

壳聚糖的血液相容性

王启钊 陈西广* 刘成圣 孟祥红 刘晨光 于乐军 刘楠

(中国海洋大学海洋生命学院 青岛 266003)

摘要 壳聚糖是一种天然的氨基多糖,作为一种海洋生物活性物质被广泛地应用于生物医学工程领域。从血小板、红细胞、白细胞、凝血因子以及补体系统等方面对壳聚糖与血液中各成分的作用进行了探讨,认为壳聚糖的止血作用是通过激活外源性血液凝固途径和补体系统旁路途径实现的。在此基础上介绍了几种提高壳聚糖材料血液相容性的方法及相应的抗凝血机理,包括磺酸化、酰化、表面修饰等。

关键词 壳聚糖 血栓 血液相容性 抗凝血

甲壳素(chitin)是地球上仅次于纤维素的第二大天然聚合物,也是一种重要的海洋活性物质,主要存在于虾、蟹等甲壳动物的外骨骼当中。壳聚糖(chitosan)是甲壳素的脱乙酰基产物,化学名称为 β -(1,4)-2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡聚糖,是一种天然可生物降解的高分子材料,具有良好的物理化学特性和生物相容性^[1,2],作为生物医学材料已经被逐渐应用于人工皮肤,人工骨骼,人工血管,手术缝合线、肿瘤治疗、药物缓释、基因转导等领域。壳聚糖具有促凝血作用,是一种良好的止血材料,但是壳聚糖的促血栓形成作用限制了壳聚糖在生物工程特别是与血液相关领域中的应用。针对壳聚糖的改性的文章已有诸多报道,在讨论壳聚糖促血栓形成作用机理的基础上,介绍几种提高壳聚糖血液相容性的方法。

1 壳聚糖的促血栓作用

对于生理性止血的研究,Davie、Ratnoff、Macfarlane都在1964年提出了血液凝固的瀑布机制,较完整的解释了纤维蛋白形成时,血浆中各凝血因子的功能及相互关系。壳聚糖的止血作用可能是通过激活外源性血液凝固途径和补体系统旁路途径实现的,糖链上的氨基在凝血过程中起重要作用,可以对止血过程中的多个步骤产生影响。

1.1 壳聚糖与血小板

壳聚糖能够促进血小板的粘附和聚集。血小板的粘附、聚集、释放各种代谢产物都在血栓形成中起重要作用。Chou等^[3]报道,壳聚糖通过提高血小板细胞外 Ca^{2+} 浓度而促进GPIIb-IIIa复合物分泌,介导血小板的粘附和聚集。Okamoto等^[4]报道,血小板能够强烈的粘附在壳聚糖微球的表面,认为壳聚糖上的特殊化学基团 $-\text{NH}_3^+$ 在血小板的聚集中起重要作用。壳聚糖能使黏附在其上的血小板发生变形,伸出伪足,连接成网^[5],使血小板由静相转变成机能相^[6]。另外,壳聚糖还能促进血小板中血小板衍生生长因子-AB(PDGF-AB)和转移生长因子- β 1(TGF- β 1)^[4]以及 β 血小板球蛋白(β -TG)、血小板第四因子(PF-4)^[6]的表达。

1.2 壳聚糖与红细胞

红细胞在生理性止血过程中的作用主要是促使全血粘度增加,以加强血小板向血管壁输送的速度和频率。Malette等^[7]报道,红细胞参与了壳聚糖的凝血作用过程。在用盐溶液去掉血浆、白细胞和血小板的血液中,加入壳聚糖溶液混合,30s后即出现凝血。壳聚糖或者使红细胞表面与其发生交联而使红细胞粘附,或者在血液发生某种再聚合反应,形成立体网状结构捕获血红细胞而使其聚集^[8],这些结果表明壳聚糖的凝血作用不需要血小板的参与就能实现。Amiji^[9]报道,壳聚糖膜并不能使羊的红细胞发生溶血。Jumaa等^[10]也认为,壳聚糖的水溶液对于人的红细胞的溶血作用基本上没有影响。但是,也有一些相反的报道,认为壳聚糖

收稿日期:2004-11-21 修回日期:2004-12-31

* 通讯作者,电子信箱:xgchen@ouc.edu.cn

能引起红细胞溶血。Carreno 等^[11]报道,壳聚糖对于红细胞具有溶血作用,原因是红细胞膜表面带负电荷的糖蛋白和壳聚糖上的氨基作用,引起红细胞膜的弯曲,导致红细胞膜破裂,释放出血红蛋白。Kuen 等^[12]也报道壳聚糖能够与红细胞的一些成分发生反应。因此,壳聚糖对红细胞是否具有溶血作用还有待于进一步研究。

1.3 壳聚糖与白细胞

壳聚糖对白细胞的作用主要是促使其释放各种细胞因子和细胞黏附分子。在血栓形成的作用起重要作用的细胞因子包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子(TGF)等,细胞黏附分子主要有选择素家族、Ig 样蛋白、整合素家族。壳聚糖能够促进多形核白细胞(PMN)分泌 TNF、IL-1、IL-8、IL-12,并可促进 C5a 的产生^[13]。Hiroshi 等^[14]报道,壳聚糖能够促进 PMN 骨桥蛋白(OPN,能促进多种细胞的粘附)mRNA 的表达。壳聚糖也可以刺激单核巨噬细胞释放转化生长因子(TGF- β 1)和血小板衍生生长因子(PDGF)^[14]。

1.4 壳聚糖与凝血因子

壳聚糖的凝血作用主要是通过激活外源性凝血途径实现的,而对内源性凝血途径基本上没有激活作用。壳聚糖膜能吸附大量的血清蛋白,但几乎不能吸附高分子激肽原(HMWK)、凝血因子 XII(FXII)、前激肽释放酶原(PKK)^[15]。Malette、Rao 等早就报道壳聚糖对于内源性凝血途径没有激活作用。测定壳聚糖膜复钙时间(CT),也能得出相同的结论^[16]。关于壳聚糖和具体各种凝血因子的关系研究报道甚少。Pugnali 等报道,壳聚糖的促凝血作用不依赖 F VII,但是需要 F XI 和 F XII 的参与。Fukasawa 等报道,壳聚糖还具有抑制体内溶解纤维蛋白的活性,降低巨噬细胞分泌纤维原激活剂的能力。

1.5 壳聚糖与补体激活

补体参与生理性止血主要是通过 C3 和 C5 实现的。壳聚糖引起的补体反应是通过激活旁途径实现的^[17,18]。壳聚糖能够激活 C3 和 C5,但是对于 C4 却没有影响^[18]。壳聚糖引起的补体反应可以和酵母聚糖相比,但是与它们的物理特性无关^[19]。Suzuki 等^[19,20]报道,壳聚糖的脱乙酰度显著影响其对补体系统的激活作用,脱乙酰度越高,补体的激活效应就越强,并且只有水不溶性的分子量相对较高的壳聚糖才能引起补体反应,分子量在

8.8kDa ~ 33kDa 之间的壳聚糖的氨基数量和血液中 C3 的激活量具有线性关系。Minami 等报道的结果也可用这种相关性来解释(分子量 300kDa)。壳聚糖结合 C3b 主要是通过其上的氨基和羟基基团实现的,而 Johan 等^[17]报道壳聚糖膜只能吸附少量的 C3,却能够大量吸附血浆蛋白,其原因可能是带有正电荷的壳聚糖膜和血浆中带有负电荷的血浆蛋白之间存在强烈的静电吸引作用,暂时性的堵塞或抑制了壳聚糖对补体系统的激活。

2 壳聚糖血液相容性的改进

壳聚糖的止血、抑菌抗菌性、良好的生物相容性、促进伤口愈合、易形成凝胶以及具备药物缓释等优良性能,赋予壳聚糖制作各种药物制剂和药物载体的良好性能。壳聚糖在生物医学领域得到了较为广泛的应用,其中与血液相关的应用主要有,血管栓塞剂、止血剂以及动脉穿刺位点封闭剂等。壳聚糖的凝血作用,使得壳聚糖的血液相容性较差,作为生物材料在体内使用时容易引起血栓,限制了其在生物医学工程特别是组织工程中的应用。因此,改善壳聚糖的血液相容性成为众多科学工作者追求的目标。目前,具备良好血液相容性的壳聚糖衍生物已有诸多报道。

提高壳聚糖血液相容性的方法主要有两种:

(1) 对壳聚糖进行化学修饰,阻止或降低其与血液中各种成分的作用;(2) 与其他血液相容性较好的生物材料共混。壳聚糖 C2 上的-NH₂ 和 C3、C6 上的-OH 均具有较强的反应活性,在适当条件下可连接多种功能基团,如磺酸基、酰基、羧基等。因此运用化学修饰方法提高壳聚糖的血液相容性受到越来越多的关注。

2.1 壳聚糖磺酸化

壳聚糖和肝素的主体结构相同,主要的差别在于是否连接有磺酸基团。一般来说,磺酸基团的存在是多糖具有抗凝血活性的基础。只要适当的将磺酸基团引入壳聚糖碳骨架的适当位置,便可以成为肝素的类似物而产生抗血栓功能。研究表明,壳聚糖是一种生产抗凝血类肝素的合适材料。Warner 等^[21]发现在体外,N-磺酸化和 O-磺酸化的壳聚糖具有肝素的 15% ~ 45% 的活性,仅是壳聚糖的 N-磺酸化却无抗凝血活性。磺酸化壳聚糖的抗凝血活性取决于其磺酸化的程度和分子量的大

小^[22,23]。磺酸化壳聚糖抗凝血的机理主要是通过结合抗凝血酶-III 而影响凝血因子 FXa 的表达,也可以直接抑制凝血酶的活性^[24]。

磺酸化壳聚糖链上引入羧基会影响产物的抗凝血性能。Whistler 等报道, C6-OH 的磺酸化是壳聚糖磺酸化物具有抗凝血活性的基础,而 Horton 制备的 N-全磺酸化和 C6-OH 全羧基化的壳聚糖具有 25.8IU/mg 的抗凝血活性,这也许是 O-羧基含量高的缘故。羧基化的位置也能影响抗凝血性能。Nishimura 等^[25]报道羧甲基磺酸化壳聚糖抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白的能力比相应的磺酸化壳聚糖高。Hirano 等^[22]报道, O-羧基化磺酸化壳聚糖对于 APTT 和 TT 没有影响,而能够很好的抑制凝血酶和组织因子-III。Huang 等^[26]报道,在磺酸化壳聚糖的氨基上引入羧基,可显著延长 APTT 和 TT;在氨基和羟基上同时引入羧基后的抗凝血效果较只在氨基上引入羧基强;低磺酸化和 C6-OH 缺少磺酸基的壳聚糖只表现出轻微的抗凝血活性,其 N,O-羧丁基硫酸酯化壳聚糖却能明显延长 APTT 和 TT,而其 N-羧丁基化衍生物确没有明显的抗凝血作用;无论在那个位置上引入羧基,对于 PT 都没有影响。

另外, N-酰化也可能增加磺酸化壳聚糖的抗凝血性能^[18]。Huang 等^[26]在磺酸化壳聚糖的氨基上引入不同长度的碳链,制备出各种 N-酰基化的衍生物,其抗凝血效果各有不同:丙基和己基可以增强 APTT 活性,丙基还可以轻微延长 TT 时间,但是硫酸酯化壳聚糖 N,O 季胺盐却反而降低了硫酸酯化壳聚糖的抗凝血活性。这些基团对抗凝血作用的影响可能是通过改变硫酸酯化壳聚糖表面的电荷密度以及在碳链骨架上的排列而实现的。

2.2 壳聚糖酰基化

提高壳聚糖血液相容性另外一个有效方法是对壳聚糖进行乙酰化修饰。甲壳素的甲酰基,乙酰基,丙酰基,丁酰基,己酰基,辛酰基,月桂酰基,苯甲酰基衍生物都比甲壳素具有更好的血液相容性^[27]。Kuen 等^[12]利用各种酸酐制备相应的壳聚糖 N-酰化衍生物,其血液相容性的顺序为: N-己酰基 > N-丙酰基 > N-乙酰基, N-己酰基较长的碳链增加了壳聚糖表面的疏水性,使壳聚糖表面的疏水和亲水作用达到一个最佳的平衡状态,从而提高壳聚糖的血液相容性。O-丁酰基壳聚糖由于其良好的血液相容性而已经被运用于多种材料的表面修饰,

包括硅橡胶膜^[28]、聚氯乙烯膜^[29]、聚乙烯膜^[30]等,经过修饰的材料对血小板和纤维蛋白原的吸附明显减少。O-双乙酰化壳聚糖也被证明具有良好的血液相容性^[30]。

2.3 表面修饰

材料的血液相容性主要取决于血小板和血浆蛋白在材料表面的行为,当材料和血液接触时,首先是血浆蛋白在材料表面吸附,接着血小板发生黏附和激活,激活的血小板分泌颗粒状的内含物进一步激活其它的血小板。因此可以通过修饰表面而提高材料的血液相容性。

用亲水性基团修饰材料表面,来提高材料表面血液相容性,此方法受到越来越多研究者的关注。现在已有报道多种水溶性聚合物对壳聚糖材料的表面进行修饰,如聚乙二醇(PEG)和聚乙烯醇(PEO)。Amiji^[8,16]利用聚氧乙烯(PEO)和甲氧聚乙烯醇硫酸化物(MPEG Sulfonated)修饰壳聚糖膜,经过修饰的壳聚糖在血浆蛋白吸附和血小板黏附方面表现出良好的血液相容性。另外,McQueen 等报道,经过 Pluronic F-68 and F-108(PEO/PPO/PEO 三聚物)修饰的壳聚糖微球对纤维蛋白原的吸附量分别降低 50% 和 85%,对血小板的吸附量也明显减少。PEO 的存在对壳聚糖膜吸附血浆蛋白可能起两方面的作用:PEO 可以降低壳聚糖膜材料表面的自由能;PEO 的存在使壳聚糖膜对血浆蛋白吸附产生空间排斥^[17]。

另一种方法就是直接在壳聚糖材料的表面用化学交联的方法共价交联抗凝剂,其中肝素由于其众所周知的抗凝血性能而较多的被用来修饰壳聚糖。Amiji^[31]将肝素共价连接到壳聚糖膜表面,经过修饰的壳聚糖膜对血小板的吸附明显减少。屠美等将肝素用戊二醛交联在壳聚糖上,此膜对于红细胞的毒性较小,黏附的血小板也少,不易引起血栓。

其它材料用于壳聚糖膜的表面修饰,包括阴离子多糖-右旋糖苷硫酸盐^[32]、细胞黏附多肽 GRGD 等^[33],也可以直接在壳聚糖的表面对壳聚糖进行磺酸化、酰基化等修饰。另外,一些新出现的表面修饰技术也可能逐步运用到壳聚糖的表面修饰上,如臭氧诱导连接技术、生物膜模拟表面、表面血浆沉淀、放射连接技术、LB 连接技术、自组装技术等^[34]。

2.4 与其它生物材料共用

以上三种方法都是通过对壳聚糖化学修饰而实现的,除此之外,还可以将壳聚糖和其它具有较好血液相容性的材料共用,以提高壳聚糖的血液相容性。

肝素也可以和壳聚糖直接混合使用。Andersson等^[35]制备的肝素-壳聚糖复合纳米级微乳不会引起血栓,是一种适合注射给药的理想药剂。Zhu和Wang等^[36,37]分别将肝素-壳聚糖复合物,用交联剂分别将其固定到PLA和PLGA的表面,通过修饰的材料血小板的黏附和激活数量明显减少,细胞相容性则显著提高。Lin等^[38]则将肝素壳聚糖复合物固定到聚丙烯腈膜的表面,此膜依然具有较高的通透性,而其血液相容性和抗菌性则显著提高。

另外一种与壳聚糖复合应用的材料是胶原。胶原是细胞外基质的主要组成部分,被认为是一种最适合构建人工组织的材料。Hirano等^[39]报道,壳聚糖/胶原复合膜只能轻微的引起凝血反应,此膜经过N-乙酰之后,则几乎不引起凝血。Wang等^[6]利用EDC共价连接壳聚糖和胶原来制备复合膜,其对血小板的相容性比单独的壳聚糖和胶原都好,可能原因是ED的加入减少了胶原谷氨酸和天冬氨酸上的羧基基团和壳聚糖上的氨基基团。

3 展 望

壳聚糖是自然界中含量仅次于纤维素的多糖,也是惟一的聚阳离子多糖,资源丰富,结构特别,使得壳聚糖逐渐成为生物材料领域中的一个研究热点。虽然壳聚糖的促凝血作用在一定范围内限制了其作为新型生物材料的研究和应用,但壳聚糖链上活泼基团的存在有效的解决了这个问题,现已合成多种具备抗凝血性能的壳聚糖衍生物,并且有越来越多的研究者开始从事这方面的研究工作。大部分开发壳聚糖及其衍生物作为生物工程材料的研究还处于科研阶段,不过其作为生物材料的巨大应用前景已经展现在人们的眼前,相信不久的将来壳聚糖材料能够广泛的出现在人工器官,组织修复,疾病治疗等领域。

参考文献

[1] Sinha V R, Singla A K, Wadhawan S, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Int J Pharm*, 2004,

274(1~2): 1~33

- [2] Senel S, McClure S J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56(10): 1467~1480
- [3] Chou T C, Fu E, Wu C J, et al. Chitosan enhances platelet adhesion and aggregation. *Biochem bioph Res Co*, 2003, 302(3): 480~483
- [4] Okamoto Y, Yano R, Miyatake K, et al. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. *Carbohydrate Polymers*, 2003, 53(3): 337~342
- [5] Wang X H, Li D P, Wang W J, et al. Crosslinked collagen/chitosan matrix for artificial livers. *Biomaterials*, 2003, 24(1): 3213~3220
- [6] Sugamori T, Iwase H, Maeda M, et al. Local hemostatic effects of microcrystalline partially deacetylated chitin hydrochloride. *Biomed Mater Res*, 2000, 49(2): 225~232
- [7] Malette W G, William G, Quigley J, et al. Method of achieving hemostasis. *USP 4394373*, 1983
- [8] Klokkevold P R, Lew D S, Ellis D G, et al. Effect of chitosan on lingual hemostasis in rabbits. *Oral Maxillofac Surg*, 1991, 49(8): 858~863
- [9] Amiji M M. Permeability and blood compatibility properties of chitosan-poly (ethylene oxide) blend membranes for haemodialysis. *Biomaterials*, 1995, 16(8): 593~599
- [10] Jumaa M, Furkert F H, Muller B W, et al. A new lipid emulsion formulation with high antimicrobial efficacy using chitosan. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(1): 115~123
- [11] Carreno G B, Duncan R. Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and microspheres. *Int J Pharm*, 1997, 148(2): 231~240
- [12] Kuen Y L, Wan S H, Won H P. Blood compatibility and biodegradability of partially N-acylated chitosan derivatives. *Biomaterials*, 1995, 16(16): 1211~1216
- [13] Yasuyuki U, Saburo M, Yoshiharu O, et al. Influence of chain length of N-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine residues on direct and complement-mediated chemotactic activities for canine polymorphonuclear cells. *Carbohydrate polymers*, 1997, 32: 115~122
- [14] Hiroshi U, Takashi M, Toru F. Topical formulations and wound healing application of chitosan. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, 52(2): 105~115
- [15] Benesch J, Tengvall P. Blood protein adsorption onto chitosan. *Biomaterials*, 2002, 23(12): 2561~2568
- [16] Amiji M M. Synthesis of anionic poly (ethylene glycol) derivative for chitosan surface modification in blood-contacting applications. *Carbohydrate polymers*, 1997, 32: 193~199
- [17] Johan Benesch, Pentti Tengvall. Blood protein adsorption onto chitosan. *Biomaterials*, 2002, 23(12): 2561~2568
- [18] Minami S, Masuda M, Suzuki H, et al. Subcutaneous injected chitosan induces systemic activation in dogs. *Carbohydrate polymers*, 1997, 33(4): 285~294

- [19] Suzuki Y, Okamoto Y, Morimoto M, et al. Influence of physico-chemical properties of chitin and chitosan on complement activation. *Carbohydrate Polymers*, 2000, 42(3): 307 ~ 310
- [20] Suzuki Y, Miyatake K, Okamoto Y, et al. Influence of the chain length of chitosan on complement activation. *Carbohydrate polymers*, 2003, 54(4): 465 ~ 469
- [21] Warner D T, Coleman L L. *Org Chem*. 1959, 23:1133 ~ 1139
- [22] Hirano S, Noishiki Y. The Blood Compatibility of chitosan and N-acetylchitosan. *Biomed Mater Res*, 1985,19: 413 ~ 417
- [23] Drozd N N, Sher A I, Makarov V A, et al. Comparison of antithrombin activity of the polysulphate chitosan derivatives in vivo and in vitro system. *Thrombo Res*, 2001,102(5): 445 ~ 455
- [24] Vongchan P, Sajomsang W, Subyen D, et al. Anticoagulant activity of a sulfated chitosan. *Carbohydr Res*, 2002,337(13): 1233 ~ 1236
- [25] Nishimura K, Nishimura S, Seo H, et al. Macrophage activation with multi-porous beads prepared from partially deacetylated chitin. *Biomed Mater Res*, 1986,20(9): 1359 ~ 1372
- [26] Huang R H, Du Y M, Yang J H, et al. Influence of functional groups on the in vitro anticoagulant activity of chitosan sulfates. *Carbohydr Res*, 2003,338(6): 483 ~ 489
- [27] Huang R H, Du Y M, Yang J H. Preparation and anticoagulant activity of carboxybutyrylated hydroxyethyl chitosan sulfates. *Carbohydrate Polymers*, 2003, 51(4): 431 ~ 438
- [28] Kaifu K, Komai T. Wetting characteristics and blood clotting on surfaces of acylated chitins. *Biomed Mater Res*, 1982, 16(6): 757 ~ 766
- [29] Mao C, Zhu A P, Qiu Z Y, et al. Introduction of O-butyrylchitosan with a photosensitive hetero-bifunctional crosslinking reagent to silicone rubber film by radiation grafting and its blood compatibility. *Colloid Surface B*, 2003, 30(4): 299 ~ 306
- [30] Mao C, Zhao W B, Zhu A P. A photochemical method for the surface modification of poly (vinyl chloride) with O-butyrylchitosan to improve blood compatibility. *Process Biochemistry*, 2004,39(9): 1151 ~ 1157
- [31] Mao C, Zhang C, Qiu Y Z, et al. Introduction of anticoagulation group to polypropylene film by radiation grafting and its blood compatibility. *Applied Surface Science*, 2004, 228(1-4): 26 ~ 33
- [32] Amiji M M. Surface modification of chitosan membranes by complexation-interpenetration of anionic polysaccharides for improved blood compatibility in hemodialysis. *Biomater Sci Polym Ed*, 1996,8(4): 281 ~ 298
- [33] Chung T W, Lu Y F, Wang S S. Growth of human endothelial cells on photochemically grafted Gly-Arg-Gly-Asp (GRGD) chitosans. *Biomaterials*, 2002, 23(24): 4803 ~ 4809
- [34] Mao C, Qiu Y Z, Sang H B, et al. approaches to modify biomaterial surfaces for improving hemocompatibility. *Adv Colloid Interfac*, 2004, 110(1-2): 5 ~ 17
- [35] Andersson M, Lofroth, Jan E. Small particles of a heparin/chitosan complex prepared from a pharmaceutically acceptable microemulsion. *Int J Pharm*, 2003, 257(1): 305 ~ 309.
- [36] Zhu A P, Zhang M, Wu J, et al. Covalent immobilization of chitosan/heparin complex with a photosensitive hetero-bifunctional crosslinking reagent on PLA surface. *Biomaterials*, 2002,3(23): 4657 ~ 4665
- [37] Wang X H, Li D P, Wang W J, et al. Covalent immobilization of chitosan and heparin on PLGA surface. *Int J Biol Macromol*, 2003,33(1-3): 95 ~ 100
- [38] Lin W C, Lin T Y, Yang M C, et al. Hemocompatibility of polyacrylonitrile dialysis membrane immobilized with chitosan and heparin conjugate. *Biomaterials*, 2004, 25(10): 1947 ~ 1957
- [39] Hirano S, Zhang M, Masuo N, et al. Wet spun chitosan-collagen fibers, their chemical N-modifications and blood compatibility. *Biomaterials*, 2000, 21(10): 997 ~ 1003

Hemocompatibility of chitosan and its derivative

WANG Qi-zhao CHEN Xi-guang LIU Cheng-sheng MENG Xiang-hong

LIU Chen-guang YU Le-jun LIU Nan

(College of Marine Life Sciences, Ocean University of China Qingdao 266003, China)

Abstract Chitosan, a natural amino polysaccharide, recently has been applied extensively in the field of biomedicine because of its marine bioactivity. In this article, the influence of chitosan on blood was reviewed from the aspects of platelets, erythrocytes, leukocytes, blood factors, complements, respectively. Its capacity of accelerating thrombosis was carried out by activating extrinsic pathway of coagulation and alternative pathway of complement. In addition, many methods used to improving the hemocompatibility of chitosan biomaterials were introduced, including sulfated, acylated, surface modified and so on. Their anticoagulation mechanisms were also explained.

Key words Chitosan Thrombus Hemocompatibility Anticoagulation