

# 壳聚糖生物活性的研究进展

孙海舒<sup>1</sup>, 田伟<sup>2\*</sup>

(1. 沈阳医学院基础医学院临床医学2010级临床1班, 辽宁 沈阳 110034; 2. 解剖教研室)

【关键词】壳聚糖; 生物活性; 临床应用

【中图分类号】R318

【文献标识码】A

【文章编号】1008-2344(2013)03-0186-03

doi: 10.3969/j.issn.1008-2344.2013.03.021

壳聚糖(chitosan)是一种高分子量的多聚糖,是由几丁质(chitin)脱乙酰化而得来的衍生物,它具有较好的组织相容性,广泛的生物活性,良好的生物降解性。而且无毒,无抗原性,机械强度高。因此壳聚糖被广泛应用于医药、生物工程、食品、化工、环保等领域。现就壳聚糖的几点生物活性做一综述。

## 1 抗癌特性

壳聚糖的抗癌作用被研究人员反复证实。吴季霖<sup>[1]</sup>将壳聚糖应用于黑色素瘤小鼠模型,结果显示壳聚糖并不直接杀伤肿瘤细胞,而是明显地抑制朝向肿瘤生长的血管的生成。淋巴细胞杀死癌细胞的作用在pH7.4左右最为活跃,而癌细胞周围一般是倾向酸性,使淋巴细胞不容易活跃。壳聚糖利用其分子的胺基可以使体内pH值倾向于碱性,因此创造了一个适合淋巴细胞杀死癌细胞的环境。壳聚糖使自然杀伤细胞活性约提高4~5倍,也使淋巴因子激活的杀伤细胞十分活跃。其在肿瘤细胞外的作用机理大致总结为:抑制肿瘤血管内皮细胞的生成,使肿瘤毛细血管不能加长,使肿瘤不能向周围组织浸润转移;活性能杀死癌细胞的淋巴细胞(巨噬细胞、自然杀伤细胞、攻击肿瘤细胞、B细胞、T细胞),增强机体免疫调控,消除体内有毒有害因子,缓解因放化疗产生的毒副作用;对于肿瘤细胞来说壳聚糖表面的正电荷与肿瘤表面负电荷中和,直接抑制癌细胞的活性。它还能改变肿瘤细胞膜的生长特性、细胞膜流动性及细胞膜泵的活性,从而影响肿瘤细胞的信号转导途径;而且还可以通过抑制丙酮酸激酶进而抑制糖酵解途径,减少细胞对葡萄糖的摄

取和ATP水平,从而发挥抑制肿瘤作用。

## 2 对胆固醇代谢的作用

壳聚糖可明显降低血脂、血胆固醇水平,这可能与提高载脂蛋白AI(apolipoprotein AI, ApoAI)作用密切相关<sup>[2-3]</sup>。其机理主要在于壳聚糖与胆酸结合并使其排出体外,阻断了胆酸的肠肝循环,从而减少了脂质的吸收。另一方面降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量,降低肝脏系数及肝组织TC含量,提高肝抗氧化能力,增强脂肪代谢能力,保护肝功能<sup>[4]</sup>。同时降低与动脉粥样硬化发病有正相关的血脂成分,抗脂质过氧化作用显著,减少平滑肌细胞增生,从而阻止或延缓了动脉粥样硬化的进程<sup>[5-6]</sup>。临床上将肝素固定于壳聚糖载体上作为低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的选择性吸附剂,可高效地去除LDL及纤维蛋白原,从而降低治疗过程中出血情况的发生率。

## 3 对血糖的调节作用

糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者由于长期的碳水化合物、脂肪以及蛋白质代谢紊乱,使得血中酸性代谢物生成过多,导致体液呈酸性甚至发生酸中毒,最终可导致多组织慢性进行性病变、功能减退甚至器官衰竭。壳聚糖与酸反应生成盐类,在人体内可中和多余的酸而改善酸性体质,进而创造一个不易生病的内环境<sup>[7]</sup>。机制可能有以下三点:(1)壳聚糖分子中含有碱性基团,进入人体后能使体液酸碱度向碱性方向移动,提高了胰岛素的利用率,缓解了DM患者的症状。(2)壳聚糖的分解产物可直接活化细胞,诱导细胞,修复水肿、变性、纤维化的受伤细胞,使胰岛组织得到修复,提高胰岛B细胞的数量和功能,

【基金项目】沈阳医学院大学生科研立项基金项目(No.20125009)

【通讯作者】田伟(1972—),男(汉),副教授,研究方向:组织工程学。E-mail: tianjiakang1999@yahoo.com.cn

提高机体对胰岛素的敏感性,改善肝脏糖原合成酶活性,使糖原合成和储备增加<sup>[8]</sup>。(3)壳聚糖的分解产物可刺激肝脏的迷走神经,通过一系列复杂的反应,最终引起全身副交感神经兴奋,微细动脉扩张,血流加快,使细胞的氧气和营养物质供应增加,减少了无氧分解,进一步改善了体液的酸碱平衡。由于壳聚糖在降血糖的同时不产生毒副作用,可起到保肝、肾的功效,为治疗DM开辟了途径。另外,壳聚糖-EDTA接合物包覆胰岛素亦具有生物黏附性,在水及碱性水溶液中更易水合,具有较强的酶抑制作用,有助于胰岛素的吸收。

#### 4 抑菌作用

壳聚糖对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、枯草杆菌芽胞、白假丝酵母菌、白色念珠菌均有明显的抑制作用。对革兰阳性菌的抑制作用强于革兰阴性菌及酵母菌<sup>[9]</sup>。同时其抗菌机理也因菌种的差异而大不相同。对于革兰阳性菌的作用主要是在菌体表面形成膜状物,阻止营养物质向细胞内运输,或吸附在细胞膜表面,改变膜的选择透过性,使细胞中的物质流失,细胞质壁分离,而达到抑菌作用。而对革兰阴性菌主要通过渗透到细菌体内,吸附细胞内带负电荷的物质,发生絮凝作用,扰乱细胞正常的生理活动,或阻断细菌体内DNA的转录,抑制细菌的繁殖。影响壳聚糖抑菌活性的因素大致可概括为以下五点:(1)壳聚糖其抑菌活性与其分子量和浓度有关,总体趋势表现为低分子量壳聚糖的抑菌活性强于高分子量壳聚糖。无论是低分子量壳聚糖还是高分子量壳聚糖,随着浓度的不断增加,其抑菌活性逐渐增大。原因归结为其分子中-NH<sub>2</sub>的存在,随着壳聚糖浓度的不断增加,溶液中-NH<sub>2</sub>的浓度也将增加,从而抑菌效果也增强。(2)有研究者发现壳聚糖的抑菌活性会随脱乙酰度的提高而增强。原因是亲脂性基团-NHCOCH<sub>3</sub>,逐渐被亲水基团-NH<sub>2</sub>取代<sup>[10]</sup>。(3)壳聚糖的抑菌活性与其所处环境的pH值的高低也息息相关,它在酸性条件下能更好地发挥抗菌作用。特别要提出的是由于壳聚糖分子中大量的-NH<sub>2</sub>为碱性功能基,可中和胃酸,起抗酸作用,在此基础上对于胃内幽门螺杆菌抑制作用较为显著<sup>[18]</sup>。(4)壳聚糖的抑菌活性还与其种类有关,未被修饰的壳聚糖的抑菌活性优于羧甲基壳聚糖<sup>[11]</sup>,差异有显著性。这可能与不同壳聚

糖含有官能团的种类和数目不同有关。(5)环境中的金属离子对壳聚糖抑菌作用的影响也不可忽视。加入钠、镁离子后,随着其浓度的增大,壳聚糖的抗菌活性有下降趋势,这与壳聚糖和金属离子形成螯合物有关。

#### 5 对凝血功能的调节作用

现场急救、医院的手术治疗过程中,通过快速有效地控制出血可以显著降低患者死亡率。外科包扎、手术是快速、有效控制出血的方法之一,但单纯的外科包扎、手术止血不能完全控制出血,常常存在未察觉或被遗漏的不彻底止血,从而导致患者再次手术甚至死亡。壳聚糖止血材料的使用可以明显降低出血量,为患者的抢救、治疗赢得时间。壳聚糖具有良好的生物相容性易于形成凝胶并可自然降解。其抗菌、消炎、止血、减少创面渗出和促进创伤组织再生、修复、愈合的作用效果非常明显。作用机制可能为:(1)壳聚糖对红细胞有聚集作用。(2)壳聚糖对血小板具有黏附和聚集作用。(3)壳聚糖通过其分子链上的大量的氨基和羟基基团的亲水性,能够促进纤维蛋白原的吸附,从而激活补体系统促进血小板黏附和血栓形成。(4)壳聚糖与血液接触后能快速形成凝胶状,起物理屏障作用,阻止切口血液渗出。(5)壳聚糖还可能产生或诱导机体产生内皮素,引起血管收缩。特别要提出的是,壳聚糖是通过激活外源性凝血途径和补体系统旁途径来实现止血作用的,而对内源性凝血途径无激活作用<sup>[12]</sup>。

#### 6 促进创面愈合的作用

以壳聚糖为主要原料而制成的生物流体敷料膜具有透明、成膜性和稳定性高等特点。该敷料剂型独特,涂敷后能形成柔韧、透明的薄膜。该膜氧通透性好,能控制和吸收渗出物,使用后创面收敛,渗出物显著减少,创面干燥、光整,高质量愈合。由壳聚糖制成的人工皮对于组织修复安全有效弥补了以往临床常用的天然真皮来源受限,冷冻、贮存费用高等缺点,亦避免艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)等感染的危险。作用机制有以下四点:(1)肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是炎症反应的主要炎症因子之一。壳聚糖能显著减少TNF的释放,表明壳聚

糖可有效抑制创面组织中 TNF 等炎症因子的过度合成和释放,降低炎症反应强度,减轻过度炎症反应对创面的损伤。(2)大量一氧化氮(nitric oxide, NO)可在组织损伤后产生,高浓度 NO 能引发体内自由基的链式反应,还能促进炎症局部多种细胞因子合成,从而引发瀑布式的炎性反应,直接和间接损伤组织细胞。壳聚糖能显著减少 NO 含量,从而从源头上减轻或抑制了炎性反应的发生。(3)胶原合成是创面愈合过程的重要环节,经实验表明壳聚糖有促进创面胶原合成的作用。(4)壳聚糖还能通过络合、离子交换等作用对蛋白质、氨基酸、核酸、多种酶类及离子进行吸附,提高了创面局部营养物质的浓度,为组织修复提供了必要的营养物质及合成酶类<sup>[13]</sup>。

## 7 促进骨缺损愈合作用

当骨组织因为创伤、感染、肿瘤及发育异常等原因被实施手术剔除病变骨组织后,会造成大块骨缺损,仅仅依靠骨自身的修复能力无法愈合,必须进行骨移植手术,将合适的骨材料填充到缺损部位,以便于新骨生长。否则纤维组织会填充缺损位置,阻碍缺损部位的新骨形成,造成骨不连<sup>[14-15]</sup>。壳聚糖是弱碱性多糖,其降解产物是氨基葡萄糖,可被人体完全吸收,可促进骨细胞和成纤维细胞黏附分化和增殖。壳聚糖支架有利于成骨前体细胞的生长和繁殖。可促进成骨细胞增生和表型表达。作为理想骨修复材料的优点在于它具有较好的生物相容性和生物安全性,可被塑造成各种不同的形状,而且具备骨修复材料需要的多孔结构,并可通过改变溶液浓度、冷冻速率等条件来控制结构的孔隙率及孔径大小,选择最适合细胞生长的多孔结构<sup>[16]</sup>,从而制备出理想的骨修复材料。

## 8 展望

对于壳聚糖仍有很多问题需要探索。例如不同结构不同浓度不同脱乙酰度的壳聚糖的活性大不相同,这点在临床上的应用中已得到证实。而且采集丰富安全的壳聚糖原料并进行高效的脱钙、脱脂、漂白、脱乙酰基等步骤的处理,从而进行大量工厂化生产,将是我们之后应该大力研究的方向。在组织修复方面,运用交联剂使得壳聚糖获得更好的力学强度,及使其在促凝血作用的前提下,保证较高的血液相容性,从而更加安全有

效地应用于人体心血管系统也有待进一步研究。需要肯定的是壳聚糖在临床上的应用如人造皮肤、止血海绵、骨修复材料、降血糖、降血脂药物等均取得良好效果。随着研究的进一步深入,随着科学技术的不断提高,壳聚糖的诸多生物活性及其机制将被人们逐渐的发现,壳聚糖在医疗方面的应用也会越来越广泛。

## 参考文献:

- [1] 吴季霖. pcDNA3.1 (-) /MAGE-3-HSP70 壳聚糖纳米粒的制备及抗肿瘤免疫效应研究 [D]. 中南大学博士学位论文, 2009.
- [2] 覃容贵, 吴建伟, 张国果, 等. 蝇蛆壳聚糖降血脂作用机制探讨 [J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32 (4): 294-295.
- [3] 覃容贵, 吴建伟, 张国果, 等. 蝇蛆壳聚糖对高脂血症大鼠的降脂保肝作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30 (7): 915-917.
- [4] 张蕾. 蝇蛆壳聚糖对实验性高脂血症大鼠降血脂作用的研究与机制初探 [D]. 第二军医大学硕士学位论文, 2010.
- [5] 褚夫江. 家蝇蛆粉抗高血脂与动脉粥样硬化的研究 [D]. 广东药学院硕士学位论文, 2009.
- [6] Li JX, ZHANG BH, Huang ZY, Tang, et al. Taurine prevents B-glycerophosphate-induced calcification in cultured rat vascular smooth muscle cells [J]. Heart and Vessels, 2004, (3): 125-131.
- [7] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 770-771.
- [8] 韩宝芹, 王剑, 蔡文娣, 等. 水溶性低分子量壳聚糖对糖尿病大鼠血糖的影响 [J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2011, 41 (1): 87-92.
- [9] 崔惠素, 石巍. 壳聚糖生物性能及用于细菌性阴道病的探索与研究 [J]. 中国医疗器械杂志, 2012, 36 (2): 96-98.
- [10] 盛贻林, 叶舟, 陈奇, 等. 壳聚糖及其衍生物的抑菌试验研究 [J]. 中国医药生物技术, 2011, 6 (1): 56-58.
- [11] 何丽, 杨文静, 邓婧, 等. 壳聚糖和羧甲基壳聚糖对口腔五种常见致病菌的抑菌活性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2008, 37 (7): 809-811.
- [12] 高文彪, 张岩睿, 张军. 胶原/壳聚糖止血敷料在外科伤口中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16 (29): 5477-5480.
- [13] 邓守恒, 柯贤柱, 杨敬宁, 等. 硒化壳聚糖促创面愈合作用的体内研究 [J]. 中国美容医学, 2012, 21 (1): 55-58.
- [14] 王敏. 壳聚糖仿生复合材料的制备及其初步生物学评价 [D]. 第三军医大学硕士学位论文, 2006.
- [15] Kesencik, Fambriil, Migliaresic, et al. Preparation and properties of poly (L-lactide) /hydroxyapatite composites [J]. Biomater Sci Polym Ed, 2000, 111 (6): 617-632.
- [16] 周剑. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖-磷酸化壳聚糖复合体/明胶/rhBMP-2 仿生复合材料修复兔桡骨缺损的实验研究 [D]. 安徽医科大学硕士学位论文, 2010.

[收稿日期] 2012-11-28

## 壳聚糖生物活性的研究进展

作者: 孙海舒, 田伟

作者单位: 孙海舒(沈阳医学院基础医学院临床医学2010级临床1班, 辽宁沈阳, 110034), 田伟(沈阳医学院基础医学院解剖教研室, 辽宁沈阳, 110034)

刊名: 沈阳医学院学报

英文刊名: Journal of Shenyang Medical College

年, 卷(期): 2013, 15(3)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_syyxyb201303021.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_syyxyb201303021.aspx)