urgent to develop a size-controllable synthesis protocol to obtain natural polysaccharide nanogels, which may increase the drug loading capacity. Although a great many of studies on the natural polysaccharide nanogels for drug delivery system, some problem, such as how to improve the stimulus response speed, drug loading efficiency as well as targeted drug delivery still need to be solved. In the future, it is necessary to develop more flexible targeting ligands to decorate the natural polysaccharide nanogels for the specific recognition target tumor cells, as well as introduce some functional organic groups which are sensitive to pH or glutathione, such as disulfide bond, to obtain multiple response intelligent nanogels materials, achieving controlled drug release.

Key words: Nanogels; Biodegradation; Natural polysaccharides; Drug delivery; Targeted therapy