

基于壳聚糖的纳米药物传递体系

周俊蕾*, 丁金金, 张海雯, 王利群, 涂克华

(浙江大学高分子科学与工程学系, 教育部高分子合成与功能构造重点实验室, 杭州 310027)

摘要:壳聚糖作为天然高分子材料, 不仅安全无毒、而且具有良好的生物相容性、可生物降解性等优点, 在药物传递领域作为纳米载体倍受关注。壳聚糖基纳米载体材料制备条件简单温和, 近年来, 其相关研究也颇为新颖。本文以载体形成的驱动力作为切入点, 从共价交联、离子相互作用、聚电解质络合物和疏水改性四个方面, 总结不同种类壳聚糖基纳米载体的构筑方法, 同时介绍该载体对药物传递中载药量、载药率、释放行为以及细胞毒性等方面的影响, 在此基础上展望其未来的应用前景。

关键词:壳聚糖; 纳米载体; 药物传递体系

引言

随着科学研究的深入发展, 药物传递体系迅速发展, 纳米药物载体也愈来愈受到人们的关注。药物载体不仅能够有效地控制药物或者生物活性大分子的释放速度, 还可以降低药物毒副作用^[1]。近年来, 涌现出众多新型天然或者合成的高分子载体材料, 其中壳聚糖(如图1所示)作为天然高分子多糖, 不仅来源广泛、安全无毒, 而且具有良好的生物相容性和可生物降解性^[2], 进入人体后既可通过多种酶来降解(溶菌酶、纤维素酶、几丁质酶等), 也可由不稳定化学键(酯键、酰胺键等)在酸性条件下降解^[3,4], 因此在药物传递中应用广泛。

更重要的是, 壳聚糖主链同时拥有氨基和羟基两种改性基团, 可以设计实现载体功能的多样化。此外, 主链氨基赋予材料阳离子的特性, 具有良好的生物粘附性。近年来, 有关壳聚糖药物传递载体材料的综述较多, 大多从载体制剂形式^[5](片状、胶囊、微球等)和改性主体上^[6](烷基化、酰基化、羧基化等)以及应用领域^[7]来分析。本文主要从壳聚糖基载体形成的驱动力来展开分析, 综述其在药物传递领域的应用, 重点介绍载体的形成以及对载药率、载药量、释放行为的影响。

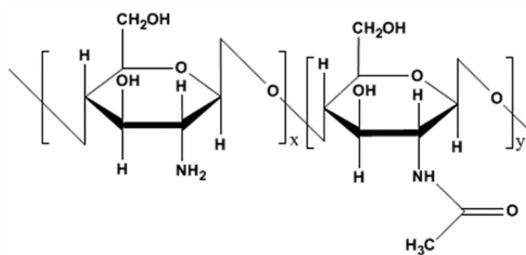


图1 壳聚糖结构示意图

Figure 1 Chemical structure of chitosan

采用壳聚糖基纳米药物载体, 可以避免多种有毒化学试剂的使用, 因此安全无毒, 在药物传递、蛋白质传递、基因可控传递等方面颇受关注。从壳聚糖基纳米载体形成的驱动力或原理上来看, 主要分为共价交联、离子相互作用、疏水相互作用等, 而目前研究较多的是离子相互作用和疏水相互作用, 主要归纳

收稿: 2011-09-27; 修回: 2011-10-29;

基金项目: 国家自然科学基金(20774081);

作者简介: 周俊蕾(1988—), 硕士研究生, 研究方向为临床及生物医用高分子;

* 通讯联系人, Tel: 0571-87953874, E-mail: ahuzhoujunlei@126.com.

如表 1 所示。

表 1 基于壳聚糖的纳米药物传递体系

Table 1 Nanocarrier based chitosan in drug delivery

类型	驱动力	原理	种类	应用
壳聚糖 基纳米 载体	共价交联 作用	氨基或者羟基与交联剂形成分子内酰胺键 或者酯键	戊二醛 丁二酸 聚乙二醇二酸 京尼平 等等	纳米粒子 凝胶
	离子交联 作用	氨基质子化带正电,同带负电的阴离子发生 离子相互作用	TPP CaCl ₂ 葡聚糖硫酸酯 海藻酸钠 肝素钠 聚丙烯酸 丙烯酸模板聚合等	胶囊 载药胶束
	疏水改性 自组装	化学改性壳聚糖主体,通过亲水疏水相互作 用得到纳米载体	去氧胆酸 5 β 胆烷酸 聚己内酯 聚乙二 醇酯等等	基因载体

1 共价交联

共价交联是利用壳聚糖主体上的氨基或者羟基与交联剂的官能团之间形成酰胺键、酯键后最后得到分子内交联的化学改性方法。应用比较广泛的交联剂主要分为双官能团分子和单官能团分子,其中双官能团分子包括丁二酸、马来酸、柠檬酸、聚乙二醇二酸、戊二醛等^[8~10],而单官能团分子主要有环氧氯丙烷、京尼平等^[11,12]。

Bodnar 等^[8]以多种小分子二酸作为交联剂,在水溶性 N,N' -二羰基咪唑(CDI)催化作用下,通过羧基同氨基缩合反应得到分子内共价交联的壳聚糖纳米粒子。调节交联剂—COOH 和壳聚糖链—NH₂ 的投料比以及体系 pH 值,能够得到聚阳离子、聚阴离子、聚两性电解质等不同电荷性质的纳米粒子。低浓度的交联剂能够得到透明的或者白色乳光的溶液,交联后纳米粒子能具有更好的溶解性能,随着交联剂投料比的增加,溶液乳光更强。不管体系 pH 如何变化,交联纳米粒子都具有稳定的结构,粒子尺寸都维持在 270~370nm 内。课题组后续用 $M_n=600$ 的 PEG 二酸作为交联剂亦得到性能基本类似的纳米粒子^[9]。姚芳莲等^[13]研究并建立了壳聚糖-京尼平和壳聚糖-明胶-京尼平两种复合体系的交联反应机理模型,这种交联凝胶体系物化性能受交联剂用量的影响,京尼平用量增加会导致体系交联密度增大,因此交联体系抗张强度增加,平衡溶胀度降低、凝胶降解速度变慢。

2 离子交联

壳聚糖溶解于酸性水溶液后,主链氨基质子化带正电,可同带负电的阴离子通过离子相互作用交联形成纳米粒子。相对于共价交联,离子交联具有更多的优点,如制备条件温和、程序简单等。这种离子交联主要包括小分子离子交联、聚电解质络合物以及以丙烯酸为主的模板聚合等。

2.1 小分子离子

三聚磷酸盐(TPP)是一种安全无毒的小分子多价阴离子,早在 1997 年就被用作壳聚糖交联剂,交联纳米粒子可以作为多药物的载体应用^[14]。Amidi 等^[15]将 TPP 溶液(pH=8)逐滴滴加到含有 1% w/v 吐温 80(Tween 80)的季铵化壳聚糖溶液中,温和搅拌发生离子交联作用,Tween 80 作为在悬浮剂以防粒子聚集。交联后的季铵化壳聚糖(TMC)纳米粒子表面带正电,卵清蛋白负载后,包载量可达 50%(w/w),包载率可高达 90%。负载在 TMC 粒子表面的蛋白质发生暴释行为,而 70% 则稳定与 TMC 粒子内部,可持续释放 3h,有望应用于蛋白质鼻粘膜传递。杨文静等^[16]运用离子凝胶法得到 430nm 左右的 CS/TPP 粒子交联纳米胶囊,载药研究发现随着 CS 浓度增加,牛清血蛋白(BSA)的包封率也有所上升,但 CS 浓度超过一定值后,阴阳离子摩尔比失衡,阳离子过剩产生空间位阻,反而导致包封率有所下降。BSA 在微胶囊最初发生暴释行为,这种快速释放主要由微囊表面粘附的 BSA 导致,随着时间延长,BSA 可持续释放 7d 以上,表现出一定的缓释作用。

此外,氯化钙(CaCl₂)作为阳离子小分子,亦可以同一些带负电的改性壳聚糖主体发生离子相互作用交联形成纳米粒子。Shi 等^[17]在温和搅拌下将 CaCl₂ 溶液滴加到羧甲基壳聚糖(CM-chitosan)溶液中,

交联得到 200~300nm, 分布非常窄的 CM-chitosan 纳米粒子。羧甲基取代度和壳聚糖分子量对 DOX 包封率以及释放行为都有很大的影响: $M_w = 3.5\text{kDa}$ 时, 包封率只有 10%, 但 M_w 增大后, 由于残留羧甲基含量增加以及长链对 DOX 的吸收包埋作用, 导致 DOX 包封率增大, DOX 扩散变慢, 暴释行为相对减缓; 羧甲基取代度越大, 亦会提高 DOX 的载药量, 减缓 DOX 的释放速度。

2.2 聚电解质络合物 (Polyelectrolyte complexes)

聚电解质复合物 (PEC) 是由两种或者多种带相反电荷的大分子通过静电相互作用 (库仑作用) 形成的大分子复合物。除静电相互作用之外, 一些二次作用力如氢键、偶极距、范德华力、疏水相互作用等也可以形成 PEC。

壳聚糖氨基质子化后与一些相反电荷的阴离子通过静电相互作用形成聚电解质络合物。一般静电复合组分聚集成核, 而过量的单组分则作为外壳以维持胶体结构的稳定, 以防进一步絮凝。PEC 的形成以及物化性质不仅受聚合物单组分本身的特性参数 (相对分子量、电荷分布密度、电解质的强弱等) 调控, 同时也受到外界环境参数 (pH、T、相互作用时间、溶液浓度、聚合物比例、溶液离子强度等等) 的影响^[18,19]。多种天然聚阴离子 (葡聚糖硫酸酯、海藻酸钠、肝素) 以及合成聚阴离子 (PMAA、PAA、聚 γ 谷氨酸) 都可以同壳聚糖在比较简单温和的条件下制备得到聚电解质络合物^[20~24]。

2.2.1 天然聚阳离子 Schatz 等^[25,26]以壳聚糖 (CS) 为聚阳离子, 葡聚糖硫酸酯 (DS) 为聚阴离子, 通过调控投料比, 仔细研究了阳离子型 PEC 和阴离子型 PEC 的形成过程以及各种参数对 PEC 性能的影响, 并且对这种核壳结构的 PEC 的形成机理也做了详细的研究。Sæther 等^[27]也对海藻酸钠 (ALG)/壳聚糖体系的 PEC 形成机理做了类似的研究。他们发现, 电荷比 $K(+/-)$ 在接近 1 时, PEC 纳米粒子尺寸最大, CS 过量得到的阳离子 PEC 以及 ALG 过量得到的阴离子型 PEC 粒子尺寸较小, 而且 CS 和 ALG 分子量越小所得大纳米粒子尺寸越小。

最近, 壳聚糖-海藻酸钠 (CS-ALG) 纳米粒子作为蛋白质药物缓释载体也越来越受到重视。Sarmento 等^[28]首先将海藻酸钠 (海藻酸钠/胰岛素) 的溶液与 CaCl_2 溶液瞬时凝胶形成离子预凝胶, 然后再同 CS 溶液静电复合, 这种纳米粒子可以被胃肠道吸收, 作为胰岛素胃肠道释放的载体。胰岛素在模拟胃液 ($\text{pH}=1.2$) 中释放 2h 发现, 15min 内会快速释放, 由于胰岛素在纳米粒子内部释放的物理屏障大, 因此只能释放纳米粒子表面复合的胰岛素, 故而达到一个平台。继而转入模拟肠液 ($\text{pH}=6.8$) 后, 胰岛素仍持续释放, 4h 后释放量高达 70%。北京大学李沙等^[29]用乳化凝胶法得到海藻酸钠/壳聚糖聚电解质复合物, 并考察了这种微囊的形成机理以及 BSA 的药物释放行为, 发现药载比增大, 载药量随着增大, 药载比为 10g/L 时, 载药量可达到 35.1%, 壳聚糖浓度上升也同样可以增加 BSA 的载药量。BSA 在 0.1mol/L 的 HCl 溶液和 PBS7.4 缓冲溶液中均为先暴释在缓慢释放的释药行为。

另外, Liu 等^[21]将肝素 (heparin) 的水溶液直接滴加到壳聚糖的醋酸水溶液中, 温和搅拌, 交联得到壳聚糖/肝素米纳粒子。壳聚糖溶液的 pH、壳聚糖和肝素的浓度、牛清血蛋白 (BSA) 的浓度等对于纳米粒子的性质有很大的影响。CS 溶液 pH 降低、CS 和 heparin 浓度增加都会使得纳米粒子的尺寸增大, 如 CS 浓度从 1mg/mL 增加到 10mg/mL 时, 纳米粒子的粒径从 204nm 增加到 779nm, 而 zeta 电位也从 29.39mV 增大到 32.05mV。

2.2.2 合成聚阴离子 Sajeesh 等^[30]采用一种新颖的无有机溶剂的内部离子复合法 (inter-ionic complexation), 以过硫酸钾为引发剂, 引发甲基丙烯酸自由基聚合得到具有 pH 响应的聚甲基丙烯酸/壳聚糖/PEG 纳米粒子 (PCP)。两种蛋白质药物胰岛素和 BSA 的释放行为显示, $\text{pH}=1.2$, BSA 在最初 2h 累积释放不到 15%, 而 PBS7.4 时在释放的前 5 个 h 就可以释放 90%; 同样的胰岛素在 $\text{pH}=1.2$ 时两天累积释放也只有 15%, 但是在 PBS7.4 时 3h 就基本可以释放完全。因此这种纳米载体有可能避免使用肠胞衣, 并可以防止多肽在胃酸的降解, 有望成为口服多肽的传递载体。Chen 等^[31]将 PAA 直接加入到 CS 的醋酸溶液中离子复合得到 CS-PAA 复合物, 通过调控 CS 和 PAA 的相对分子量、孵化温度、孵化时间、戊二醛 (GA) 交联度、氨基与羧基的摩尔比 (n^+/n^-) 等, 可以得到不同尺寸和形态的纳米粒子。如 CS 和 PAA 相对分子量增加均会导致纳米粒子尺寸变大, zeta 电位和粒径在 $n^+/n^-=1$ 附近发生剧变

等。Lin 等^[32]运用离子凝胶法将聚 γ -谷氨酸(γ -PGA)逐滴加入到 CA 溶液中得到 CS- γ -PGA 纳米粒子,这种纳米粒子能够打开 Caco-2 细胞单层的紧密连接,提高肠道运输能力,有利于蛋白质和多肽药物的肠道传递。

2.3 模板聚合

模板聚合机理同 PEC 类似,只是制备方法不同。蒋锡群课题组对丙烯酸小分子的模板聚合研究的颇为深入,这种方法相比传统 PEC 制备方法更易控制纳米粒子的大小、结构以及表面形貌等。Hu 等^[33]在壳聚糖溶液中进行丙烯酸单体的模板聚合得到粒径在 50~400nm 的复合纳米粒子 CS-PAA,粒子大小随着 pH 条件变化而有所不同。此外,Hu 等^[34,35]又进一步发展了无需添加表面活性剂和核模板来制备纳米囊泡的新方法,首先将壳聚糖 CS 与丙烯酸在水溶液中通过静电相互作用形成胶束,然后以过硫酸钾($K_2S_2O_8$)作为引发剂,将胶束内部的丙烯酸单体聚合,PAA 带负电的羧基和 CS 分子带正电的氨基之间相互作用会形成疏水的聚电解质络合物,这种球形的松散核壳胶束会逐渐转为紧密的球形纳米囊泡,最后用戊二醛交联壳聚糖,使得纳米结构更为紧凑,粒径进一步减小。这种具有 pH 响应性的纳米球粒径受温度、盐浓度、pH 控制,其表面带有功能性基团,可进一步进行化学改性,有可能用作药物控释胶囊和基因载体。

3 疏水改性自组装纳米载体

疏水分子链通过化学键偶联到壳聚糖主体上,可在水溶液中通过疏水相互作用形成核壳结构的胶束。疏水改性的核可以作为药物、基因、蛋白质等的储存器,亲水外壳则能维持胶束稳定性,其特有的“扩大的渗透贮存效应”(EPR 效应)能够有效减少网状内皮系统的清除^[36],壳聚糖基衍生物的改性自组装原理如图 2 所示。

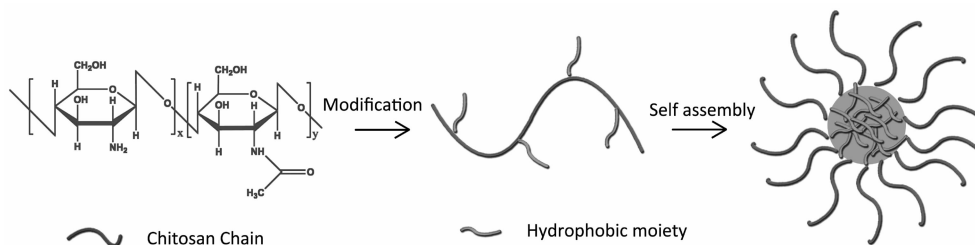


图 2 壳聚糖基纳米粒子自组装行为

Figure 2 Self-assembled chitosan derivative nanoparticles for drug delivery

一般来说,疏水改性分子的取代度对于胶束载体的 CMC、粒径、 ζ 电位、载药量、载药率、释药行为等都有一定的影响。Zhou 等^[37]将去氧胆酸(DCA)偶联到乙二醇壳聚糖主体后发现,随着 DCA 取代度增加,纳米粒子的尺寸以及 zeta 电位也相应增加,同时 DCA 与 DOX 之间相互作用也会使得 DOX 载药量增加,药物释放更为延缓。Park 等^[38]以 5 β -胆烷酸改性乙二醇壳聚糖,对该材料纳米结构的形成、物化性能、载体稳定性等作了详细而深入的研究。由于 5 β -胆烷酸和乙二醇壳聚糖之间分子内和分子间协同作用,该载体在水溶液中可以自组装形成尺寸大小不同的纳米粒子。多烯紫杉醇、紫杉醇、顺氯氨铂、喜树碱等多种抗癌药物的释药和细胞实验发现:纳米粒子尺寸随着药载比增加而变大,抗癌药物均可持续释放较长时间,荧光染色后的载药粒子明显富集于肿瘤组织周围,能够有效抑制肿瘤体积的增长,具有较高的抗肿瘤效应,同时细胞毒性低。因此这种载体不仅能够降低药物在体内循环的副作用,降低了药物对正常组织的毒性和伤害,而且具有很好的肿瘤靶向性,有望在肿瘤治疗中成为安全有效的制剂使用^[39~42]。

从壳聚糖基载体结构来看,氨基质子化可赋予载体阳离子的性质,所以疏水改性载体本身若保留氨基会有利于细胞的黏附,然而氨基活性高于羟基,如何保留氨基且只对羟基活性改性成为人们的关注焦点。最近,保护氨基的方法也有很多,如甲烷磺酸法^[43,44]、三甲基硅烷法^[45,46]、邻苯二甲酸酐法^[47]等,然

而 these 方法都存在很多缺点。本课题组创立一种更为新颖简便的方法来保护壳聚糖氨基实现位点可控改性。首先,利用十二烷基硫酸钠(SDS)和壳聚糖的氨基之间的静电相互作用形成壳聚糖复合物(SCC),再对壳聚糖的羟基有选择地进行疏水改性,然后再在强碱 tris 盐(三羟甲基氨基甲烷)的水溶液下脱去 SDS 保护以实现氨基的脱保护,具体过程如图 3 所示。

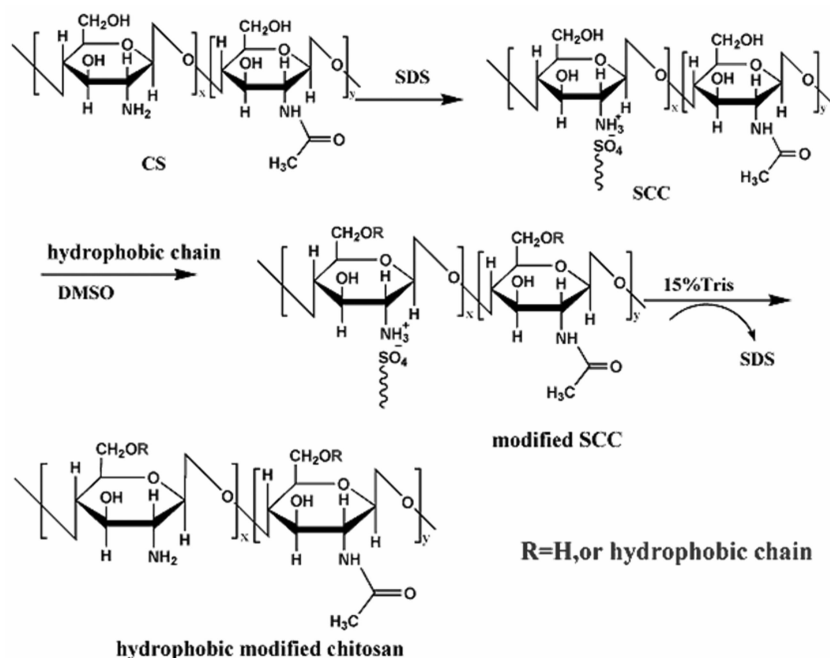


图 3 壳聚糖主链氨基“保护与脱保护”过程^[48,49]

Figure 3 The protection/deprotection processes of amino in chitosan chain

这种方法简便温和、“保护-脱保护”的过程对壳聚糖的主链不会造成任何的断链问题,分布较窄。Cai 等^[50~52]在复合物法基础上得到疏水改性的带正电的季铵化壳聚糖/聚己内酯(TMC-PCL)材料,研究发现 PCL 的接枝度和季铵化程度增加都会导致胶束尺寸变大,DOX 体外释放也具有显著的 pH 响应性。这种带正电的 TMC-PCL 同带负电的两性壳聚糖/PEG 接枝共聚物(CEC-PEG)静电复合后,形成具有肿瘤特定弱酸性环境响应性的多层次复合胶束,他们对这种复合胶束的稳定性、复合与解复合过程、抗癌药物 DOX 释放响应性做了详细研究。结果显示复合胶束对生理盐水以及 BSA 溶液均具有良好的稳定性,同时能够在较窄的 pH 范围内解离为原始的 TMC-PCL 胶束,解离 pH 值受 CEC-PEG 中氨基和羧基含量的调控;复合胶束对 DOX 释放行为亦具有很好的 pH 响应性,载药胶束相对于游离 DOX 对细胞的存活率更高,且相对 TMC-PCL 胶束而言,其细胞存活率也得到进一步提高。

4 展望

天然高分子壳聚糖具有生物相容性好、可生物降解、生物粘附性好等众多优异的物化性质,在纳米药物传递体系中尤受关注。壳聚糖基纳米药物载体可通过共价交联、离子相互作用、疏水改性作用等方法得到,改性后载体在药物的载药量和载药率,药物释放行为以及细胞毒性等等方面都有一定的改善。因此,壳聚糖及其改性衍生物在纳米药物传递体系中有望作为安全无毒的药物载体应用于临床治疗中。

参考文献:

- [1] Jung T, Kamm W, Breitenbach A, Kaiserling E, Xiao J X, Kissel T. Eur J Pharmac Biopharmac, 2000, 50: 147~160.
- [2] Guo Z, Chen R, Xing R, Liu S, Yu H, Wang P, Li C, Li P. Carbohydr Res, 2006, 341~351.
- [3] Jayakumar R, Nwe N, Tokura S, Tamura H. Int J Biol Macromol, 2007, 40: 175~181.
- [4] Khor E, Lim L Y. Biomaterials, 2003, 24: 2339~2349.

- [5] 罗华丽,鲁在君. 高分子通报,2006,6(7):25~30.
- [6] Inmaculada Aranaz, R H, A H. Current Org Chem, 2010, 14: 308~330.
- [7] Jayakumar R, Menon D, Manzoor K, Nair S V, Tamura H. Carbohydr Polym, 2010, 82: 227~232.
- [8] Bodnar M, Hartmann J F, Borbely J. Biomacromolecules, 2005, 6: 2521~2527.
- [9] Bodnar M, Hartmann J F, Borbely J. Biomacromolecules, 2006, 7: 3030~3036.
- [10] Schiffman J D, Schauer C L. Biomacromolecules, 2006, 8: 594~601.
- [11] Jin J, Song M, Hourston D J. Biomacromolecules, 2003, 5: 162~168.
- [12] Michael G, Robert L, Xinqiao J. J Biomater Sci Polym Ed, 2007, 18(3): 241~268.
- [13] 姚芳莲, 李学强, 于潇, 周玉涛, 张宏. 天津大学学报, 2007, 40(12): 1485~1489.
- [14] Janes K A, Fresneau M P, Marazuela A, Fabra A, Alonso M J. J Controlled Release, 2001, 73: 255~267.
- [15] Amidi M, Romeijn S G, Borchard G, Junginger H E, Hennink W E, Jiskoot W. J Controlled Release, 2006, 111: 107~116.
- [16] 杨文静, 王婷, 何农跃. 高等学校化学学报, 2009, 30(3): 625~628.
- [17] Shi X, Du Y, Yang J, Zhang B, Sun L. J Appl Polym Sci, 2006, 100: 4689~4696.
- [18] De Vasconcelos C L, Bezerril P M, dos Santos D E S, Dantas T N C, Pereira M R, Fonseca J L C. Biomacromolecules, 2006, 7: 1245~1252.
- [19] Drogoz A, David L, Rochas C, Domard A, Delair T. Langmuir, 2007, 23: 10950~10958.
- [20] Chen Y, Mohanraj V, Parkin J. Int J Peptide Res Therapeutics, 2003, 10: 621~629.
- [21] Liu Z, Jiao Y, Liu F, Zhang Z. J Biomed Mater Res Part A, 2007, 83: 806~812.
- [22] Mao J S, Cui Y L, Wang X H, Sun Y, Yin Y J, Zhao H M, De Yao K. Biomaterials, 2004, 25: 3973~3981.
- [23] Sarmiento B, Martins S, Ribeiro A, Veiga F, Neufeld R, Ferreira D. Int J Peptide Res Therapeutics, 2006, 12: 131~138.
- [24] Tiyaboonchai W, Limpeanchob N. Int J Pharmac, 2007, 329: 142~149.
- [25] Schatz C, Domard A, Viton C, Pichot C, Delair T. Biomacromolecules, 2004, 5: 1882~1892.
- [26] Schatz C, Lucas J M, Viton C, Domard A, Pichot C, Delair T. Langmuir, 2004, 20: 7766~7778.
- [27] Sæther H V, Holme H K, Maurstad G, Smidsrød O, Stokke B T. Carbohydr Polym, 2008, 74: 813~821.
- [28] Sarmiento B, Ribeiro A, Veiga F, Sampaio P, Neufeld R, Ferreira D. Pharmac Res, 2007, 24: 2198~2206.
- [29] 李沙, 侯新补. 药学报, 2003, 38(5): 380~383.
- [30] Sajeesh S, Sharma C P. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater, 2006, 76: 298~305.
- [31] Chen Q, Hu Y, Chen Y, Jiang X, Yang Y. Macromol Biosci, 2005, 5: 993~1000.
- [32] Lin Y H, Chung C K, Chen C T, Liang H F, Chen S C, Sung H W. Biomacromolecules, 2005, 6: 1104~1112.
- [33] Hu Y, Jiang X, Ding Y, Ge H, Yuan Y, Yang C. Biomaterials, 2002, 23: 3193~3201.
- [34] Hu Y, Chen Y, Chen Q, Zhang L, Jiang X, Yang C. Polymer, 2005, 46: 12703~12710.
- [35] Hu Y, Jiang X, Ding Y, Chen Q, Yang C Z. Adv Mater, 2004, 16: 933~937.
- [36] Illum L. J Pharmac Sci, 2007, 96: 473~483.
- [37] Zhou H F, Yu W T, Guo X, Liu X D, Li N, Zhang Y, Ma X J. Biomacromolecules, 2010, 11: 3480~3486.
- [38] Park K, Kim J H, Nam Y S, Lee S, Nam H Y, Kim K, Park J H, Kim I S, Choi K, Kim S Y, Kwon I C. J Controlled Release, 2007, 122: 305~314.
- [39] Hwang H Y, Kim I S, Kwon I C, Kim Y H. J Controlled Release, 2008, 128: 23~31.
- [40] Kim J H, Kim Y S, Kim S, Park J H, Kim K, Choi K, Chung H, Jeong S Y, Park R W, Kim I S, Kwon I C. J Controlled Release, 2006, 111: 228~234.
- [41] Kim J H, Kim Y S, Park K, Lee S, Nam H Y, Min K H, Jo H G, Park J H, Choi K, Jeong S Y, Park R W, Kim I S, Kim K, Kwon I C. J Controlled Release, 2008, 127: 41~49.
- [42] Min K H, Park K, Kim Y S, Bae S M, Lee S, Jo H G, Park R W, Kim I S, Jeong S Y, Kim K, Kwon I C. J Controlled Release, 2008, 127: 208~218.
- [43] Sashiwa H, Kawasaki N, Nakayama A, Muraki E, Yamamoto N, Zhu H, Nagano H, Omura Y, Saimoto H, Shigemasa Y, Aiba S i. Biomacromolecules, 2002, 3: 1120~1125.
- [44] Skotak M, Leonov A P, Larsen G, Noriega S, Subramanian A. Biomacromolecules, 2008, 9: 1902~1908.
- [45] Ilhan F, Galow T H, Gray M, Clavier G, Rotello V M. J Am Chem Soc, 2000, 122: 5895~5896.
- [46] Wang C, Li G, Tao S, Guo R, Yan Z. Carbohydr Polym, 2006, 64: 466~472.
- [47] Liu L, Li F, Fang Y e, Guo S. Macromol Biosci, 2006, 6: 855~861.
- [48] Chen C, Cai G Q, Zhang H W, Jiang H L, Wang L Q. J Biomed Mater Res Part A, 2011, 96: 116~124.
- [49] Cao M Y, Jin H X, Ye W J, Liu P, Wang L Q, Jiang H L. J Appl Polym Sci, 2011: 1~8.
- [50] Cai G, Zhang H, Liu P, Wang L Q, Jiang H L. Acta Biomater, 2011, 7: 3729~3737.

- [51] Cai G Q, Jiang H L, Chen Z J, Tu K H, Wang L Q, Zhu K J. Eur Polym J, 2009, 45: 1674~1680.
- [52] Cai G Q, Jiang H L, Tu K H, Wang L Q, Zhu K J. Macromol Biosci, 2009, 9: 256~261.

Chitosan-based Nanocarriers for Drug Delivery

ZHOU Jun-lei, DING Jin-jin, ZHANG Hai-wen, WANG Li-qun, TU Ke-hua

(Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Key Laboratory of Macromolecule Synthesis and Functionalization, Ministry of Education, Hangzhou 310027, China)

Abstract: As a nature polymer, chitosan has been attracted more and more attention in drug delivery systems because of its outstanding properties, such as non-toxic, biodegradable and biocompatible. Chitosan based nanocarriers can be prepared easily, and recently, the researches of these nanocarriers are very novel too. On the basis of the propulsion to formulate nanocarriers, the review is to summarize the latest preparation of modified chitosan derivatives from four aspects: covalent crosslinking, ionic crosslinking, polyelectrolyte complex, and the self-assembly of hydrophobically modified chitosan. And the review is to introduce the effect on drug delivery of drug loading content, drug loading efficiency, release behavior and cytotoxicity, furthermore, outlook the future application.

Key words: Chitosan; Nanocarrier; Drug delivery