

天然高分子多糖基载药水凝胶研究进展¹

尹高威¹, 范治平¹, 程萍², 丁壮¹, 王正平¹, 韩军¹

(1 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059)

摘要 生物材料是推动生物学日新月异发展的基石, 医用载药水凝胶作为重要成员, 近年来呈现蓬勃发展的态势。通过文献检索, 介绍了以透明质酸、壳聚糖、海藻酸盐、结冷胶、果胶、瓜尔胶、Salecan、葡聚糖、纤维素、黄原胶为基底材料的 10 种天然高分子多糖基水凝胶, 并结合课题组在该领域的系列研究进展, 综述了天然高分子多糖基水凝胶作为不同载药体系的应用情况。最后, 针对实际问题提出了该领域可能的发展方向。

关键词 生物材料; 水凝胶; 天然高分子; 多糖; 药物运载; 药物控制释放

中图分类号 O636.1

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of Natural Polysaccharide Based Drug Delivery Hydrogels

YIN Gaowei¹, FAN Zhiping¹, CHENG Ping², DING Zhuang¹,
WANG Zhengping¹, HAN Jun¹

(1. Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;
2. Liaocheng High-Tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China)

Abstract Biomaterial is an important foundation for the rapid development of biomedicine. Biohydrogel, as an important member, has shown a blooming trend in recent years. Through literature retrieval, ten kinds of natural polysaccharide hydrogels based on hyaluronic acid, chitosan, alginate, gellan gum, pectin, guar gum, Salecan, dextran, cellulose, and xanthan gum are introduced. Furthermore, combined with the series of group's research progress in this field, the application of natural polysaccharide hydrogels as different drug delivery systems were reviewed. Finally, the possible development direction of this field is proposed in response to the actual problems.

Key words biomaterials; hydrogels; natural polymers; polysaccharides; drug delivery; drug controlled release

收稿日期: 2020-08-09

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09201003-013); 山东省自然科学基金项目(ZR2016EL04); 山东省抗体制药协同创新中心开放课题(CIC-AD1833); 聊城大学博士基金项目(318051609); 山东省泰山学者研究基金项目(319190201)资助

通讯作者: 范治平, 男, 汉族, 博士, 讲师, 研究方向: 医/药用天然高分子材料, E-mail: fanzhiping@lcu.edu.cn; 韩军, 男, 汉, 博士, 教授, 研究方向: 高端药物制剂, E-mail: junhanmail@163.com。

0 引言

水凝胶通常由亲水性的聚合物材料组成,具有三维交联的网络结构,能够容纳大量的水而不改变内部结构。1894年,“水凝胶”这一词被首次提出用以阐述凝胶材料^[1]。溶胀状态的水凝胶具有橡胶一样的柔软特性,并具有良好的生物相容性,因而成为生物医学领域极具价值的材料。水凝胶中聚合物链段间的交联键,可以通过诸如物理方法,化学方法,酶交联方法和高能辐射法等交联方法实现^[2,3]。过去的几十年中,不同类型的水凝胶产品在各级商业医疗保健及生物医学应用中均取得了良好的市场反馈和巨大的商业价值。其产品剂型也从传统的片剂,隐形眼镜,逐步扩展到高端制剂领域如组织扩张剂,渗透装置,柔性可穿戴装置,植入剂等^[4,5]。当前,水凝胶药物控释领域也获得了极大的关注,在此类应用中,药物均匀分散在凝胶基质中,并在特定的条件或较长周期内以可控、稳定的方式输送药物^[6]。最近,基于多种天然来源、半人工合成和合成聚合物制备的不同类型水凝胶,已成功应用于药物输送领域^[7,8]。众多凝胶产品中,天然高分子多糖水凝胶凭借其特有的生物可降解性、生物相容性、来源广泛、材料成本低、易于规模化生产等优势,在应用前景方面独具优势。

受此类材料诸多优点吸引,众多研究组探索了基于透明质酸、壳聚糖、海藻酸盐、结冷胶、果胶、瓜尔胶、Salecan、葡聚糖、纤维素、黄原胶的多种天然高分子水凝胶,并系统评价了其作为药物载体的可能性^[9-11]。本文在讨论各种天然高分子多糖来源和分类的基础上,详细综述了以上10种天然高分子多糖基水凝胶在不同药物释放体系中的应用。随后,还针对现存实际问题提出了该领域可能的发展方向。

1 天然高分子多糖的分类

天然高分子多糖是由多个糖单元相互连接形成的大分子多糖。该类物质大量存在于植物,动物,藻类和微生物中,部分多糖在生命体中还具有重要的结构功能和代谢功能。它们在组成成分上是异质的,水解时可以产生简单的糖残基,例如阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、木糖和糖醛酸。这些无毒、经济且易于获得的天然糖类大分子比人工合成材料更受青睐,加之修饰衍生化后的天然多糖具有多种特性,该类材料已在口服液体制剂、片剂及局部用药中得到广泛应用^[12]。大多数的天然高分子多糖具有足够的食品安全性,可以用作食品添加剂或药物载体。在口服使用中,体内肠道菌群可以将他们代谢,最后降解为不同单糖组分。天然高分子多糖的分类方式有很多,按照材料的主要来源,可将天然高分子多糖分类如图1所示。

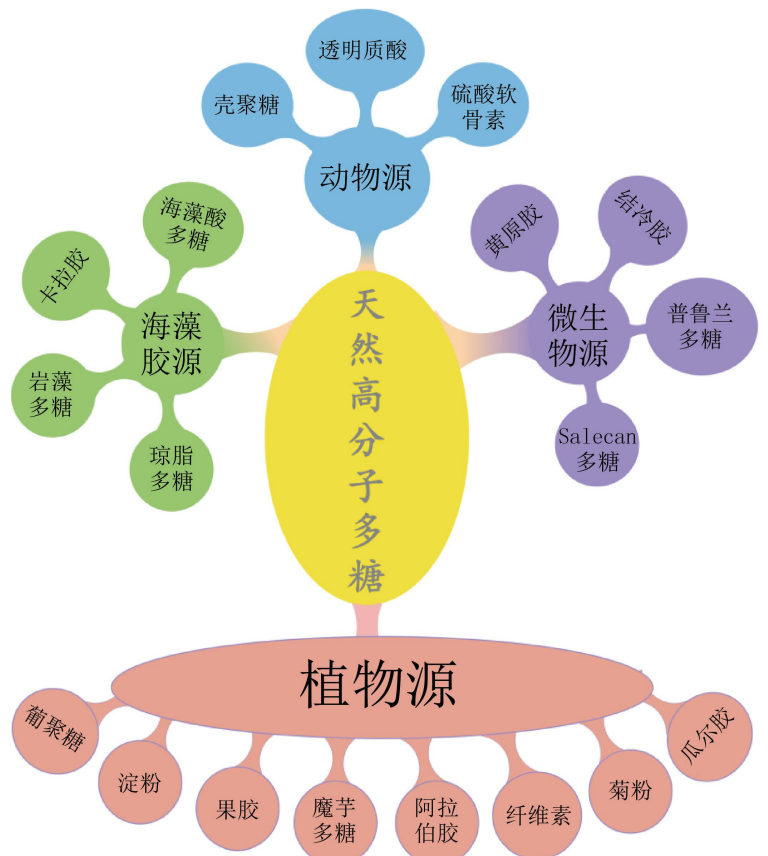


图1 按来源分类的天然高分子多糖

2 各种天然高分子多糖基载药水凝胶

2.1 透明质酸基载药水凝胶

在天然高分子多糖中,透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)是制备生物医用水凝胶最常用的一种。它具有生物相容性、天然生物功能性、生物降解性和非免疫源性等诸多特点,是一种线性多糖,通常由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺的交替单元组成,并通过 β -1,3和 β -1,4糖苷键连接而成。它是一种非硫酸化的糖胺聚糖,广泛存在于脊椎动物的表皮和结缔组织中,并且是细胞外基质的主要成分。由于催化其合成酶的种类不同,HA的分子量分布范围很广,一般可以从20000到几百万道尔顿不等^[13]。

我们课题组近期也开发了一种新型可注射的,具有 pH 响应性的透明质酸基互穿网络(Interpenetrating Network, IPN)水凝胶^[14]。研究首先采用水相接枝方法合成了酪胺接枝聚谷氨酸的前体大分子及半胱胺修饰透明质酸的前体大分子。两种前体大分子的结构分别使用核磁和红外进行了确证。得到的两种前体大分子在低浓度双氧水和辣根过氧化物酶(Horseradish Peroxidase, HRP)的共同作用下,于水相中交联得到水凝胶。实验选取了盐酸四环素为药物模型对凝胶的体外药物释放行为、体外抗菌效果进行了测评。数据显示,载药凝胶在两种缓冲液中的释药机理均为 non-Fickian 扩散,即药物的缓释行为是由药物的扩散和水凝胶骨架材料溶蚀共同作用的结果。该凝胶对 pH 有一定的敏感性,通过调节 IPN 凝胶组分配比,可以设计制备适合不同病灶部位的智能载药凝胶。实验还测试了凝胶材料的细胞毒性及凝胶支架对细胞 3D 培养的效果,结果证实其生物相容性优异,体外包埋的细胞经 72 h 培养,未表现出明显细胞毒性。因此,该种水凝胶可以设计成为 pH 敏感型的药物控释载体材料,也有作为细胞支架、创伤辅料等其它生物医用材料的潜力。

2.2 壳聚糖基载药水凝胶

壳聚糖是甲壳素经过脱乙酰过程得到的。甲壳素是脊椎动物外骨骼的主要结构成分,例如甲壳类,昆虫的角质层以及大多数真菌和藻类细胞壁。它是一种具有生物相容性的,广泛用作生物赋形剂的阳离子多糖。壳聚糖一般不溶于水,但分子结构中的氨基会在酸性环境中质子化,使其具有水溶性。据报道,壳聚糖的水溶性通常取决于其分子结构中游离氨基以及 N-乙酰基的存在形式^[15]。由于分子结构中存在许多游离氨基,因此可与多价态的阴离子结合形成交联水凝胶。例如,三聚磷酸盐与壳聚糖溶液共混后,带正电的 NH_2 基团和带负电的三聚磷酸阴离子之间会产生强烈的离子间相互作用,从而得到离子交联的壳聚糖水凝胶。在过去的几十年中,许多研究人员和科学家已开发并评估了诸多可有效递送药物的壳聚糖水凝胶。

Li 等人开发了一种离子交联,具有 pH 敏感性的壳聚糖-三聚磷酸水凝胶珠^[16]。在这项研究中,作者探索了多种影响因素,如壳聚糖和三聚磷酸盐的浓度、模型药物格列吡嗪与聚合物的比例、壳聚糖与三聚磷酸盐的比例以及交联时间等。分析相关数据发现,这些壳聚糖基水凝胶珠的溶胀程度会随溶胀介质 pH 值的变化而改变。在酸性 pH(1.5)环境下包裹格列吡嗪的壳聚糖水凝胶珠的体外溶胀程度比碱性 pH(6.8)环境下的溶胀程度更高。另外,离子交联的壳聚糖水凝胶微珠对模型药物格列吡嗪的体外释放数据显示,在 pH 1.5 时水凝胶中释放的格列吡嗪约比例约为 90%,而在 pH 6.8 环境中药物释放的比例相对较低(约 36%)。这项研究结果表明,包裹格列吡嗪的壳聚糖-三聚磷酸基水凝胶微珠不仅可以弥补多次给药的缺点,还可用作 pH 响应控制的释药载体,在提高药物的生物利用度的同时还可以改善患者的临床用药依从性。

Jana 等人评估了用于持续释放醋氯芬酸的壳聚糖基新型互穿网络水凝胶微粒^[17]。经计算得知,该凝胶微粒的平均粒径范围为 490 到 620 nm,对醋氯芬酸的包封率在 85%到 92%之间。电子扫描电镜(SEM)图像显示凝胶颗粒呈近乎球形的状态,表面粗糙并带有一些皱纹。傅里叶变换红外(FTIR)分析表明凝胶颗粒内部呈 IPN 结构,证实了微粒中醋氯芬酸的稳定性环境。差示扫描量热法(DSC)数据证实,壳聚糖基 IPN 水凝胶的基质之间没有任何相互作用(化学和/或物理)。模型药物醋氯芬酸可在 8 h 内持续释放,拟合体外释放数据可知,其释放行为遵循 Korsmeyer-Peppas 动力学模型,属于非菲克扩散机制。体内实验研究表明,在大鼠炎症病理模型中,口服该包裹醋氯芬酸的壳聚糖凝胶微粒,可起到理想的持续抗炎作用。

2.3 海藻酸基载药水凝胶

海藻酸盐是一类海洋天然多糖,它的主链分子是由 β -1,4 糖苷键连接的 α -L-糖醛酸和 β -D-甘露糖醛酸组成的。一般来讲,这些藻酸盐源自不同种类的海藻,也有研究小组在细菌资源中提取到该类物质。在自然条件下,海藻酸盐通常以 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Na^+ 等藻酸盐的混合物形式存在且具有优异的生物降解性以及生物相容性。在海藻酸的各种盐中,其钠盐已广泛用于药物递送系统。海藻酸钠是阴离子性质的生物多糖,由于分子间的相互作用,可与二价/三价阳离子(例如 Zn^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 等)通过离子交联形成水凝胶微粒/珠,相互作用主要涉及藻酸盐分子中的羧酸基团。离子交联的藻酸盐基水凝胶已被广泛研究并用于多种药物和生物活性物质的封装与递送,但是该体系水凝胶通常存在一些瓶颈,例如较低的药物封装率,封装药物的突释以及在碱性 pH 中的不稳定性等问题^[18]。为了解决这些问题,多个课题组已探索了多种修饰方法以制备适用于药物释放的海藻酸基水凝胶。

在一项研究中, Al-Kassas 等人基于离子交联技术制备了藻酸钙包裹的, 可以显著增加药物生物利用度的格列齐特凝胶微珠^[19]。研究人员评估了聚合物浓度, 表面活性剂类型和搅拌速度对凝胶微珠粒径、流动性和对格列齐特包封率的影响。通过 SEM 分析可看出, 该载药海藻酸钙微珠呈球形, 其体外溶胀高度依赖于凝胶微珠中聚合物的浓度和溶胀介质的 pH 值。体外药物释放结果表明, 该载药凝胶的药物释放主要受溶出介质的 pH 值影响。另外, 该载药凝胶微珠对糖尿病病理模型动物的体内作用表明, 与市售常规格列齐特片剂相比, 由海藻酸钙包裹的格列齐特凝胶微珠引起的降血糖效果更明显, 并且药物作用周期更持久。

Nayak 等人同样利用离子交联技术, 制备了可以持续释放格列苯脲的海藻酸钙水凝胶微珠^[20]。在这项研究中, 他们将海藻酸钠和阿拉伯胶的混合溶液逐滴挤出到氯化钙水溶液中时, 由于羧基与二价钙离子之间的离子交联作用, 瞬间生成了包封格列苯脲的海藻酸钙水凝胶微珠。实验优化和评估了凝胶配方中海藻酸钠、阿拉伯胶含量对格列苯脲包封率和体外释药速率的影响。随着两种聚合物含量的增加, 可以观察到格列苯脲的包封率逐渐增加, 体外药物释放速率逐渐降低。优化后的载药海藻酸钙水凝胶微珠显示出较高的格列苯脲包封效率(约 86%)。制备的凝胶微珠的平均粒径范围为 1.15-1.55 mm。载药水凝胶微珠的体外溶胀依赖于溶胀介质的 pH。格列苯脲可在 7 h 内持续释放, 数据显示其释药行为符合非菲克扩散机制的一阶模型。

2.4 结冷胶基载药水凝胶

结冷胶是微生物来源的阴离子天然杂多糖。水溶性的结冷胶一般可从假单胞菌中提取得到, 它主要有两种不同的类型: (i) 具有高酰基含量的结冷胶, 以及 (ii) 具有低酰基含量或脱乙酰基的结冷胶。两种结冷胶均具有线性分子结构, 包含重复的四糖单元: β -D-葡萄糖, β -D-葡萄糖醛酸和 α -L-鼠李糖残基, 摩尔比为 2 : 1 : 1^[21]。结冷胶可以与二价或三价阳离子(例如 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 等)相互作用, 通过络合形成三维凝胶网络。

Maiti 课题组开发一种新型负载格列吡嗪的结冷胶基凝胶珠, 凝胶通过三价铝离子和戊二醛实现交联^[22]。经戊二醛处理后, 铝离子交联的球形结冷胶珠收缩, 在珠粒表面显示出特征性的皱纹离子交联凝胶珠对格列吡嗪的包封率最高可达 97.67%; 然而, 戊二醛处理后该水凝胶珠的格列吡嗪包封率降低 11.89%。在酸性条件最初 2 h 内, 所有结冷胶凝胶珠的体外药物释放率均小于 10%。然而, 在碱性 pH 值下, 铝离子交联的结冷胶凝胶珠对格列吡嗪的释放量为 38%-47%, 戊二醛处理过的水凝胶珠释放量仅为 15%。对于戊二醛处理的结冷胶凝胶珠, 其内部存在聚合物松弛的趋势且药物释放已变为 Super case II 转运机制因此, 戊二醛处理的结冷胶水凝胶珠和仅经铝离子交联的结冷胶凝胶珠均可用作理想的药物递送载体。

2.5 黄原胶基载药水凝胶

黄原胶是水溶性阴离子天然多糖胶的另一个实例。该天然多糖已广泛用于食品、化妆品, 组织工程, 生物医学和药物输送领域。但其也存在部分缺点, 通过结构修饰可以解决黄原胶在微生物污染、热稳定性方面的局限性。羧甲基化是一种常用的多糖修饰方法, 已有报道羧甲基黄原胶可用于牛血清白蛋白的药物控制释放^[23]、地尔硫卓的延时释放^[24]等等。

Hanna 课题组制备了羧甲基黄原胶基水凝胶, 并以环丙沙星(CFX)为模型药物探索了水凝胶的负载和释放性能^[25]。结果表明, 环丙沙星可以成功地包埋并从凝胶中释放出来, 且不会改变药物的结构完整性及功能性。随着浓度的增加, 当 CFX 为 250 μ g/mL 时, 模型药物在水凝胶中的包封效率最大可达约 93.8 \pm 2.1%。FTIR 光谱和 DSC 热分析数据还表明, 包埋在凝胶中的药物稳定性良好, 与凝胶基质没有明显的相互作用。在磷酸盐缓冲液(PBS)中进行的体外释放研究表明, 高载药率(3.52 \pm 0.07%)凝胶比低载药率(0.44 \pm 0.01%)凝胶的释药速率更快, 150 min 内的药物累积释放度可达 96.1 \pm 1.8%。释药机理研究指出, 药物的释放行为遵循零级动力学。因此, 该水凝胶可用作新的药物控释系统, 具有较广阔的应用前景。

2.6 Salecan 基载药水凝胶

Salecan 是一种新发现的细菌多糖(来自耐盐菌株农杆菌 ZX09), 它由 α -1, 3 和 β -1, 3 糖苷键连接的 D-葡萄糖单元组成, 并具有独特的重复单元结构: $\rightarrow 3$ - β -D-Glcp-(1 \rightarrow 3- $[\beta$ -D-Glcp-(1 \rightarrow 3)- β -D-Glcp-(1 \rightarrow 3)] 3 - α -D-Glcp-(1 \rightarrow 3)- α -D-Glcp-(1 \rightarrow 。Salecan 具有良好的水溶性并具有优异的生物学特性, 如免疫增强性、生物相容性和可生物降解性等^[26], 通过不同技术制备的基于 Salecan 的材料已成功应用于多个领域中。在组

织工程领域,我们曾开发出一种利用动态化学键交联的,可作为细胞培养支架的 Salecan 基水凝胶^[27]。在药物输送领域,也已有许多利用功能性材料如聚(*N,N*-二乙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸)^[28],聚(丙烯酰胺-co-丙烯酸)^[29]等与 Salecan 进行结构修饰或掺杂,以获得具有 pH、温度和其他响应特性的智能释药水凝胶。

我们课题组近年来也开发出系列基于 Salecan 的载药水凝胶。在初期实验中,我们将天然来源的 Salecan 部分氧化,以席夫碱反应作为交联策略,在没有任何添加剂的生理条件下制备得到了一系列具有生物相容性的明胶/Salecan 基载药水凝胶^[30]。该系列凝胶的凝胶时间在 1-15 min 范围内,并且具有可调节的机械性能,平衡水含量和可控的降解速率。以万古霉素为模型药物的释药实验表明,通过调节前体含量可以有效地调节药物释放速率,从而达到缓释或控释效果。在进一步的探索中我们还发现,将壳聚糖引入 Salecan 可注射凝胶体系中,可得到更优抗菌效果的凝胶^[31],并且始终保持体系的生物相容性和可降解性能。该系列凝胶的开发,不仅可以为抗生素的运载系统提供新的解决方案,也可为开发新的细胞支架提供新的思路。

2.7 果胶基载药水凝胶

果胶是具有良好生物相容性和生物降解性的水溶性天然多糖。工业上通常从柑桔皮,苹果等植物中进行提取,是一种廉价易得的天然材料。果胶分子是一类由 D-半乳糖醛酸以 α -1,4 糖苷键连接组成的酸性杂多糖,其中半乳糖醛酸残基通常被部分酯化。根据甲氧基化程度,果胶可分为低甲氧基(25%-50%)果胶和高甲氧基(50%-80%)果胶。通常,低甲氧基果胶与二价阳离子(例如 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等)可进行离子交联形成“蛋盒”结构凝胶,但是,这种凝胶与海藻酸盐离子交联形成的“蛋盒”凝胶有所不同。在过去的几年中,诸多离子交联的果胶基水凝胶已成功用作药物释放载体^[32]。

在一项研究中,El-Gibaly 设计了可口服的酮洛芬果胶酸锌水凝胶微粒^[33]。酮洛芬可以包埋在果胶酸锌水凝胶微粒中与其他天然多糖混合后加工制成片剂。经研究,选择不同条件制得的片剂会影响转移到肠道区域的时间和 pH。为了制备包埋酮洛芬最优的凝胶微粒,作者设计了 2^3 因子模型进行配方优化。分析了不同变量对果胶锌水凝胶体外药物释放和表面性质的影响。体外释药结果表明,果胶锌水凝胶微粒释放酮洛芬周期显著延长。在含有 2.5% w/v 酮洛芬,2.5%-3% w/v 果胶和 2.75% w/v 乙酸钠的凝胶微粒中酮洛芬的持续释放时间最长。另外,在模拟肠液(pH 7.4)环境的释药实验中发现,其释放行为受离子交联剂浓度和初始酮洛芬含量的影响很大。作为制剂变量的酮洛芬含量显著提高了果胶锌凝胶微粒的药物包封率效率。优化后的片剂对肠吸收的酮洛芬提供了所需的延迟释放,滞后时间为 4.25-4.85 h,而酮洛芬释放 50% 的时间为 7.45-8.70 h,影响因素主要取决于果胶的含量比例。这项研究还表明,未压片的果胶锌水凝胶微粒在模拟肠液(pH 7.4)环境中对酮洛芬同样存在延迟释放。因此,包封酮洛芬的凝胶微粒和由这些微粒制成的改性片剂均可用于药物的肠道靶向递送。

2.8 瓜尔胶基载药水凝胶

瓜尔胶是一种非离子性质的水溶性天然多糖,一般可以提取自豆科植物 *Cyamopsis tetragonoloba* 的种子。它以聚甘露糖为分子主链,D-吡喃甘露糖单元之间以 β -1,4 糖苷键连接,而 D-吡喃半乳糖则以 α -1,6 糖苷键连接在聚甘露糖主链上。胃肠道微生物能够将聚甘露糖部分发酵,从而产生大量短链结构的脂肪酸^[34]。瓜耳胶具有多种优良特性,如无过敏源性,非诱变性,生物相容性和生物降解性等,因此可以作为一种有潜力的生物医用天然聚合物。瓜尔胶在冷水条件下会溶胀成胶态分散体,形成的凝胶网络可以有效阻碍药物从中释放。因此,已有课题组研究了瓜尔胶的物理和化学特性,以期在不同缓冲液中控制瓜尔胶水凝胶的溶胀性能^[35]。

有研究小组设计了一种以牛血清白蛋白为模型药物的,具有 pH 响应性的瓜尔胶基水凝胶^[36]。制备过程中发现,将海藻酸钠与瓜尔胶的比例设定为 3:1,可以制得具有较高牛血清白蛋白包封率的凝胶材料。在模拟胃液(pH=1.2)环境中,该瓜尔胶凝胶系统的体外牛血清白蛋白释放度约为 20%;而在模拟肠液(pH=7.4)环境中,药物释放度升高到 90%。释药研究还发现瓜尔胶和戊二醛的交联作用提高了牛血清白蛋白的包封效率。这样,既可减少蛋白在酸性 pH 环境(1.2)中的释放,还可实现在碱性 pH 环境(7.4)中的可控释放,是一种制备过程简单且具有理想释药效果的载药凝胶。

2.9 葡聚糖基载药水凝胶

葡聚糖是另外一种常用作载药凝胶的天然多糖,也是为数不多已获美国食品药品监督管理局(Food and

Drug Administration, FDA) 批准的药用天然高分子多糖。分子结构上, 它由线性 α -1, 6 吡喃葡萄糖单元和一定程度的支化链组成, 是比较成熟的具有多种药物运载潜质的天然多糖。此外, 因为它在酸性和碱性条件下性质相对稳定, 且含有大量适于衍生化和易于化学/物理交联的羟基, 因此, 众多课题组以葡聚糖为基底材料, 开发出诸多应用于药物递送和组织工程的水凝胶^[37]。

为了找到具有临床应用潜力的万古霉素载体, 我们课题组曾设计一种由动态共价键交联的新型葡聚糖基可注射水凝胶^[38]。实验设计合成了己二酸二酰肼接枝的聚谷氨酸和高碘酸钠氧化的葡聚糖两种前体大分子, 然后在生理条件下将两种前体大分子溶液混合(无任何交联剂)形成水凝胶。使用 FTIR, ¹H NMR, 流变实验, 压缩试验, SEM 和等温滴定量热(ITC)法研究了前体大分子的结构, 力学性能, 样品形貌, 水凝胶的降解曲线以及药物与前体之间的相互作用等。数据显示该水凝胶拥有优异的抗菌能力和理想的可调节性能。此外, 系列不同组分配方的水凝胶具有不同的药物释放动力学和机理, 可以有效地控制万古霉素的释放行为。

2.10 纤维素基载药水凝胶

纤维素是地球上存量最丰富、来源最广、成本最低的天然多糖聚合物, 具有许多吸引人的特性, 例如生物相容性、高模量、低密度和巨大的修饰潜力等。羧甲基纤维素(CMC)是纤维素的一种衍生物, 水溶性好、生物相容性高、成本较低并且对化学修饰的适应性强, 因而被广泛用于制备水凝胶。适于交联纤维素水凝胶的方法有很多, 如, Lee 等人通过光聚合反应, 由巯基修饰的 CMC 和降冰片烯修饰的四臂 PEG 共混得到可以输送蛋白质药物的水凝胶^[39]。但是, 紫外线交联的反应机理也限制了其在可注射水凝胶中的应用。Shen 等人通过 Schiff 碱式反应制备了基于氧化 CMC 的可注射水凝胶, 所得水凝胶在低 pH 和还原性环境下显示出显著快速的药物释放速率^[40]。

Tong 课题组在纤维素基水凝胶中嵌入了具有 pH 响应性的双嵌段共聚物胶束, 构建了具有生物相容性、可调性和可注射性能的水凝胶^[41]。胶束的引入实现了局部药物递送的刺激响应性驱动和药物的缓释功能。研究者在实验中制备了两种改性羧甲基纤维素(CMC), 包括酰肼改性的羧甲基纤维素和具有不同氧化程度的氧化羧甲基纤维素(CMC-CHO)。随后, 通过原子转移自由基聚合(ATRP)合成了具有 pH 响应的共聚物胶束核。包含共聚物胶束的两种前体大分子溶液混合后, 通过席夫碱反应获得了可注射的水凝胶复合体系。基于两种模型药物(尼罗红染料和阿霉素)的释放测试证实, 该种新合成的、具有调谐功能的纤维素基凝胶显示出显著的 pH 响应性及药物缓释的特征, 是一种具有临床应用潜力的新型药物递送系统。

以上各种载药水凝胶的基底材料分属不同类型天然多糖, 主要性质因此也与各类型多糖特性密切相关。动物源天然高分子多糖种类不多, 但因其来源为动物体, 与其他高分子多糖相比, 来源环境与人体最为类似。因此, 相关水凝胶被研究的最为深入, 尤其以透明质酸和壳聚糖为代表的系列凝胶已有部分市售产品。相比动物源多糖, 植物源多糖因其多样性, 为水凝胶提供了更广阔的设计空间。并且不同结构的植物源多糖具有不同的生物学功能, 如免疫调节、抗疲劳、抗肿瘤等。微生物多糖除了具有植物多糖和动物多糖的生物学功能外, 还具有安全无毒、生产周期短、不受季节、地域和病虫害条件限制等优点, 作为水凝胶材料主要来源, 其重要地位不言而喻。还有部分新型菌种得到的新型多糖, 因其独特理化性质受到了研究人员的广泛关注。作为新兴海洋产业的受益者, 海藻胶源多糖的研究也表现出蓬勃发展态势, 该类多糖来源丰富、品种繁多, 不仅能提高机体免疫功能, 而且具有抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、降血脂及抗凝血等多种生物活性。其中以海藻酸钠为基材的凝胶已有多种产品面世(医用敷料、药用凝胶等)。不同来源天然高分子多糖的结构及生物功能各有特点, 因此得到的水凝胶也有所不同, 深入了解各种多糖的优缺点有助于临床上载药凝胶的灵活设计、使用。

3 其他天然高分子多糖基载药水凝胶

除了以上介绍的十种常见天然多糖水凝胶外, 诸多课题组也针对如阿拉伯胶^[42]、岩藻多糖^[43]、卡拉胶^[44]、普鲁兰多糖^[45]、硫酸软骨素^[46]、淀粉^[47]、魔芋多糖^[48]、菊粉^[49]、琼脂糖^[50]等其他天然高分子多糖基底的水凝胶进行过系统的载药及释药行为的研究。当装载不同类型药物进行药物控制释放时, 这些水凝胶也都表现出良好的临床应用潜力。

4 结论与展望

在过去的几十年中,凭借在生物降解性、生物相容性、材料成本和易于生产等方面的优势,不同类型的水凝胶在多个应用领域均获得了良好的技术价值。全球诸多研究小组在生物医学领域,尤其是药物输送应用中,基于功能性天然高分子多糖水凝胶开展了系统且卓有成效的研究。虽然此类水凝胶仍或多或少存在力学强度不佳、降解行为不易控、部分代谢产物不明确等问题,但系列研究正快速改良、完善存在的诸多瓶颈问题。而该领域今后一段时间的发展方向,则应着重关注不同载药天然高分子多糖凝胶体系的临床验证,并通过临床验证结果进行材料的二次设计及性能优化,以期尽早实现天然高分子多糖凝胶多类型载药、多病症治疗的广泛临床应用。

参 考 文 献

- [1] BEMMELEN J V. Der hydrogel und das kristallinische hydrat des kupferoxydes[J]. *Z Anorg Chem*, 1894, 5: 466.
- [2] 黄迪, 商玉慧, 刘静, 等. 纤维素纳米晶对聚乙烯醇水凝胶吸附性能的影响[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2017, 30(2): 40-44.
- [3] 张翼, 李鹏跃, 徐冰, 等. 原位凝胶的研究及应用进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2020, 33(5): 88-96.
- [4] PEPPAS N A, BURES P, LEOBANDUNG W, et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 27-46.
- [5] 张晓琴, 秦世煜, 姬忠莹, 等. 3D直书写打印聚合物及其复合材料[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2020, 33(3): 41-50.
- [6] HOARE T R, KOHANE D S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges[J]. *Polymer*, 2008, 49: 1993-2007.
- [7] LI J, MOONEY D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16071.
- [8] DIMATTEO R, DARLING N J, SEGURA T. In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2018, 127: 167-184.
- [9] DRAGAN E S, DINU M V. Polysaccharides constructed hydrogels as vehicles for proteins and peptides. A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 225: 115210.
- [10] AURIEMMA G, RUSSO P, DEL GAUDIO P, et al. Technologies and formulation design of polysaccharide-based hydrogels for drug delivery[J]. *Molecules*, 2020, 25: 3156-3162.
- [11] BARCLAY T G, DAY C M, PETROVSKY N, et al. Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 221: 94-112.
- [12] YU Y, SHEN M, SONG Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91-101.
- [13] BURDICK J A, PRESTWICH G D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications[J]. *Adv Mater*, 2011, 23: H41-H56.
- [14] 范治平, 程萍, 丁壮, 等. pH敏感型聚谷氨酸/透明质酸基互穿网络医用水凝胶的制备及表征[J]. *高分子通报*, 2020, 25: 23-37.
- [15] SONIA T A, SHARMA C P. Chitosan and its derivatives for drug delivery perspective[J]. *Chitosan for Biomaterials I Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg*, 2011, 35: 23-53.
- [16] SUN P, LI P, LI Y-M, et al. A pH-sensitive chitosan-tripolyphosphate hydrogel beads for controlled glipizide delivery[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2011, 97B: 175-183.
- [17] JANA S, SAHA A, NAYAK A K, et al. Aceclofenac-loaded chitosan-tamarind seed polysaccharide interpenetrating polymeric network microparticles[J]. *Colloids Surf B*, 2013, 105: 303-309.
- [18] HASNAIN M S, NAYAK A K, SINGH M, et al. Alginate-based bipolymeric-nanobioceramic composite matrices for sustained drug release[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 83: 71-77.
- [19] AL-KASSAS R S, AL-GOHARY O M N, AL-FAADHEL M M. Controlling of systemic absorption of gliclazide through incorporation into alginate beads[J]. *Int J Pharm*, 2007, 341: 230-237.
- [20] NAYAK A K, DAS B, MAJI R. Calcium alginate/gum Arabic beads containing glibenclamide: Development and in vitro characterization[J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51: 1070-1078.
- [21] NAYAK A K, PAL D. *Trigonella foenum-graecum* L. seed mucilage-gellan mucoadhesive beads for controlled release of metformin HCl[J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 107: 31-40.
- [22] MAITI S, RANJIT S, MONDOL R, et al. Al³⁺ ion cross-linked and acetalated gellan hydrogel network beads for prolonged release of glipizide[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 85: 164-172.
- [23] MAITI S, RAY S, SA B. Controlled delivery of bovine serum albumin from carboxymethyl xanthan microparticles[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2009, 14: 165-172.
- [24] RAY S, MAITI S, SA B. Preliminary investigation on the development of diltiazem resin complex loaded carboxymethyl xanthan beads[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9: 295-301.
- [25] HANNA D H, SAAD G R. Encapsulation of ciprofloxacin within modified xanthan gum-chitosan based hydrogel for drug delivery[J].

- Bioorg Chem, 2019, 84: 115-124.
- [26] QI X, WEI W, SHEN J, et al. Salecan polysaccharide-based hydrogels and their applications: a review[J]. J Mater Chem B, 2019, 7: 2577-2587.
- [27] FAN Z, CHENG P, LING L, et al. Dynamic bond crosslinked poly(γ -glutamic acid)/Salecan derived hydrogel as a platform for 3D cell culture[J]. Mater Lett, 2020: 127936.
- [28] WEI W, HU X, QI X, et al. A novel thermo-responsive hydrogel based on salecan and poly(N-isopropylacrylamide): Synthesis and characterization[J]. Colloids Surf B, 2015, 125: 1-11.
- [29] QI X, YUAN Y, ZHANG J, et al. Oral administration of salecan-based hydrogels for controlled insulin delivery[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66: 10479-10489.
- [30] FAN Z, CHENG P, YIN G, et al. In situ forming oxidized salecan/gelatin injectable hydrogels for vancomycin delivery and 3D cell culture[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2020, 31: 762-780.
- [31] FAN Z, CHENG P, WANG D, et al. Design and investigation of salecan/chitosan hydrogel formulations with improved antibacterial performance and 3d cell culture function[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2020, 20: 1-16.
- [32] DAS S, NG K-Y, HO P C. Formulation and optimization of zinc-pectinate beads for the controlled delivery of resveratrol[J]. AAPS Pharm-SciTech, 2010, 11: 729-742.
- [33] EL-GIBALY I. Oral delayed-release system based on Zn-pectinate gel (ZPG) microparticles as an alternative carrier to calcium pectinate beads for colonic drug delivery[J]. Int J Pharm, 2002, 232: 199-211.
- [34] SHARMA S, KAUR J, SHARMA G, et al. Preparation and characterization of pH-responsive guar gum microspheres[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 62: 636-641.
- [35] AMINABHAVI T M, NADAGOUDA M N, JOSHI S D, et al. Guar gum as platform for the oral controlled release of therapeutics[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2014, 11: 753-766.
- [36] GEORGE M, ABRAHAM T E. pH sensitive alginate-guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs[J]. Int J Pharm, 2007, 335: 123-129.
- [37] HUANG S, HUANG G. Preparation and drug delivery of dextran-drug complex[J]. Drug Delivery, 2019, 26: 252-261.
- [38] FAN Z, CHENG P, LIU M, et al. Dynamic crosslinked and injectable biohydrogels as extracellular matrix mimics for the delivery of antibiotics and 3D cell culture[J]. RSC Adv, 2020, 10: 19587-19599.
- [39] LEE S, PARK Y H, KI C S. Fabrication of PEG-carboxymethylcellulose hydrogel by thiol-norbornene photo-click chemistry[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 83: 1-8.
- [40] SHEN Y, LI X, HUANG Y, et al. pH and redox dual stimuli-responsive injectable hydrogels based on carboxymethyl cellulose derivatives[J]. Macromol Res, 2016, 24: 602-608.
- [41] CHEN N, WANG H, LING C, et al. Cellulose-based injectable hydrogel composite for pH-responsive and controllable drug delivery[J]. Carbohydr Polym, 2019, 225: 115207.
- [42] LI M, LI H, LI X, et al. A bioinspired alginate-gum arabic hydrogel with micro-/nanoscale structures for controlled drug release in chronic wound healing[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9: 22160-22175.
- [43] LU H T, CHANG W T, TSAI M L, et al. Development of injectable fucoidan and biological macromolecules hybrid hydrogels for intra-articular delivery of platelet-rich plasma[J]. Mar Drugs, 2019, 17: 236-242.
- [44] MAHDAVINIA G R, ETEMADI H, SOLEYMANI F. Magnetic/pH-responsive beads based on carboxymethyl chitosan and κ -carrageenan and controlled drug release[J]. Carbohydr Polym, 2015, 128: 112-121.
- [45] LIANG Y, ZHAO X, MA P X, et al. pH-responsive injectable hydrogels with mucosal adhesiveness based on chitosan-grafted-dihydrocaffeic acid and oxidized pullulan for localized drug delivery[J]. J Colloid Interface Sci, 2019, 536: 224-234.
- [46] ORNELL K J, LOZADA D, PHAN N V, et al. Controlling methacryloyl substitution of chondroitin sulfate: injectable hydrogels with tunable long-term drug release profiles[J]. J Mater Chem B, 2019, 7: 2151-2161.
- [47] GHOLAMALI I, HOSSEINI S N, ALIPOUR E, et al. Preparation and characterization of oxidized starch/CuO nanocomposite hydrogels applicable in a drug delivery system[J]. Starch - Stärke, 2019, 71: 1800118.
- [48] JIANG Y, HUANG J, WU X, et al. Controlled release of silver ions from AgNPs using a hydrogel based on konjac glucomannan and chitosan for infected wounds[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 149: 148-157.
- [49] GARUD N, JOSHI R, AKRAM W. Inulin: A promising carrier for controlled and targeted drug delivery system[J]. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2019, 9: 437-441.
- [50] YUAN Y, WANG L, MU R J, et al. Effects of konjac glucomannan on the structure, properties, and drug release characteristics of agarose hydrogels[J]. Carbohydr Polym, 2018, 190: 196-203.