

壳聚糖免疫调节作用的研究进展

窦志芳¹,冯前进²,闫娟丽³,耿⁴,张亚中⁴,何金洋⁵

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山西中医学院, 山西 太原 030024; 3. 南昌大学医学院药理学系, 江西 南昌 330006; 4. 上海中医药大学, 上海 201203; 5. 广州中医药大学热带医学病研究所, 广东 广州 510405)

摘 要:壳聚糖是一种天然高分子多糖体,被誉为继糖、蛋白质、脂肪、维生素、矿物质(无机盐)之后人体必需的第六生命要素。通过分析壳聚糖的化学成分和理化性质,以及其调节免疫功能方面的研究成果发现:壳聚糖在提高机体的免疫功能方面的主要作用表现在一方面自身具有提高免疫力的作用,另一方面能够通过作为免疫佐剂而提高其他药物的免疫力,从而使机体免疫能力增强。在此基础上作者提出了将其运用于免疫力低下疾病中与其他药物共同发挥疗效的新设想。

关键词:壳聚糖;免疫调节;研究进展

中图分类号: R284 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-7717(2007)10-2075-02

壳聚糖(chitosan, CTS)是甲壳类动物(如虾、蟹)、昆虫和其它无脊椎动物外壳中的甲壳质(chitin)经脱乙酰化制得的一种天然高分子多糖体,可溶于酸性介质而不能溶于水,对其进行化学修饰,可改善其溶解性,从而发挥特殊功效。医学界将其誉为继糖、蛋白质、脂肪、维生素、矿物质(无机盐)之后人体必需的第六生命要素。由于壳聚糖具有很好的生物相容性,而且无毒,易生物降解,因此其在医药、食品、日用化妆品、环保、农业等领域具有广泛的应用前景。已有大量文献报道壳聚糖具有调节免疫、抗肿瘤等作用。本文综述了其在与提高免疫力有关方面的研究进展。

1 壳聚糖化学成分分析及理化性质

壳聚糖的化学成分。壳聚糖是存在于自然界中的唯一一种带阳离子的,能被生物降解的,而且分布极其广泛的高分子材料。它是一种天然高分子,属于线形多糖类,由氨基葡萄糖通过糖苷键连接而成的直链高分子,包含氨基葡萄糖共聚物和氮-酰氨基葡萄糖,为具有类似纤维结构的线形高分子。其化学成分为聚 N-乙酰-D-氨基葡萄糖,相对分子质量高达 100 万以上。广泛存在于低等动物,特别是节肢动物(如昆虫、甲壳类)的外壳,以及真菌、藻类、酵母等的细胞壁中。具有良好的生物学特性,无毒、无刺激

细胞中度水肿,其中 3 例有点、灶状坏死,充血明显,据肝细胞炎症活动。据镜下可见按计分标准:5 例计分为 1;5 例计分为 2。

表 7 100 倍组动物肝细胞变性及炎症活动计分

编号	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11
变性	+	++	+	+	+	+	++	++	++	++
炎症计分	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2

表 8 150 倍组动物肝细胞变性及炎症活动计分

编号	1	2	3	4	5	6	11
变性	++	+++	++	+++	++	++	++++
炎症计分	3	3	2	3	2	2	4

5.2.6 蜂胶左金胃三联 150 倍剂量组肝脏组织学情况见表 8。主要观察细胞水肿并结合出血情况。本组 4 例死亡,说明当用量达到成人用量的 150 倍时,有 33.3% 的致死率。其余 7 例均入组,从镜下可见:肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列,其中六例局部区域可见肝细胞中、重度水肿,有点、灶状坏死,充血,出血点较明显。据镜下可见按计

分标准:3 例计分为 2;3 例计分为 3;1 例为 4。

6 讨论

蜂胶左金胃三联是在古方左金丸为基础配伍蜂胶组成,用于抗 Hp 感染性胃炎,临床取得明显疗效。为验证蜂胶左金胃三联临床用药的安全性,笔者采用了上述实验方法,对大鼠的毒理反应及对肝脏的影响进行研究。

从本次实验结果来看,虽然 25 倍剂量组大鼠体重有所下降,但是,与其它组比较均未出现显著差异。这可能与给药时间有关。从大鼠一般情况来看,50 倍以下剂量组均未出现明显变化,而 100 倍、150 倍剂量组则出现明显的精神行为和摄食行为以及毛发的变化。从排便来看 50 倍及以上剂量组均出现了稀便。说明该方对胃肠运动及消化机能有一定影响。其作用机理,有待于进一步研究。

从病理检查来看,在 25 倍剂量组中有 1 例出现了轻微病理变化,而 50 倍及以上剂量组均出现了不同程度的病理变化。说明该方在 25 倍以下剂量使用基本上是安全的,而 25 倍及以上则对肝脏有不同程度的影响。随着用量的增大而对肝脏损伤也越大。本实验为该方临床安全用药剂量提供了参考区间。关于对肾的影响容后待续。

参考文献

[1] 李平,楚更五.蜂胶左金胃三联治疗幽门螺杆菌感染性胃炎的疗效观察[J]. 中医杂志,2005,23(10):1810

收稿日期:2007-05-23

基金项目:山西省科学技术厅资助课题(041078)

作者简介:窦志芳(1971-),女,山西五寨人,副教授,博士研究生,主要从事中医药教学、科研、实验研究工作。

性、无抗原性、组织相容性良好,在体内可降解吸收。

壳聚糖的理化性质。纯净的壳聚糖为白色或灰白色半透明的片状固体,主要特性有:不溶于水和碱溶液中,可溶于低浓度无机酸或某些有机酸,溶于稀酸呈黏稠状;在溶液中是带正电荷多聚电解质,具有很强的吸附性;溶解性与脱乙酰度、分子量、黏度有关,脱乙酰度越高,分子量越小,越易溶于水,分子量越大,黏度越大。

2 壳聚糖自身免疫力的实验研究

张建国^[1]等采用抑瘤实验、碳粒廓清实验、MTT法观察低分子壳聚糖季铵盐对小鼠实体瘤和免疫系统的影响,结果发现低分子壳聚糖季铵盐可使荷瘤小鼠的碳粒廓清指数、胸腺指数、脾脏指数升高,并对由 ConA、脂多糖诱导体外小鼠 T、B 淋巴细胞增殖有明显的兴奋作用;能够抑制小鼠实体瘤的生长。提示低分子壳聚糖季铵盐能够增强机体的免疫功能,并具有抑瘤作用。杨玲^[2]等观察壳聚糖对荷肝癌小鼠模型肿瘤生长、自然杀伤细胞、巨噬细胞的吞噬功能、T 淋巴细胞转化功能,发现壳聚糖对小鼠肝癌实体瘤(Hep s)无明显抑制作用,低剂量壳聚糖可增加 Hep s 荷瘤小鼠的细胞免疫功能的影响发现其对巨噬细胞的吞噬功能有明显的提高作用。提示:壳聚糖对荷瘤小鼠的免疫功能具有调节作用。何学斌^[3]从喇咕中提取制备水溶性壳聚糖,并研究其抗肿瘤作用及免疫活性,发现水溶性壳聚糖对 S₁₈₀和艾氏腹水癌的抑瘤率分别为 58.6%和 54.85%,与环磷酸胺伍用,能增强荷瘤小鼠抑瘤率;并能拮抗环磷酸胺所致的副作用。提示:喇咕来源水溶性壳聚糖对荷瘤小鼠有显著的抗肿瘤作用,并能调节机体免疫功能,降低化疗药物的毒副作用。应自忠^[4]等采用从蚕蛹壳中提取的壳聚糖灌胃对小鼠移植瘤(S-180)进行抑瘤,观察壳聚糖对荷瘤小鼠红细胞免疫功能影响。结果表明壳聚糖能抑制瘤细胞生长,增强红细胞免疫黏附肿瘤细胞能力,并与对照组相比,差异有显著性。刘艳如^[5]等研究了水溶性壳聚糖对小鼠非特异性免疫和体液免疫功能的影响,并对荷 S₁₈₀肿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肿瘤有明显的抑制作用,抑瘤率为 53.3%~63.3%。

3 壳聚糖作为免疫佐剂的实验研究

许多研究表明壳聚糖可有效促进局部(特别是黏膜局部)的免疫反应,增强抗原传递系统功能,具有免疫佐剂的效应。常海艳^[6]等将壳聚糖与疫苗混合经腹腔免疫 BALB/c 小鼠,免疫后取血清,检测血清中所产生的 IgG、IgG1、IgG2a 等抗体水平,同时,取小鼠鼻洗液检测 IgA 抗体;加强免疫后 1 周,用致死性(40LD₅₀)流感病毒 A/PR/8/34(H1N1)攻击小鼠,发现壳聚糖作佐剂能显著增强血清抗体含量,并提高小鼠抗病毒攻击的能力。由此可见,壳聚糖可以作为流感病毒灭活疫苗的新型佐剂,增强疫苗的抗体反应。Bacon^[7]等将壳聚糖与亚单位流感病毒疫苗合用,发现壳聚糖可以明显提高其局部和血清抗体反应。Seferian^[8]等将壳聚糖与 2 人绒毛膜促性腺激素联合接种于 Balb/c

小鼠,使其产生的抗体滴度维持在高水平的时间延长,引起了明显的免疫反应。Lubben^[9]等研究发现壳聚糖及其衍生物可以促进黏膜淋巴组织对抗原的吸收,从而诱导出强烈的系统和黏膜免疫应答。Westerink 等^[10]用 F127/壳聚糖作为佐剂,与破伤风毒素一起接种于 Balb/c 小鼠的鼻腔内,结果产生了明显的抗 TT IgG 和黏膜 IgA 抗体反应,说明其很有希望成为新型黏膜疫苗佐剂。Mills 等^[11]将无活性的突变型白喉毒素 CRM(197)与壳聚糖共同接种于健康志愿者的鼻腔内,结果发现产生了明显的毒素中和活性,并且还产生了局限性 sIgA 反应,进一步说明壳聚糖作为佐剂可诱导出局部黏膜免疫。

4 小 结

综上所述,壳聚糖在提高机体的免疫功能方面的主要作用表现在一方面自身具有提高免疫力的作用,另一方面能够通过作为免疫佐剂而提高其他药物的免疫力,从而使机体免疫能力增强。通过以上分析总结,在科研工作中可以将其应用于免疫力低下疾病中与其他药物共同发挥疗效。

参考文献

- [1] 张建国,任慧霞,刘其凤.低分子壳聚糖季铵盐对小鼠实体瘤及其免疫系统的影响[J].中国生化药物杂志,2005,26(2):93-96
- [2] 杨玲,戴关海.壳聚糖对荷肝癌小鼠的免疫调节作用[J].药物研究,2003,12(9):26-27
- [3] 何学斌,薛存宽,沈凯,等.喇咕来源水溶性壳聚糖抗肿瘤作用及其免疫调节活性研究[J].中国生化药物杂志,2003,24(5):236-238
- [4] 应自忠,张慧,韩志红.壳聚糖对荷瘤小鼠红细胞免疫功能的影响[J].中国公共卫生,2000,16(9):831
- [5] 刘艳如,余萍.水溶性壳聚糖对小鼠免疫功能与移植性肿瘤的影响[J].福建师范大学学报(自然科学版),1999,15(4):66-70
- [6] 常海艳,陈建军,方芳.流感病毒灭活疫苗新型佐剂—壳聚糖增强免疫作用研究[J].中国生物制品学杂志,2004,17(6):383-385
- [7] Bacon A, Makin J, Sizer PJ, et al. Carbohydrate biopolymers enhance antibody responses to mucosally delivered vaccine antigens[J]. Infection and Immunity, 2000, 68(10): 5764-5770
- [8] Seferian PG, Martinez ML. Immune stimulating activity of two new chitosan containing djuvant formulations [J]. Vaccine, 2000, 19(6): 661-668
- [9] Lubben M, Verhoef JC, Borchard G, et al. Chitosan and its derivatives in mucosal drug and vaccine delivery[J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 14(3): 201-207
- [10] Westerink MA, Smithson SL, Srivastava N, et al. ProJuvant (Pluronic F127/ chitosan) enhances the immune response to intranasally administered tetanus toxoid[J]. Vaccine, 2001, 20(5/6): 711-723
- [11] Mills KH, Cosgrove C, McNeela EA, et al. Protective levels of diphtheria - neutralizing antibody induced in healthy volunteers by unilateral priming - boosting intranasal immunization associated with restricted ipsilateral mucosal secretory immunoglobulin A [J]. Infection and Immunity, 2003, 71(2): 726-732