

透明质酸在抗菌制剂中的应用进展

方胡凤, 徐姗, 龚金红, 唐丽丹, 钱晓丹, 苏丹* (南京医科大学附属常州市第二人民医院药学部, 江苏 常州 213100)

摘要: 透明质酸是一种广泛分布于人体各组织器官中的黏多糖, 是细胞外基质的主要成分之一。因其具有良好的生物相容性、抗黏附以及结构易修饰等特点, 目前透明质酸已被公认为是生物医学领域中新生物材料开发的重要基石。本文对基于透明质酸设计的新型抗菌制剂及其应用进行综述, 探讨透明质酸在抗菌制剂中的作用, 指出透明质酸在抗菌制剂中应用的局限性与挑战性, 并提出展望。

关键词: 透明质酸; 抗菌制剂; 靶向性; 药物载体; 药物缓释

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)16-2158-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.019

引用本文: 方胡凤, 徐姗, 龚金红, 等. 透明质酸在抗菌制剂中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2158-2164.

Application Progress of Hyaluronic Acid in Antibacterial Agents

FANG Hufeng, XU Shan, GONG Jinhong, TANG Lidan, QIAN Xiaodan, SU Dan* (Department of Pharmacy, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213100, China)

ABSTRACT: Hyaluronic acid is a linear polysaccharide that is ubiquitous in the human tissues and organs. Furthermore, it is one of the primary components of the extracellular matrix. More recently, hyaluronic acid has become recognized as an important building block for the creation of new biomaterials with utility in biomedical field due to its excellent biocompatibility, anti-adhesion properties, and easy modification of the structure characteristics. This review focuses on recent advances in hyaluronic acid-based antibacterial agents and its medical application, and discusses the roles of hyaluronic acid played in antibacterial agents. The limitations and challenges in the application hyaluronic acid-based antibacterial agents are also pointed out. Finally, some prospects about hyaluronic acid used in antibacterial medicine in the future is proposed.

KEYWORDS: hyaluronic acid; antibacterial agents; targeting; drug carrier; drug sustained releasing

由病原菌(尤其是抗药性细菌)引起的感染性疾病是对全球健康的最大威胁之一^[1]。随着抗菌药物的广泛使用, 致病细菌对抗菌药物的耐药呈现不断加强的趋势, 而多重耐药的超级“ESKAPE”细菌^[2](屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属细菌)的出现, 更是给临床治疗带来了巨大困难, 消耗着大量的医疗卫生资源。面对日益严峻的全球性细菌耐药问题, 除了要合理控制使用抗菌药物外, 积极寻找抗细菌耐药的新材料也刻不容缓。

透明质酸又名玻璃酸, 由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰葡萄糖胺通过 β -1,4-和 β -1,3-糖苷键连接而成, 分子量范围在 1~10 000 kDa^[3], 是一种广泛分布于人体结缔组织细胞外基质中的高分子量的酸性直链黏多糖, 具有维持细胞结构和提供能量来源等多重生理功能^[4]。因其有较好的生物相容性、非免疫

原性及亲水性等生物化学特性, 近年来被广泛应用于生物医学领域: 如在外科手术中预防黏连^[5], 治疗膝骨性关节炎^[6], 修复皮肤损伤^[7], 作人工泪液使用^[8]等。值得注意的是, 借助透明质酸具有的抗黏附^[9]、受体识别^[10]、结构易修饰^[11]等特性构建新型抗菌制剂体系, 已经成为目前国内外开发新型抗菌药物的研究热点之一。透明质酸分子结构、性质及其在抗菌制剂中的作用见图 1, 本文总结并讨论近年来透明质酸在抗菌制剂中的应用与发展。

1 透明质酸的抗菌特性

随着透明质酸在临床上的广泛应用, 研究者们开始关注透明质酸对病原菌的影响, 最早 Tiunnikov^[12] 课题组发现透明质酸对生殖器疱疹病毒 HSV-2、风疹病毒、新城疫病毒和水疱性口炎病毒具有明显的抗病毒活性。随后 Cermelli 等^[13] 发现透明质酸对柯萨奇病毒 B5、腮腺炎病毒和甲

基金项目: 常州市第十三批科技计划(应用基础研究)项目(CJ20210093); 常州市卫生健康委重大科技项目(ZD201911)

作者简介: 方胡凤, 女, 硕士, 药师 E-mail: czeyfhf@163.com *通信作者: 苏丹, 女, 副主任药师 E-mail: bjj4461@163.com

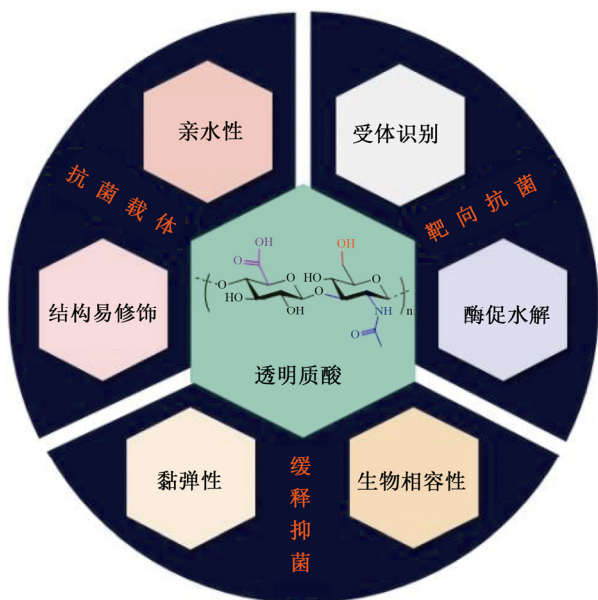


图1 透明质酸化学结构、性质及其在抗菌制剂中的应用
Fig. 1 Structure and properties of hyaluronic acid and its application in antibacterial agents

型 H₁N₁ 流感病毒有较强的抗病毒活性,对生殖器疱疹病毒 HSV-1 和猪细小病毒作用减弱,而对腺病毒 Adenovirus-5、人类疱疹病毒 HHV-6、猪繁殖和呼吸综合征病毒并未发现明显抗病毒作用。同时,该研究组 Ardizzoni 等^[14]还深入考察了透明质酸对包括临床相关的条件致病菌在内的细菌以及真菌种类的影响,发现葡萄球菌、肠球菌、变形链球菌、大肠杆菌(ATCC 10536 和 ATCC 25922)、铜绿假单胞菌、光念珠菌和副孢杆菌均表现出透明质酸剂量依赖性的生长抑制作用,血链球菌也能在高浓度透明质酸条件得以抑制,而大肠杆菌(ATCC 13768)和白色念珠菌在最高浓度也未能得以控制。

关于透明质酸抗菌机制的研究,目前主要存在 3 种方式。

1.1 吞噬作用

CD44 是一种跨膜黏附分子,其主要功能是结合和内化透明质酸,透明质酸进入机体与 CD44 特异性结合可导致细胞骨架重组,激活增加巨噬细胞/单核细胞的细菌吞噬能力,同时进一步增强抗炎作用^[15]。但这种通过促进细菌吞噬来增强抗菌性能的透明质酸受到浓度与分子量的限制^[16]。有学者^[17]发现低分子量透明质酸(<250 kDa)往往增加了巨噬细胞中炎症介质的产生;与之相反,主要存在于细胞外基质中的高分子量透明质酸(>800 kDa),促进了抗炎介质的产生;更重要的是,与中性粒细胞上的 CD44 受体结合来激活吞噬作用最强的却是中等

分子量的透明质酸(大约 500 kDa)。

1.2 抗黏附作用

透明质酸通过干扰细菌配体-表面受体位点的相互作用,以及通过多糖-水相互作用形成水合层来屏蔽底层底物^[18],从而有效降低细菌对细胞和聚合物底物的黏附。借助透明质酸这种抗黏附特性,能进一步阻止因细菌黏附聚集、分泌大量多糖蛋白而引起的细菌生物被膜的形成^[19]。成熟的生物被膜对抗菌素及其他化学杀菌剂有着很强的抵抗力,透明质酸抗生物被膜特性是减少细菌产生耐药性的关键^[20]。

1.3 降低细菌组织渗透性

有研究表明,病原菌可产生一种致病细菌扩散因子——透明质酸裂解酶,通过酶的 β-消除过程催化透明质酸的降解。透明质酸作为细胞外基质重要组成部分,一旦被细菌裂解酶降解,就会增加致病菌的组织渗透性,从而促进细菌的传播,引起细菌感染。而过量的透明质酸使细菌的透明质酸裂解酶达到饱和,从而有效阻止细菌破坏细胞外基质,降低细菌的组织渗透性,使细菌活力下降^[21]。

截至目前,将透明质酸单独作为抗菌药使用的研究还鲜有报道。推测可能与人体各组织器官及细菌体中的大量透明质酸酶^[22]有关,适量的透明质酸无法饱和透明质酸酶的快速降解作用,而分解的低分子量透明质酸又带来负面影响,从而无法达到快速有效杀灭微生物的效果。尽管存在上述问题,利用透明质酸良好的自身抗菌特性,将其应用于抗菌制剂仍具有广阔前景。

2 基于透明质酸的抗菌制剂

将透明质酸应用于抗菌制剂,不仅得益于透明质酸良好的生物相容性、非免疫原性及亲水性等生物化学特性,而且还有赖于透明质酸独特的分子结构,透明质酸分子中羧基、羟基、乙酰氨基 3 种官能团的存在,使其成为结构修饰的理想材料^[23]。透明质酸通过物理化学作用与抗菌药物结合,形成的多种交联凝胶^[24]、胶束^[25]、纳米乳^[26]、纳米颗粒^[27]等抗菌制剂也被开发应用于医学领域。在这些抗菌制剂中,透明质酸主要起到靶向识别、缓释基质、运输载体等 3 个方面作用。

2.1 透明质酸-抗菌靶向识别分子

2.1.1 透明质酸-CD44 受体靶向宿主细胞 在病原菌攻击过程中,炎症反应常作为机体的适应性防

御反应而出现,利用 CD44 在内皮细胞、单核巨噬细胞上高表达与透明质酸能与 CD44 的特异性结合这 2 个特点^[28],将透明质酸作为抗菌药物的载体,有望实现病原菌感染炎症部位的靶向给药。近年来,科学家们在基于透明质酸-CD44 靶向抗菌制剂方面做了诸多探索与尝试^[29-31],如西北农林科技大学 Lu 等^[25]将抗菌剂左氧氟沙星通过邻苯二胺偶联到透明质酸上,制备了一氧化氮(nitric oxide, NO)敏感的基于透明质酸左氧氟沙星纳米胶束(nitric oxide-triggered hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles, HA-NO-LF),HA-NO-LF 可通过透明质酸-CD44 介导的内吞作用进入宿主细胞,暴露于内源性 NO 后逐渐释放药物,对肺部感染性疾病有较好的疗效,HA-NO-LF 对金黄色葡萄球菌的体内杀菌效果优于左氧氟沙星,这充分表明了透明质酸基于 CD44 受体识别靶向治疗感染性疾病的优势。Arshad 等^[26]通过化学键合连接透明质酸与抗菌药物环丙沙星,制备一种透明质酸功能化的纳米乳滴给药系统,增强了环丙沙星在山羊肠道黏液中的渗透能力,利用透明质酸被肠道炎症细胞上过表达的 CD44 受体特异性摄取作用,实现了对沙门氏菌引起的肠道感染的靶向治疗,这种纳米乳滴系统相较于环丙沙星,不仅增强了其抗菌活性,还表现出更高的生物相容性和更优的口服药动力学,进一步说明了透明质酸良好的生物相容性和靶向抗菌优势。Dubashynskaya 等^[32]制备了一种基于透明质酸的黏菌素负载聚合载体,通过 CD44-透明质酸靶向作用,以期改善黏菌素的药物递送效果,用于治疗多重耐药革兰氏阴性菌感染,抗菌试验结果表明,复合物载体没有降低黏菌素的抗菌效果,对铜绿假单胞菌的最低抑制浓度均达到 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,药动力学研究结果表明,基于透明质酸的黏菌素负载聚合载体能实现黏菌素的缓慢释放,未经修饰的黏菌素在 15 min 内 100%释放,而透明质酸优化后的黏菌素聚合颗粒能实现在 15 min 释放 45%,60 min 释放 85%。这种具有可控和靶向释放作用的抗菌药物复合物为多重耐药菌感染的治疗带来福音。

以上研究结果表明基于透明质酸-CD44 靶向抗菌制剂不仅能改善原来药物的生物相容性和动力学参数,而且能增加感染部位药物的有效剂量,增强对耐药菌感染的治疗效果,表明将透明质酸应用于感染性疾病方面有巨大潜力。

2.1.2 透明质酸-透明质酸酶靶向致病菌 随分子生物学技术的发展,已在多种致病菌群中发现了透明质酸酶的存在,包括链球菌、葡萄糖球菌、肠球菌、梭状芽胞杆菌、厌氧型杆菌、链霉菌等^[33]。有文献^[34]指出,在菌株的指数生长期开始之前,菌体分泌的透明质酸酶的量已经达到最大值,这意味着高水平的透明质酸酶可以被认为是细菌感染的早期标志。载有抗菌剂的透明质酸被病原菌释放的透明质酸酶水解,抗菌药物定位释放发挥药效^[35],这种基于透明质酸与水解酶的靶向作用,为研制新型靶向抗菌制剂提供新思路。例如刘宇达等^[36]利用聚合物纳米技术制备了透明质酸酶响应型的透明质酸纳米凝胶,在感染部位细菌分泌的透明质酸酶作用下,透明质酸发生降解,使诺氟沙星释放,从而实现细菌感染部位的精准传递。余宁翔等^[37]报道了一种基于透明质酸酶触发的透明质酸/银纳米粒子/庆大霉素纳米载体,研究结果显示,该复合材料对细菌的生长和黏附有较强的抑制作用,而不影响细胞的附着扩散,最重要的是,体内实验结果表明,该复合材料能够显著抑制大鼠伤口中金黄色葡萄球菌的生长,并加速伤口愈合。同样的,Ran 等^[38]开发了一种基于透明质酸保护的银纳米粒子和氧化石墨烯的透明质酸酶触发光热平台用于治疗细菌感染,研究结果表明,复合材料在感染部位受到透明质酸酶的攻击破坏,释放出银纳米粒子和氧化石墨烯,两者表现出协同抗菌效果,对金黄色葡萄球菌抗菌效果显著,同时也有效降低了非感染部位的细胞毒性。

综上,基于透明质酸-透明质酸酶设计的抗菌制剂是一种按需释放和原位释放抗菌药物的抗菌复合体系,即可在病原菌感染部位实现药物可控释放,这对耐药菌感染的治疗具有重要的意义。

2.2 透明质酸-外伤部位抗菌药物缓释基质

手术、外伤、烧伤或慢性疾病(如糖尿病或周围血管疾病)引起的严重体表损伤已成为临床最重要的问题之一,体表结构完整性的破坏显著增加了病原感染的发生率,创面病原污染是创面愈合过程中的主要障碍^[39]。抗菌药物已被普遍用来诊治和预防,然而抗菌药物的过度使用与快速释放不仅给创面带来了严重的不良反应,而且导致了耐药菌的出现^[40]。透明质酸具有良好的吸水性、生物相容性以及固有的生物黏附性^[41],在组织再生^[42]和血管生成^[43]中具有重要作用,能调节表皮细胞的增殖与

迁移,促进真皮再生,加快创伤的愈合。将其应用于皮肤创面,延长抗菌活性具有很大的潜力。

将透明质酸作为缓释基质应用于抗菌药物递送,大部分以伤口敷料的形式得以实现^[44-45],其中以水凝胶敷料为主^[46]。朱婕等^[47]利用甲基丙烯酸氨基乙酯透明质酸和甲基丙烯酸甲氧基聚乙二醇复合水凝胶与负载二醋酸氯己定的纳米凝胶相结合,构建了一种新型复合水凝胶,并利用小鼠模型和琼脂平板扩散试验评价其伤口愈合以及抗菌性能,结果表明,这种基于透明质酸设计的水凝胶具有细胞相容性、持续抗菌性能、止血和辅助愈合能力。JON等^[48]报道了一种基于海藻酸钠、透明质酸和银纳米粒子混合基质的新型创面敷料,生物体外研究发现,敷料能有效抑制金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的活性以及抑制成熟细菌生物膜的形成,同时释放的透明质酸能够刺激伤口愈合。由此可见,透明质酸在抑制耐药菌的生成和促进伤口愈合方面起到了非常重要的作用。

为考察透明质酸浓度与药物缓释效果之间的关系,Marinelli等^[49]研究了载药凝胶中不同配比的透明质酸对抗菌性能及黏弹性能的影响。结果发现随着透明质酸浓度的增加,凝胶结构更为紧密,抗菌药的扩散速率更低,缓释效果更为明显。随着透明质酸配比升高,复合物的抗菌性能和机械力学性能也逐渐提高,这依赖于透明质酸的亲水性,有利于营养物质或溶质的运输,也有利于抗菌药物释放到细胞外空间,并保证组织水合和抗菌活性。

除了以水凝胶敷料实现伤口药物缓释,透明质酸还可以单独制备微粒,共价结合抗菌药物,实现创面抗感染。例如,Zhang等^[50]结合化学键合与物理吸附2种方式,制备了可调控抗菌药物载药量的透明质酸微粒,这种透明质酸粒子可与角膜前黏蛋白层直接相互作用,使载药粒子能有效附着于眼部伤口,增加药物在术后伤口停留时间,从而达到了抗菌药物长期稳定释放的效果。

综上,将透明质酸应用于外伤创口抗菌,一方面有助于吸收创面渗出物,维持创面的机械完整性;另一方面有利于增加抗菌药物在创面滞留时间,减少药物损失,降低耐药性发生率,提高生物利用度。

2.3 透明质酸-体内抗菌药物运输载体

按透明质酸运载抗菌药物的方式,目前常见

的基于透明质酸设计的体内抗菌药物的载体主要有2种类型,第1种是利用透明质酸中羧基、羟基、乙酰氨基3种官能团易化学改性以及表面电负性特点,通过基团修饰^[51]或电荷吸附^[52]等方式将透明质酸与药物分子连接形成前药;第2种是利用透明质酸与其他有机或无机化合物形成具有束缚药物分子能力的复合物载体^[53-55]对药物进行运输。

透明质酸载体的优势主要体现在以下几个方面。改善抗菌药物水溶性,增加生理条件稳定性,提高药物生物利用度。Sharma等^[56]将透明质酸与姜黄素化学键合,利用透明质酸的高亲水性,改善了姜黄素水溶性差,常规抗菌给药时疗效有限等问题。Gamarra等^[52]将溴代烷基三甲胺季磷盐表面活性剂偶联到透明质酸上,生成具有梳状稳定结构的离子络合物,表现出良好抗菌性能。Liu等^[54]为改善包裹万古霉素的有机金属框架(zeolite imidazolate framework, ZIF-8)的易聚集、水分散性差等问题,引入透明质酸后,有效改善了ZIF-8的稳定性,也增强了对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌能力。这种基于透明质酸改善溶解度和稳定性的策略,可为提高难溶性抗菌药体内生物利用度提供新的方法。

降低药物细胞毒性,提高生物相容性。例如,Yuan等^[53]利用透明质酸共价结合具有抗菌活性的阳离子共轭寡聚物(oligo-thiophene ethynylene, OTE),形成将OTE端包裹于核内的纳米颗粒,利用具有良好生物相容性的透明质酸载体能有效阻断OTE部分的强细胞毒性,增强抗菌药物在生物体内的抗菌适用性。Kłodzińska等^[57]制备了一种辛烯基琥珀酸酐改性低分子量透明质酸(octenyl succinic anhydride- modified low molecular weight hyaluronic acid, OSA-HA)纳米凝胶,作为阿奇霉素的运输载体,与未经修饰的阿奇霉素相比,OSA-HA能显著降低阿奇霉素自身的细胞毒性,增加其抗铜绿假单胞菌生物膜性能,提高感染治疗效果。

减少抗菌药物破坏,提高和控制载药量。肠道益生菌常作为病原菌竞争性抑制剂应用于临床,而口服大多数益生菌常因胃肠道中高酸和高胆盐环境导致其活力和生物活性的大量丧失,肖瑶等^[58]采用透明质酸自交联水凝胶用于包封鼠李糖乳杆菌,这种水凝胶不仅可以保护益生菌免受

胃肠液的侵蚀,提高益生菌在胃肠道的活性,而且能实现益生菌在肠道内的聚集性定点释放,增强沙门氏菌肠炎疗效。另有研究发现,通过化学偶联和物理吸附双重作用,将环丙沙星封装于透明质酸复合颗粒中,可使环丙沙星的载药量提高近 6.5 倍,且抑菌试验表明,复合物对大肠杆菌、铜绿假单胞菌和枯草芽孢杆菌的抑菌效果有随时间延长而逐渐增强的趋势^[59]。

增加局部药物浓度,减少全身不良反应。抗菌药物因对真核细胞细胞膜的渗透能力差,在细胞内活性浓度受限,治疗细胞内感染通常是通过延长抗菌药物用药时间、提高抗菌药物剂量来增加疗效,但是这些方法不仅极大地增加了抗菌药物的不良反应,同时还会导致耐药菌的产生^[60]。王兆杰等^[61]将阿米卡星负载于透明质酸上,通过 CD44 等细胞膜表面多种载体蛋白,快速递送抗菌药物进入细胞内,升高胞内药物浓度,达到有效清除胞内菌的目的。Qiu 等^[51]同样利用透明质酸的受体介导进入宿主细胞特性,将透明质酸与链霉素通过化学偶联,该结合物可提高 VERO 细胞和 RAW264.7 细胞的胞内杀菌能力,且表现出更小的肾毒性。这些发现可为细胞内感染开辟一条新的治疗途径。

3 结论与展望

随着透明质酸在生物医学方面的广泛应用,透明质酸也逐渐在抗菌应用方面展现独特优势,具备广阔的应用前景。尤其是透明质酸能够作为靶向分子,通过 CD44 受体和透明质酸酶识别,提高药物的局部药效,为实现感染部位特异性治疗提供可能。其次透明质酸作为缓释基质和药物载体,有利于延长抗菌药物作用时间、控制抗菌药物的使用,同时减少药物细胞毒性、提高给药顺应性,将透明质酸应用于抗菌制剂是应对耐药菌感染的有效策略。除此之外,因具有良好的靶向性、生物相容性、生物降解性和非免疫原性,透明质酸不仅是理想的药物递送材料^[62],也在组织工程领域展现独特优势^[63]。透明质酸水凝胶作为外伤创口敷料,一方面有助于抗菌药物局部释放,同时物理屏障阻隔外界病原体的影响,另一方面吸收创面渗出物,维持创面的机械完整性。由此可以看出透明质酸具有作为医用植入材料和伤口敷料的潜在应用价值。如将透明质酸与成骨材料结合制备 3D 打印支架,将其应用于骨缺损部位,

有望实现抗菌、成骨双重疗效。然而将透明质酸应用于抗菌制剂仍存在一些弊端,如人体各组织器官存在大量透明质酸酶,这些透明质酸酶使透明质酸在体内快速降解,目前研究多基于化学改性来增强透明质酸的体内循环时间,而化学偶联步骤繁多,产物难以提纯,为透明质酸的进一步抗菌应用带来困难。尽管面临许多问题与挑战,透明质酸仍然是一个非常具有潜力的抗菌材料,相信在后续的研究过程中,结合材料学、药理学、生理学和工程等多学科的发展,会逐步改善并促进透明质酸更好地应用于医学抗菌领域。

REFERENCES

- [1] QIAO M, YING G G, SINGER A C, et al. Review of antibiotic resistance in China and its environment[J]. *Environ Int*, 2018(110): 160-172.
- [2] MA Y X, WANG C Y, LI Y Y, et al. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 7(1): 1901872. Doi: 10.1002/advs.201901872.
- [3] ZHANG X D, WEI D Y, XU Y, et al. Hyaluronic acid in ocular drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2021(264): 118006. Doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118006.
- [4] LEE Y, SUGIHARA K, GILLILLAND M G 3rd, et al. Hyaluronic acid-bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome and immune responses in colitis[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(1): 118-126.
- [5] KIM S J, SHIN J M, LEE E J, et al. Efficacy of hyaluronic acid and hydroxyethyl starch in preventing adhesion following endoscopic sinus surgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(10): 3643-3649.
- [6] MIGLIORE A, BLICHARSKI T, PLEBANSKI R, et al. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): A randomized clinical trial[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(4): 1617-1636.
- [7] SEGRETTO F, CAROTTI S, MARANGI G F, et al. The use of acellular porcine dermis, hyaluronic acid and polynucleotides in the treatment of cutaneous ulcers: Single blind randomised clinical trial[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(6): 1702-1708.
- [8] MOHAMMADPOUR M, KHORRAMI-NEJAD M, SHAKOOR D. Role of artificial tears with and without hyaluronic acid in controlling ocular discomfort following PRK: A randomized clinical trial[J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(8): 1225-1230.
- [9] MA W M, HUANG N, XIONG K Q. Construction of surface with anticoagulant and antibacterial functions via a covalent immobilization of hyaluronic acid with high density[J]. *Mater Rep(材料导报)*, 2020(8): 165-171.
- [10] DONG Q B. Construction of an injectable and antibacterial hyaluronic acid hydrogel based on hybrid crosslinking strategy and its prevention of CIED pocket infection[D]. Nanchang:

Nanchang University, 2021.

- [11] DONG Y Q, LI L L, ZHU X R, et al. Preparation and roles of silver-loaded viscous hydrogel in healing of full-thickness skin defect wounds with bacterial colonization in mice[J]. Chin J Burns(中华烧伤杂志), 2021, 37(11): 1036-1047.
- [12] TIUNNIKOV G I, KOSTINA G A, RADAIEVA I F, et al. Effects of hyaluronic acid preparation on the development of herpetic infection in cell culture[J]. Vopr Virusol, 2002, 47(1): 37-39.
- [13] CERMELLI C, CUOGHI A, SCURI M, et al. *In vitro* evaluation of antiviral and virucidal activity of a high molecular weight hyaluronic acid[J]. Virol J, 2011(8): 141. Doi: 10.1186/1743-422X-8-141
- [14] ARDIZZONI A, NEGLIA R G, BASCHIERI M C, et al. Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens[J]. J Mater Sci Mater Med, 2011, 22(10): 2329-2338.
- [15] ZHOU L, HAO Q, SUGITA S, et al. Role of CD44 in increasing the potency of mesenchymal stem cell extracellular vesicles by hyaluronic acid in severe pneumonia[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 293. Doi: 10.1186/s13287-021-02329-2.
- [16] LEBAUDY E, FOURNEL S, LAVALLE P, et al. Recent advances in antiinflammatory material design[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(1): e2001373. Doi: 10.1002/adhm.202001373.
- [17] LEE J H, LIU A, PARK J H, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid in peritonitis-induced *Sepsis* in mice[J]. Shock, 2020, 54(4): 488-497.
- [18] LARRAÑETA E, HENRY M, IRWIN N J, et al. Synthesis and characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked using a solvent-free process for potential biomedical applications[J]. Carbohydr Polym, 2018(181): 1194-1205.
- [19] ROMANÒ C L, DE VECCHI E, BORTOLIN M, et al. Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial/antiadhesive barrier[J]. J Bone Jt Infect, 2017, 2(1): 63-72.
- [20] MARCUZZO A V, TOFANELLI M, BOSCOLO NATA F, et al. Hyaluronate effect on bacterial biofilm in ENT district infections: A review[J]. APMIS, 2017, 125(9): 763-772.
- [21] CARLSON G A, DRAGOO J L, SAMIMI B, et al. Bacteriostatic properties of biomatrices against common orthopaedic pathogens[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 321(2): 472-478.
- [22] LEI X, ZHANG R, HUANG Z X, et al. Research progress of hyaluronidases[J]. J Microbiol China(微生物学通报), 2021, 48(3): 882-895.
- [23] TIWARI S, BAHADUR P. Modified hyaluronic acid based materials for biomedical applications[J]. Int J Biol Macromol, 2019(121): 556-571.
- [24] MAKVANDI P, ASHRAFIZADEH M, GHOMI M, et al. Injectable hyaluronic acid-based antibacterial hydrogel adorned with biogenically synthesized AgNPs-decorated multi-walled carbon nanotubes[J]. Prog Biomater, 2021, 10(1): 77-89.
- [25] LU C B, XIAO Y, LIU Y Y, et al. Hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections[J]. Carbohydr Polym, 2020(229): 115479.
- [26] ARSHAD R, TABISH T A, KIANI M H, et al. A hyaluronic acid functionalized self-nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhancement in ciprofloxacin targeted delivery against intracellular infection[J]. Nanomaterials(Basel), 2021, 11(5): 1086. Doi: 10.3390/nano11051086.
- [27] JIANG T, XIE Z, WU F, et al. Hyaluronic acid nanoparticle composite films confer favorable time-dependent biofunctions for vascular wound healing[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(4): 1833-1848.
- [28] 付强, 王爱富, 陈言峰, 等. CD44 基因在细菌感染过程的研究进展[J]. 中国畜禽种业, 2016, 12(6): 32-33.
- [29] MELO C M, CARDOSO J F, PERASSOLI F B, et al. Amphotericin B-loaded Eudragit RL100 nanoparticles coated with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal candidiasis[J]. Carbohydr Polym, 2020(230): 115608. Doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115608.
- [30] LI Y J, GAO Z G, ZHANG Y, et al. MOF-shielded and glucose-responsive ultrasmall silver nano-factory for highly-efficient anticancer and antibacterial therapy[J]. Chem Eng J, 2021(416): 127610. Doi: doi.org/10.1016/j.cej.2020.127610.
- [31] JORDAN A R, RACINE R R, HENNIG M J P, et al. The role of CD44 in disease pathophysiology and targeted treatment[J]. Front Immunol, 2015(6): 182. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00182.
- [32] DUBASHYNSKAYA N V, RAIK S V, DUBROVSKII Y A, et al. Hyaluronan/colistin polyelectrolyte complexes: Promising antiinfective drug delivery systems[J]. Int J Biol Macromol, 2021(187): 157-165.
- [33] LI M, LIU J J, SU J W, et al. Research and development of hyaluronidase[J]. Food Drug(食品与药品), 2019(4): 336-336, I0004.
- [34] TÜCKING K S, GRÜTZNER V, UNGER R E, et al. Dual enzyme-responsive capsules of hyaluronic acid-block-poly(lactic acid) for sensing bacterial enzymes[J]. Macromol Rapid Commun, 2015, 36(13): 1248-1254.
- [35] AYAZ P, XU B J, ZHANG X S, et al. A pH and hyaluronidase dual-responsive multilayer-based drug delivery system for resisting bacterial infection[J]. Appl Surf Sci, 2020(527): 146806. Doi: 10.1016/j.apsusc.2020.146806
- [36] LIU Y D, CHEN D M, ZHANG A X, et al. Composite inclusion complexes containing hyaluronic acid/chitosan nanosystems for dual responsive enrofloxacin release[J]. Carbohydr Polym, 2021(252): 117162. Doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117162.
- [37] YU N X, WANG X Y, QIU L, et al. Bacteria-triggered hyaluronan/AgNPs/gentamicin nanocarrier for synergistic bacteria disinfection and wound healing application[J]. Chem Eng J, 2020(380): 122582.
- [38] RAN X, DU Y, WANG Z Z, et al. Hyaluronic acid-templated Ag nanoparticles/graphene oxide composites for synergistic therapy of bacteria infection[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(23): 19717-19724.
- [39] YANG Y, DONG Z G, LI M, et al. Graphene oxide/copper nanoderivatives-modified chitosan/hyaluronic acid dressings for facilitating wound healing in infected full-thickness skin defects[J]. Int J Nanomedicine, 2020(15): 8231-8247.

- [40] JON A D O, JOSÉ M A, VIRGINIA S M, et al. Biocompatible hyaluronic acid-divinyl sulfone injectable hydrogels for sustained drug release with enhanced antibacterial properties against *Staphylococcus aureus*[J]. *Mat Sci Eng C*, 2021(125): 112102.
- [41] WANG J. Prepared hydrogel dressing based on hyaluronic acid for combining with cell sheet and anti-bacteria[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2020.
- [42] ZHAI P S, PENG X X, LI B Q, et al. The application of hyaluronic acid in bone regeneration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(151): 1224-1239.
- [43] YANG L L, ZHANG L T, HU J, et al. Promote anti-inflammatory and angiogenesis using a hyaluronic acid-based hydrogel with miRNA-laden nanoparticles for chronic diabetic wound treatment[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021(166): 166-178.
- [44] GRAÇA M F P, MIGUEL S P, CABRAL C S D, et al. Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2020(241): 116364. Doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116364.
- [45] TU Y Y, LI L H, ZHAO X Y, et al. Fermentation production of microbial polysaccharides and its application in wound dressings[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021(17): 2185-2192.
- [46] CORTES H, CABALLERO-FLORÁN I H, MENDOZA-MUÑOZ N, et al. Hyaluronic acid in wound dressings[J]. *Cell Mol Biol: Noisy-Le-Grand*, 2020, 66(4): 191-198.
- [47] ZHU J, LI F X, WANG X L, et al. Hyaluronic acid and polyethylene glycol hybrid hydrogel encapsulating nanogel with hemostasis and sustainable antibacterial property for wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(16): 13304-13316.
- [48] TARUSHA L, PAOLETTI S, TRAVAN A, et al. Alginate membranes loaded with hyaluronic acid and silver nanoparticles to foster tissue healing and to control bacterial contamination of non-healing wounds[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29(3): 22.
- [49] MARINELLI L, CACCIATORE I, EUSEPI P, et al. Viscoelastic behaviour of hyaluronic acid formulations containing carvacrol prodrugs with antibacterial properties[J]. *Int J Pharm*, 2020(582): 119306. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119306.
- [50] ZHANG Z, SUNER S S, BLAKE D A, et al. Antimicrobial activity and biocompatibility of slow-release hyaluronic acid-antibiotic conjugated particles[J]. *Int J Pharm*, 2020(576): 119024. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119024.
- [51] QIU Y H, HOU Y L, SUN F F, et al. Hyaluronic acid conjugation facilitates clearance of intracellular bacterial infections by streptomycin with neglectable nephrotoxicity[J]. *Glycobiology*, 2017, 27(9): 861-867.
- [52] GAMARRA A, FORÉS E, MORATÓ J, et al. Amphiphilic ionic complexes of hyaluronic acid with organophosphonium compounds and their antimicrobial activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt B): 2021-2031.
- [53] YUAN Q, ZHAO Y T, ZHANG Z Q, et al. On-demand antimicrobial agent release from functionalized conjugated oligomer-hyaluronic acid nanoparticles for tackling antimicrobial resistance[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(1): 257-265.
- [54] LIU Y Y, LI Z H, ZOU S Y, et al. Hyaluronic acid-coated ZIF-8 for the treatment of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(155): 103-109.
- [55] YANG J, ZHAO Y D, CAO J, et al. Hyaluronic acid and antimicrobial peptide-modified gold/silver hybrid nanocages to combat bacterial multidrug resistance[J]. *Int J Pharm*, 2020(586): 119505. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119505.
- [56] SHARMA M, SAHU K, SINGH S P, et al. Wound healing activity of curcumin conjugated to hyaluronic acid: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(5): 1009-1017.
- [57] KŁODZIŃSKA S N, WAN F, JUMAA H, et al. Utilizing nanoparticles for improving anti-biofilm effects of azithromycin: A head-to-head comparison of modified hyaluronic acid nanogels and coated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 555: 595-606.
- [58] XIAO Y, LU C B, LIU Y Y, et al. Encapsulation of *Lactobacillus rhamnosus* in hyaluronic acid-based hydrogel for pathogen-targeted delivery to ameliorate enteritis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(33): 36967-36977.
- [59] SAHINER N, SUNER S S, AYYALA R S. Preparation of hyaluronic acid and copolymeric hyaluronic acid: Sucrose particles as tunable antibiotic carriers[J]. *J Polym Res*, 2020, 27(7): 1-12.
- [60] LIU C X. Challenges and thinking of current antibiotic development[J]. *Chin J Antibiot(中国抗生素杂志)*, 2017, 42(1): 1-12.
- [61] WANG Z J, QIU Y H, HOU C Y, et al. Synthesis of hyaluronan-amikacin conjugate and its bactericidal activity against intracellular bacteria *in vitro* and *in vivo*[J]. *Carbohydr Polym*, 2018(181): 132-140.
- [62] CHEN F, YANG Y, ZHANG L, et al. Research progress of hyaluronic acid-based nanodrug delivery systems in targeted cancer therapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019(13): 1704-1710.
- [63] LIU H, LIU A F, ZHANG Y, et al. Advantages and application strategies of hyaluronic acid scaffold in cartilage repair engineering[J]. *Chin J Tiss Eng Res(中国组织工程研究)*, 2022, 26(34): 5518-5524.

收稿日期: 2021-10-20
(本文责编: 陈怡心)