·综述·

文章编号：1001-5493(2024)01-0037-11 DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2024010037

基于β-环糊精主客体识别的胆固醇吸附剂的研究进展*

鲁炯呈[1], 黄雯[1], 贾永光[1**], 蔡莉莉[2**]

([1]华南理工大学材料科学与工程学院, 广州 510641; [2]广州华立科技职业学院, 广州 511325)

摘 要：胆固醇是人体内必不可少的一种脂质分子，在人体的代谢过程中发挥着至关重要的作用。机体内胆固醇淤积往往与动脉粥样硬化、C型尼曼匹克氏症等疾病的发生密切相关，但现今药物的副作用以及禁忌症给临床治疗带来了诸多不便。β-环糊精是一种能够识别胆固醇的天然大环分子，其与胆固醇之间的主客体相互识别作用可用于胆固醇的特异性吸附与清除。在本综述中，我们总结了近年来基于β-环糊精主客体识别作用的胆固醇吸附剂的制备方法、设计原理及研究现状，展现了β-环糊精作为功能吸附基团在治疗高胆固醇相关疾病应用上的巨大潜力。

关键词：β-环糊精，胆固醇，主客体相互作用，吸附剂

中图分类号：O647.3 **文献标志码：**A

1 前 言

胆固醇是一种类固醇脂质分子，也是质膜的主要结构成分，在细胞内转运、蛋白质活性调节、细胞信号转导和神经传导等方面发挥着重要作用[1]。人体内的胆固醇主要来源于体内合成和外源性摄入，并通过小肠和肝脏的吸收、转化、排泄等作用进行胆固醇的消耗，以维持体内胆固醇的稳态平衡[2]。但胆固醇偏高会导致细胞或血管内脂类物质堆积，造成细胞功能受损、血管硬化及血栓形成，并可能引发动脉粥样硬化、冠心病等多种心血管疾病和C型尼曼匹克氏症 (NPC) 等多种胆固醇相关的神经退行性疾病[3]。胆固醇的稳态平衡和代谢外排对于高胆固醇疾病的临床治疗具有重要意义。目前，临床上主要采用他汀类药物来降低高胆固醇，他汀类药物通过竞争性抑制HMG-CoA还原酶的活性来抑制肝脏胆固醇的合成，但长期服用带来的肝损伤和横纹肌溶解等副作用引发人们担忧[4,5]。胆固醇合成胆汁酸是体内胆固醇消耗的另一个重要途径，通过加速胆汁酸的排泄，从而促进胆固醇向胆汁酸的转化，也是降低体内胆固醇水平的一种措施。胆汁酸螯合剂 (BSA) 可与肠道中胆汁酸结合，增加胆汁酸的粪便排泄并刺激胆固醇合成胆汁酸，来达到降低胆固醇的目的。商业化BSA，如考来烯胺、考来替箔、考来维纶等已被批准用于临床治疗，但这类BSA被禁止用于便秘、吸收不良综合征和严重高甘油三酯血症的患者[6, 7]。因此，近年来更高效、安全，能与胆固醇分子产生特异性相互作用的功能材料在胆固醇识别和吸附应用上受到了广泛关注。

主客体识别作用是一种由主体分子和客体分子之间的亲疏水性、空间尺寸和能量等高度匹配而形成的具有高度识别性的超分子作用体系。主客体作用已经在分子特异性识别和分析

* 收稿日期：2023-04-26
项目基金：国家自然科学基金 (基金号 22075087).
作者简介：鲁炯呈 (2000~),硕士研究生.
**通信联系人：E-mail：贾永光 ygjia@scut.edu.cn；蔡莉莉 lilicai2046@126.com
引用本文：鲁炯呈, 黄雯, 贾永光, 等. 基于β-环糊精主客体识别的胆固醇吸附剂的研究进展[J]. 离子交换与吸附, 2024, 40(1):37-47.
Citation: LU Jiong-cheng, HUANG Wen, JIA Yong-guang, *et al*. Progress of Cholesterol Adsorbents Based on Host-Guest Recognition Utilizing β-Cyclodextrin[J]. Ion Exchange and Adsorption, 2024, 40(1):37-47.

领域广泛应用[8~10]。主体分子一般含有合适的空腔结构，用以包合客体分子。而环糊精 (CD) 是一种具有空腔结构的天然主体分子，可以通过疏水作用、范德华力和氢键等与多种客体分子形成包合物[11,12]。其中β-环糊精 (β-CD) 能够在温和条件下与胆固醇分子形成稳定的主客体复合物，并在竞争性客体的竞争作用下很容易发生解离，且β-CD具有优异的亲水性和生物相容性。因此，基于β-CD主客体识别作用的功能材料在胆固醇识别与吸附方面凸显出高安全性、高选择性和可循环性等多种优势。本文从β-CD固定化材料、交联型β-CD聚合物、β-CD自组装纳米载体和β-CD基可生物裂解聚轮烷4个方面总结了近年来基于β-CD主客体识别作用的胆固醇吸附剂的研究进展。

2 基于β-CD的胆固醇吸附剂

CD是一类通常由6至8个D-吡喃葡萄糖单元通过α-1,4糖苷单元键接形成的环状低聚糖。吡喃糖单元的存在使CD分子整体上呈现截锥状的空腔结构，腔体内部存在大量的氢原子而呈现亲脂性，而腔外含大量羟基呈现亲水性[13]。CD分子的这种外部亲水、内部疏水的结构使得CD能够作为主体分子包合多种小分子或聚合物。其中，研究较多的β-CD由于其易于获得和优异的生物安全性，已被广泛应用于各种领域。有研究表明，β-CD由于其空腔尺寸与疏水性胆固醇分子匹配，各种β-CD衍生物可与胆固醇分子形成稳定的主客体复合物，其中β-CD二聚体和胆固醇具有高度亲和力，300 K下结合自由能ΔG为-19.5 kcal/mol[14~16]。因此，大量基于β-CD和胆固醇主客体识别作用的胆固醇吸附剂，如β-CD固定化材料、交联型β-CD聚合物、β-CD自组装纳米载体和β-CD基聚轮烷等已经被开发和设计出来，并在胆固醇脱除和高胆固醇相关疾病治疗上展现出巨大的应用潜力。

2.1 β-CD固定化材料

小分子的β-CD已经被广泛应用于食品加工行业中牛奶[17]、蛋黄[18]等食品的胆固醇脱除，胆固醇去除率可超过90%。在Boehler等[19]的研究中，膳食小分子β-CD能够有效降低仓鼠血浆中胆固醇的浓度，且β-CD对脂质代谢的影响比考来烯胺温和。β-CD对于鹅去氧胆酸具有更高的亲和力，能降低肠道对鹅去氧胆酸的重吸收，并促进其排泄，喂食β-CD的LPN模型 (胆石病模型) 仓鼠患胆固醇结石的概率远小于喂食考来烯胺的对照组。Garcia等[20]的研究也证明了小分子β-CD在直接调节机体内胆固醇浓度上具有可行性，但高浓度的β-CD摄入会产生明显的肝毒性。此外，β-CD由于分子中仲羟基形成的大量分子间氢键，阻碍了β-CD的水合作用，导致β-CD在水中的溶解度较差，限制了β-CD的应用范围。因此，将β-CD固定于特定载体上，能提高β-CD的分散性，避免β-CD的残留，在提高其生物安全性的同时提升β-CD的重复利用性，可有效弥补β-CD的使用局限性。

有机高分子材料是固定β-CD常用的一种材料，β-CD可通过多种接枝反应将其固定于高分子材料表面。天然高分子材料因具有良好的生物降解性和生物相容性，是固定β-CD的首选材料，壳聚糖[21]、玉米醇溶蛋白[22]、葡聚糖[23]等天然多糖已经被用于载体的制备。Wu等[24]通过与1,6-六亚甲基二异氰酸酯试剂交联将β-CD固定在壳聚糖上制备了吸附剂Ch-BCD，其最大胆固醇吸附量可达330 mg/g，使用乙醇溶液可使Ch-BCD吸附的96%胆固醇发生解吸，经过12次重复使用后，Ch-BCD分别保留了84%和90%的胆固醇吸附和解吸能力。如图1 (a) 所示，Jia等[22]通过美拉德反应将β-CD固定在玉米醇溶蛋白中，制备出低成本且生物可降解的胆固醇吸附薄膜，表现出优异的胆固醇吸附性能，最大吸附量可达5.70±0.56 mg胆固醇/g膜。而有机合成高分子材料，如聚乙烯亚胺和聚丙烯酰胺等，也可作为固定β-CD的材料。如图1 (b)，Yue等[25]开发了一系列基于β-CD功能化支链聚乙烯亚胺的阳离子不可吸收聚合物作为口服药剂。该阳离子聚合物对于胆固醇的最大吸附容量达104 mg/g，口服可以显著降低小鼠的血浆脂质和肝脏脂质水平并增加胆固醇的粪便排除，这项工作有望为超重和肥胖患者控制体重提供了一个新的治疗途径。此外，β-CD改性的冷冻凝胶也被开发出来用于脱除胆固醇。Guven等[26]以甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA) 和甲基丙烯酸缩水甘油酯 (GMA) 为功能单体，利用低温自由基聚合技术制备了超大孔冷冻凝胶，并通过共价偶联将β-CD固定到这些冷冻凝胶上。该冷冻凝

胶最大胆固醇吸附效率达291 mg/g，重复使用50次后胆固醇识别能力没有任何显着降低，冷冻凝胶的大孔结构还具有低流动阻力，在吸附血液等黏稠环境中胆固醇表现出明显优势。

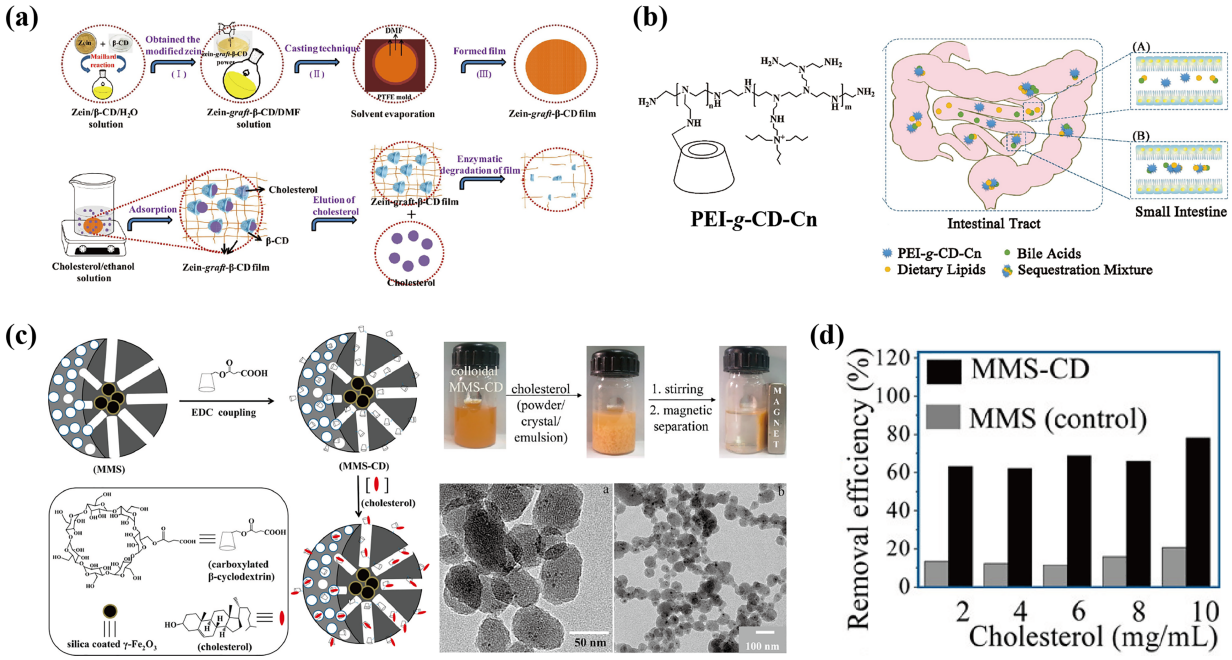

图1 β-CD固定化高分子材料及无机材料: (a) 玉米醇溶蛋白接枝-*g*-CD膜的制备、吸附胆固醇和酶促降解示意图[22]; (b) β-CD功能化PEI阳离子聚合物的结构,及聚合物在小肠中结合胆汁酸和脂胶束的过程[25]; (c) β-CD功能化磁性MMS的合成和胆固醇分离策略,以及 (d) MMS-CD从水中脱除胆固醇的效率[30].

Figure 1 β-CD immobilized polymer materials and inorganic materials: (a) diagram of preparation, cholesterol adsorption and enzymatic degradation of zein-graft-*g*-CD films[22]; (b) structure of β-CD functionalized PEI cationic polymer and the process by which the polymer binds bile acids and lipid micelles in the small intestine[25]; (c) synthesis and cholesterol separation strategies of β-CD functionalized magnetic MMS, and (d) efficiency of MMS-CD in removing cholesterol from water[30].

与有机高分子材料相比，无机材料易于分离，作为β-CD的固载材料在回收处理上有更大的便利性，介孔二氧化硅[27]、氧化铁纳米颗粒[28]、金表面[29]等已被研究用于固载材料。具有高比表面积和大孔容的介孔二氧化硅是β-CD的一种理想载体，如图1 (c) 所示，Jana等[30]制备了β-CD功能化的磁性介孔二氧化硅 (MMS-CD),介孔二氧化硅的高比表面积提供了β-CD的高功能化，约10 *wt*%的β-CD可与MMS结合。胶体形式的MMS-CD可与任何形式的胆固醇有效相互作用，能有效从牛奶或细胞环境中分离胆固醇晶体、水不溶性胆固醇和微观异质形式的胆固醇，而MMS的磁性使结合的胆固醇更容易分离 (如图1 (d))。

2.2　交联型β-CD聚合物

多项研究表明，小分子β-CD会被肾小球滤过而迅速丢失，超过90%的通过肠胃外或静脉给药的β-CD在6 h内会从体内清除[31,32]。小分子β-CD表现出较差的药代动力学、较短的循环停留时间和低生物利用度，并具有剂量依赖性副作用，这些缺点限制了小分子β-CD的进一步应用。将β-CD固载在高分子或无机材料上是解决小分子β-CD残留和提高其利用率的方法之一，但引入的新载体材料不仅增加了成本，其生物相容性更引发了人们对安全的考虑。基于β-CD的大分子系统有望克服所概述的一些限制，合成方法简便的交联β-CD聚合物近年来引起了研究者们的关注。交联β-CD是通过β-CD外表面上羟基与其他基团的多种反应交联而成的聚合物，交联剂包括二异氰酸酯[33]、多官能环氧化物[34]、多官能羧酸及酰氯[35]等，制作步骤简单，仅需交联剂一步交联。交联β-CD克服了单分子β-CD水溶性差的局限性，还结合了聚合物的优异性能，包括机械强度和硬度、高相对分子量

和良好的热稳定性[13, 36]。此外，交联β-CD除具有单个β-CD的包合能力外，高密度β-CD间还提供了多价主客体相互作用，与疏水性分子的结合强度高于单分子β-CD。例如，Dichtel等[37]发现交联的β-CD聚合物对地下水中全氟辛酸的亲和力比单分子β-CD提高了10倍以上。基于上述原因，部分交联β-CD聚合物已经被开发用于胆固醇吸附和治疗胆固醇相关疾病。

如图2 (a) 所示，Park等[38]利用环氧氯丙烷交联β-CD制备了β-CD聚合物 (CDP),直径约为10 nm。与β-CD相比，CDP不会诱导质膜破坏，消除了β-CD潜在的细胞毒性和溶血活性。在动脉粥样硬化小鼠模型中，如图2 (b),皮下注射CDP与相同剂量的单体羟丙基-β-环糊精 (HPβCD) 相比，可显著抑制斑块生长，β-CD的聚合物制剂增强了治疗效果并降低了生物毒性。C型尼曼匹克氏症是一种溶酶体贮积症，其特征是未酯化胆固醇和其他脂质在晚期核内体/溶酶体 (LE/LY) 室中积聚，临床表现包括共济失调、认知丧失、癫痫发作和痴呆等神经系统症状[39]。目前，临床上对于这种致命疾病的治疗方案仍然十分有限。多项研究表明，β-CD及其衍生物HPβCD能够调节NPC小鼠模型中LE/LY室中积累的胆固醇，从而延缓神经变性。Leroux等[40]利用环氧氯丙烷交联HPβCD制备了一系列高分子量 (8~312 kDa) 的聚合环糊精用于治疗NPC疾病。交联的β-CD在体外显示出比单体HPβCD高9倍的胆固醇络合能力，如图2 (c)。NPC模型小鼠实验中发现HPβCD可能无法在组织中扩散到足够深度而使脑渗透减少，但通过应用磁共振成像引导的低强度脉冲聚焦超声技术 (MRIg-FUS) 可以解决，增加β-CD的大脑渗透 (如图2 (d),提高了聚环糊精制剂的疗效。目前交联的β-CD聚合物应用于胆固醇相关疾病的实例仍然较少，交联剂的毒性问题导致交联的β-CD仍然主要用于环境工程，交联β-CD的生物安全性有待更多的研究去进一步验证。

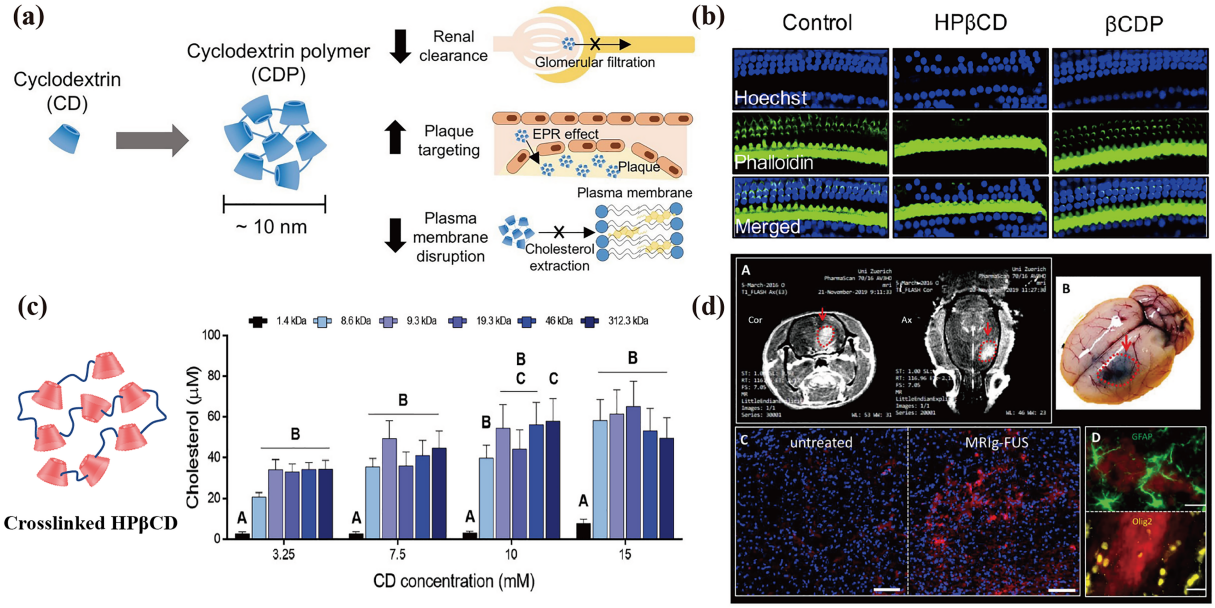

图2 (a) 聚合物βCDP有效且安全地治疗动脉粥样硬化和 (b) βCDP治疗后小鼠耳蜗切片CLSM图像,β-CD的聚合物制剂显著降低了生物毒性[38]; (c) 交联的HPβCD在体外结合胆固醇的能力比HPβCD提高了9倍和 (d) MRIg-FUS增加了交联HPβCD的大脑渗透[40].

Figure 2 (a) The effective and safe treatment of atherosclerosis by polymer βCDP and (b) CLSM image of mouse cochlear biopsy after βCDP treatment, β-CD polymer preparation significantly reduced biotoxicity[38]; (c) the ability of cross-linked HPβCD to bind cholesterol *in vitro* was 9 times greater than that of HPβCD and (d) the MRIg-FUS increased the brain penetration of cross-linked HPβCD[40].

2.3 β-CD自组装纳米载体

上述研究结果表明，胆固醇吸附分离性能在很大程度上取决于材料的溶解度/分散性、β-CD的百分比组成、载体的大小/分子量和胆固

醇相的性质。材料分散性好、β-CD 含量高、载体比表面积大会更有利于胆固醇的清除。纳米载体粒径小，有大比表面积，可实现高β-CD 负载量和高分散性，还可被细胞摄取实现靶向用药，提高β-CD 的生物利用率。纳米载体已经被广泛用于控制药物释放和增加药物保留时间，有望解决β-CD 药代动力学差的问题。

Park 等[41]设计了一种具有壳核结构的货物转换纳米颗粒 (CSNP),甲基-β-环糊精和辛伐他汀自组装包合物为核，磷脂为壳。如图 3 (a)、(b) 所示，由于β-CD 对胆固醇的亲和力高于他汀类药物，CSNP 在富含胆固醇的微环境中可以通过货物转换释放他汀类药物并结合胆固醇。体外注射 CSNP 可有效地靶向动脉粥样硬化斑块，并通过β-CD 和他汀类药物的协同治疗作用显著降低斑块胆固醇和炎症，从而预防动脉粥样硬化形成和已形成斑块的消退。如图 3 (c) 所示，Zhang 等[42]利用接枝了高密度β-CD 的聚 (异丁烯-*alt*-

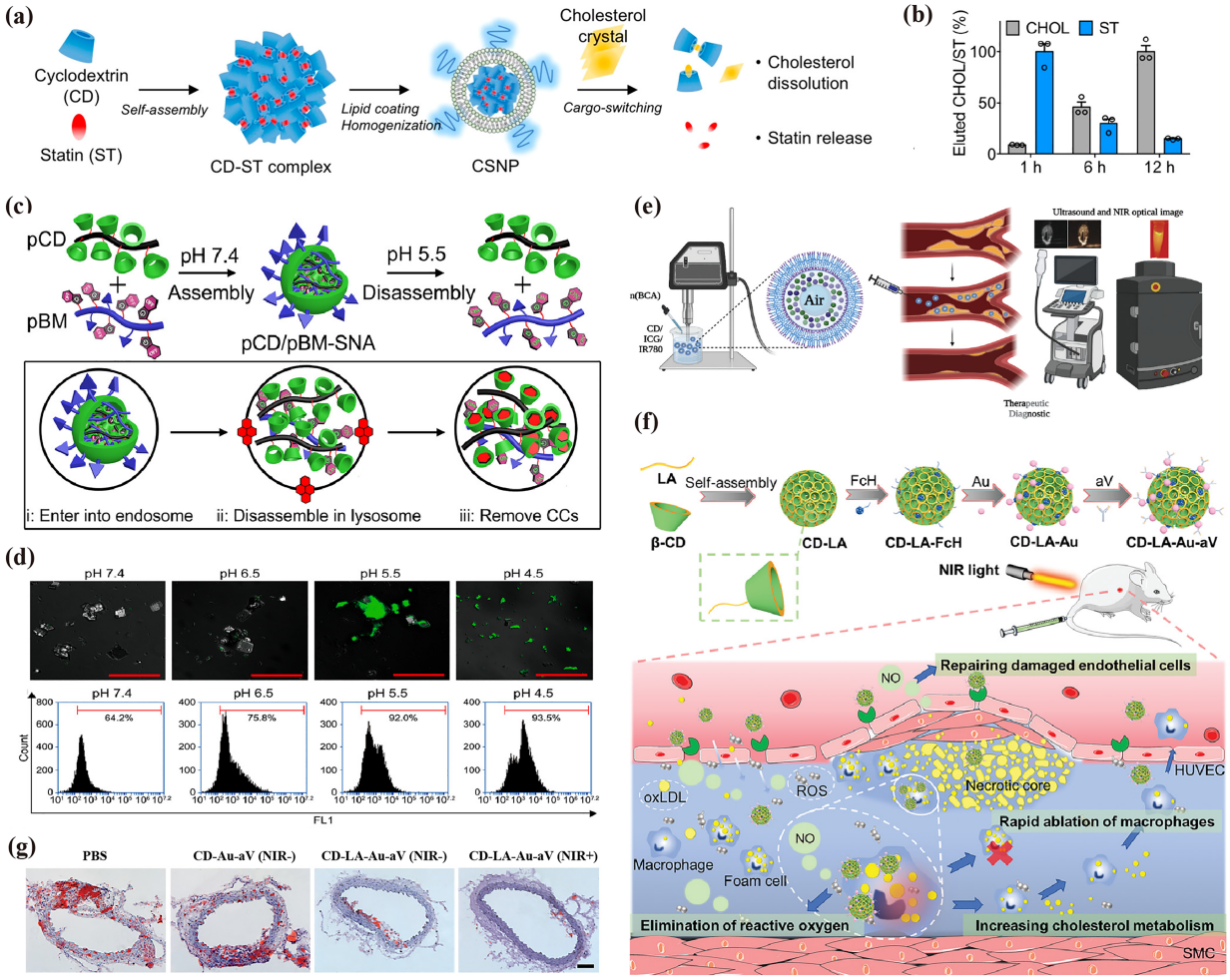

图 3 β-CD 自组装纳米载体: (a) CSNP 的制备及货物转换示意图和 (b) CSNP 对胆固醇 (Chol) 及他汀类药物 (ST) 的货物转换特性[41]; (c) 超分子组装体 pCD/pBM-SNA 作为 pH 敏感胆固醇晶体 (CCs) 去除剂示意图和 (d) CLSM 观察 pCD/pBM-SNA 在不同 pH 下与 CCs 的相互作用[42]; (e) CDNP 纳米粒子的制备及应用于动脉粥样硬化诊疗示意图[43]; (f) 纳米马达 CD-LA-Au-aV 的制备及其在抗动脉粥样硬化中的应用和 (g) 小鼠主动脉 ORO 染色切片,经 CD-LA-Au-aV 治疗的主动脉中红色斑块显著减少[44].

Figure 3 β-CD self-assembled nanocarriers: (a) CSNP preparation and cargo-switching diagram and (b) cargo-switching characteristics of CSNP for cholesterol (Chol) and statin (ST)[41]; (c) schematic diagram of supramolecular assembly pCD/pBM-SNA as a pH-sensitive cholesterol crystals (CCs) remover and (d) CLSM observation of the interaction of pCD/pBM-SNA with CCs at different pH[42]; (e) preparation and application of CDNP nanoparticles in the diagnosis and treatment of atherosclerosis[43]; (f) the preparation of nanomotors CD-LA-Au-aV and its application in anti-atherosclerosis and (g) ORO staining sections of mouse aorta showed that the red plaques in aorta treated by CD-LA-Au-aV were significantly reduced[44].

马来酸酐) 和接枝了苯并咪唑 (BM) 的磺酸葡聚糖构建了一种超分子纳米组装体 pCD/pBM-SNA。如图3 (d) 所示，BM被用作pH敏感开关，在pH=7.4条件下BM表现出疏水性而与*β*-CD腔具有高缔合常数，*β*-CD和BM之间的多价包合物相互作用促进了pCD/pBM-SNA的自组装。当pCD/pBM-SNA进入富含胆固醇的细胞并与酸性溶酶体 (pH=4~6) 融合时，BM被质子化从疏水性变为亲水性，*β*-CD腔被释放出来，恢复了对溶酶体中胆固醇结晶 (CCs) 的溶解能力并增强了胆固醇流出，最终显著去除了动脉粥样硬化斑块中的CCs并促进动脉粥样硬化的消退。

通过对纳米载体进行设计和修饰，还可构建诊疗一体化平台，能够实时、精确诊断病情并同步进行治疗，达到最佳治疗效果。如图3 (e), Peter等[43]使用基于超声处理的微乳液法合成能够递送*β*-CD和成像的纳米粒子 (CDNP),单体氰基丙烯酸正丁酯 (BCA) 直接在水相中聚合，经超声处理后发生乳化，并形成包裹空气、*β*-CD和IR780的纳米粒子。CDNP提高了CD的保留时间，并增强了小鼠细胞对*β*-CD的摄取，应用超声触发器可改善细胞对CDNP的摄取，并将*β*-CD的功效提高1.56倍。在动脉粥样硬化小鼠模型中，CDNP抗动脉粥样硬化功效相比游离的CD分子提高了1.925倍。此外，载有IR780的NPs在超声和近红外光成像中表现出对比度增强，可用作多模式造影剂，CDNP纳米粒子可用作干预动脉粥样硬化和其他胆固醇相关疾病的治疗诊断剂。目前治疗动脉粥样硬化的常见策略仍然是降低低密度脂蛋白和胆固醇，但由于强烈的血管脉动和血液冲刷作用，药物分子与血管中斑块的结合并不牢靠。如何在到达斑块部位后深入渗透，提高药物渗透效率，仍然是当前治疗系统面临的主要挑战。具有运动能力的纳米马达的出现，为解决传统被动纳米粒子滞留效率低的问题提供了新的思路。如图3 (f), Shi等[44]通过将纳米金 (Au) 固定在*β*-CD共价键合*L*-精氨酸 (LA) 自组装形成的纳米颗粒上，并利用抗VCAM-1抗体 (aV) 修饰以获得斑块靶向能力的纳米马达CD-LA-Au-aV。Au纳米颗粒赋予的NIR光热效应和LA酶解产生的NO可作为纳米马达的驱动力，这种双驱动模式协同促进它们在斑块中的聚集和渗透。Au的光热效应可消融巨噬细胞，LA可清除炎症部位的活性氧 (ROS),释放的NO可促进斑块部位的内皮修复，*β*-CD可促进泡沫细胞中胆固醇的清除，如图3 (g)。这种纳米马达可以通过多种方式调节动脉粥样硬化的微环境，有望成为治疗动脉粥样硬化的一种潜在的非药物策略。

2.4 *β*-CD基可生物裂解聚轮烷

由前述可知，小分子*β*-CD表现出较差的药代动力学、较短的循环停留时间和低生物利用度，特别是*β*-CD不会大量被动地穿过血脑屏障，这些缺陷使得需要高剂量的*β*-CD才能在治疗NPC中发挥效果[45]。然而，高浓度*β*-CD被发现会提取细胞膜中的胆固醇，导致质膜的稳定性被破坏并显示出溶血、细胞毒性、诱导细胞凋亡等问题[46]。聚轮烷是由多个CD等环状分子穿在线性聚合物链上形成的超分子聚集体，其两端的位阻基团以防止CD滑出。聚轮烷的环状分子与主轴之间无共价键合，可沿主轴任意滑动和转动，这种机械互锁结构使得聚轮烷备受关注[47]。可生物裂解*β*-CD基聚轮烷已被设计用于治疗NPC疾病，通过在轴聚合物末端和封端基团之间安装可裂解键，聚轮烷可以响应细胞内环境解离释放出*β*-CD来清除胆固醇。此外，裂解前*β*-CD空腔被聚合物占据，无法与胆固醇形成包合物，将对质膜中胆固醇的提取能力降至最低，预计聚轮烷表现出忽略不计的毒性。

β-CD空腔大小和客体聚合物链横截面尺寸的适配是能否形成聚轮烷的先决条件。*β*-CD能够识别聚乙二醇-*b*-聚丙二醇-*b*-聚乙二醇 (PEG-*b*-PPG-*b*-PEG，Pluronic P123) 中的聚丙二醇片段，因此由*β*-CD和Pluronic构成的主客体复合物是治疗NPC病常用的一种聚轮烷[48~50]。如图4 (a)、(b),应用于治疗NPC病的可生物裂解聚轮烷的一般设计原则和应用原理为：封端基团和轴聚合物之间通过可裂解键连接，如可酶解酯键、可还原二硫键、可酸裂解缩酮键等。聚轮烷经过细胞内吞作用被运送至溶酶体，通过溶酶体内活性酶、谷胱甘肽 (GSH) 或低pH的作用下会发生裂解，使*β*-CD释放出来与溶酶体胆固醇结合。近年来，东京医科齿科大学Yui Nobuhiko等在可生物裂解聚轮烷治疗NPC疾病上有丰富的研究成果。例如Yui等[51,52]设计了具有末端二硫键的*β*-CD/Pluronic聚轮烷 (PRX),在

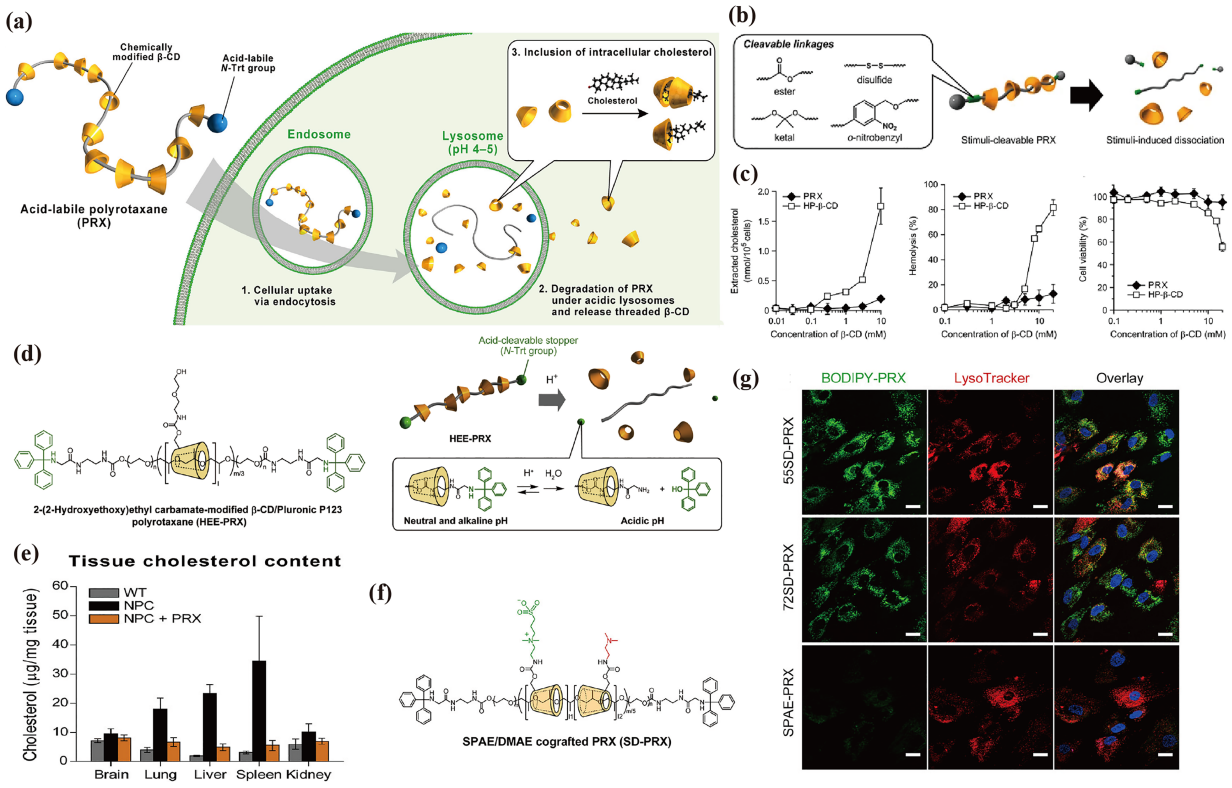

图 4　β-CD 基可生物裂解聚轮烷 (PRX) : (a) 可生物裂解 PRX 用于治疗 NPC 疾病原理[57]; (b) 可生物裂解 PRX 设计原则[51]; (c) 与 HPβCD 相比,PRX 具有更低的从细胞膜中提取胆固醇的能力、更低的溶血活性和忽略不计的细胞毒性[52]; (d) 酸可裂解聚轮烷 (HEE-PRX) 的结构示意图和 (e) HEE-PRX 治疗大大降低 NPC 模型小鼠组织中的胆固醇含量[56]; (f) 磺基甜菜碱和叔胺共接枝可酸降解聚轮烷 (SD-PRX) 的结构示意图和 (g) SD-PRX 培养正常人纤维细胞 CLSM 图片 (BODIPY 标记 SD-PRX,绿色;细胞核,蓝色;核内体/溶酶体,红色),显示 SD-PRX 具有更高的细胞摄取水平[57].

Figure 4　β-CD-based stimuli-cleavable polyrotaxanes (PRX): (a) stimuli-cleavable PRX for the treatment of NPC diseases[57]; (b) design principles for stimuli-cleavable PRX[51]; (c) compared with HPβcd, PRX has a lower ability to extract cholesterol from cell membranes, lower hemolytic activity, and negligible cytotoxicity[52]; (d) structural diagram of acid-labile polyrotaxanes (HEE-PRX) and (e) treatment with HEE-PRX significantly reduced cholesterol content in the tissues of NPC model mice[56]; (f) structure diagram of acid-degradable polyrotaxanes (SD-PRX) co-grafted with sulfobetaine and tertiary amine; (g) CLSM picture of normal human fibrocytes cultured with SD-PRX (BODIPY labeled SD-PRX, green; nucleus, blue; endosome/lysosome, red), indicating that SD-PRX has higher cellular uptake levels[57].

溶酶体 GSH 作用下发生裂解可以释放β-CD。与 HPβCD 相比，PRX 不会从培养的成纤维细胞的质膜中去除胆固醇；PRX 不诱导溶血，而 HPβCD 在浓度>5 mM 时表现出强烈的溶血作用此外；即使 PRX 中 HPβCD 浓度为 20 mM，也不会降低细胞活力，而小分子 HPβCD 浓度> 10 mM 时，细胞活力会降低，如图 4 (c) 。因此β-CD 的毒性作用可以通过超分子聚轮烷结构的形成来得到抑制。由于晚期核内体和溶酶体的 pH 值降低至 4.5~6.0[53]，酸不稳定的 PRX 在晚期内体和溶酶体下释放β-CD 会比还原可裂解的 PRX 更有效[54, 55]。因此 Yui 等[56]又以 *N*-三苯基甲基 (*N*-Trt) 基团为酸可裂解封端剂设计了酸敏感的 PRX (如图 4 (d)),以允许 PRX 在溶酶体酸性环境下解离，酸性溶酶体中β-CD 的释放导致 NPC 细胞中胆固醇积累得到改善，其浓度比 HPβCD 组别低约 100 倍，如图 4 (e) 所示。在 NPC 疾病小鼠模型中，每周施用 PRX 可显著延长小鼠的寿命并抑制神经变性，组织胆固醇含量的分析结果显示 PRX 治疗抑制了 NPC 小鼠模型中胆固醇的组织积累，因此酸敏感的 PRX 是 NPC 疾病潜在的无创且有效的候选治疗药物。

β-CD 外表面上含有多个可修饰羟基，β-CD 的功能修饰对于药理应用 PRX 的分子设计是有必要的，这不仅能提高 PRX 的水溶性，而且有助于提高其刺激响应性、自组装和细胞结合功

能等。如图4 (f) 所示，Yui课题组[57]后续利用磺基甜菜碱和叔胺修饰β-CD，分别设计了完全磺基甜菜碱化聚轮烷 (SPAE-PRX) 和叔胺化共接枝部分甜菜碱化聚轮烷 (SD-PRX) 。研究结果发现阳离子引入的部分甜菜碱化PRX在体外或体内均未显示出毒性，并与蛋白质的相互作用、细胞内摄取水平和肝脏蓄积高于完全甜菜碱化PRX (如图4 (g)) 。此外，部分甜菜碱化的PRX以低于β-CD衍生物和先前设计的PRX的浓度改善了NPC疾病细胞中的异常游离胆固醇积累。上述结果说明，对β-CD进一步功能化可提高PRX对NPC疾病的疗效。但可生物裂解聚轮烷制备和修饰步骤复杂，环密度难以控制，产率较低 (Yui等合成的各种PRX产率在10%~70%左右)，限制了可生物裂解聚轮烷在治疗NPC疾病的应用发展。

3 总结与展望

胆固醇淤积相关疾病严重威胁着患者的生命健康，通过使用更经济安全、能与胆固醇分子产生特异性识别作用的功能材料来实现胆固醇高效清除具有巨大的临床应用价值和研究意义。β-CD与胆固醇的主客体作用在特异性识别和吸附胆固醇上表现出了巨大的优势，已被大量应用到胆固醇吸附材料的设计和制备中，并用于胆固醇相关疾病的治疗。本综述从β-CD固定化材料、交联型β-CD聚合物、β-CD自组装纳米载体和β-CD基可生物裂解聚轮烷4种材料类型出发，总结了近年来基于β-CD主客体识别作用的胆固醇吸附剂的研究进展。这些功能材料均能克服小分子β-CD保留时间短、药代动力学差及生物利用率低等问题。β-CD固定化高分子或无机材料在回收处理上具有更大的便利性，但由于大部分不可降解，目前主要用于食品加工或胃肠道环境胆固醇的脱除。交联型β-CD聚合物制备方法经济简单，高密度β-CD的多价主客体相互作用比单分子β-CD具有更强的胆固醇结合能力，但由于交联剂的引入，交联β-CD聚合物仍需更多的实验数据去验证其生物安全性。β-CD自组装纳米载体的高β-CD负载、高分散性及靶向性是其突出优势，对纳米载体的多功能修饰 (如诊疗一体化、环境智能响应、药物负载协同治疗) 是其未来发展的一个重要方向。β-CD基可生物裂解聚轮烷具有响应NPC细胞内溶酶体环境释放游离β-CD的性质，毒性可忽略不计，是治疗NPC疾病最具潜力的一种材料。但可生物裂解聚轮烷存在制备和修饰步骤复杂、产率低等问题，成为制约其发展和应用的不利因素，这些问题将是可生物裂解聚轮烷未来的研究重点。总之，基于β-CD主客体识别作用的功能材料在胆固醇吸附方面表现出了巨大的优势，有望为胆固醇淤积相关疾病的临床治疗提供更加高效、安全的方案。

参考文献

1 Friedman M., Byers S.O., St. George S. Cholesterol metabolism [J]. *Annual Review of Biochemistry*, **1956**, 25(1): 613-640.

2 Luo J., Yang H., Song B.-L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2020**, 21(4): 225-245.

3 Van den Boomen D.J.H., Volkmar N., Lehner P.J. Ubiquitin-mediated regulation of sterol homeostasis [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, **2020**, 65: 103-111.

4 Schonewille M., Freark de Boer J., Mele L., Wolters H., Bloks V.W., Wolters J.C., Kuivenhoven J.A., Tietge U.J. F., Brufau G., Groen A.K. Statins increase hepatic cholesterol synthesis and stimulate fecal cholesterol elimination in mice [J]. *Journal of Lipid Research*, **2016**, 57(8): 1455-1464.

5 Ballantyne C. M., Laufs U., Ray K. K., Leiter L. A., Bays H. E., Goldberg A. C., Stroes E. S. G., MacDougall D., Zhao X., Catapano A. L. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy [J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, **2020**, 27(6): 593-603.

6 Mendonça P.V., Serra A.C., Silva C.L., Simões S., Coelho J.F.J. Polymeric bile acid sequestrants-synthesis using conventional methods and new approaches based on “controlled”/living radical polymerization [J]. *Progress in Polymer Science*, **2013**, 38(3): 445-461.

7 Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C., Orringer C.E., Bays H.E., Jones P.H., McKenney J.M., Grundy S.M., Gill E. A., Wild R. A., Wilson D. P., Brown W. V. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, **2014**, 8(5): 473-488.

8 Yang H., Yuan B., Zhang X., Scherman O.A. Supramolecular chemistry at interfaces: host-guest interactions for fabricating multifunctional biointerfaces [J]. *Accounts of Chemical Research*, **2014**, 47(7): 2106-2115.

9 Biedermann F., Schneider H. -J. Experimental binding energies in supramolecular complexes [J]. *Chemical Reviews*, **2016**, 116(9): 5216-5300.

10 Cai L.L., Lin J.W., Qiao M.Y., Guo J.W., Zhang H.T., Liu S., Jia Y.G. Multiregulation of aggregation-induced emission (AIE) *via* a competitive host-guest recognition and alpha-amylase hydrolyzing [J]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2022**, 223(9) : 2200022.

11 Zhang J., Ma P. X. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2013**, 65(9): 1215-1233.

12 Wang Y.S., Xiong X.R., Lin C.H., Huang W., Chen Y.H., Wang L., Liu S., Jia Y.G. Natural dual-crosslinked self-healing hydrogels for *in situ* wound healing [J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, **2022**, 307(9): 2200101.

13 Roy A., Manna K., Dey S., Pal S. Chemical modification of *β*-cyclodextrin towards hydrogel formation [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2023**, 306: 120576.

14 Christoforides E., Papaioannou A., Bethanis K. Crystal structure of the inclusion complex of cholesterol in beta-cyclodextrin and molecular dynamics studies [J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 14: 838-848.

15 Nishijo J., Moriyama S., Shiota S. Interactions of cholesterol with cyclodextrins in aqueous solution [J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2003**, 51(11): 1253-1257.

16 Cloudy P., Létoffé J.M., Germain P., Bastide J.P., Bayol A., Blasquez S., Rao R.C., Gonzalez B. Physicochemical characterization of cholesterol-beta cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Journal of thermal analysis*, **1991**, 37(11): 2497-2506.

17 Lee D.K., Ahn J., Kwak H.S. Cholesterol removal from homogenized milk with *β*-cyclodextrin [J]. *Journal of Dairy Science*, **1999**, 82(11): 2327-2330.

18 Jeong H.J., Sun H., Chogsom C., Kwak H.S. Cholesterol removal from whole egg by crosslinked *β*-cyclodextrin [J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, **2014**, 27(4): 537-542.

19 Boehler N., Riottot M., Ferezou J., Souidi M., Milliat F. Serougne C., Smith J.L., Lutton C. Antilithiasic effect of beta-cyclodextrin in LPN hamster: comparison with cholestyramine [J]. *Journal of Lipid Research*, **1999**, 40(4): 726-734.

20 García-Mediavilla V., Villares C., Culebras J. M., Bayón J. E., González-Gallego J. Effects of dietary *β*-cyclodextrin in hypercholesterolaemic rats [J]. *Pharmacology & Toxicology*, **2003**, 92(2): 94-99.

21 Prabaharan M., Mano J. F. Chitosan derivatives bearing cyclodextrin cavitiesas novel adsorbent matrices [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2006**, 63(2): 153-166.

22 Jia X., Yang N., Qi X., Chen L., Zhao Y. Adsorptive removal of cholesterol by biodegradable zein-graft-*β*-cyclodextrin film [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2020**, 155: 293-304.

23 Stelzl D., Nielsen T.T., Hansen T., di Cagno M. *β*-CD-dextran polymer for efficient sequestration of cholesterol from phospholipid bilayers: mechanistic and safe-toxicity investigations [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, **2015**, 496(2): 896-902.

24 Chiu S.-H., Chung T.-W., Giridhar R., Wu W.-T. Immobilization of *β*-cyclodextrin in chitosan beads for separation of cholesterol from egg yolk [J]. *Food Research International*, **2004**, 37(3): 217-223.

25 Yue Y., Yadav S. K., Wang C., Zhao Y., Zhang X., Wu Z. Nonabsorbable polysaccharide-functionalized polyethylenimine for inhibiting lipid absorption [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2018**, 197: 57-65.

26 Güven G., Evli S., Uygun M., Aktaş Uygun D. Cholesterol removal by beta-cyclodextrin modified cryogel column [J]. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **2019**, 42(17-18): 537-545.

27 Xu Z., Deng P., Tang S., Kuang D., Zhang F., Li J. Preparation of 2D molecularly imprinted materials based on mesoporous silicas *via* click reaction [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2014**, 2(47): 8418-8426.

28 Puglisi A., Bassini S., Reimhult E. Cyclodextrin-appended superparamagnetic iron oxide nanoparticles as

cholesterol-mopping agents [J]. *Frontiers in Chemistry*, **2021**, 9: 795598.

29 Fang F., Huang X.-J., Guo Y.-Z., Hong X., Wu H.-M., Liu R., Chen D.-J. Selective and regenerable surface based on β-cyclodextrin for low-density lipoprotein adsorption [J]. *Langmuir*, **2018**, 34(28): 8163-8169.

30 Sinha A., Basiruddin S.K., Chakraborty A., Jana N.R. β-cyclodextrin functionalized magnetic mesoporous silica colloid for cholesterol separation [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2015**, 7(2): 1340-1347.

31 Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, **2018**, 535(1): 272-284.

32 Aqul A., Liu B., Ramirez C.M., Pieper A.A., Estill S.J., Burns D.K., Liu B., Repa J.J., Turley S.D., Dietschy J.M. Unesterified cholesterol accumulation in late endosomes/lysosomes causes neurodegeneration and is prevented by driving cholesterol export from this compartment [J]. *Journal of Neuroscience*, **2011**, 31(25): 9404-9413.

33 Liu D.-E., Chen Q., Long Y.-B., Ma J., Gao H. A thermo-responsive polyurethane organogel for norfloxacin delivery [J]. *Polymer Chemistry*, **2018**, 9(2): 228-235.

34 Kono H., Nakamura T., Hashimoto H., Shimizu Y. Characterization, molecular dynamics, and encapsulation ability of β-cyclodextrin polymers crosslinked by polyethylene glycol [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2015**, 128: 11-23.

35 Zhao D., Zhao L., Zhu C., Tian Z., Shen X. Synthesis and properties of water-insoluble β-cyclodextrin polymer crosslinked by citric acid with PEG-400 as modifier [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2009**, 78(1): 125-130.

36 Gidwani B., SynthesisVyas A. Characterization and application of epichlorohydrin-β-cyclodextrin polymer [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2014**, 114: 130-137.

37 Xiao L., Ling Y., Alsbaiee A., Li C., Helbling D.E., Dichtel W.R. β-cyclodextrin polymer network sequesters perfluorooctanoic acid at environmentally relevant concentrations [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139(23): 7689-7692.

38 Kim H., Han J., Park J.-H. Cyclodextrin polymer improves atherosclerosis therapy and reduces ototoxicity [J]. *Journal of Controlled Release*, **2020**, 319: 77-86.

39 Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **2010**, 5(1): 16.

40 Carradori D., Chen H., Werner B., Shah A.S., Leonardi C., Usuelli M., Mezzenga R., Platt F., Leroux J.-C. Investigating the mechanism of cyclodextrins in the treatment of Niemann-Pick disease type C using crosslinked 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin [J]. *Small*, **2020**, 16(46): 2004735.

41 Kim H., Kumar S., Kang D.-W., Jo H., Park J.-H. Affinity-driven design of cargo-switching nanoparticles to leverage a cholesterol-rich microenvironment for atherosclerosis therapy [J]. *ACS Nano*, **2020**, 14(6): 6519-6531.

42 Zhang Y., Gong F., Wu Y., Hou S., Xue L., Su Z., Zhang C. Poly-β-cyclodextrin supramolecular nanoassembly with a pH-sensitive switch removing lysosomal cholesterol crystals for antiatherosclerosis [J]. *Nano Letters*, **2021**, 21(22): 9736-9745.

43 Mehta S., Bongcaron V., Nguyen T.K., Jirwanka Y., Maluenda A., Walsh A.P.G., Palasubramaniam J., Hulett M.D., Srivastava R., Bobik A., Wang X., Peter K. An ultrasound-responsive theranostic cyclodextrin-loaded nanoparticle for multimodal imaging and therapy for atherosclerosis [J]. *Small*, **2022**, 18(31): 2200967.

44 Wu Z., Wu R., Li X., Wang X., Tang X., Tan K., Wan M., Mao C., Xu X., Jiang H., Li J., Zhou M., Shi D. Multi-pathway microenvironment regulation for atherosclerosis therapy based on beta-cyclodextrin/L-arginine/Au nanomotors with dual-mode propulsion [J]. *Small*, **2022**, 18(9): 2104120.

45 Ishitsuka Y., Irie T., Matsuo M. Cyclodextrins applied to the treatment of lysosomal storage disorders [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2022**, 191: 114617.

46 Gould S., Scott R.C. 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD): a toxicology review [J]. *Food and Chemical Toxicology*, **2005**, 43(10): 1451-1459.

47 Xiong X., Chen Y., Wang Z., Liu H., Le M., Lin C., Wu G., Wang L., Shi X., Jia Y.-G., Zhao Y. Polymerizable rotaxane hydrogels for three-dimensional printing fabrication of wearable sensors [J]. *Nature Communications*, **2023**, 14(1): 1331.

48 Mondjinou Y.A., McCauliff L.A., Kulkarni A., Paul L., Hyun S.-H., Zhang Z., Wu Z., Wirth M., Storch J., Thompson D.H. Synthesis of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin/pluronic-based polyrotaxanes *via* heterogeneous

reaction as potential Niemann-Pick type C therapeutics [J]. *Biomacromolecules*, **2013**, 14(12): 4189-4197.
49 Collins C. J., McCauliff L. A., Hyun S. -H., Zhang Z., Paul L. N., Kulkarni A., Zick K., Wirth M., Storch J., Thompson D. H. Synthesis, characterization, and evaluation of pluronic-based *β*-cyclodextrin polyrotaxanes for mobilization of accumulated cholesterol from Niemann-Pick type C fibroblasts [J]. *Biochemistry*, **2013**, 52(19): 3242-3253.
50 Collins C. J., Loren B. P., Alam M. S., Mondjinou Y., Skulsky J. L., Chaplain C. R., Haldar K., Thompson D. H. Pluronic based *β*-cyclodextrin polyrotaxanes for treatment of Niemann-Pick type C disease [J]. *Scientific Reports*, **2017**, 7(1): 46737.
51 Tamura A., Yui N. Rational design of stimuli-cleavable polyrotaxanes for therapeutic applications [J]. *Polymer Journal*, **2017**, 49(7): 527-534.
52 Tamura A., Yui N. Lysosomal-specific cholesterol reduction by biocleavable polyrotaxanes for ameliorating Niemann-Pick type C disease [J]. *Scientific Reports*, **2014**, 4(1): 4356.
53 Mellman I., Fuchs R., Helenius A. Acidfication of the endocytic and exocytic pathways [J]. *Annual Review of Biochemistry*, **1986**, 55(1): 663-700.
54 Nishida K., Tamura A., Yui N. Acid-labile polyrotaxane exerting endolysosomal pH-sensitive supramolecular dissociation for therapeutic applications [J]. *Polymer Chemistry*, **2015**, 6(21): 4040-4047.
55 Zhang S., Tamura A., Yui N. Weakly acidic carboxy group-grafted *β*-cyclodextrin-threaded acid-degradable polyrotaxanes for modulating protein interaction and cellular internalization [J]. *Science and Technology of Advanced Materials*, **2021**, 22(1): 494-510.
56 Tamura A., Yui N. Polyrotaxane-based systemic delivery of *β*-cyclodextrins for potentiating therapeutic efficacy in a mouse model of Niemann-Pick type C disease [J]. *Journal of Controlled Release*, **2018**, 269: 148-158.
57 Tamura A., Nishida K., Zhang S.Y., Kang T.W., Tonegawa A., Yui N. Cografting of zwitterionic sulfobetaines and cationic amines on beta-cyclodextrin-threaded polyrotaxanes facilitates cellular association and tissue accumulation with high biocompatibility [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **2022**, 8(6): 2463-2476.

Review

Progress of Cholesterol Adsorbents Based on Host-Guest Recognition Utilizing *β*-Cyclodextrin

LU Jiong-cheng[1], HUANG Wen[1], JIA Yong-guang[1*], CAI Li-li[2*]
([1]*School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China*; [2]*Guangzhou Huali Science and Technology Vocational College, Guangzhou 511325, China*)

Abstract Cholesterol is an essential lipid molecule in the human body and plays a crucial role in the metabolic process. Cholesterol accumulation in the body is often closely related to atherosclerosis, Niemann Pick's disease type C and other diseases, but its clinical treatment suffers from the inconvenience arising from the side effects and contraindications of currently available drugs. *β*-Cyclodextrin is a kind of natural cyclic molecules and can recognize cholesterol. The host-guest interaction between *β*-cyclodextrin and cholesterol can be used for selective adsorption and clearance of cholesterol. In this review, we summarize the recent progress of the preparation methods, design principles and research status of cholesterol adsorbents based on *β*-cyclodextrin's host-guest interaction, and demonstrate that *β*-cyclodextrin exhibits great potential as a functional adsorbent for the treatment of high-leveled cholesterol-related diseases.

Keywords *β*-cyclodextrin, Cholesterol, Host-guest recognition, Adsorbent

* **Corresponding author:** JIA Yong-guang, ygjia@scut.edu.cn；CAI Li-li, lilicai2046@126.com