

# 脱乙酰壳多糖及其衍生物在牙周病治疗中的作用

吉秋霞综述 邓 婧审校

(青岛大学医学院附属医院口腔科 山东 青岛 266003)

[摘要] 脱乙酰壳多糖(CS)是自然界中唯一的阳离子生物多糖,具有良好的生物相容性、黏附性、降解性、抑菌性和可塑性,可促进伤口愈合和组织再生。下面就 CS 及其衍生物在牙周病治疗领域中的应用作一综述。

[关键词] 脱乙酰壳多糖; 牙周病; 抑菌活性; 药物释放; 组织工程支架

[中图分类号] R 783.1 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.05.020

**Effect of chitosan and its derivates in the field of periodontal treatment** Ji Qiu-xia, DENG Jing. (Dept. of Stomatology, The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[Abstract] Chitosan(CS) is an unique cationic polysaccharide in nature. Chitosan exhibits many unique advantages such as biocompatibility, bio-adhesion, biodegradability, antibacterial, promote wound healing and tissue regeneration. In this paper, the applications of chitosan and its derivatives in the field of periodontal threatment are reviewed.

[Key words] chitosan ; periodontal disease ; antibacterial activity ; drug delivery ; tissue engineering scaffold

脱乙酰壳多糖(chitosan, CS)又名甲壳胺,化学名为 1,4-2-氨基-2-脱氧-β-D-葡聚糖,是自然界中唯一带正电荷的天然多糖。CS 是壳多糖脱乙酰基后的产物<sup>[1]</sup>,一般把脱乙酰度大于 70%的壳多糖称为 CS。CS 及其衍生物来源丰富、价格低廉、无毒和可塑性好,具有良好的生物相容性<sup>[2]</sup>、黏附性、降解性和抑菌性,诸多基团可对其修饰,可促进伤口愈合和组织再生<sup>[3-8]</sup>。在生物医药领域,CS 被广泛用作药物缓释载体、透析膜、伤口愈合促进剂、血液抗凝剂、组织工程支架和抑菌剂等。

## 1 作为牙周致病菌的抑菌剂

Choi等<sup>[9]</sup>在评价了壳寡糖对伴放线放线杆菌的抑制效果后认为,壳寡糖可导致伴放线放线杆菌细胞膜破坏,从而治疗由伴放线放线杆菌引发的牙周炎。Ikinici等<sup>[7]</sup>认为,CS 可有效抑制牙龈卟啉单胞菌,且 CS 凝胶或膜也具有较强的抑菌作用,与氯己定联合后抑菌作用更强,故可减少氯己定用量以避免其用量增多引发的不良反应。Park

等<sup>[10]</sup>应用海藻酸钠和 CS 制备可注射米诺环素微囊用于牙周病的治疗,结果此微球能够显著地抑制由中间普雷沃菌引发的牙周炎。作为 CS 的衍生物,水溶性 CS 可有效地降低菌斑再生长和生物膜活性<sup>[11]</sup>。

## 2 作为牙周病局部缓释药物载体

CS 发现于 19 世纪初,但近 20 年后人们才将其用于生物制药和药物控释研究,随后各种药物控释载体不断出现,如水凝胶、微球、纳米微粒和膜<sup>[12-16]</sup>等。采用生物附着性能良好的 CS 材料作为药物载体,不仅有药物缓释的效果,而且可延长药物在牙周袋和口腔黏膜的黏附性,提高药效。

2007 年,Barat等<sup>[17]</sup>制备出甲硝唑 CS 药条用于牙周病治疗。此装置在最初的 24 h 表现出突然释放,其后的释放可达 6 d。在体系中加入体积分数 10%的戊二醛后,可降低近 30%的突然释放且明显延长溶解时间,即交联剂的加入可降低突然释放的发生。El-Kamel等<sup>[18]</sup>利用 CS 与聚乙酸内酯制备具有生物黏附性的甲硝唑苯甲酸膜作为局部生物黏附释放系统,用于牙周病的治疗。结果 6 h 后,唾液中甲硝唑的质量浓度为 5~15 mg·L<sup>-1</sup>,高于甲硝唑的最低抑菌质量浓度。Wang等<sup>[16]</sup>以 CS 的衍生物羧甲基纤维素钠与聚乙烯醇制备奥硝唑牙周病缓释药膜,结果此药膜具有良好的生物相

[收稿日期] 2009-09-11; [修回日期] 2010-05-06  
[基金项目] 青岛市科技计划基金资助项目(06-2-2-6-nsh-2); 山东省卫生厅青年基金资助项目(2007QZ021)  
[作者简介] 吉秋霞(1975—),女,山东人,副教授,博士  
[通讯作者] 邓 婧, Tel: 0532-82911265

容性,且膜吸收水后对组织有一定的贴附性。将此药膜置入威斯塔大鼠牙周病损牙周袋内,可维持奥硝唑较高的药物质量浓度达 5 d,较体外释放(3 h)明显延长。Perugini 等<sup>[19]</sup>研制的依普拉芬-聚乳酸/乙醇酸共聚物-CS 单层和依普拉芬-CS-聚乳酸/乙醇酸共聚物-CS 三层膜释放系统经试验证实,合适的微基质膜剂量能延长依普拉芬的释放达 20 d。

Govender 将<sup>[20]</sup>CS 微球负载四环素用于牙周病的治疗,还研究了提高四环素的包封率的最适合的参数。Needleman 等<sup>[21]</sup>在以  $\gamma$ -荧光图测定 CS 载药缓释剂在牙周袋内的清除情况时发现,CS 凝胶融胀后高分子链松弛,药物释放且释放速率与材料的融胀率呈正比。Park 等<sup>[22]</sup>制备出的海藻酸钠和 CS 米诺环素微囊,可作为治疗牙周病的理想剂型。

Akncbay 等<sup>[23]</sup>在将 CS 和 CS 加质量分数 15% 的甲硝唑凝胶用于治疗慢性牙周炎后发现,两者均能有效地治疗慢性牙周炎。CS 和磷酸甘油制备的物理交联原位可注射温度敏感水凝胶具有生物降解性<sup>[24-25]</sup>,是极具开发潜质的牙周病局部药物释放系统。

纳米控释系统包括纳米粒子和纳米胶囊,是直径在 10~500 nm 之间的固态胶态粒子,其活性组成通过溶解、包裹作用于粒子内部,或者通过吸附、附着作用于粒子表面。以纳米级聚合物粒子作为药物传递和控释的载体,是一种新的药物控释系统,因其超微的小体积可直接作用于细胞,而被广泛应用。正是由于纳米控释系统特有的性质,使其在药物输送方面具有许多优越性。Dung 等<sup>[26]</sup>在以 CS-三聚磷酸钠反义核苷酸纳米粒子复合体系研究其在口腔环境释放率时发现,该体系可在含质量分数 20% 唾液的环境中稳定释放 12 h,即 CS 纳米粒子适应于牙周病局部缓释药物的应用。纳米粒子载药因其粒径小,可渗透到牙周袋各层次组织中发挥作用。

### 3 CS 与牙周组织再生

牙周组织再生是牙周病治疗的最终目的,然而单纯的基础治疗不能使牙周组织再生收到理想的效果。研究显示,CS 不仅可作为牙周组织再生的组织工程支架,而且 CS 膜可作为牙周引导组织再生膜应用于牙周组织再生术。

Hollinger 等<sup>[27]</sup>认为,有正电荷效应的降解材

料、降解产物在早期能刺激膜内成骨和软骨成骨,加速骨缺损愈合过程。马志伟等<sup>[28]</sup>在将人骨形态发生蛋白-2 和氯己定同时载入 CS 温敏水凝胶中后发现,此系统不仅可减轻牙周组织的炎症,而且可促进牙周组织再生,即 CS 是组织工程理想的支架材料。Park 等<sup>[29]</sup>在 CS-胶原海绵对牙周组织再生的研究中发现,CS 能够增加新骨和新生牙骨质的量,诱导牙周组织再生。Lee 等<sup>[30]</sup>成功地将骨细胞接种于 CS-聚三磷酸钙膜上并在体外获得骨样组织。血小板衍生生长因子是重要的创伤修复因子,若单独使用会很快被清除,难以达到有效的治疗质量浓度;若与 CS 复合植入体内,则可促进骨形成和钙化<sup>[31]</sup>。在以犬骨髓基质干细胞为种子细胞,黄芪-CS/聚乳酸为支架移植对水平型牙周骨缺损再生影响的研究<sup>[32]</sup>显示,CS 组织工程支架可诱导骨髓干细胞促进牙周组织的再生:4 周时,试验组缺损部位均有不规则的新骨形成,8 周时,新骨逐渐成熟。

引导组织再生术是治疗牙周病的新方法,其原理是利用人工生物膜引导机体组织再生性愈合。自 1982 年开始,学者们<sup>[33-34]</sup>致力于将其应用于牙周组织再生的临床实践,至 20 世纪 90 年代成为国际性热门研究课题。CS 膜材料表面具有润滑性,可降低组织和细菌的黏附,在插入和植入组织时,可极大地保护体内细胞和组织。这种天然高分子材料与人工材料相比较,具有细胞特异性黏附和特异基因激活信号。CS 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着细胞的附着,从而有利于细胞的生长和分布。细胞因子的加入可改善组织再生环境。张毅等<sup>[35]</sup>在将 CS 制成牙周引导组织再生膜进行试验后发现,CS 无毒、无刺激性,生物相容性良好,可作为牙周干细胞移植的生物支架;同时,CS 又是较好的缓释系统,如能辅以生长因子将获得更好的治疗效果。

### 4 应用前景

在牙周病学研究领域中,确立牙周炎是一种感染性疾病是 20 世纪的卓越成就之一。没有细菌就没有牙周炎,已成为科学的定论。同时在已知的 300 余种口腔微生物中,只有少数微生物的毒性较强,与牙周炎的发生发展密切相关,这就使牙周炎的免疫学预防和治疗成为可能。近来,随

着认识水平的提高,大多数学者均把注意力投向牙龈卟啉单胞菌这一重要的牙周炎致病菌,并研制出各种类型的牙周炎疫苗<sup>[36]</sup>。

作为一种非病毒载体系统,已有数种疫苗的使用验证了 CS 的有效性、安全性和经济性。相信在不久的将来,牙周病免疫疫苗可以使用 CS 及其衍生物为载体,其助渗作用可使疫苗穿过黏膜屏障与其下的淋巴组织作用,其生物黏附性可延长疫苗与黏膜的作用时间,延缓疫苗被清除。CS 及其衍生物以其良好的生物学特性在牙周病学方面有着巨大的市场潜力,发展前景令人乐观。

## 5 参考文献

- [1] 蒋挺大. 甲壳素[M]. 北京:化学工业出版社, 2003: 3.
- [2] Molinaro G, Leroux JC, Damas J, et al. Biocompatibility of thermosensitive chitosan-based hydrogels: An *in vivo* experimental approach to injectable biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(13): 2717-2722.
- [3] Kim IY, Seo SJ, Moon HS, et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2008, 26(1): 1-21.
- [4] Schmitz T, Grabovac V, Palmberger TF, et al. Synthesis and characterization of a chitosan-N-acetyl cysteine conjugate[J]. *Int J Pharm*, 2008, 347(1/2): 79-85.
- [5] Jumaa M, Furkert FH, Muller BW. A new lipid emulsion formulation with high antimicrobial efficacy using chitosan[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(1): 115-123.
- [6] Kim KW, Thomas RL, Lee C, et al. Antimicrobial activity of native chitosan, degraded chitosan, and O-carboxymethylated chitosan[J]. *J Food Prot*, 2003, 66(8): 1495-1498.
- [7] Ikinici G, Senel S, Akincibay H, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1/2): 121-127.
- [8] Chung YC, Wang HL, Chen YM, et al. Effect of abiotic factors on the antibacterial activity of chitosan against waterborne pathogens[J]. *Bioresour Technol*, 2003, 88(3): 179-184.
- [9] Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, et al. *In vitro* antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(6): 553-557.
- [10] Park YJ, Lee YM, Park SN, et al. Enhanced guided bone regeneration by controlled tetracycline release from poly(L-lactide) barrier membranes[J]. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51(3): 391-397.
- [11] Bae K, Jun EJ, Lee SM, et al. Effect of water-soluble reduced chitosan on *Streptococcus mutans*, plaque regrowth and biofilm vitality[J]. *Clin Oral Investig*, 2006, 10(2): 102-107.
- [12] Ruel-Gariepy E, Chenite A, Chaput C, et al. Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs[J]. *Int J Pharm*, 2000, 203(1/2): 89-98.
- [13] Wu J, Su ZG, Ma GH. A thermo- and pH-sensitive hydrogel composed of quaternized chitosan/glycerophosphate [J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2): 1-11.
- [14] Zhang WF, Chen XG, Li PW, et al. Preparation and characterization of theophylline loaded chitosan/beta-cyclodextrin microspheres[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(1): 305-310.
- [15] Borges O, Cordeiro-da-Silva A, Romeijn SG, et al. Uptake studies in rat Peyer's patches, cytotoxicity and release studies of alginate coated chitosan nanoparticles for mucosal vaccination[J]. *J Control Release*, 2006, 114(3): 348-358.
- [16] Wang LC, Chen XG, Zhong DY, et al. Study on poly(vinyl alcohol)/carboxymethyl-chitosan blend film as local drug delivery system[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2007, 18(6): 1125-1133.
- [17] Barat R, Srinatha A, Pandit JK, et al. Chitosan inserts for periodontitis: Influence of drug loading, plasticizer and crosslinking on *in vitro* metronidazole release[J]. *Acta Pharm*, 2007, 57(4): 469-477.
- [18] El-Kamel AH, Ashri LY, Alsarra IA. Micromatrical metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2007, 8(3): E75.
- [19] Perugini P, Genta I, Conti B, et al. Periodontal delivery of ipriflavone: New chitosan/PLGA film delivery system for a lipophilic drug[J]. *Int J Pharm*, 2003, 252(1/2): 1-9.
- [20] Govender S, Lutchman D, Pillay V, et al. Enhancing drug incorporation into tetracycline-loaded chitosan microspheres for periodontal therapy[J]. *J Microencapsul*, 2006, 23(7): 750-761.
- [21] Needleman I, Mather SJ, Martin GP, et al. Periodontal pocket clearance by gamma scintigraphy in human volunteers[J]. *J Clin Periodontol*, 2000, 27(12): 904-909.
- [22] Park YJ, Lee JY, Yeom HR, et al. Injectable polysaccharide microcapsules for prolonged release of minocycline for the treatment of periodontitis[J]. *Biotechnol Lett*, 2005, 27(22): 1761-1766.
- [23] Akncbay H, Senel S, Ay ZY. Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 80(2): 290-296.
- [24] Chenite A, Buschmann M, Wang D, et al. Rheological characterisation of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2001, 46(1): 39-47.
- [25] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. Novel injectable

lever Herbst :A new answer to old problems[J]. Clin Impressions, 1994, 3(2) 2-5, 17-19.

[14] Moro A, Janson G, de Freitas MR, et al. Class correction with the Cantilever Bite Jumper[J]. Angle Orthod, 2009, 79(2) 221-229.

[15] Burkhardt DR, McNamara JA Jr, Baccetti T. Maxillary molar distalization or mandibular enhancement :A cephalometric comparison of comprehensive orthodontic treatment including the pendulum and the Herbst appliances [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2003, 123(2) :108-116.

[16] Coelho Filho CM. Mandibular protraction appliances for Class treatment[J]. J Clin Orthod, 1995, 29(5) 319-336.

[17] 金碧燕. 下颌前伸矫治器 在安氏 类错殆中的应用 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(1) :79.

[18] DeVincenzo J. The Eureka Spring :A new interarch force delivery system[J]. J Clin Orthod, 1997, 31(7) :454-467.

[19] Stromeyer EL, Caruso JM, DeVincenzo JP. A cephalometric study of the Class correction effects of the Eureka Spring[J]. Angle Orthod, 2002, 72(3) 203-210.

[20] Ritto AK. Fixed functional appliances—trends for the next century[J]. Funct Orthod, 1999, 16(2) 22-39.

[21] Ross AP, Gaffey BJ, Quick AN. Breakages using a unilateral fixed functional appliance :A case report using the Forsus Fatigue Resistant Device[J]. J Orthod, 2007, 34(1) 2-5.

[22] 李 凌, 董 辉, 张化宇. 改良Forsus矫治器治疗生长发育期骨性 类错殆畸形研究[J]. 广东牙病防治, 2007, 15(7) 328-329.

[23] 张化宇, 白玉兴, 张学军, 等. Forsus矫治器治疗骨性类错殆下颌侧方运动时髁突轨迹变化的研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(11) :1168-1169.

[24] 李洪发, 王雨生, 王 伟, 等. Forsus矫治恒牙期安氏类错殆下颌后缩的肌电图研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2009, 23(1) 35-38.

[25] Carano A, Machata WC. A rapid molar intruder for 'non-compliance' treatment[J]. J Clin Orthod, 2002, 36(3) :137-142, 145-146.

[26] Read MJ, Deacon S, O'Brien K. A prospective cohort study of a clip-on fixed functional appliance[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2004, 125(4) :444-449.

[27] Kinzinger GS, Diedrich PR. Bite jumping with the Functional Mandibular Advancer[J]. J Clin Orthod, 2005, 39(12) :696-700, 715.

[28] Malik OH, Read MJ. A clip-on fixed-functional appliance [J]. J Clin Orthod, 2006, 40(9) 542-547.

[29] Carano A, Machata W, Siciliani G. Noncompliant treatment of skeletal open bite[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005, 128(6) :781-786.

[30] 叶 静, 王春玲, 刘东旭, 等. 改良式Forsus矫治器治疗下颌后缩患者的疗效观察[J]. 华西口腔医学杂志, 2006, 24(3) 246-249.

(本文编辑 王 晴)

(上接第568页)

neutral solutions of chitosan form biodegradable gels *in situ*[J]. Biomaterials, 2000, 21(21) 2155-2161.

[26] Dung TH, Lee SR, Han SD, et al. Chitosan-TPP nanoparticle as a release system of antisense oligonucleotide in the oral environment[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2007, 7(11) 3695-3699.

[27] Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986, (207) 290-305.

[28] 马志伟, 张勇杰, 王 荣, 等. 骨形成蛋白和氯己定双缓释的壳聚糖温敏凝胶用于牙周组织再生的实验研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2008, 43(5) 273-277.

[29] Park JS, Choi SH, Moon IS, et al. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs[J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(5) :443-453.

[30] Lee YM, Park YJ, Lee SJ, et al. Tissue engineered bone formation using chitosan/tricalcium phosphate sponges[J]. J Periodontol, 2000, 71(3) :410-417.

[31] Park YJ, Lee YM, Park SN, et al. Platelet derived gro-

wth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone generation[J]. Biomaterials, 2000, 21(2) :153-159.

[32] 许春姣, 郭 峰, 高小平, 等. 骨髓基质干细胞与黄芩-壳聚糖/聚乳酸支架对犬牙周骨缺损再生的影响[J]. 中南大学学报 :医学版, 2006, 31(4) 512-517.

[33] Jovicic B, Lazić Z, Nedidć M. Therapeutic efficacy of guided tissue regeneration and connective tissue autotransplants with periosteum in the management of gingival recession[J]. Vojnosanit Pregl, 2008, 65(10) :758-762.

[34] Zucchelli G, Brini C, De Sanctis M. GTR treatment of intrabony defects in patients with early-onset and chronic adult periodontitis[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2002, 22(4) 323-333.

[35] 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]. 山东大学学报 :医学版, 2002, 40(2) :115-117.

[36] 郭红梅, 杨丕山. 牙龈卟啉单胞菌在牙周病防治中的应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(1) 94-99.

(本文编辑 汤亚玲)