

新型药用辅料——透明质酸的研究进展

韩飞^{1*}, 肖雄¹, 谢山青¹, 赵志冬¹, 罗晓健²

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006)

[摘要] 对近年来透明质酸(HA)的研究及发展进行归纳、总结。通过查阅国内外文献30篇,对HA的制备方法、衍生物的结构及应用等几方面进行了整理和分析。研究认为透明质酸作为新型辅料,具有相容性好、保湿性强、生物降解简单、物化性质稳定等特点。现阶段,我国HA的制备、研究及应用与国外高水平之间仍存在较大差距,但HA的市场潜力广阔,具备巨大的开发及应用空间。

[关键词] 透明质酸; 衍生物; 生物材料

[中图分类号] R283.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0232-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170232

New Pharmaceutical Excipients-research Progress of Hyaluronic Acid

HAN Fei^{1*}, XIAO Xiong¹, XIE Shan-qing¹, ZHAO Zhi-dong¹, LUO Xiao-jian²

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. NPEC of Chinese Medicine Solid Preparations, Nanchang 330006, China)

[Abstract] The research progress on hyaluronic acid (HA) in recent years was summarized. Consulting 30 literatures both domestic and abroad, the preparation methods, derivative structures and application of HA were reviewed. Hyaluronic acid is considered as a new pharmaceutical excipient, with stable physical and chemical properties as well as good compatibility and moisturizing effect, also it can be simply biodegraded. At present, as for the preparation, research and application of HA in China, there is still a large gap compared with the advanced research abroad, however, HA was the vast market potential which provides huge space for development and application.

[Key words] hyaluronic acid; derivatives; biological materials

透明质酸(HA)又名玻尿酸,是由(1-3)-2-乙酰氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖通过 β -1,4和-1,3糖苷键与(1-4)-O- β -D-葡萄糖醛酸反复交替连接而成黏性多糖物质。HA是一种广泛存在于自然界的多糖分子,和水结合后可以形成黏弹性的物质。在人体内多存在于皮肤和结缔组织内,作为一种细胞外基质。除了为细胞提供水分和容积以外,还具有组织稳定、结合力强、黏弹性高、物种和组织的差异性弱、无免疫原性等特性。HA广泛应用于药物递送、骨外科手术防粘连、心脏内科、关节炎、癌症治疗、眼科食品保健等领域。

1 透明质酸的制备

1.1 动物组织提取法 1934年美国哥伦比亚大学眼科教授Meyer等首先从牛眼玻璃体中分离出该物质^[1]。20世纪

70年代,Balazs等从鸡冠和人脐带中提取得到HA^[1]。国内目前有十几家透明质酸的生产厂家,这些企业大都采用动物组织提取法生产透明酸,如山东福瑞达公司、山东东营东辰集团公司、上海聚源生物科技有限公司等。

动物组织中提取HA的主要工艺过程包括脱水、磨碎、浸泡、提取、除杂、沉淀和分离,具体过程如下:先将组织匀浆,再用水和稀盐溶液提取,提取液用氯代十六烷基吡啶或十六烷基三甲基溴化铵沉淀,将所得的沉淀溶解除渣后,用2~3倍乙醇沉淀即得HA粗品。纯化可用乙醇或季铵盐进行处理,或采用酶解、超滤、离子交换等技术进一步去除杂质及蛋白,最后得到成品。

组织提取法的特点是工艺流程简单,获得的透明质酸分

[收稿日期] 20130819(004)

[基金项目] 江西省教育厅科学技术研究项目(GTT13609);江西中医学院青年基金(2012ZR027)

[通讯作者] *韩飞,硕士,讲师,从事药物新剂型与新技术研究,Tel:0791-7118645,E-mail:hanfei8454871@163.com

子量较大,黏度高,保湿性强。但由于受原料有限的制约,且 HA 还与硫酸软骨素等黏多糖共存于生物组织中,故此法产量低、分离差、工艺复杂、成本高,难以应用于大规模生产,比较适用于原料来源分散的小规模生产。随着 HA 需求量和应用范围的不断增大,动物组织提取法必将逐渐被其他方法所取代。

1.2 微生物发酵法 从 20 世纪 70 年代,有人就开始利用微生物发酵培养来制备透明质酸。日本资生堂于 1985 年首次报道了使用兽疫链球菌生产透明质酸的方法。已报道常用的产透明质酸菌主要为伯杰氏手册中链球菌的 A 组与 C 组,A 群主要是化脓链球菌等,系人体致病菌,不宜作为生产菌种;C 群链球菌为非人体致病菌,比较适合于工业生产。国外近年来利用 C 群链球菌生产透明质酸早已达到产业化阶段^[2]。

操作过程:将斜面菌种,接种于装有培养液的锥形瓶中,在 37 °C 下培养 12 ~ 16 h,接种于种子罐中。培养液中氮源为蛋白胨、牛肉浸膏、酵母膏等,碳源为葡萄糖,接种比 1:10。发酵液配方基本与种子液相同,只是葡萄糖含量较高,一般为 3% ~ 6%。维持通气量 0.3 ~ 1.0 vvm(每分钟相对于单位发酵体积的通气量),搅拌转速 120 r·min⁻¹,37 °C 发酵 40 ~ 46 h。在发酵过程中,需调 pH 6.5 ~ 7.0。发酵后期,葡萄糖浓度下降至 0.5% 以下,pH 值下降很慢或不再下降时,即为发酵终点。发酵结束,用三氯乙酸调 pH 4.0 ~ 4.5,过滤除菌体,滤液调 pH 6.0 ~ 6.5,加 95% 乙醇,沉淀出 HA。用 0.1 mol·L⁻¹氯化钠水溶液溶解沉淀,在搅拌下,加入过量的 1% CPC 与滤液中的 HA 发生络合沉淀,静置,虹吸出母液,洗涤沉淀 2 次,在 0.4 mol·L⁻¹氯化钠溶液中搅拌解离过夜,过滤,滤液加乙醇沉淀,乙醇脱水,真空干燥得 HA。

目前发酵法生产 HA 替代组织提取法已成为趋势。发酵法生产 HA 工艺简单,不依赖于动物组织,产量也不受原料来源的限制,且 HA 在发酵液中以游离状态存在,具有易于分离纯化和工业化生产等优点,因此发酵法已成为工业化获取 HA 的主要方法^[3]。

1.3 人工合成法 相关研究表明,生物体内的 HA 是通过透明质酸合成酶催化 UDP-GlcA 和 UDP-GlcNAc 合成的^[4]。因此国内外学者尝试在体外以酶法合成 HA,并取得了一些进展。Neuman^[5]的研究指出透明质酸的人工合成方法,首先使用生物高分子之一多糖类聚合物合成透明质酸氧氮杂环戊烯衍生物,然后添加分解酶(羊或牛的精巢性透明质酸酶),制造出衍生物和酶的复合体,最后在反应液中清除其中的酶,最终合成透明质酸,此外还需对它进行沉淀、分离和精制。

人工合成的透明质酸与天然透明质酸在质量上差别不大,但是体外合成所需前体物质价格昂贵,因此人工合成法一般适用于生产高分子量、高纯度 HA^[6]。

2 透明质酸衍生物的研究

临床应用已证明天然 HA 具有良好的生物相容性,但它在组织中易被降解和扩散,体内存留时间较短,应用效果不

太理想。近年来的研究表明,经修饰和交联后得到的 HA 衍生物则可弥补这一缺陷^[7]。

HA 分子中羟基、羧基、N-乙酰氨基以及还原末端是可被化学修饰的 4 个部位,主要修饰方法有酯化、交联、接枝等。HA 两个最常用的共价修饰部位—羧基和羟基。目前已报道的具有临床应用价值的衍生物,多为对 HA 羟基和羧基修饰所产生的新辅料。

这些衍生物可根据用药目的不同,可相应的选择交联剂来提高相关得物理性质,如生物相容性、降解性、体内保留时间、载药量及稳定性等。一般用二乙烯基砜(DVS)改性得到的 HA 凝胶拥有特殊的生物相容性和其他性能,用醛作为交联剂的溶液(HA 流体)表现出很高的黏弹性,用多官能团的环氧化合物作交联剂可提高其水溶性,另外交联剂和 HA 的羧基反应也能得到 HA 的衍生物,如酯和胺的反应可提高其生物相容性等^[8]。此外,利用交联反应还可以设计和制备出功能多样化、智能化的药物载体,从而提高药物的疗效,增强药物靶向性,降低药物的毒副作用。因此,采用交联反应衍生 HA,不仅拓宽了 HA 的应用范围,也提升 HA 的实用价值^[9]。

3 透明质酸的应用

3.1 在化妆品上的应用 20 世纪 80 年代初,HA 优异的保湿功能受到了国际化妆品界的广泛关注。有关文献资料和国内外近几十年大量的应用表明,透明质酸可以用于膏霜、乳液、面膜、美容液、化妆水、口红、粉底、精华素等化妆品中,也可以用于洗发、护发、摩丝、洗面奶等产品中。如,瑞士的瑞蓝 Restylane,法国 Maybellin 公司的 Hydrobella 润肤露,国内的永芳、自然美、绿丹兰等品牌^[10]。HA 在化妆品中起到了保湿、预防修复皮肤损伤、营养和润滑皮肤、抗菌消炎等作用。当前,对于面部皱纹的年轻化治疗,肉毒素和皮肤充填剂是两个主要的非手术治疗方法,分别治疗动态和静态的皱纹。自从 HA 成为皮肤充填剂以来,其优点和疗效逐渐得到了医患双方的认可,使用量逐年增加并打破了胶原制剂一统天下的局面,使用量在美国连续 5 年排第一位^[11]。

3.2 在食品上的应用 在我国,透明质酸用量的 98% 以上主要集中在医药、临床诊治和化妆品行业。透明质酸在食品领域还处于起步阶段,相关报道较少。实际上透明质酸不仅仅是外用保湿,口服透明质酸同样可以增加机体的保水性。透明质酸通过消化、吸收,可使人精力充沛,富有青春活力;可使皮肤滋润光滑、柔软而富有弹性;可延缓衰老,防止关节炎、动脉硬化、脉搏紊乱和脑萎缩等病症的发生。国内外已有越来越多的透明质酸美容保健品上市,如日本透明质酸开发研究所生产的 Hyaron ECM·E, Natural-Max 生产的 Beauty Fast 胶囊, Source Naturals 生产的 Hyaluronic Acid 胶丸和片剂,国内已上市的口服美容胶原 HA、瑞尔水缘胶囊等。

3.3 在临床上的应用 单纯的 HA 制剂在临床应用中有 3 种形式:液体喷雾、胶体涂布及薄膜覆盖。透明质酸不仅在眼科、骨科广泛应用,而且扩展到外科、耳鼻喉科等许多领域。透明质酸用于治疗骨关节疾病,对减轻关节炎、关节

疼痛、调节关节功能具有良好的效果,对骨折固定术、关节僵硬症、腰间摘除术注射治疗,都取得了良好的效果。外科手术术后组织粘连是医学界一大难题,大量临床实验证明透明质酸能有效地防止术后粘连,使术后因粘连造成的并发症和后遗症大大降低。由于透明质酸本身就是人和动物体内的组成成分,作为医药原料不仅安全可靠,还没有任何副作用,因此 HA 属于当今医学界深受欢迎的新型生物医学材料。庞素秋等^[12]将透明质酸溶液用于治疗干眼症,临床表明透明质酸对干眼病具有良好的治疗效果。Goto 等^[13]对 25 例慢性进行性关节病变患者进行关节腔注射透明质酸钠,根据临床症状和参数进行跟踪测定,结果表明各项指标均有显著改善,患者病情好转。罗宏图等^[14]将 396 例行各类甲状腺手术患者随机分为两组,实验组 214 例于切除甲状腺腺灶后,在甲状腺创面上、颈前肌群深面、颈阔肌深面涂抹 3~6 mL HA,与对照组 182 例不用 HA 甲状腺手术患者进行对比。结果实验组术后粘连 26 例,对照组术后粘连 41 例,两者有显著性差异。此外,HA 作为细胞外基质的重要组成成分,通过调节细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用,促使创伤愈合,抑制胶原过度沉积所造成的瘢痕异常增生。HA 还可以促进肉芽组织合成,缩小结痂面积,缩短脱痂愈合时间,具有促进烧伤愈合的作用。蒋丽霞等^[8]报道,选用 HA 人工皮肤粉剂对烧伤患者进行喷洒治疗,发现其治疗效果良好,安全性高。

3.4 在药剂学上的应用

3.4.1 提高药物稳定性 冻干单室脂质体容易重新形成大的多室脂质体,这对需要小粒子脂质体介导的治疗是不利的,王豫辉^[15]报道,通过氢键把透明质酸钠键合在可生物降解的脂质体表面,能够有效地抑制冻干单室脂质体向大的多室脂质体转变,从而稳定冻干单室脂质体。Peer 等^[16]制备了透明质酸-肝素结合体凝胶,并将重组人碱性纤维细胞生长因子-2(FGF-2)结合在透明质酸-肝素结合体的肝素端,体外分析表明,透明质酸-肝素结合体凝胶可提高 FGF-2 的稳定性和活性。

3.4.2 在缓控释剂中的应用 HA 及其衍生物可作为多种药物的缓释载体,如抗肿瘤药物、抗炎药物和麻醉剂等,HA 作为药物的载体应用形式多样。Chou 等^[17]制备了 HA 包被的聚氧基丙烯酸酯纳米粒(HA-PBCA),这种纳米粒是 HA 单体及氧基丙烯酸酯单体通过自由基聚合反应制得。以紫杉醇作为模型抗肿瘤药物,HA-PBCA 纳米粒对其包封率高达 90%。载有紫杉醇的 HA-PBCA 纳米粒对肿瘤细胞的增殖抑制作用要明显高于载有紫杉醇的 PBCA 纳米粒及紫杉醇注射剂。Homma 等^[18]将 HA 与具有抗炎作用的药物甲氨蝶呤通过短肽和连接剂连接形成 HA-甲氨蝶呤共轭物,用于治疗骨关节炎,实现药物在炎症部位的缓控释,并有效降低了甲氨蝶呤的毒副作用。Hahn 等^[19]制备了可注射 HA 微凝胶用于促红细胞生成素(EPO)的控释,体内释放实验结果显示,EPO 从微凝胶中缓慢释放,血浆中 EPO 的浓度高于 0.1 mg·L⁻¹,该浓度是 EPO 发挥作用的最低浓度,而

且此浓度可维持 7 d,没有明显的毒副作用。

HA 及其衍生物载体能提供独特的生物相容性、流变性能及化学和物理多样性,是一种有药理活性分子的有效缓释体系,HA 作为生物载体和各种药物相结合的实际应用,将是 HA 未来研发的重点。

3.4.3 在抗肿瘤药物中的应用 有研究发现,某些实体肿瘤和转移淋巴细胞表面存在大量透明质酸受体——CD44,透明质酸与其亲和力很强。透明质酸作为抗肿瘤药物的靶向载体,可将较小的药物分子黏附在透明质酸的网状结构中或者将药物分子接枝到透明质酸类药物载体上,与肿瘤细胞表面的受体靶向结合,使更多的药物分子进入肿瘤组织,增加抗肿瘤药在肿瘤和淋巴结中的吸收和滞留时间,从而提高药物的疗效,降低毒副作用。Luo 等^[20]把透明质酸与紫杉醇酯化制成生物靶向前药,通过荧光标记发现该药能与细胞特异结合,其结合能够被过量的透明质酸和抗 CD44 抗体所阻断,但不能被硫酸软骨素阻断,紫杉醇则通过酯键的水解得以释放。Brown 等^[21]分别给胸腺癌裸鼠尾静脉注射含透明质酸和不含透明质酸的 5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤,结果含透明质酸的药物进入肿瘤组织的药物分别增加 403% 和 106%。

HA 及其衍生物与药物组成制剂或作为载体把不同的药物靶向并保留在人体各不同的部位,既可使药物能作用到更精确的靶位上,提高治疗药物在作用部位的浓度,大大增强疗效;又可避免药物的副作用,为治疗疾病提供了更有效的途径^[22]。

3.5 生物材料 HA 作为生物材料有生物相容性好、生物降解快等优点。陈建英等^[23]对透明质酸体外溶血、细胞毒性、急性毒性、眼刺激、皮内反应、致敏和遗传毒性等方面对交联透明质酸凝胶膜(CIIA-gel)进行了生物相容性进行了试验,结果证明 CIIA-gel 材料具有良好的生物相容性,且理化性质稳定。肖荣冬等^[24]对透明质酸膜做了体内降解试验,在体内符合生物材料体内降解反应的一般过程,无明显炎症反应,组织相容性满意。范宏斌、胡蕴玉等^[25]通过对明胶-硫酸软骨素-透明质酸钠作为组织工程软骨支架的实验研究,证明 80 ℃ 条件下抽真空干燥制备的明胶-硫酸软骨素-透明质酸钠多孔支架,具有良好的孔径、孔隙率和抗压承载荷能力,与兔骨髓基质干细胞(MSCs)具有较好的相容性,是软骨组织工程中的一种新型仿生支架材料。

4 分析与总结

近年 HA 来发展迅速,1985 年 HA 在国际市场的总销售额为 1 亿美元,1990 年上升为 2 亿多美元,2004 年全球透明质酸应用的相关市场规模大约为 30 亿美元,2012 年全球透明质酸应用的相关市场规模大约为 45 亿美元。统计资料显示,2012 年国际市场中单皮肤填充剂 HA 一项的总销售额就已达 14 亿美元,药物化妆护肤产品添加物和医疗类产品市场各占一半^[26-28]。

HA 作为新型辅料,具有生物相容性好、降解快、保湿性好、组织稳定等优点。但在国内仍存在诸多问题制约着

HA的发展,如第一,我国的HA生产能力却远远满足不了市场需求,尤其是高分子量的医药级别HA更需要从国外进口,因此提高HA分子量和产量则是亟待解决的问题;第二,透明质酸的衍生物品种相对较少,物化性质基本相近,可选择范围不广,依然需要进一步研发;第三,透明质酸没有明确的分级标准,只能根据用药目的大致分为食品级、美容级、医药级,各级别的标准模糊,甚至产品重叠,给实际应用带来较大的不便;第四,透明质酸作为药物载体时,没有标准的计算载药量的方法,影响了药物的含量和制备工艺;第五,透明质酸与其他材料复合制备成生物材料的工艺还不够成熟,产率较低,仅处于初级阶段,还需进行深入的研究。

另外,微生物法生产透明质酸的产量和质量主要取决于以下几个方面:生产菌种的性能、培养基以及发酵工艺的优化、发酵过程的控制及发酵下的分离提纯^[29-30]。而在我国,因为受到了发酵设备、工艺以及菌种选育等限制,透明质酸的生产水平和效率与国外相比都较低,主要以进口为主,特别是高纯度、高分子质量的HA。正是由于这些条件的限制,使得国内透明质酸的价格居高不下,但是随着我国发酵工艺的日趋成熟,人们保健意识的加强及对HA认识的改善,食品级HA的市场近年将得到了飞速的扩展。总之,无论是药用级、美容级、食品级的HA,从市场潜力和需求来看都具有广阔的发展前景。

最后希望通过国内外学者的共同努力,能将更多的思路和创新应用于HA的研发中,这样HA的全面发展一定能指日可待。

[参考文献]

[1] 白绘宇,徐晶,李慧珺,等.透明质酸的制备及应用研究进展[J].广东化工,2010,37(11):332.

[2] 宋磊,王腾飞.透明质酸的研究现状综述[J].山东轻工业学院学报,2012,26(2):78.

[3] 陈奕涵,叶锐,钱悦,等.生物法制取透明质酸的研究进展[J].上海应用技术学院学报,2012,12(2):1124.

[4] Valarie L, Bruce A. Purification and lipid dependence of the recombinant hyaluronan synthases from *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus equisimilis* [J]. J Biol Chem, 1999, 274(7):4239.

[5] Neuman M G, Oruña L, Coto G, et al. Hyaluronic acid signals for repair in ethanol-induced apoptosis in skin cells *in vitro* [J]. Clin Biochem, 2010, 43(10/11):822.

[6] Ozgenel G, Etöz A. Effects of repetitive injections of hyaluronic acid on peritendinous adhesions after flexor tendon repair: a preliminary randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2012, 18(1):11.

[7] Balazs E A, Laurent T C. Round table discussion; new applications for hyaluronan [A]. Laurent T C. The chemistry, biology and medical application of hyaluronan and its derivatives [M]. London: Portland Press, 1998:325.

[8] 蒋丽霞,王文斌.透明质酸及其衍生物在医学上的应用[J].中国修复重建外科杂志,2010,14(15):56.

[9] 徐新,施丹萍,叶玫希,等.交联透明质酸衍生物的制备进展[J].广东化工,2012,39(5):99.

[10] 潘红梅.透明质酸的研究现状综述[J].四川食品与发酵,2003,1(8):67.

[11] 吴溯帆.透明质酸的基本知识和临床应用[J].现代实用医学,2010,22(4):171.

[12] 庞素秋,周金生,陈秋霜,等.玻璃酸钠的临床应用[J].海峡药学,2011,15(4):252.

[13] Goto M, Hanyu T, Yoshio T, et al. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E₂ levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial [J]. Clin Exp Rheumatol, 2001, 19(4):377.

[14] 罗宏图,杨劭宇.透明质酸钠预防甲状腺术后粘连的探讨[J].临床外科杂志,2009,12(5):313.

[15] 王豫辉.透明质酸及其钠盐在药物制剂中的应用[J].食品与药品,2011,7(8):78.

[16] 杨好,熊文说,应国清,等.交联透明质酸衍生物的制备与应用进展[J].化工进展,2006,5(9):234.

[17] Chou W Y, Ko J Y, Wang F S, et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2010, 19(4):557.

[18] Homm A, Sato H, Tamura T, et al. Synthesis and optimization of hyaluronic acid-methotrexate conjugates to maximize benefit in the treatment of osteoarthritis [J]. Bioorgan Med Chem, 2010, 18(3):1062.

[19] Hahn S K, Kim J S, Shimobujit H. Injectable hyaluronic acid microhydrogels for controlled release formulation of erythropoietin [J]. J Biomed Mater Res A, 2007, 80(4):916.

[20] Luo Y, Ziebell M R, Prestwich G D. A hyaluronic acid-taxol antitumor bioconjugate targeted to cancer cells [J]. Biomacromolecules, 2000, 1(2):208.

[21] Brown T J, Hatherell E M, Falzon J L, et al. Hyaluronan targeting of anti-metabolite anti-cancer drugs to human breast tumor xenografts [Z]. (2005) Submitted to Cancer Chemother Pharmacol.

[22] 刘正平,汪兵.透明质酸的临床研究新进展[J].食品与药品,2006,8(12):98.

微生物转化法生产没食子酸的研究进展

闵凡芹¹, 王成章^{1,2*}

(1. 中国林业科学研究院林产化学工业研究所, 南京 210042;
2. 中国林业科学研究院林业新技术研究所, 北京 100091)

[摘要] 研究微生物转化法生产没食子酸的国内外进展情况。查阅、整理了微生物转化法生产没食子酸的历史文献资料,从原料、作用机制、发酵条件、生产方式4个方面进行了归纳总结。微生物转化法生产没食子酸具有传统酸碱法所不可比拟的优点,围绕高转化率菌种的选育、培养条件的优化等方面的研究为进一步提高没食子酸的产率提供了依据。微生物转化法生产没食子酸是具有开发和应用潜力的方法。

[关键词] 单宁酸; 没食子酸; 微生物转化

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0236-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170236

Advance on Gallic Acid Production by Microbial Transformation

MIN Fan-qin¹, WANG Cheng-zhang^{1,2*}

(1. Institute of Chemical Industry of Forestry Products, CAF; National Engineering Lab. for Biomass Chemical Utilization, Key and Open Lab. on Forest Chemical Engineering, SFA, Key Lab. of Biomass Energy and Material, Jiangsu Province; Nanjing 210042, China;
2. Institute New Technology of Forest, CAF, Beijing 100091, China)

[Abstract] This article was too review the research progress in the production of gallic acid using microbial

[收稿日期] 20130905004

[基金项目] 国家高技术研究发展计划项目(SS2014AA021802)

[第一作者] 闵凡芹, 硕士, 从事天然产物化学研究, Tel:025-85482421, E-mail: minfanqin19@163.com

[通讯作者] *王成章, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事天然产物研究与利用, Tel:025-85482421, E-mail: wangczl@sina.com

- [23] 陈建英, 宋海波. 交联透明质酸凝胶膜的制备及其生物相容性的研究[J]. 生物医学工程研究, 2009, 28(2):104.
- [24] 肖荣冬, 翁国星. 胶原/透明质酸膜与明胶海绵支架材料力学及组织相容性的比较[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(25):1123.
- [25] 范宏斌, 蕴玉. 明胶-硫酸软骨素-透明质酸钠作为组织工程软骨支架的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(6):473.
- [26] Chou C L, Li H W, Lee S H, et al. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis patients with knee osteoarthritis[J]. J Chin Med Assoc, 2008, 71(8):411.
- [27] Lee H, Lee K, Park T G. Hyaluronic acid-paclitaxel conjugate micelles: synthesis, characterization, and antitumor activity [J]. Bioconj Chem, 2008, 19(6):1319.
- [28] Benjamin Y S O, Ranganath S H, Lee L Y, et al. Paclitaxel delivery from PLGA foams for controlled release in post-surgical chemotherapy against glioblastoma multiforma [J]. Biomaterial, 2009, 30(12):3189.
- [29] Park K, Lee M Y, Kim K S, et al. Target specific tumor treatment by VEGF siRNA complexed with reducible polyethylene ermine hyaluronic acid conjugate [J]. Biomaterial, 2010, 31(19):5258.
- [30] Sudhir H, Yilong F, Davis Y, et al. The use of submicro nano scale PLGA implants to deliver paclitaxel with enhanced pharmacokinetics and therapeutic efficacy in intracranial glioblastoma in mice [J]. Biomaterial, 2010, 31(3):5199.

[责任编辑 邹晓翠]