

壳聚糖的修饰方法及应用

屈怀东 阎雪莹

(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨, 150040)

摘要 目的:详述近些年国内外关于壳聚糖改性的制备方法,为更好的改善壳聚糖的水溶性提供更多、更有效的理论支撑。同时阐述壳聚糖在医药行业的广泛应用。方法:通过查阅国内外关于壳聚糖的文献,综述近年来国内外关于壳聚糖的研究进展。结果:壳聚糖改性后可以提高其水溶性,拓宽其应用领域。结论:初步概括了壳聚糖的修饰方法和实际应用。为充分挖掘和发挥壳聚糖的潜在价值、深入研究和开发应用提供参考。

关键词 壳聚糖;水溶性;修饰

Modification Method and Application of Chitosan

Qu Huaidong, Yan Xueying

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To describe the preparation methods of modified chitosan in recent years specifically and provide much more and more effective theoretical support for improving the solubility of chitosan, and to illustrate the wide application of chitosan in the pharmaceutical industry. **Methods:** By referring to the domestic and foreign literatures on chitosan, we summarized the research progress of chitosan in recent years. **Results:** After the chitosan was modified, its solubility was improved and its application fields were also broadened. **Conclusion:** The study initially summarizes the modification methods and practical applications of chitosan. And it provides references for the full exploitation of the potential value of chitosan and the further research and development of chitosan.

Key Words Chitosan; Solubility; Modification

中图分类号: R273; R284 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.059

近年来科学家都在不断寻找安全、无毒、生物相容性好的药用辅料^[1]。壳聚糖作为天然高分子多聚糖而倍受学术界的青睐。壳聚糖(Chitosan),又名甲壳素、几丁质、聚乙酰氨基葡萄糖。该种物质多是通过甲壳纲动物(如小虾皮、蟹壳)进行化学处理而得。通常认为无毒、无刺激性、生物相容性好且可生物降解^[2]。壳聚糖是目前唯一一种天然碱性多糖,被科学界誉为第六大生命元素,是一种环境友好型可再生天然高分子材料。为了加快对于壳聚糖的全面认识、充分挖掘其自身价值,本文从壳聚糖的修饰和应用 2 个角度进行综述。

1 壳聚糖的修饰

壳聚糖本身具有弱碱性,其在水中或碱性溶液中难溶,只能溶于酸性溶液^[3]。这极大地限制了壳聚糖在医药行业的应用,为了改善壳聚糖的溶解性能,故要对其表面进行一定的化学改性修饰。由于壳聚糖分子结构中存在较多的羟基、氨基和糖苷键,

而且糖苷键相比较较稳定,不易进行改性修饰^[4]。因此目前对于壳聚糖的化学改性主要集中在针对羟基和氨基上。在这里介绍几种常见的修饰后壳聚糖。

1.1 羧基化壳聚糖 羧基化壳聚糖是指在壳聚糖上引入羧基,其中以引入羧甲基最为常见。壳聚糖分子中含有较多游离的氨基和羟基,可与羧甲基发生取代反应,得到相应的壳聚糖衍生物,即羧甲基壳聚糖^[5]。Dumont 等^[6]将壳聚糖粉末悬浮于异丙醇中,再向该溶液中加入氯乙酸/异丙醇溶液,于室温条件下反应,并持续磁力搅拌,可以得到质子化程度较高的羧甲基壳聚糖。马烽等^[7]以壳聚糖和氯乙酸为原料,在碱性条件下成功制备得到 N,O-羧甲基壳聚糖。得到的羧甲基壳聚糖不仅保留原有的优越性质,更有效地改善了溶解性,还具有了保湿的作用。孙萍等^[8]以壳聚糖、氯乙酸、氢氧化钾为原料,按照 2:2.5:2.7 的质量比,于 50 ℃ 条件下得到了取代度

基金项目:黑龙江省自然科学基金重点项目(编号:ZD2016019)——“双效分子对”靶向纳米载药系统的构建及其逆转肿瘤多药耐药机制的研究

作者简介:屈怀东(1993.01—):男,药剂学硕士,研究生,主要从事药物新剂型和新技术的研究,E-mail:1258197026@qq.com

通信作者:阎雪莹(1971.12—):女,博士,教授,主要从事靶向、缓释制剂的研究及药物的体内代谢,E-mail:yanxueying@yahoo.com.cn

较高的 O-羧甲基壳聚糖。该产物具有较好的水溶性。郑丝柳等^[9],利用两步加碱法,以壳聚糖:氯乙酸:氢氧化钠为 1:4.8:4.8 的质量比,制得取代度高达 1.24 的羧甲基壳聚糖,其水溶性大幅增强。

1.2 酰基化壳聚糖 利用酰基化试剂与壳聚糖发生反应,得到酰化壳聚糖,从而改善壳聚糖的溶解性。硫脲酰化法是目前比较常用的壳聚糖酰基化方法之一^[10-11]。主要是以壳聚糖、硫氰酸铵或异硫氰酸苯酯为原料,于乙腈、二氯甲烷或甲醇等特定的有机溶剂中反应制得。除此,还可在羧甲基壳聚糖的基础上连接硫脲酰基^[12]。以硫氰酸铵作为酰基化试剂,CH₂Cl₂ 作为溶媒递质与羧甲基壳聚糖反应,经 PEG-400 催化后,搅拌得羧甲基壳聚糖硫脲酰衍生物。该产物的抗菌活性和溶解性较羧甲基壳聚糖均有了进一步的改善。同时姜雪等^[13],以碳酸钠为催化剂,于室温下成功的将马来酸酐接枝在壳聚糖分子上。得到一种新型的水溶性马来酰化壳聚糖衍生物。若在无吡啶和少量丙酮的条件下^[14],利用丁二酸酐成功酰化壳聚糖,得到 N-琥珀酰壳聚糖。不但提高了壳聚糖的水溶性,同时还降低了 N-琥珀酰壳聚糖在制备过程中所引入的毒性。为其作为“敷料”的应用提供了工艺支持。Dharani 等^[15],以 DMSO 为溶媒,将 N-甲基哌嗪酰氯接枝在壳聚糖上,得到 N-甲基哌嗪酰壳聚糖。有效的改善了壳聚糖的水溶性,并使其具有较强的絮凝作用。而陈明月等^[16],则以半乳糖为酰化剂与壳聚糖反应,制得 N-乳糖酰化壳聚糖。经研究发现得到的 N-乳糖酰化壳聚糖既具有较好的水溶性,同时热稳定性也增强。为此类壳聚糖开发成新型载体提供了可能。

1.3 烷基化壳聚糖 壳聚糖烷基化是壳聚糖改性研究中十分重要的一个方面。烷基化壳聚糖衍生物的溶解性能得到有效的改善。目前常用的壳聚糖烷基化反应为还原胺化反应,已有实验表明^[17]通过该反应可以得到一系列的氮烷基化壳聚糖。这种方法操作简便,而且得到的烷基化壳聚糖产量较高。裴立军等^[18],首先利用碱性离子液体对壳聚糖进行碱化处理,再将溴代十六烷加入到碱化后的壳聚糖中,即可发生烷基化反应。得到高取代的 N-十六烷基化壳聚糖,产物具有较好的水溶性。李贵林等^[19],以水杨醛和壳聚糖为原料在酸性条件下反应,再以 NaBH₄ 还原。制备得到了 N-烷基化壳聚糖,该物质既能溶解在水中,又具有较强的吸附能力。Zheng 等^[20],通过 Kean 法,以 CH₃I 和壳聚糖为原料制得三甲基壳聚糖(TMC)。以氨基酸再次修饰

得到溶解性好、转染率高、基因传递障碍小的基因转染载体。王云等^[21],将壳聚糖加入到碱性溶液中,以溴代十二烷基为烷化剂与壳聚糖反应,得到烷基化壳聚糖。再向产物中加入巯基乙酸,最终得到巯基烷基化壳聚糖,其水溶性得到显著改善。

在制备烷基化壳聚糖的过程中,我们需要注意的是欲得到理想的烷化壳聚糖产物,需要控制好反应时间、反应温度及烷化剂用量等因素。通常反应时间控制在 2~4 h 为宜,最佳反应温度为 40~60℃^[22]。

1.4 其他壳聚糖 Wu 等^[23],从原料下手,通过严格的筛选,利用南极磷虾壳制备壳聚糖(A-壳聚糖)。该壳聚糖制得后表现出显著的水结合能力,研究发现其可在短时间内迅速凝血。Rajeswari 等^[24],利用聚乙二醇/CaCO₃ 和聚乙烯醇/CaCO₃ 为原料分别制得聚乙二醇-壳聚糖、聚乙烯醇-壳聚糖,均具有较好的水溶性并具有较强的吸附能力。

2 壳聚糖的应用

2.1 壳聚糖应用于口服制剂 介于壳聚糖具有某些独特的性能,如亲水性、生物相容性、生物降解性^[25],其作为口服抗癌药物载体近年来受到广泛关注。利用壳聚糖交联羧甲基 β 环糊精,得到的聚合壳聚糖可以包覆疏水性 5-氟尿嘧啶磁性纳米粒^[26]。其表现出较高的包封率和较好的抗肿瘤作用。同时壳聚糖还可以应用于其他口服药物的辅料之中。李心愿等^[27],利用钙离子交联法成功制备了口服载胰岛素羧甲基壳聚糖纳米粒。实验结果表明以壳聚糖为载体制备的胰岛素纳米粒具有较好的降糖作用和缓释作用。Kaiser 等^[28],选择壳聚糖包裹辣椒素制成纳米胶囊。口服给药后有效地使紧密连接的细胞分散开,增强细胞膜通透性,使药物能够克服生物屏障达到靶部位,而对细胞的毒性极弱。故而辣椒素-壳聚糖载体有望开发成提高内皮细胞通透性的药物载体。何文等^[29],利用 N-三甲基壳聚糖包覆水飞蓟宾脂质体。既提高了脂溶性药物(水飞蓟宾)的口服生物利用度,也提高了水飞蓟宾壳聚糖脂质体的稳定性。壳聚糖的包覆还增强了药物的缓释作用。同样利用壳聚糖包裹维生素 B₁₂ 后^[30],口服生物利用度得到大幅改善。增大了吸收量,又不影响吸收率。张亚会等^[31],采用离子交联法将 0.2 mg/mL 的甘草次酸与 2 mg/mL 的壳聚糖反应,制得甘草次酸-壳聚糖口服纳米粒。产品的稳定性好,靶向性得到有效提高。

2.2 壳聚糖应用于膜剂 Chang 等^[32]采取纤维素

酶在缓冲液作用下降解高分子量的壳聚糖,超滤后得到 6 种低分子量壳聚糖。分别研究他们在不同条件下的抗菌活性与分子量之间的关系,发现酸性条件下壳聚糖抗菌活性随分子量增加而增大;而在中性条件下则随分子量减少而增大。这项研究为壳聚糖在膜剂上的应用提供了更准确的理论支撑。Kawasaki 等^[33],成功制得壳聚糖-羧甲基纤维素复合膜。该膜表现出较高的机械强度和较好的抑制细胞黏附的作用。这将有利于开发一种更有效地应用于生物医学的新型膜材料。利用壳聚糖、羧甲基纤维素制得的复合膜,其抗菌活性高、保湿作用好^[34],可以承载多味中药,成为较理想的中药膜剂成膜材料。安艳辰等^[35],选择黄柏、黄芪、大黄和白及为主药,以壳聚糖作为成膜材料,利用涂膜法制备得到壳聚糖中药膜。该中药膜具有较好的清血解毒、去腐生肌、收敛止血的功效。王晓静等^[36],通过以 CaCO_3 为致孔剂,制得多孔水性聚氨酯膜(WPU 膜)再与硫酸化壳聚糖(SCS)接枝,得到多孔 WPU/SCS 复合膜。这种多孔 WPU/SCS 复合膜具有较好的血液相容性,是理想的医用生物材料。张晓红等^[37],将卤胺改性壳聚糖和聚乙烯醇混合,制得 CS/PVA 复合抗菌膜。可见壳聚糖作为成膜材料具有一种显著优势,即载体壳聚糖本身具有较好的抗菌性能,尤其是对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等。Souza 等^[38],向壳聚糖中掺入槲皮素,通过适当的搅拌制得槲皮素—壳聚糖薄膜。该膜显示出具有较高的抗氧化活性和自由基清除活性,而且其抗菌活性也非常好。

3 小结

壳聚糖分子自身显弱碱性,且表面具有较多的疏水基团,只有通过合理的表面化学改性修饰才能有效地改善其水溶性。其中羧基化、酰基化、烷基化等方法较为常用,得到的壳聚糖衍生物表现出较好的水溶性。为壳聚糖在口服制剂、膜剂等方面的广泛应用提供了有力的技术支持。

4 讨论

综上所述,壳聚糖作为继纤维素后的第二大产量的天然高分子物质^[39],其未来的应用前景是十分可观的。但是壳聚糖的水溶性问题极大地限制了它的应用和发展。因此,在壳聚糖的研究中应寻找简单易行、安全可靠、可操作性强、重现性好的壳聚糖改性方法,以提高水溶性。与此同时,在应用壳聚糖时应注意以下两点。其一,应注意改性壳聚糖的取代度,不同的取代度具有不一样的理化特性;其二,作为高分子物质,壳聚糖的分子量难以确定,这对于

其性质有较大的影响,应在研究和应用过程中格外注意。总之,壳聚糖作为目前唯一的一种天然碱性多糖,在未来势必会被广泛应用。近一步深入研究壳聚糖的相关性质是尤为必要的。

参考文献

- [1]刘倩,徐冰,罗赣,等.丹参提取物中辅料糊精的近红外快速定量分析[J].世界中医药,2013,8(11):1287-1289.
- [2]R. C. 罗, P. J. 舍斯基, P. J. 韦勒. 郑俊民译. 药用辅料手册[M]. 4 版. 北京:化学工业出版社,2004:157.
- [3]王胜利,钟萌,杨梅,等.姜黄素壳聚糖盐酸盐脂质体大鼠药代动力学和在体肠吸收研究[J]. 中药材,2015,38(1):132-135.
- [4]汪源浩,隋卫平,王恩峰.壳聚糖的化学改性及应用研究进展[J]. 济南大学学报:自然科学版,2007,21(2):140-144.
- [5]邓子祥,黄周洲,丁纯梅,等.羧甲基壳聚糖的合成和性质研究[J]. 广东化工,2015,42(14):30-31,18.
- [6]Dumont V. C., Mansur A. A. P., Carvalho S. M., 等. Chitosan and carboxymethyl-chitosan capping ligands: Effects on the nucleation and growth of hydroxyapatite nanoparticles for producing biocomposite membranes[J]. Materials Science and Engineering C, 2016, 59: 265-277.
- [7]马烽,陆丰艳,秦岩,等. N, O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的制备与表征[J]. 材料工程,2014,58(8):41-45.
- [8]孙萍,黄国清,韩晓娜,等. O-羧甲基壳聚糖的制备工艺研究[J]. 食品研究与开发,2015,36(3):82-84,114.
- [9]郑丝柳,徐阳,周颖梅. 羧甲基壳聚糖制备的反应条件对最优取代度的影响研究[J]. 化工技术与开发,2015,44(6):31-35.
- [10]Elkholy S. S., Salem H. A., Eweis M., et al. Synthesis and characterization of some acyl thiourea derivatives of chitosan and their biocidal activities[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014(70):199-207.
- [11]Shibano M, Nishida S, Saito Y, et al. Facile synthesis of acyl chitosan isothiocyanates and their application to porphyrin-appended chitosan derivative[J]. Carbohydrate Polymers, 2014(113):279-285.
- [12]Mohamed NA, Abd ENA. Preparation and antimicrobial activity of some carboxymethyl chitosan acyl thiourea derivatives[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 50(5):1280-1285.
- [13]姜雪,王晓青,陈怀俊,等. 自组装法制备 pH 响应性马来酰化壳聚糖纳米粒子的研究[J]. 高分子通报,2015,27(4):59-66.
- [14]陈建澍,章琪良,李志旗,等. 水溶性 N-琥珀酰壳聚糖合成及其共混海藻酸钠水凝胶特性评价[J]. 浙江工业大学学报,2014,42(1):58-62.
- [15]Dharani M, Balasubramanian S. Synthesis and characterization of chitosan-g-N-methyl piperazinium chloride: A hybrid flocculant[J]. Int J Biol Macromol, 2015(81):778-784.
- [16]陈明月,方雪,姜海健,等. N-乳糖酰化壳聚糖的制备[J]. 黑龙江科学,2014,5(5):14-15,18.
- [17]Sahariah P, Benediktssdóttir B. E., Hjalmsdóttir M. Á., et al. Impact of Chain Length on Antibacterial Activity and Hemocompatibility of Quaternary N-Alkyl and N, N-Dialkyl Chitosan Derivatives[J]. Bio-macromolecules, 2015(16):1449-1460.
- [18]裴立军,蔡照胜,商士斌,等. 碱性离子液体碱化制备 N-十六烷

- 基化壳聚糖[J]. 化学试剂, 2013, 35(8): 733-737, 740.
- [19] 李贵林, 李海虹, 樊老子. N-烷基化壳聚糖吸附苯酚的研究[J]. 盐城工学院学报: 自然科学版, 2012, 25(2): 52-55.
- [20] Zheng H, Tang C, Yin C. Exploring advantages/disadvantages and improvements in overcoming gene delivery barriers of amino acid modified trimethylated chitosan[J]. Pharm Res, 2015, 32(6): 2038-2050.
- [21] 王云. 羟丁基壳聚糖-巯基烷基化壳聚糖/质粒壳核结构的制备及其在体内外缓释基因的研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2014.
- [22] 季娟娟, 丁仲鹏, 杨雪莲. 壳聚糖缓释膜的制备及性能研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(3): 248-251.
- [23] Wu S, Huang Z. Y, Yue J. H, et al. The efficient hemostatic effect of Antarctic krill chitosan is related to its hydration property[J]. Carbohydrate Polymers, 2015(132): 295-296.
- [24] Rajeswari A., Amalraj A., Pius A. Removal of phosphate using chitosan-polymer composites[J]. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2015(3): 2331-2332.
- [25] Ghaz-Jahanian M. A, Abbaspour-Aghdam F, Anarjan N, et al. Application of Chitosan-Based Nanocarriers in Tumor-Targeted Drug Delivery[J]. Mol Biotechnol, 2015(57): 201-218.
- [26] Ding Y. L, Shen S. Z, Sun H. D, et al. Design and construction of polymerized-chitosan coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles and its application for hydrophobic drug delivery[J]. Materials Science and Engineering C, 2015(48): 487-498.
- [27] 李心愿, 熊富良, 徐仕奇, 等. 口服胰岛素羧甲基壳聚糖纳米粒的制备及评价[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 887-890.
- [28] Kaiser M, Pereira S, Pohl L, et al. Chitosan encapsulation modulates the effect of capsaicin on the tight junctions of MDCK cells[J]. Scientific Reports, 2015(5): 1.
- [29] 何文, 胡翠苹, 瞿振. N-三甲基壳聚糖包覆的水飞蓟宾脂质体的制备及处方工艺优化[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3974-3976, 3977.
- [30] Goto Y, Masuda A, Aiba T. In vivo application of chitosan to improve bioavailability of cyanocobalamin, a form of vitamin B₁₂, following in-traintestinal administration in rats[J]. Int J Pharm, 2015, 483(1-2): 250-5.
- [31] 张亚会, 李喜香, 包强, 等. 甘草次酸-壳聚糖纳米粒的制备及其质量评价[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2232-2237.
- [32] Chang S, Lin H. V, Wu G, et al. pH Effects on solubility, zeta potential, and correlation between antibacterial activity and molecular weight of chitosan[J]. Carbohydrate Polymers, 2015(134): 74.
- [33] Kawasaki T, Nakaji-Hirabayashi T, Masuyama K, et al. Complex film of chitosan and carboxymethyl cellulose nanofibers[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2016(139): 95-99.
- [34] Hu D. Y, Wang H. X, Wang L. J. Physical properties and antibacterial activity of quaternized chitosan/carboxymethyl cellulose blend films[J]. LWT-Food Science and Technology, 2016(65): 398-405.
- [35] 安艳辰, 付正英, 刘真淋. 壳聚糖中药膜的制备及其薄层色谱鉴别[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 59-60.
- [36] 王晓静, 李国明, 刘聪, 等. 多孔水性聚氨酯表面接枝改性硫酸化壳聚糖复合膜的制备[J]. 华南师范大学学报: 自然科学版, 2015, 47(1): 38-42.
- [37] 张晓红, 洪宇文, 段颖, 等. 卤胺改性壳聚糖/PVA 抗菌复合膜的制备及性能[J]. 功能材料, 2015, 46(12): 12110-12115.
- [38] Souza M. P, Vaz A. F. M, Silva H. D, et al. Development and Characterization of an Active Chitosan-Based Film Containing Quercetin[J]. Food Bioprocess Technol, 2015(8): 2184.
- [39] 朱虹. 去甲斑蝥素及其壳聚糖纳米粒经大鼠肠黏膜的透过性研究[J]. 中国药房, 2013, 24(25): 2326-2329.

(2016-10-20 收稿 责任编辑: 王明)

《世界中医药》杂志中药研究栏目征稿通知

《世界中医药》杂志为世界中医药学会联合会的会刊, 目前该会已经成立了 26 个中药相关专业(如中药、中药新剂型、中药药剂、中药分析、中药化学、中药药理、药材资源、中药鉴定、方剂、中药饮片等)委员会, 这些专业委员会在各自的学科建设、学术交流、人才培养等方面都发挥着重要的作用, 本杂志与各专业委员会联手, 产、学、研、用、政结合, 优化学科建设, 解决中药领域面临的实际困难, 实现“学术、创新、转化、共赢”为目的, 共同推动学科的发展, 在中药领域的推广应用等方面做出了突出贡献。本杂志近几年稳步发展, 办刊质量逐步提升, 影响不断扩大, 据中国科学技术信息研究所 2015 年期刊评价最新数据显示, 本杂志核心影响因子为 0.773, 在中医学类期刊中排名第 3, 在中药学类期刊中排名第 4, 连续 7 年被评为中国科技核心期刊。杂志设置“中药研究”栏目, 陆续宣传展示国内外中药学研究进展和最新动态, 是中药研究高学术水平的交流平台。如果您致力于中药领域的研究, 请将您在新药研发、中药资源与鉴定、中药分析、药剂学、中药化学、药理、不良反应等方向的新成果、新技

术、新方法与新思路撰写成有创新性的文章或综述, 在本杂志出版发表。内容以 7 000 字符以上为宜, 稿件一经录用, 优先安排发表。《世界中医药》杂志(CN 11-5529/R; ISSN 1673-7202)由国家中医药管理局主管, 世界中医药学会联合会主办, 创刊于 2006 年, 是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊, 月刊。2009 年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。杂志全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》《美国乌利希期刊指南收录期刊数据库》《美国化学文摘 CA 收录期刊数据库》等一系列检索系统。

欢迎您踊跃投稿!

投稿请通过《世界中医药》杂志社官方网站: www.sjzyyz.com, “在线投稿”入口注册投稿, 并注明“中药征稿”字样。

联系电话: 0086-10-58650023, 58239055; 传真: 0086-10-58650236; E-mail: sjzyyz@vip.126.com