



壳聚糖及其衍生物在医药领域的应用

李卫红,朱 炯,雷 文,包玉衡

(南京林业大学,南京 210037)

摘要:壳聚糖具有广谱抗菌性、生物相容性、生物可降解性、无毒性、无免疫原性等性能,在医用材料、口腔医学及中药制剂领域均具有良好的应用前景,且随着对壳聚糖及其衍生物研究的不断深入,改性后的衍生物不断开发,将有更多符合医药用标准的新材料得到广泛应用,进一步推动医药学的发展。本文对壳聚糖的制备方法、特点及其在医用材料、口腔医学和中药制剂等领域的应用进行综述,为扩大壳聚糖在医药领域的应用范围提供依据。

关键词:壳聚糖;衍生物;医药;应用

壳聚糖(chitosan),又称甲壳胺,化学名称为聚 2-氨基-2-脱氧- β -葡萄糖,是甲壳素脱乙酰化的产物,是地球上仅次于纤维素的第二大可再生资源,也是迄今所发现的唯一的天然碱性多糖^[1,2]。由于其分子中含有羟基—OH 和氨基—NH₂,所以在特定的条件下,壳聚糖能发生水解、烷基化、酰基化、缩合和络合等化学反应,可生成各种具有不同性能的壳聚糖衍生物^[3]。又因其具有广谱抗菌性能、增强免疫活性细胞的质量和数量、强化肝功能、改善消化机能、降血脂、降血糖、抑制肿瘤转移,并能吸附和络合重金属并排出体外、良好的生物相容性、生物可降解性、无毒性、无免疫原性、成膜性、稳定性、载药能力强等性能,从而拓宽了壳聚糖在医药领域的应用^[4]。

1 壳聚糖的制备

传统的制备方法实际上是甲壳素与蛋白质、碳酸钙的分离过程。一般用酸浸泡除去碳酸钙,用碱浸泡除去蛋白质即可得到壳聚糖,但这种方法获得的产品杂质多,质量一般不好控制,如要制得符合一定要求的壳聚糖,就需对制备过程中的酸碱浓度、温度及加温时间等进行细致的研究。由于化学方法脱乙酰基消耗试剂量大,耗能多,设备复杂,污染环境,因此人们开始寻找新的方法——生物方法脱乙酰基。李敬龙等^[5]采用电解法从培养的黑湿霉菌体制甲壳素,采用碱提取法从培养的黑湿霉菌体制壳聚糖。王敦等研究了从金龟子^[6]、臭蛱螂^[7]中提取壳聚糖,得到了壳聚糖的提取工艺。陈勉等^[8]研究了从菌丝体中提取壳聚糖的工艺,通过酸、碱预处理不同原料得甲壳素,碱法脱乙酰基制壳聚糖,稀酸溶出和碱沉淀纯化可制得白色略透明薄片状产品。

2 壳聚糖的理化性质及生物活性

纯品的壳聚糖是白色或灰白色无定型、半透明、略有珍珠光泽的固体^[9],无味,无臭,无毒性,但壳聚糖作为一种碱性多糖,只能溶于酸溶液,而不能溶于水溶液或碱性溶液^[10]。

由于具有良好的生物相容性、生物可降解性、无毒性、成膜性、稳定性、载药能力强等性能,壳聚糖在生物医用材料中具有广泛的用途^[4]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.12.013

收稿:2015-01-22;修回:2015-05-04;

作者简介:雷文(1967—),男,教授,博士,主要从事药用高分子和复合材料的研究;E-mail:njfuleiwen@163.com, Tel:18951768168.

3 壳聚糖及其衍生物在医药领域的应用

3.1 医用材料

壳聚糖及其衍生物不仅具有广谱的抗菌活性,对革兰阳性菌、阴性菌及霉菌等都具有杀灭作用^[11],还具有促进伤口愈合、调节血脂、降低胆固醇、增加免疫和抗肿瘤等多种活性作用,在医用材料上得到广泛的应用^[12]。

3.1.1 外科手术缝合线 壳聚糖可吸收缝合线具有强度高、容易打结、韧性好、无毒、无刺激性、可在体内自行分解、无须拆线、促进伤口愈合等特点,是近年发展较快的一类天然可吸收性手术缝合线材料。王佃亮等^[13]研制一种新型缝合线,其最里层为壳聚糖纤维芯,中间为胶原层,最外层为羧甲基壳聚糖层,该缝合线植入体内后降解速度可控,伤口愈合快,不留明显疤痕。

此外,壳聚糖还可以同其它功能材料共混或交联,制作出性质更加优良的手术缝合线。比如,光交联的壳聚糖用于外科手术具有很强的黏结性能^[14]。

3.1.2 医用敷料 壳聚糖具有优异的生物相容性,是优良的生物医用材料,可制成多种膜状敷料。动物实验研究证明^[15],以壳聚糖衍生物——异丁基壳聚糖为基质材料的多功能生物敷料,对实验小鼠和家兔背部深Ⅱ度烧伤创面愈合有显著促进作用,对临床烫伤用药有一定指导意义。另外,以壳聚糖为主要原料配合活性成分为重组人表皮生长因子的壳聚糖生物流体敷料膜,治疗 30 例需皮片移植的患者,也证明能缩短创面愈合时间,明显减轻疼痛、无感染、无变态反应^[16]。

3.1.3 人造皮肤 随着皮肤组织工程的发展,现已研制出与自然皮肤更接近的壳聚糖双层人工皮肤。这种皮肤不致敏、无刺激、无吸收中毒及占位排斥现象,而且透气性好,还具有止血、抑痛和促进皮肤生长的作用。另外,它密着性好,便于表皮细胞长入,可促进伤口愈合,且愈合后不粘连。Mi 等^[17]研制出此种人造皮肤,并用于修复大鼠皮肤实验。手术 21 天后 70% 的伤面愈合,在新形成的皮肤上,表皮细胞呈规则排列,35 天后新合成的胶原组织沿皮肤表面轴向平行取向排列,说明皮肤已被很好修复。

3.2 壳聚糖在牙周病上的应用

牙周袋内和口腔黏膜表面的药物作用时间越长,作用效果越好,但是口腔里唾液对药物的冲刷作用,使得药物作用时间明显缩短,寻求一种延长药物作用时间的方法是牙周病治疗的焦点。壳聚糖作为牙周控释药物载体,除了具有其它药物载体的理化和生物性能外,更具有抗牙周病致病菌的作用。Needleman 等^[18]以壳聚糖为载体制成含有不同治疗药物的牙周袋内缓释剂,通过 γ -荧光图测定壳聚糖载药后在牙周袋内消除情况,发现壳聚糖凝胶膨胀后高分子链松弛,药物得以释放。牙周诱导再生术被认为是最有效的获得牙周组织再生的途径,其成功的关键主要取决于引导组织再生膜的性能。张毅等^[19]将壳聚糖制成牙周引导组织再生膜进行实验,结果显示,壳聚糖无毒性和刺激性,生物相容性良好,可作为牙周干细胞移植的生物支架,同时又是很好的缓释系统,再辅以最佳组合的生长因子、细胞因子以改善组织再生环境,为研制适合牙周手术的壳聚糖再生膜提供科学依据。孙佳丽等^[20]观察改善壳聚糖单甲氧基聚乙二醇水凝胶给药体系可较好地保护生物大分子的活性,适合生物大分子药物传送,同时对难溶的化学药物突释也有一定的抑制作用。

3.3 药用材料

3.3.1 药物缓释材料 壳聚糖能被生物体内的溶菌酶降解生成天然的代谢物,具有无毒、能被生物体完全吸收的特点,因此用它作药物缓释剂具有较大的优越性。近年来,人们对壳聚糖及其衍生物在药物缓释辅料研究上有很大的进展,利用壳聚糖及其衍生物制成颗粒剂^[21]、膜剂等形式的控制缓放药物得到了很好的效果。Duan 等^[22]发现改性壳聚糖有较好的生物黏附性和通透性,对药物在细胞表面传输起到很好的改善作用,可被用作药物缓释载体。孙伟等^[23]将奥沙普嗪用壳聚糖制备成缓释片,药物在胃内不易被破坏,延长了药物在消化道释放时间,减少用药次数及药物对胃黏膜刺激性,使血药浓度平稳,提高了

药物生物利用度。

3.3.2 作为药物载体 壳聚糖有类同葡萄糖胺的结构特征,因而有类同的作用,它作为药物载体有极大的优越性^[24]。壳聚糖膜无毒、可内服、无任何副作用,将壳聚糖制成凝胶,药物被包围其中,它们被植入人体后是蚀解性缓释,即表面高分子材料吸水膨胀和形成凝胶,使水分子不能很快进入内部溶解药物,只有当水分子能进入内部后,药物才能慢慢溶出,直至药物释放完全为止。

3.3.3 滴眼液辅料 壳聚糖及其衍生物分子中含有多种亲水性官能团,具有良好的亲水性和生物黏附性。其本身的抗菌消炎作用既促进创面修复,又可增强滴眼液的疗效^[25]。李平等^[26]制备琥珀酰壳聚糖人工泪液,通过性状、鉴别、检查、含量测定研究制定其质量控制方法,实验结果表明此制剂组成符合干眼症生理及治疗要求,制备工艺符合滴眼剂质量要求。

3.4 中药制剂

3.4.1 澄清剂 由于壳聚糖天然无毒,可以促进固液分离,以吸附架桥和电中和方式除去中药提取液中的较大颗粒提高制剂的稳定性,能从提取的浓缩溶液中除去固体悬浮微粒,增加液体的透明度,被广泛用于澄清中药溶液^[27]。黄秉南等^[28]用壳聚糖澄清剂对山楂等复方中药水提液研究发现,壳聚糖不仅能除去树脂、树胶、蛋白质等大分子,且对重金属离子有捕集作用,从而降低重金属含量提高药品质量,适应国际市场的要求。

3.4.2 用作复合药膜材料 韩刚等^[29]用匀浆制膜法制备姜壳膜剂(姜黄素、壳聚糖),动物实验结果表明该膜剂有良好促进伤口愈合作用,释放度实验表明有明显缓释作用。

3.4.3 其它 由于壳聚糖在人体内能逐渐降解,在中药制剂方面还可以得到其它诸多应用,比如可用作散剂、颗粒剂、凝胶材料、片剂的崩解剂等。

4 展望

壳聚糖具有资源丰富、价格便宜、安全无毒及生物相容性等特点,所以被认为是一类具有独特生物活性的高分子化合物,也是近些年国内外十分重视的新材料之一。壳聚糖化学结构上有氨基—NH₂、羟基—OH,易进行多种化学反应,因此可经化学修饰生成多种衍生物,引起物理、化学性质的巨大改观,应用前景更为广阔。随着对壳聚糖及其衍生物研究的不断深入,改性后的衍生物不断开发,将有更多符合医药用标准的新型材料得到广泛应用。壳聚糖及其衍生物必将显示出强大的生命力和市场潜力,进一步推动医药学的发展。

参考文献:

- [1] Smirnou D, Krcmar M, Prochazkova E. Pol. J. Microbiol, 2011, 60(3): 223~228.
- [2] 杨震,郭力. 西部医学, 2013, 25(2): 314~316.
- [3] 杨震. 西部医学, 2013, 25(2): 60.
- [4] 徐静,陈红,曾宪仕,等. 化学研究与应用, 2010, 22(9): 1097~1101.
- [5] 李敬龙,陆晓滨,李敬爱,等. 山东轻工业学院学报:自然科学版, 2003, 17(2): 27~31.
- [6] 王敦,胡景江,刘铭汤. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2003, 31(4): 127~130.
- [7] 王敦,胡景江,刘铭汤. 林业科学, 2004, 40(5): 180~185.
- [8] 陈勉,邓长江,朱希强,等. 食品与药品, 2007, 8(12A): 60~63.
- [9] 李东华,王鸿,颜剑波,等. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 143~147.
- [10] 赵盼,王丽,孟祥红. 食品科学, 2010(15): 299~303.
- [11] 倪天庆,胡思源. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 313~316.
- [12] 李德知,谭国强. 生物技术世界, 2014, 1: 99.
- [13] 王佃亮,王瑞玲. 生物技术通讯, 2013, 5: 702~704.
- [14] Ishihara M, Ono K, Saito Y, et al. Int Congr Series Elsevier, 2001, 1223: 251~257.
- [15] 赵燕燕,白洁,陈春生,等. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 919~921.

[16] 夏运松,吴振声,张艺. 中国实用医药, 2007,2(31): 80~81.

[17] Mi F L,Shyu S S,Wu Y B,et al. Biomat, 2001, 22(2): 165~173.

[18] NeedlemanI, Mather S J,Martin G P,et al. J Clin Periodontol, 2000,27(12):904~909.

[19] 张毅,庄昭霞. 山东大学学报:医学版,2002,40(2):115~117.

[20] 孙佳丽, 蒋国强, 丁富新. 清华大学学报: 自然科学版, 2010,(6): 909~912,931.

[21] Gupta K C,RaviKumar M N V. Biomat,2000,21(11):1115~1119.

[22] Duan W, Shen C, Fang H, et al. Carbohydr Res, 2009, 344(1): 9~13.

[23] 孙伟,吴兵兵. 医药导报,2002,21(9):582~583.

[24] 戚晓红,蒋莉. 中国生化药物杂志,2001,22(1):8~10.

[25] 高玉香,阎玉华. 国外建材科技,2005,26(5):20~23.

[26] 李平,刘铭佩,王爱勤等. 中国生化药物杂志,2006,27(1):41~42.

[27] 陈丽, 葛为公. 华夏医学, 2009, 21(6): 1256~1258.

[28] 黄秉南,杨义雄. 海峡药学, 2002, 14(4): 11~12.

[29] 韩刚,刘延敏,夏宗玲,等. 中药材,2005,28(12):1121.

Application of Chitosan and its Derivatives in Medical and Pharmaceutical Areas

LI Wei-hong, ZHU Xian, LEI Wen, BAO Yu-heng
(*Nanjing Forestry University,Nanjing 210037, China*)

Abstract: Having the advantages of broad-spectrum antibacterial property, biocompatibility, biodegradability, non-toxicity and no immunogenicity, chitosan has good application prospects in medical materials,oral medicine and traditional Chinese medicine. It aims at promoting the application of chitosan in medical and pharmaceutical areas by reviewing the researches of chitosan in these areas;and more derivatives are being developed with the intensive study,more new materials will be developed,which will promote the development of medical and pharmaceutical industries. The emphasis of this paper was put on the introduction to the preparation,properties and application situations of chitosan in these areas such as medical materials,oral medicine and traditional Chinese medicine,an empirical basis for the expansion of the scope of application of chitosan in medical field is created.

Key words:Chitosan; Derivative; Pharmaceutical and medical area; Application