

壳聚糖功能化改性及其在药物载体中的应用

潘晴彦^{1,2}, 周 闯¹, 杨子明¹, 何祖宇¹, 王 超¹, 刘运浩¹, 宋书会¹, 谷 会¹, 李普旺^{1*}

(1. 中国热带农业科学院南亚热带作物研究所, 广东 湛江 524091;

2. 华中农业大学食品科学技术学院, 湖北 武汉 430070)

摘要:壳聚糖为天然多糖甲壳素脱除部分乙酰基的产物, 因其优异的理化性质和生物学活性, 成为生物医学应用中最有前景的聚合物之一。由于壳聚糖在中性和碱性溶液中溶解性较差, 其应用受到了一定限制, 通常对其进行功能化改性, 生成一系列壳聚糖衍生物。壳聚糖衍生物可改善壳聚糖的水溶性、生物活力及力学性能, 从而提高其利用价值, 扩大其应用领域。本文综述了几种壳聚糖常用的功能化改性方法, 包括接枝共聚、交联、羧甲基化、酰基化、烷基化。并介绍了改性壳聚糖作为药物载体应用的研究进展, 旨在为改性壳聚糖的研究提供一定理论基础。

关键词:壳聚糖; 功能化改性; 药物载体

引言

天然聚合物壳聚糖是甲壳素的脱乙酰化产物, 其分子链上丰富的羟基基团和氨基基团使其更易于进行化学修饰, 以其独特的可生物降解和生物相容等特性广泛用于化工、纺织、医药、印纸等领域^[1]。壳聚糖分子内部的氢键作用, 使其呈紧密的晶态结构, 既不溶于水, 也不溶于普通的有机溶剂, 当壳聚糖的脱乙酰度约为 50% 时, 二级结构遭到破坏, 结晶度降低, 才能较好地溶于水。壳聚糖的改性研究是拓宽壳聚糖应用范围的有效方法, 各种改性方法能赋予壳聚糖新的性能, 已成为获得性能优良的壳聚糖聚合物的重要途径。李鸿霖等^[2]综述常用的壳聚糖改性方法, 及其在传统肉制品、冷鲜肉制品及水产品中应用, 并对其应用前景进行展望。郑怀礼等^[3]系统地阐述了壳聚糖絮凝剂常用的化学改性方法, 并分析了不同改性方法存在的优缺点, 介绍了改性壳聚糖絮凝剂的一些应用研究。陈艳珍等^[4]通过对壳聚糖材料的改性, 提高壳聚糖膜耐

磨耐水洗的性能, 增强壳聚糖膜在服饰类纺织品加工中的实用性, 实现行业的环保效益。随着壳聚糖改性研究的不断深入, 开发其在药物载体得到了极大的发展。本文综述了几种壳聚糖常用的功能化改性方法, 并进一步介绍了功能化改性壳聚糖在药物载体中的应用。而目前功能化改性壳聚糖在药物载体中的应用还未见相关详细报道, 故该综述具有一定的价值, 可为功能化改性壳聚糖在药物载体中的应用提供一定的理论价值。

1 壳聚糖的功能化改性

壳聚糖 C2 位上的氨基或酰胺基、C3 位上的仲羟基和 C6 位上的伯羟基是三个活泼的官能团, 这三个

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.05.008

收稿: 2020-00-00; 修回: 2020-00-00;

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金资助(2019A1515010714), 广东省自然科学基金资助(2018A030313109, 2018A030307015), 云南省李普旺专家工作站资助(202005AF150007), 中国热带农业科学院基本科研业务费专项项目资助(1630122017009, 1630122020004, 1630122020010), 广东省现代农业产业技术体系创新团队建设专项资金资助(2019KJ140)和湛江市科技项目资助(2018A02015);

作者简介:潘晴彦(1997-), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 研究方向为有机高分子功能材料。

* **通讯联系人:**李普旺, 主要研究方向为生物质高分子材料, E-mail: puwangli@163.com; 杨子明, 主要研究方向为生物质高分子材料, E-mail: yangziming2014@163.com。

活泼基团赋予了其非常多的改性方法^[5]。修饰、交联、接枝等改性方法赋予壳聚糖新的性能,产生了具有新生物功能的化合物,所以引起了研究者的兴趣。Zhang 等^[6]通过简单重复序列的筛选与应用证明壳聚糖的修饰主要发生在羟基和氨基。经过各种修饰后的壳聚糖可引入多功能基团,从而赋予其更多的功效。以下为几种常见的壳聚糖功能化改性的方法:

1.1 羧基化壳聚糖

壳聚糖的羧基化反应是指用乙醛酸或氯代烷酸在壳聚糖 C6-羟基或氨基上引入羧基基团,其中以引入羧甲基最为常见。壳聚糖在酸性水溶液中容易与乙醛酸反应,形成希夫碱,再经过还原反应生成 N-羧甲基壳聚糖。(见图 1)

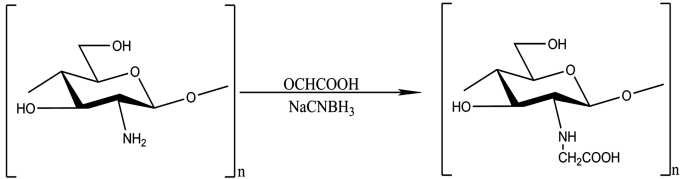


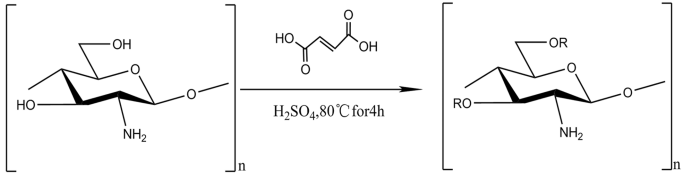
图 1 壳聚糖的羧甲基化反应

Figure 1 Schematic illustration of carboxymethylation of chitosan

壳聚糖分子中游离的氨基和羟基可与羧甲基发生取代反应,可制得溶解性和与金属离子螯合性更好的羧甲基壳聚糖。Dumont 等^[7]以壳聚糖粉末、异丙醇、氯乙酸为原料,于室温条件下反应,可以得到质子化程度较高的羧甲基壳聚糖。Kusuma^[8]等在碱性条件下成功制备得到 N,O-羧甲基壳聚糖。得到的羧甲基壳聚糖在保留原有优越性质基础上,更有效地改善了溶解性,使其具有保湿的作用。

1.2 酰基化壳聚糖

酰基化壳聚糖是利用壳聚糖与酰基化试剂发生反应,进而引入不同分子量的芳香族酰基,从而得到易溶于有机溶剂的修饰性壳聚糖,同时也提高了一定的抗菌活性。Cheng 等^[9]通过壳聚糖与 3,4-二羟基肉桂酸(DHCA)间简单的酯键化反应制备了水溶性儿茶酚功能化壳聚糖(CACS)。用 CACS 在钛基板上制备聚合涂层,通过还原 Ag⁺的方法将镀有 CACS 涂层的钛底物与纳米银粒子共沉积。研究结果发现,经过聚合涂层包覆的钛表面具有较强的抗菌性能,Feng 等^[10]利用壳聚糖和富马酸在硫酸条件下选择性酰化制备了一种新型水溶性壳聚糖衍生物-邻苯二甲酰壳聚糖(见图 2),研究发现邻苯二甲酰壳聚糖对大肠杆菌的抗菌活性明显强于壳聚糖。



R=H or fumaryl group

图 2 邻苯二甲酰壳聚糖的合成

Figure 2 Synthesis of O-fumaryl-chitosan

1.3 烷基化壳聚糖

壳聚糖改性研究中十分重要的一个途径是壳聚糖烷基化。目前常用的壳聚糖烷基化反应为还原胺化反应,已有实验表明通过该反应可以得到一系列的氮烷基化壳聚糖。这种方法操作简便,而且得到的烷基化壳聚糖产量较高。Kurita 等^[11]以碳酸氢钠为启动子,以四卤代烷和 N-乙酰化度(DNAc)为 0.2 的壳聚糖进行 N-烷基化反应,制备了取代度值较高的 N-烷基壳聚糖。Kurita 等^[12]对之前报道的还原性 N-烷基化条件进行改进,以丙酮和乙酰丙酸为原料,在氰化硼氢化钠的存在下,对壳聚糖进行 N-烷基化还原反应(见图 3),定量得到了 N-异丙基壳聚糖和 5-甲基吡咯烷酮壳聚糖等衍生物,并在初始 pH 值

为 4.5~5.0 时获得了壳聚糖溶液的最高取代度,得到取代值尽可能高的 *N*-烷基壳聚糖。

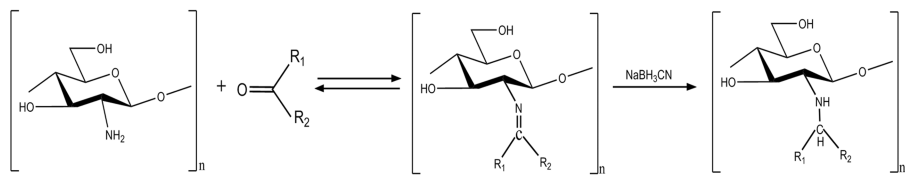


图 3 壳聚糖的 *N*-烷基化还原反应
Figure 3 Reductive *N*-alkylation of chitosan

1.4 交联化壳聚糖

以壳聚糖为原料制备的水凝胶存在保水能力弱、黏弹性差及脆性大等问题。为增强壳聚糖的性能,通常采用物理交联或化学交联法对其进行改性。传统的交联剂有戊二醛、乙二醇二缩水甘油醚和环氧氯丙烷等,其交联原理如图 4 所示,是在壳聚糖结构中引入桥结构,将相邻的分子链彼此连接,最终形成能在水中稳定存在的三维网状结构。Reyna-Urrutia 等^[13]人分别用戊二醛和氢氧化铵进行化学交联和物理交联,制成的壳聚糖/胶原蛋白水凝胶具有良好的生物相容性,经丙酮处理的水凝胶具有收缩、孔径变小和降解率高等特点。此外 Gierszewska 等^[14]人以壳聚糖为聚合物基体、蒙脱石为填料、戊二醛为交联剂制备了壳聚糖-蒙脱石复合材料。实验表明,戊二醛的加入有利于改善壳聚糖及其复合材料的性能。

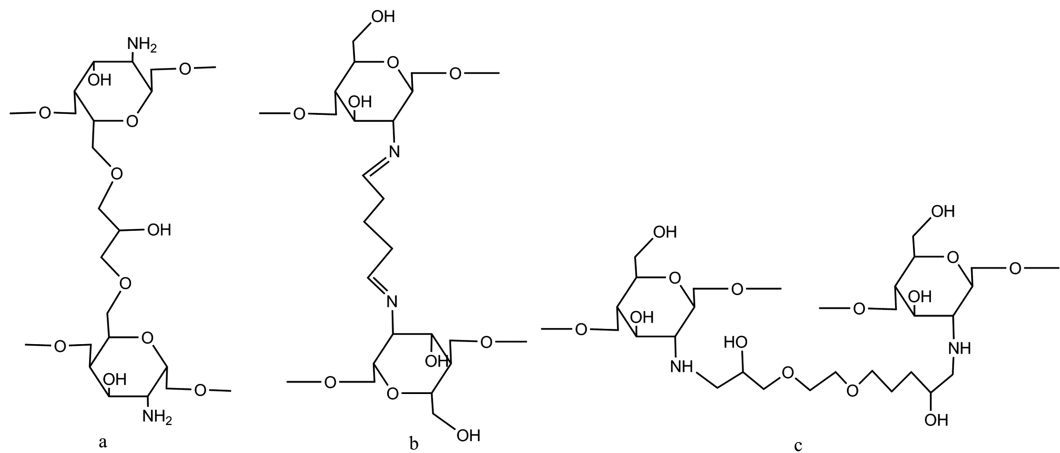


图 4 经不同交联剂交联后的交联壳聚糖结构模式图:

a. 壳聚糖-环氧氯丙烷; b. 壳聚糖-戊二醛; c. 壳聚糖-乙二醇二缩水甘油醚

Figure 4 The structure pattern of crosslinked chitosan after crosslinking with different crosslinking agents:
a. chitosan-epichlorohydrin; b. chitosan-glutaraldehyde; c. chitosan-glycol two glycidyl ether

壳聚糖水凝胶已被报道为电解液材料超级电容器和电池,但由于壳聚糖不溶于水,常溶于稀酸溶液,极大地限制了其广泛的应用。Yang 等^[15]以羧化壳聚糖-接枝-聚丙烯酰胺-硫酸锂(CYCTS-*g*-PAM-Li2SO4)为原料,通过丙烯酰胺单体的自由基聚合制备了一种改性的超分子羧化壳聚糖水凝胶电解质。以 *N*'-甲基双丙烯酰胺(MBA)和聚丙烯酰胺为共价键,将制备的 CYCTS-*g*-PAM-Li2SO4 超分子水凝胶电解质交联,与 Wang 等^[16]合成的壳聚糖-硫酸锂(PAM-Li2SO4)水凝胶电解质相比,改性水凝胶电解质具有更好的性能。

1.5 壳聚糖共聚物共聚

接枝共聚是拓宽壳聚糖实际使用的一种有效的方法。为了改善壳聚糖的抗氧化活性和功能特性,通常在壳聚糖分子链上引入酚类化合物等基团。Xie 等^[17]将没食子酸接枝到壳聚糖上,得到壳聚糖接枝没食子酸共聚物。通过测 DPPH 自由基等一系列参数得知壳聚糖接枝没食子酸共聚物的抗氧化能力明显

高于单一壳聚糖的抗氧化能力。Hu 等^[18]将没食子酸接枝到羧化壳聚糖及壳聚糖上,得到的衍生物均具有良好的抗氧化活性。此外,其他人也报道过许多以过硫酸铵作为引发剂的接枝共聚反应。Sun 等^[19]以过硫酸铵为引发剂,在水溶液中制备了甲基丙烯酸-羧甲基壳聚糖,并且还研究了相关变量对反应的影响。Yang 等^[20]在醋酸水溶液中,以过硫酸铵为引发剂,利用壳聚糖与聚苯胺反应,在壳聚糖的胺基上接枝聚苯胺侧链(见图5)。

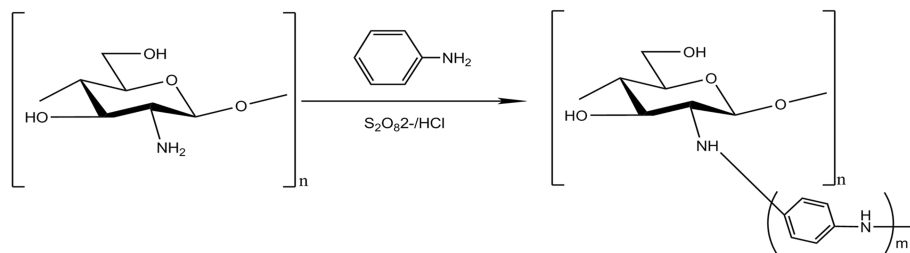


图5 壳聚糖与聚苯胺的接枝共聚反应

Figure 5 Schematic illustration of graft copolymerization of chitosan with polyaniline

前人的研究表明,羧化壳聚糖经过接枝共聚后,其水溶性和絮凝性能均有较大提高。Sun 等^[21]以二甲基二烯丙基氯化铵(DMDAAC)、羧化壳聚糖(CMCS)和3-氯丙基三甲基氯化铵(CTA)为原料,采用接枝共聚法制备了羧化壳聚糖改性絮凝剂(CC-g-PCD),提高了絮凝剂的吸电荷性、桥接附着力和净清扫能力,改善了其溶解度。

2 功能性壳聚糖在药物载体中的应用

近年来,功能化修饰极大地拓展了壳聚糖在药物载体领域的应用,根据改性壳聚糖作为药物载体显示的不同功能性应用,可作以下分类:

2.1 环境敏感性药物载体材料

2.1.1 pH 敏感性载体材料 近几年,利用改性壳聚糖来制备 pH 敏感性载体,在药物控制释放领域展现出极好的发展前景。Yu 等^[22]合成了一种 pH 敏感性改性壳聚糖-辛烯基琥珀酸酐(OSA-CS),在其临界胶束浓度(CMC)的为 $27\mu\text{g/mL}$,可以形成具有较高的包载率和载药量的可溶性姜黄素和槲皮素纳米颗粒。此外,pH 敏感性和药物释放实验结果表明,纳米颗粒在弱酸性下(pH 为 6.0)释放速度会更快,而在生理条件下相当稳定(pH 为 7.4),载药纳米粒在体外具有较高的细胞摄取能力,具有较强抗氧化和抗炎作用。Gao 等^[23]将阿霉素(DOX)负载的明胶纳米颗粒加入到邻位酯交联羧甲基壳聚糖(CMCS)水凝胶中,合成了具有 pH 敏感响应性和可控降解行为的化学交联水凝胶。该化学水凝胶在 pH 相对较低时的降解是可控的,并且从水凝胶中释放出平均直径约 50nm 的载 DOX 的纳米颗粒,可以有效地增强了 DOX 在肿瘤区域的保留和穿透能力。

2.1.2 温度敏感性载体材料 文献调研结果表明,温度响应型水凝胶是研究者目前高度关注的热点,其微观结构和外观形状会随着环境温度变化而改变。Zhou 等^[24]以壳聚糖和偶联甘油磷酸酯为原料,制备了一种热敏水凝胶,该水凝胶的热敏特性、外观和结构会随着壳聚糖浓度、分子量和脱乙酰度改变而改变。研究表明将药物添加到上述水凝胶比直接添加到壳聚糖水凝胶的释放速率慢。其中,由于可注射温度敏感型水凝胶具有风险低、费用低、操作方便等优点而备受关注。Chenite 等^[25]首次报道了聚合物/多元醇盐水溶液作为胶凝体系的使用,成功制备了温敏型可注射水凝胶。Hong 等^[26]在兔膀胱粘膜下层注射负载间充质干细胞的壳聚糖溶胶形成凝胶,研究表明,其交联程度随着体环境温度的升高而增加,内部结构由无序转变为有序。

研究者们为了获得更理想的温敏型水凝胶性能,对壳聚糖进行了一系列改性研究。Wu 等^[27]以 GP 和壳聚糖季铵盐为原料制备了具有热敏感效应的 HTCC-GP 溶胶,并将其作为智能药物载体。Ji 等^[28]

通过体外实验评估了一种可注射的壳聚糖基温敏水凝胶的性能,所有结果发现,采用壳聚糖季铵盐制备的 CS/HTCC/GP 温敏水凝胶不仅具有良好的生物相容性,还具有作为牙周病治疗的可注射局部给药载体的潜力。此外,由于羟丁基壳聚糖溶胶具有温度敏感相变特性。Wang 等^[29]以羟丁基壳聚糖为原料,制备出用于癌症治疗的盐酸阿霉素热敏凝胶。该水凝胶作为可注射药物载体具有良好的稳定性,在医药应用中具有广阔的潜力。Dang 等^[30]评估了热敏羟丁基壳聚糖作为生物材料培养人间充质干细胞的潜力,最终目标是将羟丁基壳聚糖聚合物用作可注射的基质/细胞治疗材料。这项研究表明,羟丁基壳聚糖凝胶作为一种可注射的载体,在未来的应用治疗中,可促进退化椎间盘的生物学相关重建。

2.1.3 光照敏感性载体材料 光敏感性材料是一类在光作用下能迅速发生化学和物理变化而做出响应的智能材料。改性壳聚糖因其可有效提高药物的生物利用度,精确把握药物释放而被用做光敏感载体材料。Ye 等^[31]合成了一种两亲性羧甲基壳聚糖与 2-硝基苄基侧基的偶联物。通过向水溶液中滴加戊二醛,形成交联结构,制备了光响应性壳交联胶束,TEM 和 ¹H NMR 证实该交联胶束具有核壳结构,可以负载敌草隆,最终得到了光响应型的敌草隆控释剂。张海璇^[32]以 *N*-琥珀酰壳聚糖和偶氮苯为原料制得偶氮苯-*N*-琥珀酰壳聚糖聚合物,通过离子交联法可制成凝胶小球,该凝胶小球在紫外光下可释放药物,可以抑制酪氨酸酶的活性,以达到皮肤增白的效果,从而满足我们的需求。

2.1.4 电场敏感性载体材料 改性壳聚糖因其具有场响应性质而被用做药物传递载体。Song 等^[33]以缩水甘油三甲基氯化铵和环氧氯丙烷为原料,引入季铵化基团,制备了一种新型聚阳离子 2-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖水凝胶并研究其在氯化钠水溶液中的溶胀性能和电响应行为。实验结果显示该水凝胶的吸水能力和电响应行为随着施加电场的电压和电解质的离子强度改变而改变,通过循环改变施加电势的方向,凝胶具有良好的可逆性能弯曲的行为,在电敏感药物载体研究中有潜在的应用。此外,为了进一步提高壳聚糖水凝胶的性能,对部分组分进行交联形成聚合网络,从而获得更优良的水凝胶。Liu 等^[34]以 Song 制备的 2-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖水凝胶为基础,采用戊二醛为交联,可制得性能更加优良的 2-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖水凝胶。

2.2 功能性药物载体材料

2.2.1 缓释药物载体材料 改性壳聚糖因其较好的生物黏附性和通透性,可改善药物在细胞表面的传输,常被用作药物缓释载体,在缓释药物方面具有重要的研究价值。Wong 等^[35]利用融球化技术设计了缓释壳聚糖-海藻酸盐球状体。结果表明,壳聚糖与海藻酸盐的可用性相同基体保留了球状体的微观结构从而降低了溶解的比表面积,进一步降低了药物的释放度。Mu 等^[36]以水包油(O/W)单乳液为模板,采用简单的一步微流控法制备了具有稳定纳米膜的药物控释壳聚糖微胶囊,可通过控制微胶囊薄膜的厚度有效控制药物释放速度。Pawar 等^[37]制备了具有不同理化性质的万古霉素、环丙沙星和头孢呋辛三种广谱抗生素海绵。采用大鼠皮下埋植模型,对壳聚糖海绵进行形态、药物释放、抗菌潜力及临床前评估。结果表明,负载丙沙星和头孢呋辛的壳聚糖海绵缓释、无毒、生物相容性等优点。

2.2.2 抗癌药物载体材料 改性后的壳聚糖因其较好的免疫原性和生物相容性,可以明显地提高药效及降低药物毒副作用,是目前抗癌药物的理想载体^[38]。控释技术与靶向给药相结合已成为一种有前途的肿瘤治疗策略。Xu 等^[39]通过将 Cur/Bio-Chi NPs 连接到间充质干细胞上,成功构建了细胞纳米杂交载体,并且药物装载纳米颗粒保留在间充质干细胞二天没有影响间充质干细胞的关键属性(如细胞生存能力和导航属性)。该研究证明 MSCs-Cur/Bio-Chi 在治疗肺黑色素瘤转移中显示出较强的抗肿瘤作用,细胞纳米杂交载体将是一种有前途的肿瘤治疗策略。Fathi 等^[40]设计 MTX-CSC@MNPs 来作抗癌药物输送系统,用于靶向成像和治疗广泛的实体肿瘤,被认为是一种先进技术。

除此以外,Chen 等^[41]合成了一系列具有不同碳链长度和烷基取代度的纤维素硫酸钠(NACS)。溶血和细胞毒性试验以及体外凝血试验表明,该材料具有生物相容性和凝血效率。Chekina 等^[42]采用共沉淀和氧化反应将二氧化硅和羧甲基壳聚糖固定到 γ -Fe₂O₃ 纳米球的表面,通过光学和核磁共振成像,该纳米微球可以用于体内疾病诊断。

2.2.3 多肽、蛋白质类药物载体 壳聚糖具有可控制药物释放和吸收促进作用的功能,但缺乏对蛋白酶膜及结合酶的抑制作用,限制了它在肽类药物传递系统中的应用^[43]。若在壳聚糖的二位上共价连接酶抑制剂,则可变化为具有抑酶特性的聚合物^[44]。研究显示,当加入5%的壳聚糖-酶抑制剂轭合物时,包埋在壳聚糖载体基质中的胰岛素受胰蛋白酶的降解作用明显降低^[45]。

近二十年来,各种多肽、蛋白质和核苷酸已经可以用于治疗目的,但口服给药仍是一个挑战。聚乙二醇改性壳聚糖以满足药物传递的特殊需要成为研究的热点,其在生物液体中表现出良好的稳定性,在用于蛋白质、多肽、和核酸传递的水凝胶中具有长时间循环和可控释放特性。Jing等^[46]证明合成的聚乙二醇-壳聚糖衍生物可作为药物控释载体,口服给药于多肽、蛋白质、核苷酸等生物大分子。Song等^[47]将羧甲基- β -环糊精(CMCD)共价偶联到壳聚糖(CS)上,成功制备了新型羧甲基- β -环糊精壳聚糖纳米粒(CMCD-*g*-CS NPs),并对其作为蛋白药物口服载体的潜力进行了研究,由于该纳米载体可以有效地包封牛血清蛋白,载药纳米粒也表现出良好的pH敏感性药物释放模式,预期制备的CMCD-*g*-CS NPs可以作为蛋白药物的口服载体,提高药物的生物利用度。与Krauland等^[48]设计的一种新型纳米载体大分子相比,由于CMCD与CS共价接枝可以形成完整的CMCD-*g*-CS NPs,该纳米载体负载的药载体材料物更容易通过肠粘膜进入血液循环。

2.2.4 基因传载体材料 目前,药物传递系统中研究的难点和重点是基因载体。而壳聚糖分子可以作为基因传递载体,有效地与DNA结合并形成紧密的聚合物,但因该聚合物转染效率不高,限制了其广泛应用。因此,最近的研究主要集中在对壳聚糖进行结构修饰,以提高其转染率。Jia等^[49]合成以壳聚糖为基础的含二硫化物的聚乙烯亚胺衍生物(PEG-ss-COS-ss-PEI),体外实验结果表明,PEG-ss-COS-ss-PEI共聚物不仅具有较低的细胞毒性,而且还表现出极高的转染效率。该研究表明由低分子量聚醚酰亚胺、壳聚糖组成的可还原性可降解共聚物PEG-ss-COS-ss-PEI是一种很有前途的基因传递载体。Tripathi等^[50]以壳聚糖及不同量的线性聚醚酰亚胺为原料,经过环氧氯丙烷反应得到一系列壳聚糖聚合物,通过评价这些共聚物的体内外转染率、细胞活性和DNA释放率,证实该共聚物能提高转染率。此外,三甲基化^[51]和半乳糖苷化反应^[52]也能够提高壳聚糖的转染效率。

3 结语

壳聚糖分子链上分布着化学性质非常活泼的氨基和羟基,为其改性提供了很大的空间,可根据不同的应用载体引入相应的官能团,与其他化合物结合赋予壳聚糖更好的功能特性,从而使其具有所需的性质。然而,壳聚糖的长期稳定性较差仍然是目前药物载体研究中的一个主要缺点。希望通过进一步的研究,不断优化壳聚糖及其衍生物的特性和结构,使功能化壳聚糖作为药物载体的应用前景更加广阔。

参考文献:

- [1] Rinaudo M. Prog Polym Sci, 2006, 31(7): 603~632.
- [2] 李泓霖, 王中伟, 孟凡冰, 李云成, 刘达玉, 张倩等. 食品工业, 2020, 41(3): 224~228.
- [3] 郑怀礼, 陈新, 黄文璇, 安延严, 肖伟龙, 王莫茜. 水处理技术, 2019, 45(11): 1~6.
- [4] 陈艳珍, 王鹏, 张仁海. 纺织报告, 2018(9): 29~33, 53.
- [5] Negm N A, Hefni H H H, Abd-Elal A A A, Badr E A, Kana M T H. Int J Biol Macromol, 2020, 152: 681~702.
- [6] Zhang M, Ren H X. J Clin Rehabil Tiss Eng Res, 2007, 48(11): 9817~9820.
- [7] Dumont V C, Mansur A A P, Carvalho S M, Borsagli F G L M, Pereira M M, Mansur H S. Mat Sci Eng C-Mater, 2016, 59: 265~277.
- [8] Kusuma H S, Al-sa'bani A F, Darmokoemo H. Procedia Food Sci, 2015: 35~51.
- [9] Cheng Y F, Zhang J Y, Wang Y B, Li C M, Lu Z S, Hu X F, Xu L Q. Mat Sci Eng C-Mater, 2019, 98: 649~656.
- [10] Feng Y W, Xia W S. Carbohydr Polym, 2010, 83(3): 1169~1173.
- [11] Kurita Y, Isogai A. Int J Biol Macromol, 2012, 50: 741~746.

- [12] Kurita Y, Isogai A. *Int J Biol Macromol*, 2010, 47: 184~189.
- [13] Reyna-Urrutia V A, Mata-Haro V, Cauich-Rodriguez J V, Herrera-Kao W A, Cervantes-Uc. *Eur Poly J*, 2019, 117: 423~433.
- [14] Gierszewska M, Jakubowska E, Olewnik-Kruszkowska E. *Polym Test*, 2019, 77: 105872.
- [15] Yang H, Ji X, Tan Y. *J Power Sources*, 2019, 441: 227174.
- [16] Wang K, Zhang X, Li C. *Adv Mater*, 2015, 27(45): 7451~7457.
- [17] Xie M, Hu B, Wang Y. *J Agr Food Chem*, 2014, 62 (37): 9128~9136.
- [18] Hu Q B, Wang T R, Zhou M Y, Xue J Y, Luo Y C. *J Agr Food Chem*, 2016, 64 (29): 5893~5900.
- [19] Sun T, Xu P X, Liu Q, Xue J, Xie M W. *Eur Polym J*, 2003, 39 (1): 189~192.
- [20] Yang S, Tirmizi S A, Burns A, Barney A A, Risen W M. *Synthetic Met*, 1989, 32 (2): 191~200.
- [21] Sun Y J, Sun W Q, Shah K J, Chiang P C, Zheng H L. *Carbohydr Polym*, 2019, 208: 213~220.
- [22] Yu Z J, Ma L N, Ye S J, Li G G, Zhang M M. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 115972.
- [23] Gao J L, Xu Y, Zheng Y, Wang X, Li S T, Yan G Q, Wang J, Tang R P. *Carbohydr Polym*, 2019, 225: 115237.
- [24] Zhou H Y, Chen X G, Kong M, Liu C S, Cha D S, Kennedy J F. *Carbohydr Polym*, 2008, 73(2): 265~273.
- [25] Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes M, Buschmann M D, Hoemann C D, Leroux J C, Atkinson B L, Binette F, Selmani A. *Biomaterials*, 2000, 21(21): 2155~2161.
- [26] Hong Y, Song H Q, Gong Y H, Mao Z W, Gao C Y, Shen J C. *Acta Biomater*, 2007, 3(1): 23~31.
- [27] Wu J, Su Z G, Ma G H. *Int J of Pharmaceut*, 2006, 315(1): 1~11.
- [28] Ji Q X, Deng J, Xing X M, Yuan C Q, Yu X B, Xu Q C, Yue J. *Carbohydr Polym*, 2010, 82(4): 1153~1160.
- [29] Wang Q Q, Kong M, An Y, Liu Y, Li J J, Zhou X, Feng C, Li J, Jiang S Y, Cheng X J, Chen X G. *J Mater Sci*, 2013, 48(16): 5614~5623.
- [30] Dang J Y M, Sun D D N, Shin-Ya Y, Sieber A N, Kostuik J P, Leong K W. *Biomater*, 2006, 27(3): 406~418.
- [31] Ye Z, Guo J, Wu D, Tan M Y, Xiong X, Yin Y H, He G H. *Carbohydr Polym*, 2015, 132: 520~528.
- [32] 张海燕. 曲酸二棕榈酸酯光敏感性水凝胶智能给药系统的研究. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [33] Song J, Liu G, Yang S. *J Macromol Sci*, 2010, 48(2): 164~168.
- [34] Liu G Q, Song J Y. *Polym Int*, 2012, 61(4): 596~601.
- [35] Wong M Y, Horri B A, Salamatinia B. *Biopolymer Grafting*, 2018: 285~333.
- [36] Mu X T, Ju X J, Zhang L. *J Membrane Sci*, 2019, 590: 117275.
- [37] Pawar V, Bulbake U, Khan W, Srivastava R. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134: 100~112.
- [38] Chopra S, Mahdi S, Kaur J, Lqbal Z, Talegaonkar S, Ahmad F J. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58: 1021~1032.
- [39] Xu M, Asghar S, Dai S, Wang Y J, Feng S S, Jin L, Feng F, Xiao Y Y. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134: 1002~1012.
- [40] Fathi M, Barar J, Erfan-Niya H, Omid Y. *Int J Biol Macromol*, 2019, 10: 272.
- [41] Chen Z H, Yao X P, Liu L, Guan J, Liu M Y, Li Z H, Yang J, Huang H J, Wu J M, Tian F, Jing M L. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 259~268.
- [42] Chekina N, Horak D, Jendelova P, Trchová M, Beneš M J, Hrubý M, Herynek V, Turnovcovác K, Syková E. *J Mater Chem*, 2011, 21(21): 7630~7639.
- [43] Brigitta L, Florian F G, Martin W, Andreas B-S R. *Drug Targetor* 2006, 14: 311~319.
- [44] Muzzarelli Riccardo A A. Muzzarelli R A. *Marine Drugs*, 2010, 8: 292~312.
- [45] Amidi M, Mastrobattista E, Jiskoot W, Hennink W E. *Adv Drug Deliver Rev*, 2010, 62: 59~68.
- [46] Jing Z W, Ma Z W, Li C, Jia Y Y, Luo M, Ma X X, Zhou S Y, Zhang B L. *Bioorg & Med Chem Letters*, 2017, 27: 1003~1006.
- [47] Song M M, Li L P, Zhang Y. *React Funct Polym*, 2017, 117: 10~15.
- [48] Krauland A H, Alonso M J. *Int J Pharmaceut*, 2007, 340: 134~142.
- [49] Jia L J, Li Z Y, Zhang D R, Zhang Q, Shen J Y. *Polym Chem*, 2013, 4: 156.
- [50] Tripathi S K, Goyal R, Kumar p, Gupta K C. *Nanomedicine*, 2012, 8(3): 337~345.
- [51] Germershaus O, Mao S, Sitterbeng J, Bakowsky U, Kissel T. *J Control Release*, 2008, 125(2): 145~154.
- [52] Song B F, Zhang W, Peng R, Huang J, Nie T, Li Y, Jiang Q, Gao R. *Colloid Surface B*, 2009, 70(2): 181~186.

Functional Modification of Chitosan and its Application in Controlled Release Nano-drug Carrier

PAN Qing-yan^{1,2}, ZHOU Chuang¹, YANG Zi-ming¹, HE Zu-yu¹, WANG Chao¹, LIU Yun-hao¹,
SONG Shu-hui¹, GU Hui¹, LI Pu-wang^{1*}

- (1. South Subtropical Crop Research Institute of China Academy of Tropical Agricultural Sciences,
Zhanjiang 524091, China;
2. College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract:Chitosan as natural polysaccharide chitin removal of acetyl products, because of their excellent physical and chemical properties and biological activities, become one of the most promising polymer in biomedical applications, as a result of chitosan in poor solubility in neutral and alkaline solution, its application is limited by a certain, Usually, chitosan is functionalized and modified to generate a series of chitosan derivatives. Chitosan derivatives can improve the water solubility, biological activity and mechanical properties of chitosan, so as to enhance its utilization value and expand its application field. Several functionalization methods of chitosan, including graft copolymerization, crosslinking, carboxymethylation, acylation and alkylation, were reviewed in this paper. The research progress of the application of modified chitosan as drug carrier was introduced in order to provide some theoretical basis for the study of modified chitosan.

Key words:Chitosan; Functional modification; Drug carrier