

# 壳聚糖在口腔医学中的应用

唐涛 综述; 薛毅 审校

(白求恩国际和平医院口腔科, 河北 石家庄 050082)

**[摘要]** 壳聚糖是一种可降解的生物高分子物质, 具有广谱抑菌、增强免疫力、保湿、促进上皮生长、加速组织修复等特殊功能, 可用作组织工程支架、药物缓释剂, 在口腔软硬组织损伤、牙周、牙髓、尖周病、口腔溃疡治疗及口腔预防医学等方面具有很大的应用价值。

**[关键词]** 壳聚糖; 口腔医学; 应用

**[中图分类号]** R780.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1005-2593(2003)12-0711-03

[牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(12): 711]

## Application of chitosan in stomatology

Tang Tao

(Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, 050082)

**[Abstract]** Chitosan is a biodegradable high molecular polymer. There are some special functions in broad antimicrobial spectrum, enhancing immune, persisting moist, promoting regeneration of the epithelium and rehabilitation of the organ. It is also a kind of tissue frame, delivery of slow release medicament. It has high applicable value in increasing repair of oral tissue, treatments of periodontal or periapical diseases and oral ulcer.

**[Key words]** chitosan; stomatology; appliccation

[Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2003, 13(12): 711]

壳聚糖(又称甲壳胺)是自然界中唯一带正电荷的氨基葡聚糖, 由海洋甲壳类生物、昆虫和其他无脊椎动物外壳中的甲壳素[B-(1-4)聚-2-乙酰胺基-D-葡糖]脱乙酰化制得, 具有良好的生物相容性、生物降解性、无毒、无免疫原性、高安全性。在医学中壳聚糖及其衍生物制品已用作透析膜、伤口愈合促进剂、血液抗凝剂、药物载体等。现将壳聚糖在口腔医学方面的应用综述如下。

### 1 壳聚糖在牙周病治疗中的应用

壳聚糖制成可溶性凝胶、膜剂、滴剂用于牙周病治疗, 能促进牙周上皮生长和组织修复, 为牙周病治疗提供新方法。口腔内特殊化学环境和唾液机械冲刷作用, 使牙周袋内和口腔黏膜表面的药物

发挥作用的时间变短, 疗效降低。采用生物附着性能良好的壳聚糖材料制成凝胶或膜剂作为药物载体, 可以延长药物在牙周袋和口腔黏膜的停留时间, 提高药效。Needleman等<sup>[1,2]</sup>实验证明, 以壳聚糖为载体制成含有不同治疗药物的牙周袋内缓释剂, 通过r-荧光图测定壳聚糖载药后在牙周袋内清除情况, 发现壳聚糖凝胶融胀后高分子链松弛, 药物得以释放, 药物释放速率与材料的融胀呈正比。Tarsi等<sup>[3]</sup>发现壳聚糖在口腔黏膜的附着时间大于聚丙烯酰胺, 存留时间明显长于黄原胶口腔和聚乙烯氧化物等生物附着性强的材料, 认为壳聚糖是更理想的口腔药物的载体。壳聚糖凝胶形成物理或化学交联网格, 能适应口腔复杂的环境, 促进口腔上皮软组织再生, 具有抑菌作用, 降低机体的感染机会<sup>[4]</sup>, 还能激活免疫系统, 以非特异免疫反应增强机体的免疫功能, 制成口腔溃疡膜并添加中药、上皮生长因子等药物, 有助于提高复发性口疮的治疗。

收稿日期: 2003-02-21; 修回日期: 2003-08-09

作者简介: 唐涛(1965-), 女, 汉族, 江西人。硕士生(导师: 薛毅)

另壳聚糖可作为组织工程材料,为牙周组织的重建开辟了新的治疗途径。壳聚糖为天然高分子材料,其降解产物为氨基多糖,是机体代谢所需产物,不会产生不良的组织反应。材料表面具有润滑性,能减少组织的黏附又降低细菌的附着,插入和植入组织时,能极大地减少体内细胞和组织受损。这种天然高分子材料与人工材料相比具有细胞特异性黏附及特异基因激活的识别信号。壳聚糖作为碱性多糖,在细胞培养的 pH 值范围内,可计算出保持正电荷的氨基百分数。这些正电荷和细胞表面的负电荷相互作用影响细胞附着,从而有利于细胞的生长和分布<sup>[6]</sup>。张毅等<sup>[5]</sup>将壳聚糖制成牙周引导组织再生膜进行实验,结果显示壳聚糖无毒性和刺激性,生物相容性良好,可作为牙周干细胞移植的生物支架,同时又是很好的缓释系统,如能辅以最佳组合的生长因子、细胞因子以改善组织再生环境,为研制适合牙周手术的壳聚糖再生膜而提供依据。

## 2 壳聚糖在防龋中的应用

壳聚糖直接在口腔中应用可以杀灭或抑制致龋菌,国外已有壳聚糖为主料的口胶、牙膏、漱口水销售。Tsai<sup>[7]</sup>证实壳聚糖在酸性条件下分子中的质子化胺具有正电性,吸附带有负电荷的细菌,使细菌的胞壁溶解,胞膜变形破裂,胞的内容物水、蛋白质等渗出细菌溶解而致其死亡,认为低分子量壳聚糖及衍生物能够阻止链球菌附着于牙表面。Tarsi 等<sup>[3]</sup>证实壳聚糖在口腔溶菌酶的作用下发生降解,代谢产物和壳聚糖本身都含有氨基呈碱性,可中和部分酸改善口腔内环境及唾液的酸碱度,有明显减少龋发生的潜力。壳聚糖在药剂中的应用价值,有望成为新型防龋疫苗的良好载体,更好地发挥疫苗的功效。

## 3 壳聚糖在牙髓病治疗中的应用

刘晓勇等<sup>[8]</sup>研究了用壳聚糖进行小型猪牙盖髓实验,以氢氧化钙作为对照,观察术后 2、4、13 周牙髓腔穿孔下方修复性牙本质桥的形成,发现随时间的延长修复性牙本质桥逐渐完整、致密,证明壳聚糖能诱导修复性牙本质形成并有良好的生物活性。与氢氧化钙相比,壳聚糖不引起浅表牙髓组织的坏死,形成的牙本质桥结构更致密,封闭更好,但牙本质桥形成速度二者大致相同。壳聚糖很可能

成为新的生物型牙髓治疗药物,提高盖髓术、根管充填术和根管外科的疗效。

## 4 壳聚糖促进颌面组织修复

Lee 等<sup>[9]</sup>成功的将成骨细胞接种于壳聚糖-聚三磷酸钙膜上进行培养,在体外产生了骨样组织,将该材料膜技术与骨形成蛋白结合可加速骨的愈合并能恢复良好的外形。血小板源性生长因子是重要的创伤修复因子,与壳聚糖膜复合植入体内可促进骨形成和钙化<sup>[10,11]</sup>。Hidaka 等<sup>[12]</sup>通过组织病理和免疫组化的研究,证实壳聚糖的衍生物能促进植骨处骨组织生长。Kostopoulos 等<sup>[13]</sup>进行了壳聚糖微球用于小鼠颌骨内引导骨组织再生的研究,提示壳聚糖可以促进颌面部骨损伤的修复作用。赵峰等<sup>[14]</sup>对壳聚糖-明胶网络/羟基磷灰石复合材料支架进行了研究,表明支架材料具有良好生物相容性、生物降解性和可塑性,有利于骨细胞的置入、黏附和骨细胞营养成分的渗入与代谢产物的排出。壳聚糖及复合制品有望成为新的骨替代材料用于颌面骨折或骨缺损的修复。日本学者正在研究将壳聚糖喷涂于种植体表面提高种植体的成功率。

壳聚糖能加速伤口愈合、抑制纤维组织增生、促进上皮细胞生长、减少瘢痕,在改善愈合质量方式上发挥作用。刘志斌<sup>[15]</sup>用壳聚糖药膜敷于小鼠创伤后的新鲜皮肤创口观察伤口的愈合过程,并与外敷油纱布进行对照,表明该壳聚糖膜对创口无刺激,能促进上皮生长,加速伤口愈合。壳聚糖海绵、栓剂可以促进拔牙窝愈合,具有止血抗感染能力,降低拔牙后出血、感染、干槽症等并发症的发生。

## 5 壳聚糖促进颌面神经再生修复

吴德升等<sup>[16]</sup>将壳聚糖应用于周围神经再生研究,将自体雪旺氏细胞及部分神经基质、外源性神经生长因子等与壳聚糖凝胶混合,注入硅胶管内用以套接修复大鼠坐骨神经缺陷,证实壳聚糖是可以加速神经组织的修复。卜寿山等<sup>[17]</sup>将壳聚糖管用于下齿槽神经修复的实验研究,术后 12、18 周原缺损的神经近远端相连下齿槽神经的完整性得以恢复,与对照组相比,得出结论是壳聚糖管能有效引导下齿槽神经再生,神经传导速度明显加快,再生有髓神经纤维明显增多。

## 6 壳聚糖在颌面肿瘤治疗中的应用

张澄波<sup>[18]</sup>、梅学文<sup>[19]</sup>报道了脱乙酰壳聚糖可

以增加鼠腹腔巨噬细胞吞噬力和水解酶活性,促进脾脏抗体生成细胞功能的作用,能显著抑制腹水型肿瘤的生长。证明壳聚糖促进机体非特异及特异两方面功能发挥抗肿瘤、抗感染作用。方化丰等<sup>[20]</sup>用壳聚糖微球包封化疗药物 5-FU 组成一套预定位肿瘤导向药物载体系统,产生明显控制化疗药物释放和延长药效的作用。壳聚糖在其他部位肿瘤的应用也具有良好的效果,将给颌面部肿瘤的治疗提供新的思路。

## 7 壳聚糖在颞颌关节病治疗中的应用

张文涛<sup>[21]</sup>用兔软骨细胞-壳聚糖复合物制备的“膜状软骨”修复兔膝关节软骨缺损,77.8%动物16周愈合,表明壳聚糖可用作软骨细胞体外培养载体,为颞颌关节紊乱及关节软骨损伤、关节内外强直等的治疗提供新方法。

壳聚糖良好的生物学特性在口腔医学方面具有广泛的应用前景。相信随着材料学和生命科学的交叉扩展,将以新材料展示于世人。

## 参考文献:

- [1] Needleman IG, Martian GP, Smales FC. Characterisation of bioadhesives for periodontal and oral mucosal drug delivery[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(1): 74
- [2] Needleman IG, Mather SJ, Martian GP, et al. Periodontal and pocket clearance by gamma scintigraphy in human volunteers[J]. *J Clin Periodontol*, 2000, 27(12): 904
- [3] Tarsi R, Corbin B, Pruzzo C, et al. Effect of low-molecular-weight chitosans on the adhesive properties of oral streptococci[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 1998, 13(4): 217
- [4] 侯春林, 盛志坚, 卢建熙, 等. 几丁质缝合线体内吸收的实验研究[J]. *第二军医大学学报*, 1994, 15(5): 45
- [5] 张毅, 庄昭霞, 卢凤琦, 等. 牙周引导组织再生壳聚糖膜的生物相容性研究[J]. *山东医科大学学报*, 2002, 40(2): 115
- [6] Hamano T, Teramoto A, Iizuka E, et al. Effects of polyelectrolyte complex (PEC) on human periodontal ligament fibroblast (HPLF) function. Enhancement of HPLF differentiation and aggregation on PEC by L-ascorbic acid and dexamethasone[J]. *J Biomed Mater Res*, 1998, 41(2): 270
- [7] Tsai G, Su WH. Neutralin of endotoxin *in vitro* and *in vivo* by a human lactoferrin-derived peptide[J]. *J Food Prot*, 1999, 62(3): 239
- [8] 刘晓勇, 李玉晶, 赵宝荣, 等. 用甲壳胺直接盖髓的实验研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2001, 15(5): 336
- [9] Lee YM, Park YJ, Lee SJ, et al. The bone regeneration effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(2): 410
- [10] Park YJ, Lee YM, Park SN. Platelet derived growth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone regeneration[J]. *Biomaterials*, 2000, 21(2): 153
- [11] Lee YM, Park YJ, Lee SJ, et al. The bone regeneration effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(2): 418
- [12] Hidaka Y, Ito M, Mori K, et al. Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetylated chitin derivatives implanted over rat calvaria[J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, 46(3): 418
- [13] Kostopoulos L, Lioubavina N, Karring T, et al. Role of chitin beads in the formation of jaw bone by guided tissue regeneration. An experiment in the rat[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2001, 12(4): 325
- [14] 赵峰, 尹玉姬, 宋雪峰, 等. 壳聚糖-明胶网络/羟基磷灰石复合材料支架的研究-制备及形貌[J]. *中国修复外科杂志*, 2001, 15(5): 276
- [15] 刘志斌, 李峰, 吴军正, 等. 几丁聚糖药膜促进小鼠皮肤伤口愈合的研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 1997, 13(2): 134
- [16] 吴德升, 赵定麟, 何北平, 等. 修复周围神经缺损的组织工程研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 1997, 14(2): 108
- [17] 卜寿山, 许金菊, 徐颂成, 等. 几丁质管修复下齿槽神经缺损的实验研究[J]. *广东牙病防治*, 2001, 9(4): 259
- [18] 张澄波. 壳聚糖对巨噬细胞精氨酸酶活性的影响[J]. *首都医学院学报*, 1992, 13(3): 234
- [19] 梅学文, 庞宝森, 刘二庆, 等. 脱乙酰壳聚糖对小鼠脾脏 NR 细胞活性及 IL-2 分泌的影响[J]. *首都医学院学报*, 1994, 15(2): 141
- [20] 方华丰, 周宜开, 任恕, 等. 生物素化壳聚糖微球的体外抗癌活性[J]. *药学学报*, 2000, 35(5): 385
- [21] 张文涛, 卢世璧, 王继芳, 等. 组织工程软骨移植修复兔膝关节软骨缺损[J]. *中华外科杂志*, 1998, 36: 591

## 征订启事

《牙体牙髓牙周病学杂志》由第四军医大学口腔医学院主办,著名口腔医学专家史俊南教授主编。被国家科委选为中国科技论文统计源期刊。为《中国科学引文数据库》、《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,内容范围为龋病学、牙体修复学、牙髓病学、牙周病学、老年口腔医学、儿童口腔医学。定价每期 6 元,全年 72 元。如错过在邮局征订的机会者请直接汇款至本刊编辑部。

通讯处:西安市康复路 7 号第四军医大学口腔医学院《牙体牙髓牙周病学杂志》编辑部

邮编:710032 电话:(029) 83376082 传真:(029) 83224432 E-mail:kqytkb@fmmu.edu.cn