

透明质酸改性研究进展

徐 晶¹, 艾 玲¹, 白绘宇¹, 江金强¹, 夏文水², 刘晓亚^{1,2*}

(1. 江南大学 化学与材料工程学院, 无锡 214122;

2. 江南大学 食品科学与技术国家重点实验室, 无锡 214122)

摘要:综述了近年来透明质酸改性方法研究进展, 主要介绍通过化学方法, 复合改性方法制备功能化透明质酸衍生物的研究状况, 并对其研究前景作了展望。

关键词: 透明质酸; 化学改性; 复合

引言

透明质酸(hyaluronic acid, HA)又名“玻璃酸”, 是广泛分布在软结缔组织细胞外基质中的一种线性大分子酸性黏多糖, 由葡萄糖醛酸和 N-乙酰氨基葡萄糖的双糖单位反复交替连接而成, 结构如图 1 所示。HA 最初由 Meyer 和 Palmer^[1]从牛眼玻璃体内提取分离出来, 近来有微生物发酵法^[2,3]制备 HA 的报道, 较之动物组织提取法, 发酵法生产 HA 成本低、产量高、HA 分子量高, 分离纯化工艺简便, 更易于大规模生产。

HA 因其良好的水溶性及独特的保湿性, 而被用于高级化妆品及食用保健品中^[4~6]。HA 还具有良好的生物相容性和生物降解性, 可作为生物医药材料^[7~11], 在医学上有广泛应用。但其稳定性差, 对强酸、强碱、热、自由基及透明质酸酶敏感, 易发生降解, 限制了它某些场合的应用, 因此需要对 HA 改性, 以满足不同的使用要求, 拓宽其应用范围。

如图 1 所示, HA 结构中含有丰富的羟基、羧基等基团, 可作为化学修饰位点, 通过酯化、酰胺化、开环、交联、接枝等各种化学改性方法, 制备功能化 HA 衍生物。另一方面, 可以通过复合的方法对 HA 改性, 将 HA 与其它聚合物共混改性, 在保持 HA 原有性质的同时引入新的特性。此外, HA 及其钠盐在水溶液中会电离出 COO^- , 也可利用静电作用实现复合改性。本文将分别讨论 HA 的化学和复合改性方法。

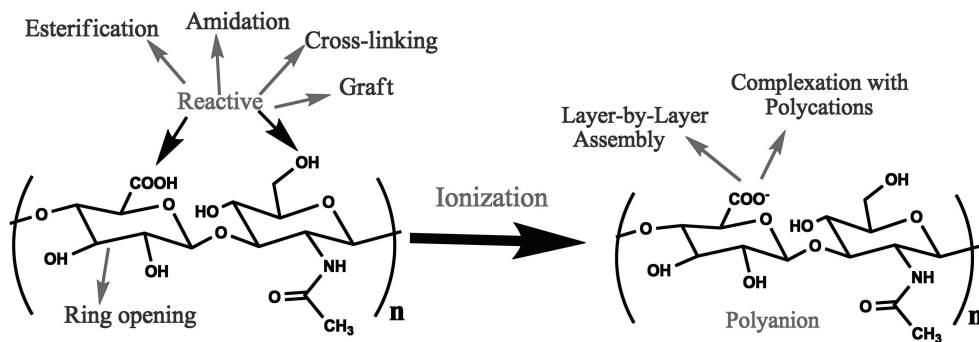


图 1 透明质酸结构及改性示意图

Figure 1 Chemical structure and modification illustration of hyaluronic acid

基金项目:江南大学资助项目(JUSRP30905), 江南大学食品科学与技术国家重点实验室目标导向资助项目(SKLF-MB-200805);

作者简介:徐晶(1987—), 男, 硕士研究生, E-mail: xujing050201@163.com;

* 通讯联系人: E-mail: lxyjiangnan@126.com; lxy@jiangnan.edu.cn

1 HA 化学改性

如前所述,化学改性的实质是对 HA 已有基团进行修饰,通过化学反应获得具有一定功能的 HA 衍生物。

1.1 HA 酯化改性

HA 的酯化改性包括两种形式:一是 HA 结构中的羟基与酸或酸酐类物质发生酯化反应,得到 HA 酯化衍生物;二是 HA 结构中的羧基与醇、酚、环氧类物质或卤代烃反应,形成 HA 酯化衍生物。

1.1.1 羟基酯化 HA 侧链上的羟基活性比碳链骨架上的羟基活性高,易与羧酸或者酸酐发生酯化反应。Pitarresi 等^[12]用 HA 与过量的甲基丙烯酸酐(AMA),在 4℃ 温度下,控制 pH 在 8~9 范围内反应得到酯化产物 HA-AMA。该酯化产物可进一步与聚氨基酸 PHM 在紫外光作用下交联形成具有网络结构的水凝胶,这种水凝胶能够释放凝血酶,医学上可用于止血。

Eenschooten 等^[13]用辛烯基琥珀酸酐(OSA)对 HA 酯化改性,提高 HA 疏水性。该小组还研究了反应参数对 OSA 取代度的影响,发现 OSA/HA 摩尔比和 Na_2CO_3 缓冲液浓度是影响取代度的两个重要因素,而 HA 浓度及其反应时间的影响可以忽略。

1.1.2 羧基酯化 羧基是 HA 最重要的修饰位点,也是荷电的缘由所在。Prata 等^[14]用甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)对 HA 改性,得到含有可聚合双键的 HAGM,并分别制得 HAGM 凝胶、HAGM 微球、HAGM 微凝胶。研究表明:HAGM 凝胶和 HAGM 微球具有较好的粘弹性,HAGM 微凝胶弹性行为类似于假塑性流体。

Vazquez 等^[15]将透明质酸钠通过在阳离子交换树脂中渗透成酸后,加入四丁基氢氧化铵 $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+, \text{OH}^-]$ 至 pH=7,冷冻干燥后取 HA 样品溶于无水二甲亚砜(DMSO)中,加入对氯甲基苯乙烯反应得到酯类化合物 HA-VB。HA-VB 是一种带负电荷的聚阴离子电解质,它能够与带正电荷的聚赖氨酸层层自组装形成多层膜,其中苯乙烯基团(VB)可在紫外光照作用下发生交联反应,通过提高 VB 在 HA 上的接枝率,可以提高交联度,增强多层膜的刚性,对细胞的黏附性也能随之改善。

HA 有较好的水溶性,但它在绝大多数有机溶剂中均难溶,这就限制了许多油溶性羟基化合物对其进行酯化改性。聚乙二醇(PEG)纳米复合技术是一种有机相增容生物大分子的方法,已在 DNA、蛋白质、糖类等生物大分子的增容中得到应用^[16,17]。Lee 等^[11]采用该方法,把疏水单体紫杉醇(Paclitaxel)通过酯化反应接枝到透明质酸上。具体方法是:将 HA 与聚乙二醇二甲醚(dmPEG)在 DMSO 中通过氢键作用形成纳米级尺寸($120 \pm 6.3 \text{ nm}$)的复合物 HA/dmPEG,可见波长范围内观察结果为均一澄清的溶液。在 N_2 保护下,以二环己基碳二亚胺(DCC)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂,加入已溶于无水 DMSO 的 Paclitaxel,40℃ 搅拌下反应 2 天,得到酯化产物 HA-Paclitaxel。研究表明:HA-Paclitaxel 能在水溶液中自组装形成球形胶束,且在酸性环境中酯键断裂,释放出 Paclitaxel。Paclitaxel 是一种抗肿瘤药物,而且 HA-Paclitaxel 胶束溶液表现出显著的细胞毒性,因而有望成为治疗肿瘤的靶向特效药物。

1.2 HA 酰胺化改性

HA 上的羧基不仅可以酯化改性,还可以与许多胺类物质发生酰胺化反应,形成以透明质酸为母体的酰胺类化合物。Bencherif 等^[18]将 HA 溶于 DMSO 和水(1:2,体积比)的混合溶剂中,先后加入过量巯基乙胺盐酸盐,催化剂 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)、助催化剂 *N*-羟基苯并三唑(HOBt)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP),室温反应 5 天,获得巯醇化 HA 衍生物(HA-SH)。该课题组将 HA-SH 加入到丙烯酸酯化的纳米凝胶(ACRL-nanogels)体系中,模拟人的正常生理环境(pH=7.4, 37℃)作为反应条件,丙烯酸酯部分不饱和双键和巯醇会发生 Michael 加成反应,迅速形成水凝胶。这种新型的生物降解性凝胶可作为封装细胞和蛋白质用的注射药剂,具有选择性好、速度快的优势,为组织工程和药物传递领域提供了良好的基材。

Lee 等^[19]采用了另一种方法制备 HA-SH。首先以 EDC、HOBt 催化 HA 与胱胺盐酸盐在 pH6.8 条件下酰胺化反应 12 h,成功地在 HA 上引入了二硫键 S-S。然后用二硫苏糖醇(DTT)还原二硫键得到硫

醇 HA-SH, 再将用柠檬酸钠还原法^[20]制得的金纳米粒子溶液逐滴加入到 HA-SH 溶液中, 自组装形成复合物 HA-SH/Au, 实现了贵金属纳米粒子在 HA 体系中的负载。研究发现 SH 对 Au 具有较好的稳定作用, 使得 Au 能够在 HA 模板上呈一维排列, 该体系在医疗诊断、传感及成像领域有很好的应用前景。

Kafedjijski 等^[21]用半胱氨酸乙酯对 HA 酰胺化改性, 制得 HA 酰胺化衍生物(HA-Cys), 具体方法是: 在质量分数为 0.4% HA 水溶液中, 滴加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 调节 pH 至 5.5 后, 加入催化剂 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS), 室温搅拌 15 min 后加入半胱氨酸乙酯盐酸盐并重调 pH 至 6.0, 反应 4 h 获得 HA-Cys。这种硫醇改性 HA 衍生物具有较好的黏膜黏附性, 且生物降解速率较低, 是一种潜在的药用辅料。将 HA-Cys 溶于 pH 6.0 的缓冲液中, 室温放置 24 h 发生氧化反应得到交联的二硫化物。

1.3 HA 开环改性

在一定氧化剂作用下, 透明质酸糖环开环, 形成醛基封端的透明质酸衍生物, 可引入更多化学修饰点。Jia 等^[22]在 HA 水溶液中, 加入高碘酸钠, 室温搅拌 2 h 后, 加入乙二醇使未反应的高碘酸钠失活, 继续搅拌 1 h 后, 透析, 冷冻干燥得到二醛基封端的开环产物 HA_{ox}, HA 开环后提高了高分子骨架的柔韧性, 而且引入的醛基可进一步化学修饰和改性。

HA 对透明质酸酶(hyaluronidase)十分敏感, 酶降解后 HA 分子量降低。Ruhela 等^[23]用 hyaluronidase 促使 HA 降解, 得到含有双键的 HA 低聚物, 利用臭氧分解形成臭氧化物, 再通过还原剂二甲基硫醚将臭氧化物还原, 得到醛基封端的 HA 开环产物, 产物中的端醛基可以和维生素以及蛋白质上的氨基发生希夫碱反应, 从而将这类生物质引入到 HA 衍生物上, 用作组织修复材料。

1.4 HA 交联改性

在一定交联剂存在下, HA 分子之间会发生部分交联或完全交联, 形成网状结构。常见的有酞肼交联、砒交联、聚乙二醇交联等。

1.4.1 酞肼交联 聂素云等^[24]用己二酸二酞肼(ADH)对 HA 进行化学交联, 并用溶剂挥发法制备出不同交联程度的 HA-ADH 薄膜。结果表明 HA 用 ADH 交联后, 微观结构发生明显改变, HA-ADH 薄膜可在缓冲溶液中溶胀, 且溶胀后的薄膜呈现多孔的网状结构。贺艳丽、陈建英等^[25]对 HA-ADH 的生物相容性进行了研究, 结果显示该衍生物有抗酶解性和良好的生物相容性, 可作为降解性植入材料。

Jia 等^[26]首先以 ADH 对 HA 酰胺化改性, 获得半封端的 HAADH(如图 2c 所示)。分别以 HA-二醛衍生物 HAALD(如图 2a 所示)及 PEG-二醛衍生物 PEGDiALD(如图 2b 所示)与半封端 HAADH 交联制得 HAADH/HAALD 和 HAADH/PEGDiALD 两种微凝胶。酶降解实验和细胞毒素实验结果表明: HAADH/HAALD 相比 HAADH/PEGDiALD 具有更佳的抗酶解能力, HAADH/HAALD 基本无毒, 而 HAADH/PEGDiALD 在高浓度时表现一定的毒副作用。微凝胶上的残余基团可进一步交联形成二次交联网络结构(DXNs)。研究发现, 当处于人体发声频率范围内时, 该凝胶表现出与声襞鼓膜中层类似的弹性模量, 这类 HA 凝胶有望用于治疗声襞疤痕。

1.4.2 二乙烯基砒交联 二乙烯基砒(divinyl

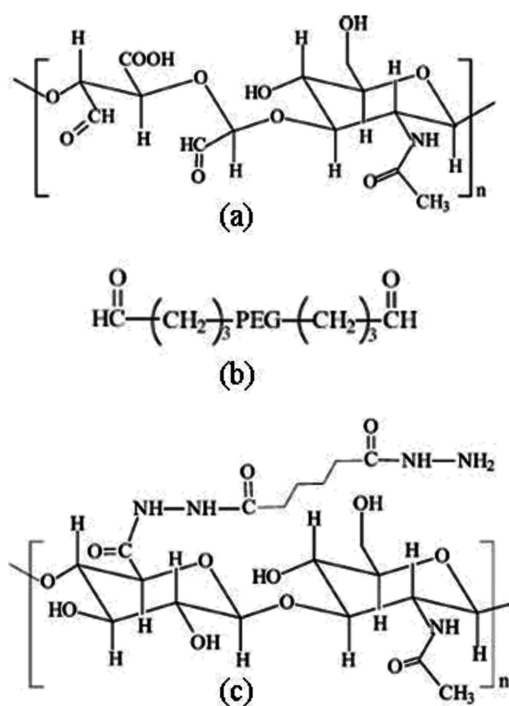


图 2 (a) HAALD 结构示意图; (b) PEGDiALD 结构示意图; (c) HAADH 结构示意图^[26]

Figure 2 (a) Chemical structure of HAALD; (b) Chemical structure of PEGDiALD;

(c) Chemical structure of HAADH^[26]

sulfone, DVS)在室温下可与 HA 侧链上羟基快速交联反应,得到 HA 凝胶。交联度可由 HA 相对分子质量、HA 浓度、反应介质 pH 值、HA/DVS 比率来控制^[27]。

米鹏程等^[28]选用 DVS 为交联剂,在碱性条件下制备交联透明质酸钠凝胶,并分析讨论物料比、温度、pH 值等因素对交联密度的影响,观察其在小鼠体内的生物相容性。研究得出结论:制备体内注射填充用 DVS 交联透明质酸钠凝胶的最优条件为透明质酸和二乙烯基砜质量比为 40:1, NaOH 为 $0.200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 温度 40°C 。该凝胶具备良好的生物相容性及组织填充剂的特性。

1.4.3 聚乙二醇交联 目前国内外常用聚乙二醇(PEG)作为交联剂交联蛋白质或氨基酸类衍生物制备可降解凝胶,用聚乙二醇交联透明质酸的报道较为少见。

Tornihata 等^[29]以二缩水甘油醚封端的 PEG 为交联剂,对 HA 交联改性并通过浇铸法成膜,制得的膜含水量低,且降解速率慢。

陈景华等^[30~32]用 PEG 作为交联剂,制备 HA 衍生物,并对其细胞毒性、流变性、生物降解性作了研究,结果显示 PEG-HA 衍生物材料属于非牛顿流体,具有高聚物的粘弹性;对人体无毒副作用,可应用于临床医学;而且该充分交联产物可作为一种含水量低且生物降解性小的凝胶材料。

1.4.4 其它交联 随着研究手段的不断进步,京尼平作为一种很好的 HA 新型交联剂(系杂环化合物),含有一OH、-COOH 等活性基团(结构如图 3 所示),低毒、生物相容性优越,在生物医药领域有良好的应用前景。将 HA 脱乙酰化后与京尼平反应可得到环状交联产物^[27]。经 MTT [3-(4,5-二甲基噻唑)-2,5-二苯基四唑溴化物]试验测定,京尼平的细胞毒性比常用交联剂戊二醛小 10000 倍^[33],而且由京尼平交联的生物组织在移植后不易钙化^[34,35]。

1.5 HA 接枝改性

对透明质酸接枝改性大致可以归为两类:一类是将小分子化合物接枝到透明质酸主链上;另一类是将聚合物接枝到透明质酸主链上。

早在 1994 年, Pouyani 等^[36]提出将药物分子接枝到 HA 的侧基上,设计制备了 HA 与药物分子的复合物(HA-Drug Conjugate),试图在 HA 与药物分子之间以较活泼的化学键相连,在水解或酶解后化学键断裂而实现释放药物的效果(如图 4 所示)。该小组成功地将布洛芬和氢化可的松两种典型药物接枝到 HA 上,为 HA 在药物释放体系中的研究奠定了基础,也为其在生物医学上的应用开辟了道路。

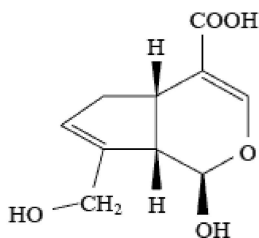


图 3 京尼平的化学结构示意图

Figure 3 Chemical structure of Genipin

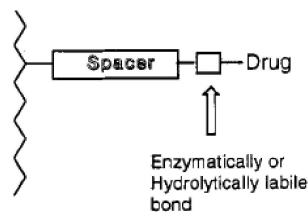


图 4 HA-Drug conjugate 示意图^[36]

Figure 4 Illustration of HA-Drug conjugate^[36]

Jia 等^[22]首先对 HA 氧化开环改性,得到醛基封端的 HA 衍生物 HAox。利用链转移剂巯基乙胺先后引发甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMAM)两种单体聚合得到氨基封端的水溶性聚合物 P(HEMA-co-DMAM)。以氰基硼氢化钠(NaBH_3CN)为还原剂,通过 -CHO 与 -NH₂ 之间的希夫碱反应,便将该聚合物接枝到 HA 衍生物上。相比只溶于水的 HA 和 HAox,接枝改性后能够溶于水 and 甲醇的混合溶剂。

Lee 等^[37]成功在 HA 上接枝聚酯,合成出具有良好生物相容性及生物降解性的双亲性接枝共聚物 HA-g-PLGA(结构如图 5 所示)。该共聚物在水溶液中能够自组装形成多核胶束聚集体,阿霉素(DOX)可以随自组装过程封装于胶束内核中。研究结果表明:负载 DOX 的 HA-g-PLGA 胶束纳米粒子具有较高的细胞摄取率及较好的细胞毒性,HA-g-PLGA 共聚物具有优异的生物相容性及生物降解性,可作为

良好的药物载体,用于细胞内疏水性抗癌药物的传递。

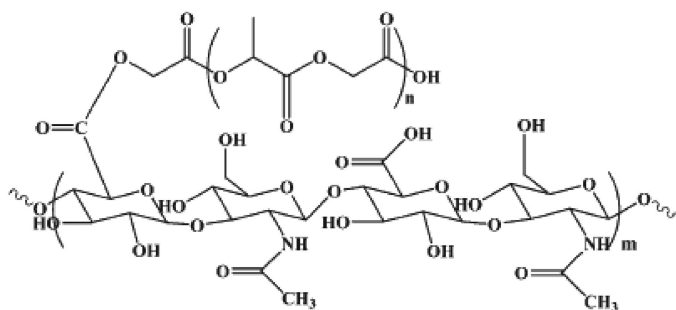


图 5 HA-g-PLGA 的化学结构示意图^[37]

Figure 5 Chemical structure of HA-g-PLGA^[37]

2 HA 复合改性

HA 上丰富的羟基、羧基、酰胺基等很容易与其它聚合物形成分子间氢键,利用氢键作用是实现 HA 复合改性的途径之一。另一方面,透明质酸是带负电荷的聚阴离子电解质,它具有类似离子交换剂的作用,易与带正电荷的聚阳离子电解质通过静电偶合到一起,静电复合是 HA 复合改性的另一种途径。本文第二部分主要讨论 HA 与其它聚合物(壳聚糖、明胶、聚赖氨酸)复合的研究现状。

2.1 HA 与壳聚糖(chitosan, CH)复合

壳聚糖(chitosan, CH)是甲壳素的 *N*-脱乙酰基产物,是目前发现的唯一碱性多糖,也是少数具有荷电性的天然产物之一,其结构中存在的羟基、氨基等极易与 HA 分子形成氢键,氨基还能够结合质子形成铵盐,是一种带正电荷的聚阳离子电解质。

吴海歌等^[38]将 CH 与 HA 复合,观察不同比例的 CH-HA 共混膜对角膜基质细胞生长的影响作用,研究 HA 混入比例对共混膜与细胞相容性的影响。得出结论:HA 可以与 CH 形成结构均一的共混膜,以低于 1:0.1(体积比)的比例混入 HA,对促进细胞黏附和生长、提高细胞与膜的生物相容性具有重要作用;而混入比例高于 1:0.1(体积比)的 HA,则不利于细胞在膜上的生长,降低了共混膜的相容性。

Kujawa 等^[39]将 HA 与 CH 复合,利用阴阳离子之间的静电引力,层层自组装制得多层膜(multilayer film),如图 6 所示。SPR 和 AFM 表征结果说明:随着 HA 和 CH 分子量的提高,膜层数增加,且膜厚度呈指数增加的趋势。

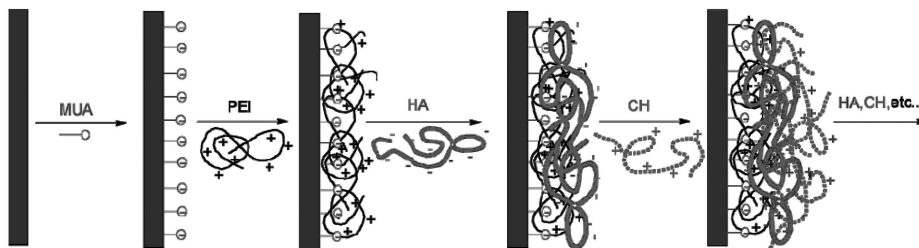


图 6 HA-CH 多层膜的形成示意图^[39]

Figure 6 Illustration of HA-CH multilayer film formation^[39]

2.2 HA 与明胶(gelatin, Gel)复合

明胶(gelatin)是由动物的皮、骨、筋、腱等结缔组织中含有的胶原(collagen)经适度水解、提取而获得的蛋白质产品,含有诸多种类氨基酸,抗原性低、有良好的生物相容性及可降解性。HA-Gel 复合体系,以及 HA-Gel-CH 三元复合体系一直为众多研究者们所关注。

刘海峰等^[40]将 4%(质量分数)的明胶溶液分别与 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%(质量分数)的透明质酸溶液混合,采用流延成膜法制得不同透明质酸浓度的明胶-透明质酸薄膜。研究结果表明:明

胶-透明质酸薄膜具有很好的亲水性和柔韧性,以及较长的体外降解时间。而且 HA 浓度对成纤维细胞在薄膜上的生长有一定影响,当 HA 浓度在 0.01%~0.1%范围内时,成纤维细胞在薄膜上生长良好;当 HA 浓度超过 0.1%时,会对成纤维细胞的生长增殖有明显的抑制作用。

Mao 等^[41]在壳聚糖-明胶(CH-Gel)体系中引入 HA,发现 HA 的加入可以缩短细胞在材料表面的适应时间,同时可有效抑制材料触发的细胞凋亡,有效提高了 CH-Gel 体系的细胞相容性,利于材料的仿生化,此 HA-CH-Gel 体系可用作人工皮肤支架。

2.3 HA 与聚赖氨酸(polylysine, PLL)复合

聚赖氨酸(PLL)是由赖氨酸残基通过羧基和氨基缩聚而成的多肽,是一种优良的生物防腐剂,具有热稳定性好、水溶性好等特性。与 CH 类似,PLL 链上残留的氨基易结合质子形成铵盐,这也与 HA 静电复合提供了修饰位点。

Malcher 等^[42]利用 HA 与 PLL 之间静电作用,制得 PLL/HA 层层自组装膜。再将预先制得的 AgNO₃-脂质体复合物在 PLL/HA 膜表面沉积制得具有良好抗菌性能的 AgNO₃ 复合涂层。相比将涂层浸渍在 AgNO₃ 溶液中或是将银纳米粒子负载于涂层上两种传统的方法,该课题组报道的这种制备 AgNO₃ 复合涂层的方法更优越。

Szarpak 等^[43]以 CaCO₃ 微米颗粒为模板,采用层层自组装的方法在 CaCO₃ 颗粒表面形成 PLL/HA 多层膜,制得以 CaCO₃ 为核,PLL/HA 为壳的微胶囊。当膜层数达到 4.5 时,用螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)除去 CaCO₃ 核,得到中空微胶囊。该小组还进一步采用化学方法对 PLL/HA 交联,即以 EDC、N-羟基琥珀酰亚胺(Sulfo-NHS)催化 HA 与 PLL 酰胺化反应,实现 PLL/HA 壳交联,以调控胶囊的形态、稳定性、渗透性、酶解性,该胶囊可作为良好的细胞内药物传递载体。

3 结论与展望

综上所述,透明质酸作为一种生物大分子,以其独特的生物相容性和生物降解性、化学修饰的多样性等诸多优点,已成为生物学、药剂学、高分子材料科学等诸多学科研究的热点,其改性研究也已取得了较大进展。

近年来随着石油、煤、天然气等不可再生资源的日趋枯竭,另一方面现代化工引起的环境污染正在不断加剧,更多的目光开始转移到对环境友好的生物大分子上,透明质酸作为其中之一,也正吸引着越来越多研究者的关注,今后对其的研究将继续以改性为基础,设计制备新的功能化透明质酸衍生物,进一步挖掘它的潜能,不断扩大其应用领域。

参考文献:

- [1] Meyer K, Palmer J W. J Biol Chem, 1934, 107: 629~633.
- [2] Ogrodowski C S, Hokka C O, Santana M H A. Appl Biochem Biotechnol, 2005, 121-124: 753~762.
- [3] Gao H J, Du G C, Chen J. World J Microbiol Biotechnol, 2006, 22(4): 399~408.
- [4] 凌沛学. 透明质酸. 北京: 中国轻工业出版社, 2000, 121~133.
- [5] Kajimoto O, Oadana W, Sakamoto W, Yoshida K, Takahashi T. J New Remedies Clinics, 2001, 50, 5: 90(548)~102(560).
- [6] Huang S L, Ling P X, Zhang T M. World J Gastroenterol, 2007, 13(6): 945~949.
- [7] 刘海峰, 常津, 陈亦平, 姚康德. 高分子通报, 2006, 6: 68~74.
- [8] Jiang G, Park K, Kim J, Kim K S, Oh E J, Kang H, Han S E, Oh Y K, Park T G, Hahn S K. Biopolym, 2008, 89(7): 635~642.
- [9] Motokawa K, Hahn S K, Nakamura T, Miyamoto H, Shimoboji T. J Biomed Mater Res Part A, 2006, 78(3): 459~465.
- [10] Peer D, Margalit R. Neoplasia, 2004, 6(4): 343~353.
- [11] Lee H, Lee K, Park T G. Bioconjugate Chem, 2008, 19: 1319~1325.
- [12] Pitarresi G, Pierro P, Palumbo F S, Tripodo G, Giammona G. Biomacromolecules, 2006, 7(4): 1302~1310.
- [13] Eenschooten C, Guillaumie F, Kontogeorgis G M, Stenby E H, Abdellaoui K S. Carbohydr Polym, 2010, 79: 597~605.
- [14] Prata J E, Barth T A, Bencherif S A, Washburn N R. Biomacromolecules, 2010, 11(3): 769~775.
- [15] Vazquez C P, Boudou T, Dulong V, Nicolas C, Picart C, Glinel K. Langmuir, 2009, 25(6): 3556~3563.
- [16] Mok H, Park T G. Bioconjugate Chem, 2006, 17(6): 1369~1372.

- [17] Mok H, Kim H J, Park T G. *Int J Pharm*, 2008, 356, 306~313.
- [18] Bencherif S A, Washburn N R, Matyjaszewski K. *Biomacromolecules*, 2009, 10, 2499~2507.
- [19] Lee H, Choi S H, Park T G. *Macromolecules*, 2006, 39, 23~25.
- [20] Turkevitch J, Stevenson P C, Hillier J. *Discuss Faraday Soc*, 1951, 11, 55~75.
- [21] Kafedjiiski K, Jetli R K, Foger F. *Int J Pharm*, 2007, 343, 48~58.
- [22] Jia X Q, Burdick J A, Kobler J, Clifton R J, Rosowski J J, Zeitel S M, Langer R. *Macromolecules*, 2004, 37, 3239~3248.
- [23] Ruhela D, Riviere K, Szoka F C. *Bioconjugate Chem*, 2006, 17, 1360~1363.
- [24] 聂素云, 卢文庆, 邹孔标. *南京师范大学学报(工程技术版)*, 2007, 7(1), 54~58.
- [25] 贺艳丽, 陈建英, 王玉玲, 刘杰, 娄红祥. *食品与药品*, 2005, 7(8A), 37~40.
- [26] Jia X Q, Yeo Y, Clifton R J, Jiao T, Kohane D S, Kobler J B, Zeitel S M, Langer R. *Biomacromolecules*, 2006, 7, 3336~3344.
- [27] 杨好, 熊文说, 应国清, 易喻, 王鸿. *化工进展*, 2006, 25(12), 1410~1414.
- [28] 米鹏程, 王伯初, 冯 薇, 杜慧娟, 王兵. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(14), 2675~2678.
- [29] Tornihata K, Ikada Y. *Biomaterials*, 1997, 18, 189~195.
- [30] 陈景华, 徐政, 顾其胜, 林枫. *中国生物制品学杂志*, 2005, 18(4), 324~326.
- [31] 陈景华, 樊东辉, 徐政, 顾其胜. *同济大学学报(自然科学版)*, 2006, 34(1), 111~115.
- [32] 陈景华, 陈静涛, 徐政, 顾其胜. *中国生化药物杂志*, 2007, 28(2), 98~101.
- [33] Sung H W, Huang R N, Huang L L, Tsai C C. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1999, 10(1), 63~78.
- [34] Nickerson M T, Farnworth R, Wagar E, Hodge S M, Rousseau D, Paulson A T. *Int J Biol Macromol*, 2006, 38(1), 40~44.
- [35] Koo H J, Lim K H, Jung H J, Park E H. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103(3), 496~500.
- [36] Pouyani T, Prestwich G D. *Bioconjugate Chem*, 1994, 5, 339~347.
- [37] Lee H, Ahn C H, Park T G. *Macromol Biosci*, 2009, 9, 336~342.
- [38] 吴海歌, 姚子昂, 刘媛媛, 陶景鑫, 于超, 史丽颖, 冯宝民. *中国生物医学工程学报*, 2008, 27(4), 581~585.
- [39] Kujawa P, Moraille P, Sanchez J, Badia A, Winnik F M. *J Am Chem Soc*, 2005, 127, 9224~9234.
- [40] 刘海峰, 常津, 陈亦平, 姚康德. *中国生物医学工程学报*, 2008, 27(4), 603~610.
- [41] Mao J S, Wang X H, Cui Y L, Yao K D. *Chin Sci Bull*, 2003, 48(17), 1807~1810.
- [42] Malcher M, Volodkin D, Heurtault B, Andre P, Schaaf P, Mohwald H, Voegel J C, Sokolowski A, Ball V, Boulmedais A, Frisch B, Langmuir. 2008, 24, 10209~10215.
- [43] Szarpak A, Cui D, Dubreuil F, De Geest B G, De Cock L J, Picart C, Veltly R A. *Biomacromolecules*, 2010, 11(3), 713~720.

Research Progress of Modification of Hyaluronic Acid

XU Jing¹, AI ling¹, BAI Hui-yu¹, JIANG Jin-qiang¹, XIA Wen-shui², LIU Xiao-ya^{1,2*}

(1. School of Chemical and Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China;

2. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: This review concerned the modification development of hyaluronic acid (HA) in recent years. Modifications via chemical methods or composition to prepare the functional HA derivatives were discussed, and the further research prospect of HA was also described.

Key words: Hyaluronic acid(HA); Chemical modification; Composition