

壳聚糖用于抗肿瘤治疗的研究进展

张程亮^{1*}, 孙 纳²(1. 华中科技大学同济医学院药学院药理学教研室, 武汉市 430030; 2. 广东省中医院药学部, 广州市 510120)

中图分类号 R979.1 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2005)07-0549-03

壳聚糖(Chitosan)是自然界广泛存在的甲壳素(Chitin)经脱乙酰化得到的产物, 又名甲壳胺、聚氨基葡萄糖、脱乙酰壳多糖等, 是天然多糖中唯一的碱性多糖, 具有许多独特的物理、化学特性和生物功能, 在食品、医疗、生物技术和药学等多个领域中应用十分广泛。近年来, 随着新型药物给药系统的发展, 壳聚糖作为无毒、来源丰富、具有良好生物相容性及生物可降解性的天然物质, 已经成为一种应用广泛的新型辅料。目前, 壳聚糖及其衍生物的辅助免疫、抑制癌细胞及肿瘤生长等作用 and 作为抗肿瘤药物转运载体的研究正日益受到国内、外学者的广泛关注。现就其在抗肿瘤治疗中的研究及应用简要综述如下。

1 不同壳聚糖抑制肿瘤作用的研究

大量的实验研究表明, 壳聚糖不仅在抗肿瘤药物的研究应用中具有很大价值, 其本身也具有一定的抗肿瘤活性。以往的研究大都集中在探讨分子量和脱乙酰度的不同对壳聚糖抗肿瘤作用的影响, 但在此方面的研究结果结论不一。

1.1 分子量对壳聚糖抗肿瘤作用的影响

Maeda Y 等^[1]对 S₁₈₀ 移植肉瘤小鼠应用水溶性低分子量壳聚糖(分子量为 21-kDa, 46-kDa 及 130-kDa)后发现, 当分子量为 21-kDa 和 46-kDa 的壳聚糖剂量为 100mg/kg 时, 能明显抑制肿瘤生长或降低肿瘤重量, 而当剂量为 300mg/kg 时, 分子量为 21-kDa 的壳聚糖仍可有效抑制肿瘤, 分子量为 46-kDa 的壳聚糖抑制作用则不明显, 说明分子量较低的壳聚糖抗肿瘤活性强。但 Qin C 等^[2]认为, 分子量是影响水溶性壳聚糖抗肿瘤活性的重要因素, 高分子量的壳聚糖抑瘤活性更强。

1.2 脱乙酰度对壳聚糖抗肿瘤作用的影响

有学者认为, 壳聚糖的分子量对其抑瘤作用的影响不大, 而起重要作用的是脱乙酰度。Huang M 等^[3]通过体外实验观察了不同脱乙酰度和不同分子量壳聚糖对人肺癌细胞(A₅₄₉)的毒性, 结果显示, 壳聚糖分子和壳聚糖纳米球在对 A₅₄₉ 细胞毒性上抑制病毒的有效浓度 IC₅₀、IC₂₀ 值相当, 并随脱乙酰度的降低, 壳聚糖的细胞毒性减少, 而壳聚糖分子量对其细胞毒性作用影响不大。Lekka M 等^[4]通过测定乳酸盐产物、三磷酸腺苷(ATP)水平, 并采用 Young's 系数评价比较了不同脱乙酰度壳聚糖对非恶性输尿管移行上皮细胞 HCV29 和膀胱癌细胞 T24 不同的作用后认为, 影响细胞膜稳定性和糖酵解活性的作用强弱取决于壳聚糖脱乙酰度的高低, 而壳聚糖分子中氨基数量的比例决定了其脱乙酰度的高低和水溶性的强弱。因脱乙酰度越高, 则壳聚糖带有阳电荷越多, 而 HCV29 细胞表面的阴电荷较肿瘤细胞 T24 细胞少, 故此可能是高脱乙酰度壳聚糖抑制肿瘤细胞作用较强的原因之一。

1.3 壳聚糖衍生物的抗癌活性研究

目前, 众多学者对其衍生物的抗癌活性也有一定研究。Lee JK 等^[5]研究了季铵化阳离子壳聚糖的细胞毒性, 结果发现, 其

对肿瘤细胞有剂量依赖性的抑制作用。

2 壳聚糖抑制肿瘤作用机制的研究

壳聚糖具有抑制肿瘤生长的作用, 其作用机制尚不清楚, 学者们从不同方面进行了探讨, 认为可能有如下机制:

2.1 通过免疫机制实现抗肿瘤功能

众多研究认为, 壳聚糖的抗肿瘤作用与其提高机体免疫功能密切相关。Maeda Y 等^[1]观察到分子量为 21-kDa 和 46-kDa 的壳聚糖可明显增强肠上皮淋巴细胞和脾淋巴细胞中 NK 细胞的活性, 并增加对 S₁₈₀ 的细胞毒性, 且此作用优于分子量为 130-kDa 和 650-kDa 的壳聚糖。由此推测, 低分子量壳聚糖发挥抗肿瘤作用是通过提高肠内免疫功能而实现的。刘艳如等^[6]研究了水溶性壳聚糖非特异性免疫和体液免疫功能的影响, 并对荷 S₁₈₀ 瘤的小鼠进行了抗肿瘤活性的初步观察, 结果表明, 水溶性壳聚糖能明显提高正常小鼠巨噬细胞的吞噬功能, 对绵羊红细胞诱导的血凝素抗体和溶血素的生成有显著影响, 对小鼠 S₁₈₀ 瘤具有明显的抑制作用, 抑瘤率为 53.3%~63.3%。专家分析认为, 水溶性壳聚糖对小鼠免疫能力的提高与分子中存在的氨基有关。氨基能接受体内的质子, 进入体内与胃酸作用使体液 pH 升高约 0.5 个单位, 从而创造一个激活淋巴细胞, 提高机体细胞免疫、体液免疫及 NK 细胞功能, 强化免疫监视作用的环境。水溶性壳聚糖通过增强机体的免疫功能, 激活淋巴细胞攻击肿瘤细胞, 达到抑制肿瘤的作用, 且其能与血管壁表面的“接着分子”(肿瘤细胞转移载体)结合, 使流经血管的肿瘤细胞不能与“接着分子”附着、粘连, 从而阻止肿瘤细胞的转移。马小珍等^[7]报道壳聚糖可增强免疫和抗肿瘤功能的详细机理可能是:(1)壳聚糖为阳性趋化剂, 吸附单核细胞从血管中游出, 聚集在组织中, 形成巨噬细胞;(2)壳聚糖可吸附 H⁺, 从而带有大量的 -NH₃⁺, 使其亲和性增强, 可以活化巨噬细胞, 使其亲和性增强 3 倍, 并能提高 NK 细胞活性 4.5 倍, 增加杀伤癌细胞的能力;(3)壳聚糖可活化 T 细胞, 促使其释放出各种淋巴因子;(4)壳聚糖表面的阳电荷与肿瘤表面阴电荷中和, 直接抑制癌细胞的活性。

2.2 通过抑制糖酵解发挥抑瘤作用

Guminska M 等^[8]通过体外实验观察了壳聚糖及其降解产物对 Ehrlich 腹水肿瘤细胞能量代谢的抑制, 认为壳聚糖通过抑制糖酵解, 减少细胞的葡萄糖摄取和 ATP 水平而发挥抑瘤作用, 但对正常肝细胞和肌细胞则没有影响, 且这一作用由抑制丙酮酸激酶作用引起。

2.3 通过活化 caspase-3 诱导癌细胞凋亡

Hasegawa M 等^[9]通过 WST-1 比色分析和细胞计数研究了壳聚糖对膀胱癌细胞生长的抑制, 同时观察到 DNA 发生裂解和 caspase-3 活性的增加, 由此认为其通过活化 caspase-3 诱导膀胱癌细胞凋亡。

3 壳聚糖在抗肿瘤药物制剂中的研究及应用

近几年, 对壳聚糖作为抗肿瘤药物转运载体的研究引起了人们的广泛关注。用壳聚糖包裹各种抗肿瘤药物后, 可提高其

* 硕士研究生。研究方向: 免疫药理学。电话: 027-83691864。E-mail: zhangchengliang1981@yahoo.com.cn

靶向性,增强药效或降低药物毒性。当药物经过壳聚糖微囊化后,可避免与消化酶直接接触,并通过控制药物释放时间,使其在肠道内释放药物,或通过对药物微囊表面改性,使药物微囊在特定的肠道部位吸收,从而进一步提高口服药物的药效。

3.1 包裹阿霉素

Son YJ 等^[10]给移植肿瘤模型大鼠尾静脉注射交联异硫氰酸荧光素的乙二醇-壳聚糖纳米球,发现壳聚糖纳米球主要分布在肾、肿瘤和肝组织中,且在肿瘤组织中的浓度逐渐增加,并在用药后 8d 达到高峰。原因为其具有渗透性和滞留作用,使得其在肿瘤组织中不断积聚。有鉴于此,专家们把载有阿霉素的壳聚糖纳米球尾静脉注入大鼠移植肿瘤内,10d 后移植瘤块得到明显的抑制。李沙等^[11]采用乳化凝胶法制备阿霉素海藻酸钠-壳聚糖微囊(ADM-ACM),以凋亡细胞的原位末端转移酶标记技术(TUNEL)及 SRB 活细胞染色法考察 ADM-ACM 的体内外抗癌活性,结果发现,其对 BGC-823、BEL-7402 及 HeLa3 种癌细胞株的抑制作用明显优于 ADM 溶液。TUNEL 实验结果显示,ADM-ACM(60.85%)引起兔肢体 Vx2 肿瘤细胞凋亡的阳性率远高于原料药(3.98%)及空白微囊(3.97%)。其所制备的 ADM-ACM 的体内、外抗癌活性均显著强于原料药。

3.2 包裹紫杉醇

Nsereko S 等^[12]以载有紫杉醇的甲壳素微球和壳聚糖微球局部给药处理肺癌模型小鼠 6d 后,2 种微球处理的肿瘤体积分别为 458、307mm³,未经处理的对照组肿瘤体积则为 997mm³。在给药 48h 后,紫杉醇在壳聚糖微球中的释药率为 51%,而甲壳素微球仅为 28%。由此表明,可生物降解的甲壳素微球和壳聚糖微球,在作为紫杉醇载体的应用方面前景可观。壳聚糖经修饰成 N-十二烷基-羧甲基-壳聚糖(LCC)后,可用于紫杉醇被动靶向制剂的注射载体。LCC 通过形成胶束提高了紫杉醇的溶解性,其在胶束溶液中浓度最高可达到 2.37mg/ml,远高于紫杉醇的饱和溶液浓度。LCC 紫杉醇的抗癌活性效果优于低浓度的游离紫杉醇。

3.3 包裹草分枝杆菌 DNA

草分枝杆菌(M. phlei) DNA 能抑制癌细胞的分裂,但在 DNA 酶作用下易降解。Kabbaj M 等^[13]将其用壳聚糖包裹为 DNA 纳米微球后,降解作用明显减少,并显示了很好的抑制肿瘤生长作用。

壳聚糖及其衍生物还可作为优良的抗肿瘤药物的靶向载体。Kamiyama K 等^[14]的实验证明,水溶性壳聚糖衍生物(如丁二酰壳聚糖)能够增加药物对病灶区血管壁的通透性,有利于药物向肿瘤组织的渗透,从而将药物选择性地分布于癌变部位,并降低对正常组织的毒副作用,同时还能够延缓药物在体内的降解速度,提高药物的疗效,因此其已成为抗肿瘤药物研究领域的热点。

4 壳聚糖及其衍生物用于前体药物合成的研究

将抗癌药物直接或间接地与壳聚糖或其衍生物进行化学偶联,制备的前体抗癌药物具有明显的优势,毒副作用均有不同程度的降低,且缓释作用明显,其缓释作用与壳聚糖衍生物的种类和连接方式有关。而且水溶性前体药物的缓释效果优于水不溶性的前体药物。人们在对壳聚糖或其衍生物作为载体的研究中发现,N-琥珀酸壳聚糖的缓释效果最佳,且与肿瘤细胞具有显著的亲和性,具有靶向抗癌药物的特性。

4.1 阿糖胞苷前体药物研究

Ichikawa H 等^[15]报道了与 1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞苷(Ara-C)N-丁二酰壳聚糖相连接的高分子前体药物,结果

表明,该前体药物的抗癌活性增加,毒副作用降低。Pithayanukul P 等^[16]报道了阿糖胞苷与壳聚糖通过己二酸偶联形成前体药物,结果表明,该前体药物在高剂量下未呈现强烈毒性,并且在生理条件下表现出良好的药物释放特性,抗肿瘤活性较阿糖胞苷增强。

4.2 甲氨蝶呤前体药物研究

Sanzgiri YD 等^[17]将壳聚糖与甲氨蝶呤偶联,制备了甲氨蝶呤的前体药物。在缩合剂 EDCI 存在下,壳聚糖的氨基与甲氨蝶呤的羧基缩和脱水形成酰胺键,从而得到了比较稳定的偶联产物。药理实验结果表明,该前体药物的毒副作用较甲氨蝶呤显著降低。

4.3 N-含硒壳聚糖衍生物抗癌的研究

硒是人体必需的微量元素,且具有一定的抗肿瘤作用。目前,硒从微量元素营养物到药物的研究已成为当今有机硒研究热点领域。因大多数无机硒化合物毒性大,寻找生物活性高且毒性低的有机硒化合物并制成药物已成为人们重点研究的内容。蒋京等^[18]通过壳聚糖分子上的-NH₂与 3 种有机硒化合物和硒代二乙酸反应,使有机硒分子片接枝到高分子壳聚糖上,合成 3 种新的 N-含硒壳聚糖衍生物。在对小鼠腋下移植性 S₁₈₀ 实体瘤的预防和治疗实验结果表明,这 3 种化合物均有一定的预防肿瘤生长和治疗肿瘤的作用。

5 结语

关于壳聚糖在抗肿瘤方面的研究及应用方兴未艾,已取得的成果令人兴奋,无不显示出其广阔的开发前景。人们对壳聚糖在抗肿瘤方面的深入研究势必会给广大肿瘤患者带来福音,而该项工作仍需要广大科研及临床工作者的不懈努力。

参考文献

- Maeda Y, Kimura Y. Antitumor effects of various low-molecular-weight chitosans are due to increased natural killer activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in sarcoma 180-bearing mice[J]. *J Nutr*, 2004, 134(4): 945.
- Qin C, Du Y, Xiao L, et al. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2002, 31(1~3): 111.
- Huang M, Khor E, Lim LY. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(2): 344.
- Lekka M, Laidler P, Ignacak J, et al. The effect of chitosan on stiffness and glycolytic activity of human bladder cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1540(2): 127.
- Lee JK, Lim HS, Kim JH. Cytotoxic activity of aminoderivatized cationic chitosan derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(20): 2949.
- 刘艳如, 余萍. 水溶性壳聚糖对小鼠免疫功能和移植性肿瘤的影响[J]. 福建师范大学学报, 1999, 15(4): 66.
- 马小珍, 冯玉兰, 周 围. 新型饲料添加剂-甲壳素与壳聚糖[J]. 饲料博览, 2001, (2): 33.
- Guminska M, Ignacak J, Wojcik E. In vitro inhibitory effect of chitosan and its degradation products on energy metabolism in ehrlich ascites tumour cells(EAT)[J]. *Pol J Pharmacol*, 1996, 48(5): 495.
- Hasegawa M, Yagi K, Iwakawa S, et al. Chitosan induces apoptosis via caspase-3 activation in bladder tumor

· 药师之友 ·

药物治疗中核对过程对药疗差错发生的影响

胡晋红*, 蔡 溱(第二军医大学长海医院药学部, 上海市 200433)

中图分类号 R97;R952 文献标识码 C 文章编号 1001-0408(2005)07-0551-03

摘要 目的:探讨有效减少药疗差错的方法。方法:查阅国外有关文献,结合实际分析药物治疗过程中引起差错发生的原因。结果与结论:建立独立的核对方式和差错报告制度可有效地发现错误,减少药疗差错的发生。

关键词 核对;药疗差错;预防

Effects of Drug Checking on the Occurrence of Errors in the Drug Treatment

HU Jinhong, CAI Zhen(Dept. of Pharmacy, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the ways of preventing errors in the process of drug treatment. METHODS: Related overseas literatures were consulted; causes of errors in the drug treatment were analyzed, which combined with practice. RESULTS & CONCLUSIONS: Errors can be found effectively and reduced by establishing independent checking and error reporting system.

KEY WORDS Checking; Drug treatment errors; Prevention

药物治疗的目标是使患者的医疗风险降至最低的情况下提高患者的生活质量。治疗所使用的药物(包括处方药和非处方药)以及给药装置均存在已知或未知的内在风险。这些风险所造成的事件或危害被定义为药物灾难(Drug misadventure),包括药品不良反应(ADRs)和药疗差错(Medication errors)。有的药疗差错对患者的影响表现得很小甚至没有,但有的药疗差错可导致严重的后果。因此,不可轻视药疗差错。预防药疗差错发生可以通过建立处方、调剂、实施药疗等有效管理系统来实现,管理系统涉及受过适当培训和指导的医务人员、完善的通

讯系统、合理的工作负荷、有效的药物操作系统、个人工作结果核查、质量管理、适当的设施、设备和各类辅助材料^[1]。本文主要介绍个人工作结果核查过程对有效预防药疗差错发生的重要性。

1 产生药疗差错的原因

药物治疗过程包括处方、下医嘱、抄方、调配、给药、监测等多个环节,主要涉及的人员有医师、药师和护士,整个过程中的每个环节都存在差错发生的可能性。可以说药疗差错是人为的差错,很多差错的出现是由于“潜在的疏忽”造成的。药疗差错

cells[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(4): 459.

[10] Son YJ, Jang JS, Cho YW, et al. Biodistribution and anti-tumor efficacy of doxorubicin loaded glycol-chitosan nanoaggregates by EPR effect[J]. *J Control Release*, 2003, 91(1~2): 135.

[11] 李 沙, 汤小东, 邓声菊, 等. 阿霉素海藻酸钠-壳聚糖微囊的释药及其体内外抗癌作用[J]. *中华临床医药杂志*, 2003, 4(9): 1.

[12] Nsereko S, Amiji M. Localized delivery of paclitaxel in solid tumors from biodegradable chitin microparticle formulations[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(13): 2 723.

[13] Kabbaj M, Phillips NC. Anticancer activity of mycobacterial DNA: effect of formulation as chitosan nanopar-

ticles[J]. *J Drug Target*, 2001, 9(5): 317.

[14] Kamiyama K, Onishi H, Machida Y. Biodisposition characteristics of N-succinyl-chitosan and glycol-chitosan in normal and tumor-bearing mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(2): 179.

[15] Ichikawa H, Onishi H, Takahata T, et al. Evaluation of the conjugate between N4-(4-carboxybutyryl)-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and chitosan as a macromolecular prodrug of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine[J]. *Drug Des Discov*, 1993, 10(4): 343.

[16] Pithayanukul P, Onishi H, Nagai T. In vitro pH-dependent drug release from N4-(4-carboxybutyryl)-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and its conjugate with poly-L-lysine or decylenediamine-dextran T70[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 1989, 37(6): 1 587.

[17] Sanzgiri YD, Blanton CD Jr, Gallo JM. Synthesis, characterization, and in vitro stability of chitosan-methotrexate conjugates[J]. *Pharm Res*, 1990, 7(4): 418.

[18] 蒋 京, 廖宝凉. N-含硒壳聚糖衍生物的合成、表征及其生物活性[J]. *广东微量元素科学*, 2000, 7(5): 14.

(收稿日期: 2004-11-03 修回日期: 2005-01-04)



— 医药 —

本栏目由 **深圳市制药厂** 协办

达力新

注射用头孢唑啉钠
头孢唑啉钠片、胶囊

联邦止咳露

复方磷酸可待因溶液

网址: www.e-drugs.com.cn

服务信箱: vip@e-drugs.com.cn

电话: 0755-82433699

传真: 0755-82429265

* 主任药师, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 药剂学、药理学、医院药学。电话: 021-25070665。E-mail: hjhong@yaoxue.net