

壳聚糖的改性及其应用

鲁从华, 罗传秋, 曹维孝*

(北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

摘要: 简要评述了近年来壳聚糖的改性和应用, 介绍了接枝共聚、共混及形成聚电解质复合物等改性, 以及作为生物医用材料应用方面的研究进展。

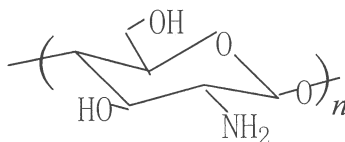
关键词: 壳聚糖; 改性; 生物医用材料

壳聚糖(Chitosan)是甲壳素(Chitin)的部分脱乙酰基化产物。甲壳素广泛存在蟹、虾等低等动物以及藻类、真菌等低等植物中, 含量极其丰富, 自然界每年产量约在 $10^{10}\text{t} \sim 10^{11}\text{t}$, 是仅次于纤维素的第二大多糖。作为甲壳素的衍生物, 壳聚糖近年之所以引起人们关注是因为: (1) 壳聚糖的生物相容性好, 且能被生物降解, 降解产物无毒性; (2) 壳聚糖及其衍生物具有许多独特的性质, 如抗菌性、抗微生物性、对重金属离子的螯合性、抗病毒性、抗癌性、促进伤口的愈合等。因此它们有望在药物释放体系、伤口愈合材料、污水处理、重金属回收、膜分离、化妆品、抗凝血药物、日用化工等方面获得应用。

关于壳聚糖的制备, 性质及应用已有许多报道^[1~4]。本文就近年对壳聚糖的改性研究及其在作为生物医用材料方面的应用作一简要的评述。

1 壳聚糖的改性

壳聚糖的分子结构如下:



由于存在可反应的羟基和氨基, 壳聚糖容易进行如酰基化、羧基化、醚化、*N*-烷基化、酯化、水解等改性, 这一部分可见文献[5]。本文仅涉及近年对壳聚糖共混、接枝及形成聚电解质复合物(PEC)等的改性研究。

1.1 壳聚糖的接枝(共聚)反应

壳聚糖 C6-伯、C3-仲羟基及 C2-氨基处皆可以成为接枝点, 通过接枝反应, 可将糖基、多肽、聚酯链、烷基链等引入到壳聚糖中, 赋予壳聚糖新的性能。

Kweon 和 Kang 报道了 Chitosan-*g*-PVA (壳聚糖接枝聚乙烯醇)的合成及其对抗癌药物 Pred-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, (39870227);

作者简介: 鲁从华(1971-)男, 1996年毕业于北京理工大学, 现为北京大学化学学院博士生;
* 通讯联系人。

nisolone 的释放^[6]。单纯的壳聚糖作为药物释放包覆物,有溶解性差、对 pH 的依赖性太强和机械性能不好等缺点,而接枝上具有水溶性、生物相容性好的 PVA 后,能极大地改善其对药物的释放行为,且满足 Higuchi's 扩散模型。

在没有催化剂、引发剂的情况下, *D, L*-乳酸(LA)或羟基乙酸(GA)接枝到壳聚糖的 $-NH_2$ 上,能形成 pH 响应性水凝胶。这是由于接枝上的憎水侧链的疏水相互作用,以及分子间的氢键的相互作用形成了交联结构。观察到该水凝胶含有三种不同状态的水:冻结水(自由水)、非冻结水(键合水)和冻结的键合水。接枝情况不同,三种不同状态水的含量也不同^[7]。但 GA 和 LA 接枝到壳聚糖时,特别是接枝 GA,接枝物的热稳定性下降很多,这一缺点认为是由于侧链的诱导作用所引起^[8]。

通过低聚合度 PEO(聚亚乙基氧),一端为醛基的衍生物(单醛衍生物),经过 shiff 碱反应和 $NaBH_3CN$ 的还原氢化反应,将 PEO 侧链接枝到壳聚糖上,可形成梳型的接枝物。该物对有机溶剂和水都具有很好的溶解性,同时对金属离子有强的吸附能力^[9]。

用两端带有醛基的 PEO 作为交联剂,使壳聚糖低度交联时^[10],可得到水溶性的产物,但一旦冷冻干燥,即形成不溶于水的,遇水膨胀的海绵状材料。在生理条件下,该产物能被木瓜蛋白酶(papain)、类脂酶(lipase)降解。而溶菌酶、胶原酶、淀粉酶(amyase)却不起作用。这种海绵状物与细胞有很好的相容性,因此二醛端基 PEO 特别适合取代有毒性的戊二醛作为交联剂,得到不溶于水、但具有高度亲水性的、生物相容性好的材料或涂层。

Sashiwa 等人^[11]报道了在壳聚糖上接枝唾液酸的一部分,有望成为人类红细胞凝结的抑制剂。已知 Chitosan 的抗菌性可能来源于:(1)壳聚糖上 NH_2 的正电荷与细胞表面的脂质体的负电荷(如唾液酸)相结合后,抑制了细胞的活动能力,从而抑制了细菌生长;(2)低聚体的壳聚糖能穿透细胞壁,进入细菌的细胞内,抑制其细胞中 mRNA 的形成,从而抑制细菌的生长。将 2-甲基丙烯酸氧乙基磷酸和乙烯基磺酸钠接枝到壳聚糖上,得到具有两性离子特性的、高分子量的、水溶性的 Chitosan 的衍生物,其抗菌性较 Chitosan 有明显的提高^[12]。

在过硫酸钾(KSP)作用下,壳聚糖上可接枝单体 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸^[13],其接枝反应的最佳条件是:28.96mmol 单体和 0.37mmol 过硫酸钾(KSP)溶于 1%(体积)的乙酸水溶液中,在 50℃ 下反应 10min,最高的接枝率可达 180%,得到的接枝产物能溶于酸。烯类单体也可在铈盐引发下对壳聚糖进行接枝。如文献^[14]报道了在铈盐作用下,甲基丙烯酸甲酯在壳聚糖的模型化合物 1-苄基-2-乙酰氨基-2-脱氧- α -吡喃糖苷上的接枝,并研究了在 40℃ 和 90℃ 下的接枝机理。

在壳聚糖膜上也可进行接枝反应,如用 Co^{60} 的 α -射线辐照接枝甲基丙烯酸羟基乙酯(HEMA)^[15],并考察了接枝率与对葡萄糖渗透性(其渗透系数为 $10^{-6} cm^2/s \sim 10^{-7} cm^2/s$)的关系。结果是:由于 HEMA 具有水溶性,低接枝度时,随着接枝率的增大,对葡萄糖的渗透性也增大。但高接枝度时,对葡萄糖的渗透性反而下降,这可能是由于接枝上的 HEMA 间发生了交联。

在偏高碘酸钠的作用下,壳聚糖上接枝蔗糖酶^[16]。接枝在壳聚糖上蔗糖酶的热稳定性提高了约 10℃,65℃ 时半衰期由 5min 提高到 5h。在 pH 值等于 3.0 时的稳定性也提高了约 20%。

Seki 等人^[17]利用脱乙酰度为 50%的壳聚糖的水溶性,不必经 $-OH$ 的保护,通过水溶性活性酯的方法,就可选择性地在一 NH_2 上引入多肽的侧键,该衍生物具有两亲性。以同样的步骤,还可以获得类脂/多肽/Chitosan 复合物。

在壳聚糖的 C6 上选择性接枝糖侧链,得到具有独特的促免疫活性的分支多糖^[18],即在主链 α -(1 $\rightarrow$ 4)上有 α -(1 $\rightarrow$ 6)糖侧链的多糖。接枝改性提高了壳聚糖对溶剂的亲水性,同时也提高了抗菌

性和免疫活性,但酶解性比壳聚糖要差些。

总之,在壳聚糖的伯、仲羟基及氨基三种官能团上,可接枝各种侧链,赋予壳聚糖新的性能。但由于三种官能团的反应性相差不大,不易做到定点、定量引入侧链,且反应的中间产物或终产物的分离提纯较困难,在一定程度上限制对壳聚糖接枝反应的研究。寻求恰当的反应试剂,温和的实验条件及高效的分离手段就成为研究的重点。

1.2 壳聚糖的共混改性及形成互穿网络(IPN)

共混改性是高分子改性常用的方法,很容易将两种或多种聚合物的优点都充分发挥出来,有效地扩大了高分子材料的使用范围。共混改性中,组分间相容性好时,能形成热力学稳定的体系。相容性不好,则会发生组分间的分离。为避免这一缺点,可加入适量的交联剂,让组分间有一定的交联。也可以通过氢键,让共混物有一定的交联。如 Sakurai 等人^[19]研究壳聚糖与聚 *N*-乙烯基-2-吡咯烷酮能形成良好的共混膜,并首次报道了壳聚糖的 T_g 为 203°C 。壳聚糖与其他的聚酰胺共混时(如与聚 *N*-甲基-*N*-乙烯基乙酰胺、聚 *N,N*-二甲基丙烯酰胺、聚 2-甲基-2-噁唑酮、聚 2-乙基-2-噁唑酮),DSC 的数据说明这些共混体系的相容性都很好,FTIR 结果证明壳聚糖与酰胺之间有氢键形成^[20]。

将两端带有丙烯酰($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-$)不饱和基的(PEO)-PLA(或 PCL)-(PEO)三嵌段物,与壳聚糖共混,并在辐照下交联,即可形成半互穿网络(Semi-IPN)结构^[21],它较 Chitosan 有更突出的可逆的 pH 响应性。其吸水性,干湿态机械强度,热性能、生物降解性和溶剂的通透性,与壳聚糖也不同,作为一类新的材料是很有意义的。

壳聚糖的共混膜可作为分离膜应用,如把壳聚糖与羟乙基纤维素共混,并用尿素-甲醛-硫酸交联,不同配比的共混膜对乙醇/水,异丙醇/水有很好的分离性,如壳聚糖/羟乙基纤维素=3/1(重量)时,对乙醇/水有很好的汽化渗透性,分离系数达 10491,分离速度(对 90%乙醇)为 $J=112\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ 。研究结果表明该共混膜中的羟乙基纤维素对选择性分离起着重要的作用^[22]。

Chitosan 虽然有突出的优点如无毒性、可降解性、生物相容性、对药物的损伤小,非常适合于药物的释放等,但也有溶解性差、机械性能差、且对 pH 依赖性太大等缺点。与 PVA 共混,能明显地改善 Chitosan 的这些缺点。共混成膜时,壳聚糖易于在空气一侧的表面富集,说明壳聚糖较 PVA 更疏水^[23~25]。该共混膜对成纤维细胞的粘附及生长较 PVA 更有利,膜的结构研究表明,其表面呈多孔状,内部是树枝状的,而 PVA 的膜的表面几乎是无孔的,内部是所谓的海绵状结构^[23]。更详细的对膜的表面状态的研究表明^[24]:壳聚糖/PVA 共混时,PVA 的 OH 与壳聚糖的 OH 或 NH_2 之间存在氢键相互作用,壳聚糖在表面的富集,随其含量的增加而增加,表面的疏水性也增加。但壳聚糖含量为 15%与 40%的共混膜极不相同,前者膜表面的 Chitosan 呈不均匀分布,后者 Chitosan 是均匀分布的。

与 PVA 相比,PEO 含有较少的羟基,与壳聚糖共混时,形成的氢键较少,结果相容性不好。PEO 的含量低于 20%时是无定形的,高于 20%时,PEO 易于形成结晶^[25]。

1.3 壳聚糖型聚电解质复合物

当把两种带有相反电荷的聚电解质相混时,由于静电的相互作用形成聚电解质复合物(PEC)。文献[26,27]综述了 PEC 的形成方法、表征手段、特性和应用。由于 PEC 具有独特的性质,它越来越引起人们的关注。

壳聚糖是一种天然碱性多糖,同时它易于化学修饰,可引入负性基团如一 COO^- 、一 SO_3^- 等。当带有正电荷的壳聚糖与带相反电荷另一组分相混时,形成 PEC。所形成的 PEC 的电荷密度、溶解性等与实验条件有极大的关系,可通过不同实验条件制备能满足不同需要的薄膜、微球、胶囊、纤

维、海绵状物等。这方面的文献很多,下面仅作一些简单的介绍。

用 PEC 的方法可制备壳聚糖/多聚磷酸和壳聚糖/三聚磷酸钠具有 pH 响应性的凝胶微球。进一步研究表明两者的形成机理不相同,导致对抗癌药物(6-mercaptopurine)的释放行为也不同。总体说来,前者形成的凝胶微球较后者更有利于药物释放^[28]。壳聚糖与海藻酸钙、果胶、降钙素、肝素及黄原酸形成复合物的研究工作可参见文献^[29~33]。

当把壳聚糖与聚(α -L-谷氨酸)形成 PEC 时,可以合成含有多肽的新颖的胶囊和纤维^[34]。

Park 等人^[35]报道了壳聚糖与硫酸软骨素形成 PEC,并用冷冻干燥技术做成多孔海绵状结构,考察血小板诱导生长因子的释放行为。因为单纯由硫酸软骨素作包覆材料时,由于血小板诱导生长因子带负电荷,负负排斥易发生突发性释放。将上述 PEC 制备成海绵状结构,极大地改善了这一缺点,且生长因子的活性好,成骨细胞(osteoblastic)迁移增殖率明显加快。

已有报道将壳聚糖与硫酸软骨素以及壳聚糖与透明质酸做成 PEC,并考察了其生物相容性、酶降解性、细胞的粘附与增殖等^[36]。

壳聚糖与羧甲基纤维素的聚电解质复合膜,用于乙醇/水的渗透汽化分离时^[37],显示了良好的透水性: $T=60^{\circ}\text{C}$ 时,90%乙醇体系的渗透通量达 $197\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$,分离系数达 1588。乙醇浓度增加,其渗透通量下降而分离系数提高。渗透量与温度的变化关系符合 Arrhenius 方程,其表观活化能为 $34\text{kJ}/\text{mol}$ 。

对羧甲基壳聚糖(CM-Chitosan)进行憎水性改性,可通过两种不同的方法^[38],一是加入带有正电荷的表面活性剂,通过静电相互作用形成表面活性剂-聚电解质的复合物(SPEC);二是通过 *N*-烷基化反应在壳聚糖的胺基上引入憎水侧链。SPEC 的方法比烷基化的方法要好,原因是 SPEC 的方法更有利于表面活性剂分子的动态聚集,且临界聚集浓度(CAC;Critical Aggregation Concentrations)很低,比其临界胶束浓度低很多,而 *N*-烷基化免不了产生空间阻碍和链的僵硬性。

用 3-氯-1,2-环氧丙烷作交联剂,壳聚糖能形成交联膜。与十二烷基硫酸钠(SDS)作用时,其协同键合现象(Cooperative binding phenomena)较没有交联的壳聚糖要好。但当 SDS 的键合度大于 0.6 时,凝胶发生破裂,原因可能是键合的表面活性剂间存在强烈的疏水相互作用,形成了微胶束的聚集体(用 WAXS 和亲油染料的亲和性实验可以得到证实),产生的负膨胀压力导致凝胶的收缩和破裂^[39]。

王汉富等人^[40]报道了一种新颖的半互穿网络(semi-IPN)聚合物膜,它是由戊二醛交联的壳聚糖和聚丙烯酸组成。此种 Semi-IPN 膜具有可逆的膨胀性并对 pH 和离子强度敏感。在不同的盐溶液中,当具有相同的离子浓度、离子价态时,semi-IPN 具有相同的膨胀度。但当其它条件固定,离子价态越高,该 Semi-IPN 的膨胀度就越大。

通过自组装也可将一系列的带相反电荷的聚电解质形成超滤膜,可用于气体、液体、离子化合物的分离。将壳聚糖与聚对乙烯基苯磺酸钠构成的超过滤膜结合在高渗透性的带电荷的聚乙烯/聚丙烯腈(PET/PAN)多孔支撑膜上,形成的膜具有高的渗透能力和分离能力^[41]。

壳聚糖与带电荷和不带电荷的硬葡聚糖(Scleroglucan)的衍生物可以形成一类新颖的聚多糖自组装产物^[42]。其中,带相反电荷的两个组分溶液共混时,形成了独特的球状的类似皮肤的宏观聚集体,可用于包覆药物和酶等生物活性物质。不同的制备方法,得到不同尺寸,类似皮肤的微球。

文献^[43]报道了 PEC 的热稳定性,这在文献中是很少见的。壳聚糖与羧甲基-纤维素(CM-Cel-lulose)形成的 PEC 的热稳定性较二者的 1:1 的机械混合物要差些,PEC 的热失重最快的温度是 240°C ,而后者是 280°C 。这种现象在其他的聚电解质也能观察到^[44]。

以壳聚糖为模板,可引发丙烯酸(AA)或 4-乙烯基苯磺酸钠(VBS)进行自由基聚合^[45],发现 Chitosan-PAA 具有有序结构,与机械共混物显然不同。而对于 Chitosan-PVBS 与机械共混物没有什么区别,显然壳聚糖模板聚合形成 PEC 时,对于单体 AA 更为有利。

2 壳聚糖及其衍生物在医学上的应用

由于壳聚糖是天然碱性多糖,含量如此丰富,且含有一 NH_2 、一 OH 官能团,易修饰改性,形成各种各样的衍生物,所以广泛地应用于医学、药学、造纸、纤维织物、功能膜分离材料、环境污水处理及生化等领域。

Ueno 等人用乙酰化度为 18%,分子量为 30000~80000 纤维状的壳聚糖处理小猎犬的伤口,并用组织学和免疫组织学来评价伤口的愈合情况,实验得出:壳聚糖处理的伤口与未用壳聚糖处理的对照体比较,壳聚糖对伤口愈合早期的两个阶段即发炎阶段和新组织的形成阶段,都具有非常好的促进作用^[46]。即壳聚糖有利于发炎细胞的除去,加速伤口的清静,有利于成纤维细胞的迁移和增殖、以及巨噬细胞的迁移,并促进 type III 胶原的生长。但值得注意的是用壳聚糖处理的伤口,15d 后有较多的肉芽组织形成,而过多的肉芽组织不利于新皮肤形成,导致伤口愈合的时间延长。Cho^[47]等人的结果还表明,用改性的水溶性的甲壳素较壳聚糖,或甲壳素更有利于伤口的愈合,且形成的皮肤张力强度高,不会出现伤疤,如正常的皮肤一样。

壳聚糖及其衍生物是一类应用前景广阔的伤口愈合材料^[48],这得益于它们对伤口愈合有促进作用、其独特的杀菌性、可降解性和能够为细胞的生长提供一定的养分等优点。

壳聚糖在组织工程方面也有广泛的应用。组织工程学是 80 年代由 Langer 和 Vacanti 首先提出的新概念^[49],其基本原理是通过种子细胞附着在生物材料表面,形成一个生物活性的种植体,当植入病变部位,生物材料被降解吸收时,新的组织或器官就形成,达到修复或重建缺损的组织或器官。这与传统的异体移植,以伤治伤的自体移植和人工合成替代品的修复法截然不同。其核心是构建种植细胞和生物材料的三维复合材料,所选用何种生物材料是一个关键,其基本要求是材料的生物相容性要好、无毒、易生物降解等。壳聚糖除具有上述特点外,还含有氨基葡萄糖基元,与调控软骨细胞再生的 II 型胶原和糖胺聚糖的结构相似。因此,壳聚糖可用作软骨组织细胞附着的骨架材料。Suh 等对此作了比较全面的论述^[50]。他们将软骨细胞分别种植在由壳聚糖(CS)与 4-硫酸软骨素(CSA)形成的水凝胶(CS-CSA)和参照体聚苯乙烯骨架材料上,发现前者附着的软骨细胞呈球形或聚多边形的正常形态,形成的胶原主要是 II 型,而参照体上附着的软骨细胞呈纤细状,形成的胶原主要是 I 型。扫描电镜的结果说明种植的软骨细胞的表面与骨架材料(CS-CSA)有特殊的相互作用。壳聚糖还可用作皮肤组织^[51]和骨组织的骨架材料。如 Muzzarelli^[52]等人报道一种骨生长因子 BMPs(Bone Morphogenetic Proteins)与改性的壳聚糖形成杂化材料时,由于机体壳聚糖的降解,释放出的 BMPs 促进了骨缺损的骨组织的再生。Klokkevold^[53]等将间质干细胞(mesenchymal stem cell)种植在 2mg/ml 的壳聚糖的培养池中,并与不含壳聚糖的参照池作对比,14d 后,壳聚糖处理的培养池,每池含有 6.2 ± 1.2 菌落(colony),其他却仅为 3.6 ± 0.6 菌落,说明壳聚糖增强了原骨细胞的分化和促进骨的形成。大量的研究表明,种子细胞在骨架材料上附着,生长的好坏与材料的化学性质以及材料的孔径、形态、机械强度等物理性能有关。因此,为便于细胞的附着与生长,需将壳聚糖的溶液或水凝胶制成棒状、海绵状、管状和块状等多孔骨架材料,这可采用冷冻干燥法来实现,其孔径可控制在 $1 \sim 250 \mu\text{m}$ 之间^[54]。

作为生物相容性好,易被生物降解,对药物损伤小的壳聚糖已广泛用于药物释放体系的研究。如在包覆有亲脂性药物的海藻酸微球上形成一层壳聚糖的薄膜,不但提高了该微球的机械强度和模拟的肠液介质下的稳定性,且能形成肠液处的定点释放系统^[55]。Tozaki^[56]等报道了含有抗炎症药物 5-氨基水杨酸的壳聚糖微球在结肠处的定点释放,实验证明该药物对由 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎有治愈作用。而用涂有一层 3:1:1 的果胶/壳聚糖/羟丙基甲基纤维素薄膜的标记药片(Tc-^{99m})在人体上实验得出:该药片能顺利通过胃、肠而不被破坏,却在结肠处释放。用壳聚糖^[57],或与胶原形成的复合膜^[58]还可构建渗透控制的皮下释放系统。根据实际需要,与壳聚糖相关的缓释系统可做成水凝胶、药丸、胶囊(微球)或薄膜^[59]。作为包覆材料的壳聚糖微球和胶囊的制备,除了涂层法和机械法外,还有悬浮交联法和凝聚法^[60,61]。采用方法不一样,制备条件如 pH、温度、离子强度等不一样,都会对所形成的微球尺寸、形态有很大的影响。形成多孔性的交联微球对药物的吸收量大而释放速率较低^[62]。

值得一提的是 Felse 等人的文章^[63],综述了壳聚糖及其衍生物在生物医学方面,包括抗癌、抗病毒新药、伤口愈合促进材料、内置物或血液成分、组织成分的代用品以及在生物技术方面作为生物分离器、发酵工业、生物大分子和生物感应器的载体等应用。

总之,每年关于壳聚糖及其衍生物的报道非常多,这也从一个侧面,说明其在各个领域特别是作为生物医用材料应用的重要性。

参考文献:

- [1] 金鑫荣,柴海平,张文清.化工进展,1998,2,17.
- [2] Chen R H,Chen H C. Advances in chitin science. Vol3. New York National Taiwan Ocean University, ROC, 1998.
- [3] Muzzarelli R A A. Natural Chelating Polymers. New York: Pergamon Press, 1973.
- [4] 张延坤,刘国忠.日用化学工业.1998,4,36.
- [5] 夏文水,陈洁.无锡轻工业学院学报.1994,13,162.
- [6] Kweon D K, Kang D W. J Appl Polym Sci, 1999, 74, 458.
- [7] Qu X, Wirsén A, Albertsson A C. Polymer, 2000, 41, 4589.
- [8] Qu X, Wirsén A, Albertsson A C. Polymer, 2000, 41, 4841.
- [9] Kurita K, Amemiya J, Mori T, et al. Polym Bull, 1999, 42, 387.
- [10] Pozzo A D, Vanini L, Fagnoni M, et al. Carbohydr Polym, 2000, 42, 201.
- [11] Sashiwa H, Makimura Y, Shigemasa Y, et al. Chem Commun, 2000, 11, 909.
- [12] Jung B O, Kim C H, Choi K S, et al. J Appl Polym Sci, 1999, 72, 1713.
- [13] Najjar A M K, Yunus W M Z W, Ahmad M B, et al. J Appl Polym Sci, 2000, 77, 2314.
- [14] 张国栋,冯新德.高分子学报,1998,4,505.
- [15] Singh D K, Ray A R. J Membr Sci, 1999, 155, 107.
- [16] Gómez L, Ramírez H L, Villalonga R. Biotech Lett, 2000, 22, 347.
- [17] Seki T, Aoi K, Okada M, et al. Macromol Chem Phys, 2000, 201, 439.
- [18] Kurita K, Kojima T, Nishiyama Y, et al. Macromolecules, 2000, 33, 4711.
- [19] Sakurai K, Maegawa T, Takahashi T. Polymer, 2000, 41, 7051.
- [20] Fang L, Cui S H. J Appl Polym Sci, 2000, 76, 1785.
- [21] Cho S M, Kim S Y, Lee Y M, et al. J Appl Polym Sci, 1999, 73, 2151.
- [22] Chanachai A, Jiratananon R, Uttapap D, et al. J Membr Sci, 2000, 166, 271.

- [23] Chuang W Y, Young T H, Yao C H, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 1479.
- [24] Koyano T, Koshizaki N, Umehara H, et al. *Polymer*, 2000, 41, 4461.
- [25] Mucha M, Pieknielna J, Wieczorek A. *Macromol Symp*, 1999, 144, 391.
- [26] Frish K C, Klempner D, Patsis A V. *Polyelectrolytes*. Technomic Publishing Co. Inc, 1976.
- [27] Bertrand P, Jonas A, Laschewsky A, et al. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21, 319.
- [28] Mi F L, Shyu S S, Kuan C Y, Lee S T, et al. *J Appl Polym Sci*, 1999, 74, 1868.
- [29] Hari P R, Chandy T, Shama C P. *J Appl Polym Sci*, 1996, 59, 1795.
- [30] De Yao K, Liu J, Cheng G X, et al. *J Appl Polym Sci*, 1996, 60, 279.
- [31] Aydin Z, Akbuga J. *Int J Pharm*, 1996, 131, 101.
- [32] Hratz G, Amander C, Swedenborg J, et al. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1997, 31, 119.
- [33] Chu C H, Kumagai H, Nakamura K. *J Appl Polym Sci*, 1996, 60, 1041.
- [34] Ohkawa K, Takahashi Y, Yamamoto H. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21, 223.
- [35] Park Y J, Lee Y M, Seung Lee S J, et al. *J Controlled Release*, 2000, 67, 385.
- [36] Denuziere A, Ferrier D, Damour O, et al. *Biomaterials*, 1998, 19, 1275.
- [37] 严勇军, 汪剑炜, 王伟等. *功能材料*, 1998, 29, 642.
- [38] Babak V, Lukina I, Vikhoreva G, et al. *Colloids Surf*, 1999, A147, 139.
- [39] Bae H S, Hudson S M. *J Polym Sci*, 1997, A35, 3755.
- [40] Wang H F, Li W J, Lu Y H. *J Appl Polym Sci*, 1997, 65, 1445.
- [41] Krasemann L, Tieke B. *Mater Sci Eng*, 1999, C8/9, 513.
- [42] Crescenzi V, Imbriaco D, Velásquez C L, et al. *Macromol Chem Phys*, 1995, 196, 2873.
- [43] Monal W A, Garciga M, Covas C P. *Polym Bull*, 1990, 23, 307.
- [44] Dragan S, Dranca I, Ghimici L, et al. *Eur Polym J*, 1998, 34, 733.
- [45] Cerrai P, Guerra G D, Tricoli M, et al. *Macromol Chem Phys*, 1996, 197, 3567.
- [46] Ueno H, Yamada H, Tanaka I, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 1407.
- [47] Cho Y W, Cho Y N, Chung S H, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 2139.
- [48] Lloyd L L, Kennedy J F, Methacanon P, et al. *Carbohydr Polym*, 1998, 37, 315.
- [49] Langer R, Vacanti J P. *Science*, 1993, 260, 920.
- [50] Suh J-K F, Matthew H W T. *Biomaterials*, 2000, 21, 2589.
- [51] 张富丽, 朱建军. *产业用纺织品*, 1998, 11, 25.
- [52] Muzzarelli R A A, Biagini G, Belmonte M A, et al. *J Bioactive Compatible Polym*, 1997, 12, 321.
- [53] Klokkevold P R, Vandemark L, Kenney E B, et al. *J Periodontology*, 1996, 67, 1170.
- [54] Madihadlly S V, Matthew H W T. *Biomaterials*, 1999, 20, 1133.
- [55] Ribeiro A J, Neufeld R J, Arnaud P, et al. *International Pharmaceutics*, 1999, 187, 115.
- [56] Tozaki H, Fujita T, Odoriba T, et al. *J Pharmacy Pharmacology*, 1999, 51, 1107.
- [57] Thacharodi D, Rao K P. *Biomaterials*, 1995, 16, 145.
- [58] Thacharodi D, Rao K P. *International J Pharmaceutics*, 1996, 134, 239.
- [59] Majeti N V, Kumar R. *Reactive & Functional Polymers*, 2000, 46, 1.
- [60] Yao K D, Peng T, Yin Y J, et al. *J Macromol Sci*, 1995, C35, 155.
- [61] Denkbass E B, Odabasi M. *J Appl Polym Sci*, 2000, 76, 1637.
- [62] Mi F L, Shyu S S, Chen C T, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 1603.
- [63] Felse P A, Panda T. *Bioprocess Eng*, 1999, 20, 505.

Modification and Application of Chitosan

LU Cong-hua, LUO Chuan-qiu, CAO Wei-xiao

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Beijing University, Beijing 100871, China)

Abstract: The recent research progress on modifications of Chitosan especially in grafting copolymerization, blending and forming polyelectrolyte complex, as well as the applications of its modifiers as biomedical materials was reviewed.

Key words: Chitosan; Modification; Biomedical materials

(上接第 7 页)

- [19] Mitani M, Matsukawa N, Saiito J, et al. Met Con2000 "Polymer in transition-platforms in single-site catalysis [II], June 8—9, 2000, Houston, TX, USA.
- [20] Matsui S, Tohi Y, Mitani M, et al. Chem Lett, 1999, 1065.
- [21] Matsui S, Mitani M, Saito J, et al. Chem Lett, 1999, 1263.
- [22] Deng L, Ziegler T, Woo T K, Margl P, et al. Organometallics, 1998, 17, 3240.

Novel Single Site Catalysts for Olefin Polymerization——Salicylaldimine Transition Metal Complexes

ZHANG Ming-ge, HONG Han, YAN Wei-dong, HE Da-wei, HU You-liang

(State Key lab of Engineering Plastics, Center for Molecular Science,
Institute of Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: The performance of the novel single site catalysts——salicylaldimine transition complexes was reviewed in detail.

Key words: Single site catalysts, Olefin polymerization, Salicylaldimine, Transition complexes