

# 多糖修饰脂质纳米颗粒递药系统的研究进展

麻玉清<sup>1,2</sup>, 柳海云<sup>1</sup>, 王晓强<sup>3</sup>, 孙世琪<sup>1</sup>, 郭慧琛<sup>1\*</sup>

1 中国农业科学院兰州兽医研究所 兰州大学动物医学与生物安全学院 动物疫病防控全国重点实验室, 甘肃 兰州 730000

2 兰州交通大学 化学化工学院, 甘肃 兰州 730070

3 兰州交通大学 生物与制药工程学院, 甘肃 兰州 730070

麻玉清, 柳海云, 王晓强, 孙世琪, 郭慧琛. 多糖修饰脂质纳米颗粒递药系统的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(12): 4339-4350.

MA Yuqing, LIU Haiyun, WANG Xiaoqiang, SUN Shiqi, GUO Huichen. Research progress in polysaccharide-modified lipid nanoparticles for drug delivery[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12): 4339-4350.

**摘要:** 脂质纳米颗粒递送系统是目前最具有应用前景的药物载体之一, 其生物相容性好、无免疫原性且载药效率高。然而, 未修饰的脂质纳米颗粒仍存在稳定性差、易水解和易被快速清除的问题。为了克服上述缺点, 研究人员对脂质纳米颗粒进行了一系列的修饰, 包括多肽修饰、抗体修饰、配体修饰、核酸适配体修饰、多糖修饰等。其中, 多糖作为一类天然聚合物, 修饰脂质纳米颗粒后表现出良好的生物相容性, 而且还具有靶向目标器官和低毒性等优势。多糖修饰后的脂质纳米颗粒具有在临床治疗中发挥重要作用的潜力。本文综述了多糖修饰脂质纳米颗粒的制备及应用, 为进一步研究与开发新型脂质纳米颗粒提供了参考。

**关键词:** 递药系统; 脂质纳米颗粒; 多糖修饰; 脂质纳米颗粒制备; 多糖应用

资助项目: 国家自然科学基金(32301127, 32072847, 32072859); 博士后科学基金(2023M733819, 23JRR A554)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32301127, 32072847, 32072859) and the Postdoctoral Science Foundation (2023M733819, 23JRR A554).

\*Corresponding author. E-mail: guohuichen@caas.cn

Received: 2024-03-05; Accepted: 2024-06-14

# Research progress in polysaccharide-modified lipid nanoparticles for drug delivery

MA Yuqing<sup>1,2</sup>, LIU Haiyun<sup>1</sup>, WANG Xiaoqiang<sup>3</sup>, SUN Shiqi<sup>1</sup>, GUO Huichen<sup>1\*</sup>

1 State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, College of Veterinary Medicine, Lanzhou University, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730000, Gansu, China

2 School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070, Gansu, China

3 School of Biological and Pharmaceutical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070, Gansu, China

**Abstract:** Lipid nanoparticles serve as a promising drug delivery system due to the good biocompatibility, non-immunogenicity, and high drug loading efficiency. However, unmodified lipid nanoparticles have limitations such as poor stability, easy hydrolysis, and rapid removal. To overcome these shortcomings, researchers have developed peptide modification, antibody modification, ligand modification, nucleic acid aptamer modification, and polysaccharide modification for lipid nanoparticles. Polysaccharides are a class of natural polymers, and the polysaccharide-modified lipid nanoparticles exhibit good biocompatibility, precise targeting, and low toxicity. Therefore, polysaccharide-modified lipid nanoparticles demonstrate great potential in clinical treatment. This review summarizes the preparation and application of polysaccharide-modified lipid nanoparticles, aiming to provide a reference for further research and development of new lipid nanoparticles.

**Keywords:** drug delivery system; lipid nanoparticles; polysaccharide modification; preparation of lipid nanoparticles; polysaccharide applications

用于基因治疗的载体主要有病毒载体和非病毒载体。病毒载体虽然转染效率高,但制备过程复杂、成本较高,且具有免疫原性以及致癌性等安全隐患<sup>[1]</sup>。非病毒载体具有生物安全性高、结构稳定以及易获取等特点<sup>[2]</sup>。因此,非病毒载体成为当前的研究热点。非病毒载体主要包括脂质纳米颗粒、阳离子聚合物和无机纳米颗粒等<sup>[3]</sup>。脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)是由脂质双分子层形成的具有双层膜结构的中空囊泡,可以包裹脂溶性或者水溶性药物,是一种新型的给药系统。LNP可以通过有效控制药物的释放,提高药物在体内的靶向性,从而减小其毒性,使其更好地发挥疗效<sup>[4]</sup>。但未经修饰的LNP往往在肝脏聚集,不能实现特异性靶向和高效的抗原递呈,因此如何提高其

主动靶向性和稳定性并延长体内循环时间成为药物递送系统的研究热点。

近年来,对LNP修饰的研究主要聚焦于对其结构和表面的修饰,主要目的是通过提高LNP的转染效率,降低细胞毒性、提高生物相容性,从而达到较好的基因治疗效果。根据修饰物的类型不同,可以分为多肽类、抗体类、配体类、核酸适配体类、多糖类修饰这5个主要的类型<sup>[5]</sup>(图1)。本文将主要介绍糖类物质在修饰LNP中的应用及研究进展。

## 1 多糖的功能及应用

多糖是由10个以上的单糖通过糖苷键合成的聚合糖高分子碳水化合物,具有复杂的二级结构。多糖在自然界分布广泛,在动物、

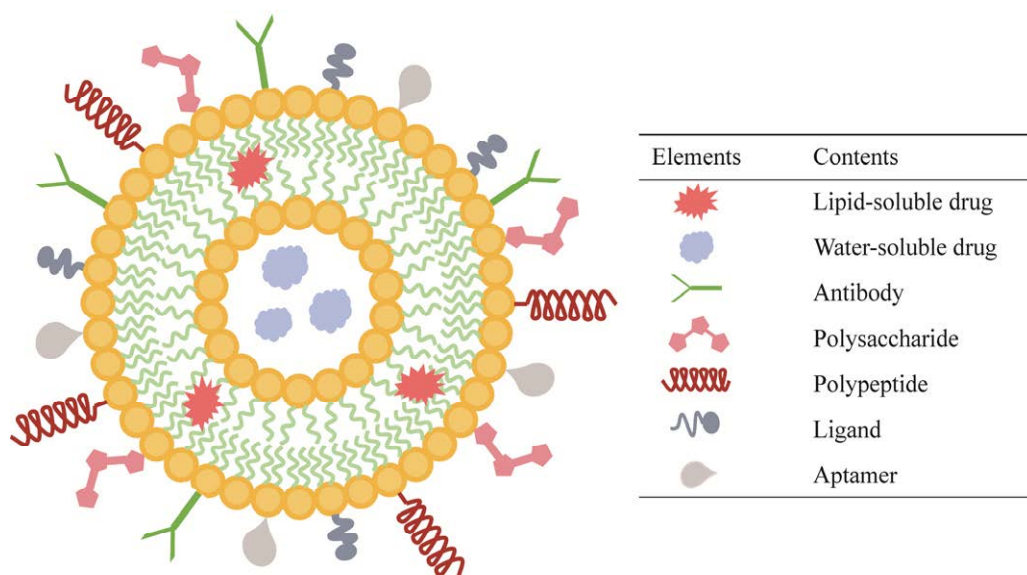


图 1 修饰脂质纳米颗粒示意图

Figure 1 The schematic diagram of modified lipid nanoparticles.

植物和微生物中具有重要作用。由于其表现出优异的生物相容性、结构稳定性、生物降解性、低毒性和靶向性<sup>[6]</sup>，被广泛应用于生物医学、制药、食品等领域，有望成为可持续发展性材料<sup>[7]</sup>。近年来，利用多糖来修饰脂质纳米颗粒逐渐成为研究焦点，修饰后具有药物靶向递送、无免疫原性及稳定性高等优势。常用于药物递送载体修饰的多糖主要包括壳聚糖、环糊精、透明质酸、果胶等，大多数能起到稳定剂和增稠剂的作用<sup>[7]</sup>。例如，用多糖等具有黏附性的聚合物包覆盖阿替洛尔的脂质纳米颗粒，可以延长吸收不良的口服药物在体内的停留时间，从而提高药物的生物利用度<sup>[8]</sup>。

## 2 多糖修饰脂质纳米颗粒的特点

由于 LNP 具有生物相容性、低毒性、无免疫原性的特点及控制药物释放的能力，将其作为新型药物载体的研究备受关注，但是 LNP 易发生磷脂聚集、融合、降解、水解和氧化<sup>[9]</sup>，这在很大程度上降低了 LNP 在药物储存和递送

方面的稳定性，药物在到达靶点之前会发生泄漏<sup>[10]</sup>，限制了 LNP 在生物医学方面的应用。多糖是由糖苷键结合的单糖组成的长链聚合碳水化合物，在细胞通讯中起着重要作用<sup>[11]</sup>。多糖的其他特性<sup>[6]</sup> (图2)也使其非常适合用于药物递送系统。由于多糖与黏膜表面之间可以形成共价键或氢键，两者之间具有静电吸附作用，身体黏膜表面成为多糖识别的靶点<sup>[12]</sup>，因此，利用多糖修饰 LNP 来实现靶向黏膜给药途径的研究成为热点。大量研究聚焦以多糖包被 LNP 为靶点，实现经黏膜给药的途径。此外，多糖较高的表面电荷使其修饰的 LNP 可以有效避免聚集和融合<sup>[13]</sup>。

LNP 制剂中常用的多糖是阳离子多糖或阳离子改性多糖。多糖修饰 LNP 不仅可以提高其生物相容性，也能增加 LNP 的稳定性，例如，壳聚糖(chitosan, CS)是自然界中的阳离子多糖，其侧链上的氨基在酸性条件下可以结合氢离子形成高密度正电荷，通过分子间静电相互作用与带负电的大分子形成络合物，可以克服

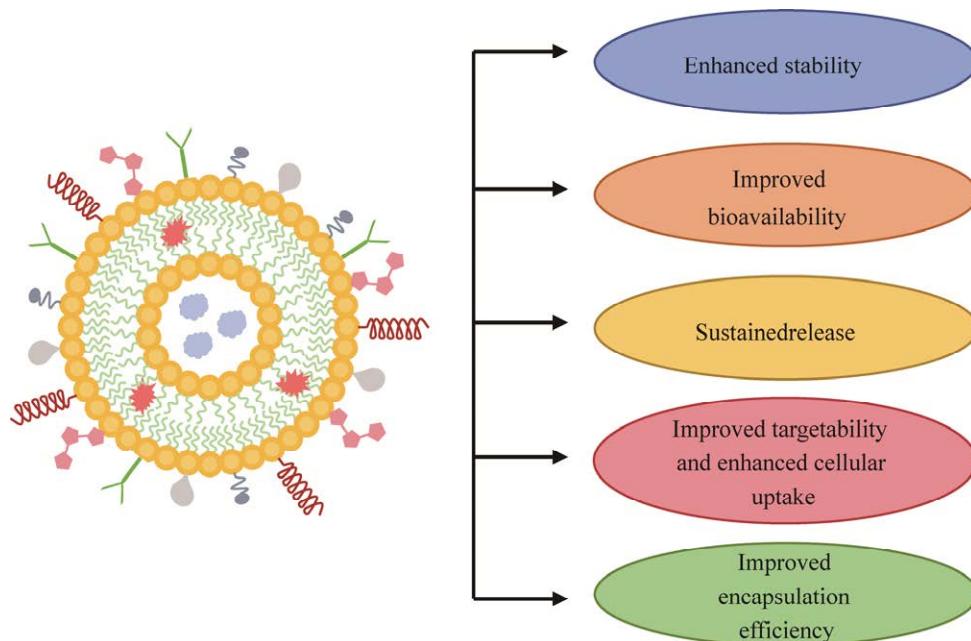


图 2 多糖修饰脂质纳米颗粒作为递药系统的特性

Figure 2 The characteristics of polysaccharide-modified lipid nanoparticles as drug delivery systems.

LNP 稳定性差的弱点。Kumar 等<sup>[14]</sup>讨论了壳聚糖脂质体的制备及生物医学应用上的优势，与脂质体相关的例如物理和化学不稳定性等问题，可以通过采用基于阳离子脂质或带有正电荷的阳离子多糖修饰策略来克服，CS 具有良好的生物黏附性，将 CS 修饰脂质体后可促进药物的吸收，显著延长药物在吸收部位的停留时间，提高药物的生物利用度。

### 3 多糖类修饰脂质纳米颗粒

#### 3.1 壳聚糖修饰脂质纳米颗粒

CS 是一种天然阳离子多糖，来源于节肢动物、软体动物或者甲虫的壳<sup>[15]</sup>，是天然多糖甲壳素经过脱乙酰化的线状多糖。CS 是一种常见的聚合物，具有生物黏附性、生物相容性、无毒性、抑菌、抗癌、增强免疫、可生物降解以及促进吸收等特性，因此，CS 及其衍生物在药物递送、抗菌治疗等方面有一定的应用潜力<sup>[16]</sup>。研究发现<sup>[17]</sup>，由于 CS 带正电，可以与皮肤中

的负电荷相互作用，通常采用经皮给药，能够促进药物向更深皮肤的扩散，用于局部麻醉治疗的纳米药物缓释系统可以有效克服皮肤的屏障功能，通过皮肤递送麻醉剂，具有持续释放行为，能够局部麻醉治疗。

许多研究表明，CS 修饰有助于改善脂质纳米颗粒的特性，提高药物的稳定性并提高脂质纳米颗粒的包封率。Wang 等<sup>[18]</sup>采用响应面法优化花青素脂质体的处方，并在此基础上添加 CS 修饰，在 4 °C 放置 3 个月后监测其载药量发现，CS 修饰后的花青素脂质体载药率下降缓慢，包封率高于未经修饰的脂质体，在储存过程中，CS 的存在可以有效抑制花青素从脂质体中释放，延缓花色苷的降解且不影响花色苷在储存过程中的稳定性；壳聚糖修饰与未修饰脂质体在体外模拟肠道环境中的研究表明，在体外模拟肠道环境中消化 2.5 h 后，未修饰的脂质体封装的花青素的包封率仅为 45.15%，而 CS 修饰之后的脂质体对花青素的包封率达到 56.24%，

提高了 10%，说明 CS 修饰后的脂质体稳定性得到了提高。Zhao 等<sup>[19]</sup>制备了负载辅酶 Q10 和  $\alpha$ -硫酸锌的壳聚糖修饰的脂质体(chitosan-coated liposome containing both coenzyme Q10 and  $\alpha$ -lipoic acid, CCAL)，利用 Cell Counting Kit-8 (CCK8)法对细胞毒性和抗氧化性进行比较，结果表明，经壳聚糖修饰后的脂质体无明显的细胞毒性，并且表现出良好的抗菌活性<sup>[20]</sup>。王胜兰等<sup>[21]</sup>将异甘草素通过乙醇注入法成功制备了脂质体(isoliquiritigenin liposomes, ISL-Lip)，再用 CS 进行表面修饰，之后探究了 CS 修饰的异甘草素脂质体在肝癌细胞(HepG2)中的生物活性、HepG2 细胞对 CS-ISL-Lip 摄取能力以及脂质体的抗肿瘤效果，结果表明，与 ISL-Lip 相比，CS-ISL-Lip 的稳定性更高，具有更好的药物缓释性能，可以被 HepG2 细胞快速且持续地摄取，为药物递送系统在肝癌治疗中的研究提供了参考。

### 3.2 透明质酸修饰脂质纳米颗粒

透明质酸(hyaluronic acid, HA)又名玻尿酸，为天然的酸性黏多糖，是一种天然无毒、无免疫原性以及可生物降解的多糖<sup>[22]</sup>。HA 由重复的 N-乙酰葡萄糖氨基酸单元组成，是细胞外基质的组成部分，广泛存在于人眼的玻璃体、皮肤和脐带等组织，由于 HA 具有独特的分子结构和理化性质，使其在生物体内具有重要的生理功能<sup>[23]</sup>。同样，HA 具有较好的生物相容性，可以有效改善脂质体稳定性和药物递送性能<sup>[22]</sup>，是多糖类修饰脂质体的良好原料之一。HA 修饰脂质体(hyaluronic acid liposomes, HA-Lip)主要通过化学修饰和物理修饰这 2 种方法实现，化学修饰主要是共聚物以共价键连接，物理修饰主要是依赖电荷间的相互作用。Sun 等<sup>[24]</sup>通过静电作用将透明质酸包覆在阳离子脂质体表面发现，经 HA 修饰后的脂质体粒径大小无明显变化，但稳定性有所改善，且在抗肿瘤、

抗炎等方面的作用更为显著。Li 等<sup>[25]</sup>采用单因素实验分析法，优化处方制备 HA 修饰的蜂毒肽(melittin, Mel)脂质体(melittin liposomes, Mel-HA-Lip)，以香豆素 6 荧光探针标记 HA-Lip，评估细胞毒性、细胞摄取及靶向性等情况，相对于未经 HA 修饰的 Mel-Lip，Mel-HA-Lip 细胞摄取率显著增加，且 Mel-HA-Lip 能特异性地将药物递送到小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞，促进 B16-F10 细胞的内吞作用，表明 HA 修饰提高了脂质体的生物利用度和靶向性，充分发挥了药物的疗效。有研究发现<sup>[26]</sup>，细胞表面受体 CD44 可以特异性识别透明质酸及其衍生物。赵玉玺等<sup>[27]</sup>制备了以 HA 作为靶向配体修饰咖啡酸(caffeic acid, CA)的脂质药物载体(HA-CA)，以 HA 受体高表达 A549 细胞和低表达细胞 HepG2 作为模型，MTT 实验表明 HA-CA 脂质体对 A549 细胞和 HepG2 细胞的细胞毒性增强，而且对 A549 的细胞毒性显著高于其他细胞，说明 HA 修饰的 CA 脂质体可以使药物主动靶向细胞。经 HA 修饰后的脂质体在抗肿瘤效果方面有着促进作用，例如，Sun 等<sup>[24]</sup>研究药物在 4 T1 荷瘤小鼠中的生物分布发现，注射经 HA 修饰的新型 TN 脂质体(TN-modified liposome co-loading both CXB and CUR, HA/TN-CCLP)与对照组相比，利用小鼠活体成像技术观察，HA/TN-CCLP 具有显著的长循环和显著改善肿瘤积聚的特性。有研究<sup>[28]</sup>表明，为了增强抗乳腺癌和抗转移的作用，将厚朴酚(honokiol, HNK)包裹在 HA 修饰的阳离子脂质体中(HA-Lip-HNK)，体内近红外成像研究表明，HA 修饰后赋予了脂质体更高的肿瘤靶向能力，在 4 T1 荷瘤小鼠中证实了 HA-Lip-HNK 能够有效改善抗肿瘤功效并具有较小的毒性，HA-Lip-HNK 在乳腺癌早期肺转移模型中具有抑制乳腺癌细胞定植和抗转移的作用，与未修饰的脂质体相比，HA-Lip-HNK

对肿瘤生长抑制率可以达到 59.5%，因此，HA-Lip-HNK 有望用于肿瘤靶向药物递送，以提高转移性乳腺癌的治疗效果。综上所述，经 HA 修饰后的脂质体延长了药物释放时间，增强了脂质体的稳定性，具有一定的抗肿瘤效果<sup>[29]</sup>。

### 3.3 果胶修饰脂质纳米颗粒

果胶是自然界存在较为广泛的一种多糖<sup>[30]</sup>，是存在于所有植物原代细胞壁中的复杂聚合物，具有丰富的植物来源多样性、可生物降解性和低毒性<sup>[31]</sup>。由于果胶化学结构的多样性，被应用于多种生物聚合物的形成，并具备增强药物输送系统的潜力<sup>[32]</sup>。王建新等<sup>[33]</sup>分别用羧甲基壳聚糖、海藻酸钠和果胶这 3 种多糖修饰紫甘薯花青素脂质体，结果表明，3 种经过修饰的脂质体均增强了脂质体储存稳定性，达到了缓释作用。在体外模拟胃肠道环境中，多糖修饰后的脂质体稳定性高于未修饰的脂质体。陈琦等<sup>[34]</sup>研究利用栀子果胶和苹果果胶对丁香酚脂质体(eugenol liposomes, EP)修饰后发现，加入果胶修饰后，果胶会包覆在脂质体的表面与丁香酚结合，并证明了在酸性或弱碱环境中，栀子花果胶可增强丁香酚脂质体的释放性能。Haghighi 等<sup>[35]</sup>发现，与裸纳米脂质体相比，果胶脂质体具有更高的包封率，优化后的阳离子果胶纳米脂质体在粒径、电荷和聚合物分散指数(polymer dispersity index, PDI)方面均表现出长期稳定性，果胶修饰可以提高脂质体药物递送系统的靶向能力，在食品和制药领域有着广阔的应用前景。

## 4 其他糖类修饰脂质纳米颗粒

甘露糖(mannose, Man)是自然界常见的一类单糖，是多种多糖的基本组成成分，在特定蛋白的糖基化过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>，具有生物相容性强以及生物可降解性等特点。Man 可以

与甘露糖受体(mannose receptor, MR)相结合，调节免疫系统，促进抗原呈递细胞捕捉抗原，在抗原呈递细胞，如巨噬细胞和 DC 中，都存在甘露糖受体，通过识别和结合特异性甘露糖类分子进行抗原呈递<sup>[36-37]</sup>。司徒奇等<sup>[38]</sup>制备了甘露糖修饰的雷公藤红素脂质体(mannose-celastrol-liposomes, Man-Cel-Lips)，研究 Man-Cel-Lips 对模式细胞 RAW 264.7 细胞的靶向性，用带有荧光活性的香豆素作为荧光探针，流式细胞术以及荧光显微镜观察的结果表明，Man 修饰的脂质体增强了对 RAW 264.7 细胞的靶向性并且荧光表达量增加，荧光强度随着脂质体剂量的增加而逐渐增强。Yu 等<sup>[37]</sup>筛选处方制备了一种 Man 修饰的递药系统，通过荧光染料标记，监测其被 DC 细胞摄取量，发现脂质体包裹的表位肽逐渐被 DC 细胞摄取，细胞内红色荧光明显增强，说明 LNP 经 Man 修饰后，增强了脂质体与 DC 细胞的结合，使得表位肽更有效地递送至 DC 细胞。路岳等<sup>[39]</sup>利用 Man 修饰瑞喹莫德(resiquimod, R848)脂质体，评估其对肿瘤相关的巨噬细胞靶向力，并且初步分析了免疫效果及免疫机制，发现经 Man 修饰的 R848 脂质体具有明显的缓释特性，体内外试验表明，Man 修饰后的 R848 脂质体表现出较强的抗肿瘤效果，可以有效地提高对肿瘤的靶向和免疫治疗作用。

## 5 多糖修饰脂质纳米颗粒的制备及应用

多糖修饰 LNP 的制备通常采用薄膜分散法(图 3)或注入法(图 4)将多糖修饰在 LNP 表面，多糖与 LNP 表面的结合是通过共价键结合或静电吸附。然而据报道<sup>[40]</sup>，共价结合的方式可能会导致脂质体复合物具有一定的毒性，相比之下，静电吸附过程更加简单可控。Tan 等<sup>[41]</sup>首先



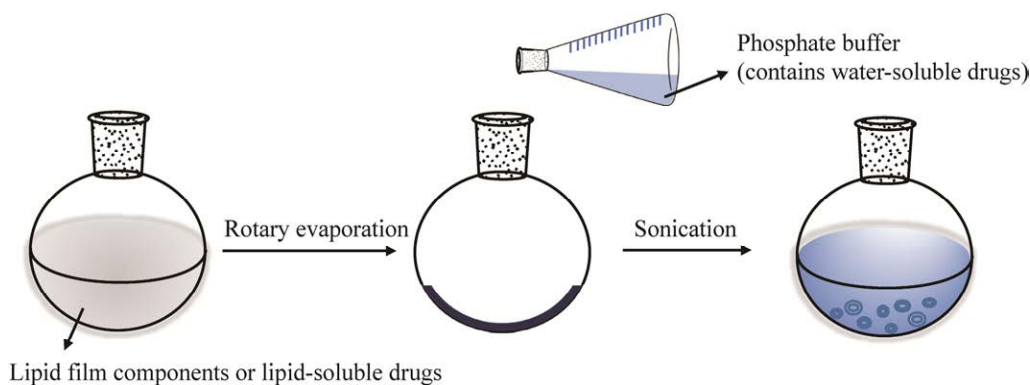


图3 薄膜分散法

Figure 3 The thin film dispersion method.

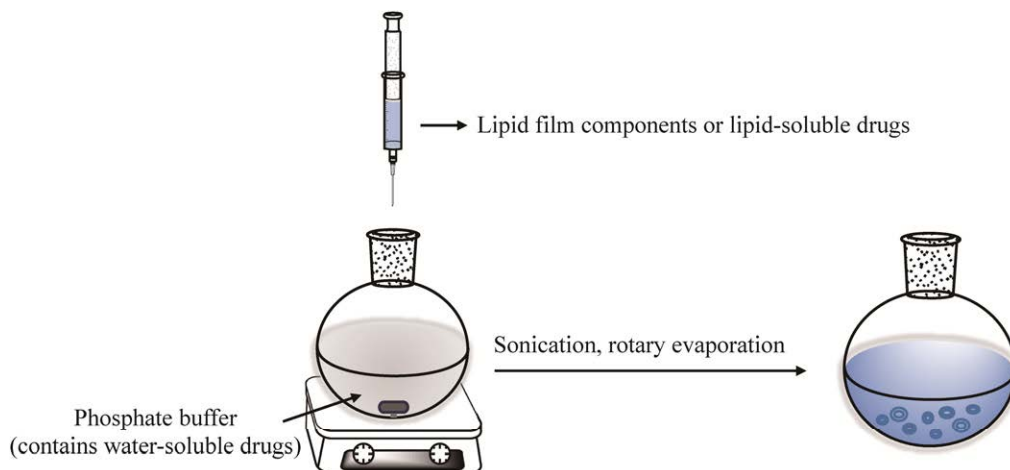


图4 注入法

Figure 4 The injection method.

通过乙醇注入法制备脂质体,然后搅拌器将CS母液以等体积 1 000 r/min 滴加到脂质体溶液中,CS的终浓度在 1–4 mg/mL 的范围内调节,最终得到多糖修饰的脂质体。司佳奇等<sup>[38]</sup>采用薄膜分散法制备 Man-Cel-Lips,将脂质体的原材料以处方量超声溶解在甲醇溶液中,在 40 °C 水浴减压旋转蒸发,有机溶剂挥发之后会在底部形成均匀的薄膜,加入缓冲液超声至薄膜完全溶解,即得到 Man-Cel-Lips。多糖修饰后的脂质体大小和 PDI 没有明显变化,但稳定性、包封率和细胞摄取得了改善。比如, Sun 等<sup>[24]</sup>利用薄膜分散法制备 HA 修饰的脂质体,粒径

大小没有明显的变化,但脂质体的稳定性有所增加。随着实验室技术的不断发展,微流控技术在 LNP 制备方面比传统方法更具有优势,比如,可控性强、工艺参数可控、样本量少和灵敏度高等优点。微流控技术是将一定比例的脂质相和水相按照一定的流速输送到微流控芯片进行混合,能够相对严格地控制 LNP 的合成过程,在层流和快速混合的优势下进行 LNP 的合成,从而快速得到粒径分布均一的 LNP<sup>[42]</sup>。Al-Amin 等<sup>[43]</sup>对通过薄膜水化法和微流控技术制备的 LNP 结构和生物学特性进行了对照研究,通过微流控制备的 LNP 为单层结构,而通

过薄膜水化制备的 LNP 是多层结构, 使用乙酸钙梯度将地塞米松半琥珀酸酯远程装载到 LNP 中, 通过微流控技术得到的 LNP 具有更高的载药率, 体外研究表明, 两种制剂均无毒。由此看来, 通过微流控技术获得的 LNP 的性能较好, 是有效且直接的生产 LNP 的方法。

从动植物或者微生物中提取的多糖具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤和提高免疫能力等活性<sup>[44]</sup>。近年来, 关于多糖修饰 LNP 的研究也越来越多(表 1), 多糖修饰后的 LNP 在粒径、电荷、封装率等方面都有所改变, 未修饰的 LNP 在制备和储存中会发生聚集或包裹成分的泄漏, 而多糖修饰的 LNP 会形成较硬的脂质膜, 从而提高脂质体的稳定性<sup>[45]</sup>, 还可以提高黏附性, 有助

于黏膜部位的吸收, 同时还可以延长药物在相应部位的滞留时间, 增强缓释效果<sup>[46]</sup>。胡庆娟等<sup>[47]</sup>发现, 壳聚糖修饰的脂质体能够显著提高脂质体包裹药物进入细胞的量, 从而提高了口服药物的生物利用度。多糖修饰的脂质体具有佐剂活性, 可以刺激机体的免疫反应, 增强免疫应答, 与常规佐剂相比, 多糖修饰后 LNP 具有更好的安全性, 可在注射部位缓慢释放抗原或免疫增强剂, 且只会出现轻微炎症。Gao 等<sup>[48]</sup>将多糖修饰的 LNP 用于新城疫(newcastle disease, ND)疫苗的递送, 发现其具有很好的佐剂效应。Bo 等<sup>[49]</sup>发现多糖修饰的 LNP 可以上调相关的刺激分子并且激活未成熟的小鼠树突细胞诱导其成熟。

表 1 多糖修饰脂质纳米颗粒的应用

Table 1 The application of polysaccharide modified lipid nanoparticles

Types	Specificities	Main mechanisms	Applications	References
Pectin liposome nanocomplexes (PLNs)	Pectin is an anionic polysaccharide that effectively improves the targeting ability of liposomal drug delivery systems	Pectin-modified PLNs carry a negative charge on their surface, and PLNs made with low esterification pectin have stronger adhesion properties in the intestine	Improved intestinal absorption of calcitonin (eCT)	[50]
Chitosan ursolic acid liposomes (CS-UA-L)	CS is a natural cationic polysaccharide with tumor targeting and few side effects	CS-modified LNP carries a positive charge on its surface, making it inclined to bind to negatively charged tumor cell surfaces	CS-UA-L has significant antiproliferative effect and significant antitumor activity on HeLa cells of U14 cervical cancer mice	[13]
Chitosan (CSO)-modified liposomes	CSO has low molecular weight, good water solubility, easy to be absorbed and utilised by organisms, and high biological activity	The affinity of CSO-modified liposomes for tumor cells is enhanced after massive adsorption of collagen, which is highly reached in lung tumors	CSO-modified liposomes have good applicability in nanodrug design for lung cancer therapy	[51]
Hyaluronic acid-modified ursolic acid liposomes (HA-Lipo/UA)	HA enhanced the accumulation of UA in A549 cells, thereby inhibiting the proliferation of A549 cells, and the preparation process was simple and easy	Embedding the lipophilic drug UA in HA-modified liposomes to overcome the limitations of UA by solubility and non-specificity to tumor cells	HA-Lipo/UA has good targeting of CD44 in overexpressing A549 cells and can be used to target tumor cells	[52]



## 6 总结与展望

本文综述了目前常用的多糖修饰 LNP, 除文中介绍的几种糖类外, 羧甲基壳聚糖、巯基化壳聚糖、季铵盐壳聚糖、两亲性壳聚糖、纤维素衍生物和黄芪多糖等也广泛用于生物领域递送载体的修饰。大多数 LNP 经多糖修饰后具有抗肿瘤的效果, 而且在递送抗肿瘤药物时表现出稳定性, 在细胞摄取、生物利用度等方面也有所改善, 多糖及其衍生物修饰脂质体作为潜在的药物递送载体, 但目前并未有相关临床试验来验证其在人类体内的效果。因此, 后续还需在临床前和临床试验中证明多糖修饰 LNP 所具有的潜在药物递送载体应用价值, 包括其在新的疾病领域中的应用, 比如设计具有多方面理化性质的多糖衍生物以提高脂质体的载药功能, 或利用多糖修饰 LNP 递送 mRNA, 旨在改善细胞特异性表达, 减少脱靶表达, 进一步拓宽其应用前景。可深入研究的领域包括: (1)对多糖通过化学手段进行结构改造从而影响其化学性质, 以改进其被细胞表面受体识别能力, 在生物医学领域得到充分应用; (2)广泛运用微流控混合技术, 通过控制工艺参数, 如流速比、总流速、总脂质浓度以及氮磷比等, 实现 LNP 尺寸的均一性和提高药物包封能力, 并显著改善 LNP 的递送效果; (3)多糖与 LNP 比例的优化也是影响药物递送效果的关键因素, 多糖的浓度对 LNP 尺寸、包封率等方面的影响在多数研究中尚未解析, 通过优化多糖与脂质成分之间的配比, 可以实现多糖修饰后 LNP 的高载药量。总的来说, 多糖修饰的 LNP 是一种良好的靶向药物递送系统, 尽管存在一定的局限性, 但是随着科技的不断发展, 相信多糖类修饰的 LNP 会取得巨大的进步, 为药物分子的多样化及多功能递送提供参考。

## REFERENCES

- [1] SHIRLEY JL, JONG YP, TERHORST C, HERZOG RW. Immune responses to viral gene therapy vectors[J]. *Molecular Therapy*, 2020, 28(3): 709-722.
- [2] WANG H, WANG YT, WANG Y, HU JJ, LI TF, LIU HM, ZHANG Q, CHENG YY. Self-assembled fluorodendrimers combine the features of lipid and polymeric vectors in gene delivery[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(40): 11647-11651.
- [3] LIU MR, DU HL, ZHANG WJ, ZHAI GX. Internal stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery: design strategies and applications[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2017, 71: 1267-1280.
- [4] GUIMARÃES D, CAVACO-PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 601: 120571.
- [5] 杜桑, 崔韶晖, 陈星妍, 张树彪. 脂质体递药系统的靶向修饰[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(6): 1272-1285.  
DU S, CUI SH, CHEN XY, ZHANG SB. Targeting modification of liposome drug delivery system[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2023, 50(6): 1272-1285 (in Chinese).
- [6] PENG PC, CHEN ZS, WANG MD, WEN B, DENG X. Polysaccharide-modified liposomes and their application in cancer research[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2023, 101(4): 998-1011.
- [7] TORRES FG, TRONCOSO OP, PISANI A, GATTO F, BARDI G. Natural polysaccharide nanomaterials: an overview of their immunological properties[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20): 5092.
- [8] KARN PR, VANIĆ Z, PEPIĆ I, SKALKO-BASNET N. Mucoadhesive liposomal delivery systems: the choice of coating material[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011, 37(4): 482-488.
- [9] ZHAO W, ZHUANG S, QI XR. Comparative study of the *in vitro* and *in vivo* characteristics of cationic and neutral liposomes[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2011, 6: 3087-3098.
- [10] HE HS, LU Y, QI JP, ZHU QG, CHEN ZJ, WU W. Adapting liposomes for oral drug delivery[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2019, 9(1): 36-48.

- [11] YU Y, SHEN MY, SONG QQ, XIE JH. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: a review[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 183: 91-101.
- [12] TAIPALEENMÄKI E, STÄDLER B. Recent Advancements in using polymers for intestinal mucoadhesion and mucopenetration[J]. Macromolecular Bioscience, 2020, 20(3): e1900342.
- [13] WANG ML, ZHAO TT, LIU YP, WANG QQ, XING SS, LI L, WANG LG, LIU LX, GAO DW. Ursolic acid liposomes with chitosan modification: promising antitumor drug delivery and efficacy[J]. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications, 2017, 71: 1231-1240.
- [14] KUMAR S, DUTTA J, DUTTA PK, KOH J. A systematic study on chitosan-liposome based systems for biomedical applications[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 160: 470-481.
- [15] KUMAR S, GARG P, PANDEY S, KUMARI M, HOON S, JANG KJ, KAPAVARAPU R, CHOUNG PH, SOBRAL AJFN, CHUNG JH. Enhanced chitosan-DNA interaction by 2-acrylamido-2-methylpropane coupling for an efficient transfection in cancer cells[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2015, 3(17): 3465-3475.
- [16] ALOMRANI A, BADRAN M, HARISA GI, ALSHEHRY M, ALHARIRI M, ALSHAMSAN A, ALKHOLIEF M. The use of chitosan-coated flexible liposomes as a remarkable carrier to enhance the antitumor efficacy of 5-fluorouracil against colorectal cancer[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2019, 27(5): 603-611.
- [17] ZHANG LZ, WANG JG, CHI HM, WANG SL. Local anesthetic lidocaine delivery system: chitosan and hyaluronic acid-modified layer-by-layer lipid nanoparticles[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2016, 23(9): 3529-3537.
- [18] WANG L, WANG LL, WANG X, LU BJ, ZHANG J. Preparation of blueberry anthocyanin liposomes and changes of vesicle properties, physicochemical properties, *in vitro* release, and antioxidant activity before and after chitosan modification[J]. Food Science & Nutrition, 2021, 10(1): 75-87.
- [19] ZHAO GD, HU CB, XUE Y. *In vitro* evaluation of chitosan-coated liposome containing both coenzyme Q10 and alpha-lipoic acid: cytotoxicity, antioxidant activity, and antimicrobial activity[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2018, 17(2): 258-262.
- [20] CARINE S, SOUHA H, HÉLÈNE GG. Eugenol encapsulation into conventional liposomes and chitosan-coated liposomes: a comparative study[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022, 67: 2942.
- [21] 王胜兰, 刘伟, 亓文霞, 徐美琳, 张静. 壳聚糖包覆异甘草素脂质体的构建及体外抗肿瘤效果[J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(1): 1-6, 12.
- WANG SL, LIU W, QI WX, XU ML, ZHANG J. Construction and *in vitro* anti-tumor effects of chitosan-coated isoliquiritigenin liposomes[J]. Journal of Binzhou Medical University, 2023, 46(1): 1-6, 12 (in Chinese).
- [22] KIM JH, KIM SE, KIM YJ, KIM YW, CHEON YW. Comparison of volume retention and biocompatibility of acellular dermal matrix/hyaluronic acid filler to autologous fat grafts in a mouse model[J]. Aesthetic Plastic Surgery, 2020, 44(3): 986-992.
- [23] HUANG GL, HUANG HL. Hyaluronic acid-based biopharmaceutical delivery and tumor-targeted drug delivery system[J]. Journal of Controlled Release, 2018, 278: 122-126.
- [24] SUN YQ, LI XQ, ZHANG LL, LIU X, JIANG BH, LONG ZG, JIANG YY. Cell Permeable NBD peptide-modified liposomes by hyaluronic acid coating for the synergistic targeted therapy of metastatic inflammatory breast cancer[J]. Molecular Pharmaceutics, 2019, 16(3): 1140-1155.
- [25] LI YY, RUAN SY, WANG Z, FENG NP, ZHANG YT. Hyaluronic acid coating reduces the leakage of melittin encapsulated in liposomes and increases targeted delivery to melanoma cells[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8): 1235.
- [26] PARK K, LEE MY, KIM KS, HAHN SK. Target specific tumor treatment by VEGF siRNA complexed with reducible polyethyleneimine-hyaluronic acid conjugate[J]. Biomaterials, 2010, 31(19): 5258-5265.
- [27] 赵玉玺, 魏莹, 陈钊, 杨兰, 张帆. 透明质酸修饰的中药提取物咖啡酸脂质体的制备及初步细胞学研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 37-41.
- ZHAO YX, WEI Y, CHEN C, YANG L, ZHANG F. Preparation of HA-CA liposomes and its preliminary cytological study[J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 35(4): 37-41 (in Chinese).
- [28] WANG J, LIU D, GUAN S, ZHU WQ, FAN L,

- ZHANG Q, CAI DF. Hyaluronic acid-modified liposomal honokiol nanocarrier: enhance anti-metastasis and antitumor efficacy against breast cancer[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 235: 115981.
- [29] TIAN YF, ZHANG H, QIN YM, LI D, LIU Y, WANG H, GAN L. Overcoming drug-resistant lung cancer by paclitaxel-loaded hyaluronic acid-coated liposomes targeted to mitochondria[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2018, 44(12): 2071-2082.
- [30] PIERCE A, ZHENG YF, WAGNER WL, SCHELLER HV, MOHNEN D, TSUDA A, ACKERMANN M, MENTZER SJ. Pectin biopolymer mechanics and microstructure associated with polysaccharide phase transitions[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2020, 108(2): 246-253.
- [31] INNGJERDINGEN KT, PATEL TR, CHEN XY, KENNE L, ALLEN S, MORRIS GA, HARDING SE, MATSUMOTO T, DIALLO D, YAMADA H, MICHAELSEN TE, INNGJERDINGEN M, PAULSEN BS. Immunological and structural properties of a pectic polymer from *Glinus oppositifolius*[J]. *Glycobiology*, 2007, 17(12): 1299-1310.
- [32] MINZANOVA ST, MIRONOV VF, ARKHIPOVA DM, KHABIBULLINA AV, MIRONOVA LG, ZAKIROVA YM, MILYUKOV VA. Biological activity and pharmacological application of pectic polysaccharides: a review[J]. *Polymers*, 2018, 10(12): 1407.
- [33] 王建新, 吕晓玲, 李静, 朱磊. 花青素脂质体的修饰及体外稳定性[J]. *食品科技*, 2018, 43(1): 277-281.
- WANG JX, LYU XL, LI J, ZHU L. Preparation and *in vitro* digestive stability of modified anthocyanin liposomes[J]. *Food Science and Technology*, 2018, 43(1): 277-281 (in Chinese).
- [34] 陈琦, 薛刚, 何易, 张有做, 许光治. 栀子花果胶和苹果果胶包覆丁香酚脂质体的制备及稳定性研究[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(12): 155-161, 168.
- CHEN Q, XUE G, HE Y, ZHANG YZ, XU GZ. Preparation and stability of gardenia flower pectin and apple pectin-coated eugenol liposomes[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2020, 41(12): 155-161, 168 (in Chinese).
- [35] HAGHIGHI M, YARMAND MS, EMAM-DJOMEH Z, McCLEMENTS DJ, SABOURY AA, RAFIEE-TEHRANI M. Design and fabrication of pectin-coated nanoliposomal delivery systems for a bioactive polyphenolic: phloridzin[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 112: 626-637.
- [36] FIGDOR CG, van KOOYK Y, ADEMA GJ. C-type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2: 77-84.
- [37] YU JK, WANG SS, QI J, YU ZJ, XIAN YK, LIU WS, WANG XY, LIU C, WEI MJ. Mannose-modified liposome designed for epitope peptide drug delivery in cancer immunotherapy[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 101(Pt A): 108148.
- [38] 司佳奇, 刘洋, 蔡佳雨, 刘婉滢, 李泮芮, 孔亮, 李学涛. 甘露糖修饰雷公藤红素脂质体处方工艺优化及体外靶向性评价[J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6726-6733.
- SI JQ, LIU Y, CAI JY, LIU WY, LI FR, KONG L, LI XT. Optimization of mannose-modified celastrol liposome formulation and targeting evaluation *in vitro*[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53(21): 6726-6733 (in Chinese).
- [39] 路岳, 袁凤娇, 郑书慧, 宋佳亮, 王菲菲, 孙若涵, 李军, 贾殿隆, 柳仁民. 甘露糖修饰提高瑞喹莫德脂质体对肿瘤的靶向和免疫治疗作用[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(22): 1917-1925.
- LU Y, YUAN FJ, ZHENG SH, SONG JL, WANG FF, SUN RH, LI J, JIA DL, LIU RM. Mannose modification enhances tumor targeting and immunotherapeutic effects of resiquimod liposomes[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2022, 57(22): 1917-1925 (in Chinese).
- [40] RAVAR F, SAADAT E, GHOLAMI M, DEGHANKELISHADI P, MAHDAVI M, AZAMI S, DORKOOSH FA. Hyaluronic acid-coated liposomes for targeted delivery of paclitaxel, *in-vitro* characterization and *in-vivo* evaluation[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 229: 10-22.
- [41] TAN C, XUE J, ERIC K, FENG B, ZHANG XM, XIA SQ. Dual effects of chitosan decoration on the liposomal membrane physicochemical properties as affected by chitosan concentration and molecular conformation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(28): 6901-6910.
- [42] 王耀华. 面向脂质体纳米颗粒合成的 COC 基体微流控芯片研究[D]. 北京: 北京化工大学硕士学位论文, 2023.
- WANG YH. Research on COC matrix microfluidic chip for liposome nanoparticle synthesis[D]. Beijing: Master's Thesis of Beijing University of Chemical

Technology, 2023 (in Chinese).

- [43] AL-AMIN MD, BELLATO F, MASTROTTO F, GAROFALO M, MALFANTI A, SALMASO S, CALICETI P. Dexamethasone loaded liposomes by thin-film hydration and microfluidic procedures: formulation challenges[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1611.
- [44] WU QN, LUO M, YAO XD, YU L. Purification, structural characterization, and antioxidant activity of the COP-W1 polysaccharide from *Codonopsis tangshen* Oliv.[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 236: 116020.
- [45] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [46] LI LY, GUAN QY, LIN YR, ZHAO JR, WANG L, ZHANG Q, LIU HF, ZHAO XH. Monosaccharide composition and *in vitro* activity to HCT-116 cells of purslane polysaccharides after a covalent chemical selenylation[J]. *Foods*, 2022, 11(23): 3748.
- [47] 胡庆娟, 牛庆川, 宋皓, 白书瑜, 贺文杰, 李玉萍. 马齿苋多糖抑制 HepG2 细胞存活的作用机制[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(3): 38-44.
- HU QJ, NIU QC, SONG H, BAI SY, HE WJ, LI YP. Inhibitory effects and primary mechanism of polysaccharide from *Portulaca oleracea* L. on growth of HepG2 cells[J]. *Food Research and Development*, 2019, 40(3): 38-44 (in Chinese).
- [48] GAO H, FAN YP, WANG DY, HU YL, LIU JG, ZHAO XN, GUO LW, ZHAO XJ, YUAN J, ZHANG F. Optimization on preparation condition of epimedium polysaccharide liposome and evaluation of its adjuvant activity[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012, 50(1): 207-213.
- [49] BO RN, LIU ZG, ZHANG J, GU PF, OU N, SUN YQ, HU YL, LIU JG, WANG DY. Mechanism of lycium barbarum polysaccharides liposomes on activating murine dendritic cells[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 205: 540-549.
- [50] THIRAWONG N, THONGBORISUTE J, TAKEUCHI H, SRIAMORNSAK P. Improved intestinal absorption of calcitonin by mucoadhesive delivery of novel pectin-liposome nano complexes[J]. *Journal of Controlled Release*, 2008, 125(3): 236-245.
- [51] MIAO YQ, CHEN MS, ZHOU X, GUO LM, ZHU JJ, WANG R, ZHANG XX, GAN Y. Chitosan oligosaccharide modified liposomes enhance lung cancer delivery of paclitaxel[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42: 1714-1722.
- [52] MA TT, ZHOU JS, LI JJ, CHEN Q. Hyaluronic acid-modified liposomes for ursolic acid-targeted delivery treat lung cancer based on p53/ARTS-mediated mitochondrial apoptosis[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2023, 22(1): e131758.

(本文责编 郝丽芳)