

Modification of Chitosan and the Research Progress in Clinical Application

Li Dongdong¹, Liao Shiqi²

¹Lanzhou University Life Science Institute of Cell Biology, Lanzhou, China

²Gansu Province Medical Science Research Institute, Lanzhou, China

Email address:

ddli14@lzu.edu.cn (Li Dongdong)

To cite this article:

Li Dongdong, Liao Shiqi. Modification of Chitosan and the Research Progress in Clinical Application. *Science Discovery*.

Vol. 4, No. 6, 2016, pp. 410-415. doi: 10.11648/j.sd.20160406.21

Received: October 17, 2016; **Accepted:** November 22, 2016; **Published:** December 7, 2016

Abstract: Chitosan is the only natural basic polysaccharide detected so far, it is a natural polymer chitin to take off the acetylation. Chitin sources rich and content, production capacity of about $10^{13} \sim 10^{14}$ kg of the nature, it is the second largest polysaccharide next to cellulose material. Because not only chitin has three biological functions of decreasing hematic fat, blood pressure and blood sugar, but also has an effect of inhibiting of cancer and anticancer, tumor cells metastasis and improves human immunity and protect liver detoxification. Especially suitable for disease such as diabetes, kidney disease, high blood pressure, obesity etc. In favor of preventing cancer cell lesion and fractionation radiation treatment of tumor diseases. So this article from the characteristics of chitosan, application, preparation of modified and its in clinical application of these four aspects were summarized with a deeper understanding of the biological functions and the research progress of chitosan.

Keywords: Chitosan, Use, Modification and Clinical Application

壳聚糖的改性及临床应用研究进展

李东东¹, 廖世奇²

¹兰州大学, 生命科学学院, 兰州, 中国

²甘肃省医学科学研究院, 兰州, 中国

邮箱

ddli14@lzu.edu.cn (李东东)

摘要: 壳聚糖是迄今所发现的唯一的天然碱性多糖, 是甲壳素脱乙酰化的天然聚合物。甲壳素来源广泛, 含量丰富, 自然界的年产量约在 $10^{13} \sim 10^{14}$ kg, 是仅次于纤维素的第二大多糖类物质。因为它既具有降血脂、降血压、降血糖的3大生物功能, 又具有抗癌抑制癌、瘤细胞转移, 提高人体免疫力及护肝解毒作用。尤其适用于糖尿病、肝肾病、高血压、肥胖等症, 有利于预防癌细胞病变和辅助放疗治疗肿瘤疾病。所以, 本文从壳聚糖的特性, 用途, 它的改性制备以及在临床中的应用这四个方面进行综述, 以更深的了解壳聚糖的生物功能和研究进展。

关键词: 壳聚糖, 用途, 改性, 临床应用

1. 壳聚糖的特性

甲壳素是从蟹、虾壳中应用遗传基因工程提取的动物性高分子纤维素,被科学界誉之为继蛋白质、糖类、脂肪、维生素和矿物质之后的“第六生命要素”,来源广泛,含量丰富,自然界的年产量约在 10^{13} ~ 10^{14} kg,是仅次于纤维素的第二大多糖类物质。甲壳素的结构与纤维素相似,是由2-乙酰氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖单元通过 β -(1,4)糖苷键连接而成的高分子聚合物。壳聚糖是迄今所发现的唯一的天然碱性多糖,是甲壳素脱乙酰化的天然聚合物。首先由法国的Rouget在1859年得到,后来Hoppe-Scyler正式命名为壳聚糖,其衍生物和潜在的应用价值备受人们的青睐。壳聚糖具有抗菌性、无毒性生物相容性、可降解性、成膜性、吸附性、吸湿性等优良特性,被广泛应用于化工、生物、医药、食品、化妆品、水处理、农业、纺织等领域[1]。壳聚糖具有降血脂、降血压、降血糖的3大生物功能以外,它还具有抗癌抑制癌、瘤细胞转移,提高人体免疫力及护肝解毒作用。尤其适用于糖尿病、肝肾病、高血压、肥胖等症,有利于预防癌细胞病变和辅助放疗治疗肿瘤疾病。可见壳聚糖在临床中的应用的广泛性与研究的重要性,可待开发的特点众多。

壳聚糖是甲壳素经强碱脱乙酰化的产物,又可溶甲壳素、壳多糖、甲壳胺,是一种白色或灰白色半透明的片状或粉末状固态的天然生物高分子聚合物。相对分子质量较甲壳素的低,约 $2 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$,在制造过程中一般用粘度高低的数值来表示。壳聚糖同时含氨基葡萄糖和乙酰氨基葡萄糖单元,这种特殊结构使其不仅具有抗生物活性和成膜性,而且兼具生物相容性和生物降解性能[2,3]。壳聚糖的pKa值为6.2~7.0,可溶于硝酸、稀盐酸等无机酸和大多数有机酸,不溶于水和碱溶液,在酸性溶液中,壳聚糖分子上的氨基质子化后溶于水表面带正电荷。

2. 壳聚糖的用途

1) 黄贵东[4]研究表明壳聚糖及其相关产物可对HepG2细胞内的脂肪堆积有一定的抑制作用,显著降低细胞内的TG(甘油三酯)含量,并采用高脂饮食诱导高脂血症大鼠模型,研究壳聚糖及降解产物的降脂药效活性。结果表明,壳聚糖(CS)、寡聚糖(COSII)和氨基葡萄糖(GLC)可不同程度的减缓高脂血症大鼠的体重、脂体比、Lee's指数、脏器指数的增长,抑制脂肪细胞的生长,具有一定的减肥活性,呈剂量依赖性;可显著降低血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量;减少肝脏中TC和TG含量、增加总胆汁酸(TBA)含量,促进粪便中TC、TG和TBA的排泄,发挥降脂作用。COSII、GLC可不同程度的提高高脂血症大鼠SOD酶活性,具有抗氧化作用。CS、COSII和GLC可显著降低高脂血症大鼠血清和肝脏中谷丙转氨酶(AST)、谷草转氨酶(ALT)的含量,不同程度地缓解脂肪肝症状,具有保肝护肝作用。还指出壳聚糖(CS)是从虾蟹壳中提取出的带正电荷的碱性多糖,具有良好的生物相容性和生物可降解性,大量体内外实验证明壳聚糖具有良好的降脂和减肥活性。但其水溶性差需大剂量服用,易产生恶心、呕吐和便秘等副作用;它带有

阳离子,在肠道内与脂肪及胆汁酸结合,可阻断脂肪消化与吸收,清利胆道,降低中性脂肪及低密度脂蛋白,溶解血栓,防止动脉硬化及脑中风。这一重大发现对于高血脂、高血糖的治疗具有重要的临床意义。

2) 美容护肤靓丽容颜:壳聚糖具有很好的活化细胞作用和保湿功能,可以促进新陈代谢,修复衰老变异细胞。李珍珠[5]以明胶、羧甲基壳聚糖和丝胶制备出的医用组织胶具有良好的生物相容性,安全无毒、无刺激,对于解决缝合、瘢痕问题具有重大的意义。

3) 戎汭等[6],陈柔等[7],研究发现壳聚糖在医药上可作为免疫辅助剂,强化免疫系统抑制肿瘤壳聚糖升高血液PH值,增强免疫活性细胞质量和数量,抑制肿瘤血管内皮细胞的生长,抑制肿瘤转移,减轻放疗化疗的副作用,具有抗癌作用而不损伤正常细胞。

4) 刘亮亮等[8],通过小鼠模型的研究发现壳聚糖具有保肝护肝,防醉酒。壳聚糖可活化修复肝细胞,强化肝脏功能,防治脂肪肝和肝炎。促进肝脏氧化酶分泌,防止醉酒。

5) 方敏等[9]研究甲壳低聚糖的合成,并初步探讨其对实验性糖尿病鼠模型形成的干预作用及作用机制,为将其开发成糖尿病患者日常保健饮品提供理论依据。糖尿病患者的福音壳聚糖可提高体液的PH值,使体液呈弱碱性,并能活化修复胰岛细胞,促使胰岛素分泌。

6) 田青青等[10]用壳聚糖珠固定化血管紧张素转化酶,血管紧张素转化酶(Angiotensin-converting enzyme, ACE)在肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system)和激肽释放酶-激肽系统(Kallikrein-kinin system)中起着重要的作用其能催化水解血管紧张素I转化为具有强升压作用的血管紧张素II,同时也能使血管活性多肽缓激肽失活,从而导致血压升高。抑制ACE的活性对降低血压有着积极的作用。能防治高血压,壳聚糖带正电荷可与食盐中的氯离子结合并排出体外,还能减少血管紧张素II的生成,降低血压。

7) 肖定福等[11]在系统掌握日粮中添加壳聚糖对仔猪生长、腹泻、肠道屏障功能、免疫力及抗氧化性能的影响,揭示其对生长及肠道屏障功能的作用机理,探讨其作为抗生素替代品应用于饲料添加剂的可行性,并摸索合适的添加量,为开发绿色饲料添加剂提供理论基础,得出壳聚糖促进肠内有益细菌繁殖,抑制有害细菌生长,进而达到吸收营养之效果。

8) 周洁等[12]研究发现壳聚糖作为吸附剂,吸附排出体内重金属壳聚糖作为自然界中唯一存在的碱性多糖,具有无毒,容易降解,不会对环境造成二次污染的特点,是放射性去污的绿色环保材料。

9) 舒瑶等[13]进行心梗微环境适应性模拟实验发现壳聚糖基水凝胶具有治疗心肌梗死的应用潜能。具有促细胞生长、抗心律失常等生物活性

10) 刘松等[14]发现壳聚糖对金属离子如 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 等有配位作用,是制备微量元素补剂的理想配体。

11) 周加贝等[15]研究发现二羧甲基壳聚糖磷酸钙可用于促进损伤骨头的修复、再生。

12) 李南等[16]研究发现 羧甲基壳聚糖可以防止心脏手术后心包黏连, 对玉米氮代谢、蛋白质合成与积累具有明显的生理调节的作用。

13) 作为药物载体[17]

(1) 壳聚糖作为结肠靶向载体

曹丹[18]探讨壳聚糖(chitosan, CS)作为转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- β , TGF- $\beta 1$)的药物载体在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移中的作用及其机制的研究。结果表明通过对CS浓度的改变能配制出不同粒径和Zeta电位的纳米粒, 其中250nm的经过TPP修饰后的纳米粒具有更好的肝脏靶向性。(2) 在PH接近肿瘤微环境PH值的溶液中, 纳米粒的释放率显著增加, 说明了其潜在的肿瘤靶向性。(3) CRC肝转移模型的成瘤结果显示, CS/TPP/TGF- $\beta 1$ siRNA纳米粒系统能够抑制CT26细胞的体内成瘤能力。(4) miRNA芯片和qRT-PCR成功筛选出TGF- $\beta 1$ 相关的miR-493-5p作为抑癌基因进行后续研究。(5) 在体外, miR-493-5p的M显著增加miR-493-5p的表达, 抑制CT26细胞的细胞活性和迁移能力。(6) 在体内, CS/TPP/M纳米粒系统能抑制CT26细胞的致瘤性。由上可知壳聚糖纳米粒具有很好的肝脏靶向性, 能有效介导TGF- $\beta 1$ /miR-493靶向干预结直肠癌肝转移, 为直肠癌的临床治疗提供了有利的依据。

(2) 作为药物缓释载体

徐闯等[19]用硫辛酸修饰壳聚糖并制备纳米粒子, 用催化量的二硫苏糖醇(DTT)处理得到二硫键交联的壳聚糖纳米粒子, 二硫键结构的引入不仅使纳米粒子具有还原相应性, 而且还引入疏水基团, 疏水性的抗癌药阿霉素和荧光探针荧光素通过疏水作用负载于纳米粒子内, 由于在中性环境中纳米粒子表面是电中性和亲水性的, 而在酸性介质中, 氨基的质子化使纳米粒子表面带正电荷, zeta电位数据证实这种推断: 当介质的pH值由7.4(血液和正常组织pH值)降低到7.0、6.8和6.5(模拟肿瘤组织的微酸性环境)时, 交联纳米粒子进入细胞的倾向逐渐增加。用硫辛酸修饰壳聚糖并制备纳米粒子作为缓释载体对细胞毒性小, 为临床治疗提供了依据。

(3) 壳聚糖作为抗肿瘤药物载体

张雅娟等[20]通过分子改性向壳聚糖盐酸盐高分子链中引入苯硼酸基, 合成了双亲性化合物苯硼酸接枝壳聚糖盐酸盐。细胞毒性实验表明苯硼酸接枝壳聚糖盐酸盐具有良好的细胞相容性。由此证明它具有临床应用价值。

(4) 基因运载工具

李瑶[21]选择聚乙烯亚胺(PEI)磁性纳米颗粒、氨基硅烷磁性纳米颗粒和壳聚糖磁性纳米颗粒三种磁性纳米材料作为基因工程载体进行了动植物细胞转基因的研究, 壳聚糖磁性纳米颗粒在40-50nm具有良好的分散性, 对细胞毒性作用低, 转化效果相对较好是良好的基因载体。

3. 壳聚糖的改性

壳聚糖的pKa值为6.2~7.0, 可溶于硝酸、稀盐酸等无机酸和大多数有机酸, 在酸性溶液中, 壳聚糖分子上的氨基质子化后溶于水表面带正电荷。[22]

在低PH水溶液中膨胀并形成凝胶, 不溶于水和碱溶液。但是, 壳聚糖大分子中活泼的羟基和氨基具有较强的化学反应能力。对壳聚糖进行改性, 通过引入化学基团改变它的物理化学特性达到使用要求。

壳聚糖的改性有物理和化学的改性, 物理改性有小分子无机物和聚电解质复合物填充等, 物理共混是物理改性中使材料获得所需应用性质的一种最常见的新型材料的制备方法。化学改性包括羧基化、酯化、烷基化、酰化、接枝共聚反应、螯合反应、希夫碱反应、重氮化反应等。

3.1. 接枝共聚反应

接枝共聚物(Graft copolymer): 聚合物主链的某些原子上接有与主链化学结构不同的聚合物链段的侧链的一种共聚物, 称为接枝共聚物, 如接枝氯丁橡胶、SBS接枝共聚物。

所谓接枝共聚是指大分子链上通过化学键结合适当的支链或功能性侧基的反应, 所形成的产物称作接枝共聚物。接枝共聚物的性能决定于主链和支链的组成, 结构, 长度以及支链数。长支链的接枝物类似共混物, 支链短而多大接枝物则类似无规共聚物。通过共聚, 可将两种性质不同的聚合物接枝在一起, 形成性能特殊的接枝物。因此, 聚合物的接枝改性, 已成为扩大聚合物应用领域, 改善高分子材料性能的一种简单又行之有效的方法。

接枝共聚反应首先要形成活性接枝点, 各种聚合的引发剂或催化剂都能为接枝共聚提供活性种, 而后产生接枝点。活性点处于链的末端, 聚合后将形成嵌段共聚物; 活性点处于链段中间, 聚合后才形成接枝共聚物。

壳聚糖 C62伯, C32仲羟基及 C22氨基处皆可以成为接枝点, 通过接枝反应, 可将糖基、多肽、聚酯链、烷基链等引入到壳聚糖中, 赋予壳聚糖新的性能。

Kweon 和 Kang[23]报道了壳聚糖接枝聚乙烯醇的合成及其对抗癌药物Prednisolone 的释放。单纯的壳聚糖作为药物释放包覆物, 有溶解性差、对 pH 的依赖性太强和机械性能不好等缺点, 而接枝上具有水溶性、生物相容性好的PVA后, 能极大地改善其对药物的释放行为, 且满足Higuchi扩散模型。

壳聚糖虽然具有促血管生成活性, 但是其在心梗微环境下的能力还显不足。所以如何使高分子量壳聚糖拥有良好的抗氧化性能和在心梗微环境下的促血管形成能力是基于壳聚糖水凝胶的可注射性心肌组织工程面临的主要难题。众所周知, 谷胱甘肽(GSH)是一种重要的天然抗氧化剂。但分子量低, 热稳定性差, 因而生物效能受到影响。为此, 舒瑶[24]将GSH接枝到高聚物分子上来增强它的稳定性和理化性能。RoY是一种可以促进血管内皮细胞生物学功能的合成多肽, 注射入动物缺血组织中呈现出良好的促血管形成能力。RoY通过与低氧条件下细胞表面的GRP78受体结合进而激活相关信号通路来促进血管生成。因此, 将具有血管生成活性的RoY接枝到壳聚糖大分子上具有一定的应用潜能, 有望提高低氧环境中的血管生成活性。舒瑶[24]进行壳聚糖

-谷胱甘肽抗氧化水凝胶的研制及其性能评价, 氯化壳聚糖-谷胱甘肽水凝胶的研制及其性能评价和氯化壳聚糖-RoY水凝胶对大鼠心梗区血管形成及心梗修复的影响实验得出结论壳聚糖水凝胶具有治疗心肌梗死的应用潜能。

3.2. 羧基化

壳聚糖分子中的活泼的羟基和氨基等功能团可以与重金属离子螯合, 发生吸附作用, 形成网状分子, 因此它可以与重金属离子配位, 有效吸附处理工业废水。为了作为吸附剂壳聚糖具有孔隙率低、比表面积小、受PH值影响大等缺点, 张军丽, 李瑞玲等[25]用可分散的纳米二氧化硅(DNS)表面的氨基基团与丁二酸酐反应, 得到羧基化的DNS颗粒; 以化学键结合将其固定在壳聚糖链中, 由于引入了更多的 $-C=O$ 和 $-NH$, 使得吸附离子的活性点并没有减少而有较高的吸附率和吸附量。制得的改性壳聚糖吸附金属离子性能非常好, 有良好的配位性能, 是一种新型的重金属离子的去污剂。

羧甲基壳聚糖是壳聚糖分子链节上的 $-OH$ 基和 $-NH_2$ 具有较强的反应活性, 可被多种取代基取代形成的衍生物, 是研究较早也是研究较多的一种。

3.2.1. 水溶性

壳聚糖只能溶于弱酸性溶液中, 因此其应用受到一定限制。而羧甲基壳聚糖水溶性大大增强, 取代度大于0.16的羧甲基壳聚糖易溶于水[2], 随着取代度的提高, 其水溶性愈好。一般情况下, N, O -羧甲基壳聚糖除在 $pH=2\sim6$ 的范围内不溶外, 其它 pH 条件下均可溶解, [26]羧甲基壳聚糖是壳聚糖的衍生物, 具有无毒, 可生物降解性。羧甲基壳聚糖及其复配缓蚀剂具有缓蚀剂与阻垢剂的双重功效, 且与外加电流阴极保护存在着良好的协同作用[27]。

3.2.2. 成膜性

羧甲基壳聚糖有较好的成膜性, 王资盛[28]羧甲基壳聚糖氟缓释膜的特点、机制及其影响因素, 为研制、改进新型释氟性材料释氟性能提供理论依据。

3.2.3. 降解性

壳聚糖作为组织工程材料应用广泛, 但高脱乙酰度的壳聚糖在无孔膜内降解缓慢[29], 羧甲基壳聚糖克服了不足, 王峰[30]采用快速冷冻干燥法制备了羧甲基壳聚糖膜并将其植入兔背部肌肉, 结果显示, 羧甲基壳聚糖膜在前4周保持完整, 16周后完全降解, 而且随着膜的降解, 炎症反应逐渐减轻, 周围组织无不良反应, 陈浩凡[31]研究了不同取代度羧甲基壳聚糖体外酶降解的速度, 与壳聚糖相比不同取代度羧甲基壳聚糖均有更好的生物降解性且随取代度提高, 生物降解速率加快。

3.2.4. 抗菌性

壳聚糖对许多微生物, 如真菌、酵母菌和细菌等, 都有不同程度的抑制作用, 其具体作用机制尚不清楚。目前有3种观点: 其一, 壳聚糖能螯合金属离子及微量元素,

从而抑制细菌生长。其二, 壳聚糖分子上的阳离子与细菌表面的阴离子相互作用, 在菌体表面形成一层致密且不可渗透的薄膜, 阻止细菌吸收养分, 相关电镜观察已证实这一观点[32]; 其三, 壳聚糖小分子能渗透到细胞核内抑制RNA和蛋白质的生物合成, 将壳聚糖标记后进行抑菌试验也可观察到这一现象[33]; 研究表明[34], 低MW、高DD的壳聚糖抑菌作用更优。

3.3. 共价反应

3.3.1. 抗氧化作用

Subhankari Prasad Chakraborty等[35]研究叶酸修饰的壳聚糖纳米粒的抗氧化作用, 为了评估2, 2'-亚乙二氧基, 二乙胺基叶酸羧甲基壳聚糖对尼古丁诱导的小鼠的组织损伤、抗氧化状态和组织线粒体和血清谷胱甘肽系统的氧化应激。2, 2'-亚乙二氧基, 二乙胺基叶酸羧甲基壳聚糖是叶酸标记的羧基壳聚糖与亚乙二氧基, 二乙胺基共价连接形成的, 小鼠被分为四组进行试验, 即, 对照组: 尼古丁(1毫克/公斤体重/天), CMC-EDBE-FA(1毫克/公斤体重/天)和尼古丁(1毫克/公斤体重/天)和CMC-EDBE-FA(1毫克/公斤体重/天)7天。对脂质过氧化水平, 氧化型鲜谷胱甘肽水平, 抗氧化状态和DNA损伤进行观察和比较。结果: 观察尼古丁处理组与对照组脂质过氧化, 氧化型谷胱甘肽水平和DNA损伤显著增加, 这些指标在CMC-EDBE-FA试验组显著减少。此外, 尼古丁处理组的抗氧化状态显著降低而CMC-EDBE-FA处理的试验组却有显著地改善。与对照组相比只有CMC-EDBE-FA处理组的抗氧化性无显著差异。由此得出结论: CMC-EDBE-FA无毒, 能减轻尼古丁的毒性。

3.3.2. 抗毒性作用

Subhankari Prasad Chakraborty Sumanta Kumar Sahu等[36]通过对叶酸修饰的壳聚糖纳米颗粒的生物相容性的研究来测定其的抗毒性。叶酸标记的羧基壳聚糖与2, 2'-亚乙二氧基, 二乙胺基共价连接形成的CMC-EDBE-FA, 对2, 2'-亚乙二氧基, 二乙胺基叶酸羧甲基壳聚糖的急性毒性以及可能影响微生物生长和体外的细胞毒性几方面做了评估。CMC-EDBE-FA纳米体内的急性毒性、体外细胞毒性和抗菌活性的测定, 通过最低抑制浓度(MIC)、最低杀菌浓度(MBC), 圆盘琼脂扩散(DAD)和动力学试验的分析得出金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感, 但CMC-EDBE-FA纳米颗粒没有任何抗菌活性。此外, CMC-EDBE-FA纳米颗粒没有迹象表明体内急性毒性达到每剂量1000毫克/公斤的水平, 以及体外细胞毒性上升至 $230\mu g/ml$ 。这些研究结果表明, CMC-EDBE-FA纳米生物学应用程序是安全的。

3.4. 共价交联反应

壳聚糖可以通过双官能团的醛或酸酐等进行交联改性, 使产物性质稳定, 不溶解, 甚至溶胀也很小。经过交联改性的壳聚糖与传统的吸附剂相比, 具有吸附孔径率大, 饱和吸附量大, 吸附选择性能高, PH值影响小等优点。

洪毅, 宋海清等[37]对共价交联壳聚糖水凝胶在体外培养和软骨细胞的封闭的特性研究, 发现壳聚糖水凝胶可

作为注射支架材料在组织工程和整形外科中应用。体外降解和软骨细胞封闭的壳聚糖水凝胶是由交联壳聚糖和水溶性壳聚糖的衍生物(CML)制成的,在PH中性和正常体温时对体重减少、细胞可变能力、DNA含量和细胞形态方面做了研究。壳聚糖水凝胶的体外降解对壳聚糖的交联度和溶液中存在的溶菌酶非常敏感,壳聚糖水凝胶(Gel-15)由1%的水溶性壳聚糖的衍生物(CML)和5mM的过硫酸铵或四甲基乙二胺制成,在磷酸缓冲液(PBS)中18天后没有出现降解,但是在磷酸缓冲液(PBS)中加入1mg/ml的溶菌酶则壳聚糖水凝胶在第8天就完全降解。当壳聚糖水凝胶(Gel-15)由1%的水溶性壳聚糖的衍生物(CML)和10mM的过硫酸铵或四甲基乙二胺制成时在磷酸缓冲液(PBS)中18天后也没有出现降解,甚至在其中加入溶菌酶在18天后也没有出现降解情况。水凝胶在含有软骨细胞的细胞培养基上,然而在体外培养容易降解。水凝胶封闭的软骨细胞在体外培养基上培养的例子证明:尽管DNA序列在整个细胞数量中减少,但是细胞能维持圆形的状态度过12个培养期。这些特性为壳聚糖水凝胶作为可注射支架材料在组织工程和整形外科中的使用提供了一个很好的机会。

3.5. 羟化反应

羟基甲壳素和壳聚糖衍生物的合成,一般是在碱性介质中进行的。在壳聚糖分子上引入羟丙基基团,分子的空间结构改变,壳聚糖分子间和分子内的氢键作用减弱,从而使其反应活性和水溶性明显改善和提高,对于进一步制备各种壳聚糖衍生物,扩展壳聚糖在各领域的应用具有实际意义。壳聚糖在人工皮肤、抗凝血制剂、伤口促愈和抑制癌、瘤细胞转移等方面得到了有效应用。[38]由于其必须溶于酸性溶液,因而应用范围受到限制。羟基化衍生物在水中易溶,同时改性后引入了不同基团,可能有不同的生物功效,从而大大拓宽壳聚糖的应用领域。实验结果提示,要使衍生物有良好的抗凝血性能,就必须引入酸性或负电性较大的取代基团,同时衍生物应具有较大的粘度。

4. 结论

综上所述,随着国内外对壳聚糖的研究与开发,特别是应用研究和应用领域的逐步深入,可以看出其发展前景的广阔。它不仅作为生物材料和医用材料在临床治疗上有应用,而且在食品领域,[38]饲料行业[39]以及环境保护[40]等多个领域都有所应用。虽然我国的壳聚糖资源丰富,但在研究以及应用领域与国外相比还有很多的不足,没有形成一定的生产规模。因此,我们应积极开展壳聚糖的应用研究与研究成果的推广,充分利用资源,合理的开发与利用。同时,以新方法(如自昆虫提取,以遗传工程方式改良品质或酵母菌种等)生产壳聚糖也将成为壳聚糖应用研究的重要方向,甲壳素纤维与其它纤维的混纺技术也在日趋成熟。由此看来,我国甲壳素纤维行业的规模化已经指日可待。我国甲壳素纤维行业产业化也将为时不远。相信在不久的将来,由甲壳素纤维制作而成的床上用品、内衣、衬衣、内裤、袜子等纺织服装产品就一定会走进寻常百姓家。另外,壳聚糖有良好的成膜性和生物相容性,其

分子中含有大量的-NH₂和-OH基团,具有良好的吸附能力,所以用它来包裹纳米氧化铁制成壳聚糖磁珠[41]且各种理化性质稳定,作为一种新型的磁性靶向载体,在核酸提取和靶向治疗等方面有更好的应用,壳聚糖的众多应用与开发特点亟待我们去探究。

参考文献

- [1] Kumar M N V.A Review of Chitin and Chitosan Applications. [J]React Funct Polym,2000,46:1-27
- [2] GUITAL E. Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review[J]. Progress in Polymer Science, 2005, 30 (1) : 71-109.
- [3] A.P. Mart í nez-Camacho , M.O. Cortez-Rocha , J.M. Ezquerro-Brauer, et al. Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties[J]. Carbohydrate Polymers, 2010, 82 (2) : 305-315.
- [4] 黄贵东. 壳聚糖及相关产物降脂活性和机制研究[D]. 广东药学院, 2014.
- [5] 李珍珠. 无瘢痕化医用组织胶的制备及性能研究[D]. 重庆理工大学, 2015.
- [6] 戎汨. 壳聚糖衍生物对免疫低下小鼠免疫调节作用的实验研究[D]. 中国海洋大学, 2012.
- [7] 陈柔. 壳聚糖基纳米体系的制备及其用作抗肿瘤药物载体的体外研究[D]. 天津医科大学, 2013.
- [8] 刘亮亮, 刘万顺, 韩宝芹, 等. 壳寡糖、氨基葡萄糖对酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国海洋大学学报: 自然科学版. 2010, (7) :73-76
- [9] 方敏. 甲壳低聚糖的合成及其干预实验性糖尿病鼠模型形成的研究[D]. 南华大学, 2005.
- [10] 田清青. 壳聚糖固定化血管紧张素转化酶的制备及其应用[D]. 湖南师范大学, 2012.
- [11] 肖定福. 壳聚糖对仔猪生长、肠道屏障和免疫的影响及其机理研究[D]. 湖南农业大学, 2011.
- [12] 周洁. 羟肟化杯[6]芳烃上沿负载壳聚糖对铀(VI)等重金属的吸附作用及机制[D]. 南华大学, 2015.
- [13] 舒瑶. 心梗微环境适应性壳聚糖水凝胶的研制及其性能评价[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [14] 刘松. 壳聚糖衍生物金属配合物的制备及其抑菌、抗氧化活性研究[D]. 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2004.
- [15] 周加贝. 可载药生物高分子/磷酸钙多孔复合涂层的制备、表征及生物学评价[D]. 浙江大学, 2012.
- [16] 李南. 几种氨基糖对受损心肌细胞和心肌组织的保护作用[D]. 中国海洋大学, 2013.

- [17] 叶光辉. 壳聚糖的应用研究进展 [J]. 广州化工. 2015, (2): 21-22.
- [18] 曹丹. 壳聚糖纳米粒介导TGF- β 1/miR-493靶向干预结直肠癌肝转移的作用及机制研究[D]. 苏州大学, 2015.
- [19] 徐闯, 王筱菊, 王晨宏, 等. pH和还原性双响应性壳聚糖纳米粒子作为药物传输载体[J]. 高分子学报. 2015, (1): 65-71.
- [20] 张雅娟, 郑静霞, 李娟, 等. 葡萄糖响应苯硼酸接枝壳聚糖硫酸盐抗肿瘤药物载体 [J]. 高分子学报. 2015, (9): 1020-1027.
- [21] 李瑶. 磁性纳米基因工程载体细胞转化方法研究[D]. 中国农业科学院, 2010.
- [22] Hejazy, M. Amiji, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems Controlled Release, [J] 2010, 89(2): 151-165.
- [23] 魏婉楚. 壳聚糖的改性及其应用[J]. 中山大学研究生学刊(自然科学. 医学版), 2013, 01: 1-12.
- [24] 舒瑶. 心梗微环境适应性壳聚糖水凝胶的研制及其性能评价[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [25] 张军丽, 李瑞玲, 张燕, 潘庆才. 改性壳聚糖吸附剂的合成及对镉离子的吸附性能 [J]. 环境科学与技术, 2011, 07: 87-89+170.
- [26] 赵爱杰, 原续波, 常津: 0-羧甲基壳聚糖的制备及应用研究进展[J]; 高分子通报; 2004-04.
- [27] 蔡国伟. 壳聚糖缓蚀剂与阴极保护对管线钢的联合作用机制研究[D]. 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2015.
- [28] 王资盛. 羧甲基壳聚糖氟缓释膜实验研究[D]. 兰州大学, 2014.
- [29] Tomihata K, Ikada Y. Biomaterials, 2007, 18(7): 5671.
- [30] 王锋, 庄昭霞, 卢凤崎; 改性壳聚糖膜的兔体内组织反应和降解实验[J]; 山东大学学报(医学版); 2002, 40(4): 3671.
- [31] 陈浩凡; 潘仕荣; 胡瑜; 羧甲基壳聚糖体外溶菌酶降解的研究[J]; 深圳特区科技; 2005, 8(10): 8071.
- [32] Helander IM, Nurmiaho-Lassila EL, Ahvenainen R, et al. Chitosan dis-rupts the barrier properties of the outer membrane of gram-negative bacteria. Int J Food Microbiol, 2011, 71(2-3): 235-244.
- [33] Liu XF, Guan YL, Yang DZ, et al. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan. J Appl Polym Sci, 2001, 79(7): 1324-1335.
- [34] Kim K, Thomas RL, Lee C, et al. Antimicrobial activity of native chitosan degraded chitosan, and O-carboxymethylated chitosan. [J] Food Prot, 2013, 66(8): 1495-1498.
- [35] Subhankari Prasad Chakraborty, Santanu Kar Mahapatra, et al. Antioxidative effect of folate-modified chitosan nanoparticles [J] Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2011, 01
- [36] Yi Hong, Haiqing Song, Yihong Gong, et al. Covalently crosslinked chitosan hydrogel: Properties of in vitro degradation and chondrocyte encapsulation [J] Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2011, 79(4): 913-922.
- [37] 杨晋青, 郭祀远. 交联化羟丙基壳聚糖对Cr(VI)的吸附与结构分析[J]. 离子交换与吸附. 2010, (3): 248-255.
- [38] 颜阿娜, 李世迁. 壳聚糖及其衍生物在食品工农业中的应用研究进展[J]. 广州化工. 2014, (18): 8-10.
- [39] 逯慎杰, 刘秀河. 壳聚糖作为绿色饲料添加剂的应用[J]. 饲料博览. 2010, (9): 21-23. [40] 李平, 金兰淑, 刘时光. 巯基壳聚糖应用进展及农业环境保护展望[J]. 农业科技与装备. 2012, (12): 8-10.
- [40] 殷思贝, 黄庆, 府伟灵. 新型壳聚糖纳米氧化铁磁珠的制备和理化性能测定 [J]. 细胞与分子免疫学杂志. 2013, (6): 652-654.