

应用 领域

壳聚糖在胃溃疡药物中的应用进展

王琳玲, 夏 玮, 张文清^{*}, 钱俊伟

(华东理工大学化学与分子工程学院, 上海 200237)

摘要: 壳聚糖无毒、具有良好的生物活性、可生物降解, 可安全可靠的用于胃溃疡药物中。综述了近年来国内外壳聚糖因其不同的生物特性在胃溃疡药物中的应用研究进展, 包括壳聚糖抗酸作用、抗幽门螺杆菌、保护胃粘膜等作用以及壳聚糖作为药物缓释材料。

关键词: 壳聚糖; 胃溃疡; 抗酸; 抗幽门螺杆菌; 药物缓释材料

甲壳素又叫几丁质或甲壳质, 是地球上最丰富的天然高分子化合物之一, 广泛存在于虾蟹壳、软体动物的外壳及骨骼、真菌等微生物的细胞壁之中。据统计, 地球上每年由生物产生的甲壳素高达 100 亿吨之多, 是继纤维素之后的第二大丰富资源, 它是由 β -1, 4 糖苷键连接而成的 (1, 4)-2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡聚糖。壳聚糖是甲壳素的脱乙酰化产物^[1], 其分子式见图 1。由于壳聚糖具有生物相溶性且无抗原性、生物可降解性以及广谱抗菌性^[2], 具有良好的成膜性, 可以止血和促进伤口愈合, 因而壳聚糖在医疗材料领域颇具吸引力。

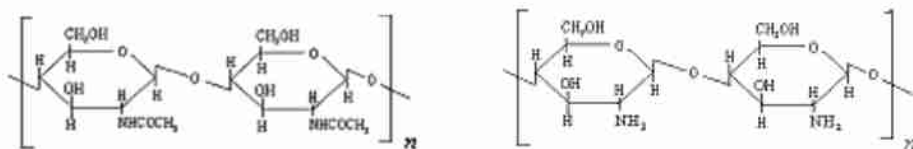


图 1 甲壳素和壳聚糖的结构式

Figure 1 Structure of chitin and Chitosan

胃溃疡是消化性溃疡的一种, 是一种常见的胃肠道疾患, 其发病原因可归纳为幽门螺旋杆菌、药物导致、遗传、环境、饮食、精神等因素。到目前为止, 治疗溃疡病的药物主要有三大类, 即: (1) 抑酸剂和制酸剂, 如奥美拉唑(洛赛克)、雷尼替丁、法莫替丁、氧化镁和胃舒平等; (2) 抗幽门螺杆菌药物, 如胶态次枸橼酸铋(德诺)、阿莫西林和甲硝唑等; (3) 黏膜保护剂, 如麦滋林-S 颗粒、硫糖铝、胃必治、乐得胃和生胃酮等。目前上市的治疗胃溃疡的药物基本上具有单一功能, 在临床治疗中通常采用联合疗法, 其用药量大, 副作用多, 因此人们仍在寻找一种能同时兼备上述三种功能的新药。

壳聚糖无毒且具有良好的生物活性, 在胃中, 壳聚糖和胃酸作用, 一方面中和胃酸, 另一方面与胃酸作用后形成胶状体, 在胃壁周围形成一层保护膜。早在 1964 年, Hillyard 等^[3]就对壳聚糖的抗酸性和抗溃疡的性质进行研究, 而近年来壳聚糖在胃溃疡治疗药物方面的研究更是得到了人们广泛的关注。本文根据壳聚糖抗酸、抗幽门螺杆菌、保护胃粘膜的作用综述了其在胃溃疡药物中的研究进展, 同时总结了壳聚

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号: 044319210);

作者简介: 王琳玲(1984), 硕士研究生, 研究方向: 天然产物研究与开发, E-mail: wanglinling5400@yahoo.com.cn.

糖作为药物控释材料用于胃溃疡药物释放的最新进展。

1 抗酸治疗

胃酸是胃粘膜最常见的内源性损伤的原因,在胃粘膜损伤和胃溃疡形成过程中起着重要作用。在“无酸不溃疡”理论指导下,抗酸一度成为抗胃溃疡药物的根本思路。

壳聚糖可作为一种潜在的天然抗胃酸药,一方面是因为壳聚糖作为自然界唯一存在的碱性多糖,它的水解产物 *D*-葡萄糖胺残基的 pK_a 值约为 6.2 ~ 7.0,可与酸中和;同时它又是生物极性大分子,可吸附部分 H^+ ,显然可抑制胃酸。另一方面是由于壳聚糖溶于胃酸之后,可在胃中形成一层保护膜,覆盖在胃粘膜的表面,进一步抑制胃酸的分泌,降低胃蛋白酶活性,从而减少胃酸和胃蛋白酶对胃粘膜的损害。万瑞香等^[4]的研究进一步证实了壳聚糖可有效地抑制人工胃酸,使胃酸的 pH 在 24h 内保持稳定;壳聚糖的抑酸效果要显著高于硫酸铝、胃舒平组,当壳聚糖的浓度为 0.1% ~ 1% 时,其平均酸当量可达 12.47mmol $[H^+]$ / g。另外,李慧阳等^[5]也通过体外实验证明 1g 壳聚糖可结合 6mg 当量的 HCl。

胃酸和胃蛋白酶主要是由胃粘膜的壁细胞和主细胞不断分泌出来,壳聚糖可明显的抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌。灌食无水乙醇后,对照组的大鼠壁细胞呈分泌状态,而壳聚糖预处理组的大鼠壁细胞仍呈静息状态;大鼠胃液中游离酸和总酸排出量均有一定的降低^[6]。Anadani 等^[7]指出甲壳素和壳聚糖的预处理可抑制 HCl-乙醇型溃疡所引起的副作用,以产生显著的抗溃疡效果。2%壳聚糖与饲料混合喂食后的溃疡型大鼠与未喂食壳聚糖组的溃疡型大鼠相比,它的胃液量与胃酸排出量显著减少,胃蛋白酶如还原谷胱甘肽以及抗氧化酶(GPx, GST, CAT, SOD)的活性明显增加,均达到正常对照组水平。另外,陈振兴等^[8]也进一步证实复方壳聚糖可抑制大鼠的胃酸分泌,增加胃蛋白酶的活性,其中 200mg $\cdot$ kg⁻¹ 的复方壳聚糖与雷尼替丁对照组相比,总酸度可降低 10mmol $\cdot$ L⁻¹。

2 抗幽门螺杆菌

自从 1983 年 Marshall^[10]和 Warren^[9]发现幽门螺杆菌(Hp)以来,幽门螺杆菌就变成了导致胃溃疡最大的嫌疑犯。幽门螺杆菌主要通过分泌毒素附着在胃壁上,使胃粘膜产生缺陷,不能有效地对抗胃酸和胃蛋白酶的侵蚀和消化作用,从而造成胃粘膜及胃粘膜屏障的损伤,损害人体细胞导致急性胃炎和胃溃疡。

壳聚糖具有广谱抗菌的作用,它可有效地抑制幽门螺杆菌的生长。谢勇等^[11]研究发现壳聚糖的抑菌作用在幽门螺杆菌标准菌株 SS1 和临床病人体内分离出的菌株间无显著差异,且随着 pH 值的降低,壳聚糖的抑菌作用增加;随着壳聚糖浓度的增加,壳聚糖的抑菌作用增强,但 4% 以后,浓度增加,抑菌作用不再增加。Bondarenko 等^[13]指出在三联治疗中加入壳聚糖可以抑制 Hp 的存在,以确保被细菌感染的粘膜的卫生并加速溃疡的愈合。

同时人们从细菌形态和超微结构对壳聚糖体外抗幽门螺杆菌的机制也进行了一定的研究,发现壳聚糖可破坏细菌的形态和超微结构最终抑制幽门螺杆菌的生长。将 pH=6.0 浓度为 1% 的壳聚糖溶液与幽门螺杆菌作用 24h 后可见幽门螺杆菌的形态多样,菌胞壁被破坏,细菌内部结构发生变化^[13]。壳聚糖可能通过破坏幽门螺杆菌的外膜结构、功能和通透性,使细菌内容物渗出,细菌破裂,并从破损的细胞外膜进入幽门螺杆菌内,与胞质作用,扰乱其代谢,最终起到抗幽门螺杆菌作用^[14]。

3 胃粘膜保护剂

胃粘膜保护剂治疗溃疡的机制是增强粘膜的防御、修复作用,从而阻止胃酸及胃蛋白酶的侵蚀。目前常用的胃粘膜保护剂主要有硫酸铝、胶体次枸橼酸铋和前列腺素等。

壳聚糖对胃粘膜也有一定的保护作用。以大鼠为实验对象研究聚氨基多糖(壳聚糖)保护胃粘膜的作用,表明聚氨基多糖(壳聚糖)对无水乙醇引起的胃粘膜损伤具有良好的抑制作用^[15];且证明其对胃粘膜的保护作用不是简单的机械覆盖,而是通过与胃酸作用,形成胶状液,附着在胃壁上形成保护膜,壳聚

糖与胃酸形成的保护膜可以阻止乙醇和胃酸对胃粘膜的刺激和侵蚀^[6]。壳聚糖的预处理可明显减轻乙醇对大鼠胃粘膜损伤程度,使胃粘膜损伤面积明显小于对照组。

同时壳聚糖还可抑制胃酸对胃损伤面的刺激、侵蚀,促进损伤面的修复。由于其较强的抑菌活性,且只溶在弱酸中,进入胃内(胃液 pH=1-2)很快被溶解成粘稠的胶状体,附着于溃疡面,不但能保护溃疡组织,同时还能发挥其药效作用,对胃溃疡有较好的治疗作用。

作为表征壳聚糖的重要参数,壳聚糖的分子量是与其抗溃疡效果密切相关的因素。Ito 等^[17]还考察了不同分子量的壳聚糖和甲壳素前处理对乙醇引起的大鼠胃粘膜损伤程度的影响以及对乙酸烧伤型溃疡的修复作用,低分子量壳聚糖(MW=25000~50000)口服给药可有效地抑制由乙醇引发的粘膜损伤并加速乙酸烧伤型的溃疡愈合,而相同剂量的高分子量壳聚糖和甲壳素虽然也具有一定的中和弱酸的能力,但进行口服给药却无法抑制胃酸的分泌。这些结果表明在三种化合物中低分子量壳聚糖最能有效的保护胃壁细胞并具有促进胃溃疡愈合的效果。

另外,壳聚糖对胃溃疡的作用还与溃疡的种类密切相关。洪丽华等^[18]指出壳聚糖对束水应激型溃疡和乙酸烧伤型溃疡有抑制作用,对粘膜损伤型溃疡有修复作用。

由于壳聚糖的溶解度有限,人们常通过壳聚糖衍生化制得溶解度较好的壳聚糖衍生物用于胃溃疡药物中。羧基化氨基多糖能使大鼠实验性胃液分泌量略有降低,使胃蛋白酶活性降低,对胃粘膜的损伤具有保护作用^[19,20],能促进胃黏膜病变的愈合^[21,22]。

4 壳聚糖作为药物控释材料

壳聚糖具有生物兼容性,且在人体内可生物降解,因此可当作药物控释材料应用于抗胃溃疡药物中。Radi 等^[23,24]率先提出了用壳聚糖包裹四环素微球进行胃靶向给药以增加四环素抗幽门螺杆菌的效果,Hejazi 等^[25]进一步将 55% 的四环素附着在以壳聚糖为基质的微球上制备四环素-壳聚糖微球。通过离子化交联和沉淀制成平均直径为 2.0~3.0 μ m 的微球,在强酸条件下四环素的稳定性可保持长达 12h。在酸性条件下(pH=1.2~2.0),微球溶解,球内的所有药物立即释放;而在条件为 pH=3.5 时,球内 60% 的药物释放所需的时间为 2h。壳聚糖微球的胃保留时间以及口服给药后四环素在胃和其它组织中的浓度证明该给药系统能增强抗生素在胃内的局部浓度,具有潜在的抗幽门螺杆菌感染的作用。

另外壳聚糖的衍生物也可作为良好的生物载体,进行药物缓释。Torrado 等^[26]制备了一种包裹阿莫西林的壳聚糖-聚丙烯酸多孔凝胶系统,该系统能在胃中迅速溶胀,通过延长药物从胃中的清空时间来延长药物的停留期,达到控释效果,该系统与药物对照组的胃部半数清空时间分别为 164.32 $\pm$ 26.72 分与 65.06 $\pm$ 11.50 分。Vijay 等^[27]进一步证实壳聚糖可用于 pH 敏感型药物的胃靶向给药系统,使抗生素在胃液的酸性条件下得到定点释放,有效的抑制幽门螺杆菌的生长。

以壳聚糖的衍生物羧甲基壳聚糖为载体制备羧甲基壳聚糖碱式铝盐的衍生物^[28]与羧甲基铋盐^[29]都具有良好的抗胃溃疡作用。碱式铝盐 Al(OH)₂Cl 与铋盐具有良好的抗胃酸性质,羧甲基壳聚糖具有良好的成膜性、抗炎和促进细胞生长作用。

5 结语

综上所述,壳聚糖独特的生物学特性使其在胃溃疡治疗药物领域具有良好的应用前景。但是目前壳聚糖在胃溃疡药物的开发和利用仍处于研究阶段,壳聚糖的均分子量、脱乙酰度、水溶性等都影响其疗效,将其应用于临床仍有很多工作要做。

参考文献:

- [1] Chandy T, Shama C P. Biomater Artif Cells Artif Organs, 1990, 18: 1~24.
- [2] Hong K N, et al. International Journal of Food Microbiology. 2002, 74: 65~72.
- [3] Hillvan I W, Doczi J, Kiernan P. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1964, 115: 1108~1112.

- [4] 万瑞香, 隋忠国, 曹玉. 海洋科学, 2001, 25(8): 8 ~ 11.
- [5] 李慧阳. 中国食品工业, 1999, 2: 18.
- [6] 周南进, 谢勇, 郭晓白, 等. 中国药理学通报, 2005, 21(5): 636.
- [7] Anandan R, Viswanathan Nair P G, Suseela Mathew L. J Pharm Pharmacol, 2004, Vol. 56 (2): 265 ~ 269.
- [8] 陈振兴, 朱惠, 林凌等. 海峡药学. 2001, 13(4): 21 ~ 22.
- [9] Warren J R. Lancet, 1983, 1: 1273.
- [10] Marshall B J. Lancet, 1983, 1: 1273 ~ 1275.
- [11] 谢勇, 周南进, 李弼民, 等. 中华微生物学和免疫学杂志, 2002, 22(1): 13.
- [12] 谢勇, 周南进, 李弼民, 等. 中国生化药物杂志, 2004, 24(11): 71 ~ 73.
- [13] Bondarenko V M, Chervinets V M, Vorob' ev A A. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2003, 4: 11 ~ 7.
- [14] 谢勇, 谢正兴, 周南进, 等. 中华消化杂志, 2004, 24(11): 655 ~ 658.
- [15] 吕实波, 颜燕, 孙成玺, 等. 预防医学文献信息, 2002, 8(4): 429 ~ 430.
- [16] 周南进, 谢勇, 郭晓白, 等. 中国生化药物杂志, 2005, 26(1): 35 ~ 37.
- [17] Ito M, Ban A, Ishihara M. Jpn J Pharmacol, 2000, 82(3): 218 ~ 225.
- [18] 洪丽华, 冯延民, 贾洪诚. 吉林大学学报(医学版), 2004, 30(4): 571 ~ 573.
- [19] 陈双厚, 刘瑞华, 吴广均. 中药药理与临床, 2001, 17(4): 16 ~ 17.
- [20] 陈双厚, 刘瑞华, 吴广均. 中药药理与临床, 2002, 13(3): 138 ~ 160.
- [21] 侯建明, 刘永毅. 第二届甲壳素化学与应用研讨会. 武汉: 武汉大学, 1999. 307 ~ 310.
- [22] 蓝进, 侯建明. 第二届甲壳素化学与应用研讨会. 武汉: 武汉大学, 1999. 299 ~ 302.
- [23] Hejazi R, Amiji M. Int J Pharm, 2002, 235: 87 ~ 94.
- [24] Hejazi R, Amiji M. Pharm develop Tech, 2003, 8(3): 253 ~ 262.
- [25] Hejazi R, Amiji M. Int J Pharm, 2004, 272: 99 ~ 108.
- [26] Torrado S, Prada P, de la Torre P M, et al. Biomaterials, 2004, 25: 917 ~ 923.
- [27] Patel V R, Amiji M. Pharm Res, 1996, 13(4): 588 ~ 593.
- [28] 李英霞, 诸世栋, 宋妮, 等. 中国海洋药物, 2000, 6: 16 ~ 17.
- [29] 桑青, 韩宝琴, 刘万顺, 等. 高技术通讯, 2004, 7: 93 ~ 96.

Applications of Chitosan in Gastric Ulcer Treatment

WANG Lin-ling¹, XIA Wei, ZHANG Wen-qing, QIAN Jun-wei

(School of chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai, 200237, China)

Abstract: Chitosan can be used for Gastric Ulcer treatment due to its non-toxic, biocompatible, and biodegradable properties. The objective of this review is to summarize the recent applications of chitosan in gastric ulcer treatment, utilizing the properties of chitosan such as antacid, anti-Helicobacter pylori, protecting gastric mucosa and using chitosan as a candidate for the development of novel drug delivery system.

Key words: Chitosan; Gastric ulcer; Antacid; Anti-Helicobacter pylori; Protect gastric ulcer; Sustained release