

应用于生物医学领域的化学改性壳聚糖

杨越冬^{1,2,*}, 于九皋², 周永国¹, 侯文龙¹

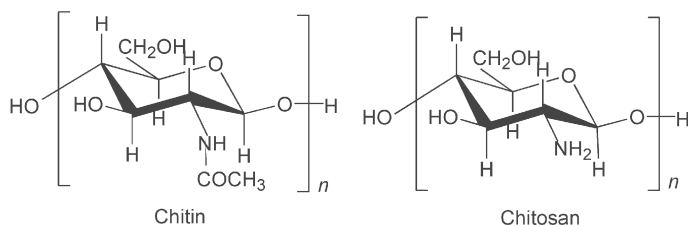
(1. 河北科技师范学院化学系, 昌黎 066600;

2. 天津大学理学院化学系, 天津 300072)

摘要: 简述了壳聚糖的化学改性方法, 改性壳聚糖的特殊功能及其在生物医学领域中的应用研究进展。

关键词: 壳聚糖; 化学改性; 生物医学; 应用

壳聚糖(Chitosan)是甲壳素(Chitin)部分或全部脱乙酰基的产物, 其化学结构与纤维素相似, 是自然界大量存在的天然氨基碱性多糖, 其结构式如下:



壳聚糖在人体内可生物降解, 无毒副作用, 可制成具有多种功能的药剂辅料, 如缓释剂、增效剂、助悬剂、微球载体等; 壳聚糖具有优异的生物相容性, 是优良的生物医用材料, 可制成多种膜状敷料或可吸收手术缝合线; 精制的壳聚糖细粉具有止血作用, 可以促进伤口愈合^[1-3]; 壳聚糖具有较强的抗菌活性, 氨基含量和相对分子量大小对抗菌活性会产生重要影响^[4]; 壳聚糖还具有降血脂和胆固醇^[5]、抑制癌细胞的功能^[6]。因此壳聚糖诸多的生物医学功能引起了医学界的极大关注和兴趣。

甲壳素和壳聚糖内部分子的高度取向和分子间强烈的氢键作用, 使其具有紧密的晶体结构, 不溶于普通溶剂, 只在某些酸性介质中溶解, 使其广泛应用受到限制。利用甲壳素和壳聚糖分子中含有的多种官能团进行接枝、羧甲基化、交联、醚化、水解、酰化、氧化及络合等反应, 引入新的功能性基团, 一方面可改善他们的溶解性, 更重要的是不同取代基的引入可在保留甲壳素和壳聚糖固有的生物相容性的基础上赋予它们更多的功能, 极大地拓宽其在医药、食品工业、水处理、膜材料、分析化学、催化、农业及轻纺工业等诸领域的应用, 尤其是其在生物医学领域中的应用最引人关注。下面就近年来壳聚糖的化学改性及其衍生物在生物医学领域中的应用情况予以简要评述。

1 壳聚糖的化学改性及其衍生物在生物医学领域中的应用

1.1 酰化改性及应用

壳聚糖分子上联有的大量羟基($-OH$)和氨基($-NH_2$), 通过与有机酰氯或有机酸酐反应, 可在羟基(O-酰化)或氨基(N-酰化)上反应形成酯或酰胺, 通常称为酰化改性。甲壳素分子中的氮原子虽然已经结合一个乙酰基, 但其上的一个氢原子在适当条件下也能发生反应。通过引入不同分子量的脂肪或芳香族酰基, 所得产物在水中或有机溶剂中的溶解度可大大改善。酰化产物的生成与反应溶剂、酰基结构、催化

基金项目: 河北省自然科学基金(B2004000402); 河北省教育厅科研基金(2004429);

作者简介: 杨越冬, (1965—), 女, 教授, 现在天津大学攻读博士学位, 主要从事天然高分子材料研究。

* 通讯联系人, Tel: 0335-2039148, E-mail: kycydy@yahoo.com.cn

剂种类和反应温度有关, 并且很难得到单一的氧酰化或氮酰化产物。

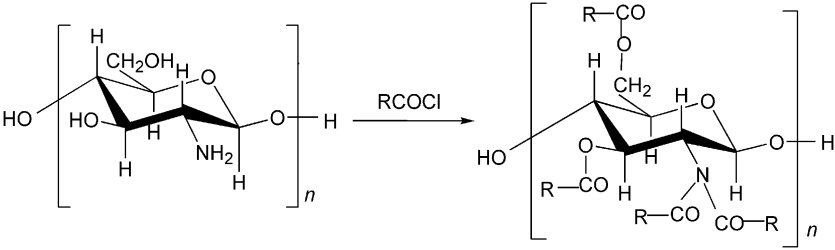


图 1 全酰化壳聚糖的结构式
Figure 1 The structure of *N*- and *O*-acyl chitosan

最早的酰化改性是在干燥氯化氢饱和的乙酸介质中, 使甲壳素或壳聚糖和酸酐或酰氯通过非均相反应完成的, 这种反应速度慢, 试剂消耗多, 甲壳素或壳聚糖的降解十分严重。最近有报道, 甲壳素在甲磺酸溶剂中低温下即可实现 C3 和 C6 位的 *O*-酰化反应^[7], 反应中甲磺酸既是溶剂, 也是催化剂, 均相中进行, 酰化程度较高。在壳聚糖的糖残基上氨基的活性较羟基要大一些, 利用壳聚糖可溶于乙酸溶液中, 加入等量甲醇后也不沉淀析出的性质, Hirano 在乙酸-甲醇介质中使壳聚糖与乙酸酐在室温下反应得到 *N*-乙酰化产物(甲壳素)^[8]。若用丙酸酐、丁酸酐、己酸酐、二酸酐(丁二酸酐、顺丁烯二酸酐、临苯二甲酸酐等)代替乙酸酐则可得到相应的酰化产物。Moore 发现, 壳聚糖的 *N*-酰化反应与溶剂的溶解度参数(δ)有很大关系, 选择的溶剂体系 δ 值在 13.0~15.5 之间才能获得 *N*-酰化率高的产物, 在甲醇-乙醇($\delta=13$)或甲醇-甲酰胺($\delta=14$)的混合介质中, 壳聚糖与乙酸酐进行酰化反应, *N*-酰化程度均达到 90% 以上^[9]。

由于酰化后的甲壳素或壳聚糖分子中引入了脂肪酰基或芳酰基, 破坏了分子间的氢键和原有的晶体结构, 除溶解性和加工性能明显提高外, 还表现出许多新的性能, 如双-乙酰化甲壳素具有良好的抗凝血性能, *N*-己酰、*N*-辛酰壳聚糖具有非常好的血液相容性^[10], 甲酰化和乙酰化壳聚糖衍生物的混合物可制成可吸收性手术缝合线、医用无纺布^[11], *N*-乙酰化甲壳素可模塑成型为硬性接触透镜, 有较好的透氧性和促进伤口愈合的特性, 能作为发炎和受伤眼睛的辅助治疗材料^[12]。Lorenzo-Lamosa 等^[13]发现采用丁二酸酐、苯甲酸酐等修饰可明显改善壳聚糖微球对新城疫疫苗(Newcastle)的吸附。Sato 等^[14]用 *N*-琥铂酰壳聚糖包埋丝裂霉素 C(MMC)后, 发现 MMC 在结合物内的释放速率具有很高的 pH 值依赖性, 随环境 pH 值的升高而加速, 可望实现靶向释放。

用含氧无机酸作酯化剂, 使甲壳素或壳聚糖中的羟基或氨基形成酯类或氨基磺酸类衍生物方面也有很多报道, 常见的无机酸酯化反应主要有硫酸酯化和磷酸酯化^[15]。硫酸酯化试剂主要有浓硫酸、 SO_2 、 SO_3 、氯磺酸等, 反应一般为非均相反应, 既可在 $-\text{OH}$ 上进行, 也可在 $-\text{NH}_2$ 上进行。将壳聚糖与 95% 硫酸和 98% 高氯酸混合液反应、或利用壳聚糖与 Cu^{2+} 形成螯合物来保护游离氨基^[16], 可使酯化反应发生在 C6 位氧上。硫酸酯化甲壳素或壳聚糖的结构与肝素相似, 抗凝血性高于肝素而且没有副作用^[17], 其中的 6-*O*-硫酸酯化对抗凝血活性起主要作用^[18]。此外, 甲壳素硫酸酯能明显的抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[19]; 浓度为 4mg/mL 、 $\text{pH}=5.4\sim6.4$ 的 *N*-羧丁基壳聚糖-3, 6-二硫酸酯对体外培养的金黄色葡萄球菌、链球菌、奇异变形菌、大肠杆菌、浓绿杆菌、肺炎杆菌和柠檬酸细菌属有抑制作用; 有的硫酸酯化衍生物还显示了一定的抗癌作用^[20]; 6-*O*-硫酸甲壳素、6-*O*-硫酸羧甲基甲壳素对黑色素瘤有较明显的抑制作用, 且硫酸化程度越高, 抑制作用越强。壳聚糖和甲壳素与五氧化二磷在甲磺酸催化下可形成磷酸酯^[21, 22]。壳聚糖或甲壳素的磷酸酯水溶性和耐热性较好, 对重金属离子有很强的吸附作用, 但在医学上的应用报道不多。

1.2 烷基化改性及应用

由于甲壳素的分子间作用力非常强, 要求反应条件较苛刻, 所以烷基化改性以壳聚糖的研究工作居多。壳聚糖的烷基化反应一般是在碱性条件下使之与卤代烷或硫酸酯直接反应, 可得到在 N、O 位同时取代的产物。

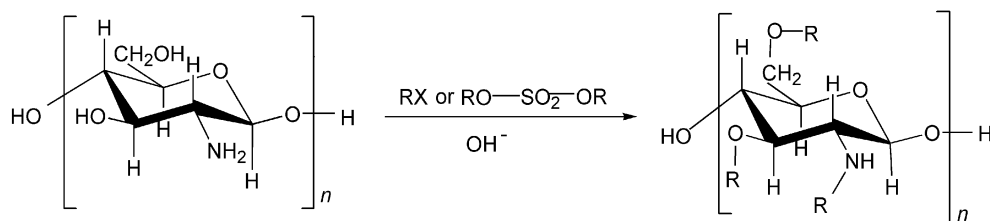


图 2 壳聚糖的烷基化反应

Figure 2 The alkylation reaction of chitosan

欲得到单一的 *O* 位烷基化产物, 可先将壳聚糖与醛反应形成席夫碱或与邻苯二甲酸酐形成 *N*-邻苯二甲酰化物保护氨基, 进行烷基化后再脱去保护基团得到 *O* 位烷基化产物; 也可使壳聚糖与过渡金属离子形成配合物, 使 -NH_2 和 C3 位 -OH 被保护, 进行烷基化后再以稀酸处理, 得到仅在 C6 位取代的烷基化产物。而欲得到单一的 *N*-烷基化产物一般是利用醛与壳聚糖分子中的 -NH_2 反应形成席夫碱, 然后再用 NaBH_4 或 NaBH_3CN 还原得到。一般地说, 壳聚糖的 *N*-烷基化较易发生, 反应时间、反应温度、反应介质、碱的用量和改性剂的用量直接影响改性产物的理化性质。一般而言, 为了制得高取代度和高粘度的衍生物, 反应时间以 2~4h、反应温度以 40~60 °C 为宜^[23], 王爱勤等用不同碳链长度的卤代烷对壳聚糖进行改性, 制备了乙基壳聚糖(E-CTS)、丁基壳聚糖(B-CTS)、辛基壳聚糖(O-CTS)和十六烷基壳聚糖(C-CTS)^[23]。烷基化壳聚糖分子内具有微相分离结构, 因此具有良好的抗凝血性能, 且抗凝血性能随烷基取代基的增长而得以改善。壳聚糖引入烷基后, 分子间的氢键作用被显著消弱, 水溶性大大改善。壳聚糖经烷基改性制得十六烷基壳聚糖纳米微球, 是一种优良的适用于水体系的紫杉醇的负载载体^[24]。吴雁等^[25]通过烷基化反应合成了二乙氨基乙基壳聚糖、二甲氨基(1-甲基)乙基壳聚糖及二乙基甲基铵乙基壳聚糖, 研究其在体外结合胆酸盐的能力表明, 修饰后的壳聚糖结合胆酸盐的能力增强, 引入的胺基或铵基越多越有利于其对胆酸盐的结合。另外, Kotze-AF 实验发现, 三甲基壳聚糖四聚体的盐酸盐可提高消化道黏膜通透性^[26]。

用类似纤维素改性的方法, 还可以制备羟烷基甲壳素和羧烷基甲壳素, 以及羟烷基可聚糖和羧烷基壳聚糖。甲壳素的羟烷基化和羧烷基化主要发生在 C6 位上。如甲壳素碱与环氧乙烷在高温高压下反应可制得溶于水、3%的乙酸和 5%氢氧化钠的羟乙基化甲壳素; 甲壳素碱与 α -氯代丙三醇反应可制得溶于水的羟丙基甲壳素; 甲壳素碱与 *N,N*-二乙氨基氯乙烷反应可制得 6-*O*-二乙氨基乙基化甲壳素。在相似条件下, 壳聚糖也可进行羧烷基化反应, 但反应同时发生在羟基和氨基上, 得到 *N,O*-羧烷基或羟烷基壳聚糖。在酸性介质中, 壳聚糖与乙醛酸、丙酮酸、 β -羟基丙酮酸、 α -酮戊二酸反应生成席夫碱, 再进行还原可以得到单一的 *N*-羧烷基壳聚糖。现今研究最多的是甲壳素或壳聚糖的羧甲基化反应。将甲壳素在冷冻下用十二烷基硫酸钠(SDS)碱化后, 悬浮于异丙醇中, 室温下与氯乙酸反应即可得到羧甲基甲壳素(CM-chitin)。在医药方面, CM-chitin 能够有效地诱导细胞毒性巨嗜细胞^[27]; *N*-CM-chitosan 能够抑制口腔细菌^[28]; CM-chitin 与一个三肽(精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸)的缩合物能够抑制癌细胞的转移^[29]; *O,N*-CM-chitosan 与双醛试剂交联形成凝胶, 可作创可贴, 止血剂^[29]; CM-chitosan 能抗心率失常^[30], 可作为半抗原助剂和载体, 使机体产生半抗原的特异性抗体^[31]。羟丙基甲壳素或羟丙基壳聚糖溶于水, 可代替甲基纤维素制备人工泪液, 该制剂能保护角膜, 预防感染, 而且无刺激性, 残留部分可以由泪液中的溶菌酶降解^[32]。各种壳聚糖衍生物微球可有效地吸附牛血清蛋白, 是一类新型功能吸附剂^[33]。*N*-羧丁基壳聚糖和 5-甲基吡咯烷酮壳聚糖具有良好的生物活性和相容性, 可用于促进伤口愈合的涂覆剂和组织修复的促长剂^[34, 35]。

1.3 接枝反应及应用

壳聚糖 C6、C3 位羟基及 C2 位氨基处皆可以成为接枝点, 可与丙烯腈、丙烯酸甲酯、乙烯基乙酸等单体接枝共聚, 常用的引发剂有偶氮二异丁腈、Ce(IV)和氧化还原体系($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$)。通过接枝反应, 还可将糖基、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。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。Kweon 等^[39]报道了 Chitosan-PVA (壳聚糖接枝聚乙烯醇)的合成及其对抗癌药物 Prednisolone 的释放,产物对抗癌药物泼尼松的释放对 pH 值的依赖程度比壳聚糖小,可通过控制 PVA 的接枝率、热处理和交联等方法对药物的释放进行控制。魏晓红等^[37]将亲水性的聚乙二醇链段引入壳聚糖分子中,制备了适用于基因转染的非病毒类载体。Sashiwa 等^[38]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。Jung 等^[39]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、高分子量、水溶性的壳聚糖衍生物,其抗菌性较壳聚糖有明显的提高。Park 等^[40]采用 *N*-羟基丁二酰胺(NHS)/1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)-碳化二亚胺(EDC)法活化端羧基聚乙基吡咯烷酮后,使其接枝到半乳糖化壳聚糖的分子链上,产物有很好的蛋白质吸附性能和 DNA 结合强度,可作为肝细胞靶向 DNA 载体。Ouchi 等^[41]将端羧基聚乙二醇单甲醚与 6-*O*-三苯甲基-壳聚糖进行接枝,由于分子间氢键的相互作用,产物在水中有自发聚集现象,在中性条件下由于自发聚集作用可包裹憎水性的 *N*-苯基-1-萘胺(PNA),而在酸性条件下可释放,该共聚物可作为药物靶向释放的载体材料。Hoffman 等^[42]以对-硝基-*O*-苯基碳酸酯活化 PEO-PPO-PEO-三嵌段聚醚与壳聚糖进行接枝,产物可作为缓释药物载体。

1.4 交联及应用

壳聚糖与交联剂戊二醛发生交联反应是一种应用最多的交联改性方法,反应能在均相或非均相条件和较宽的 pH 值范围内于室温下迅速进行。常用的交联剂还有环氧氯丙烷、环硫氯丙烷等。另外,还能把壳聚糖用三氯乙酸酐化成光敏聚合物后在紫外光照射下交联。交联作用可发生在同一直链的不同链节之间,也可发生在不同的分子链间。交联壳聚糖是网状结构的高分子聚合物。

壳聚糖经戊二醛交联固定制备成微球或微囊,可作为药物缓释剂^[43]。以正丁基为配基,以壳聚糖(浓度在 2~10g/L 为宜)与戊二醛交联制备疏水色谱填料——丁基交联壳聚糖,可用于分离纯化酶、抗原、抗体等多种蛋白质,尤其适用于基因工程下游处理。Ganza 等^[44]用戊二醛交联壳聚糖制备成含抗癌剂 Mitoxantrone 的微球,腹腔注射于 Ehrlich 肿瘤小鼠,发现小鼠平均存活时间与相同剂量自由药物的小鼠相比为 290:12.2,较包 Doxorubicin 药物的微粒抗肿瘤效果明显,同时降低了药物的毒性,增加了药物的疗效。周永国等^[45]用质量分数为 10%的壳聚糖溶液通过乳液法与戊二醛交联合成了壳聚糖微球(CM),在其表面吸附一层 Fe₃O₄ 制得磁性壳聚糖微球(MCM),体外测试表明,CM 包封阿斯匹林(AS)微球(CM-AS)在 1h 内释药量达 40%,而 MCM-AS 仅为 15%,CM-AS 和 MCM-AS 释药量达 50%的时间分别为 1.4 和 5h;MCM 和 MCM-AS 均具有较强的磁性,后者在外磁场作用下能够实现靶向给药。黄循明等^[46]以戊二醛交联的聚乙烯醇改性壳聚糖微球有望成为性能优良的、能选择性吸附血脂的医用微球。孙立萃^[47]以戊二醛交联的羧甲基壳聚糖 pH 敏感水凝胶,在药物控制释放上具有良好的应用前景。

1.5 氧化改性及其应用

壳聚糖分子中 C2 位上的-NH₂, C3、C6 位上的-OH,都易被氧化剂氧化,C6 位上的-OH 可被氧化成醛基或羧基,C3 位上的-OH 可被氧化成羰基,还可能发生部分脱氨基或脱乙酰胺基,甚至破坏吡喃环及糖苷键的反应。目前比较引人关注的是选择性氧化氨基葡萄糖单元 C6 位羟甲基成羧基制备 6-羧基壳聚糖的反应。

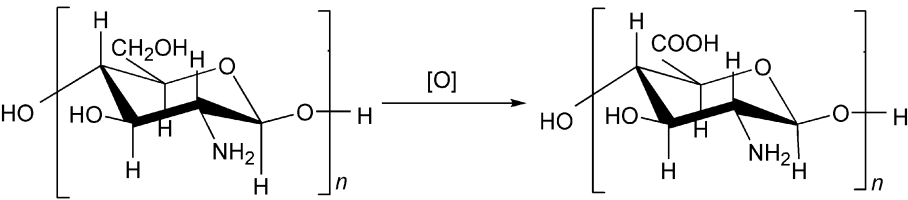


图 3 6-羧基壳聚糖的制备

Figure 3 Synthesis of 6-carboxy-chitosan

不同于壳聚糖聚阳离子电解质的特性,6-羧基壳聚糖是两性高分子,与核酸、蛋白质的性质相似,其血液相容性远远高于壳聚糖;特别是将其硫酸酯化后产物与肝素具有极为相似的结构,可作为肝素的替代品作抗凝血材料。Whistler 等^[48]用四氧化二氮作氧化剂制备6-羧基壳聚糖,由于是非均相反应,羧基度仅达到0.24,而且伴随较严重的主链降解及氧化脱氮;Horton 等^[49]采用 CrO_3 非均相氧化C6位羟甲基,高氯酸保护氨基,产物的羧基度有所提高,但其配位吸附的 Cr^{3+} 很难除净;周永国等^[50,51]利用二氧化氮在稀乙酸介质中氧化壳聚糖,虽实现了均相反应,羧基度可提高到0.52,但仍伴随较严重的氧化降解。

1.6 壳聚糖金属离子配合物

壳聚糖的糖残基在C2位上有一个 $-\text{NH}_2$,C3位上有一个 $-\text{OH}$,从构象上说,都是平伏键,这种特殊的结构,使得它们对某些金属离子具有很强的螯合作用形成配合物。硒是生物体中必需的微量元素,多种疾病都与机体内缺硒有关^[52],无机补硒剂活性范围窄和毒性较高,有机硒化合物毒性较小。崔胜云等^[53]用壳聚糖与硒反应,开发毒性小、具有抗癌活性的补硒剂,抗癌实验结果表明,硒化壳聚糖对癌细胞有明显的抑制作用。壳聚糖-锌配合物是一种较为理想的补锌剂,陈盛等^[54]将壳聚糖降解到平均为十糖,再与锌配位,产物兼具补锌和低分子量壳聚糖的保健作用。周永国等^[55]发现壳聚糖-铜配合物对尿素有较强的吸附能力,可望作为尿毒症患者血液中的尿素的吸附剂。Wang 等^[56]发现壳聚糖金属离子配合物抑菌活性优于壳聚糖、也优于金属盐。

1.7 壳聚糖的共混改性及应用

曹轩等^[57]研制了一种基于壳聚糖和溴化氰改性褐藻酸钠凝集作用的日本血吸虫安培免疫传感器,可用于兔血清中日本血吸虫抗原的测定。研究表明这种免疫传感器具有很低的非特异吸附性能,而且在经过简单的处理后可以重复使用,其重现性和灵敏度良好。张文涛^[58]用兔软骨细胞-壳聚糖复合物制备的“膜状软骨”修复兔膝关节软骨缺损,77.8%的动物16周愈合,表明壳聚糖可用作软骨细胞体外培养载体,为颞颌关节紊乱及关节软骨损伤、关节内外强直等的治疗提供新方法。海藻酸钠/壳聚糖(ACA)微胶囊用于细胞移植,具有良好的生物相容性和机械强度^[59]。余贯华等^[60]以十八烷基聚氧乙烯(SPEO)与4,4'-二苯甲撑二异氰酸酯(MDI)的偶联物SPEO-MDI-SPEO(MSPEO)作为改性材料,与壳聚糖共混得到MSPEO-Chi改性涂层,可显著提高聚氨酯材料的抗凝血效果,并不引发溶血反应,是极具潜力的新型医用聚氨酯涂层材料。在磷酸钙骨水泥中加入壳聚糖作为配料,可以提高骨水泥的内聚力,防止其在体内降解,并具有良好的组织相容性^[61]。

2 发展趋势及存在的问题

2.1 壳聚糖的化学改性展望

壳聚糖分子中C2位上的 $-\text{NH}_2$,C3、C6位上的 $-\text{OH}$,均具有较强的反应活性,可根据需要引入相应的官能团,赋予了壳聚糖多种新的功能。但由于三种官能团的反应活性相差不大,不易做到定点、定量引入相应的官能团,且反应的中间产物或终产物的分离提纯较困难,在一定程度上限制了壳聚糖的改性及应用。通过可控反应设计壳聚糖衍生物分子,高选择性的制备壳聚糖衍生物将成为壳聚糖化学改性的研究重点。

随着全民绿色意识的增强,化学工业将不再单纯地追求利润最大化,而是转向环境效益、经济效益和社会效益等多目标并重。化学和化学工业将真正成为人类社会可持续发展的重要支柱,绿色化学将成为主流化学。因此,壳聚糖的化学改性也将由传统化学反应向绿色化学反应转变,绿色的壳聚糖改性方法将成为研究的热点。

2.2 壳聚糖衍生物在生物医学领域中的应用展望

随着对壳聚糖衍生物研究工作的深入,其在许多领域中已显示出独特作用,尤其是壳聚糖衍生物的许多独特功能使其在生物医学领域中越来越受到广泛关注。目前,国内对壳聚糖及其衍生物在生物医学领域中的应用研究已形成热点,但是仍没有开发出具有高价值的产品,现在对壳聚糖较成熟的应用仍停留在抗菌方面,因此应加大对壳聚糖在生物医学方面的研究并尽快实现产业化。

在今后有关壳聚糖衍生物在生物医学领域中的应用研究中,人们关注的重点可能放在:(1)壳聚糖衍生物抗癌药物的研制;(2)壳聚糖改性材料的抗菌性和防腐性的机理研究;(3)使用壳聚糖衍生物微胶囊化和包埋技术的研究;(4)随着壳聚糖及其衍生物研究的不断深入,其生物降解性、生物相容性会大大提高,作为人工皮肤、人工骨等人工器官,将显示出更强大的生命力;(5)壳聚糖衍生物类抗凝血材料的研制;(6)利用壳聚糖及其改性材料的多种生物活性与中医药有机的结合起来,以提高壳聚糖和中医药的利用价值。

由于壳聚糖及其衍生物在生物医学领域有着广泛的潜在应用价值,世界各国对其应用研究都非常重视。正象有人预言的那样,21世纪将进入壳聚糖的应用时代。

参考文献:

- [1] 赵步华,李德平,吴晴斋,等. 中国海洋药物, 1993, 12(1): 33.
- [2] Mi F L, Shyu S S, Wu Y B, et al. Biomaterials, 2001, 22(2): 165.
- [3] Joo H Y, Kwang G L, Ho C K, et al. Bio Pharm Bull, 2000, 23(10): 1220.
- [4] 郑连英,朱江峰,孙昆山. 材料科学与工程, 2000, 18(2): 22.
- [5] Ommrod D J, Holmes C C, Miller T E. Atherosclerosis, 1998, 138(2): 329.
- [6] Hawley M D, Tatawadi S V, Piekarski S, et al. J Am Chem Soc, 1967, 89: 447.
- [7] Kaifu K, Nishi N, et al. J Polym Sci, 1981, 19: 2361.
- [8] Hirano S, Yagi Y. Carbohydr Res, 1980, 83: 103.
- [9] Moor G K, Roberts G A F. Inter J Biol Macromol, 1981, 3: 292.
- [10] Kaifu K, Nishi N, Komai T, et al. Polymer J, 1981, 13(3): 241.
- [11] Hirano S, Midonikawa T. Biomaterials, 1998, (1-3): 293.
- [12] 王小红,马建标,何炳林. 功能高分子学报, 1999, 12(2): 197.
- [13] Lorenzo-Lamosa M L, Reman-Lopez C, Vilar-Jato J L, et al. J Control Rel, 1998, 52(1-2): 109.
- [14] Sato M, Onishi H, Kitano M, et al. Bio Pharm Bull, 1996, 19: 241.
- [15] 郭开宇,赵谋明. 食品与发酵工业, 26(1): 59.
- [16] Muzzarelli R A A. Chitin in Nature and Technology Plenum Press, New York and London, 1986.
- [17] Doczi J, Fishman A. J Am Chem Sci, 1953, 75: 1512.
- [18] Hirano S, Tasuhiro. Carbohydr Res, 1985, 137: 205.
- [19] Ommrod D J, Holmes C C, Miller T E. Atherosclerosis, 1998, 138(2): 329.
- [20] Nishimura S, Kai H, Shinada K, Yoshida T, et al. Carbohydr Res, 1998, 306: 427.
- [21] Sakaguchi T, Honkoshi T. Agric Biol Chem, 1981, 45: 2191.
- [22] Nishi N, Ebina A, Nishimura S, et al. Int J Biol Macromol, 1986, 8: 311.
- [23] 王爱勤,俞贤达. 功能高分子学报, 1998, 11(1): 83.
- [24] 代昭,孙多先,郭瑶. 中草药, 2003, 34(2): 120.
- [25] 吴雁,王亦农,马建标. 高等学校化学学报, 2004, 25(4): 757.
- [26] Kotze A F, Thanon M M, Luebetaen H H, et al. J Pharm Sci, 1999, 88(2): 253.
- [27] Pahaas S, Urakt Y. Chitin. New York, 1989.
- [28] Muzzarelli, Riccardo A A. Carbohydr Polym, 1988 (8): 1.
- [29] Carolan C A, Blair H S, Allen S J, et al. Chem Eng Res Des, 1991, 69(3): 195.
- [30] 张沈丽,王丽娟,肖庆恒,等. 中国海洋药物, 2000, (1): 11.
- [31] 尹承慧,侯春林. 国外医药-合成药、生化药(制剂分册), 2000, 21(2): 106.
- [32] 王爱勤,肖玉方,曹农,等. 中国生化药物杂志, 1997, 18(1): 16.
- [33] 方波,宋道云,陈鸿雁,等. 化工科技, 2000, 8(3): 20.
- [34] Muzzarelli R A A, Tarsi R, Filippini O, et al. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34: 2019.
- [35] Muzzarelli R A A, Zucchini C, Ilari P, et al. Biomaterials, 1993, 14: 925.
- [36] Kweon D K, Kang D W. J Appl Polym Sci, 1999, 74: 458.
- [37] 魏晓红,梁文权. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(5): 383.
- [38] Sashiwa H, Makimura Y, Shigemasa Y, et al. Chem Commun, 2000, 11: 909.
- [39] Jung B O, Kim C H, Choi K S, et al. J Appl Polym Sci, 1999, 72: 1713.
- [40] Park I K, Ihm J E, Park Y H, et al. J Control Rel, 2003, (86): 349.

- [41] Ouchi T, Nishizawa H, Chya Y. Polym, 1998, (39): 5171.
- [42] Hoffman A S, Chen G H, Wu X D, et al. Polym Preps 1997, (38): 524
- [43] 王亚敏, 石庭森, 蒲永林, 等. 药学报, 1996, 31(4): 300.
- [44] Garza A, Anguiano-Igea S, Otero-Espinar F J, et al. Eur J Pharm Bio, 1999 48: 149.
- [45] 周永国, 杨越冬, 郭学民, 等. 应用化学, 2002, 19(12): 1178.
- [46] Chuang W Y, Young T H, Yao C H, et al. Biomaterials, 1999 20: 1479
- [47] 孙立革, 杜予民, 陈凌云, 等. 高分子学报, 2004, (2): 191.
- [48] Whistler R L, Kosil M. Arch Biochem Biophys, 1971, 142: 106
- [49] Horton D, Just E K. Carbohydr Res, 1973, 29: 173.
- [50] Zhou Y G, Yang Y D, Wang D J, et al. Chem Lett, 2003, 32(8): 682.
- [51] Zhou Y G, Yang Y D, Chuo H M, et al. J Appl Polym Sci, 2004, 94(3): 1126
- [52] 徐辉碧, 黄开勋. 硒的化学, 生物化学及其在生命科学中的应用. 武汉: 华中理工大学出版社, 1994.
- [53] 崔胜云, 崔善花, 池善女, 等. 延边大学学报, 2002, 28(3): 171.
- [54] 陈盛, 林曦, 郑斌华. 应用化学, 1998, 15(4): 65.
- [55] 周永国, 齐印阁, 王秀娟, 等. 中国生物化学与分子生物学报, 1999 15(4): 677.
- [56] Wang X H, Du Y M, Fan L H, et al. Polym Bull, 2005, 55(1-2): 105.
- [57] 曹轩, 胡舜钦, 沈国励, 等. 高等学校化学学报, 2003, 24(8): 1377.
- [58] 张文涛, 卢世壁, 王继芳, 等. 中华外科杂志, 1998, 36: 591.
- [59] 雄鹰, 付颖丽, 于炜婷, 等. 中华器官移植杂志, 2003, 24(2): 86
- [60] 余贯华, 计剑, 王东安, 等. 生物医学工程学杂志, 2004, 21(2): 184.
- [61] Khairoun I, Deriessens F C M, Boltong M G, et al. Biomaterials, 1999, 20(4): 393

Review on the Chemical Modification of Chitosan for Applications in the Biomedical Field

YANG Yue-dong^{1,2}, YU Jiu-gao², ZHOU Yong-guo¹, HOU Wen-long¹

(1. Department of Chemistry, Hebei Normal University of Science & Technology, Changli 066600, China;

2. Department of Chemistry, School of Science, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: The recent advances in the study on the modification of chitosan and the modified chitosan applications in biomedical field were reviewed in this paper.

Key words: Chitosan; Chemical modification; Biomedical field; Application

(上接第 36 页)

Advances in Matrix of Solid Polymer Electrolytes

WANG Yun-pu, GUO Xiao-fang, GU Sheng-jiu, WANG Li-ping

(1 Institute of Polymer, Northwest Normal University, Gansu Key Laboratory of Polymer Materials,

Lanzhou 730070, China;

2. Guilin Medical College, Guilin 541004, China)

Abstract: The design principle, the categories and the development of the solid polymer electrolyte matrix are reviewed here. And the study trends of the design polymer matrix are also prospected.

Key words: Solid polymer electrolyte; Matrix material; Ionic passageway