

多糖-药物轭合物的研究与展望*

张庆^{1,2)} 徐溢^{1,2,3)**} 曹坤^{1,2)} 牟秀霓^{1,2)} 张晓凤^{1,2)} 吕君江^{1,2)}

⁽¹⁾ 重庆大学化学化工学院, 重庆 400030; ⁽²⁾ 微纳系统与新材料国际联合研发中心, 重庆 400030;

⁽³⁾ 新型微纳器件与系统技术重点学科实验室, 重庆 400030)

摘要 多糖类物质作为赋形剂在药物制剂中已被广泛使用, 多糖结构中包含了多种活性基团如羟基、羧基、氨基等, 具有良好的亲水性、生物可降解性以及生物安全性, 使其在聚合物-药物轭合物的构建中成为理想的载体材料。目前天然的多糖大分子及其衍生物作为药物载体的研究方兴未艾, 以多糖为载体的聚合物-药物轭合物在定位或靶向给药、组织工程、生物黏附等领域也备受关注。本文以天然多糖-药物轭合物的研究现状为切入点, 总结归纳了多糖-药物轭合物的设计与构建途径, 介绍了其在药物传递中的应用, 讨论并分析了多糖在轭合物体系中的角色和发挥的作用, 对以多糖为载体的聚合物-药物轭合物发展的方向予以了讨论。

关键词 天然多糖, 多糖-药物轭合物, 药物载体, 药物传递

学科分类号 R914, R93

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0315

在近年的递药系统研究领域, 许多天然大分子(蛋白质、多糖、凝集素等)^[1-4]和合成高分子(PEG、PHPMA等)^[5-6]被用作药物缓控释或靶向传递的载体, 其中以亲水性高分子聚合物为载体的聚合物-药物轭合物是一种提高药物治疗效果和生物效应的有效形式^[7-8], 主要体现在: a. 疏水性药物与亲水性聚合物结合, 显著提高药物的水溶液稳定性; b. 可触发型释放给药; c. 提高药物生物利用度和体液循环时间; d. 避免药物的降解失效; e. 利用靶向基团或实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)效应改变药物在脏器和组织中的分布^[9-16]。

天然多糖作为自然界中普遍存在, 且生物活性丰富的大分子聚合物, 具有良好的生物安全性和生物可降解性, 其在药物载体及其他生物医药研究中获得广泛应用。多糖的多支链结构以及大分子链上存在的众多活泼基团如羟基、羧基或氨基等众多可化学修饰位点, 使多糖十分易于与负载药物之间直接或间接形成共价键结合, 成为构建聚合物-药物轭合物的理想载体^[17-19], 因此, 近年来利用多糖为载体的轭合物体系的研究及应用十分活跃。多糖结构中丰富的结合位点使轭合物体系中有效的药物负

载量大大增加, 因此多糖基轭合物常被用于小分子药物和大分子蛋白质/多肽等的转运、定位或靶向给药, 以及组织工程和生物黏附等领域^[20](图1)。

根据 Ringsdorf^[21]所提出的聚合物-药物轭合物模型, 理想的聚合物-药物轭合物构建应包含以下特点: 安全无毒可生物降解的聚合物骨架作为药物传输载体; 小分子药物或生物活性物质通过生物学响应(pH、温度、酶等)的化学键或连接臂与聚合物骨架相连; 必要时引入靶向基团或其他改变药物理化性质(如亲水性)的基团。完整的多糖基轭合物体系的基本组成主要包含客体分子(小分子药物、蛋白质/肽、核酸等)、多糖载体、偶联键或连接臂。天然多糖载体在机体内的生物可降解性和生物相容性是构建多糖基轭合物体系的基础, 然而轭合

* 国家自然科学基金(21375156), 重庆市委前沿基础研究重点项目(cstc2015jcyjBX0010)和重庆市委创新项目(cstc2015shmszx00014)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 023-65111022, E-mail: xuyibbd@cqu.edu.cn

收稿日期: 2016-10-08, 接受日期: 2017-03-16

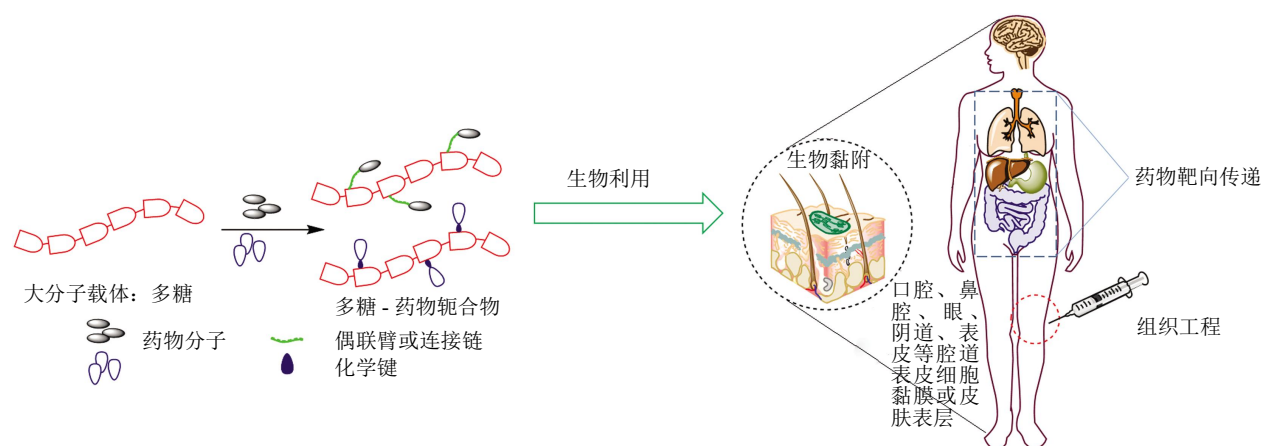


Fig. 1 Polysaccharide-based conjugates for biomedical applications

图1 以多糖为载体的多糖-药物轭合物应用示意图

该图显示，多糖-药物轭合物的构建模型及其在小分子药物和大分子蛋白质/多肽等的转运、定位或靶向给药，以及组织工程和生物黏附等领域的应用。

物构建过程中化学连接片段或活性基团的引入，导致并非所有的多糖基轭合物都能产生良好的生物可降解和相容性，相反，甚至会产生毒副作用。因此，合理的轭合物设计是保证其安全性和有效治疗作用的前提。本文将对常用的多糖载体、多糖与不同类型药物构建的轭合物体系，以及多糖-药物轭合物在药物传递中的应用进展进行综述，为天然多糖在轭合物的构建中提供参考和研究思路，促进多糖载体在药物传递体系中的应用。

1 多糖-药物轭合物的设计和构建

1.1 常用多糖载体

大多数天然多糖的结构特点和良好的生物相容性决定了它们可以成为一种优良的药物载体材料，但分子质量、电荷、单糖组成等差异导致又各有特性，必须合理地选择性利用才能体现出真正的优良性。常用的多糖载体有壳聚糖、透明质酸、肝素、纤维素、环糊精、右旋糖酐、海藻酸盐、果胶等，而近年来，一些新的天然多糖被用作轭合物载体的研究，如紫菜聚糖、巴旦杏多糖、当归多糖等^[22-24]。

壳聚糖是一种阳离子多糖，表面所带的正电荷也使其与某些带负电荷的黏膜表面相互吸引产生黏附作用，这一特性使壳聚糖负载的药物易于在黏膜处集中释放进入血液中，增加药物的生物利用

度^[25-26]。此外，壳聚糖易自组装形成具有核壳结构的纳米粒子，对负载药物具有很好的保护作用^[27-28]。聚阳离子特性的壳聚糖非常易于与具有阴离子特性的RNA和DNA相结合，并通过自组装形成纳米核壳结构保护RNA、DNA不被核酸酶降解，因此是常见的基因载体^[29-30]。

透明质酸及其衍生物是一种阴离子多糖，其结构中含有羧基，亲水性比壳聚糖更强，且透明质酸作为一种信号分子，是细胞黏附、增殖、癌细胞转移等过程中的关键因素，对恶性肿瘤高表达的CD44受体具有亲和性^[31]，因此，透明质酸常用于构建具有肿瘤靶向性的药物传递体系，如透明质酸-紫杉醇轭合物胶束^[32]、透明质酸-顺铂复合物纳米粒子^[33]等。

果胶、直链淀粉、硫酸软骨素等天然多糖在体内不被消化道上部(胃、小肠)的酶降解，进入结肠中被结肠细菌酶水解，从而表现出负载药物在结肠的定位释放效应。因此，这些天然多糖也成为结肠靶向药物载体的理想选择^[34-36]。

此外，基于不同多糖的特性，将两种或多种多糖相互结合形成具有复合性能的载体材料的方式，大大促进了多糖在药物载体研究中的应用，如透明质酸/壳聚糖、右旋糖酐/壳聚糖等。不同多糖的特性和应用简要情况如表1所示。

Table 1 Main features and applications of polysaccharides which used as drug carriers
表 1 一些常见的多糖载体的主要特性及其应用

多糖	主要特性	应用	参考文献
壳聚糖	氨基多糖; 聚阳离子特性; 生物黏附特性	自组装纳米粒; 核酸载体	[37-40]
透明质酸	以 D-N- 乙酰氨基葡萄糖和 D- 葡萄糖醛酸为结构单元的高分子黏多糖; 与细胞表面受体如 CD44 和透明质酸受体具有高亲和性; 润滑作用	肿瘤靶向药物载体; 组织工程	[41-45]
果胶	线性多糖聚合物; 被结肠内菌群产生的果胶酶特异性降解	结肠靶向药物载体	[46-48]
环糊精	由 6~8 个葡萄糖组成的含有 3D 圆锥形疏水空腔的低聚糖	疏水性药物、基因等的载体; 结肠靶向药物载体	[49-51]
硫酸软骨素	阴离子黏多糖; 抗炎活性	组织工程; 药物或基因载体	[52-54]
海藻酸盐	凝胶和薄膜形成特性	药物缓控释作用	[55-57]
肝素	抗凝和抗肿瘤活性	抗肿瘤药物载体	[58-59]
右旋糖酐	聚阴离子多糖	用作带正电荷的细胞毒药物的载体	[60-62]
壳聚糖 - 透明质酸复合多糖	优良的黏附特性和药物缓释行为; 对 CD44 受体的高亲和性	抗肿瘤药物的靶向传递和缓释	[63-64]
透明质酸 - β - 环糊精复合多糖	对 CD44 受体的高亲和性	基因类药物的肿瘤靶向传递	[65]
右旋糖酐 - 壳聚糖复合多糖	水凝胶	组织工程	[66-67]

1.2 多糖与药物载体的构建

在载体体系中除了多糖载体的选择, 多糖与药物之间的结合是载体构建的关键过程. 客体药物需要直接通过共价键或者利用可响应性断裂的连接臂间接结合到多糖载体上形成稳定的多糖 - 药物载体, 一方面可使负载的药物分子在体内循环中保持一定的稳定性, 保证药物到达靶标部位前的生物活性, 提高药物的生物利用度^[68-69], 另一方面, 环境响应型的化学键或连接臂可以控制药物从载体上释放的速度和体内释放的部位^[70]. 客体药物和多糖结构中可修饰的功能基团将共同决定两者的结合方式, 并以药物与多糖载体间有化学键结合为前提, 根据客体药物分子大小可划分为两类: 多糖 - 小分子药物载体和多糖 - 蛋白质 / 肽载体.

1.2.1 多糖 - 小分子药物载体的构建

小分子药物通常存在水溶性差、体内分布没有靶向性、在血液中代谢快、半衰期短的缺点. 因此增加药物亲水性, 提高药物的疗效和稳定性, 以及实现对药物的缓控释放和靶向给药, 减轻药物的毒副作用是构建多糖 - 小分子药物载体药物体系的主要目的^[71-74].

大多数天然多糖具有良好的亲水性, 常被用作增加疏水性药物的亲水性载体. 如以亲水性良好的透明质酸为载体改善抗肿瘤药物紫杉醇的亲水性,

构建透明质酸 - 紫杉醇载体, 载体进一步在去离子水中逐渐聚集形成结合紫杉醇的疏水性中心和透明质酸亲水性表面的纳米胶束, 纳米胶束的亲水性表面使得药物在水溶液中更加稳定, 分散更加均匀^[75]. 王莺等^[76-79]选择水溶性良好的肝素为大分子载体构建肝素 - 紫杉醇载体药物体系, 结果表明, 新的药物体系亲水性得到显著增加, 且不同结合方式的载体稳定性差异显著: 通过化学键直接结合的肝素 - 紫杉醇药物输送系统在中性和酸性磷酸盐缓冲液以及酶催化条件下, 很难释放出活性药物; 而带有不同电子效应的 α - 取代基氨基酸连接臂的肝素 - 紫杉醇药物输送系统在相同条件下的药物释放率更佳, 酶催化下, 以带有 α - 取代基空间位阻较小的缬氨酸和亮氨酸为连接臂的药物体系能够释放出较多的活性药物.

为了提高小分子药物的靶向性, 减轻药物的毒副作用, 根据机体不同组织细胞生理环境的差异性, 设计环境响应型的化学连接提高药物定位释放, 同时也可以选择具有特殊性质的多糖作为载体提高载体的主动靶向性. 例如 Yin 等^[80]利用透明质酸具有识别肿瘤细胞表面过度表达 CD44 受体的能力, 将紫杉醇与透明质酸结合构建起具有肿瘤靶向性的 HA-ss-PTX 载体体系(图 2), 在该载体药物体系中氧化还原响应的二硫键可以使载体在

血液中保持长循环而在富含谷胱甘肽的肿瘤细胞内迅速打开, 实现紫杉醇在肿瘤细胞内的定位释放. 果胶在被结肠内菌群产生的果胶酶特异性降解特性也常被用于结肠靶向缓释物的构建中, Vaidya 等^[81]

将甲硝唑与果胶通过酯键制备的果胶-甲硝唑缓释物, 在体外模拟的结肠环境中具有良好的生物降解性, 表现出结肠定位释放出小分子药物甲硝唑的潜在特性.

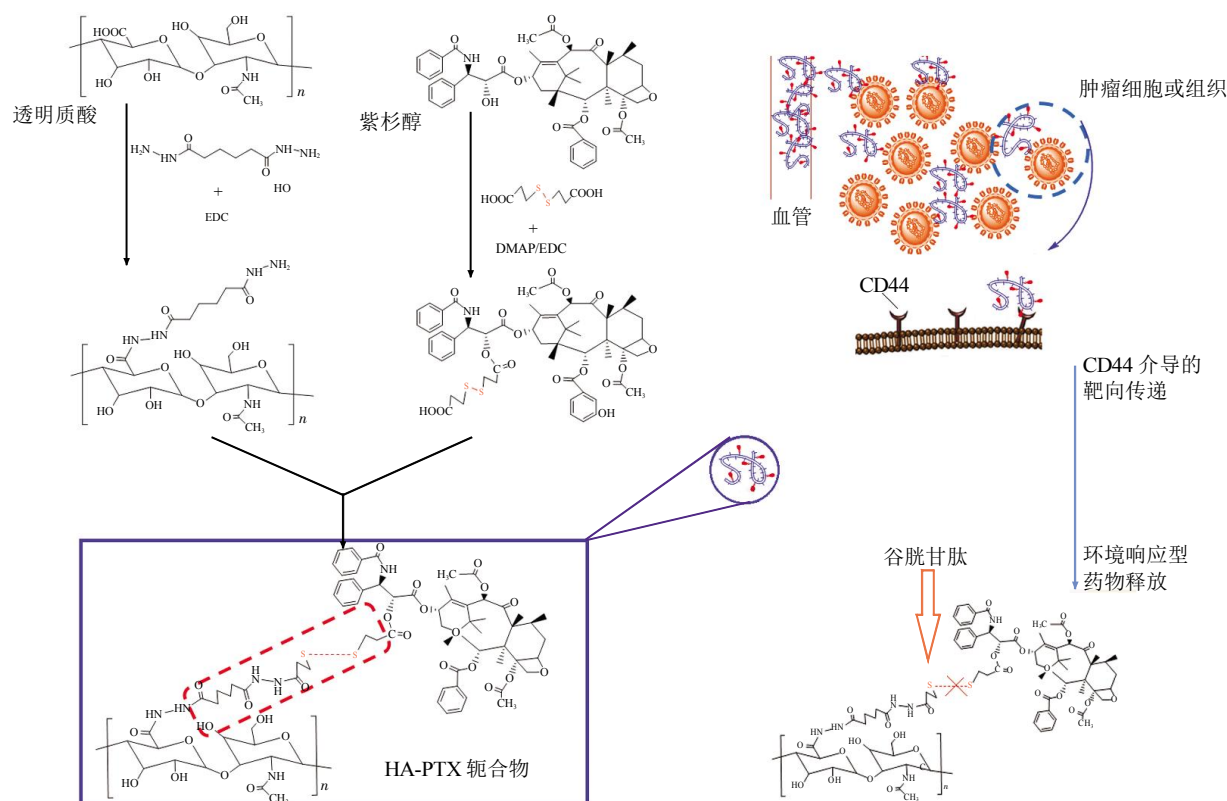


Fig. 2 Synthesis of redox-sensitive HA-ss-PTX and the illustration of redox-responsive, biodegradable molecule HA-ss-PTX for efficient intracellular delivery of PTX^[80]

图 2 氧化还原响应型 HA-ss-PTX 缓释物的合成及其肿瘤靶向传递和细胞内响应型药物释放示意图^[80]

该图显示了以氧化还原反应敏感型的二硫键为连接臂 HA-ss-PTX 缓释物的设计路线, 以及该缓释物通过肿瘤细胞表面丰富的 CD44 受体实现对肿瘤部位的主动靶向, 缓释物进入肿瘤细胞后结构中的二硫键被还原性物质谷胱甘肽断裂, 释放出抗肿瘤药物紫杉醇, 从而实现抗肿瘤药物的靶向传递和定位释放^[80].

二硫键作为生物体系中普遍存在的一种对氧化还原敏感型的动态共价键, 在氧化还原响应型多糖-药物缓释物的设计和合成提供了一条重要的途径, 而其他环境响应型的连接臂或化学键的设计还包括酶敏感型短肽链, 如组织蛋白酶 B 敏感型的甘氨酸苯丙氨酸亮氨酸甘氨酸(GLFG)短肽, 以及 pH 敏感型释药的脲键、酯键等化学键^[82]. 此外, 通过在大分子载体上偶联叶酸也是一种提高缓释物靶向性的常用方式^[83-84], 如叶酸修饰后的环糊精可通过肿瘤细胞表面叶酸受体介导的细胞内吞作用而产生肿瘤靶向性.

1.2.2 多糖-蛋白质/肽类药物缓释物的构建

蛋白质类药物的临床应用受到了其理化及生物特性的种种限制, 利用蛋白质分子侧链上的巯基、氨基和羧基等进行接枝修饰, 是提高蛋白质药物安全性和利用效率的较为直接且有效的手段^[85]. 蛋白质/肽类药物与多糖化学结合后, 多糖的高分子结构能够对蛋白质/肽类药物分子的功能和性状产生影响. 为提高蛋白质/肽类药物的使用效果, 其缓释物的构建主要包括以下几方面: a. 有效提高此类药物对环境的耐受能力. 如利用 α -淀粉酶结构中的氨基与还原性右旋糖酐上醛基形成亚胺的形式

所构建的轭合物可以使淀粉酶在 60℃ 和 70℃ 环境下稳定性提高 10%, 在 pH 4 和 10 的环境下稳定性分别提高 33% 和 5%, 表明轭合物对温度和 pH 的耐受性显著增加^[86]. b. 增加此类药物的溶解度和稳定性. Shinchii 等^[87]利用聚蔗糖和右旋糖酐为载体结合 toll 样受体的竞争性拮抗剂, 所构建的轭合物体系具有良好的水溶性, 其水溶液可在常温下稳定保存至少 6 个月, 且轭合物的免疫应答也显著高于未轭合的裸药, 这对此类药物的贮藏和临床使用具有重要意义. c. 调节免疫原性和毒性. 1999 年香港学者 Chan 等^[88]分别对天花粉蛋白的 R29 和 K137 两个位点定点诱变, 替换为半胱氨酸, 并在该位点结合上右旋糖酐形成新的天花粉蛋白 - 右旋糖酐轭合物, 使天花粉蛋白的免疫原性降低 50%, 在小鼠体内滞留时间提高了 27 倍, 大大降低引起过敏反应的几率, 提高了疫苗的安全性. 正是因为近年来将无免疫原性的细菌荚膜多糖与蛋白质 / 多

肽相结合形成的结合疫苗所取得的巨大成功, Rappuoli 和 Gregorio 等称多糖 - 蛋白质轭合物为免疫学上的一大奇迹, 甚至其构建和合成均有了标准方法^[89-91]. d. 增加靶向性. 如在室温下弱酸性环境中醛基化的透明质酸与人生长激素的氨基端反应结合生成 HA-hGH 轭合物, 透明质酸的存在不但增加了轭合物体系的皮肤渗透性, 而且可通过透明质酸受体介导的主动靶向促进药物进入血液, 提高血药浓度(图 3)^[92]. 与之设计和合成途径类似的还有轭合物 HA-TRAIL^[93], 利用内皮细胞上透明质酸受体提高机体肝脏部位的药物浓度, 增加肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)与活化的肝星状细胞表面死亡受体 5 的结合, 促进活化肝星状细胞凋亡, 同时防止药物的清除和降解, 延长药物的半衰期, 从而有效提高 TRAIL 的生物利用度, 可实现减少给药次数的目的.

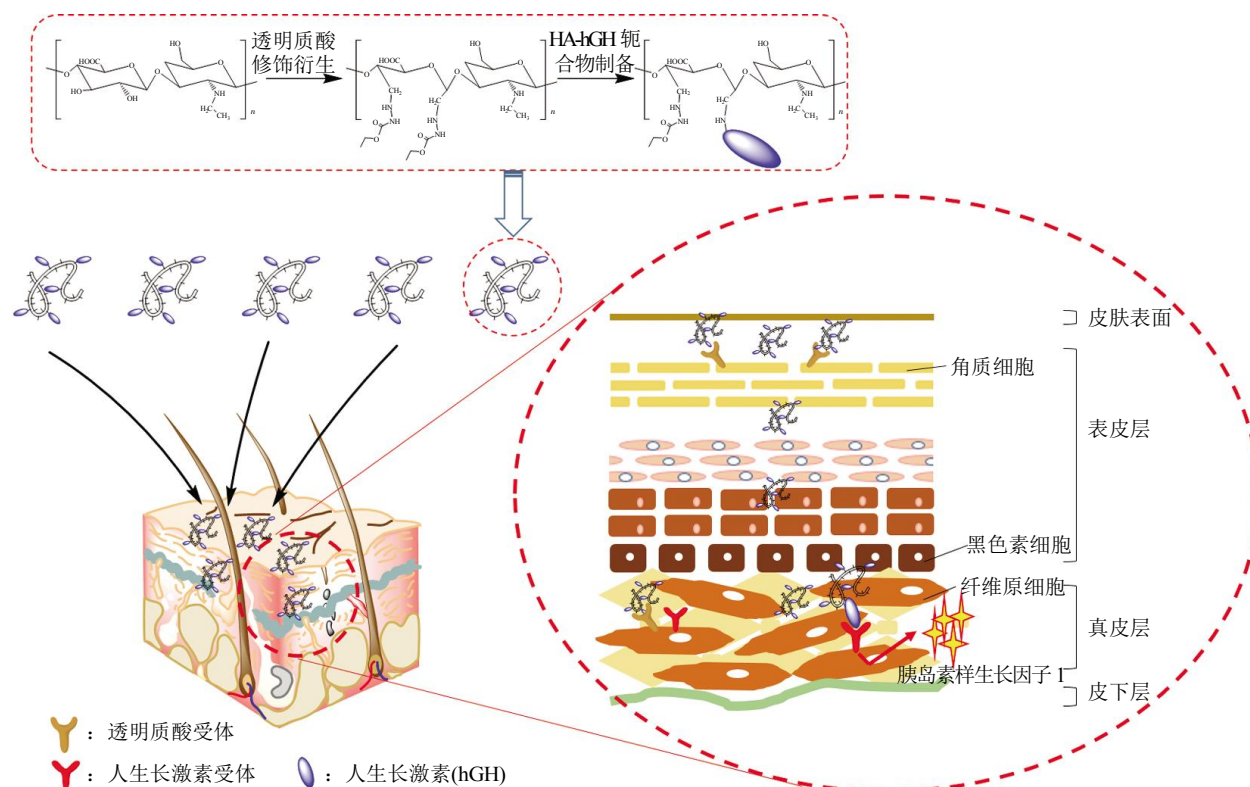


Fig. 3 The chemical structure of hyaluronic acid-human growth hormone(HA-hGH) conjugate and the schematic representation for the transdermal delivery of HA-hGH conjugate across the skin tissue^[92]

图 3 HA-hGH 轭合物的化学结构及其经皮给药示意图^[92]

该图显示了醛基化的透明质酸与人生长激素的氨基端反应结合生成 HA-hGH 轭合物. 因人体皮肤中存在大量的透明质酸受体和人生长激素受体, 轭合物通过透明质酸受体介导的穿皮吸收, 提高药物的生物利用度^[92].

2 以天然多糖为载体的轭合物在药物传递体系中的应用

自 Ringsdorf 的大分子 - 药物轭合物概念提出以来, 许多天然的和合成的高分子聚合物被筛选出来用于构建不同治疗药物分子的高分子前药或轭合物药物传递体系. 多糖作为这些高分子聚合物中重要的一员, 被广泛用于药物传递体系中, 如异烟肼^[94]、5- 氟尿嘧啶^[95-96]、阿霉素^[97]、紫杉醇^[98]等. 在多糖 - 药物轭合物体系中, 多糖通过与药物形成轭合物, 不但可以实现药物的靶向传递、可控性释放, 从而提高生物利用度和提高治疗指数^[99-101], 而且可利用天然多糖及其衍生物含有大量的羟基、羧基或氨基等活性基团, 以及可自组装形成纳米粒等特性, 将多糖载体与两种或多种小分子药物或其他生物活性物质共价键合形成相对稳定的轭合物体

系, 或是在已结合的轭合物体系自组装形成纳米粒的过程中进一步包埋其他药物, 以此实现对多种药物的同时递送, 这对癌症、病毒感染等易产生耐药性疾病的临床治疗具有巨大的应用价值.

Li 等^[102]以改性肝素为载体, 首先与药物 A 地塞米松通过酸敏性的腙键形成轭合物, 并在进一步形成胶束的过程中在胶束疏水区域包载药物 B 阿霉素, 实现两种药物的同时转运(图 4). Chang 等^[103]利用透明质酸的肿瘤靶向性, 对两种抗肺癌药物 Hypocrellin B 和紫杉醇进行同时靶向给药, 结果表明, 将两种小分子负载到同一高分子载体上形成的多药给药体系可实现比单一药物更强的抗肿瘤效应. 类似的多药联合给药体系的研究还有壳聚糖 - 阿霉素轭合物胶束包裹紫杉醇^[104]、喜树碱 - 透明质酸 - 阿霉素轭合物^[105].

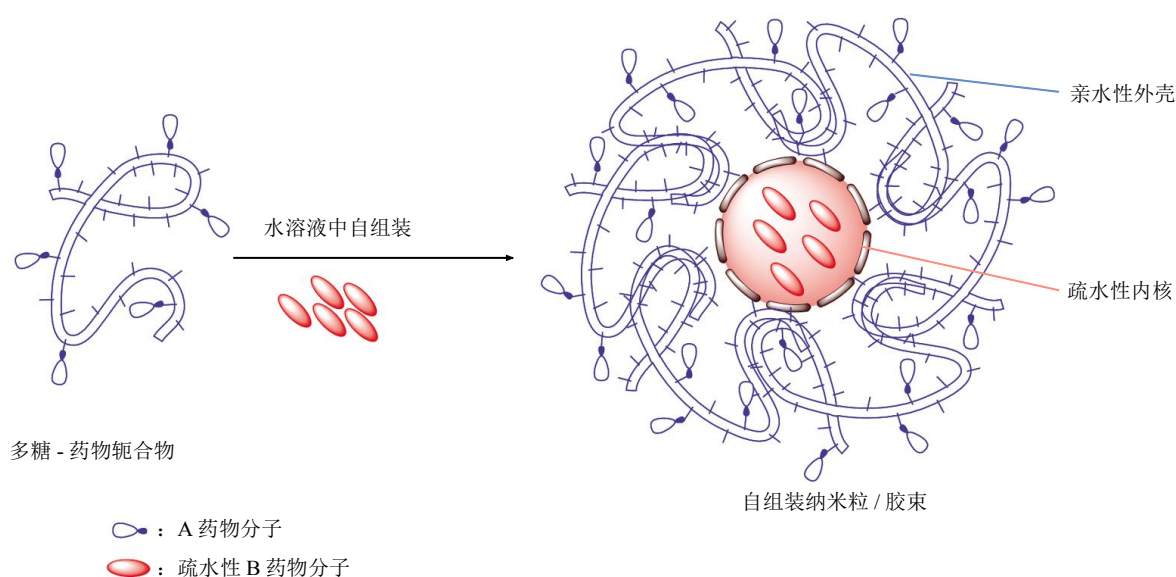


Fig. 4 A macromolecular prodrug strategy for co-loading two drug delivery^[102]

图 4 一种以多糖为载体的可实现联合递药的大分子前药模型^[102]

尽管如此, 由于多糖 - 药物轭合物体系的理化性质受到诸多因素的影响, 包括电荷、分子质量、糖链结构、化学衍生等^[106-107], 使得以多糖为载体的轭合物体系能够真正投入到临床治疗还为时尚早, 表 2 总结了部分已进入临床试验的多糖 - 药物轭合物研究现状.

3 多糖载体与负载药物的协同效应

天然多糖及其衍生物往往具有显著的生物活

性, 如抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗病毒等^[115-120], 具有与负载的小分子药物产生抗肿瘤或抗病毒等协同效应的潜在性. 以抗肿瘤为例, 在常规的临床肿瘤化疗中使用的小分子通常要具有明显的免疫损伤性, 如 5- 氟尿嘧啶, 在对多种肿瘤如直肠癌、胃癌、乳腺癌等实体瘤有抑制作用的同时, 严重损伤了正常细胞的功能, 产生恶心、呕吐、腹泻、脱发、体重减轻、白细胞与血小板下降等副作用^[121-122]. 本课题组在前期以壳聚糖为载体的药物传递系

Table 2 Polysaccharide-drug conjugates present in clinical trials
表 2 多糖-药物轭合物的临床研究

轭合物体系	应用	临床研究进展	参考文献
羧甲基葡聚糖-紫杉醇衍生物	实体瘤	I 期临床 最大耐受剂量为 1 800mg/m ² , 不良反应种类较多, 包括 98 种血液系统不良反应, 217 种非血液系统不良反应, 其中 26 例严重的口腔炎、皮疹、腹泻、厌食、肌酐酸上升以及器官衰竭的不良症状. 目前未有进一步的临床研究报道.	[108]
半乳甘露聚糖-柳杉花粉抗原	柳杉花粉过敏	II 期临床 通过短期的口服免疫疗法, 能快速且相对安全地引起免疫应答治疗柳杉花粉过敏; 治疗前 2 周会偶见胃肠道不良反应, 严重者可见胃肠道功能紊乱, 停药后可恢复正常. 由于受试群体较小, 缺少安慰剂对照组和随机对照研究, 需要进一步研究其在呼吸道过敏根治中的有效性.	[109-110]
环糊精-聚乙二醇-喜树碱	结肠癌	II 期临床 IB 期临床研究表明其最大耐受剂量为 15 mg/m ² , 偶有不同程度的淋巴球减少症或肝毒性. 目前 II 期临床进行中.	[111-112]
透明质酸-紫杉醇	膀胱原位癌	I 期临床 原位滴注给药, 推荐给药剂量为一个星期 600 mg, 连续给药 6 个星期; 定位释药效果良好, 抗肿瘤效果显著; 超过 60%(11/16)受试者出现不同程度的不良反应, 其中 3 例较为严重, 停药后可恢复正常. 目前尚无更进一步的临床研究报道.	[113]
O-乙酰化果胶-rEPA 蛋白	疫苗	I 期临床 无明显的不良反应, 注射 6 周后, 超过 60%的受试者体内抗伤寒免疫球蛋白水平提高 4 倍. 目前暂无进一步的临床研究报道.	[114]

统^[123-124]和佛手、款冬花以及何首乌^[125]等天然药物来源的天然多糖研究基础上, 提出一种以具有免疫调节活性的多糖为载体构建具有协同抗肿瘤效应的多糖-抗肿瘤药物轭合物的构建策略(图 5), 在拟构建的轭合物体系中, 利用多糖的大分子特性来增强药物的缓释作用, 以及靶向传递或通过环境响应型化学键/连接臂的设计实现定位释放, 同时发挥天然多糖的免疫保护作用来降低小分子抗癌药物的免疫损伤, 进而以调节机体免疫功能的方式与小分子药物协同作用来实现提高肿瘤治疗效果的目的.

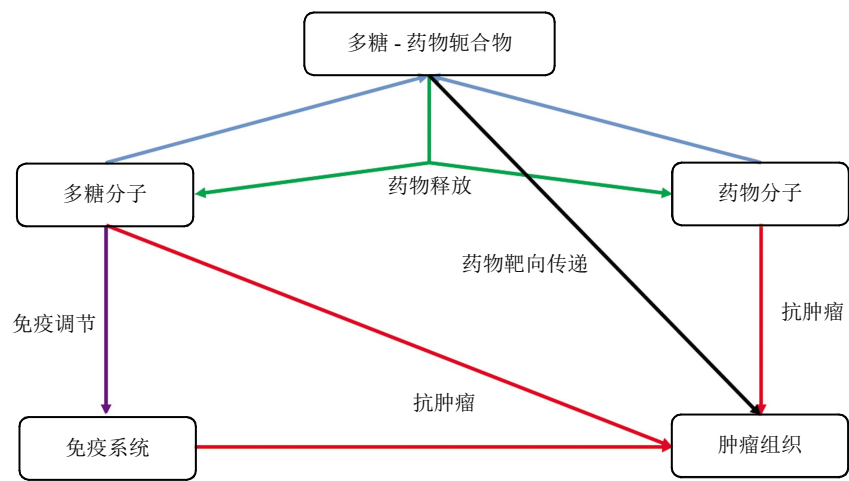


Fig. 5 A bioactivity polysaccharides based conjugate strategy for synergistic anticancer
图 5 基于活性多糖为载体的药物轭合物协同治疗策略

该图显示了一种以具有免疫调节活性的多糖为载体构建具有协同效应的多糖-抗肿瘤药物轭合物的构建策略, 多糖在轭合物体系中不但能执行小分子药物的靶向传递或缓释控, 同时通过调节机体的免疫功能, 产生协同抗肿瘤效应.

虽然目前类似的协同作用研究尚未被大量报道,但 Park 等^[126]已经发现,将疏水性抗肿瘤药物维甲酸连接于肝素,可在提高维甲酸水溶性的同时还利用肝素的抑制肿瘤生长和抗血管新生作用发挥协同抗肿瘤效应。此外,近年来一些联合用药的研究成果也为开发具有协同效应的多糖-药物轭合物提供了支持^[127-128],如草苈蓉多糖与 5-FU 联合抗肿瘤研究结果表明,草苈蓉多糖可通过提高机体免疫力产生抗肿瘤效应,将两者联合使用可使抗肿瘤效应更为显著,且 5-FU 对机体的免疫抑制作用也明显降低^[129];硫酸化的当归多糖与可比韦联合抗病毒的研究结果表明两者联合使用时可以明显提高病毒生长抑制率,而其作用机制研究表明这种协同效应与当归多糖可提高了实验小鼠的免疫力密切相关^[130]。如此,可以看出具有丰富生物活性的天然多糖在药物研究中的巨大潜力,而在多糖-药物轭合物领域中要实现多糖载体的药物递送和协同治疗的双重功能,保持轭合物药物释放后天然多糖的生物活性是关键,因此如何设计和构建起能保持多糖原有生物活性的轭合物结构是此类具有协同效应的多糖-药物轭合物研究的一个重大课题。

4 结 论

将药物与亲水性高分子聚合物结合是当前药物研究领域用于解决药物水溶性差、半衰期短、生物利用度低及毒副作用大的一种有效途径。虽然目前以多糖为载体的聚合物-药物轭合物体系在生物相容性和可降解性方面相比合成的聚合物具有显著的优越性,且通过多糖-药物轭合物的合理设计,在改善药物亲水性、提高靶向性,增加生物利用度方面都取得了良好的效果,但真正进入临床试验的多糖-药物轭合物还是凤毛麟角,这与天然多糖存在结构复杂、分子质量难以控制的缺陷不无关系,因此除了轭合物结构的合理设计和构建,注重对多糖基础性质的研究,建立稳定可靠的轭合物体系也是需要解决的一个重要问题。坚信随着多糖研究的不断深入,越来越多天然来源的活性多糖将成为聚合物-药物轭合物研究中药物载体的备选者,尤其是利用具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎和抗病毒活性的天然活性多糖,构建具有药物控释作用同时又能发挥多糖与负载药物协同治疗作用的轭合物体系,将是一个非常重要的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Agudelo D, Bérubé G, Tajmir-Riahi H A. An overview on the delivery of antitumor drug doxorubicin by carrier proteins. *Int J Biol Macromol*, 2016, **88**: 354-360
- [2] Meng F F, Asghar S J, Xu Y R, *et al.* Design and evaluation of lipoprotein resembling curcumin-encapsulated protein-free nanostructured lipid carrier for brain targeting. *Int J Pharmaceut*, 2016, **506**(1-2): 46-56
- [3] Lima P S S, Lucchese A M, Araújo-Filho H G, *et al.* Inclusion of terpenes in cyclodextrins: preparation, characterization and pharmacological approaches. *Carbohydr Polym*, 2016, **151**: 965-987
- [4] Jain K, Kesharwani P, Gupta U, *et al.* A review of glycosylated carriers for drug delivery. *Biomaterials*, 2012, **33**(16): 4166-4186
- [5] Li C, Wallace S. Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, **60**(8): 886-898
- [6] Pasut G, Veronese F M. PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: an overview. *Adv Drug Deliver Rev*, 2009, **61**(13): 1177-1188
- [7] Kopeček J. Polymer-drug conjugates Origins, progress to date and future directions. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, **65**(1): 49-59
- [8] Canal F, Sanchis J, Vicent M J. Polymer-drug conjugates as nano-sized medicines. *Curr Opin Biotech*, 2011, **22**(6): 894-900
- [9] Goodarzi N, Varshochian R, Kamalinia G, *et al.* A review of polysaccharide cytotoxic drug conjugates for cancer therapy. *Carbohydr Polym*, 2013, **92**(2): 1280-1293
- [10] Pang X, Du H L, Zhang H Q, *et al.* Polymer-drug conjugates: present state of play and future perspectives. *Drug Discov Today*, 2013, **18**(23-24): 1316-1322
- [11] Ducan R. Polymer therapeutics as nanomedicines: new perspectives. *Curr Opin Biotechnol*, 2011, **22**(4): 492-501
- [12] Bildstein L, Dubernet C, Couvreur P. Prodrug-based intracellular delivery of anticancer agents. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, **63**(1-2): 3-23
- [13] Dosio F, Stella B, Arpicco S, *et al.* Macromolecules as taxane delivery systems. *Expert Opin Drug Del*, 2011, **8**(1): 33-55
- [14] Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, **63**(3): 136-151
- [15] Garnett M C. Targeted drug conjugates: Principles and progress. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, **53**(2): 171-216
- [16] Duncan R, Ringsdorf H, Satchi-Fainaro R. Polymer therapeutics: polymers as drugs, drug and protein conjugates and gene delivery systems: past, present and future opportunities. *J Drug Target*, 2006, **14**(6): 337-341
- [17] Liu Z, Jiao Y, Wang Y, *et al.* Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, **60**(15): 1650-1662

- [18] Martino A D, Pavelkova A, Maciulyte S, *et al.* Polysaccharide-based nanocomplexes for co-encapsulation and controlled release of 5-Fluorouracil and Temozolomide. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **92**: 276–286
- [19] Luo Q, Wang P X, Miao Y Q, *et al.* A novel 5-fluorouracil prodrug using hydroxyethyl starch as a macromolecular carrier for sustained release. *Carbohydr Polym*, 2012, **87**(4): 2642–2647
- [20] Basu A, Kunduru K R, Abtey E, *et al.* Polysaccharide-based conjugates for biomedical applications. *Bioconjugate Chem*, 2015, **26**(8): 1396–1412
- [21] Ringsdorf H. Structure and properties of pharmacologically active polymers. *J Polym Sci Polym Symp* 2007, **51**(1): 135–153
- [22] Wang X, Zhang Z. The antitumor activity of a red alga polysaccharide complexes carrying 5-fluorouracil. *Int J Biol Macromol*, 2014, **69**(8): 542–545
- [23] Chandrasekar M J N, Kumar S M, Manikandan D, *et al.* Isolation and evaluation of a polysaccharide from *Prunus amygdalus* as a carrier for transbuccosal delivery of Losartan potassium. *Int J Biol Macromol*, 2011, **48**(5): 773–778
- [24] Deng W, Fu M, Cao Y, *et al.* Angelica sinensis polysaccharide nanoparticles as novel non-viral carriers for gene delivery to mesenchymal stem cells. *Nanomed-Nanotechnol Biology and Medicine*, 2013, **9**(8): 1181–1191
- [25] Anwar M, Warsi M H, Mallick N, *et al.* Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan-atorvastatin conjugate after oral administration to rats. *Eur J Pharm Sci*, 2011, **44**(3): 241–249
- [26] Tilloo S K, Rasala T M, Kale V V. Mucoadhesive microparticulate drug delivery system. *Int J Pharm Sci*, 2011, **9**(1): 52–56
- [27] Liu Y, Sun Y, He S, *et al.* Synthesis and characterization of gibberellin-chitosan conjugate for controlled-release applications. *Int J Biological Macromol*, 2013, **57**(6): 213–217
- [28] Wang X, Chen Y, Dahmani F Z, *et al.* Amphiphilic carboxymethyl chitosan- quercetin conjugate with P-gp inhibitory properties for oral delivery of paclitaxel. *Biomaterials*, 2014, **35**(26): 7654–7665
- [29] Saranya N, Moorthi A, Saravanan S, *et al.* Chitosan and its derivatives for gene delivery. *Int J Biol Macromol*, 2011, **48**(2): 234–238
- [30] Rudzinski W E, Palacios A, Ahmed A, *et al.* Targeted delivery of small interfering RNA to colon cancer cells using chitosan and PEGylated chitosan nanoparticles. *Carbohydr Polym*, 2016, **147**: 323–332
- [31] Zhong Y N, Zhang J, Cheng R, *et al.* Reversibly crosslinked hyaluronic acid nanoparticles for active targeting and intelligent delivery of doxorubicin to drug resistant CD44⁺ human breast tumor xenografts. *J Control Release*, 2015, **205**: 144–154
- [32] Zhong Y N, Goltsche K, Cheng L, *et al.* Hyaluronic acid-shelled acid-activatable paclitaxel prodrug micelles effectively target and treat CD44⁺ overexpressing human breast tumor xenografts *in vivo*. *Biomaterials*, 2016, **84**: 250–261
- [33] Fan X H, Zhao X S, Qu X K, *et al.* pH sensitive polymeric complex of cisplatin with hyaluronic acid exhibits tumor-targeted delivery and improved *in vivo* antitumor effect. *Int J Pharm*, 2015, **496**(2): 644–653
- [34] Al-Azi S O S M, Tan Y T F, Wong T W. Transforming large molecular weight pectin and chitosan into oral protein drug nanoparticulate carrier. *React Funct Polym*, 2014, **84**: 45–52
- [35] Goodarzi N, Varshochian R, Kamalinia G, *et al.* A review of polysaccharide cytotoxic drug conjugates for cancer therapy. *Carbohydr Polym*, 2013, **92**(2): 1280–1293
- [36] Tang X H, Xie P, Ding Y, *et al.* Synthesis, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation of a novel pectin-adriamycin conjugate. *Bioorgan Med Chem*, 2010, **18**(4): 1599–1609
- [37] Kumar D R, Kumar P S, Gandhi M R, *et al.* Delivery of chitosan/ dsRNA nanoparticles for silencing of wing development vestigial (vg) gene in *Aedes aegypti* mosquitoes. *Int J Biol Macromol*, 2016, **86**: 89–95
- [38] Zhang D M, Song Y Z, Wang Y, *et al.* Insight of *in vitro* small-interfering RNA release from chitosan nanoparticles under enzymolysis with forster resonance energy transfer analysis. *J Pharm Sci*, 2016, **105**(1): 301–307
- [39] Gao Y, Zhang Z W, Chen L L, *et al.* Chitosan N-betainates/DNA self-assembly nanoparticles for gene delivery: *in vitro* uptake and transfection efficiency. *Int J Pharm*, 2009, **371**(1–2): 156–162
- [40] Martirosyan A, Olesen M J, Howard K A. Chapter eleven-chitosan-based nanoparticles for mucosal delivery of RNAi therapeutics. *Adv Genet*, 2014, **88**: 325–352
- [41] Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater*, 2013, **9**(7): 7081–7092
- [42] Jia X, Han Y, Pei M L, *et al.* Multi-functionalized hyaluronic acid nanogels crosslinked with carbon dots as dual receptor-mediated targeting tumor theranostics. *Carbohydr Polym*, 2016, **152** (5): 391–397
- [43] Kesharwani P, Xie L X, Banerjee S, *et al.* Hyaluronic acid-conjugated polyamidoamine dendrimers for targeted delivery of 3,4-difluorobenzylidene curcumin to CD44 overexpressing pancreatic cancer cells. *Colloid Surface B*, 2015, **136**: 413–423
- [44] Zhao Q F, Liu J, Zhu W Q, *et al.* Dual-stimuli responsive hyaluronic acid-conjugated mesoporous silica for targeted delivery to CD44-overexpressing cancer cells. *Acta Biomater*, 2015, **23**: 147–156
- [45] Yang J A, Kong W H, Sung D K, *et al.* Hyaluronic acid-tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand conjugate for targeted treatment of liver fibrosis. *Acta Biomater*, 2015, **12**: 174–182
- [46] Vaidya A, Jain S, Agrawal R K, *et al.* Pectin-metronidazole prodrug bearing microspheres for colon targeting. *J Sau Chem Soc*, 2015, **19**(3): 257–264
- [47] Zhang W B, Xu P, Zhang H. Pectin in cancer therapy: a review. *Trends Food Sci Tech*, 2015, **44**(2): 258–271
- [48] Perera G, Barthelme J, Bernkop-Schnürch A. Novel pectin-4-aminothiophenol conjugate microparticles for colon-specific drug delivery. *J Control Rel*, 2010, **145**(3): 240–246
- [49] Aloisio C, Oliveira A G, Longhi M. Cyclodextrin and

- me glumine-based microemulsions as a poorly water-soluble drug delivery system. *J Pharma Sci*, 2016, **105**(9): 2703–2711
- [50] Erdoğar N, Esendağlı G, Nielsen T T, *et al.* Design and optimization of novel paclitaxel-loaded folate-conjugated amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. *Int J Pharmaceut*, 2016, **509**(1–2): 375–390
- [51] Fitzgerald K A, Malhotra M, Gooding M, *et al.* A novel, anisamide-targeted cyclodextrin nanoformulation for siRNA delivery to prostate cancer cells expressing the sigma-1 receptor. *Int J Pharmaceut*, 2016, **499**(1–2): 131–145
- [52] Zhao L L, Liu M R, Wang J, *et al.* Chondroitin sulfate-based nanocarriers for drug/gene delivery. *Carbohydr Polym*, 2015, **133**: 391–399
- [53] Muzzarelli R A, Greco F, Busilacchi A, *et al.* Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review. *Carbohydr Polym*, 2010, **89**(3): 723–739
- [54] Suchaoın W, Bonengel S, Griessinger J, *et al.* Novel bioadhesive polymers as intra-articular agents: chondroitin sulfate-cysteine conjugates. *Eur J Pharm and Biopharm*, 2016, **101**: 25–32
- [55] Wang Y F, Zhou J H, Qiu L H, *et al.* Cisplatin-alginate conjugate liposomes for targeted delivery to EGFR-positive ovarian cancer cells. *Biomaterials*, 2014, **35**(14): 4297–4309
- [56] Yin N N, Han Y M, Xu H L, *et al.* VEGF-conjugated alginate hydrogel prompt angiogenesis and improve pancreatic islet engraftment and function in type 1 diabetes. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2016, **59**: 958–964
- [57] Blandón L M, Islan G A, Castro G R, *et al.* Kefiran-alginate gel microspheres for oral delivery of ciprofloxacin. *Colloid Surface B*, 2016, **145**: 706–715
- [58] Li L, Kim J K, Huh K M, *et al.* Targeted delivery of paclitaxel using folate-conjugated heparin-poly(β -benzyl-L-aspartate) selfassembled nanoparticles. *Carbohydr Polym*, 2012, **87**(3): 2120–2128
- [59] Li N N, Zheng B N, Lin J T, *et al.* New heparin-indomethacin conjugate with an ester linkage: Synthesis, self aggregation and drug delivery behavior. *Mat Sci Eng: C*, 2014, **34**(1): 229–235
- [60] Mai K J, Zhang S S, Liang B, *et al.* Water soluble cationic dextran derivatives containing poly (amidoamine) dendrons for efficient gene delivery. *Carbohydr Polym*, 2015, **123**: 237–245
- [61] Yousefpour P, Atyabi F, Farahani E V, *et al.* Polyanionic carbohydrate doxorubicin-dextran nanocomplex as a delivery system for anticancer drugs: *In vitro* analysis and evaluations. *Int J Nanomed*, 2011, **6**(6): 1487–1496
- [62] Li M Q, Tang Z H, Zhang Y, *et al.* Targeted delivery of cisplatin by LHRH-peptide conjugated dextran nanoparticles suppresses breast cancer growth and metastasis. *Acta Biomater*, 2015, **18**: 132–143
- [63] Anirudhan T S, Nair S S, Nair A S. Fabrication of a bioadhesive transdermal device from chitosan and hyaluronic acid for the controlled release of lidocaine. *Carbohydr Polym*, 2016, **152**: 687–698
- [64] Yang H H, Bremner D H, Tao L, *et al.* Carboxymethyl chitosan-mediated synthesis of hyaluronic acid-targeted graphene oxide for cancer drug delivery. *Carbohydr Polym*, 2016, **135**: 72–78
- [65] Yin H, Zhao F, Zhang D H, *et al.* Hyaluronic acid conjugated β -cyclodextrin-oligoethylenimine star polymer for CD44-targeted gene delivery. *Int J Pharma*, 2015, **483**(1–2): 169–179
- [66] Jin R, Teixeira L S M, Dijkstra P J, *et al.* Enzymatically-crosslinked injectable hydrogels based on biomimetic dextran-hyaluronic acid conjugates for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 2010, **31**(11): 3103–3113
- [67] Zhao X, Li P, Guo B L, *et al.* Antibacterial and conductive injectable hydrogels based on quaternized chitosan-graft-polyaniline/oxidized dextran for tissue engineering. *Acta Biomater*, 2015, **26**: 236–248
- [68] Hou L, Fan Y, Yao J, *et al.* Low molecular weight heparin-all-trans-retinoid acid conjugate as a drug carrier for combination cancer chemotherapy of paclitaxel and all-trans-retinoid acid. *Carbohydr Polym*, 2011, **86**(3): 1157–1166
- [69] Abbas N S, Amin M, Hussain M A, *et al.* Extended release and enhanced bioavailability of moxifloxacin conjugated with hydrophilic cellulose ethers. *Carbohydr Polym*, 2016, **136**: 1297–1306
- [70] Homma A, Sato H, Tamura T, *et al.* Synthesis and optimization of hyaluronic acid-methotrexate conjugates to maximize benefit in the treatment of osteoarthritis. *Bioorgan Med Chem*, 2010, **18** (3): 1062–1075
- [71] Rodrigues P C A, Scheuermann K, Stockmar C, *et al.* Synthesis and *In vitro* efficacy of acid-Sensitive poly(ethylene glycol) paclitaxel conjugates. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2003, **13**(3): 355–360
- [72] Wang F H, Shen Y Y, Xu X F, *et al.* Selective tissue distribution and long circulation endowed by paclitaxel loaded PEGylated poly (ϵ -caprolactone-co-L-lactide) micelles leading to improved anti-tumor effects and low systematic toxicity. *Int J Pharmaceut*, 2013, **456**(1): 101–112
- [73] Wang J F, Zhang X M, Cen Y X, *et al.* Antitumor gemcitabine conjugated micelles from amphiphilic comb-like random copolymers. *Colloid Surface B*, 2016, **146**(1): 707–715
- [74] Marcucci F, Corti A. How to improve exposure of tumor cells to drugs-Promoter drugs increase tumor uptake and penetration of effector drugs. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, **64**(1): 53–68
- [75] Pang X, Lu Z, Du H L, *et al.* Hyaluronic acid-quercetin conjugate micelles: Synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Colloid Surface B*, 2014, **123**: 778–786
- [76] Wang Y, Xin D C, Liu K J, *et al.* Heparin-paclitaxel conjugates using mixed anhydride as intermediate: synthesis, influence of polymer structure on drug release. anticoagulant activity and *in vitro* efficiency. *Pharma Res*, 2009, **26**(4): 785–793
- [77] Wang Y, Xin D C, Hu J W, *et al.* A model ternary heparin conjugate by direct covalent bond strategy applied to drug delivery. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(19): 149–152
- [78] Wang Y, Xin D C, Liu K J, *et al.* Heparin-paclitaxel conjugates as drug delivery system: synthesis, self-assembly property, drug release, and antitumor activity. *Bioconjugate Chem*, 2009, **20**(12): 2214–2221
- [79] Xin D C, Wang Y, Xiang J N. The use of amino acid linkers in the

- conjugation of paclitaxel with hyaluronic acid as drug delivery system: synthesis, self-assembled property, drug release, and *in vitro* efficiency. *Pharma Res*, 2009, **27**(2): 380–389
- [80] Yin S P, Huai J, Chen X, *et al.* Intracellular delivery and antitumor effects of a redox-responsive polymeric paclitaxel conjugate based on hyaluronic acid. *Acta Biomater*, 2015, **25**: 274–285
- [81] Vaidya A, Jain S, Agrawal R K, *et al.* Pectin-metronidazole prodrug bearing microspheres for colon targeting. *J Saudi Chem Soc*, 2015, **19**(3): 257–264
- [82] 杨 扬, 余汶川, 罗 奎, 等. 基于聚合物的环境敏感型纳米抗肿瘤药物传输系统的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(10): 1039–1048
Yang Y, She W C, Luo K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(10): 1039–1048
- [83] Dhas N L, Ige P P, Kudarha R R. Design, optimization and *in-vitro* study of folic acid conjugated-chitosan functionalized PLGA nanoparticle for delivery of bicalutamide in prostate cancer. *Powder Technol*, 2015, **283**: 234–245
- [84] Xu J J, Xu B H, Shou D, *et al.* Characterization and evaluation of a folic acid receptor-targeted cyclodextrin complex as an anticancer drug delivery system. *Eur J Pharma Sci*, 2016, **83**(1): 132–142
- [85] 张 慧, 陈圣福. 聚合物蛋白质类药物单分子修饰的发展和展望. *高分子通报*, 2012(11): 18–23
Zhang H, Chen S F. *Chinese Polymer Bulletin*, 2012(11): 18–23
- [86] Jadhav S B, Singhal R S. Screening of polysaccharides for preparation of α -amylase conjugate to enhance stability and storage life. *Carbohydr Polym*, 2013, **92**(2): 1724–1729
- [87] Shinci H, Crain B, Yao S Y, *et al.* Enhancement of the immunostimulatory activity of a TLR7 ligand by conjugation to polysaccharides. *Bioconjugate Chem*, 2015, **26**(8): 1713–1723
- [88] Chan W L, He X H, Tam S C. Lowering of trichosanthin immunogenicity by site-specific coupling to dextran. *Biochem Pharmacol*, 1999, **57**(8): 927–934
- [89] Gamblin D P, Scanlan E M, Davis B G. Glycoprotein synthesis: an update. *Chem Rev*, 2009, **109**(1): 131–163
- [90] Rappuoli R, De Gregorio E. A sweet T cell response. *Nat Med*, 2011, **17**: 1551–1552
- [91] Gamblin D P, Scanlan E M, Davis B G. Glycoprotein synthesis: an update. *Chem Rev*, 2009, **109**: 131–163
- [92] Yang J A, Kim E S, Kwon J H, *et al.* Transdermal delivery of hyaluronic acid-Human growth hormone conjugate. *Biomaterials*, 2012, **33**(25): 5947–5954
- [93] Yang J A, Kong W H, Dong K S, *et al.* Hyaluronic acid-tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand conjugate for targeted treatment of liver fibrosis. *Acta Biomater*, 2015, **12**(1): 174–182
- [94] Berezin A S, Skorik Y A. Chitosan-isoniazid conjugates: Synthesis, evaluation of tuberculostatic activity, biodegradability and toxicity. *Carbohydr Polym*, 2015, **127**: 309–315
- [95] Jaferian S, Negahdari B, Eatemadi A. Colon cancer targeting using conjugates biomaterial 5-fluorouracil. *Biomed Pharmacother*, 2016, **84**: 780–788
- [96] Wang X M, Zhang Z S. The antitumor activity of a red alga polysaccharide complexescarrying 5-fluorouracil. *Int J Biol Macromol*, 2014, **69**(8): 542–545
- [97] Xu W G, Ding J X, Xiao C S, *et al.* Versatile preparation of intracellular-acidity-sensitive oxime-linked polysaccharide-doxorubicin conjugate formalignancy therapeutic. *Biomaterials*, 2015, **54**: 72–86
- [98] Manivasagan P, Bharathiraja S, Bui N Q, *et al.* Paclitaxel-loaded chitosan oligosaccharide-stabilized gold nanoparticles as novel agents for drug delivery and photoacoustic imaging of cancer cells. *Int J Pharmaceut*, 2016, **511**(1): 367–379
- [99] Wang W Q, Li M Y, Zhang Z H, *et al.* Design, synthesis and evaluation of multi-functional tLyP-1-hyaluronic acid-paclitaxel conjugate endowed with broad anticancer scope. *Carbohydr Polym*, 2017, **156**: 97–107
- [100] Liu M S, Lv P, Liao R Q, *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of Rhein-cyclodextrin conjugate. *J Mol Struct*, 2017, **1128**: 239–244
- [101] Sarika P R, James N R, Kumar P R A, *et al.* Gum arabic-curcumin conjugate micelles with enhanced loading for curcumin delivery to hepatocarcinoma cells. *Carbohydr Polym*, 2015, **134**: 167–174
- [102] Li N N, Lin J T, Gao D, *et al.* A macromolecular prodrug strategy for combinatorial drug delivery. *J Colloid Interf Sci*, 2014, **417**(1): 301–309
- [103] Chang J E, Cho H J, Yi E, *et al.* Hypocrellin B and paclitaxel-encapsulated hyaluronic acid-ceramide nanoparticles for targeted photodynamic therapy in lung cancer. *J Photoch Photobio B*, 2016, **158**(2): 113–121
- [104] Ma Y K, Fan X H, Li L B. pH-sensitive polymeric micelles formed by doxorubicin conjugated prodrugs for co-delivery of doxorubicin and paclitaxel. *Carbohydr Polym*, 2016, **137**: 19–29
- [105] Camacho K M, Kumar S, Menegatti S, *et al.* Synergistic antitumor activity of camptothecin-doxorubicin combinations and their conjugates with hyaluronic acid. *J Control Release*, 2015, **210**: 198–207
- [106] Mehvar R. Recent trends in the use of polysaccharides for improved delivery of therapeutic agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *Curr Pharm Biotechno*, 2003, **4**(5): 283–302
- [107] Hadidi M, Buckley J J, Zydne A L. Effects of solution conditions on characteristics and size exclusion chromatography of pneumococcal polysaccharides and conjugate vaccines. *Carbohydr Polym*, 2016, **152**: 12–18
- [108] Veltkamp S A, Witteveen E O, Capriati A, *et al.* Clinical and pharmacologic study of the novel prodrug delimotecan (MEN4901/T-0128) in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(22): 7535–7544
- [109] Murakami D, Kubo K, Sawatsubashi M, *et al.* Phase I / II study of oral immunotherapy with Cry j1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis. *Auris Nasus Larynx*, 2014, **41** (4): 350–358
- [110] Murakami D, Sawatsubashi M, Kikkawa S, *et al.* Effect of

- short-term oral immunotherapy with Cry j1-galactomannan conjugate on quality of life in Japanese cedar pollinosis patients: a prospective, randomized, open-label study. *Auris Nasus Larynx*, 2016, **43**(1): 50–55
- [111]Svenson S, Wolfgang M, Hwang J, *et al.* Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanopharmaceutical CRLX101. *J Control Rel*, 2011, **153**(1): 49–55
- [112]Wang A, Sanoff H, McRee A, *et al.* Phase I B/ II study of neoadjuvant chemoradiotherapy with CRLX101 and capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer*, 2015, **51**: 341
- [113]Renier D, Franchini S, Rosato A, *et al.* Paclitaxel-Hyaluronic acid for intravesical therapy of Bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma *in situ* of the bladder: results of a Phase I study. *J Urology*, 2011, **185**(2): 445–449
- [114]Szu S C, Lin F Y, Hunt S, *et al.* Phase I clinical trial of O-acetylated pectin conjugate: a plant polysaccharide based typhoid vaccine. *Vaccine*, 2014, **32**(22): 2618–2622
- [115]Ferreira I C, Heleno S A, Reis F S, *et al.* Chemical features of Ganoderma polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. *Phytochemistry*, 2014, **114**: 38–55
- [116]He F, Yang Y, Yang G, *et al.* Studies on antibacterial activity and antibacterial mechanism of a novel polysaccharide from *Streptomyces virginia* H03. *Food Control*, 2010, **21**(9): 1257–1262
- [117]Li X Y, Wang L, Wang Z Y. Radioprotective activity of neutral polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Hohenbuehelia serotina*. *Physica Medica*, 2015, **31**(4): 352–359
- [118]Shi J M, Cheng C L, Zhao H T, *et al.* *In vivo* antiradiation activities of the *Ulvapertusa* polysaccharide and polysaccharide-iron (III) complex. *Int J Biol Macromol*, 2013, **60**(6): 341–346
- [119]Zhao L M, Jia Y L, Ma M, *et al.* Prevention effects of Schisandra polysaccharide on radiation-induced immune system dysfunction. *Int J Biol Macromol*, 2015, **76**(3): 63–69
- [120]Zhao S, Rong C B, Liu Y, *et al.* Extraction of a soluble polysaccharide from *Auricularia polytricha* and evaluation of its anti-hypercholesterolemic effect in rats. *Carbohydr Polym*, 2015, **122**: 39–45
- [121]Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer*, 2004, **4**(3): 181–189
- [122]Giorgio E, Caroti C, Mattioli F, *et al.* Severe fluoropyrimidine-related toxicity: clinical implications of DPYD analysis and UH2/U ratio evaluation. *Cancer Chemoth Pharm*, 2011, **68**(5): 1355–1361
- [123]Ji J G, Hao S L, Wu D J, *et al.* Preparation, characterization and *in vitro* release of chitosan nanoparticles loaded with gentamicin and salicylic acid. *Carbohydr Polym*, 2011, **85**(4): 803–808
- [124]Ji J G, Hao S L, Liu W Q, *et al.* Preparation, characterization of hydrophilic and hydrophobic drug in combine loaded chitosan/cyclodextrin nanoparticles and *in vitro* release study. *Colloid Surface B*, 2011, **83**(1): 103–107
- [125]Zhang Q, Xu Y, Zou S, *et al.* Novel functional polysaccharides from *Radix Polygoni Multiflori* water extracted residue: Preliminary characterization and immunomodulatory activity. *Carbohydr Polym*, 2016, **137**: 625–631
- [126]Park I K, Tran T H, Oh I H, *et al.* Ternary biomolecular nanoparticles for targeting of cancer cells and anti-angiogenesis. *Eur J Pharm Sci*, 2010, **41**(1): 148–155
- [127]Zhang W B, Xu P, Zhang H. Pectin in cancer therapy: a review. *Trends Food Sci Tech*, 2015, **44**(2): 258–271
- [128]Yan F, Zhang Q Y, Jiao L, *et al.* Synergistic hepatoprotective effect of Schisandrae lignans with Astragalus polysaccharides on chronic liver injury in rats. *Phytomedicine*, 2009, **16**(9): 805–813
- [129]Wang Z H, Wu B J, Zhang X H, *et al.* Purification of a polysaccharide from *Boschniakia rossica* and its synergistic antitumor effect combined with 5-Fluorouracil. *Carbohydr Polym*, 2012, **89**(1): 31–35
- [130]Yang T H, Jia M, Yue Z G, *et al.* Synergistic antiviral effect of combined administration of Combivir with *Angelica polysaccharide* sulfate. *Int J Biol Macromol*, 2013, **53**: 122–126

The Progress and Prospects of Polysaccharide-drug Conjugates*

ZHANG Qing^{1,2)}, XU Yi^{1,2,3)**}, CAO Kun^{1,2)}, MU Xiu-Ni^{1,2)}, ZHANG Xiao-Feng^{1,2)}, LÜ Jun-Jiang^{1,2)}

¹⁾ School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

²⁾ International R & D Center of Micro-nano Systems and New Materials Technology, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

³⁾ Key Disciplines Laboratory of Novel Micro-nano Devices and System Technology, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract Natural polysaccharides such as starch, cyclodextrin and so on are widely used as excipients in pharmacy. These biodegradable, biocompatible, and hydrophilic polysaccharides contain different functional groups (such as hydroxyl, carboxylic acid, amino) that make them ideal for conjugation. In recent years, the utilization of polysaccharides and their derivatives in drug delivery is in the ascendant, these polysaccharides based polymer-drug conjugates are applied to the fields of targeted drug delivery, tissue engineering and bioadhesive technology, and other biomedical applications. This paper presented an overview of the research status of polysaccharide-drug conjugates, including the design and formulation of conjugates, and their applications in drug delivery system. In addition, the functional roles of polysaccharide in conjugate system and the future direction in the developments of polysaccharide-drug conjugates were also been mentioned.

Key words natural polysaccharide, polysaccharide-drug conjugate, drug carrier, drug delivery

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0315

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(21375156), The Key Project of Frontier and Basic Research of Chongqing Science and Technology Committee (cstc2015jcyjBX0010) and Innovation Project Program of Chongqing Science and Technology Committee(cstc2015shmszx00014).

**Corresponding author.

Tel: 86-23-65111022, E-mail: xuyibbd@cqu.edu.cn

Received: October 8, 2016 Accepted: March 16, 2017