

# 透明质酸的改性及临床应用

曹亚虹, 郝红\*, 韦雄雄, 梁建国, 黄程<sup>2</sup>

(1. 西北大学化工学院, 西安 710069; 2. 湖南大学化学与化工学院, 长沙 410082)

**摘要:** 透明质酸具有极高的保湿性、粘弹性、润滑性、生物相容性和生物降解性, 在医药、组织工程及临床医学中得到广泛应用。但天然 HA 稳定性差, 对强酸、强碱、热及透明质酸酶敏感等缺陷限制了其在临床上的应用, 因此改性 HA 的研究越来越受到关注。本文综述了近年来国内外采用交联、酯化、复合/共聚等方法对 HA 的改性研究, 介绍了 HA 及衍生物在眼科手术、声外科手术、骨关节炎治疗、防术后粘连和药物输送系统等临床应用情况, 并对其发展前景进行展望。

**关键词:** 透明质酸; 改性; 生物相容性; 生物降解性; 临床应用

## 引言

透明质酸(Hyaluronic acid, HA) 又名玻尿酸, 是由重复二糖结构单元(1-4)- $\beta$ -D-葡萄糖醛酸和(1-3)-N-乙酰氨基葡萄糖相互交替链接构成的线性粘多糖, 存在于人和动物的细胞间质、眼玻璃体、脐带、皮肤、关节滑液及雄鸡冠等软结缔组织细胞外基质中, 最早是由美国 Meyer 等从牛眼玻璃体中分离出来的。HA 水溶液具有极高的保湿性、粘弹性、润滑性和生物相容性和生物降解性, 在医药、组织工程以及临床中得到广泛应用。然而, 天然 HA 对强酸、强碱、热及透明质酸酶敏感, 在体内停留时间短、易扩散、易降解等特性, 限制了它的应用, 因此在实际应用中还需对 HA 进行修饰改性。

## 1 透明质酸的改性

透明质酸分子中可进行化学修饰的位点包括羧基、羟基、N-乙酰氨基和还原末端<sup>[1]</sup> (见图 1), 其中末端修饰较少见, 目前临床使用的 HA 衍生物多为对羧基和羟基修饰的产物。经过交联、酯化、共聚和复合等化学修饰, 可使 HA 的机械强度、粘弹性、流变学特性及抗透明质酸酶降解能力等有明显改善。

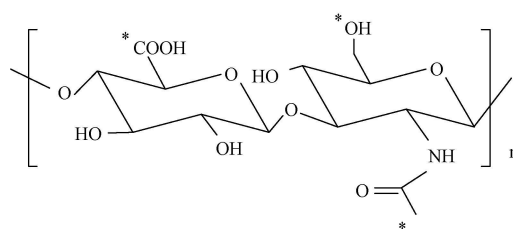


图 1 HA 的结构式

Figure 1 Structure of HA

### 1.1 透明质酸交联改性

HA 交联后相对分子量和分子体积明显增大, 形成连续的大分子网状结构, 使 HA 在水中可溶胀但不溶解<sup>[2]</sup>, 流变性能得到改善, 在体内的存留时间延长, 机械强度和稳定性显著提高, 成为一种新型的生

收稿: 2011-01-10; 修回: 2011-04-22;

基金项目: 人事部留学人员科技活动择优项目(SLZ2009011); 陕西省 13115 科技创新工程重大科技专项项目(2007ZDKG-50)资助;

作者简介: 曹亚虹(1986-), 女, 山西人, 硕士研究生, 研究方向为医用高分子材料;

\*通讯联系人: E-mail: haohong@nwu.edu.cn, Tel: 15202979850.

物材料。

1.1.1 化学交联方法 HA 可以在双环氧(diepoxide)、酰肼(hydrazide)、二乙烯基砜(Divinyl sulfone DVS)、酪胺(tyramine)等交联剂作用下发生交联反应,生成 HA 衍生物。

在早期的 HA 交联研究中,Laurent 等<sup>[3]</sup>在碱性条件下成功的使用双环氧基丁烷对 HA 进行了交联反应。近期 Tatiana 等<sup>[4]</sup>用聚乙二醇双环氧甘油醚作为交联剂制备了可降解 HA 水凝胶。为了提高细胞的粘附性,在交联之前,将胶原蛋白加到 HA 溶液中。交联得到的水凝胶外表面连续,但是内部为 6 到 9 $\mu$ m 孔径的多孔结构。在透明质酸酶和胶原蛋白酶的作用下发生降解,透明质酸酶(100U/mL)使交联的水凝胶在 14 天全部降解,比纯 HA 凝胶降解速率明显减慢,胶原蛋白酶(66U/mL)使降解 3 天完全。在 HA 主链上引入生物素,使其具有优异的生物分子亲合性,可应用于组织工程。

酰肼是最常用的交联剂之一,能将柔软可流动的凝胶改性为更具有机械硬度和脆性的凝胶,用酰肼交联后的 HA 可作为可降解性植入材料。若选用二酰肼或聚酰肼作交联剂,由于存在剩余氨基,还可用于挂载药物或其它小分子。Pitarresi 等<sup>[5]</sup>以乙基碳二亚胺(EDC)为缩合剂,pH=4.75,反应温度为 37 $^{\circ}$ C 条件下,将 HA 与聚天冬酰肼(polyaspartylhydrazide, PAHy)进行交联反应,得到的 HA-PAHy 凝胶与天然 HA 相比具有更好的抗降解能力和生物相容性,对水性介质有很好的亲和性,在生物医学方面可用作药物缓释载体和术后防粘连剂。Liu 等<sup>[6]</sup>以己二酸二酰肼(adipic dihydrazide ADH)为交联剂将羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium CMC-Na)与 HA 交联,制得海绵状 HA-CMC 复合物。实验结果表明材料在 230 $^{\circ}$ C 下仍保持稳定,其热稳定性受交联度的影响。当 ADH 和 EDC 均为 10mmol/L 时,交联产物的降解时间可延长至 60h,随着 HA 含量增加,-OH 抗氧化能力增强,用醛与 HA-CMC 的羟基进行反应,使降解时间进一步延长。(CMC-Na)-HA 有高的溶胀率,物化稳定性和抗氧化能力显著提高,是理想的真皮和组织填充生物材料。

DVS 也是一种较常用的交联剂,可使 HA 在室温下快速交联,通过改变 HA 分子量、浓度、pH 值及 HA/DVS 比率来控制交联度,得到性能变化很大的 HA 凝胶。经 DVS 交联的 HA 水凝胶具有微孔结构,在水溶液中平衡吸附量明显高于普通 HA,可用于预防术后粘连。米鹏程等<sup>[7]</sup>用 DVS 作为交联剂对 HA-Na 进行交联,详细考查了物料比、pH 值及温度对产物交联密度的影响,通过动物皮下植入实验对交联 HA-Na 进行生物学评价,结果表明物料比为 5:1,NaOH 为 0.2mol/L,温度为 40 $^{\circ}$ C 条件下制备的交联 HA-Na 凝胶具有优异的体内抗酶解能力和生物相容性,可以作为组织填充剂。

常用的交联剂环氧化合物和戊二醛,细胞毒性高,能破坏生物组织的生物相容性,因此选用生物相容性好的交联剂尤为重要。京尼平(Genipin)作为一种新型交联剂,细胞毒性小,得到的 HA 交联产物稳定性好,生物相容性优越<sup>[8]</sup>。Ko 等<sup>[9]</sup>以京尼平为交联剂制得的胶原蛋白 II-硫酸软骨素-透明质酸海绵(COL II-CS-HA),孔隙率 92%~95%,孔径 140 $\pm$ 30 $\mu$ m。体外试验表明,COL II-CS-HA 对软骨具有很好的生物相容性,能为软骨再生提供适宜的环境,有望作为骨工程支架。

除了以上交联剂,酪胺也可以作为交联剂,在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和辣根过氧化物酶催化下,与 HA 氧化偶联形成透明质酸-酪胺(HA-Tyr)凝胶<sup>[10]</sup>。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的量影响 HA-Tyr 凝胶的交联密度、机械强度和降解时间。HA-Tyr 凝胶形成的时间从 1s 到 20min,主要受辣根过氧化物酶浓度影响。HA-Tyr 凝胶可作为注射水凝胶,用作药物缓释载体和组织再生材料。

1.1.2 光致交联方法 使用光反应试剂与 HA 共价结合,可制得高度交联 HA。与化学交联相比,光致交联的优点在于反应可以原位进行,一定浓度的 HA 或其衍生物水溶液在光引发剂存在下经紫外光照射一定时间,即可完成凝胶化过程。

Zawko 等<sup>[11]</sup>将化学交联和光致交联结合起来,得到一新型的双重交联的凝胶。首先在丁二醇二缩水甘油醚存在的 NaOH 溶液中,用甲基丙烯酸缩水甘油酯(glycidyl methacrylate, GM)对 HA 进行化学交联,得到超级溶胀的化学交联凝胶 GMHA,在光引发剂 2-羟基-1-[4-(2-羟乙氧基)苯基]-2-甲基-1-丙酮条件下用 UV 照射 5min,光致交联增加了选择位点的交联度,减小溶胀度,这种凝胶可以各向异性溶胀,根据光交联与非光交联部分交联度的不同,在水中可溶胀成预先设计的形状,是一种新型形状可变的

组织工程支架。

陈军森等<sup>[12]</sup>将甲基丙烯酸缩水甘油酯(GM)接枝到HA链上,生成的GMHA产物用 $\gamma$ 射线辐照,无需引发剂或者催化剂就获得高纯度且无毒的交联HA凝胶衍生物。通过测定葡萄糖醛酸的方法综合考察了该HA凝胶的降解稳定性,结果表明HA凝胶是一种可降解的生物材料。

## 1.2 透明质酸酯化改性

酯化是为了改进HA材料的稳定性、水溶性以及细胞黏附能力。许多非治疗活性醇,如乙醇、丙醇、芳香醇,以及治疗活性醇如类固醇,都可通过酯化反应连接到HA主链上。如在给药体系中,药物与HA或交联的HA形成的复合物,由于保留了HA良好的生物相容性及天然生物降解代谢方式等特点,作为给药体系具备明显的优势。

用HA与紫杉醇(paclitaxel, PTX)进行酯化反应<sup>[13]</sup>,制得水溶性HA-PTX复合物HYTAD1-p20,其中PTX含量达到20%。HYTAD1-p20有体外抑制RT-4和RT-112/84膀胱癌细胞生长活性,且明显高于PTX,与剂量成线性关系。药代动力学实验显示HYTAD1-p20中PTX可靶向性作用肿瘤组织,对周围正常粘膜细胞无作用,而单独使用PTX易引起黏膜损伤和黏膜下炎症性细胞浸润。可见,与HA和PTX相比,HA与PTX酯化产物的水溶性、抑制癌细胞生长活性及生物相容性均明显提高,可应用于临床治疗浅表性膀胱癌。

酸酐也可以与HA的羟基发生酯化反应。Corinne等<sup>[14]</sup>用辛烯基琥珀酸酐(octenyl succinic anhydride, OSA)与HA反应,制得多功能两亲透明质酸衍生物,从实验结果可知 $\text{NaHCO}_3$ 缓冲液浓度、OSA/HA比例对OSA-HA取代度影响最大,在低HA浓度(25mg/mL)下即可快速反应,HA具有很高的亲水性,在水溶液中不易自发组装到分散的疏水颗粒上,因此没有稳定疏水物质的作用,辛烯基链的引入改变了天然HA的亲疏水性,两亲性HA衍生物是很好的纳米结构原材料,可用作包封疏水药物的缓释材料。

## 1.3 透明质酸复合/共聚改性

复合/共聚是将多种材料通过物理或化学键相互结合,形成的复合物具有不同材料的优异性能、具有多重生物活性,不会引发炎症和异体排斥反应。

胶原蛋白是一种结构蛋白,支持不同组织的生长,与HA复合能改善其机械性能,应用于组织工程。Davidenko等<sup>[15]</sup>用冷冻干燥技术制备了胶原-HA多孔支架材料。首先将胶原与HA在乙酸溶液中混合成悬浮液,均化、离心去气泡,冷冻干燥,用EDC交联,得到孔径为150~200 $\mu\text{m}$ 的胶原-HA复合支架。实验显示,这种支架有助于细胞内向生长、血管快速形成以及氧气、营养物质和废物的转运。溶胀实验显示,与HA相比,胶原-HA复合物吸水量增大,机械强度增强,具有良好抗溶解能力和通透性,压缩模量和弹性坍塌应力均显著增高,支持3T3-L1脂肪细胞的增值与分化,作为脂肪培养填充物可显著提高脂肪酶基因的表达,可用于脂肪组织工程的组织特异性支架。另外,Myron等<sup>[16]</sup>也制得HA-胶原多孔支架,机械压缩和拉伸实验显示,其机械性能得到改善,适合神经干细胞的生长和分化,可用于脑组织工程。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是疏水性可降解材料,降解速率比天然聚合物慢。Junseok等<sup>[17]</sup>在ADH和N,N'-二环己基碳二亚胺(DDC)作用下,将HA与PLGA通过酰胺键共聚得到HA-PLGA,在氯仿中将HA-PLGA与PLGA混合制得HA-PLGA/PLGA两亲双相膜。体外实验显示,HA-PLGA/PLGA膜降解速度较HA慢,小鼠修复颅骨缺损实验显示HA-PLGA/PLGA具有较好的生物相容性和生物降解性,可有效促进骨再生。

壳聚糖与琥珀酸酐反应得到N-琥珀酰壳聚糖(S-CS),用高碘酸钠氧化HA得透明质酸(A-HA)醛,在PBS溶液中S-CS与A-HA交联形成HA-CS复合凝胶<sup>[18]</sup>,S-CS含量越高复合凝胶越不易降解,压缩模量也得到改善,体外试验证明HA-CS支持细胞粘附和包封,促进细胞增殖和保持细胞表型,能成为可注射支架,用于软骨组织工程,在伤口处理、药物传递及其它一些相关生物医学领域。

聚乙二醇(PEG)作为交联剂制备的HA衍生物,属于非牛顿流体,具有较好的粘弹性和细胞相容性。陈景华等<sup>[19]</sup>对PEG-HA薄膜的含水量及体内外生物降解特性进行了研究,当PEG浓度大于2.5%,pH

为 8.0 时,经交联制备的 PEG-HA 水凝胶含水量可低于 60%(w/w);当 pH 为 8.0,PEG 浓度为 3.8%时 PEG-HA 薄膜在 37℃PBS 中至少 10d 无重量改变;将其植入小鼠皮下组织 1 周后,约有 75%的交联薄膜仍存留在小鼠皮下组织中,抗降解能力显著提高。因此可以利用 PEG 交联制备含水量较低、生物降解较慢的 HA 水不溶性凝胶材料。

将小分子接枝到 HA 上,也可以改变 HA 生物机械性能和物理化学性质。在碳二亚胺和 *N*-羟基琥珀酰亚胺酯的作用下,Krum 等<sup>[20]</sup>将 *L*-半胱氨酸乙酯(*L*-cysteine ethyl ester)通过酰胺键和 HA 相连,制备了 HA-半胱氨酸乙酯接枝共聚物(HA-Cys),与 HA 相比,HA-Cys 的粘度增大 6.5 倍,降解度降低,可用于创伤愈合和组织修复。由于二硫键的原位形成,使降解速度进一步降低,HA-Cys 作为多肽和亲水性药物载体有很多优势,如解决了多肽、反义寡核苷酸、肝素和头孢菌素类治疗试剂的生物利用度问题。HA-Cys 和药物形成的片剂可持续释药 12h,因此 HA-Cys 可作为药物传递系统的多功能赋形剂。

## 2 透明质酸的临床应用

因具有优良的特性,HA 在临床上被广泛应用于治疗关节疾病、烫伤、眼科手术、预防术后粘连以及药物传递系统中。

### 2.1 眼科手术

HA 凭借其独特的粘弹性可缓冲手术器械及植入物对眼组织的损伤。HA 凝胶用于眼科手术中,可保护角膜内皮,促进角膜上皮细胞的增殖和迁移,从而加速角膜的创伤愈合。Maltese 等<sup>[21]</sup>制备了羟丙基甲基纤维素(HPMC)/HA 二组分体系,其中 VISC26(HPMC 8%,HA 2.3%)有很好的流变学特性,零剪切粘度达到最高,其粘弹性比市售眼用的粘弹剂高,能与角膜内皮作用改善粘连,在白内障摘除和人工晶体植入手术中可作为眼用粘弹剂(Ophthalmic viscosurgical device, OVD),具有维持前房深度,利于手术操作,保护角膜内皮细胞,防止术中出血和分离粘连等功能。Langer 等<sup>[22]</sup>将异丁烯酸甲酯和磺丙烯酸酯形成聚合物纳米颗粒,再与 HA 合成复合物,小鼠实验显示该复合物有显著的瞳孔缩小效应,延长在眼部停留时间,不会引起刺激效应,可作为亲水性阳离子眼科制剂的载体,应用于青光眼手术。

### 2.2 骨关节炎治疗

当发生骨关节炎和类风湿性关节炎等关节疾病时,滑液中 HA 的浓度和分子量明显降低,补充外源性 HA 可显著提高滑液的黏稠性和润滑功能,起到保护软骨、减少组织间的磨擦,促进关节愈合和再生、缓解疼痛、增加关节活动度的作用。骨关节腔内注射 HA 凝胶治疗骨关节病,克服了激素治疗的副作用,HA 的润滑与缓冲作用使其成为治疗骨关节病的首选材料。

在骨关节炎的治疗中,注射用 HA 产品可减轻疼痛,但不能完全控制炎症;口服甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)有很好的抗炎作用,但有很多不良反应。Akie 等<sup>[23]</sup>等制得 HA-MTX 复合制剂,结合了两者的药效,避免了 MTX 的不良反应。在溶酶体酶作用下可以使连接 HA 和 MTX 的肽键断裂,释放出 MTX。给患抗原性关节炎小鼠注射 HA-MTX 复合制剂,明显抑制了关节肿大,而单纯的 HA 或 MTX 没有这种效果。因此,HA-MTX 复合制剂是治疗关节炎有效的关节内注射剂。

Barbucci 等<sup>[24]</sup>用交联度为 50%的 HA 水凝胶治疗家兔由手术造成的膝关节软骨缺陷,30 天局部皮肤注射 3 次或 50 天注射 5 次,两都出现了缺陷修复现象,软骨密度和基质外观均得到改善,且长出更光滑更规则的关节面,且没有出现炎症反应。用聚乙二醇二缩水甘油醚对 HA 进行低密度交联,制成 HA 多孔基质,是一新型软骨细胞三维培养基质,这种支架支持软骨细胞表型稳定增长和合成软骨样细胞外基质,是关节软骨缺陷治疗中软骨细胞传递的有效支架,可用于治疗骨关节炎<sup>[25]</sup>。

### 2.3 声外科手术

HA 优良的粘弹性特征可用来调节声带的粘弹性。自交联 HA 凝胶在声带手术中,可用来治疗声带萎缩、声带沟、手术后疤痕等,Molteni 等<sup>[26]</sup>选 40 例患有声门差距、声带疤痕、声带萎缩和声带沟的病例,对两个不同部位进行注射,一个是声门差距来增强甲杓肌,一个是鼓膜中层治疗声带疤痕和声带沟,并且对其耐受性进行了短期和长期的追踪,12 个月的追踪数据显示没有副作用、血肿、感染和过敏反应,且对

声带有显著改进。自交联 HA 凝胶是治疗声带疤痕的新方法,既可作为增强剂也可作为抗粘连剂。

Finck 等<sup>[27]</sup>研究了酯化 HA (EHA) 对声外科伤口的作用, 83 例患有不同良性声带损伤的患者, 33 例微创外科手术后在声带固有层植入 EHA, 其余 50 例术后未植入 EHA。术后 4 年实验数据显示, 初期两组患者喉声部都有所改善, 长期植入 EHA 的患者声带有更进一步的改善。患者对 EHA 有良好的短期和长期耐受性。

## 2.4 防术后粘连

HA 重要的生物学作用之一是稳定纤维蛋白和膜蛋白的细胞间结构, 在溶液中形成的三维空间网络, 起到机械性的隔离屏障作用; 对预防和治疗术后组织粘连有良好的效果。Guida 等<sup>[28]</sup>研究了自交联 HA (ACP) 凝胶在预防子宫内粘连方面的疗效, 选了 132 位 50 岁以下, 体重 100kg 以下未绝经的宫内病变女性, 67 位宫腔镜手术后使用 ACP 凝胶, 65 位手术后不用 ACP 凝胶, 3 个月后, 使用 ACP 的术后粘连明显低于对照组, 不使用 ACP 术后粘连至少高两倍。ACP 是一新型抗粘连剂。Ito 等<sup>[29]</sup>在交联剂 ADH 作用下, 1min 内原位交联制得了 HA-CMC 凝胶, 并作了临床应用研究, HA-CMC 凝胶在体外无毒性, 有很高的剪切模量, 降解速度慢, 小鼠体内有很好的生物相容性, 注射用 3 周后未出现粘连, 在兔盲肠磨损模拟研究中 HA-CMC 的使用可明显减轻粘连, 可在开腹手术和腹腔镜检查中预防腹膜粘连。

## 2.5 药物输送系统

HA 特有的粘弹性使其有效包埋药物以后能防止药效受体内各因素的破坏, 实现长时间以相同浓度释放, 并控制血药浓度, 延长体内半衰期, 故 HA 及衍生物可作为控释和靶向药物的载体。Tian 等<sup>[30]</sup>通过胍键将 Nogo-66 多克隆抗体连至 HA-ADH 海绵状凝胶材料上, 胍键对 pH 敏感, 在低 pH 时, 抗体快速释放, 中性和碱性环境下释放较慢, 体外试验显示抗体至少可释放 400h, 且能保持原有的药物活性。HA-ADH 独特的机械性能可使其作中枢神经系统轴突损伤靶向治疗药物缓释载体。Gurusamy 等<sup>[31]</sup>制备了以亲水性 HA 为骨架, 端基为胺基的疏水性均聚物为侧链的两亲性梳型聚合物 (HydroHA), 在含水介质中由于聚合物侧链的疏水作用, HydroHA 可自组装成 274(356nm) 的纳米微球, 用透析法制得载疏水性紫杉醇 (PTX) HydroHA 纳米颗粒 (HydroHA-PTX), 药物包封率为 20.7wt%。PTX 从微球中释放模式明显与药物包封率有关, 且随颗粒中 PTX 含量增加药物释放速度减慢。细胞毒性试验表明, HydroHA-PTX 对鳞状上皮细胞 (squamous carcinoma, SCC-7) 有很强的细胞毒性, 因此 HydroHA 在癌症治疗中可用作 PTX 的载体。

## 3 展望

通过改性, 可使 HA 具有适当的机械强度、特殊的流变学特性、良好的稳定性、靶向性等, 扩大 HA 的应用范围, 提高治疗效果, 尤其是酯化改性后的 HA 在体内无毒, 具有良好的生物相容性, 但 HA 衍生物也存在诸多问题。因此, 改性后 HA 材料的有效性、安全性、生物相容性、体内降解、交联剂毒性等性质还需进一步探讨, 以便更广泛地在临床应用。目前, 将 HA 酯化物进行交联是一个新的研究方向, 使 HA 材料兼有 HA 交联产物和酯化产物的优点。随着分子生物技术、免疫技术、纳米技术与药剂学的发展, HA 产品种类会更加丰富, 其性能会更加完善, HA 在临床上将具有更广阔的应用前景。

## 参考文献:

- [1] Lanrent T C. The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and its Derivatives. London: Portland Press Ltd, 1998. 33~37.
- [2] 胡幅颖, 顾汉卿. 透析与人工器官, 2003 14(3): 30~46.
- [3] Lanrent T C, Hellsing K, Gelotte B. Acta Chem Scand, 1964, 18, 274~275.
- [4] Segura T, Anderson B C, Chung P H, Webber R E, Shull K R, Shea L D. Biomaterials, 2005, 26(4): 359~371
- [5] Pitarresi G, Palumbo F S, Tripodo G, Cavallaro G, Giammona G. Eur Polym J, 2007, 43(9): 3953~3962
- [6] Liu L, Liu D R, Wang M, Du G C, Chen J. Eur Polym J, 2007, 43(6): 2672~2681
- [7] 米鹏程, 王伯初, 冯薇, 杜慧娟, 五兵. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(14): 2675~2678

- [ 8 ] Chang Y, Tasi C C, Liang H C, Sung H W. *Biomaterials*, 2002, 23( 12 ): 2447 ~ 2457.
- [ 9 ] Ko C S, Huang J P, Huang C W, Chu I M. *J Biosci and Bioeng*, 2009, 107( 2 ): 177 ~ 182
- [ 10 ] Lee F, Chung J E, Kurisawa M. *J Controlled Release*, 2009, 134( 3 ): 186 ~ 193
- [ 11 ] Zawko S A, Suri S, Truong Q, Schmidt C E. *Acta Biomater*, 2009, 5( 1 ): 14 ~ 22
- [ 12 ] 陈森军, 张丽叶. *北京化工大学学报: 自然科学版*, 2009, 36( 3 ): 46 ~ 49
- [ 13 ] Rosato A, Banzato A, Luca G D, Renier D, Bettella F, Paganò C, Esposito G, Zanovello P, Bassi P F. *Urol Oncol- Semin Ori*, 2006, 24( 3 ): 207 ~ 2215.
- [ 14 ] Eenschooten C, Guillaumie F, Kontogeorgis G M, Stenby E H, Abdellaoui K S. *Carbohydr Polym*, 2010, 79( 3 ): 597 ~ 605
- [ 15 ] Davidenko N, Campbell J J, Thian E S, Watson C J, Cameron R E. *Acta Biomater*, 2010, 6( 10 ): 3957 ~ 3963
- [ 16 ] Wang T W, Spector M. *Acta Biomaterialia*, 2009, 5( 7 ): 2371 ~ 2384
- [ 17 ] Park J K, Yeom J, Oh E J, Reddy M, Kim J Y, Cho D W, Lim H P, Kim N S, Park S W, Shin H I, Yang D J, Park K B, Hahn S K. *Acta Biomater*, 2009, 5( 1 ): 3394 ~ 3403
- [ 18 ] Tan H P, Chu C R, Payne K A, Marra K G. *Biomaterials*, 2009, 30( 1 ): 2499 ~ 2506
- [ 19 ] Chen J H, Chen J T, Xu Z, Gu Q S. *J Medical Colleges PLA*, 2008, 23( 1 ): 15 ~ 19.
- [ 20 ] Krum K, Ram K R, Florian F, Hebert H, Martin W, Martin H, Andreas B S. *Int J Pharm*, 2007, 343 ( 1 ): 48 ~ 58
- [ 21 ] Maltese A, Borzacchiello A, Mayol L, Bucolo C, Maugei F, Nicolais L, Ambrosio L. *Biomaterials*, 2006, 27( 29 ): 5134 ~ 5142
- [ 22 ] Langer K, Multschler E, Lambrecht G, Mayer D, Troschau G, Stieneker F, Kreuter J. *Int J Pharm*, 1997, 158( 2 ): 219 ~ 231
- [ 23 ] Homma A, Sato H, Okamachi A, Emura T, Ishizawa T, Kato T, Matsuura T, Sato S, Tamura T, Higuchi Y, Watanabe T, Kitamura H, Asanuma K, Yamazaki T, Ikemi M, Kitagawa H, Morikawa T, Ikeya H, Maeda K, Takahashi K, Nohmi K, Izutani N, Kanda M, Suzuki R. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17( 13 ): 4647 ~ 4656
- [ 24 ] Barbucci R, Lamponi S, Borzacchiello A, Ambrosio L, Fini M, Torricelli P, Giordano R. *Biomaterials*, 2002, 23( 23 ): 4503 ~ 4513
- [ 25 ] Kang J Y, Chung C W, Sung J H, Park B S, Choi J Y, Lee S J, Choi B C, Shim C K, Chung S J, Kim D D. *Int J Pharm*, 2009, 369( 1 ): 114 ~ 120
- [ 26 ] Gabriele M, Giuseppe B, Andrea R M, Caterina M, Angelo G, Matteo A C, Maria P L, Livio P. *Otolaryng Head Neck*, 2010, 142( 4 ): 547 ~ 553
- [ 27 ] Finck C L, Haregnies B, Remacle A, Lefebvre P. *J Voice*, 2010, 24( 5 ): 626 ~ 635
- [ 28 ] Guida M, Acunzo G, Spiezi S A, Piccoli R, Pellicano M, Cerrota G, Cirillo D, Nappi C. *Evid Based Obs Gyn*, 2005, 7( 1 ): 27 ~ 28
- [ 29 ] Ito T, Yeo Y, Highley C B, Bellas E, Benitez C A, Kohane D S. *Biomaterials*, 2007, 28( 6 ): 975 ~ 983
- [ 30 ] Tian W M, Zhang C L, Hou S P, Yu X, Cui F Z, Xu Q Y, Sheng S L, Cui H, Li H D. *J Controlled Release*, 2005, 102( 1 ): 13 ~ 22
- [ 31 ] Saravankumar G, Choi K Y, Yoon H Y, Kim K, Park J H, Kwon I C, Park K. *Int J Pharm*, 2010, 394( 1 ): 154 ~ 161

## Modification and Clinical Application of Hyaluronic Acid

CAO Ya-hong, HAO Hong<sup>\*</sup>, WEI Xiong-xiong, LIANG Jian-guo, HUANG Cheng<sup>2</sup>

(1 *School of chemical engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China;*

2 *College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)*

**Abstract:** Hyaluronic acid is widely used for medical field, tissue engineering and clinical medicine due to its excellent moisture retention, viscoelasticity, lubricity, biocompatibility and biodegradability. The unstability and sensitivity of natural HA to strong acid, base, heat and hyaluronidase limit its clinical application, so the research on modified HA has been paid more attention. This review concentrates on the recent research achievement on the preparation of HA derivatives by cross-linking, esterification, composition and copolymerization, as well as their clinical application especially in ophthalmic surgery, phonomurgery, osteoarthritis treatment and drug delivery system.

**Key words:** Hyaluronic acid (HA); Modification; Biocompatibility; Biodegradability; Clinical application