

天然多糖做为纳米载体用于治疗 炎症性肠病的研究进展

刘欣欣^{1, 2}, 左翠玲², 孙丽娜², 李鑫^{1*}, 王向涛^{1, 2*}

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江哈尔滨 150076)

(2. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 药用植物研究所, 北京 100193)

摘要: 炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性、多因素、复发性疾病, 以免疫系统紊乱和肠道炎症为特征。天然多糖具有 pH 响应性、胃耐受性、结肠微生物群的降解性和粘膜粘附性以及良好的抗炎活性和肠道菌群调节能力, 被认为是设计 IBD 新型制剂的理想载体。将天然多糖做为纳米载体包裹药物靶向至结肠, 既提高了药物的生物利用度又实现协同治疗的效果。文章综述了基于天然多糖纳米载体协同治疗 IBD 的机制以及做为载体的多糖在 IBD 治疗中的应用。

关键词: 炎症性肠病; 天然多糖; 载体; 新型制剂; 协同治疗

文章编号: 1673-9078(2023)10-365-374

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.10.1177

Research Progress on Natural Polysaccharides as Nanocarriers for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

LIU Xinxin^{1,2}, ZUO Cuiling², SUN Lina², LI Xin^{1*}, WANG Xiangtao^{1,2*}

(1.College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China) (2.Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Beijing Union Medical College, Beijing 100193, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, multifactorial, recurrent disease characterized by immune system disorders and intestinal inflammation. Natural polysaccharides are pH-responsive, gastric tolerant, biodegradable and mucoadhesive by colonic microbiota, and have good anti-inflammatory and intestinal flora-regulating capacities, thereby being considered as ideal carriers for the design of novel preparations for IBD. Natural polysaccharides are used as nano-carriers to encapsulate drug targeting the colon, which not only improves the bioavailability of drugs, but also offers a synergistic therapy. This article reviews the mechanism underlying the synergistic treatment of IBD based on natural polysaccharide nanocarriers and the applications of polysaccharides as carriers in treating IBD.

Key words: inflammatory bowel disease; natural polysaccharide; carrier; new preparation; synergistic treatment

引文格式:

刘欣欣,左翠玲,孙丽娜,等.天然多糖做为纳米载体用于治疗炎症性肠病的研究进展[J].现代食品科技,2023,39(10):365-374

LIU Xinxin, ZUO Cuiling, SUN Lina, et al. Research progress on natural polysaccharides as nanocarriers for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(10): 365-374

炎症性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 是一组慢性非特异性肠道炎性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's

收稿日期: 2022-09-16

基金项目: 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目; 中国医学科学院医学与健康创新工程 (2021-I2M-1-071)

作者简介: 刘欣欣 (1996-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 药物新型传输系统, E-mail: 1969964000@qq.com

通讯作者: 李鑫 (1971-), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 药物新型传输系统, E-mail: 102105@hrbcu.edu.cn; 共同通讯作者: 王向涛 (1973-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 药物新剂型, E-mail: xtaowang@163.com

Disease, CD)^[1], 以免疫系统紊乱和胃肠道炎症为主要特征。其临床表现主要包括腹痛、腹泻、便血、体重减轻等。近年来, IBD 发病率呈逐年上升趋势, 逐渐演变为全球性疾病^[2]。此外, 流行病学资料显示, 慢性结肠炎是诱发相关性结直肠癌的重要因素之一^[3]。IBD 的发病机制复杂, 还存在一些争议。通常认为该疾病的发生与肠上皮屏障功能障碍、肠道菌群失调、免疫调节障碍、遗传易感性以及环境和心理因素等密切相关 (图 1)^[4]。目前, IBD 仍难以治愈, 治疗策略主要是靶向结肠粘膜和降低全身炎症来调节加重的宿主免疫反应^[5]。简而言之, IBD 是一种慢性甚

至是终身性疾病,一般对于 IBD 患者来说,需要长期不间断的药物治疗,严重时甚至需要手术干预^[6,7]。治疗 IBD 的主要药物有抗炎药、氨基水杨酸盐、糖皮质激素、免疫抑制剂等,然而药物通过口服给药,在患者全身分布后会造成一定的不良反应,并且这些药物的长期摄入会导致免疫力受损,使得患者更容易感染和患病^[8,9]。

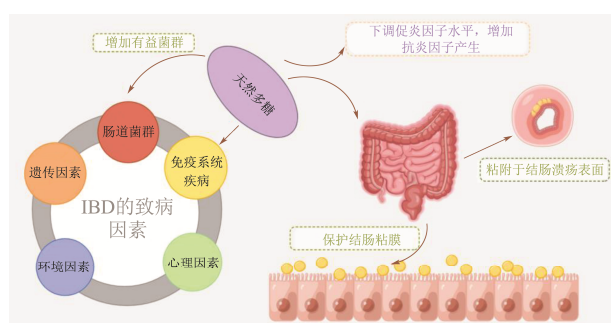


图1 天然多糖对 IBD 的影响

Fig.1 The effects of natural polysaccharides on IBD (Draw by Figdraw)

在 IBD 患者中,结肠处的 pH 值明显下降(从 6.0~7.2 降至 2.3~5.5),粘液产生增加,肠道上皮结构发生改变,酶环境也发生不同程度的变化,类杆菌和双歧杆菌的种类减少、真菌和消化链球菌增加。同时由于炎症性肠病伴有腹泻使得结肠转运时间加快。此外由于胃肠道(Gastrointestinal Tract, GIT)的屏障,可能导致药物在到达疾病部位之前在 GIT 的上部吸收不充分、降解和/或非特异性分布,克服 GIT 的障碍也是结肠给药系统的一大难题^[10]。为了解决这些困难使药物在“运输途中”不被降解消化,一个重要的途径是减小药物剂型的尺寸,以增强其渗透性促进药物在结肠组织中滞留时间和/或药物浓度的增加^[11,12],并使其为液体状态,同时具有长循环性^[13]。众所周知,天然多糖具有许多的特性,如高生物利用度、生物相容性、无毒性、低成本等,并获得 FDA 的批准可在临床应用^[14]。将天然多糖设计为纳米载体并应用于结肠靶向的纳米给药系统(Drug Nanodelivery Systems, DNSS)已经成为研究热点^[15]。

目前,关于天然多糖在 IBD 方面的综述大多集中在其结构及其本身抗炎机制,很少有详细和全面地讨论多糖做为纳米载体在结肠炎中的作用及其机制。文章综述了天然多糖类纳米载体的协同治疗 IBD 的机制以及用于 IBD 纳米载体的多糖如壳聚糖、海藻酸盐、果胶、透明质酸、壳聚糖和海藻酸盐、壳聚糖和透明质酸等的研究现状,最后为结肠靶向口服给药系统的发展提出发展建议。

1 天然多糖做为纳米载体协同治疗 IBD 的机制

天然多糖来源广泛,具有很高的生物安全性、生物相容性和生物降解性,并具有多种生物活性。某些天然多糖做为纳米载体,可通过调节炎症相关的信号通路和肠道微生物区系与药物联合作用,改善 IBD 的症状,减少药物副作用和剂量,从而有助于缓解 IBD。

1.1 自身活性对 IBD 的影响

天然多糖具有多种生物活性,其中抗炎活性以及对肠道菌群的调节对 IBD 的治疗有较大益处^[16]。其主要机制是通过调节炎症相关的信号通路和肠道微生物群来缓解 IBD,部分多糖主要作用机制如表 1,这些信号通路和肠道微生物群可以与药物结合使用,以改善 IBD 症状,减少药物副作用和剂量^[17,18]。同时多糖可以做为益生元促进有益菌的生长修复肠道受损屏障^[19]。除此之外多糖还可以被特异识别的酶降解,转化为有益的次生代谢产物短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acid, SCFAs)^[20]。在维持肠道屏障的完整性、调节肠腔环境、抑制炎症和改善炎症性肠病患者的新陈代谢方面发挥了关键作用^[21]。

1.2 做为纳米载体的独特优势

纳米给药系统因独特而较小的尺寸和结构,有利于药物在作用和/或吸收部位的累积和/或停留时间,有助于局部治疗^[34]。一些天然多糖是带有电荷的,这可以与肠屏障相互作用延长其在炎症肠中的停留时间^[35]。具体来说,带正电荷的基于多糖纳米载体可通过静电相互作用粘附或渗透到带负电荷的粘膜层中^[36]。带负电荷的多糖基纳米颗粒可以与带负电荷的粘膜层相互排斥,并集中在带正电荷的炎症区域,增强病变的靶向性^[37]。此外,基于多糖的纳米载体有助于胞吞和胞吐,使其更容易被上皮细胞或免疫细胞摄取^[38]此外基于多糖的纳米载体可以显著增强药物疗效,提高治疗依从性,减少全身副作用,这为开发稳定、长效和低副作用的靶向药物提供了可能^[39]。

天然多糖具有丰富的生物活性、pH 响应性、胃耐受性、结肠微生物群的降解性和粘膜粘附性的重要优势,多糖的纳米载体可以将药物尽可能多地输送到肠道的病变部位,对于缓解 IBD 和减少全身药物吸收具有重要意义。正是由于多糖具有的独特理化性质及生物学性能,因此多糖被认为是纳米医学中用于 IBD 治疗的最有潜力的生物聚合物之一。

表 1 天然多糖改善 IBD 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of natural polysaccharides to improve IBD

天然多糖	模型	作用机制	文献
猴头菇多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	改善微生物菌丰富度和多样性; 恢复拟杆菌、变形菌和放线菌的相对丰度, 减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) - α 和干扰素 (Interferon, IFN) - γ 和白细胞介素 (Interleukin, IL) -1 β 、-6、一氧化氮的表达; 增强抗炎细胞因子白细胞介素 (Interleukin, IL) -4、-10 的产生	[22]
香肉齿菌多糖	巨噬细胞 264.7	刺激 TLR4-MAPK-NF κ B 信号通路; 增加后壁菌门和毛螺菌科的相对丰度; 改善肠道菌群紊乱	[23]
竹荪多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	降低促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 的表达; 增强抗炎细胞因子 (IL-4、IL-10) 的产生; 抑制 CD86 信号通路; 增加紧密连接蛋白包括紧密连接蛋白-1 的表达; 降低髓过氧化物酶、一氧化氮水平; 增加超氧化物歧化酶的数量。	[24]
杏鲍菇多糖	C57BL/6 小鼠	增加双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数量, 降低拟杆菌门等有害菌相对丰度, 重建肠道微生态; 降低促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的产生。	[25]
小丁香多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 的表达; 增强抗炎细胞因子 (IL-10、IL-4) 的产生。	[26]
牛蒡多糖	全身炎症小鼠	降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 的表达; 增加乳酸杆菌科、毛螺杆菌科的丰度, 下调梭菌的数量。	[27]
海巴戟多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	增加紧密连接蛋白的产生, 提高后壁菌门、乳酸菌等有益菌数量。	[28]
黄芪多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 的表达。	[29]
铁皮石斛多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	抑制 NLRP3 炎症小体的表达; 降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 的表达; 激活 GPR41/43 信号通路增加类杆菌、乳杆菌的丰度, 改善改善肠道菌群紊乱。	[30]
党参多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	上调连接蛋白 (连接蛋白-43、紧密连接蛋白-1 和小带-闭锁蛋白) 的表达; 降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 的表达。	[32]
紫甘薯多糖	葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠	降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IFN- γ) 的表达; 抑制丙二醛的产生、降低髓过氧化物酶、一氧化氮水平; 增加超氧化物歧化酶的数量。	[33]

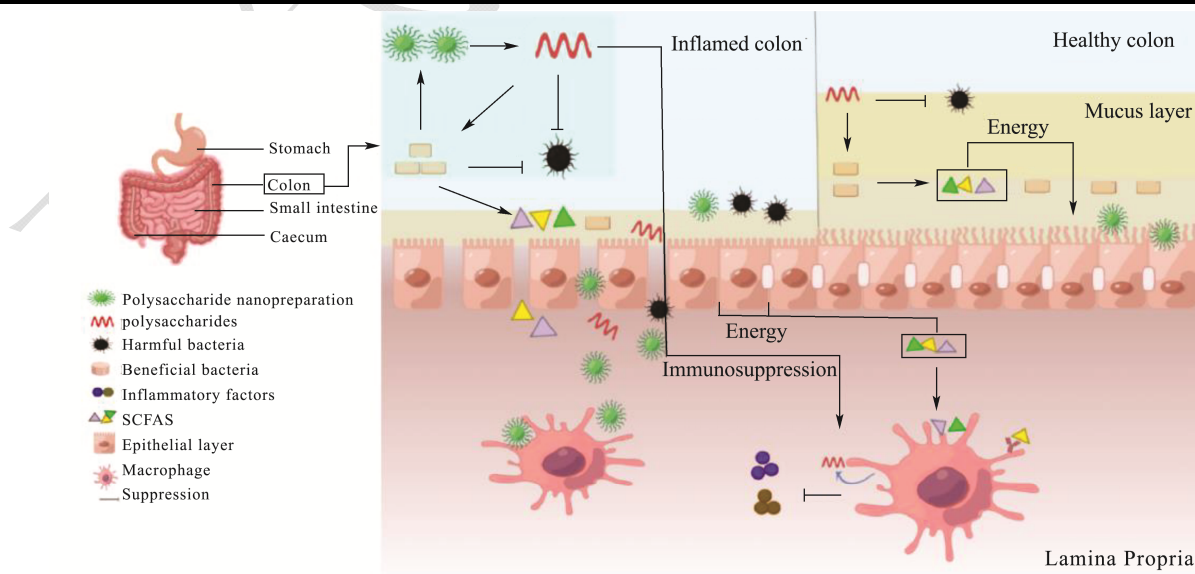


图 2 天然多糖纳米载体协同治疗 IBD 机制图

Fig.2 Mechanisms of polysaccharides nanopreparation in synergistic treatment of IBD

目前，用于 IBD 的纳米载体中的多糖主要有壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸、果胶、黄原胶、菊粉见表 2。但由于部分多糖的高水溶性和差的成膜性，使装载的药物过早的释放，从而影响药物的靶向结肠递送。常常通过多糖组合或化学修饰以减少使用单一多糖的缺点^[40,41]。

表 2 主要多糖的化学结构主要性质和作用机制

天然多糖	化学结构	主要性质	降解途径	文献
壳聚糖		阳离子聚合物; pH 敏感性; 粘附性; 增强细胞通透性。	溶菌酶和其他结肠酶 (如葡萄糖醛酸酶和糖苷酶) 的降解。	[40,42,43]
海藻酸盐		阴离子聚合物; pH 敏感性; 粘附性; 可与受损/发炎结肠粘膜中带正电荷蛋白相互作用。	亲水性基质的膨胀、结肠酶 (如葡萄糖醛酸酶、糖苷酶等) 的降解。	[44]
透明质酸		阴离子聚合物; 高亲水性; 粘膜粘附性; 能结合 CD44 受体。	透明质酸酶的降解作用。	[45,46]
果胶		阴离子聚合物; 胶凝特性; 粘膜粘附性; 抑制淀粉酶和蛋白酶的消化。	结肠酶、果胶水解酶的降解	[47,48]
菊粉		阴离子聚合物; 在胃和小肠中难以消化。	而抑制多种腐败菌金黄色葡萄球菌、李斯特菌、沙门氏菌和大肠菌群等增殖，间接地减少了肠道内毒素物质的产生，结肠细菌酶的降解作用。	[49,50]
黄原胶		阴离子聚合物; 凝胶特性; 在水溶液中易膨胀。	结肠细菌酶 (如芽孢杆菌) 的降解。	[51]

2 用于 IBD 纳米载体的多糖

2.1 壳聚糖

壳聚糖是目前唯一用于纳米载体的阳离子天然多糖,其一级结构是由 β -(1,4)-N-乙酰基葡萄糖胺部分脱乙酰基的产物。具有带正电荷、粘膜粘附性、无毒、可生物降解的特点。壳聚糖修饰的纳米粒子可与带负电荷的结肠粘膜蛋白发生静电相互作用,吸附在肠粘膜层,延长了药物的滞留时间,促进了药物的渗透和吸收^[52]。

将壳聚糖脱乙酰得到的脱乙酰壳聚糖具有多个活性位点,如-NH₂和-OH,可以根据需要进行化学修饰。Zhang 等^[53]用甲基化和硫醇对脱乙酰壳聚糖进行了改性,改性后的壳聚糖改善了在胃肠道恶劣环境中的溶解性问题,增强了粘附能力,更有利于将药物递送至病变结肠部位。

2.2 海藻酸盐

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种阴离子多糖,具有良好的生物相容性和生物降解性,是结肠靶向 DNSS 的常用载体。海藻酸盐具有很高的粘膜粘附性,这可以延长药物的生物活性并延长在损伤区域的停留时间^[54]。此外,海藻酸盐溶液可以在较温和条件下与多价阳离子(如钙离子)交联,形成具有 pH 敏感性水凝胶。在酸性胃环境中,它们将收缩形成致密且不溶的保护层,从而限制所装载的药物释放,而在肠环境中它们将膨胀释放药物^[55]。

然而,海藻酸盐和多价阳离子之间的物理交联使得它们在上胃肠道中膨胀或过早降解影响了结肠递送系统的效率。Chang 等^[56]尝试将海藻酸盐进行化学修饰或与其他物质的组合来增强结肠靶向性。由于在小肠中的氧化还原电位高于二硫键的标准还原电位,结肠中的氧化还原电位低于二硫键的标准还原电位,因此二硫键可以在结肠中被裂解。因此 Chang 等用 4-氨基苯硫酚修饰海藻酸钠并引入二硫键以构建二硫键交联的纳米球^[57]。引入的二硫键显著地提高了纳米球在小肠中的完整性。此外,海藻酸盐与氧化石墨烯可以通过氢键之间的相互作用形成稳定致密的网络,从而增强聚合物体系的机械稳定性, Sengupta 等^[58]成功制备了,基于海藻酸钙载体与氧化石墨烯的纳米载体,极大地提高了单一海藻酸钙载体的包封效率和持续释放能力。

2.3 透明质酸

透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)是一种在细胞外基质、结缔组织和高等动物的器官中广泛分布的天然蛋白多糖。是线性单调阴离子聚合物,HA 的每个二糖单位均由一分子葡萄糖醛酸和一分子 N-乙酰葡萄糖胺构成,二糖单位间则由糖苷键相连接的聚阴离子多糖,也是细胞表面受体(CD44 和 Layilin)的配体,可以特异性结合细胞表面受体,增强了结肠靶向系统的靶向性是 DNSS 的理想载体^[59]。

有研究显示,糖蛋白 CD44 在 IBD 患者的肠上皮细胞和巨噬细胞表面过表达,将更有利于 HA 的特异性结合^[60]。此外,HA 还可基于 Layilin 受体刺激炎症结肠肠上皮中紧密连接蛋白 ZO-1 的表达改善肠通透性^[61]。因此 HA 在纳米递送系统上受到广泛关注。Vafaei 等^[62]基于癸胺封端的烷基链和透明质酸主链之间的化学缀合成功构建了可以自组装成纳米颗粒的两亲性缀合物。两亲性 HA 缀合物使抗炎剂布地奈德能够靶向炎症上皮细胞,并做为靶向炎症肠粘膜的潜在载体。HA 在自身性能以及结构修饰上表现出优异的结肠靶向给药性能,具有很大的研究和应用价值,但目前,用于 IBD 的 HA 功能化纳米粒子的研究有限,需要进一步开发。

2.4 菊粉

菊粉是一种可以改善肠道内环境紊乱的益生元,由 β -(2-1)键连接的 D-果糖残基和一个末端葡萄糖残基组成。菊粉是一种常见的植物多糖,主要来源于菊芋和菊苣,具有丰富的生物活性。因其良好的抗炎活性和肠道微生态调节作用,在缓解 IBD 方面发挥了重要作用^[63]。菊粉具有在胃肠道中不被消化,只能被肠道微生物群降解的特性,它在结肠给药系统中表现出了良好的应用前景。

菊粉有很多的官能团(羟基),可以根据不同的需要进行结构修饰^[64]。已经报道了某些基于改性菊粉的口服 DNSS 用于治疗 IBD。Sun 等^[65]引入二硫键将 4-氨基苯硫酚接枝在羧甲基菊粉上,构建了布地奈德的结肠靶向递送系统。该递送系统具有酶和氧化还原响应特性,将布地奈德特异性地递送至肠道中的炎症区域,并协同治疗结肠炎。此外,基于菊粉的聚合物也显示出优异的结肠靶向能力,并且可能是用于治疗 IBD 的生物化合物的合适载体。菊粉可以通过酯键与疏水肽连接,形成两亲性缀合物,用于奥硝唑的包埋和递送。菊粉-肽缀合物自组装成紧密连接的核-壳纳米结构,并将奥硝唑包封在疏水核中。到达肠道后,

用于在酶的刺激下控制药物的释放,配合药物治疗肠道疾病^[66]。菊粉是一种非常具有前途的载体,用于组装修肠靶向给药系统以治疗 IBD。但目前,关于化学修饰菊粉的报道相对较少。

2.5 果胶

果胶是一种来源于植物细胞壁的阴离子线性多糖。它自身可以促进有益的 SCFAs 的分泌,并改善了紊乱的菌群,因此果胶在缓解 IBD 方面发挥了重要作用。此外,果胶具有良好的生物相容性、生物降解性和抗胃肠消化性,其在结肠靶向给药系统中具有重要的应用价值。然而,在单独使用果胶多糖做为药物载体时,由于果胶的高水溶性,使少量药物在上消化道中释放。Auriemma 等^[67]将果胶与钙离子交联增强其脂溶性或与某些多糖联合使用来提高果胶的靶向递送效率。但目前,在 IBD 使用的基于果胶多糖的结肠靶向给药系统有限。

2.6 壳聚糖和海藻酸盐

壳聚糖和海藻酸盐的组合是基于静电相互作用,可以结合两者的优点,提高 DNSS 的稳定性和结肠靶向性。在胃中,壳聚糖的溶解度发生了变化,导致纳米颗粒粒径的增大,使包载的药物泄漏,然而海藻酸盐的收缩特性及其与壳聚糖的静电相互作用会增加纳米颗粒的稳定性,达到靶向的目的^[68,69]。

Laroui 等^[70]使用藻酸盐/壳聚糖制备了水凝胶来装载抗炎三肽 Lys-Pro-Val 纳米颗粒,保护了三肽免受胃环境的影响并将其靶向释放到病变结肠中该纳米载体结合了两种多糖的优点,有效阻止了可溶性抗炎三肽受酸性降解,提高了 DNSS 的稳定性,增加了药物的生物利用度。

2.7 壳聚糖和透明质酸

壳聚糖结合透明质酸构建多糖基 DNSS 以缓解 IBD 也是重要的设计策略。透明质酸具有与 IBD 患者患病区域中过度表达的细胞表面受体如 CD44 特异性结合的特性。透明质酸与壳聚糖复合做为纳米载体比壳聚糖单独做为纳米载体具有更高的结肠靶向递送效率并提高了在中性和碱性环境中的溶解度。Wei 等^[71]将透明质酸以酰胺键负载在壳聚糖修饰的胎牛血清/骨桥蛋白纳米颗粒的表面上,该纳米颗粒不仅具有良好的靶向性和较强的细胞摄取能力,而且壳聚糖结合透明质酸也表现出了对缓解结肠炎小鼠的肠道炎症也有缓解作用。Zhang 等^[72]先对壳聚糖进行了甲基化和硫酸化修饰,又通过离子凝胶化将改性后的壳聚糖与

阴离子透明质酸结合,用于丝裂原活化蛋白激酶 4 (siMap4k4) 的口服结肠靶向给药,该实验结果显示,壳聚糖的溶解性和生物粘附性得到提高,保留了 siMap4k4 的生物活性,同时也增强了 DNSS 在胃肠道环境中的稳定性。

2.8 壳聚糖和果胶

壳聚糖和果胶在胃中对酸性环境和酶的消化有很强的抵抗力,然而在结肠中易被果胶酶破坏降解,将其与具有良好粘膜粘附性能的壳聚糖结合组装成 DNSS 用于 IBD 的治疗,不仅可以弥补单一壳聚糖稳定性不足的问题,而且增强了药物的靶向输送能力,有助于 DNSS 在肠道内的特异性吸附,延长在结肠内的滞留时间。Ribeiro 等^[73]基于上述两种多糖成功制备了包载 5-氨基水杨酸的纳米球,该纳米球改善了 5-氨基水杨酸原药在胃内不稳定、生物利用度低、副作用大的缺点。纳米球表现出对粘蛋白的良好的粘附性、在胃肠道中的稳定性和结肠靶向递送特性。

2.9 果胶和透明质酸

果胶和透明质酸也常用于结肠靶向递送系统,其中果胶的唯一缺点是其高水溶性。Luo 等^[74]用钙离子交联果胶,以增强其在胃肠环境中的稳定性。将钙交联的果胶与透明质酸结合修饰乳铁蛋白,制备载大黄酸的双靶向纳米粒子。该纳米粒结合了果胶的胃肠稳定性和结肠靶向特性,以及透明质酸的位点特异性结合特性两种多糖的优点,并且具有更高的结肠靶向递送效率和细胞摄取率。

2.10 其他多糖

其它多糖如黄原胶、苹果和石莼多糖也已经用于构建基于天然多糖的 DNSS。Mutalik 等^[75]将黄原胶结合聚丙烯酰胺共载姜黄素制备成纳米药物,用于姜黄素的结肠递送,以弥补姜黄素吸收性低、水溶性差和稳定性不足的缺点。该纳米颗粒具有 pH 依赖性和酶降解特性,和结肠靶向和 IBD 缓解能力。近年来,多糖与微量元素或金属元素结合形成纳米颗粒,受到广泛关注,Bhol 等^[76]构建了银纳米颗粒,该纳米粒有良好的抗菌和抗炎性质,在缓解溃疡性结肠炎中起关键作用。Siczek 等^[77]用苹果多糖修饰了银纳米颗粒,用于递送 IBD 药物美沙拉秦。该纳米颗粒结合了苹果多糖、银纳米颗粒和氨基水杨酸的抗炎作用,以及苹果多糖的益生元和特异性释放的特性,起到了协同缓解 IBD 的效果。硒是人体必需的微量营养素^[78],研究发现,IBD 患者经常表现出体内硒缺乏,推测作用机

制是硒可能会影响肠道免疫细胞、上皮细胞和肠道菌群的正常功能^[79]。Zhu 等^[80]用石莼多糖制备了硒纳米颗粒,并揭示了纳米颗粒通过 NF- κ B 信号通路抑制炎症,维持肠屏障的完整性,并缓解结肠炎小鼠的炎症。

3 结语与展望

综上所述,基于天然多糖的纳米载体可起到改善药物稳定性、提高药物靶向能力、协同治疗 IBD 的效果,目前常用手段集中在单一多糖和联合多个多糖或化学修饰使得他们更适应结肠特殊环境,这些手段都展现出了良好的发展前景并富有巨大的发展潜力。

然而目前关于构建以天然多糖为载体的靶向结肠药物的研究的报道较多,但大多处于实验室研究阶段,由于工艺复杂,实现产业化有较大难度。因此,需要对天然多糖的理化性质有一个全面的了解,主要涉及其高亲水性、稳定性和批次之间的差异性,通过精确的表征来保证相同的实验条件下具有良好的重现性。此外,对于有治疗 IBD 效果的天然多糖的研究还比较少,需要更多的研究更多多糖或化学修饰治疗 IBD 及载药的天然多糖来实现协同治疗 IBD 的效果。因此,天然多糖做为药物载体协同治疗 IBD 的产业化和临床应用还需要科研工作者做进一步的研究。

参考文献

- [1] Teruel A H, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, et al. New insights of oral colonic drug delivery systems for inflammatory bowel disease therapy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6502.
- [2] Li X, Lu C, Yang Y, et al. Site-specific targeted drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110486.
- [3] 李学锋,彭霞,周明欢.我国炎症性肠病流行病学研究进展[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1265-1267.
- [4] 周美景,罗丹,林征,等.炎症性肠病患者疾病接受度现状及其影响因素研究[J].中国护理管理,2021,21(3):352-357.
- [5] Verma P, Srivastava A, Srikanth C V, et al. Nanoparticle-mediated gene therapy strategies for mitigating inflammatory bowel disease [J]. BiomaterSci, 2021, 9(5): 1481-1502.
- [6] Kucharzik T. Current strategies in diagnosis and treatment of IBD [J]. MMW Fortschr Med, 2016, 158(Suppl 3): 74-82.
- [7] Wedrychowicz A, Zajac A, Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3): 1045-1066.
- [8] 吴全峰,赵立波,王晓玲,等.炎症性肠病的治疗药物研究进展[J].中国药师,2020,23(10):2011-2019.
- [9] Jin M, Li S, Wu Y, et al. Construction of chitosan/alginate nano-drug delivery system for improving dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. Nanomaterials (Basel), 2021, 11(8): 1884.
- [10] Dos Santos A M, Carvalho S G, Meneguim A B, et al. Oral delivery of micro/nanoparticulate systems based on natural polysaccharides for intestinal diseases therapy: Challenges, advances and future perspectives [J]. J Control Release, 2021, 334: 353-366.
- [11] Naeem M, Awan U A, Subhan F, et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(1): 153-169.
- [12] Collnot E M, Ali H, Lehr C M. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa [J]. J Control Release, 2012, 161(2): 235-246.
- [13] Niu X, Shang H, Chen S, et al. Effects of Pinus massoniana pollen polysaccharides on intestinal microenvironment and colitis in mice [J]. Food Funct, 2021, 12(1): 252-266.
- [14] 张壮,李琼,黄丽萍,等.粉葛与葛根多糖对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞的抗炎作用[J].现代食品科技,2022,38(7):1-10.
- [15] Khare T, Palakurthi S S, Shah B M, et al. Natural product-based nanomedicine in treatment of inflammatory bowel disease [J]. Int J MolSci, 2020, 21(11): 3956.
- [16] Nie Y, Lin Q, Luo F. Effects of non-starch polysaccharides on inflammatory bowel disease [J]. Int J MolSci, 2017, 18(7): 1372.
- [17] Antonio E, Dos Reis Antunes Junior O, Marciano R, et al. Chitosan modified poly (lactic acid) nanoparticles increased the ursolic acid oral bioavailability [J]. Int J BiolMacromol, 2021, 172: 133-142.
- [18] Zhang S, Kang L, Hu S, et al. Carboxymethyl chitosan microspheres loaded hyaluronic acid/gelatin hydrogels for controlled drug delivery and the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Int J BiolMacromol, 2021, 167: 1598-1612.
- [19] Kanwal S, Joseph T P, Aliya S, et al. Attenuation of DSS induced colitis by *Dictyophora indusiata* polysaccharide (DIP) via modulation of gut microbiota and inflammatory related signaling pathways [J]. Journal of Functional Foods, 2020, 64: 103641.
- [20] Prabakaran M. Prospective of guar gum and its derivatives as controlled drug delivery systems [J]. Int J BiolMacromol, 2011, 49(2): 117-24.
- [21] Cui M, Zhang M, Wu J, et al. Marine polysaccharides from

- Gelidium pacificum* Okamura and *Cereus sinensis* reveal prebiotic functions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 4381-4390.
- [22] Pryde S, Duncan S, Hold G L, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2002, 217: 133-139.
- [23] Chen J, Liu J, Yan C, et al. Sarcodonaspratus polysaccharides ameliorated obesity-induced metabolic disorders and modulated gut microbiota dysbiosis in mice fed a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2020, 11: 2588-2602.
- [24] Liao W, Luo Z, Liu D, et al. Structure characterization of a novel polysaccharide from *Dictyophora indusiata* and its macrophage immunomodulatory activities [J]. *Agric. Food Chem.*, 2015, 63: 535-544.
- [25] Gericke M, Heinze T. Homogeneous tosylation of agarose as an approach toward novel functional polysaccharide materials [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2015, 127: 236-245.
- [26] Han R, Wang L, Zhao Z, et al. Polysaccharide from *Gracilaria Lemaneiformis* prevents scolitis in Balb/c mice via enhancing intestinal barrier function and attenuating intestinal inflammation [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, 109: 106048.
- [27] Song W, Li Y, Zhang X, et al. Potent anti-inflammatory activity of polysaccharides extracted from *Blidingia minima* and their effect in a mouse model of inflammatory bowel disease [J]. *Funct. Foods*, 2019, 61: 103494.
- [28] Jiao L, Li X, Li T, et al. Characterization and anti-tumor activity of alkali-extracted polysaccharide from *Enteromorpha intestinalis* [J]. *International Immunopharmacology*, 2009, 9: 324-329.
- [29] Zhang X, Zhang N, Kan J, et al. Anti-inflammatory activity of alkali-soluble polysaccharides from *Arctium lappa* L. and its effect on gut microbiota of mice with inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 773-787.
- [30] Zhang Y, Wu Z, Liu J, et al. Identification of the core active structure of a *Dendrobium officinale* polysaccharide and its protective effect against dextran sulfate sodium-induced colitis via alleviating gut microbiota dysbiosis [J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109641.
- [31] 周文君, 池建伟, 易阳, 等. 龙眼、枸杞和红枣多糖的理化性质及其协同益生活性 [J]. *现代食品科技*, 2021, 37(11): 58-67.
- [32] Tang S, Liu W, Zhao Q, et al. Combination of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* ameliorated mice colitis and underlying mechanisms [J]. *Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113280.
- [33] Gou Y, Sun J, Liu J, et al. Structural characterization of a water-soluble purple sweetpotato polysaccharide and its effect on intestinal inflammation in mice [J]. *Funct Foods*, 2019, 61: 103502.
- [34] Hua S, Marks E, Schneider J J, et al. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(5): 1117-1132.
- [35] 梁晓, 胡勇, 徐金瑞, 等. 不同电荷阴离子多糖对负载单宁酸的玉米醇溶蛋白纳米颗粒的稳定作用 [J]. *现代食品科技*, 2022, 38(5): 174-182.
- [36] Antonio E, Dos Reis Antunes Junior O, Marciano R, et al. Chitosan modified poly (lactic acid) nanoparticles increased the ursolic acid oral bioavailability [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 133-142.
- [37] Zhang S, Langer R, Traverso G. Nanoparticulate drug delivery systems targeting inflammation for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nano Today*, 2017, 16: 82-96.
- [38] Dos Santos A M, Meneguín A B, Akhter D T, et al. Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 158: 371-378.
- [39] Zeeshan M, Ali H, Khan S, et al. Advances in orally-delivered pH-sensitive nanocarrier systems; an optimistic approach for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Int J Pharm*, 2019, 558: 201-214.
- [40] Kotla N G, Rana S, Sivaraman G, et al. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 248-266.
- [41] Song Q, Wang Y, Huang L, et al. Review of the relationships among polysaccharides, gut microbiota, and human health [J]. *Food Res Int*, 2021, 140: 109858.
- [42] Arevalo-Perez R, Maderuelo C, Lanao J M. Recent advances in colon drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 703-724.
- [43] Ling K, Wu H, Neish A S, et al. Alginate/chitosan microparticles for gastric passage and intestinal release of therapeutic protein nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2019, 295: 174-186.
- [44] Aguero L, Zaldivar-Silva D, Pena L, et al. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review

- [J]. Carbohydr Polym, 2017, 168: 32-43.
- [45] Tripodo G, Trapani A, Torre M L, et al. Hyaluronic acid and its derivatives in drug delivery and imaging: Recent advances and challenges [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 97(Pt B): 400-416.
- [46] Jiang H, Shi X, Yu X, et al. Hyaluronidase enzyme-responsive targeted nanoparticles for effective delivery of 5-fluorouracil in colon cancer [J]. Pharm Res, 2018, 35(4): 73.
- [47] Das S. Pectin based multi-particulate carriers for colon-specific delivery of therapeutic agents [J]. Int J Pharm, 2021, 605: 120814.
- [48] Vityazev F V, Fedyunova M I, Golovchenko V V, et al. Pectin-silica gels as matrices for controlled drug release in gastrointestinal tract [J]. Carbohydr Polym, 2017, 157: 9-20.
- [49] Meneguín A B, Cury B S, Evangelista R C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery [J]. Carbohydr Polym, 2014, 99: 140-149.
- [50] Chen J, Li X, Chen L, et al. Starch film-coated microparticles for oral colon-specific drug delivery [J]. Carbohydr Polym, 2018, 191: 242-254.
- [51] Abu-Huwajj R, Obaidat R M, Sweidan K, et al. Formulation and *in vitro* evaluation of xanthan gum or carbopol 934-based mucoadhesive patches, loaded with nicotine [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2011, 12(1): 21-27.
- [52] Li P, Xiao N, Zeng L, et al. Structural characteristics of a mannoglucan isolated from Chinese yam and its treatment effects against gut microbiotadysbiosis and DSS-induced colitis in mice [J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 250: 116958.
- [53] Zhang J, Tang C. Galactosylated trimethyl chitosan-cysteine nanoparticles loaded with Map4k4 siRNA for targeting activated macrophages [J]. Biomaterials, 2013, 34(14): 3667-3677.
- [54] Lee M C, Huang Y C. Soluble eggshell membrane protein-loaded chitosan/fucoidan nanoparticles for treatment of defective intestinal epithelial cells [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 131: 949-958.
- [55] Lin C, Kuo T C, Lin J C, et al. Delivery of polysaccharides from *Ophiopogon japonicus* (OJPs) using OJPs/chitosan/whey protein co-assembled nanoparticles to treat defective intestinal epithelial tight junction barrier [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 160: 558-570.
- [56] George, Abraham T E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - A review [J]. Journal of Controlled Release, 2006, 114(1): 1-14.
- [57] Chang D, Lei J, Cui H, et al. Disulfide cross-linked nanospheres from sodium alginate derivative for inflammatory bowel disease: Preparation, characterization, and *in vitro* drug release behavior [J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 88(2): 663-669.
- [58] Sengupta I, Kumar S, Gupta K, et al. *In-vitro* release study through novel graphene oxide aided alginate based pH-sensitive drug carrier for gastrointestinal tract [J]. Materials Today Communications, 2021, 26: 101737.
- [59] Zhang S, Cho W J, Jin A, et al. Albumin-based nanoparticles for drug combination in inflammatory bowel disease [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2021, 160(3): S46.
- [60] Vafaei S, Esmaili M, Amini M, et al. Self assembled hyaluronic acid nanoparticles as a potential carrier for targeting the inflamed intestinal mucosa [J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 144: 371-381.
- [61] Kim Y, West G, Ray G, et al. Layilin is critical for mediating hyaluronan 35kDa-induced intestinal epithelial tight junction protein ZO-1 *in vitro* and *in vivo* [J]. Matrix Biology, 2018, 66: 93-109.
- [62] Niu Y, Wang H, Fu J, et al. Hyaluronic acids protects against gastric infection [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2018, 45: 981-986.
- [63] Liu Z, Liu F, Wang W, et al. Study of the alleviation effects of a combination of *Lactobacillus rhamnosus* and inulin on mice with colitis [J]. Food & Function, 2020, 11(5): 3823-3837.
- [64] Licciardi M, Scialabba C, Sardo C, et al. Amphiphilic inulin graft co-polymers as self-assembling micelles for doxorubicin delivery [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(27): 4262-4271.
- [65] Sun Q, Luan L, Arif M, et al. Redox-sensitive nanoparticles based on 4-aminothiophenol-carboxymethyl inulin conjugate for budesonide delivery in inflammatory bowel diseases [J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 189: 352-359.
- [66] Sun Q, Arif M, Chi Z, et al. Macrophages-targeting mannosylated nanoparticles based on inulin for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 169: 206-215.
- [67] Shivhare K, Garg C, Priyam A, et al. Enzyme sensitive smart inulin-dehydropeptide conjugate self-assembles into nanostructures useful for targeted delivery of ornidazole [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018,

- 106: 775-783.
- [68] Auriemma G, Cerciello A, Aquino R, et al. Pectin and zinc alginate: The right inner/outer polymer combination for core-shell drug delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 87.
- [69] Rivera M, Pinheiro A, Bourbon A, et al. Hollow chitosan/alginate nanocapsules for bioactive compound delivery [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 79: 95-102.
- [70] Laroui H, Dalmasso G, Nguyen H, et al. Drug-loaded nanoparticles targeted to the colon with polysaccharide hydrogel reduce colitis in a mouse model [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 843-853.
- [71] Wei F, Lang Y, Shen Q, et al. Osteopontin- loaded PLGA nanoparticles enhance the intestinal mucosal barrier and alleviate inflammation via the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 2020, 190: 110952.
- [72] Zhang J, Tang C, Yin C H. Galactosylated trimethyl chitosan-cysteine nanoparticles loaded with Map4k4 siRNA for targeting activated macrophages [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(14): 3667-3677.
- [73] Ribeiro L, Alcantara A, Darder M, et al. Pectin-coated chitosan-LDH bionanocomposite beads as potential systems for colon-targeted drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 463(1): 1-9.
- [74] Luo R, Lin M, Fu C, et al. Calcium pectinate and hyaluronic acid modified lactoferrin nanoparticles loaded rhein with dual-targeting for ulcerative colitis treatment [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 263: 117998.
- [75] Mutalik S, Suthar N, Managuli R, et al. Development and performance evaluation of novel nanoparticles of a grafted copolymer loaded with curcumin [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 86: 709-720.
- [76] Bhol K, Schechter P. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 52(10): 2732-2742.
- [77] Kaur G, Singh S, Kumar R, et al. Development of modified apple polysaccharide capped silver nanoparticles loaded with mesalamine for effective treatment of ulcerative colitis [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 60: 101980.
- [78] Li Y, Fan L, Tang T, et al. Modified apple polysaccharide prevents colitis through modulating IL-22 and IL-22BP expression [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 103: 1217-1223.
- [79] Ala M, Kheyri Z. The rationale for selenium supplementation in inflammatory bowel disease: A mechanism-based point of view [J]. *Nutrition*, 2021, 85: 111153.
- [80] Zhu C, Zhang S, Song C, et al. Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF-kappaB mediated hyper inflammation [J]. *Journal Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 20.