

## 专家论坛专栏

**编者按:**海洋功能食品及生物制品的研发是海洋生物资源高值化利用的重要研究方向。本期栏目邀请专家对海洋生物多聚物的应用、海藻活性物质在功能食品中的应用等相关研究进行专业阐述,希望为促进我国海洋生物产业的规模化发展提供帮助。

(栏目策划:李 宁)

doi:10.3969/j.issn.2095-6002.2019.04.002

文章编号:2095-6002(2019)04-0014-04

引用格式:陈西广,郎需谦,毕世超.基于海洋生物多聚物的功能因子递送系统[J].食品科学技术学报,2019,37(4):14-17.



CHEN Xiguang, LANG Xuqian, BI Shichao. Marine biopolymers-based delivery system for functional ingredients [J]. Journal of Food Science and Technology, 2019, 37(4): 14-17.

## 基于海洋生物多聚物的功能因子递送系统

陈西广<sup>1,2,\*</sup>, 郎需谦<sup>1</sup>, 毕世超<sup>1</sup>

(1. 中国海洋大学 海洋生命学院, 山东 青岛 266003;  
2. 青岛海洋科学与技术国家实验室, 山东 青岛 266003)

**摘要:**基于海洋多聚物的纳米材料是一种新型的功能因子负载体系,临床应用中药物与功能因子的递送方式主要有3种,分别是口服、经皮和注射,但由于体感差、药物递送量低、副作用和有效成分活性丧失等诸多问题的困扰,人们更加希望选择既能提高医疗效果和健康水准,又能满足良好舒适性的传输递送方式。研究发现基于海洋多聚物的纳米材料与传统口服递送体系的系统结合可以实现抗癌药物、营养物质、益生菌、疫苗等功能成分的高效递送,大大提高了上述成分的整体生物利用度。通过阐述纳米载体的制备、功能因子的负载及其吸收机制为基于海洋多聚物功能因子递送体系的发展提供参考和借鉴。

**关键词:**功能因子递送;口服;海洋生物多聚物;壳聚糖;纳米颗粒

**中图分类号:** TS254.1

**文献标志码:** A

海洋是人类赖以生存的资源宝库,随着现代科学技术的迅猛发展,特别是“海洋强国战略”的实施使得对于海洋资源的深度开发与高值化利用逐渐成为研究热点。海洋生物资源是海洋中已探明资源的重要组成部分,具有储量丰富、多样性、独特的理化性质和优越的生物活性等特点。目前已经被广泛研究的海洋生物资源主要分为两大类:以鱼、虾、贝和藻类等海洋生物外壳为主的生物矿化物如羟基磷灰石、碳酸钙和二氧化硅;以有

机聚合物为主的生物大分子如海洋功能性酶、藻酸盐、甲壳素/壳聚糖、多巴胺和胶原蛋白等。根据海洋生物资源的属性也可分为有机质海洋生物资源和无机质海洋生物资源。目前无机质海洋生物资源主要被应用在生物陶瓷和骨修复领域,有机质海洋生物资源则在软组织工程、纳米医药和营养健康等领域具有广泛的应用前景,包括海洋生物多聚物在纳米载药、食品微包装和营养成分的递送吸收等领域的前沿应用研究。

收稿日期:2019-04-02

基金项目:国家自然科学基金委员会-山东省人民政府联合基金(U1706212)。

第一作者:陈西广,男,教授,博士,主要从事海洋生物材料的开发与应用研究。\*通信作者。

## 1 传统药物与营养递送体系

注射(肌肉注射、静脉注射和皮下注射)、透皮(经皮和经黏膜)和口服是目前临床上广泛应用的药物与功能成分递送方式。传统的注射递送可以在短时间内提高有效成分在血液中的浓度,然而伴随而来的体感差、医疗废弃物和其他副作用使得这一方式饱受争议。透皮递送副作用小,患者体感也有较大提升,但递送量小、皮肤及黏膜渗透性差等因素同样限制了这一方式的大范围应用。口服应该是目前使用最为广泛的一种递送方式,然而当药物或功能成分经口服到达胃肠时及容易丧失活性,是其重要缺陷。另外载体的吸收和生物相容性也是亟须解决的难题。

## 2 纳米功能因子递送体系

纳米功能因子递送体系是近些年来兴起的一项里程碑式技术革新,其兼括了药物保护、药物控释、靶向给药、低副作用和增强药物吸收等特点。纳米技术为口服递送体系和经皮递送体系提供了新助力。口服递送体系研究:Feng等<sup>[1]</sup>和Liu等<sup>[2]</sup>利用超声分散和亲疏水自组装技术制备了亚麻酸壳聚糖纳米凝胶,实验结果表明该递送体系能够显著提高胰蛋白酶的口服生物利用度;Liu等<sup>[3]</sup>基于正负电荷交联制备了油酰/壳聚糖/羧甲基壳聚糖纳米颗粒,该递送体系能够实现口服疫苗的高活性递送。透皮递送体系研究:Kong等<sup>[4]</sup>通过化学修饰将透明质酸连接到传递体表面,传递体能够穿透深层皮肤组织,增强淋巴吸收效果。然而基于纳米载体作为功能因子递送体系在发展过程中也遇到了诸多挑战:例如负载功能成分溶解性、渗透性和稳定性的调控;胃肠通过时间、吸收通道、药物跨膜运输、系统代谢等生物屏障因素;另外胃部复杂的酶环境、低pH值以及功能成分在肠道的吸收效率同样为纳米载体递送体系的选择增加了难度。

## 3 壳聚糖基纳米载体口服功能成分递送体系

甲壳素是目前已知资源储量中仅次于纤维素的第二大天然资源,其主要来源于甲壳类动物的外壳。碱性和高温环境中发生的脱乙酰作用可以

使甲壳素转变为另外一种天然的聚阳离子多糖即壳聚糖。壳聚糖是由氨基葡萄糖通过 $\beta$ -1,4糖苷键交替连接而成的大分子,分子链上化学性质活泼的羟基和氨基赋予了壳聚糖基多聚物良好的组织黏附、抑菌、抗肿瘤和促进组织再生修复等特性。近些年来通过对壳聚糖分子链上的氨基和羟基进行化学修饰已经开发出上百种衍生物,包括羧甲基壳聚糖、羟丁基壳聚糖、季铵盐壳聚糖和油酰基壳聚糖等,大大拓宽了壳聚糖基材料的应用范围。

依据应用形式可将壳聚糖基材料分为溶液、粉剂、膜、功能化纤维、水凝胶、纳米颗粒等。壳聚糖基纳米颗粒可以结合藻酸盐多层微球构建口服功能因子递送体系。研究发现壳聚糖基纳米颗粒具有较强的黏膜黏附能力,能够打开小肠上皮细胞的紧密连接,从而有效地提高包载药物和功能因子的生物利用度。然而,由于壳聚糖自身的pKa值为6.3,因此单纯的壳聚糖纳米颗粒在胃部的酸性环境下易被分解,此外该纳米载体仅在环境pH值达到6时才能实现有效吸收。应用中多用藻酸盐多层球包埋技术解决上述问题。

### 3.1 基于壳聚糖/羧甲基壳聚糖纳米载体的口服抗癌药物递送体系

Feng等<sup>[5]</sup>利用三聚磷酸钠(tripolyphosphate, TPP)作为交联剂成功将阿霉素包载于羧甲基壳聚糖纳米颗粒的核心区域,随后通过电荷吸附作用将壳聚糖引入到该纳米颗粒的表层,制备了一种壳聚糖/羧甲基壳聚糖包载阿霉素的复合纳米载体。该纳米载体的粒径分布在200~450 nm,壳聚糖、羧甲基壳聚糖和TPP之间存的电荷吸附作用使其可以稳定的存在于pH值小于7的环境中,当环境pH值上升到7.4时壳聚糖分子链上的氨基完全去质子化,复合纳米载体发生崩解,实现包载药物的释放。体外模拟胃肠道释药环境的研究结果显示,单纯壳聚糖纳米载体包载的阿霉素在胃部pH值小于7的环境下已经发生负载药物的突释;而相比于壳聚糖组,壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米载体包载的阿霉素可以稳定通过胃部的酸性环境,实现负载药物在小肠部位的有效释放。该研究进一步探究了复合纳米载体包载阿霉素在大鼠小肠部位的吸收效率,结果表明该递送体系能够有效地实现被运载药物在大鼠小肠部位的渗透和吸收,整体生物利用度达到了42%。

### 3.2 基于壳聚糖/羧甲基壳聚糖纳米载体的口服胰岛素递送系统

Wang 等<sup>[6]</sup>通过控制壳聚糖与羧甲基壳聚糖的添加顺序制备两种了表面电荷相反的壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米载体,该纳米载体的粒径分布在 240 ~ 260 nm,对于胰岛素的包封率和载药率分别达到了 75% 和 30%。该研究通过体内实验探究了两种负载胰岛素的复合纳米载体对于大鼠血糖水平的控制效果。研究结果显示,两种复合纳米载体都能够实现负载胰岛素在小肠部位的有效释放,表面带负电荷的复合纳米载体的血糖控制效果要明显优于正电荷组。进一步的研究发现,负载胰岛素的壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米载体的肠道转运主要分为以下两个通路。1) 通过网格蛋白介导以及非网格蛋白依赖性的内吞途径经肠道细胞转运进入体循环;2) 通过打开细胞间紧密连接经细胞旁途径进入体循环。研究结果表明,当 pH 值小于 7 时,质子化壳聚糖组分与去质子化羧甲基壳聚糖组分可以通过螯合钙离子打开细胞间紧密连接;当 pH 值大于 7 时,表面带负电荷的复合纳米载体可以更有效的螯合钙离子从而打开细胞间紧密连接,最终实现负载胰岛素更高的生物利用度。

### 3.3 基于壳聚糖/羧甲基壳聚糖纳米载体的口服疫苗递送系统

Liu 等<sup>[3]</sup>选用油酰/羧甲基壳聚糖和透明质酸制备了一种负载于 pcDNA3.1-aerA 的复合纳米载体。研究结果表明,该递送体系能够在鲤鱼苗体内诱导高效的抗体应答效应;Gao 等<sup>[7]</sup>成功将细胞外基质负载与壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米载体中,所制备的载药复合纳米颗粒粒径分布在 250 ~ 300 nm,对于胞外基质的包封率和包载率分别达到了 57.8% 和 14.5%。体外的抗体应答结果显示,负载于壳聚糖/羧甲基壳聚糖纳米载体内的胞外基质表现出更高的抗体应答率。随后进行的大菱鲆血清溶菌酶和抗体活性检测进一步证实该递送体系可以实现口服胞外基质疫苗的有效递送。

## 4 海藻酸钠/氯化钙多层球口服给药递送体系

### 4.1 基于海藻酸钠/氯化钙多层微球的口服益生菌递送体系

Li 等<sup>[8]</sup>利用反复浸润法制备了海藻酸钠/氯化

钙多层微球,该微球可以有效地负载益生菌通过胃部的低 pH 值环境,显著提升多种益生菌的生存能力。此研究还进行了海藻酸钠多层球包载枯草杆菌的实验。结果表明,多层球的包裹未影响枯草杆菌的代谢效率,在整个发酵过程中产物酶的分泌持续稳定,同时多层球的存在避免了产物的爆发释放。研究表明海藻酸钠/氯化钙多层球具有作为口服益生菌高效递送体系的潜力。

### 4.2 基于海藻酸钠/氯化钙多层球的纳米药物递送体系

Feng 等<sup>[9]</sup>成功将阿霉素/壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米颗粒和槲皮素负载于海藻酸钠/氯化钙多层微球中。研究结果表明,海藻酸钠/氯化钙多层微球能够保证阿霉素/壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米颗粒和槲皮素顺利通过胃部的酸性环境。多层微球在到达 pH = 7.4 的小肠环境后发生崩解并释放内部包载的复合纳米颗粒和槲皮素。这项研究可使抗癌药物阿霉素的生物利用度达到了 55.75%,是口服游离药物生物利用度的 18.65 倍。研究结果发现这些效用的实现主要得益于以下两种途径。1) 壳聚糖/羧甲基壳聚糖复合纳米颗粒可以有效地打开小肠上皮细胞的紧密连接,提高药物的吸收率;2) 多层微球负载的槲皮素能够抑制 p-糖蛋白对于药物的外排作用,增加药物的吸收通道。上述结果表明海藻酸钠/氯化钙多层球具有作为口服化疗药物多重给药递送体系的潜力。

## 5 结论与展望

壳聚糖与海藻酸钠是目前海洋生物多聚物高值化利用的研究热点,本文以笔者所在课题组研究结果为例简明扼要地介绍了基于壳聚糖与海藻酸钠的口服功能因子递送系统。这些研究证明壳聚糖-羧甲基壳聚糖纳米颗粒能够保证负载药物或功能因子稳定通过胃部的酸性环境到达小肠吸收部位。此外壳聚糖基纳米颗粒螯合钙离子的特性能够促使小肠上皮细胞的紧闭通道的开启,提高负载功能成分的生物利用度。海藻酸钠的加入进一步增强了复合载体在胃部的稳定性,为负载功能成分在小肠部位的最大化释放提供了有力的保障。综上所述,基于海洋生物多聚物的口服功能因子递送系统可以在保证负载功能因子活性的前提下大大提高其生物利用度,拓宽了口服递送药物和功能成分的应用范围。

## 参考文献:

- [1] FENG C, SUN G, WANG Z, et al. Transport mechanism of doxorubicin loaded chitosan based nanogels across intestinal epithelium [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2014, 87(1): 197 – 207.
- [2] LIU C G, DESAI K G H, CHEN X G, et al. Preparation and characterization of nanoparticles containing trypsin based on hydrophobically modified chitosan [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53 (5): 1728 – 1733.
- [3] LIU Y, WANG F Q, SHAH Z, et al. Nano-polyplex based on oleoyl-carboxymethyl-chitosan (OCMCS) and hyaluronic acid for oral gene vaccine delivery [J]. *Colloids and Surfaces Biointerfaces*, 2016, 145: 492 – 501.
- [4] KONG M, HOU L, WANG J, et al. Enhanced transdermal lymphatic drug delivery of hyaluronic acid modified transfersomes for tumor metastasis therapy [J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(8): 1453 – 1456.
- [5] FENG C, WANG Z, JIANG C, et al. Chitosan/o-carboxymethyl chitosan nanoparticles for efficient and safe oral anticancer drug delivery: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 457(1): 158 – 167.
- [6] WANG J, XU M, CHENG X, et al. Positive/negative surface charge of chitosan based nanogels and its potential influence on oral insulin delivery [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 136: 867 – 874.
- [7] GAO P, XIA G, BAO Z, et al. Chitosan based nanoparticles as protein carriers for efficient oral antigen delivery [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 91: 716 – 723.
- [8] LI Y, KONG M, FENG C, et al. Preparation and property of layer-by-layer alginate hydrogel beads based on multi-phase emulsion technique [J]. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2012, 62(2): 217 – 226.
- [9] FENG C, SONG R, SUN G, et al. Immobilization of coacervate microcapsules in multilayer sodium alginate beads for efficient oral anticancer drug delivery [J]. *Bio-macromolecules*, 2014, 15(3): 985 – 996.

## Marine Biopolymers-Based Delivery System for Functional Ingredients

CHEN Xiguang<sup>1,2,\*</sup>, LANG Xuqian<sup>1</sup>, BI Shichao<sup>1</sup>

(1. *College of Marine Life Science, Ocean University of China, Qingdao 266003, China*;

2. *Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266003, China*)

**Abstract:** Nanocomposites based on marine polymers are a new type of functional ingredients loading system. The most widely used three delivery methods of drug and functional ingredients in clinical practice were oral, transdermal and injection. However, due to many problems such as poor body sensation, low drug delivery, side effects and loss of active ingredient activity, people gradually chose a delivery method that could improve medical care, health and meet good comfort. The combination of oral and nanocomposites based on marine polymers carriers enabled efficient delivery of functional components such as anti-cancer drugs, nutrients, probiotics, vaccines, etc, greatly improving the overall bioavailability of the above components. This paper might provide references for the development of marine multi-functional ingredients delivery systems via describing the preparation of nanocarriers, the loading of functional ingredients and their absorption mechanisms.

**Keywords:** functional ingredients delivery; oral; marine biopolymer; chitosan; nanoparticle