

· 海洋功能食品 ·

8109

壳聚糖在医药保健中的应用

吕朋, 李八方, 夏兰

(青岛海洋大学 药物所, 青岛 266003)

摘 要: 本文总结了壳聚糖的结构特性和生理活性, 以及壳聚糖在医药保健品的广泛应用。**关键词:** 壳聚糖; 生理活性; 应用**中图分类号:** R931.77 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-3461-(2001)02-0030-05

The applications of chitosan in medical and healthcare field

Lü Peng, Li Ba-fang, Xia Lan

(Marine Drug and Food Institute, Ocean University of Qingdao, Qingdao 266003)

Abstract: The structural characteristics and the physiological activities of the chitosan were introduced in this paper. The extensive applications of chitosan in the medical and health care field were discussed.**Key words:** Chitosan; Physiological activity; Application

壳聚糖是由甲壳质[(1,4)-2-乙酰基-2-脱氧- β -D-葡聚糖]经不同程度的脱乙酰基反应得来。自然界中甲壳质资源极为丰富,天然产量仅次于纤维素而远远超过其它多糖。壳聚糖是自然界中迄今发现的膳食纤维中唯一的阳离子高分子集团。被欧美科学家誉为人体第六生命要素。

壳聚糖有其独特的性质。首先,具有长链糖分子特性,它与纤维素形成的多种膳食纤维有相似特性^[1],如保水、膨润、吸附、扩散、难于被人体消化吸收等。其次,壳聚糖溶于酸后,糖链上的胺基与 H^+ 结合,可开成强大的正电荷阳离子集团,这有利于改善酸性体质、维持机体正常 pH 值。而且,作为与植物纤维不同的动物性食物纤维,壳聚糖被摄入后,在胃酸作用下溶解为凝胶状,胺基邻近的羟基及其它极性基团赋予壳聚糖很强的膨润、吸附和螯合特性^[2]。另外,壳聚糖对人体细胞有良好的生物相容性与亲和性,与人体细胞不会产生排斥反应无抗原性。

壳聚糖以其独有的特性日益成为全世界研究的热点,在医学、生物工程、化工、食品、化妆品、农业、环保等领域得到广泛深入的研究。特别是近年来随着高分子科学和生物医学的迅猛发展,壳聚糖在医药保健中的应用显得尤为突出。

1 壳聚糖在治疗癌症中的作用

壳聚糖的抗肿瘤活性被认为主要是它可活化巨噬细胞、细胞毒 T 淋巴细胞、NK 细胞和 LAK 细胞^[3]。试验证明,壳聚糖在浓度为 $64mg \cdot L^{-1}$ 时可增强 NK 细胞的杀伤作用, $96mg \cdot L^{-1}$ 时可增强 LAK 细胞杀伤作用。另外,在 $pH=7.4$ 的体液中,淋巴细胞最活跃,能直接杀死癌细胞。但在癌细胞内及周围,由于癌细胞中糖酵解 3 个关键性酶——二糖激酶、磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶活性很高,产生的酸使得 pH 值倾向酸性,淋巴细胞功能迟钝,免疫功能下降。壳聚糖与胆汁酸结合使人体内 pH 值偏于碱性,为淋巴细胞攻击癌

细胞创造适宜环境,从而增强人体免疫功能。

壳聚糖还能够抑制癌细胞转移。由于癌细胞表面比正常细胞具有更多的阴性电荷,造成细胞表面电荷不平衡,使癌细胞的表面粘附力降低,易通过血管发生转移^[4]。癌细胞表面上的特异体与血管内壁细胞表面的接触分子结合才能进入血管,再与血液接触分子结合面移动,然后与其它部位接触分子结合,粘附形成癌栓成为转移灶。壳聚糖衍生物与细胞接触分子结合,封闭毛细血管内壁,使癌细胞不能结合受体,从而无法粘附、转移,达到治疗和预防癌症的目的。

癌症病人化疗时,烷化剂是很强的细胞毒素物质,壳聚糖能吸附这些物质形成复合物而排出体外。放疗时,放射线对癌细胞、正常细胞均有杀伤作用,壳聚糖能保护正常细胞恢复。所以壳聚糖能大大减轻放、化疗的毒副作用。

壳聚糖在癌症的治疗中还可用于增强抗肿瘤药物作用。将小分子抗肿瘤药载接到高分子载体壳聚糖上,通过水解或酶解药物与载体骨架间的化学键,使之断裂,释放出药物,具有缓释、长效、低毒等优良特性^[5]。

2 壳聚糖在防治心脑血管疾病中的作用

体内胆固醇贮积太多是大多数心脑血管疾病发病的一个重要原因,它容易导致 LDL 在血管内沉积,引起动脉粥样硬化,血管变窄,血流不畅或毛细血管变脆,易破裂出血。研究表明,壳聚糖具有降血脂、降胆固醇的作用,能够减轻心脑血管疾病的发病率及危害。

壳聚糖能够阻碍胆固醇在体内的吸收。胆固醇在肠中被胆固醇酶催化变为胆固醇酯后被肠道吸收,胆汁酸是胆固醇酶催化功能所必需的物质。壳聚糖很容易与胆汁酸结合,并将其排出体外^[6]。壳聚糖亦能够阻碍脂类物质的吸收。食物中脂肪消化需要胰脂酶以胆汁酸盐做乳化剂。胆汁酸盐将脂肪中大油滴变为小的乳糜微粒,增大了脂肪酶与

脂肪的接触面积,促进脂肪被消化成为甘油一酯、脂肪酸、甘油等。壳聚糖极易与带负电的胆汁酸结合,将其排出体外。由于胆汁酸盐的缺乏,脂肪也就不能被消化,从而减少对脂肪、胆固醇的吸收,有利于降低血脂。

壳聚糖还能够促进胆固醇在肝脏内转化。胆固醇在被运至肝脏后,转化成为胆汁酸贮存在胆囊中。胆囊里需有一定的胆汁酸贮量。在体内,约有 95% 的胆汁酸在完成协助消化、吸收脂肪功能后,运回胆囊中。但壳聚糖结合胆汁酸使胆囊中胆汁酸贮量减小,促使肝脏将胆固醇转化为胆汁酸,从而使血液中胆固醇含量降低。同时,壳聚糖能够升高 HDL,降低 LDL^[7],有利于降低胆固醇,防止心脑血管疾病的发生。壳聚糖降低 LDL 的程度由其脱乙酰度和相对分子质量决定,脱乙酰化越高,效果越好。相对分子质量在 8000~20000 的降血脂能力强于低聚糖。

高血压也是心脑血管疾病中常见易发的病症。过去人们以为 NaCl 引起原发性高血压是与 Na⁺ 有关,现在医学界确认 Cl⁻ 才是真正导致高血压的原因^[8]。影响人体血压因素主要有两个,即心脏对血液的搏出和末梢血管对血液的阻力。摄入 NaCl 后,食盐解离,Cl⁻ 作为激活剂活化了血管收缩肽转换酶,促进血管收缩素原 ACE 转化为活化的 ACEII,ACEII 促进醛酮的分泌,使体内保留 Na⁺、H₂O,血容量增加,血压升高,另外 ACEII 还增加末梢血管的收缩力,致使血压升高。带正电荷的壳聚糖能够螯合 Cl⁻,从而阻止了上述过程的发生,有效防止高血压。

3 壳聚糖在防治糖尿病中的作用

糖尿病是一种遗传倾向的常见的内分泌代谢疾病,现在还没有能完全治愈的药物,壳聚糖具有降血糖作用,且安全性高,不产生毒副作用,为治疗糖尿病开辟了背后途径^[9]。本文作者正在进一步分析研究壳聚糖的降血糖活性的作用机理。初步的实验结果充分显示

出壳聚糖能够通过多种途径抑制血糖的升高,具有明显的降血糖效果。其作用机理与其结构特性有密切关系。

壳聚糖具有膳食纤维的特性。实验证实,水溶性纤维较不溶性纤维降血糖效果更好,而壳聚糖又比水溶性纤维好^[10]。壳聚糖在肠内为凝胶状,有极大的膨胀率,增加胃腹饱胀感,减少摄入食物量;增大肠液粘稠度,降低葡萄糖向肠壁的扩散速度^[11];具有吸附性能,能在较高的葡萄糖浓度下吸附葡萄糖,降低其有效浓度;抑制 α -淀粉酶的催化活力,延长酶作用于淀粉的时间,减缓了葡萄糖的释放。

壳聚糖能够增强胰岛素活性。胰岛素的绝对不足或相对不足导致糖尿病患者非正常代谢产生多余的酮体,会使病人体液呈酸性。已知 pH 每下降 0.1 个单位,对胰岛素的敏感度就降低 30%。壳聚糖在胃中形成的正电荷阳离子集团,可使胃肠 pH 值稍向碱性侧移动 0.5 个单位,从而提高对胰岛素的敏感性和利用率。壳聚糖还具有调节内分泌系统的作用,能够促进胰岛 β -细胞恢复功能,通过双向调节,使胰岛素分泌量趋向正常,维持血糖正常代谢。

糖尿病患者的基础血糖较易控制,但餐后血糖控制较难。餐后持续高血糖,加重了胰岛 β -细胞负担,久之会损害其正常功能。服用壳聚糖后,会在胃肠道内形成胶体,作用于胰岛素受体,使其增强敏感性,抑制血糖升高,改善尿糖,也可以减轻对胰岛素分泌的刺激和 β -细胞的负担^[12]。

壳聚糖能够强化肝脏功能,调节血糖平衡。肝脏是人体最大的腺体,对维持正常代谢十分重要。从肠道吸收的糖分,首先输入到肝脏,67%~70%的葡萄糖在肝中转化为糖原贮存起来,在生理需要时糖原再分解为葡萄糖进入血液,或通过糖异生途径补充血糖不足。壳聚糖能降低胆固醇和脂肪,防止形成脂肪肝和肝炎,能够修复肝细胞,强化肝机能,增

强糖元的贮存能力,达到调节血液葡萄糖浓度的目的。

另外,壳聚糖对糖尿病并发症也有一定的治疗和预防作用。糖尿病导致血糖等物质代谢障碍,导致微血管及大血管病变,表现出肾病、眼病、神经病变、性功能减退、皮肤病变等并发症。而壳聚糖对人体细胞极具亲和力,无排斥反应,能帮助修复操作的细胞膜,还能改善微循环及组织细胞供氧,清除体内有害物质,净化血液,能够预防并发症和促进糖尿病并发症的恢复。

4 壳聚糖对消化道疾病的预防与治疗作用

消化性胃及十二指肠溃疡是一种常见的多发病,发病机制较复杂,但主要是人体胃酸分泌过高,以及胃酸、胃蛋白酶对胃粘膜破坏所致。壳聚糖分子中胺基可大量结合酸性物质,中和胃中过多的胃酸。体外实验表明,1g 精制壳聚糖可结合 6mg 当量 HCl^[13]。另有学者研究表明,壳聚糖还能轻度抑制胃蛋白酶分泌,保护胃粘膜细胞和增加胃粘膜血流量,将是一种理想的抗酸剂。

壳聚糖能维护人体“微环境”的平衡。对于有害菌群,壳聚糖分子能在细胞壁堆积使细菌代谢减弱,其作用效果与壳聚糖衍生物的疏水性呈正相关。有研究表明当壳聚糖的浓度为 $6\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,约有 50%~70% 的 G⁻ 菌被抑制,当浓度为 $10\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑菌率达 60%~100%。而对于 G⁺ 菌如白色念珠菌敏感性较 G⁻ 高,当浓度为 $5\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时抑菌率即达 75%~100%,而 $6\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可达 100%。Teroda 研究发现,服用壳聚糖食品后,粪便中酚、p-甲酚、吲哚等含量减少,从而进一步证明了对霉菌细菌的抑制作用。因此而知,壳聚糖还具有广谱抗菌性。另一方面,服用壳聚糖也可使双歧杆菌和乳酸杆菌数目增加,增加乳酸酶活性。

壳聚糖中羟基、胺基有极性,可螯合吸附肠内有毒物质。肠内有害细胞会产生氨、胺、

硫化氢、吲哚、甲基吲哚等。这些有毒物质都要靠肝脏解毒。若毒物过多,超过肝脏的解毒能力,机体就会中毒。另外摄入体内的重金属离子,放射性元素等会引起重金属中毒或癌症,壳聚糖可螯合这些有毒物质排出体外,清洁了体内环境,同时达到了解毒和护肝的目的。有报道说俄国切尔诺贝利核事故后,有人用壳聚糖 $500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗病人,2 周后发现免疫功能增强,体内核素量减少。

5 壳聚糖良好的生物相容性在医药领域的应用

壳聚糖具有良好的生物相容性,其酸性水溶性衍生物还具有下列特性:(1)合适的气体、水蒸汽透过性;(2)能提供细菌阻挡层,创造适合组织生长的良好环境;(3)无毒、无害、无刺激;(4)良好的机械性能;(5)控制和吸收渗出物。已被用作创敷料。若与抗生素结合,靠材料缓慢释放抗生素,能够及时吸收和排出坏死组织渗出液^[13]。由壳聚糖制成的人工皮肤透气性好,渗出性好,可以止痛、止痒、消肿化瘀,并且能促进皮肤生长,加快创面愈合,还具有一定抗菌性,对创面无刺激,不致敏,不致癌,结痂后可自行脱落,不留疤痕^[14]。对于用壳聚糖做手术缝合线的研究从 70 年代起就有人开始了^[15]。这种缝合线单位抗拉强度已超过 $2.0\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,打结强度超过 $1.4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,缝合、打结性能好,强度能保持 30d,而且不需拆线,可被人体吸收,能够促进组织愈合。

在治疗关节炎中,壳聚糖硫酸盐和盐酸盐是有效的保健药物。在骨关节连接组织中,氨基葡萄糖成分含量相当高,具有促进胶原蛋白产生,增加水的结合,帮助修复损伤软骨的功能。有人用壳聚糖衍生物药物治疗膝关节炎患者,8 周后,药物治疗组情况持续好转而对照组无明显改变。壳聚糖及其衍生物对骨芽细胞也有直接作用^[16],可促进其分化诱导,体外用壳聚糖培养的纤维母细胞有增

主现象;能使碱性磷酸酶活性上升,促进矿物质合成;促进骨基质形成和骨骼的石灰化增强骨强度,并且有修复作用。因此它们可用于骨质疏松症、强直性脊椎关节病、风湿性关节炎、骨折、骨移植等治疗。

在治疗眼球晶体混浊、白内障时,一般采用人造晶体替换法。施行手术时,为了不引起炎症和排斥反应,试行注入粘度大的溶液,以防止术后组织损伤和不易愈合。日本的宫田辉夫发明了以 N-羟基酰基壳聚糖为有效成分的人造晶体补液,他将人造晶体补液注入兔眼睛前室,无发炎反应,效果良好。王爱勤等用改性的含 1% 羟甲基壳聚糖为增稠材料,提高了对盐酸环丙沙星眼药水的利用率。

6 壳聚糖的其他应用

壳聚糖衍生物与肝素化学结构很相似,可作为新的抗凝血活性物质。取代基、相对分子质量和脱乙酰化度是影响抗凝活性的 2 个重要参数,当 C_6 上发生 $-\text{SO}_3\text{H}$ 取代时具有抗凝活性,若为 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 时,也有一定的抗凝活性;当 C_6 上为较大酸性取代基时,其它位置上的取代可加强抗凝性。当产物的相对分子质量与肝素相近时,抗凝活性很强。另外,脱乙酰化度分别为 45%、70%、95% 的壳聚糖硫酸酯抗凝活性的顺序是:70% > 45% > 95%。

壳聚糖能够清除体内过多的自由基,起到延缓衰老中的作用。人体衰老的自由基理论指出,人体内产生过多的自由基,如 $\text{OH} \cdot$ 、 $\text{O}_2 \cdot$ 等未能及时消除是导致衰老的重要原因。自由基链式反应破坏能力巨大,以脂肪酸、蛋白质、DNA 为目标,导致细胞功能损伤。而壳聚糖上的 $-\text{HN}_2$ 可使自由基链式反应终止,并经 SOD 酶和 H_2O_2 酶作用最终形成 H_2O 、 O_2 ,消除自由基的危害,延缓衰老。近年来,已有多种包含壳聚糖的洗液,化妆品,皮肤护理品上市^[17]。

壳聚糖在药物缓释控制中的作用也很显

著。壳聚糖及其衍生物中含有一OH, —COOH, —SO₃H, —CONH 等亲水基团, 在体内生理条件下可吸水膨胀, 通过改变凝胶胶联度、膨胀率等参数, 可以控制药物的释放速率。改性的壳聚糖衍生物可与药物直接压片或制成膜剂、微球囊, 直接应用于药物缓释中。近来发现, 壳聚糖缓释作用在给药途径为口服、鼻腔的药物中的应用前景广泛^[18], 有研究指出, 用缓释壳聚糖微胶囊包裹胰岛素经鼻腔喷射, 无刺激性, 吸收性好^[19]; 将道诺红菌素和阿霉素、氨甲叶酸、5-氟尿嘧啶等抗生素与壳聚糖进行化学合成后, 用于药物的缓释, 可降低药物的剧烈毒性, 并可显著提高药物的作用时效。

壳聚糖还具有抗艾滋病 AIDS 活性。AIDS 是由于感染 HIV-1 病毒而引起的, Gama Sosa 等研究过壳聚糖对 HIV-1 复制的潜在的抑制作用^[20], N-羧甲基壳聚糖-N-O-硫酸盐(NCMCS)能通过结合 HIV-1 病毒的靶细胞 CD₄⁺, 从而 HIV-1 的吸收和反转录, 并观察到的药物具有剂量依赖性, 而且应用中未发现明显毒性。

壳聚糖及其衍生物, 作为地球上第二大有机资源, 是人类取之不穷、用之不竭的巨大再生资源宝库。自 1997 年至今已召开多次甲壳质、壳聚糖的国际会议, 壳聚糖在医学领域的研究正迅速地发展着。壳聚糖由于其本身独特的多糖分子结构, 阳离子食用纤维特性, 以及同生物体极好的兼容性等特点, 其巨大医学前景正越来越受世界瞩目。我们相信, 随着研究的深入, 广大的医学科学工作者一定能使这一宝库在医药保健领域得到充分开发与应用, 让壳聚糖资源为人类的健康发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Chobot VKJOL. Phytotherapeutic aspects of diseases of the circulatory system. 4. Chitin and chitosan[J]. *Ceska Slov Farm*, 1995, 44(4):190.
- [2] Ons E, Skaugrud O. Metal recovery using chitosan

- [J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 1990, 49(4):395.
- [3] 朱晓康. 可食性纤维素——人体第六生命要素[J]. *山东食品发酵*, 1997(3):46.
- [4] 李慧扬. 壳聚糖——一种极具保健作用的食物添加剂[J]. *中国食品工业*, 1999, (2):18.
- [5] Ouchi T, Inosaka K, Murata J, et al. *Polymer Preprints*, 1992, 33:537.
- [6] 徐健, 金鑫荣. 天然高分子甲壳素/壳聚糖在食品工业应用的新进展[J]. *食品工业科技*, 1993, (2):42.
- [7] Sugno MFTA novel use of chitosan as hypocholesterolemic agent in rats[J]. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33(4):787.
- [8] 加藤秀夫, 田中智子. 食盐による血圧上昇機構とキトサンの降圧作用[J]. *ペイロサイエンスブトリナリ*, 1993(12):51.
- [9] Miura T, Usami M. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of chitosan in normal and ST diabetic mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(11):1623.
- [10] 史奎雄. 糖尿病与膳食纤维[J]. *中国食物与营养*, 1998, (5):33.
- [11] Baghurst PA, Baghurst KI, Record SJ. Dietary fibre, non-starch polysaccharides and resistant starch[J]. *Food Austral*, 1996, 48(6):s1.
- [12] 李八方, 陈桂东, 毛文君. 几种膳食纤维对实验性糖尿病大鼠治疗效果的比较研究[J]. *营养学报*, 1998, 21(1):59.
- [13] Kim HJ. Polyelectrolyte complex composed of chitin and sodium alginate for wound dressing application[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1999, 10(5):543.
- [14] Cho YW, Cho YN. Water-Soluble Chitin as wound healing accelerator[J]. *Biomaterials*, 1999, 20(22):2139.
- [15] Atsumi KNM. Chitin is an effective mat. for sutures[J]. *Jpn J Surg*, 1986, 16(6):418.
- [16] Hidaka Y. Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetyl chitin derivatives implanted over rat calvaria[J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, 46(3):418.
- [17] Rocio F, Pliar C. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10):1576.
- [18] Aiedeh K. Chitosan microcapsules as controlled release systems for insulin[J]. *J Microencapsul*, 1997, 14(5):567.
- [19] Balassa LL, Prudden JF. Applications of chitin and chitosan in wound healing acceleration, in Chitin, Chitosan and Related Enzymes[J]. *Academic Press San Diego*, 1984, 296.
- [20] Gama MA, Sosa F, Fazely JA, et al. Vercellotti, Ruprecht RM[J]. *Biochem and Biophys Res Commun*, 1991, 174:489.

(收稿日期:2001-02-15)