

## 甲壳素与壳聚糖的化学改性及应用

戴 鹏<sup>1</sup>, 郑金路<sup>1</sup>, 刘炳荣<sup>1</sup>, 王甘英<sup>1</sup>, 刘 峰<sup>2\*</sup>

(1. 江西三鑫医疗科技股份有限公司, 南昌 330200; 2. 南昌大学, 南昌 330000)

**摘要:**生物高分子甲壳素是自然界最丰富的氨基多糖,其最重要的衍生物壳聚糖是近年来国内外学术界和工业界广泛研究的对象。甲壳素和壳聚糖具有广阔的应用前景,通过适当、有效的结构修饰,可以充分挖掘它们的潜力。本文重点介绍甲壳素和壳聚糖的化学改性及其在相关医学领域的应用。

**关键词:**甲壳素; 壳聚糖; 化学修饰; 医学应用; 创面愈合

### 引言

生物物质甲壳素是自然界中含量最丰富的有机化合物,估计每年可产生 1000 亿吨左右<sup>[1]</sup>。自 5.5 亿多年前寒武纪以来,甲壳素一直是动物外骨骼的主要结构组成部分。在不影响海洋生态系统平衡的情况下,可收获的甲壳素总量估计为 1.5 亿千克/年,主要来自蟹、虾、磷虾等甲壳类动物的壳<sup>[2]</sup>。

尽管甲壳素在 1811 年被 Braconnot 首次从蘑菇中分离出来,比纤维素早了大约 30 年,但在很长一段时间内,由于其本体结构的难加工性,甲壳素仍是一种未被利用的生物物质资源,这与纤维素形成了鲜明的对比<sup>[3]</sup>。尽管人们对纤维素的研究非常广泛,但甲壳素的生物学特性一直是人们关注的焦点<sup>[4]</sup>。正如 Khor 所言,由于甲壳素及其衍生物在医学、制药、化妆品、食品工业、农业、环保、生物等相关科学技术领域都展现出了巨大的潜力,21 世纪甲壳素在特殊材料领域一定会占据一席之地<sup>[5~10]</sup>。Ravi Kumar 最近综述了这些生物聚合物在医药方面的应用,并对甲壳素和壳聚糖的成膜和成膜性能进行了介绍<sup>[10~12]</sup>。Thomas Chandy 在创面修复中发现壳聚糖及其衍生物是抑制细菌繁殖、伤口愈合的理想选择<sup>[13]</sup>。近年来,人们对甲壳素和壳聚糖的兴趣大增。世界范围内的学术界和产业界,甲壳素的研究非常活跃,相关学术论文和专利数量的快速增长就是证明<sup>[14]</sup>。从图 1 的科学文献和专利数量可以看出,20 世纪以来甲壳素/壳聚糖科学技术领域一直在快速发展。本文主要综述了甲壳素和壳聚糖在化学改性方面的知识以及其相关医学领域的应用。

### 1 甲壳素和壳聚糖的介绍

甲壳素和壳聚糖是许多有机生物体的多糖类支撑结构。它们不仅在百科全书、手册、专著和文章中有明确的描述,而且在美国标准试验材料(ASTM)标准指南和各国药典中也有明确的描述<sup>[15~17]</sup>。

“甲壳素”一词来源于希腊语“Chiton”,意为盔甲,因为它是无脊椎动物的保护层<sup>[18]</sup>。甲壳素是仅次于纤维素的最丰富的多糖之一,它是甲壳素类动物和昆虫外骨骼的结构材料,被称为“最后的生物物质”。生物圈中始终存在着至少 100 亿吨( $10^{13}$  kg)的甲壳素<sup>[19]</sup>,它们在自然界中的分布也十分广泛,图 2 展示

10. 14028/j. cnki. 1003-3726. 2020. 07. 001

收稿:2019-07-29;修回:2019-12-13;

基金项目:江西省重大科技攻关项目(红科验字[2016]12 号);

作者简介:戴鹏(1989-),男,江西南昌人,硕士,江西三鑫医疗科技股份有限公司研发工程师。E-mail: d374828077@163. com;

\* 通讯联系人:刘峰,南昌大学化学学院教授,博士生导师,从事高分子材料研究。E-mail: liuf@ncu. edu. cn.

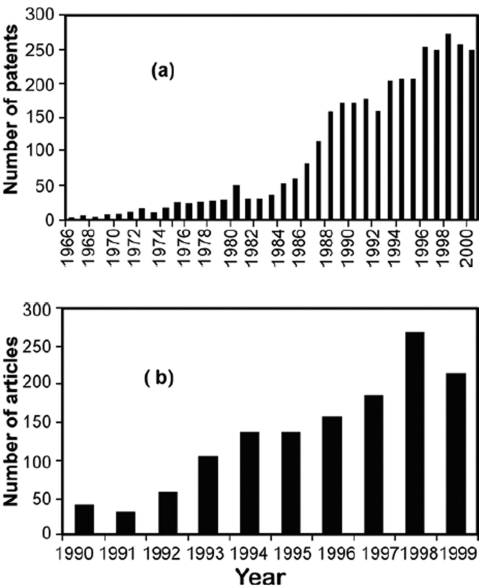


图 1 (a)不同年代甲壳素/壳聚糖专利的数量;(b)不同年代甲壳素/壳聚糖论文的数量

Figure 1 (a) Number of patents on chitin/chitosan in different years; (b) number of papers on chitin/chitosan in different years

了甲壳素在生物体中的分布情况和制备加工工艺。 $\alpha$ -甲壳素存在于水生动物的花萼、线虫和轮虫的卵壳、软体动物的齿突和节肢动物的表皮中,而 $\beta$ -甲壳素则是腕足类和软体动物、乌贼骨、鱿鱼软骨和须腕动物管壳的一部分。甲壳素存在于昆虫的外骨骼、营养膜和茧中。在真菌壁中,与其它类型甲壳素相比,甲壳素的结晶度、共价结合程度以及乙酰化程度各不相同<sup>[20,21]</sup>。

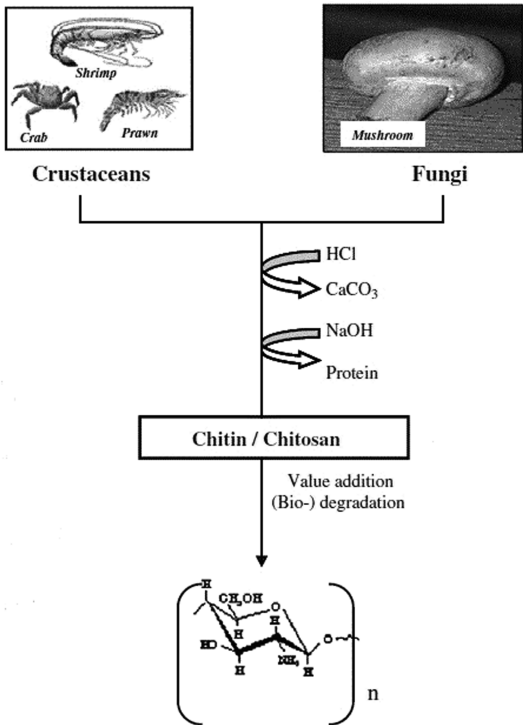
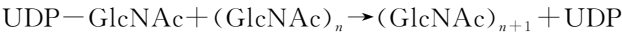


图 2 甲壳素在自然界的分布情况和制备加工工艺

Figure 2 Distribution of chitin in nature and its preparation and processing technology

所有的有机活体都是通过一个共同的途径来合成甲壳素的。这个途径是以活性前体二磷酸尿核苷(UDP)-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)为原料,合成聚 *N*-乙酰氨基葡萄糖,需要甲壳素合成酶和高尔基体的参与<sup>[22]</sup>,合成过程中的氮来自谷氨酰胺。甲壳素合成的反应方程式为:



真菌甲壳素合成酶被发现作为质膜和甲壳素体的蛋白,二价阳离子镁(Ⅱ)是酶活性所必需的,但既不需要引物,也不需要脂质中间物。这种酶是变构的,底物和游离的乙酰氨基葡萄糖激活了这种酶。酶活性的副产物二磷酸尿核苷对甲壳素合成酶有很强的抑制作用;但是,它可能很容易被二磷酸酶代谢为尿苷酸<sup>[23]</sup>。

甲壳素是 *N*-乙酰氨基葡萄糖和 *N*-氨基葡萄糖单元随机分布在生物聚合物链上的共聚物,具体取决于其来源与处理方法(见图 3)。当 *N*-乙酰氨基葡萄糖单元数大于 50% 时,生物聚合物称为甲壳素。相反,当 *N*-氨基葡萄糖单位数较高时,则使用壳聚糖一词<sup>[24,25]</sup>。

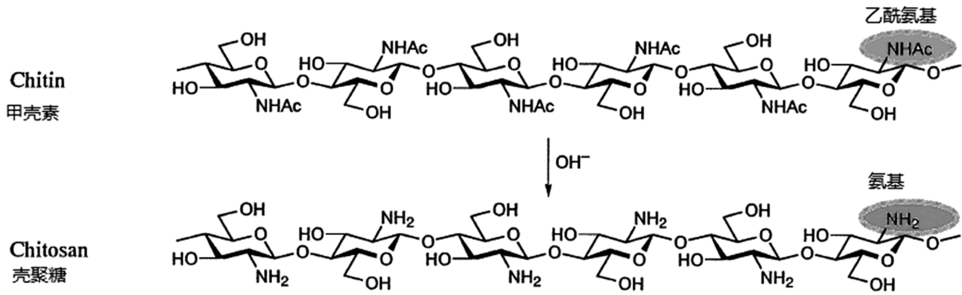


图 3 甲壳素和壳聚糖的化学结构式  
Figure 3 Chemical structures of chitin and chitosan

壳二糖,4-O-(2-氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-(1,4)-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖是天然甲壳素的结构单元,结合水也是其结构的一部分<sup>[26]</sup>。甲壳素的脱乙酰度可低至 10%,其分子量可高至 1000000~2500000Da,对应于 5000~10000 的聚合度<sup>[27]</sup>。经过 X 射线衍射图谱和核磁共振谱确定,天然甲壳素具有三种不同的异构体。这三种晶型是分子内和分子间不同的氢键而形成的,甲壳素的三种晶型决定了它有不同的物理化学性质,甚至在其它方面也有很大差别<sup>[28~32]</sup>。

壳聚糖是甲壳素的脱 *N*-乙酰化类似物,是一种由线性 β-1,4-连接的氨基葡萄糖和乙酰氨基葡萄糖单元组成的杂多糖<sup>[33,34]</sup>。在元素分析中,壳聚糖的氮含量高于 7%,乙酰化程度低于 40%。这些单元的含量和顺序将决定聚合物的理化性质和生物性质<sup>[35]</sup>。众所周知,脱乙酰化过程中的非均相条件提供了一个块状分布,而在均相条件下,壳聚糖中的乙酰基呈现随机分布。壳聚糖可以通过分子内和分子间的氢键实现其线性、刚性等特异性的晶体结构,因此壳聚糖具有以不同的多晶型存在于自然界中的能力,其性质变化很大<sup>[36]</sup>。

壳聚糖分子中的净阳离子性以及活性官能团(每个氨基葡萄糖残基各 1 个氨基和 2 个羟基)的存在,使其成为一种备受欢迎的生物大分子<sup>[37]</sup>。在酸性水介质中,由于质子化作用,每个单体中存在游离的氨基,为其结构修饰提供了广泛的操作空间。

甲壳素和壳聚糖是可再生资源,目前正被广泛开发应用于制药、化妆品、生物医学、生物技术、农业、食品和非食品工业(如水处理、造纸和纺织)<sup>[38]</sup>。这些独特的聚合物由于其具有广泛的生物活性、优良的生物相容性、完全的生物降解性和低毒性,已成为一类功能十分复杂的新型生理材料。尽管甲壳素和壳聚糖具有潜在的应用前景,但为了充分挖掘这些生物大分子的高潜力,有必要建立适当、有效的结构修饰方法<sup>[39~41]</sup>。

## 2 甲壳素和壳聚糖的结构修饰

由于甲壳素的半晶体结构具有大量的氢键,因此其键能和溶解度参数都很高,在所有常见的溶剂中都是不溶的。化学结构修饰已经被普遍用于增加甲壳素和壳聚糖的溶解性,通常采用引入水溶性基团、引入大体积烷基破坏其晶体之间的氢键等方法来提高溶解度。

由于甲壳素和壳聚糖具有良好的生物降解性、免疫活性、抗菌活性和伤口愈合活性等生物学特性,自1990年以来,甲壳素和壳聚糖的研究日益深入<sup>[42~50]</sup>。甲壳素和壳聚糖(包括单体和低聚体)的商业或实际应用仅限于未经改性的形式。甲壳素可以通过结晶化、脱乙酰化、与其它生物高聚物的交联和苯酰化、被改性为赋予每个特定组织功能所需的结构。甲壳素结构的复杂化使其具有很好的机械强度和化学耐受性,从而拥有特殊的性能<sup>[51]</sup>。壳聚糖的化学修饰提供了可溶于中性和碱性 pH 的衍生物。此外,壳聚糖的化学修饰可用于连接各种官能团,控制疏水、阳离子和阴离子性质。甲壳素和壳聚糖等生物高聚物要想在应用上有所突破,引入多种官能团的化学改性将是一个关键点。

甲壳素和壳聚糖含有羟基和氨基,使它们具有独特的生物功能和理化性质,因此,通过简单的分子设计可以实现其结构的受控化学修饰。近年来,由于环境友好功能材料的发展和各学科的相互交叉与渗透,使甲壳素和壳聚糖的化学修饰方法不断得到拓展,这些结构修饰反应不仅有利于构效关系的研究,而且还有助于开发特定的功能高分子材料。

### 2.1 主链水解

甲壳素和壳聚糖都是高分子量物质。人们预期低分子量壳多糖和壳寡糖在反应行为,物理性质和生物活性等方面显示出与普通甲壳素和壳聚糖不同的特征。甲壳素和壳聚糖寡糖特别重要,具有重要的生物学功能。目前,已经掌握了有效制备和分离这些寡糖的方法<sup>[52~54]</sup>。甲壳素和壳聚糖完全降解的产物是 D-氨基葡萄糖单糖(见图 4)具有辅助治疗关节炎和刺激蛋白多糖合成等功能。N-乙酰氨基葡萄糖有免疫调节作用,能改善肠道微生态环境,促进双歧杆菌生长,对肠道疾病有治疗和预防效果<sup>[55]</sup>。因此,有关氨基葡萄糖及其衍生物的研究近年来较为活跃。

化学法是甲壳素和壳聚糖主链水解制备单糖的主要途径。甲壳素和壳聚糖的糖苷键对碱性环境相对稳定,故一般采用酸裂解法水解甲壳素和壳聚糖。甲壳素在热的浓盐酸中水解可得到 D-氨基葡萄糖盐酸盐,用乙酸水解可得到 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖<sup>[56]</sup>。利用盐酸盐和硫酸盐还可以制备氨基葡萄糖的其它衍生物<sup>[57,58]</sup>。

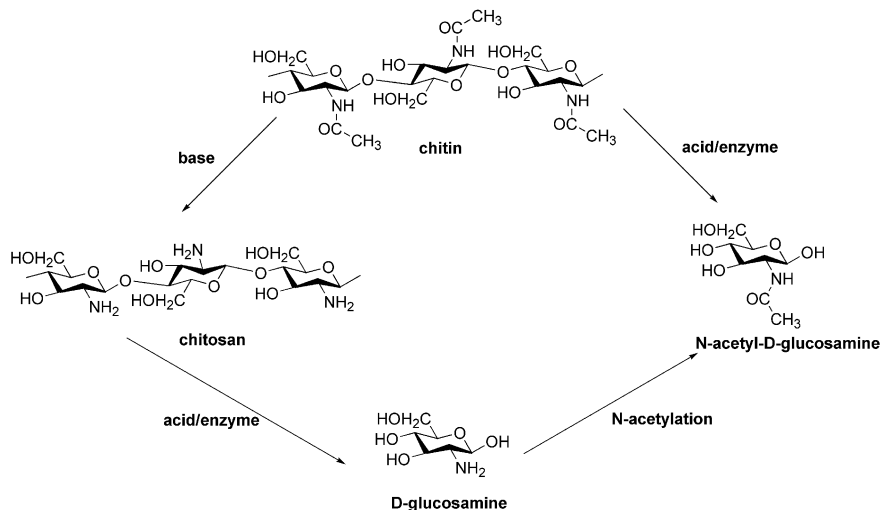


图 4 甲壳素和壳聚糖的水解

Figure 4 Representative scheme pf hydrolysis of chitin and chitosan

用酶水解法处理甲壳素是降解主链的另一种方法。酶水解法具有专一性,它可制备确定聚合度的低聚寡糖,特别是二聚体以上的寡糖<sup>[59]</sup>。某些嗜热甲壳素消化细菌、鳗弧菌和地衣芽孢杆菌以高选择性的方式从胶状甲壳素中产生二聚体(GlcNAc)<sub>2</sub>,产率可达 40%~50%<sup>[60,61]</sup>。对于二聚体的大规模生产,从灰色链霉菌中获得的市售甲壳素酶被认为是最适用的<sup>[62]</sup>。Shimoda 等<sup>[63]</sup>发现由交替单胞菌制备的胞外酶能有效降解甲壳素,除少量正常的  $\beta$ -(1-4)二聚体外,得到一种双糖  $\beta$ -(1-6)-(GlcNAc)<sub>2</sub>(见图 5)。它还具有很高的转糖基化活性,从较高的低聚物中降解得到相同的  $\beta$ -(1-6)二聚体。

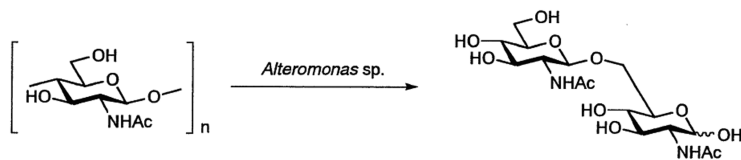


图 5 甲壳素酶降解法制备低聚寡糖

Figure 5 Preparation of oligosaccharides by enzymatic degradation of chitin

## 2.2 酰化反应

酰化反应是甲壳素与壳聚糖化学改性研究最早的一种反应。通过引入不同分子量的脂肪族或芳香族酰基,使甲壳素与壳聚糖衍生物在有机溶剂中的溶解度大大提高<sup>[64]</sup>。早期的酰化反应是在乙酸和酸酐或酰氯中进行的,反应条件温和,反应速度较快,但试剂消耗多,分子链断裂十分严重(见图 6)。

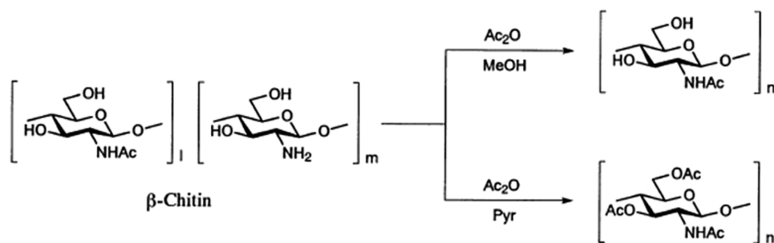


图 6 甲壳素的乙酰化反应

Figure 6 Schematic illustration of acetylation of chitin

除了乙酰化,甲壳素和壳聚糖还可能发生各种酰化反应。例如,在含有 LiCl 的 DMAc 溶液中,甲壳素发生甲酰化反应制备具有缓释功能的除草剂<sup>[65]</sup>。壳聚糖在吡啶/氯仿中与长链脂肪族羧酸氯化物(己酰和十四酰氯化物)发生酰化反应,得到酰化度为 4 的衍生物,这种完全酰化的产物可溶于氯仿(见图 7)。红外光谱和热分析表明,脱乙酰度较高的壳聚糖由于氢键的减少更容易发生酰化反应<sup>[66,67]</sup>。

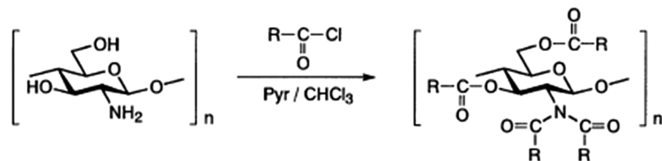


图 7 壳聚糖的酰化反应

Figure 7 Schematic illustration of acylation of chitosan

壳聚糖的酰化反应通常发生在氨基上,但是反应并不能完全选择性地发生在氨基上,也会发生 O-酰基化反应。为了用壳聚糖制备确定结构的衍生物和性能更优良的功能材料,寻求一种简易控制反应的方法显得尤为重要。近年来,N-邻苯二甲酰化壳聚糖的选择性反应受到了关注<sup>[68]</sup>。将壳聚糖固体悬浮于 DMF 中,加热溶液至 125℃,与过量的邻苯二甲酸酐反应,所得的邻苯二甲酰化产物可溶于 DMSO 中(见图 8)。

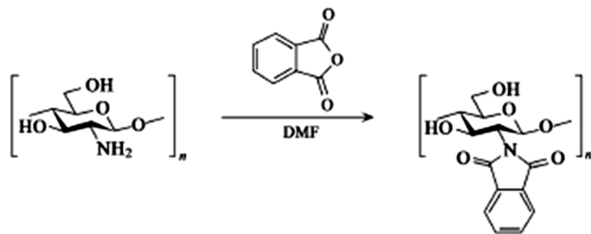


图 8 N-邻苯二甲酰壳聚糖的制备

Figure 8 Schematic illustration of preparation of N-phthalic chitosan

该反应中也发生部分 O-邻苯二甲酰化,但邻苯二甲酰胺对碱敏感,在甲醇和钠作用下容易发生酯交换反应,O-酰基离去只生成 N-邻苯二甲酰壳聚糖<sup>[69]</sup>。

### 2.3 烷基化反应

在不同反应条件下,甲壳素和壳聚糖可发生 O、N 位烷基化反应。2-羟乙基甲壳素因为是一种水溶性甲壳素衍生物被人们所熟知<sup>[70]</sup>。2-羟乙基甲壳素是在碱性条件下,甲壳素与环氧乙烷反应所得(见图 9)。由于反应是在强碱性条件下进行的,在氧位发生烷基化的同时会发生氮位的脱乙酰化,但程度不同,这主要取决于反应条件。

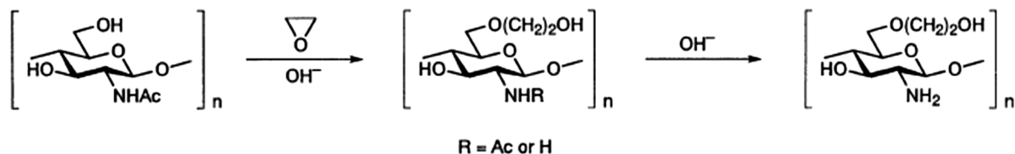


图 9 2-羟乙基甲壳素的制备

Figure 9 Schematic illustration of preparation of 2-hydroxyethyl chitin

2-羟乙基甲壳素脱乙酰化得到 2-羟乙基壳聚糖,用 2-氯乙醇代替环氧乙烷可以得到相同的产物<sup>[71]</sup>。此外,环氧乙烷会与碱发生阴离子聚合反应,导致聚乙二醇侧链的引入,这些副反应导致了不明结构甲壳素衍生物的形成。

在碱性条件下,壳聚糖与环氧丙烷的羟丙基化优先发生在氧位上;而在酸性条件下,壳聚糖与环氧丙烷的羟丙基化则优先发生在氮位上(见图 10),其得到的壳聚糖衍生物溶于水,是一种洗漱用品的主要成分<sup>[72~75]</sup>。

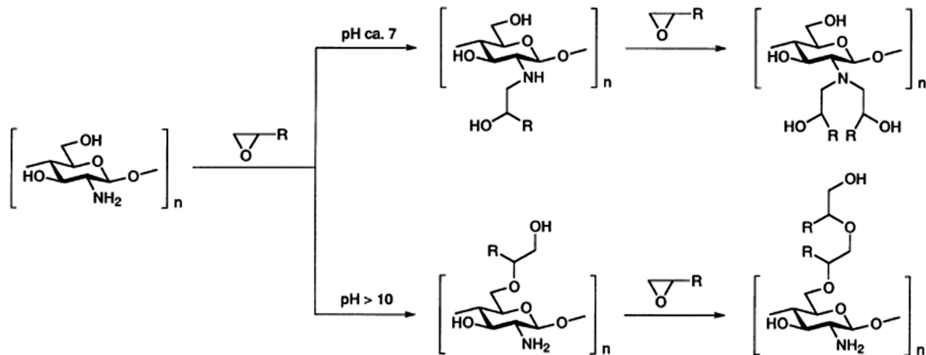


图 10 壳聚糖的烷基化反应

Figure 10 Schematic illustration of alkylation of chitosan

甲壳素和壳聚糖通过烷基化反应可以制备不同溶解度、不同理化性质的衍生物,该类衍生物也具有较好的生物相容性,有望在生物医用材料方面得到广泛的应用。

2.4 羧基化反应

近几年,在甲壳素和壳聚糖的化学改性研究中,关于其羧基化衍生物的报道越来越多<sup>[76,77]</sup>。这是因为甲壳素和壳聚糖在羧基化后,得到的衍生物可以成为水溶性的高聚物,并且可以成为同时含有阴离子和阳离子的两性聚合物,该类衍生物在多个方面得到应用<sup>[78]</sup>,特别是作为药物载体方面<sup>[79~82]</sup>。

甲壳素的羧甲基化反应是甲壳素与一氯乙酸在碱性环境下进行的<sup>[83]</sup>。从主链水解得到的单体单元的结构分析结果来看,羧甲基化应该优先在 C-6 位进行。然而,随着反应的进行,在强碱性条件下,有很大的可能性会发生 N-去乙酰化反应,导致同时产生具有羧基和氨基的两性聚合物(见图 11)。

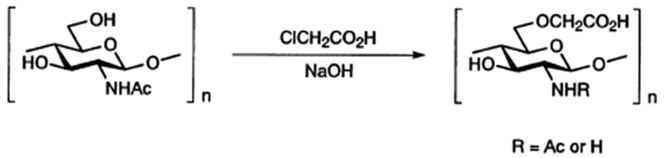


图 11 甲壳素的羧甲基化反应

Figure 11 Schematic illustration of carboxymethylation of chitin

根据反应条件的不同,脱乙酰度最高可以达到 50%。此外,不能排除由此产生的游离氨基发生羧甲基化的可能性<sup>[84,85]</sup>。虽然这种结构上的不确定性给讨论结构性能关系带来了一定的困难,但羧甲基甲壳素作为一种易于获得的衍生物仍然具有重要的应用价值<sup>[86~91]</sup>。

壳聚糖在酸性水溶液中容易与乙醛酸反应<sup>[92]</sup>,形成希夫碱,再经过还原反应生成 N-羧甲基壳聚糖(见图 12)。

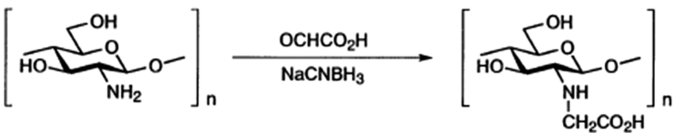


图 12 壳聚糖的羧甲基化反应

Figure 12 Schematic illustration of carboxymethylation of chitosan

与上述结构较为模糊的羧甲基化甲壳素或壳聚糖相比,通过该方法制备的 N-羧甲基壳聚糖是一种结构明确的衍生物,因为该反应在壳聚糖氨基上具有区域选择性。N-羧甲基壳聚糖可以抑制黄曲霉菌的生长,有望成为一种潜在的生物医用材料<sup>[93~95]</sup>。

2.5 硅烷基化反应

甲壳素中羟基的完全取代反应是干扰其强分子间氢键,提高甲壳素溶解度的可能途径之一<sup>[96]</sup>。三甲基硅烷化甲壳素(见图 13)具有很好的溶解性和反应性,且保护基(三甲基硅烷基)容易离去,故它可以在受控条件下进行改性和修饰。

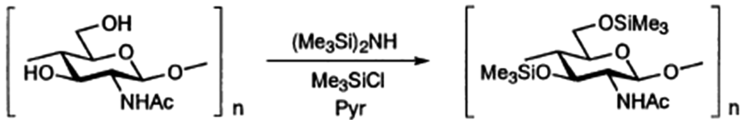


图 13 三甲基硅烷化甲壳素的制备

Figure 13 Schematic illustration of the preparation of trimethylsilylated chitin

在 DMF 中,甲壳素的反应活性较低,其三甲基硅烷化反应只发生部分取代(取代度为 0.6)。三甲基硅烷基甲壳素易溶于丙酮和吡啶,在另一些有机溶剂中也会明显的溶胀。完全硅烷化的甲壳素很容易脱去硅烷基来制备功能薄膜<sup>[97]</sup>。

## 2.6 接枝共聚反应

在各种可能的修饰(如硝化、磷酸化、硫酸盐化、酰化、烷基化、席夫碱形成和羧基化)中,接枝共聚被认为是一种最有前途的方法,可用于各种分子设计,从而产生由生物聚合物和合成聚合物组成的新型杂交材料<sup>[98~101]</sup>。接枝共聚改性是提高甲壳素和壳聚糖性能的常用方法,如可以其增加螯合作用或络合作用、抑菌作用或增强吸附性能等。虽然甲壳素和壳聚糖的接枝共聚改性可以改变其性质,但也可以保持一些有趣的特性,如黏附性、生物相容性和生物降解性。Kurita 预计,这种改性技术将在水处理、金属阳离子吸附、盥洗室、医药、农业、食品加工和分离等领域得到新的应用<sup>[1]</sup>。

接枝共聚反应可以根据引发剂<sup>[102]</sup>的不同分为:(1)自由基引发的接枝共聚;(2)辐射法引发的接枝共聚;(3)酶接枝共聚法;(4)阳离子引发的接枝共聚等四大类型。

近二十年来,乙烯基单体在壳聚糖上的自由基引发接枝共聚反应引起了许多科学家的关注。这一技术使生产具有所需性能的新型聚合物材料成为可能。Xie 等<sup>[103]</sup>利用过硫酸铵(APS)作为引发剂制备了甲基丙烯酸  $\nu$  羟丙基壳聚糖(见图 14),并通过测定接枝率和接枝效率,研究了过硫酸铵(APS)、甲基丙烯酸(MAA)、反应时间和反应温度对接枝共聚反应的影响。结果表明:引发剂(APS)的浓度、甲基丙烯酸(MAA)单体的浓度、反应时间和反应温度都对反应具有较大的影响。接枝后得到的壳聚糖衍生物的水溶性也大大提高。

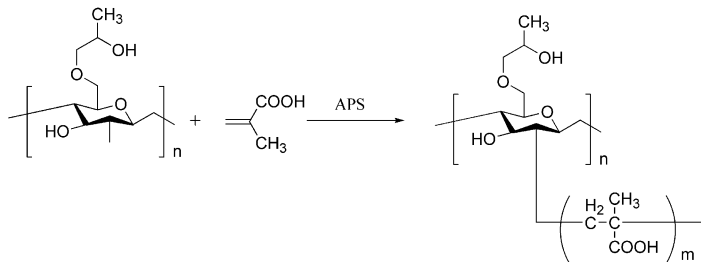


图 14 甲基丙烯酸-羟丙基壳聚糖的制备

Figure 14 Schematic illustration of preparation of methacrylic acid-hydroxypropyl chitosan

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<sup>[104]</sup>以 APS 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<sup>[105]</sup>在醋酸水溶液中,以 APS 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 15)。所得的高聚物可以制成薄膜和纤维,但产品性质随着接枝苯胺的壳聚糖胺基数量不同而变化。

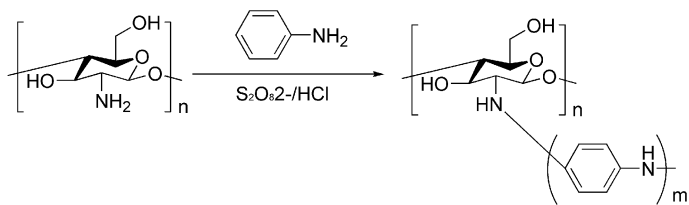


图 15 壳聚糖与聚苯胺的接枝共聚反应

Figure 15 Schematic illustration of graft copolymerization of chitosan with polyaniline

近年来,除了过硫酸铵(APS)用作引发剂外,还有过硫酸钾(PPS)、硝酸铈铵(CAN)、溴酸硫碳钾(TCPB)、高碘酸钾(PDC)、硫酸亚铁铵(FAS)和偶氮二异丁腈(AIBN)等也可用作甲壳素和壳聚糖接枝

共聚反应的引发剂<sup>[106~110]</sup>。

2001 年, Pengfei 等<sup>[111]</sup>报道了甲壳素和壳聚糖在室温下使用<sup>60</sup>Co 的  $\gamma$ -射线接枝聚苯乙烯(见图 16)。他们还研究  $\gamma$ -射线的吸附量、溶剂、氧等条件对接枝效果的影响, 并通过改变接枝条件来控制接枝率。结果表明, 接枝率随  $\gamma$ -射线吸附量的增加而增加。

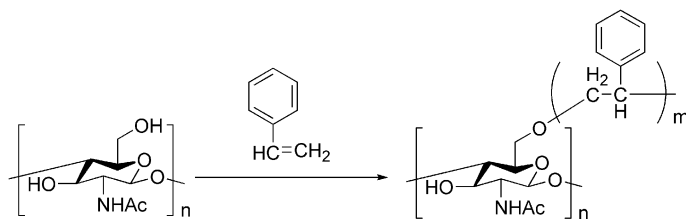


图 16 甲壳素和壳聚糖接枝聚苯乙烯的反应

Figure 16 Schematic illustration of the reaction of chitin and chitosan grafted polystyrene

类似的报道还有很多, 例如: Singh 和 Roy<sup>[112]</sup>报道了壳聚糖与 *N,N*-二甲氨基甲基丙烯酸酯(DMAEMA)的辐射接枝; Yu<sup>[113]</sup>报道了  $\gamma$ -射线引发的壳聚糖与丙烯酸丁酯的接枝共聚反应; Zhang<sup>[114]</sup>也报道在紫外光下壳聚糖接枝聚羟乙基甲基丙烯酸酯的研究等。

Kumar 和 Payne<sup>[115]</sup>报道了将酚类化合物利用酪氨酸酶接枝到壳聚糖上的反应(见图 17), 得到的衍生物溶于水。

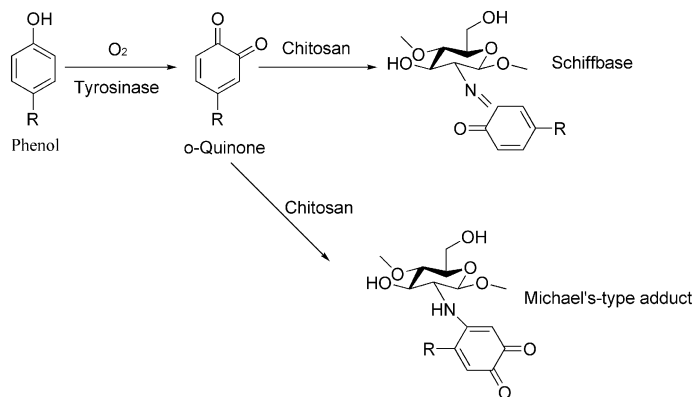


图 17 酪氨酸酶催化壳聚糖接枝反应

Figure 17 Schematic illustration of grafting of chitosan catalyzed by tyrosinase

酶法接枝共聚改性最大的特点是: 得到的甲壳素和壳聚糖衍生物结构更加的单一, 功能也更加的明确。例如, 酶改性壳聚糖可以得到具有独特 pH 敏感性、水溶性和粘结性能优良的衍生物材料。

壳聚糖的接枝共聚反应也可以采用活性阳离子聚合法。Yoshikawa 等<sup>[116]</sup>将壳聚糖与活性聚(异丁基乙烯醚)和聚(2-甲基-2-噁唑啉)阳离子接枝, 并严格控制活性聚合物阳离子的分子量分布, 讨论了活性聚合物阳离子的分子量对接枝壳聚糖摩尔数的影响。结果表明: 随着活性聚合物分子量的增加, 它们之间的位阻作用更加的明显, 导致接枝聚合物链的摩尔数随着活性聚合物阳离子分子量的增加而减少, 但所得衍生物的粘度随接枝率的增加而增加。接枝所得到的壳聚糖衍生物也可溶于水。

甲壳素和壳聚糖结构修饰反应的通用性研究, 对科学界和工业界提出了巨大的挑战。能否找到简易的化学方法对甲壳素和壳聚糖完成结构修饰, 将会影响甲壳素和壳聚糖在工业上的广泛应用。

### 3 甲壳素和壳聚糖及其衍生物的医学应用

甲壳素和壳聚糖及其衍生物均具有生物降解性、细胞亲和性和生物相容性等许多独特的性质, 它们

作为一种新型功能材料,正在各领域得到广泛的应用。表 1 列出了甲壳素和壳聚糖及其衍生物最近的应用领域,包括膳食补充剂、水处理用混凝剂、食品防腐剂、农业、化妆品、医药用品、盥洗用品和抑菌织物等<sup>[117,118]</sup>。

表 1 2000 年全球各地的甲壳素和壳聚糖用量(吨)  
Table 1 Global consumption of chitin and chitosan in 2000 (tons)

| 市场         | 北美  | 欧洲  | 亚洲  | 其它  | 总计   |
|------------|-----|-----|-----|-----|------|
| 保健品(膳食补充剂) | 500 | 125 | 250 | 125 | 1000 |
| 絮凝剂(水处理)   | 125 | 25  | 200 | 50  | 400  |
| 食物(保护)     | 0   | 0   | 125 | 25  | 150  |
| 低聚糖        | 0   | 0   | 150 | 0   | 150  |
| 农业         | 25  | 0   | 75  | 25  | 125  |
| 化妆品        | 25  | 25  | 50  | 0   | 100  |
| 纺织品(卫生)    | 0   | 0   | 50  | 0   | 50   |
| 纸浆和纸张      | 25  | 0   | 25  | 0   | 50   |
| 饲料         | 10  | 0   | 25  | 10  | 45   |
| 医疗设备       | 1   | 1   | 1   | 0   | 3    |
| 总计         | 711 | 176 | 951 | 235 | 2073 |

目前,关于甲壳素和壳聚糖及其衍生物的生物医学方面应用的文献报道较少,结合公司生产及市场需求,下面将主要对甲壳素和壳聚糖衍生物在生物医学方面的应用进行概括。

3.1 骨科及牙周应用

天然聚合物与矿物的融合形成一种具有聚合物的韧性和灵活性的“复合”材料,这种材料同时具有矿物填料的强度和硬度。近年来,生物材料界利用这一研究结果,以天然聚合物-钙基化合物体系为基础,制备了几种“复合材料”,有望用作硬组织替代材料。这种“复合材料”的优点是增强了钙化合物的成骨潜能,同时利用聚合物基体的粘结剂特性抑制了钙基化合物的迁移。例如,甲壳素及其衍生物与羟基磷灰石(HA)的结合,此种材料可以在体内将羟基磷灰石(HA)的骨传导行为最大化,并且因为甲壳素在体内被逐渐吸收,允许骨向内生长进入移植体<sup>[119,120]</sup>。因此,甲壳素和壳聚糖中含有羟基磷灰石(HA)或其它含钙物质的“复合材料”,已经成为骨科和牙周应用研究的热点。

Wan 等<sup>[121]</sup>在一系列研究中研究了甲壳素与钙的相互作用。该研究中,Wan 等将甲壳素与羟基磷灰石(HA)结合,将 HA 分散在甲壳素中,形成一种新型的羟基磷灰石-甲壳素“复合”材料,从而得到一种紧密混合的材料。初步的力学测试结果显示,对于 HA 填充程度较高的复合材料,其强度有所下降,但它们也显示出甲壳素的塑性性能的保留,这可能有利于骨替代材料的应用。

Wan 等<sup>[122]</sup>还研究了甲壳素诱导原位钙化。研究表明,如果用羧甲基阴离子(CM)对甲壳素进行化学修饰,可以制备出表面具有酸性羧甲基的甲壳素基质,并形成钙离子吸引位点。如果甲壳素基质被放置在含有钙离子和磷酸盐离子的环境中,羧甲基化甲壳素会把钙离子吸引到基质上,钙离子反过来又会拉动磷酸盐离子,这是形成磷酸钙的基础,最终在甲壳素基质上生成磷灰石。该研究前期工作结果表明,羧甲基含量越高,钙化效果越好,故得出甲壳素在体内可以促进钙化作用的结果。

随后将上述甲壳素凝胶干燥得到多孔甲壳素-钙化合物材料,最后用羧甲基(CM)和磷酸基对该材料进一步表面化学修饰,更加完善了磷酸钙-甲壳素复合材料的生成机理。这种制备方法使甲壳素基质具有多孔性,且可以为“甲壳素基质”吸引钙离子提供更多机会,使得到的磷酸钙-甲壳素材料更加的坚固。

后来,Ma 等<sup>[123]</sup>报道了直接使用磷酸基壳聚糖与磷酸一钙和氧化钙结合,生产出一种快速凝固的混

合物,其力学性能得到改善,适合作为填充骨腔的磷酸盐材料。此项研究中,将该材料用于兔模型,没有发现该材料引起的不良反应,同时表明该材料具有生物相容性、生物吸收性和骨诱导性<sup>[124,125]</sup>。

上述几项研究集中阐述了甲壳素和壳聚糖衍生物在钙基骨材料中的开发潜能。此外,甲壳素与壳聚糖在牙周填充材料方面也有广泛的应用。

医学上常用壳聚糖衍生物作为牙周组织再生的组织工程支架,并将壳聚糖膜作为牙周引导组织再生膜应用于牙周组织再生术。张毅等用冷冻干燥法制备生物降解性壳聚糖膜,并通过体内外实验相结合的方法研究其生物相容性。研究结果表明,壳聚糖膜无毒、无溶血、无致敏性,具有良好的生物相容性,可以用于牙周组织干细胞移植的生物支架<sup>[126]</sup>。Ramesh 等<sup>[127]</sup>也报道了羟基磷灰石-壳聚糖微球作为潜在牙周填充材料的制备。将 HA 粉与壳聚糖溶液混合,加入石蜡油、正己烷和表面活性剂,开始进行微球生产工艺,然后在该溶液中加入戊二醛进行交联作用,得到 125~1000mm 的球形颗粒,此微球可以作为牙周修复的填充材料。

甲壳素和壳聚糖衍生物与钙基化合物结合的研究工作还将继续,其作为骨科和牙周修复材料的应用前景十分广阔。

### 3.2 组织工程应用

目前,组织工程研究是以细胞植入多孔生物可降解聚合物基质为基础的。其中,一个主要因素便是寻找可用良好的生物材料作为临时基质。这些生物材料必须能够制备成多孔形式,以便为宿主细胞向基质迁移提供通道,使其生长成为完整的组织类似物,并在宿主体内发挥功能后可被生物降解为无毒物质。

采用各种冻干方法制备的甲壳素和壳聚糖凝胶是用于细胞播种和组织工程学的最常用材料之一。Khor 等<sup>[128]</sup>用甲壳素溶液制备甲壳素凝胶,再经冻干得到了一系列的多孔甲壳素基质。通过甲壳素凝胶在冻干前的各种预处理过程,可以获得 100mm 至 500mm 的基质孔径。将这些甲壳素基质作为小鼠和成人纤维细胞的培养物,发现小鼠和成人纤维细胞可以正常生长和增殖,这说明将这些多孔甲壳素基质进行细胞移植应用于再生组织工程是可行的。同时,Wang 等<sup>[129]</sup>已经报道了甲壳素基质等离子喷涂羟基磷灰石的制备方法;Ma 等<sup>[130]</sup>也发现了壳聚糖支架支持细胞生长和增殖的效用。

Chow 和 Khor 还制备了三维羟基磷灰石(HA)/壳聚糖-明胶网络支架<sup>[131]</sup>。该支架被证明适用于成骨细胞骨组织工程。他们还制备了大孔壳聚糖/磷酸钙( $\beta$ -磷酸三钙和聚甲基丙烯酸甲酯-磷酸钙)支架,其中,壳聚糖的作用是提供支架的形式,磷酸钙的作用是刺激成骨细胞附着和强化支架。研究结果表明,该复合支架具有较强的生物活性和生物降解性,其效果取决于壳聚糖与两种磷酸钙的比例。

Cho 等<sup>[132]</sup>结合海藻酸盐制备了壳聚糖基支架。他们在研究工作中,将壳聚糖与乳酸菌酸进行改性,制备半乳糖化壳聚糖,并将其加入交联海藻酸凝胶中,然后进行一些预冷冻处理,最后进行冻干。该支架具有常规的孔结构,孔径尺寸取决于冷冻预处理的方式、壳聚糖分子量和半乳糖化壳聚糖的量。他们研究了肝细胞与海藻酸盐半乳糖基化壳聚糖支架的附着性质。同样,Shen 等<sup>[133]</sup>使用了一种与壳聚糖连接的具有光敏功能的交联剂,将其涂覆在聚乳酸(PLA)膜表面。该方法可以改善细胞黏附性,同时壳聚糖还可以通过与肝素进行结构修饰,抑制血小板黏附和活化。

壳聚糖与另一种高分子材料的交联在各种报道中似乎是一个共同的研究主题。Risbud 等<sup>[134]</sup>研究了壳聚糖-明胶水凝胶的相互作用及其与细胞间的相互作用。将此种方法应用于壳聚糖与聚乙烯吡咯烷酮水凝胶中,发现该类材料与内皮细胞没有明显的相互作用,因此适合作为免疫隔离材料<sup>[135]</sup>。该材料被用来支持呼吸道上皮细胞的生长,是一种可能的组织工程气管材料。壳聚糖对神经细胞的附着和增殖也有很强的影响<sup>[136]</sup>。壳聚糖体系在涂覆层粘连蛋白等细胞外基质材料时性能较好。

Chung 等<sup>[137]</sup>最近报道了在甲壳素上培养人内皮细胞的研究。这些甲壳素表面有经光化学方法嫁接的细胞黏附肽,通过含有接枝肽的壳聚糖表面与未含有接枝肽的壳聚糖表面对比,发现壳聚糖可以支持内皮细胞的增殖。

综上所述,甲壳素和壳聚糖衍生物或其它聚合物结合应用的许多例子表明,这些生物聚合物在组

织工程方面具有重要的潜能,可以进行微调,以适应该领域日益增长的需求。

### 3.3 创面愈合的应用

在亚洲,创面愈合是甲壳素植入式应用研究的另一个重点。上世纪六、七十年代,许多学者发现,软骨组织能促进创面愈合,其活性的强弱,在于所含乙酰氨基葡萄糖浓度的高低。由于乙酰氨基葡萄糖是甲壳素和壳聚糖及其衍生物的主要结构单元,也因为软骨组织的来源并不算很丰富,经过一系列的研究,这些学者转而将甲壳素和壳聚糖作为创面愈合的促进剂。经研究发现,甲壳素和壳聚糖及衍生物具有止血、止痛、抑制微生物生长等作用,更是可能的直接作用机制<sup>[138,139]</sup>。甲壳素和壳聚糖及其衍生物促进伤口愈合的主要原因是:(1)加速多形核细胞(PMN)渗出到伤口区;(2)刺激巨噬细胞移行;(3)刺激成纤维细胞增生和Ⅲ型胶原纤维产生。现在,甲壳素和壳聚糖及其衍生物的促进创面愈合作用已在临床得到应用<sup>[140~142]</sup>。

Ko 等<sup>[143]</sup>报道了一种基于水溶性甲壳素(WSC)的伤口愈合敷料的制备。这种水溶性甲壳素是通过严格控制甲壳素的脱乙酰度到 50%而得到的。在甲壳素、壳聚糖、WSC 粉末和 WSC 溶液的对比研究中,发现经 WSC 溶液处理的损伤皮肤的拉伸强度最高,WSC 溶液的愈合速度最快,其次是 WSC 粉末、甲壳素,最后是壳聚糖。Ueno 等<sup>[144]</sup>报道壳聚糖能加速多形核细胞(PMN)向伤口迁移,而多形核细胞在促进伤口愈合中起着至关重要的作用。Mizuno 等<sup>[145]</sup>也认为壳聚糖是一种很好的伤口愈合材料,他们将碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)与壳聚糖复合,制备出新型的伤口敷料,加快了伤口的愈合速度。

液体吸收甲壳素微球作为一种创面敷料已经被 Yusof 等提出<sup>[146]</sup>。甲壳素微球首先在乙醇中凝固,然后进行羧甲基化,使甲壳素微球具有可逆的液体吸收特性,有利于伤口分泌物的吸收。此外,Ishihara 等<sup>[147,148]</sup>还开发了一种叠氮化物的壳聚糖材料,当被紫外光激活时,壳聚糖链之间会产生交联,形成不溶性水凝胶。用小鼠模型进行的伤口愈合实验表明,小鼠伤口愈合的速度加快。

为了改善角蛋白的拉伸性能,Tanabe 等<sup>[149]</sup>在角蛋白中加入了 10%~30%的壳聚糖制成复合膜。该膜对细菌的耐受性增强,支持成纤维细胞附着和增殖,表明角蛋白-壳聚糖复合膜对创面愈合有一定作用。Park 等<sup>[150]</sup>研究了羧甲基-壳聚糖对正常人皮肤成纤维细胞和瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的影响。他们发现,羧甲基-壳聚糖并不限制正常的人类皮肤成纤维细胞,而是通过抑制 I 型胶原分泌而阻碍瘢痕疙瘩成纤维细胞的生长,表明其在瘢痕疙瘩控制中具有愈合作用。

在创面敷料中加入抗菌材料也是另一个研究热点<sup>[151]</sup>。Lee 等<sup>[152]</sup>在这种制备方法中,用  $\beta$ -甲壳素与聚乙二醇结合形成部分凝胶化,接着将磺胺嘧啶银加入到该部分凝胶化的溶液中,继续搅拌生成混合凝胶,冷冻干燥成创面敷料。动物实验结果表明,该敷料控制了创面被细菌感染,促进了伤口的愈合。在另一个研究中,Mi 等<sup>[153]</sup>制备了不对称壳聚糖膜。这种不对称膜有两层结构:上层为致密层,可以防止外界细菌的侵入并阻止伤口水分的散失,维持湿润的愈合环境;下层为海绵层,可以吸收伤口的分泌物。这种不对称膜能和伤口表面很好地结合在一起,促进伤口愈合。载入的磺胺嘧啶银使这种不对称膜具有很强的抗菌性。

Yan 等<sup>[154]</sup>还制备了壳聚糖与海藻酸盐结合而成的聚电解质复合(PEC)膜,并对其作为潜在的伤口敷料进行了评价。这些在水中不溶,但可降解的壳聚糖-藻酸盐聚电解质(CS-AL PEC)膜对 pH 变化具有更强的稳定性,作为控释膜,比单独使用壳聚糖或藻酸盐更有效。随后,还发现将壳聚糖-海藻酸盐共渗物在铸膜前从未反应的聚合物中分离出来,可以进一步增强膜的均匀性。在大鼠模型中发现,PEC 膜可以促进切口伤口的加速愈合,术后 14 天创面愈合,组织学观察显示表皮结构成熟,表皮角质化,表面厚度正常,真皮炎症消退<sup>[155~157]</sup>。

英国纺织技术部门申请了以甲壳素为原料的无纺布敷料<sup>[158,159]</sup>。这个方法中使用的甲壳素/壳聚糖纤维不是通过传统的纤维纺织技术生产的,并且原材料也不是来自于虾壳,而是从真菌中得到的。这是一种新方法,不是用动物作为原始材料,而且方法简单,污染小。用这种产生的纤维和普通的纺织纤维完全不同。它们有高度的分支和不规则结构。干燥的纤维很脆,因此在制备过程中需要向其中加入增

塑剂。

在国内,吴清基<sup>[160]</sup>在这方面做了大量的研究工作,已成功地将壳聚糖无纺布、壳聚糖流涎膜、壳聚糖涂层纱布等多种医用敷料用于临床,其中用壳聚糖醋酸溶液制成的壳聚糖无纺布,用于大面积烧、烫伤效果良好。研究表明,从壳聚糖制备伤口覆盖膜,含水量 76%,张力强度 6.5MPa,延伸度 210%,撕裂强度 5.3kN/m,具有很好的生物相容性和抗病毒性,并能促进创面的愈合。楼宝城<sup>[161]</sup>亦成功地研制出新型人造皮肤敷料。该敷料在治疗过程中对创伤无刺激、无过敏、无毒性反应,且比常规疗法的愈合速度快若干倍,是一种优良的创伤敷料。方月娥等<sup>[162]</sup>以甘油作增塑剂,制备了壳聚糖/淀粉/聚乙烯醇为基材的含有原儿茶酸(对烧伤、痈有特效的中药)和环丙沙星等的复合性生物敷料,发现混合药膜中各药物的释放速率均较其单一药膜的要小。

第八届国际甲壳素与壳聚糖会议上,Dung 等<sup>[163]</sup>报道了甲壳素的创面愈合特性。通过对稻田蟹壳进行脱结晶,制备了壳聚糖膜。一项为期 3 年的临床试验研究取得了良好的结果,该研究治疗了 300 多名深度烧伤、骨科、创伤和溃疡患者。

综上所述,这些研究为甲壳素和壳聚糖及其衍生物材料作为创伤愈合材料的应用提供了进一步的证据<sup>[164]</sup>。目前的工作集中在整理的相关材料,但从细胞培养和动物模型研究的结果表明,甲壳素和壳聚糖材料是无细胞毒性的,这表明将这些材料播种到细胞中提供组织工程植入,是生物相容性和可行的,证明了其在生物医学材料应用中的巨大潜能。

### 3.4 其它生物医学应用

Hirano 于 1985 年报道了关于甲壳素和壳聚糖衍生物在血液相容性反面的研究结果<sup>[165]</sup>。随后, Lee 和 Hirano 等一起验证了甲壳素和壳聚糖衍生物的血液相容性, Hirano 在甲壳素和壳聚糖纤维上涂覆胶原蛋白,并对其抗血栓活性进行了验证,证明了壳聚糖纤维作为血管材料的潜力<sup>[166~168]</sup>。

Ishihara 等<sup>[169]</sup>制备了对紫外敏感的壳聚糖材料,该材料与乳糖基团交联,提高了其水溶性。该材料作为一种生物粘合剂,被证明是无细胞毒性的,并显示出类似于纤维蛋白胶的黏附强度。

## 4 结论

近二十年来,甲壳素与壳聚糖及其衍生物的研究非常活跃<sup>[170]</sup>,它们大致与以下方面有关:

(1) 几丁质酶学(包括甲壳素酶的分离和特性、其分子生物学、生物合成和具有非特异性甲壳素溶解活性的水解酶);

(2) 化学修饰和化学衍生物;

(3) 技术进步(包括纺纱、着色、可溶性物质吸收、化妆品功能成分);

(4) 壳聚糖与天然聚合物和合成聚合物(包括接枝、聚电解质络合、混合物、涂料)的组合;

(5) 生化意义(包括凝血、伤口愈合、骨再生、免疫佐剂活性、组织工程材料)。

我们对甲壳素和壳聚糖有了更深入的了解,同时也收获了跨学科利益的有机结合。

甲壳素和壳聚糖及其衍生等生物高聚物具有很高的应用价值,因为它们可以经过酰化、烷基化、酶修饰和接枝共聚等改性方法,制备成各种形态,包括纤维、薄膜、水凝胶、纳米颗粒和微球等。虽然甲壳素和壳聚糖衍生物已获得美国食品药品监督管理局的 GRAS(一般公认为安全)地位,但其在食品和医疗器械中的充分使用有待进一步验证核批。对于后者,需要进行更多的研究工作来解决所关注的监管问题,以明确证实已经提出的各种与健康有关的问题。进一步的基础研究和面向应用的研究是希望充分利用甲壳素和壳聚糖及其衍生物的巨大潜力,开拓更为广泛的用途。

由于篇幅的限制和本文的具体目标,没有引用一些相关的重要论文,例如:甲壳素在食品、化妆品、农药等方面应用的文章。尽管它们很重要,但在本文中并没有详细地介绍。

## 参考文献：

- [1] Kurita K. Prog Polym Sci, 2001, 26 (9): 1921~1971.
- [2] Pavlath A E, Wong D W S, Robertson G H. Florida: Polym Mater Ency, 1996; 1230~1234.
- [3] Keisuke K. Mar Biotechnol, 2006, 8 (3): 203~226.
- [4] Khor E. Curr Opin Solid St M, 2002, 6 (4): 313~317.
- [5] VaLuyen D, Huong D M. Florida: Polym Mater Ency, 1996, 2: 1208~1217.
- [6] Kas H S. J Microencapsul, 1997, 14 (6): 689~711.
- [7] Kurita K. Polym Degrad Stabil, 1998, 59 (1/3): 117~120.
- [8] Peter M G. Wiley-VCH: De Baets S, Vandamme E J, Steinbuchel A, 2002, 2: 15.
- [9] Hirano S. Polym Int, 1999, 48 (8): 732~734.
- [10] Kumar M N V R. React Funct Polym, 2000, 46 (1): 1~27.
- [11] Kumar M N V R, Kumar N, Domb A J. Filled Elastomers Drug Delivery Systems, 2002, 160: 45~117.
- [12] Kumar M N V R. J Pharm Pharm Sci, 2000, 3 (2): 234~258.
- [13] Chandy T, Sharma C P. Biomater Artif Cells and Artif Organs, 1990, 18(1): 1~24.
- [14] Zohuriaan M J. Iran Polym J, 2005, 14 (3): 235~265.
- [15] American Society of Materials and Tests. Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications: ASTM F 2103-2001. American: American Society of Materials and Tests, 2007.
- [16] Tharanathan R N, Kittur F S. Crit Rev Food Sci, 2003, 43 (1): 61~87.
- [17] Dutta P K, Dutta J, Tripathi V S. J Sci Ind Res India, 2004, 63 (1): 20~31.
- [18] Mathur N K, Narang C K. J Chem Educ, 1990, 67(11): 938~942.
- [19] Jeuniaux C, Vossfoucart M F. Biochem Syst Ecol, 1991, 19 (5): 347~356.
- [20] Muzzarelli R A A, Jeuniaux C, Gooday G W. New York: Plenum, 1986.
- [21] Muzzarelli R A A. New York: Aspinall G O, 1985: Volume 3.
- [22] Horst M N, Walker A N. Italy: Muzzarelli R A A, 1993: 109~118.
- [23] Adams D J, Causier B E, Mellor K J, Keer V, Milling R, Dada J. Italy: Muzzarelli R A A, 1993: 15~25.
- [24] Khor E, Lim L Y. Biomaterials, 2003, 24 (13): 2339~2349.
- [25] Khor E. Amsterdam: Elsevier Applied Science, 2001.
- [26] Yui T, Kobayashi H, Kitamura S, Imada K. Biopolymers, 1994, 34 (2): 203~208.
- [27] Hejazi R, Amiji M. J Control Release, 2003, 89 (2): 151~165.
- [28] Ramakris C, Prasad N. Biochimica ET Biophysica Acta, 1972, 261 (1): 123.
- [29] Winterowd J G, Sandford P A, Stephen A M. New York: Marcel Dekker, 1995: 441~462.
- [30] Rudall K. M. J Polym Sci Pol Symp, 1969, 28PC: 83.
- [31] Chanzy H. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 1997, 213 (3-CELL): 1.
- [32] Einbu A, Naess S N, Elgsaeter A, Varum K M. Biomacromolecules, 2004, 5 (5): 2048~2054.
- [33] Hirano S. Polym Int, 1999, 48 (8): 732~734.
- [34] Hirano S. Biotechnol Annual Rev, 1996, 2: 237~258.
- [35] Rogovina S Z, Akopova T A. Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya A and Seriya B, 1994, 36 (4): 593~600.
- [36] Muzzarelli R A A, Muzzarelli C. Polysaccharides 1: Structure, Characterization and Use, 2005, 186: 151~209.
- [37] Kurita K, Akao H, Yang J, Shimojoh M. Biomacromolecules, 2003, 4 (6): 1868.
- [38] Gupta K C, Kumar M N V R. J Macromol Sci-Reviews in Macromol Chem Phys, 2000, 40 (4): 273~308.
- [39] Rinaudo M. Prog Polym Sci, 2006, 31 (7): 603~632.
- [40] Malette W, Quigley H, Adickes E. New York: Muzzarelli R A A, 1986: 435~442.
- [41] 周俊蕾, 丁金金, 张海雯, 王利群, 涂克华. 高分子通报, 2012, 5 (7): 23~29.
- [42] Sashiwa H, Saimoto H, Shigemasa Y, Ogawa R, Tokura S. Int J Biol Macromol, 1990, 12 (5): 295~296.
- [43] Shigemasa Y, Saito K, Sashiwa H, Saimoto H. Int J Biol Macromol, 1994, 16 (1): 43~49.
- [44] Nishimura K, Nishimura S, Nishi N, Saiki I, Tokura S. Vaccine, 1984, 2 (1): 93~99.
- [45] Mori T, Okumura M, Matsuura M, Ueno K. Biomaterials, 1997, 18 (13): 947~951.

- [46] Tokura S, Ueno K, Miyazaki S, Nishi N. *Macromol Symp*, 1997, 120: 1~9.
- [47] Tanigawa T, Tanaka Y, Sashiwa H, Saimoto H, Shigemasa Y. *Princeton N J; Elsevier*, 1992, 206~215.
- [48] Okamoto Y, Minami S, Matsubashi A, Sashiwa H, Saimoto H, Shigemasa Y, Tanigawa T, Tanaka Y, Tokura S. *J Vet Med Sci*, 1993, 55 (5): 739~742.
- [49] Kweon D K, Song S B, Park Y Y. *Biomaterials*, 2003, 24 (9): 1595~1601.
- [50] Khnor E, Lim L Y. *Biomaterials*, 2003, 24 (13): 2339~2349.
- [51] Vincent J F V, Wegst U G K. *Arthro Struct Develop*, 2004, 33 (3): 187~199.
- [52] Kurita K. *New York; Plenum*, 1986: 287.
- [53] Kurita K. *Trivandrum; Alexander J C, Menon J*, 1994, 109.
- [54] Kurita K. *Technomic Publishing; Goosen M F A*, 1997, 103.
- [55] Usami Y, Okamoto Y, Takayama T. *Carbohydr Polym*, 1998, 36 (2/3): 137~141.
- [56] Hasegawa M, Isogai A, Onabe F. *Carbohydr Polym*, 1993, 20 (4): 279~283.
- [57] Takahashi Y, Miki F, Nagase K. *B Chem Soc Jpn*, 1995, 68 (7): 1851~1857.
- [58] Chen R H, Chang J R, Shyur J S. *Carbohydr Res*, 1997, 299 (4): 287~294.
- [59] Sakai K, Uchiyama T, Matahira Y, Nanjo F. *J Ferment Bioeng*, 1991, 72 (3): 168~172.
- [60] Takiguchi Y, Shimahara K. *Lett Appl Microbiol*, 1988, 6 (6): 129~131.
- [61] Takiguchi Y, Shimahara K. *Agr Biol Chem*, 1989, 53 (6): 1537~1541.
- [62] Terayama H, Takahashi S, Kuzuhara H. *J Carbohydr Chem*, 1993, 12 (1): 81~93.
- [63] Shimoda K, Nakajima K, Hiratsuka Y, Nishimura S, Kurita K. *Carbohydr Polym*, 1996, 29 (2): 149~154.
- [64] Jenkins D W, Hudson S M. *J Polym Sci Pol Chem*, 2001, 39 (23): 4174~4181.
- [65] McCormick C L, Lichatowish D K. *J Polym Sci Pol Lett*, 1979, 17 (8): 479~484.
- [66] Fujii S, Kumagai H, Noda M. *Carbohydr Res*, 1980, 83 (2): 389~393.
- [67] Grant S, Blair H S, McKay G. *Polym Commun*, 1990, 31 (7): 267~268.
- [68] Kurita K, Ichikawa H, Ishizeki S, Fujisaki H, Iwakura Y. *Makromol Chemie-Macromol Chem Phys*, 1982, 183: 1161~1169.
- [69] Kurita K, Kaji Y, Mori T. *Carbohydr Polym*, 2000, 42 (1): 19~21.
- [70] Hamaguchi K, Funatsu M. *J Biochem*, 1959, 46 (12): 1659~1660.
- [71] Yamada H, Imoto T. *Carbohydr Res*, 1981, 92 (1): 160~162.
- [72] 王爱勤, 俞贤达. *功能高分子学报*, 1998, 11 (1): 83~86.
- [73] Tokura S, Nishi N, Tsutsumi A, Somorin O. *Polym J*, 1983, 15 (6): 485~489.
- [74] Maresch G, Clausen T, Lang G. *Elsevier; Skjak-Brak G, Anthonsen T, Sandford P*, 1989, 389.
- [75] Lang G, Maresch G, Birkel S. *Grottammare; Muzzarelli R A A, Peter M G*, 1997, 61.
- [76] 王敏娟, 彭湘红, 李琼. *应用化工*, 2001, 30 (2): 35~37.
- [77] Zhao Z P, Wang Z, Ye N, Wang S. *Desalination*, 2002, 144 (1/3): 35~39.
- [78] 陈兴国, 左架, 钟羽武, 黄剑锋, 曾容. *南开大学学报 (自然科学版)*, 2002, 35(2): 72~75.
- [79] 尹承慧, 侯春林, 蒋丽霞, 顾其胜, 蒋雪涛, 刘公义. *第二军医大学学报*, 2002, 23 (5): 536~539.
- [80] Song Y H, Onishi H, Nagai T. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16 (1): 48~54.
- [81] Ohya Y, Nonomura K, Ouchi T. *J Bioact Compat Pol*, 1995, 10 (3): 223~234.
- [82] 展曲峰, 李英霞, 宋妮. *中国海洋药物*, 2001, 20 (6): 40~42.
- [83] Miyazaki T, Matsushima Y. *B Chem Soc Jpn*, 1968, 41 (11): 2723~2731.
- [84] Trujillo R. *Carbohydr Res*, 1968, 7 (4): 483.
- [85] Miyazaki T, Matsushima Y. *B Chem Soc Jpn*, 1968, 41 (11): 2754.
- [86] Tokura S, Miura Y, Kaneda Y, Uraki Y. *ACS Symposium Series*, 1993, 520: 351~361.
- [87] Tokura S, Miura Y, Johmen M, Nishi N, Nishimura S. *J Control Release*, 1994, 28 (1/3): 235~241.
- [88] Watanabe K, Saiki I, Matsumoto Y, Azuma I, Seo H, Uraki Y, Tokura S. *Carbohydr Polym*, 1992, 17 (1): 29~37.
- [89] Komazawa H, Saiki I, Igarashi Y, Azuma I, Tokura S, Kojima M, Orikasa A, Ono M, Itoh I. *Carbohydr Polym*, 1993, 21 (4): 299~307.
- [90] Song Y H, Onishi H, Nagai T. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16 (1): 48~54.
- [91] Ohya Y, Nonomura K, Ouchi T. *J Bioact Compat Pol*, 1995, 10 (3): 223~234.
- [92] Muzzarelli R A A, Tanfani F, Emanuelli M, Mariotti S. *Carbohydr Res*, 1982, 107 (2): 199~214.
- [93] Cuero R G, Osuji G, Washington A. *Biotechnol Lett*, 1991, 13 (6): 441~444.

- [94] Muzzarelli R A A, Tanfani F, Emanuelli M, Mariotti S. Carbohydr Res, 1984, 126 (2): 225~231.
- [95] Sosa M A G, Fazely F, Koch J A, Vercellotti S V, Ruprecht R M. Biochem Bioph Res Co, 1991, 174 (2): 489~196.
- [96] Kurita K. Prog Polym Sci, 2001, 26 (9): 1921~1971.
- [97] Harmon R E, De K K, Gupta S K. Carbohydr Res, 1973, 31 (2): 407~409.
- [98] De Smedt S C, Demeester J, Hennink W E. Pharm Res, 2000, 17 (2): 113~126.
- [99] Roberts G A F. London: MacMillan, 1992, 4.
- [100] Avadi M R, Zohuriaan-Mehr M J, Younesi P, Amini A, Shafiee A, RafieeTehrani M. J Bioact Compat Pol, 2003, 18 (6): 469~479.
- [101] Avadi M R, Sadeghi A M M, Tahzibi A, Bayati K, Pouladzadeh M, ZohuriaanMehr M J, Rafiee Tehrani M. Eur Polym J, 2004, 40 (7): 1355~1361.
- [102] Jayakumar R, Prabakaran M, Reis R L, Mano J F. Carbohydr Polym, 2005, 62 (2): 142~158.
- [103] Xie W M, Xu P X, Wang W, Lu Q. Carbohydr Polym, 2002, 50 (1): 35~40.
- [104] Sun T, Xu P X, Liu Q, Xue J, Xie W. Eur Polym J, 2003, 39 (1): 189~192.
- [105] Yang S, Tirmizi S A, Burns A, Barney A A, Risen W M. Synth Met, 1989, 32 (2): 191~200.
- [106] Don T M, King C F, Chiu W Y. J Appl Polym Sci, 2002, 86 (12): 3057~3063.
- [107] Kim S Y, Cho S M, Lee Y M. J Appl Polym Sci, 2000, 78 (7): 1381~1391.
- [108] YazdaniPedram M, Retuert J. J Appl Polym Sci, 1997, 63 (10): 1321~1326.
- [109] Yazdani-Pedram M, Retuert J, Quijada R. Macromol Chem Phys, 2000, 201 (9): 923~930.
- [110] Blair H S, Guthrie J, Law T W, Turkington P. J Appl Polym Sci, 1987, 33 (2): 641~656.
- [111] Liu P F, Zhai M L, Wu J L. Radiat Phys Chem, 2001, 61 (2): 149~153.
- [112] Singh D K, Roy A R. J Appl Polym Sci, 1997, 66 (5): 869~877.
- [113] Yu L, He Y, Bin L. J Appl Polym Sci, 2003, 90 (10): 2855~2860.
- [114] Zhang J, Yuan Y L, Shen H, Lin S. Eur Polym J, 2003, 39 (4): 847~850.
- [115] Kumar G, Smith P J, Payne G F. Biotechnol Bioeng, 1999, 63 (2): 154~165.
- [116] Yoshikawa S, Takayama T, Tsubokawa N. J Appl Polym Sci, 1998, 68 (11): 1883~1889.
- [117] Sandford P A. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 1990, 199: 298.
- [118] Prashanth K V, Harish, Tharanathan R N. Trends Food Sci Tech, 2007, 18 (3): 117~131.
- [119] Higashi S, Yamamuro T, Nakamura T, Ikada Y, Hyon S H, Jamshidi K. Biomaterials, 1986, 7 (3): 183~187.
- [120] Ito M, Yamagishi T, Yagasaki H. J Biomed Mater Res, 1996, 32 (1): 95~98.
- [121] Wan A C A, Khor E, Hastings G W. J Biomed Mater Res, 1997, 38 (3): 235~241.
- [122] Wan A C A, Khor E, Wong J M, Hastings G W. Biomaterials, 1996, 17 (15): 1529~1534.
- [123] Wang X H, Ma J B, Wang Y N, He B. Biomaterials, 2001, 22 (16): 2247~2255.
- [124] Wang X H, Ma J B, Wang Y N, He B. Biomaterials, 2002, 23 (21): 4167~4176.
- [125] Wang X H, Ma J B, Feng Q L, Cui F. Biomaterials, 2002, 23 (23): 4591~4600.
- [126] 张潮, 姜宇乘, 李冬, 巩亚明, 张沓文, 崔琳琳. 新经济, 2016, 159.
- [127] Sunny M C, Ramesh P, Varma H K. J Mater Sci-Mater M, 2002, 13 (7): 623~632.
- [128] Chow K S, Khor E, Wan A C A. J Polym Res, 2001, 8 (1): 27~35.
- [129] Wang M, Chen L J, Ni J, Weng J, Yue C Y. J Mater Sci-Mater M, 2001, 12 (10/12): 855~860.
- [130] Ma J B, Wang H J, He B L, Chen J. Biomaterials, 2001, 22 (4): 331~336.
- [131] Chow K S, Khor E. Biomacromolecules, 2000, 1: 61~67.
- [132] Chung T W, Yang J, Akaike T, Cho K Y, Nah J W, Kim S I, Cho C S. Biomaterials, 2002, 23 (14): 2827~2834.
- [133] Zhu A P, Zhang M, Wu J, Shen J. Biomaterials, 2002, 23 (23): 4657~4665.
- [134] Risbud M, Endres M, Ringe J, Bhonde R, Sittering M. J Biomed Mater Res, 2001, 56 (1): 120~127.
- [135] Risbud M V, Bhonde M R, Bhonde R R. J Biomed Mater Res, 2001, 57 (2): 300~305.
- [136] Gong H P, Zhong Y H, Li J C, Gong Y, Zhao N, Zhang X. J Biomed Mater Res, 2000, 52 (2): 285~295.
- [137] Chung T W, Lu Y F, Wang S S, Lin Y S, Chu S H. Biomaterials, 2002, 23 (24): 4803~4809.
- [138] Buffoni F, Banchelli G, Cambi S. J Pharmacy Pharmacol, 1993, 45 (9): 784~790.
- [139] Muzzearlli R A A, MattioliBelmonie M, Pugnaroni A, Bigaini G. Chitin and chitinases; Jolle P, Muzzearlli R A A, 1999, 251~264.
- [140] Su C H, Sun C S, Juan S W. Biomaterials, 1997, 18 (17): 1169~1174.

- [141] 薛金玲, 李健军, 白红艳, 许昭. 高分子通报, 2017, 11: 26~36.
- [142] 何静. 徐州医学院学报, 2001, 21 (3): 255~258.
- [143] Cho Y W, Cho Y N, Chung S H, Yoo G, Ko S W. Biomaterials, 1999, 20 (22): 2139~2145.
- [144] Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Biomaterials, 1999, 20 (15): 1407~1414.
- [145] Mizuno K, Yamamura K, Yano K, Osada T, Saeki S, Takimoto N, Sakura T, Nimura Y. J Biomed Mater Res Part A, 2003, 64A (1): 177~181.
- [146] Yusof N L B M, Lim L Y, Khor E. J Biomed Mater Res, 2001, 54 (1): 59~68.
- [147] Ono K, Saito Y, Yura H, Ishikawa K, Kurita A, Akaike T, Ishihara M. J Biomed Mater Res, 2000, 49 (2): 289~295.
- [148] Ishihara M, Nakanishi K, Ono K, Sato M, Kikuchi M, Saito Y, Yura H, Matsui T, Hattori H, Uenoyama M, Kurita A. Biomaterials, 2002, 23 (3): 833~840.
- [149] Tanabe T, Okitsu N, Tachibana A, Yamauchi K. Biomaterials, 2002, 23 (3): 817~825.
- [150] Chen X G, Wang Z, Liu W S, Park H J. Biomaterials, 2002, 23 (23): 4609~4614.
- [151] Lee Y M, Kim S S, Park M H, Song K W, Sung Y K, Kang I K. J Mater Sci-Mater M, 2000, 11 (12): 817~820.
- [152] Lee Y M, Kim S S, Park M H, Song K W, Sung Y K, Kang I K. J Mater Sci-Mater M, 2000, 11 (12): 820~823.
- [153] Mi F L, Shyu S S, Wu Y B, Lee S T, Shyong J Y. Biomaterials, 2001, 22 (2): 165~173.
- [154] Yan X L, Khor E, Lim L Y. J Biomed Mater Res, 2001, 58 (4): 358~365.
- [155] Yan X L, Khor E, Lim L Y. Chem Pharm Bull, 2000, 48 (7): 941~946.
- [156] Wang L S, Khor E, Lim L Y. J Pharm Sci, 2001, 90 (8): 1134~1142.
- [157] Wang L S, Khor E, Wee A, Lim L Y. J Biomed Mater Res, 2002, 63 (5): 610~618.
- [158] Sagar B, Hamlyn P, Wales D. Wound dressing: Europe, EP0460774A2. 1991.
- [159] Muzzarelli R A A. Traction tire chain: American, US2165865. 1995.
- [160] 吴清基. 高科技纤维与应用, 1998, 23 (2): 3~15.
- [161] 楼宝城. 人工皮肤的生产方法: 中国, CN1032294. 1989.
- [162] 方月娥, 吕小斌, 王永明. 应用化学, 1997, 14 (5): 67~70.
- [163] Dung P L, Pham T D, Nguyen K T, Chu D K, Le T S, Trinh B, Nguyen T B, Bach H A, Cao V M. Tokyo: Kodansha Scientific Ltd., 2001: 27~230.
- [164] Zheng H, Du Y M, Yu J H, Hunag R H, Zhnag L N. J Appl Polym Sci, 2001, 80 (13): 2558~2565.
- [165] Kawamata Y, Nagayama Y, Nakao K, Mizuguchi H., Hayakawa T, Sato T, Ishii N. Biomaterials, 2002, 23 (23): 4573~4579.
- [166] Lee K Y, Ha W S, Park W H. Biomaterials, 1995, 16 (16): 1211~1216.
- [167] Hirano S, Midorikawa T. Biomaterials, 1998, 19 (13): 293~297.
- [168] Hirano S, Zhang M, Nakagawa M, Miyata T. Biomaterials, 2000, 21 (10): 997~1003.
- [169] Ono K, Saito Y, Yura H, Ishikawa K, Kurita A. J Biomed Mater Res, 2000, 49 (2): 289~295.
- [170] 马宁, 汪琴, 孙胜玲, 王爱琴. 化学进展, 2004, 16 (4): 643~653.

## Chemical Modification and Application of Chitin and Chitosan

DAI Peng<sup>1</sup>, ZHENG Jin-lu<sup>1</sup>, LIU Bing-rong<sup>1</sup>, WANG Gan-ying<sup>1</sup>, LIU Feng<sup>2\*</sup>

(1. *Jiangxi Sanxin Medical Science and Technology Co., Ltd., Nanchang 330200, China*;

2. *Nanchang University, Nanchang 330000, China*)

**Abstract:** Chitin is the most abundant amino polysaccharide in nature and its most important derivative chitosan has been widely studied in the academic and industrial circles worldwide in recent years. Appropriate and efficient structural modifications enable chitin and chitosan to gain full development with potential application prospects. This paper focuses on the chemical modification of chitin and chitosan and its application in the related fields of medicine and pharmacy.

**Key words:** Chitin; Chitosan; Chemical modification; Medical application; Wound healing