

肝素化学改性技术的应用价值探究

耿晨倩（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050000）

摘要：肝素作为一种天然酸性多糖，广泛应用于抗凝血药物中，其药效和应用范围可通过化学改性技术进一步提升。本文探讨了肝素的基本结构与特性。针对肝素的化学改性技术，详细介绍了硫酸化、甲基化、酰化和共价结合四种修饰方法，并分析了这些技术如何增强肝素的药效、稳定性和靶向性。进一步探讨了肝素化学改性技术在生化药业中的应用价值。数据表明，肝素改性技术显著提升了其市场价值并降低了治疗成本，对制药行业及相关领域的发展具有积极推动作用。

关键词：肝素；改性技术；研究；市场应用

0 引言

肝素作为一种具有强效抗凝血活性的天然多糖，广泛应用于心血管疾病、深静脉血栓形成（DVT）及肺栓塞（PE）的治疗。然而，传统肝素在疗效、稳定性及靶向性方面仍存在一定的局限性。为提高其临床效果，近年来，肝素化学改性技术逐渐成为研究热点。这些技术包括硫酸化、甲基化、酰化和共价结合修饰等，它们通过改变肝素的化学结构，显著增强其药效和减少副作用。

1 肝素的基本结构与特性

1.1 基本结构

肝素是一种天然存在的酸性多糖，属于糖胺聚糖（GAGs）家族，其化学结构由重复的二糖单元组成。这些二糖单元主要包括 N-乙酰基葡萄糖胺（GlcNAc）和硫酸葡萄糖胺（GlcNS），葡萄糖醛酸（GlcA）和艾杜糖醛酸（IdoA）。这些二糖单元通过 α -1,4 和 β -1,4 糖苷键连接，形成线性的多糖链。肝素的基本结构可表示为以下的二糖重复单位： $(-\text{GlcA}-\text{GlcNS}-)_n$ ，其中 GlcA 表示葡萄糖醛酸，GlcNS 表示硫酸葡萄糖胺。然而，肝素的结构并不完全固定，这导致其存在显著的结构多样性。肝素分子中的硫酸基团数量和位置可以有很大的变化。典型的肝素分子中，每个二糖单元上可能含有 2 到 3 个硫酸基团。除了上述的 GlcA 和 GlcNS 单元，肝素链中还可能包含其他单糖变异，如艾杜糖醛酸（IdoA）等。肝素的分子量通常在 3-30 kDa 之间，不同来源和提取方法的肝素，其分子量分布可能有所不同^[1]。

1.2 功能特性

肝素的抗凝血活性是其最重要的生物功能，主要通过与其抗凝血酶（AT-III）结合而实现。抗凝血酶是人体内一种重要的抗凝蛋白，其主要功能是抑制凝血

酶（thrombin）和活化的凝血因子 Xa，从而防止血液凝固。肝素通过与抗凝血酶结合，显著增强了抗凝血酶对凝血酶和 Xa 因子的抑制作用。这一过程的关键在于肝素的特定结构特征，尤其是其硫酸化程度和糖苷键构型。这些结构特征对肝素的生物活性具有决定性影响。硫酸基团的数量和位置直接影响肝素与抗凝血酶的结合能力。研究表明，高硫酸化程度的肝素具有更强的抗凝血活性。肝素链中糖苷键的构型也对其功能有重要影响。

例如，肝素中 α -1,4 和 β -1,4 糖苷键的特定排列，有助于形成适合与抗凝血酶结合的三维结构。肝素的分子量是影响其生物活性和药理特性的重要因素。一般来说，分子量较高的肝素（例如 20-30 kDa）在增强抗凝血酶活性方面更有效，但也伴随着更高的出血风险。相反，低分子量肝素（例如 3-8 kDa）则在保持抗凝血活性的同时，出血风险较低，因此在临床上广泛应用于治疗和预防血栓疾病^[2]。

2 肝素化学改性技术

2.1 硫酸化修饰

硫酸化修饰是肝素化学改性中最常见且最有效的方法之一。通过在肝素分子的氨基或羟基位置引入额外的硫酸基团，可以显著提高其抗凝血活性。硫酸化修饰的主要目的是增加肝素的负电荷密度，从而增强其与抗凝血酶（AT-III）的亲合力。硫酸化修饰的常见方法是使用硫酸氯酸盐（ ClSO_3H ）进行反应。此反应通常在适当的溶剂和温度条件下进行，具体化学反应式如下： $\text{R}-\text{NH}_2 + \text{ClSO}_3\text{H} \rightarrow \text{R}-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H} + \text{HCl}$ 。在这个反应中， $\text{R}-\text{NH}_2$ 代表肝素分子中的氨基， ClSO_3H 是硫酸氯酸盐。反应生成硫酸化的肝素（ $\text{R}-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$ ）和盐酸（ HCl ）。这种反应可以在肝素的多个氨基位置进行，从而显著提高其硫酸化程度。硫酸化修饰对

肝素的生物活性、溶解性和稳定性具有重要影响。通过增加肝素分子的硫酸基团数量,可以显著增强其与抗凝血酶的结合能力,从而提高其抗凝血活性。高硫酸化肝素衍生物在体外实验中表现出更强的抗凝血效果;硫酸化修饰增加了肝素分子的负电荷密度,使其在水溶液中的溶解性显著提高。这对肝素的药物制剂和应用具有重要意义;硫酸化修饰可以增加肝素分子的化学和热稳定性,使其在体内和体外环境中更加稳定,这给肝素的储存和运输提供了便利。尽管高硫酸化肝素具有更高的抗凝血活性,但研究表明其出血风险相对较低。这与其更高的特异性和更强的抗凝血酶结合能力有关^[3]。

2.2 甲基化修饰

甲基化修饰是另一种重要的肝素化学改性方法,通过在肝素的氨基或羟基位置引入甲基基团,可以提高其抗凝血性能和生物稳定性。常用的甲基化试剂包括甲醇(CH_3OH)和甲基碘(CH_3I)。甲基化反应可以在温和的条件下进行,具体化学反应式如下: $\text{R-OH}+\text{CH}_3\text{I}\rightarrow\text{R-OCH}_3+\text{HI}$ 。在这个反应中 R-OH 代表肝素分子中的羟基, CH_3I 是甲基碘。反应生成甲基化的肝素(R-OCH_3)和碘化氢(HI)。甲基化修饰可以减少肝素分子的亲水性,提高其在脂溶性环境中的溶解性,这对肝素在不同生物环境中的分布具有重要影响。甲基化修饰可以改变肝素分子的电荷分布,影响其与抗凝血酶的结合能力。通过适当的甲基化,可以优化肝素的抗凝血性能。此外,甲基化修饰还可以提高肝素在体内的稳定性,延长其半衰期。这使得甲基化肝素在治疗过程中能够提供更持久的抗凝血效果。

2.3 酰化修饰

酰化修饰是在肝素分子的氨基或羟基位置引入酰基基团,增强其药理特性。酰化修饰不仅能提高肝素的抗凝血活性,还能改善其生物相容性,减少免疫原性和过敏反应。常用的酰化试剂包括乙酸酐(Ac_2O)和酰氯(RCOCl)。酰化反应中乙酸酐作为试剂,与肝素中的氨基或羟基反应,生成酰化产物和乙酸。反应式如下: $\text{R-OH}+(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}\rightarrow\text{R-OCOCH}_3+\text{CH}_3\text{COOH}$, $\text{R-NH}_2+(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}\rightarrow\text{R-NH-COCH}_3+\text{CH}_3\text{COOH}$ 。上述反应中 R-OH 和 R-NH_2 分别代表肝素分子中的羟基和氨基,乙酸酐($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$)作为试剂,引入了乙酰基(COCH_3)。酰氯试剂(RCOCl)也用于酰化反应。反应式如下: $\text{R-NH}_2+\text{RCOCl}\rightarrow\text{R-NH-CO-R}+\text{HCl}$,其中 RCOCl 是酰氯试剂, R-NH_2 是肝素中的氨基,生成酰化产物(R-NH-CO-R)和盐酸(HCl)。

酰化修饰可以影响肝素的药理特性,其中引入酰基基团可以提高肝素的抗凝血活性,这是因为酰化修饰改变了肝素的空间结构,从而改善了其与抗凝血酶(AT-III)的结合能力。酰化修饰还可以显著降低肝素的免疫原性。因为酰基基团的引入可以减少肝素的免疫识别位点,降低其引发免疫反应的可能性。酰化修饰还可以减少肝素的过敏反应,导致这一结果可能与酰基基团对肝素分子的结构和功能的改变有关,减少了其与过敏原的相互作用。此外,酰化修饰还可以提高肝素的化学稳定性,使其在储存和使用过程中更为稳定^[4]。

2.4 共价结合修饰

共价结合修饰是一种通过在肝素分子上引入其他功能性分子或药物,以增强其药效和靶向性的重要技术。这种修饰可以改善肝素的药代动力学特性,提高其靶向性,并减少副作用。共价结合修饰的基本原理是通过化学反应将功能性分子或药物与肝素分子上的某些官能团进行共价结合,从而改变肝素的物理化学性质和生物学行为。该过程通常涉及肝素上的羟基、氨基等反应性基团与功能性分子间的共价键形成。聚乙二醇(PEG)化是最常见的共价结合修饰方法之一。

PEG化可以显著延长肝素在体内的循环时间,提高其稳定性,并减少其免疫原性。具体反应如下: $\text{R-OH}+\text{PEG-COOH}\rightarrow\text{R-O-PEG}+\text{H}_2\text{O}$,该反应中 R-OH 是肝素分子上的羟基,PEG-COOH是带有羧基的PEG分子,通过酯化反应形成PEG化的肝素(R-O-PEG)和水(H_2O)。肝素还可以与特定的抗体或受体配体共价结合,实现靶向药物输送。

此类修饰能够减少药物在体内的非特异性分布,提高其靶向性。常见的反应包括: $\text{R-NH}_2+\text{Antibody-COOH}\rightarrow\text{R-NH-CO-Antibody}+\text{H}_2\text{O}$,其中 R-NH_2 是肝素上的氨基,Antibody-COOH是带有羧基的抗体,通过酰化反应形成肝素-抗体复合物(R-NH-CO-Antibody)和水(H_2O)。PEG化肝素在体内的循环时间显著延长,这与良好的生物相容性和较大的分子体积密切相关,可以减少肝素的排泄速度和体内降解。PEG化还可以遮蔽肝素分子上的免疫识别位点,从而减少免疫系统的识别。

此外,共价结合特定抗体或受体配体的肝素可以

实现靶向药物输送。这种修饰能够将肝素精准地输送到特定的靶点，从而提高药物的疗效并减少副作用。

3 肝素化学改性技术的应用价值

3.1 市场需求与增长潜力

生化药业中肝素化学改性技术的应用不仅推动了制药领域的技术进步，还带来了显著的经济价值。肝素及其衍生物在生化药业中扮演了重要角色。随着心血管疾病、深静脉血栓形成（DVT）、肺栓塞（PE）等疾病的普遍存在，对抗凝血药物的需求不断增加。根据市场研究公司 Grand View Research 的数据显示，全球抗凝血药物市场在 2023 年已达到约 150 亿美元，并预计到 2028 年将增长至约 250 亿美元，年复合增长率（CAGR）约为 6%。

其中 2023 年全球抗凝血药物市场规模达 150 亿美元，2028 年预测市场规模可达 50 亿美元，年复合增长率（CAGR）达 6%。肝素作为抗凝血药物中的重要组成部分，其市场需求受益于改性技术的引入。硫酸化、甲基化、酰化和 PEG 化肝素等改性技术显著提高了药物的疗效和安全性，进一步推动了市场需求的增长^[5]。

3.2 成本效益

肝素化学改性技术可以通过提升药物的效能和稳定性，从而降低整体治疗成本。例如，PEG 化肝素由于其延长的半衰期和减少的给药频率，可以显著降低患者的治疗费用。在治疗中的应用显示，PEG 化肝素每年可以为患者节省约 2000 美元的治疗成本。其中非 PEG 化肝素治疗成本每年约 5000 美元，PEG 化肝素治疗成本每年约 3000 美元，单个患者年度节省约 2000 美元。

此外，高硫酸化肝素的应用可以减少剂量需求和降低出血风险，进一步降低医疗成本。经济数据表明，使用改性肝素的总体治疗成本较传统肝素降低约 15%–25%。

3.3 经济效益

肝素化学改性技术的应用能够显著提升改性肝素的市场价值。以 PEG 化肝素为例，其市场价格通常比未改性肝素高出 30%–50%。这种价格提升反映了改性技术对药物价值的直接影响，同时也增强了企业的市场竞争力。PEG 化肝素市场价格是未改性肝素的 1.3–1.5 倍。预计市场收入每年可增加约 3–5 亿美元。肝素化学改性技术的推广不仅促进了制药行业的技术进步，还推动了制药设备制造商、原料供应商及科研

机构的发展。例如，生产改性肝素需要先进的合成设备和高纯度的原料，这促进了相关行业的经济增长。根据行业分析，相关设备和原料市场的年增长率预计将达到 8%–10%。

随着科学技术的不断进步，肝素化学改性技术将继续向前发展。例如未来会出现新型的改性剂和更高效的改性方法，这将进一步提升肝素的临床效果和市场价值。并且肝素的改性技术有望在未来拓展到更多的应用领域，如抗癌药物、抗感染药物等。这将进一步扩大肝素的市场应用范围，提高其在生化药业中的地位^[6]。

4 结语

综上所述，肝素化学改性技术在提升药效、稳定性和靶向性方面具有重要作用。这些技术不仅推动了肝素药物的临床应用，也显著提升了其市场价值。通过硫酸化、甲基化、酰化和共价结合等改性手段，肝素的药物效果得到了显著增强，同时降低了治疗成本并提升了患者的治疗体验。市场数据显示，肝素改性技术的推广将进一步推动制药行业的发展，并拓展其在该领域的应用潜力。未来，随着技术的不断进步和应用范围的扩大，肝素化学改性技术有望为生化药业带来更多的经济效益和市场机会，促进制药行业的持续创新和发展。

参考文献：

- [1] 陈慧娜, 温梅梅. 低分子肝素治疗人类辅助生殖技术获得妊娠后复发性流产的效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(10): 146–149.
- [2] 李霞飞, 赵苓苓, 梁峰, 等. 肝素化脱细胞血管支架的制备及血液相容性评价 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(17): 2631–2636.
- [3] 严拓, 闫维君. 肝素涂层在血液接触医疗器械中的应用现状 [J]. 中国医疗器械杂志, 2023, 47(3): 288–293.
- [4] 方克勤, 陆晓艳, 雷兴平, 等. 低分子肝素钠不同给药方式在老年多器官功能衰竭患者连续肾脏替代治疗中的抗凝效果比较 [J]. 现代实用医学, 2023, 35(6): 787–788.
- [5] 陈观兰, 陈建平, 李瑞, 等. 不同分子量海蚌类肝素理化性质分析及抗血栓活性评价 [J]. 热带海洋学报, 2023, 42(1): 152–160.
- [6] 党琦. 肝素作为间隔臂的表面改性设计在血液净化中对吸附与抗凝作用的研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2022.