

综 述

甲壳素和壳聚糖的化学改性及其应用

夏文水 陈 洁

(食品科学与工程系)

0 前 言

甲壳素(Chitin)和壳聚糖(Chitosan)是一类结构类似于纤维素(Cellulose)的氨基多糖生物聚合物,由于资源丰富,结构独特,与纤维素相比,具有更多的潜在应用价值,因而近年来,越来越引起广泛关注。1977年以来,已相继召开了四届国际学术讨论会,出版了数本关于甲壳素和壳聚糖的专著^[1,2]目前每年发表的文章和专利数量增加很快。

自从 1811 年 Braconnot 发现甲壳素和 1894 年 Hoppe-Seyler 将甲壳素与 KOH 在 180 C 熔融得到壳聚糖以来^[3],对此类化合物进行了大量的基础和应用研究,发现甲壳素和壳聚糖在纺织、印染、造纸、医药、食品、化工、生物、农业等众多领域具有许多应用价值^[4~6]。但是由于甲壳素呈紧密的晶体结构^[7],不溶于普通溶剂,壳聚糖也只能在某些酸类介质中溶解,这种难以对付的特性,使其在应用方面受到很大限制,也影响了研究工作的广泛开展^[8]。

对甲壳素和壳聚糖进行化学改性,提高其溶解性,开发更加高级的新用途,这是甲壳素和壳聚糖研究中最活跃而又深入的课题^[9~12]。

本文介绍甲壳素和壳聚糖化学改性的研究新进展。讨论下列反应类型:酰化、羧基化、醚化、薛夫氏反应、N-烷基化、酯化、水解及其它反应,以及这些反应衍生物在各个领域中的应用前景。

1 酰化反应

这是甲壳素和壳聚糖化学改性中研究较多的一种反应。甲壳素和壳聚糖与酰氯或酸酐反应,导入不同分子量的脂肪族或芳香族酰基。酰化反应可在羟基(O-酰化)或氨基(N-酰化)上进行^[13],酰化产物的生成与反应溶剂、酰基结构、催化剂等有关。在甲磺酸溶剂中进行酰化、低温下可得到长链双 O-酰化甲壳素。若酰基结构庞大,其位阻会使 O-酰化难以进行,如要制取高取代度的酰化产物则需要延长反应时间^[14]。在 N-酰化中介质影响很大,使用甲

收稿日期:1993-03-29

醇和乙醇或甲醇和甲酰胺的双相混合介质时,反应速率最大^[15]。用有机非质子传递溶剂,采用高度膨胀的壳聚糖,在室温下 3min 即可完全酰化^[16]。若与过量的乙酰氯、癸酰氯或十二烷酰氯在无水吡啶-氯仿中沸腾反应,可得到完全酰化产物^[17]。相反,在醋酸-甲醇介质中用酸酐在低温下反应则得到部分酰化产物^[18]。有趣的是控制壳聚糖 N-酰化度在 50%左右,可得到水溶性产物,而且这种制备水溶性壳聚糖的方法比部分脱乙酰化均相反应的方法^[19]更简单方便^[8]。将脱乙酰化度(DE)为 50%的水溶性甲壳素在有机非质子传递溶剂中形成高度膨胀的沉淀,与芳香族的环状酸酐如邻苯二甲酸酐、1,2,3-苯三酸酐、1,2,4,5-苯四酸酐进行反应生成酰胺酸甲壳素,产物经加热可进一步变成相应的酰亚胺甲壳素(见图 1),这些新型衍生物在有机溶剂和碱性水溶液中溶解度显著提高,由于引进了羧基和酸酐基

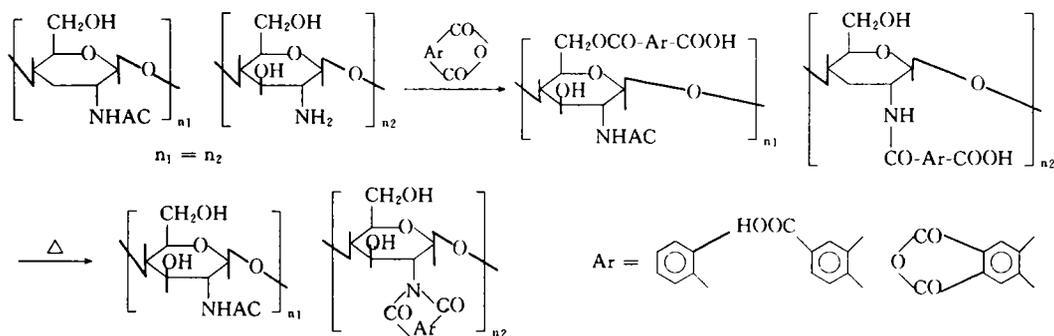


图 1 甲壳素酰化反应

团,又可进一步的改性^[20]。壳聚糖与过量的二甘醇酸酐、丁二酸酐、顺丁烯二酸酐反应,得到壳聚糖的 N-酰化衍生物,这些产物都可溶于水、稀酸和稀碱溶液中,其溶解度取决于取代度,并且显示了良好的吸湿保水性能^[21,26];与 δ -葡萄糖酸内酯、 β -丙醇酸内酯及缩水甘油进行酰化,可得到水溶性产物^[22]。甲壳素和壳聚糖酰化后不但溶解性增加,而且相应有很多新用途。脂肪族酰化甲壳素可作为生物相容性材料,形成膜时,其表面润湿性及凝血作用比硅玻璃要好^[23]。3,4,5-三甲氧基苯甲酰甲壳素具有吸收紫外线的作用,可用于化妆品中作为防晒护肤的添加剂^[24]。N-甲酰化壳聚糖用于人造纤维中,可提高纤维对酸性染料的亲和力,并增强其物理性能^{[25][27]}。还可用于人造皮的制造^[28]。N-壬酰化壳聚糖对 Cu^{2+} 具有很强的吸收能力^[29]。N-顺丁烯二酰基壳聚糖与丙烯酰胺的共聚物在任何 pH 值下都稳定,能在水中膨胀形成具有良好机械性能的凝胶,用这种材料固定的抗体能有效地减少血浆中肝炎病毒抗原值^[11]。此外,用甲壳素与壳聚糖甲酰化和乙酰化物(取代度分别为 0.5 和 2.5)的混合物制成纤维后,可作为外科缝合线^[30]。

2 羧基化反应

羧基化反应是指用氯代烷酸或乙醛酸,在甲壳素或壳聚糖的 6-羟基或氨基上引入羧基基团,研究最多的是羧甲基化反应,其相应产物为羧甲基甲壳素(CM-Chitin)、O-羧甲基壳聚糖(O-CM-Chitosan)、N-羧甲基壳聚糖(N-CM-Chitosan)和 O,N-羧甲基壳聚糖(O,N-CM-Chitosan)。这是一类很重要的衍生物,R. Muzzarelli 对它们的历史和发展、相应制备方

法以及特性和应用作了较全面的综述^[31]。CM-chitin 和 O-CM-Chitosan 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而得到 CM-chitin^[32]。若在 30℃左右进行碱化反应,可得到 O-CM-Chitosan^[33]。这类衍生物在溶液中显示出聚电解质的性质。CM-chitin 能吸附 Ca^{2+} ,对碱土金属离子也有吸附作用;O-CM-Chitosan 吸附金属离子的能力为 $\text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cd}^{2+}$,可用于金属离子的提取和回收^[31]。

CM-chitin 在医药上可作为免疫辅助剂,它能有效地诱导细胞毒性巨噬细胞,也能诱导嗜中性白血球的积聚。另一个有意义的应用就是以 CM-chitin 和卵磷脂等为原料,通过二步乳化技术可制成脂体型人造血红细胞^[31]。CM-chitin 可作为有用的药物载体,以控制药物和细胞激动素(包括疫苗)的持续释放^[34,35]。CM-chitin 溶于磷酸盐缓冲液中形成的物质,可以代替眼中的晶状体^[36]。

CM-chitin 用于化妆品中,能使化妆品具有润滑作用及持续的保温作用,还能使化妆品的贮藏性能、稳定性能良好。用于护发用品中,护发作用比较明显,可以防止头发在烫发、染发时碎裂破损^[37~40]。O-CM-Chitosan 的保水性能很好,几乎可与透明质酸相当,可作为保水剂应用于化妆品中取代透明质酸。O-CM-Chitosan 还可与丁二酸酐、二甘醇酸酐进行酰化反应,得到水溶性产物,其吸水性、保湿性都很好^[21,26]。

O-CM-Chitosan 在农业上用于抑制甲壳素酶和壳聚糖酶的活性,促进植物的生长^[41]。

N-CM-Chitosan:其制备通过壳聚糖与乙醛酸反应形成可溶性酰亚胺,再用 NaBH_3CN 还原而得到^[42]。这个化合物的特征是能螯合过渡金属离子,产生不溶性的螯合物。即使溶液中过渡金属离子很少(0.2 μg),也可用 N-CM-Chitosan 溶液来富集。完全取代的 N-CM-Chitosan 非常适用于沉淀过渡金属离子。高取代度的 N-CM-Chitosan 可与二氧杂环己烷、水以及 3-氯-1,2-环氧丙烷进行反应,形成交联的 N-CM-Chitosan,该产物对过渡金属离子的螯合能力更强,可用作色谱载体和助滤剂^[31]。

N-CM-Chitosan 对兔子角膜有诱导新维管化作用(neovascularization)^[43],部分降解的 N-CM-Chitosan 的磺化产物具有抗凝血作用。令人感兴趣的是它专一性地作用内凝血因子,而不与体外及普通凝血因子反应,其作用机制与肝素不同。而 N-CM-Chitosan 三碘化物的特点是选择性地作用于凝血体系的一个分支,而不影响其它凝血途径,开辟了抗凝血剂使用的前景^[44]。

N-CM-Chitosan 也可用于化妆品,可辅助抗皮肤过敏;具有很好的保湿性能和稳定性;可作为膏霜的添加剂。它还具有抑菌性,对口腔细菌特别有效^[31]。

N,O-CM-Chitosan(简称 NOCC):壳聚糖悬浮于异丙醇中加 NaOH,搅拌使其膨胀,再与氯乙酸反应,加热后即可得到 N 和 O 都羧甲基化的产物^[43]。Carolan 等人对该法作了改进,可使得率提高 13%^[46]。R. Muzzareui 则通过先制成 O-CM-Chitosan,再与乙醛酸反应而得到^[47]。

NOCC 具有许多理想的特性,它能溶于 pH2~6 范围之外的溶液中,在 pH2~6 溶液中则产生凝胶样沉淀。其钠盐则溶于水。由于分子内具有多种官能团:伯胺基、仲胺基、羧基和羟基,因而与碱土金属、 Mg^{2+} 和 NH_4^+ 形成的盐是水溶性的;与重金属和大分子有机阳离子络合反应形成沉淀,这个特性可用于纯化水。NOCC 在水溶液中容易形成牢固膜,此膜对气体有选择渗透性,特别适合于作食品保藏剂,加拿大已批准用于水果保鲜,一种商品名为

"Nutri-Save"的 NOCC 水果保鲜剂即将在美国和加拿大上市。NOCC 与双醛试剂交联形成凝胶,其凝胶强度和形成时间,可通过改变 NOCC 与醛试剂的比例来控制。这种凝胶热稳定性好,不利于细菌及大部分真菌生长,可作创可贴、止血剂,也可作为某些抗菌素、激素、药物、杀菌剂、除草剂等的缓慢释放载体和降胆固醇剂,更重要的是这种凝胶能提高声波的传导性能,可用于国防中的水下防御体系。也有助于有机溶剂与水的分离^[48]。NOCC 因其形成的凝胶难以被水稀释,可用于石油工业堵塞邻近油井或气井的多孔性地层。NOCC 具有阳离子性质,可用在化妆品中^[46]。这是一种具有许多重要应用价值的化合物。

此外,羧基化反应中还报道了羧丁基反应。N-羧丁基壳聚糖对各种病原体具有抑菌、杀菌作用。可防止伤口二次感染,促进伤口愈合^[49]。

3 醚化反应

与羧甲基化反应类似,在甲壳素和壳聚糖羟基上形成相应的醚类衍生物(见图 2)。甲壳素醚类衍生物经脱乙酰化反应后可得到壳聚糖醚类衍生物。

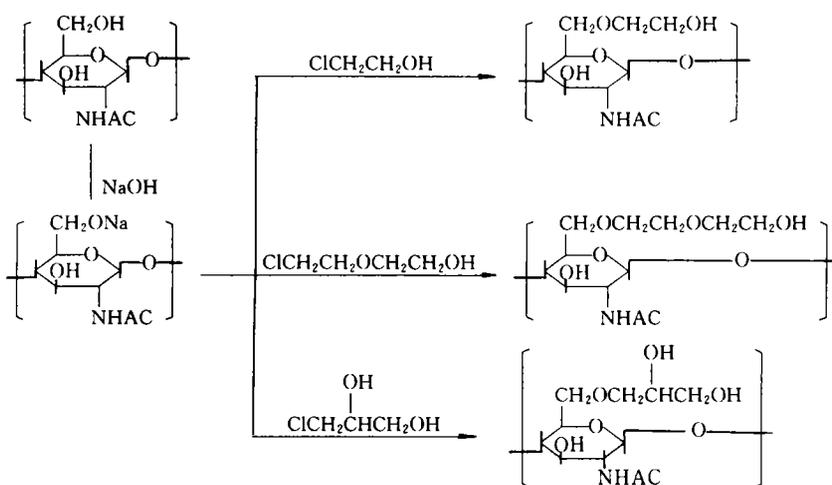


图 2 甲壳素醚化反应

甲壳素与聚氧乙烯反应生成的醚化物具有良好的保水性能,几乎与透明质酸相当,可使化妆品不发粘,保湿性好,用于护发品中,使头发具有自然光泽^[50~53]。

6-O-羟乙基壳聚糖与 O-CM-Chitosan 作用类似,也能促进植物生长^[41]。用于化妆品中,能使化妆品不发粘,手感好,且保湿性好。用在香波中,使头发光滑并具有自然光泽^[55]。6-O-甲基羟乙基壳聚糖能引起络合物颜色的改变^[56]。6-O-二羟丙基甲壳素的水溶性随着贮藏时间的增加而显著降低^[57]。

壳聚糖与丙烯腈进行氰乙基化反应,生成相应的醚类衍生物,反应过程与制备氰乙基化纤维素相似。氰乙基化壳聚糖与纤维素的硝酸盐混合可形成微量过滤膜,此膜在高压锅中灭菌时,不会产生收缩作用^[11]。

甲壳素在碱性条件下与 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(DEAE-Chitin),该化合物具有高度的阳电荷,可作为吸附剂、螯合剂、水溶性阳离子高聚

物及活性生物的支持剂^[58,59]。壳聚糖的醚化物还可进一步衍生化,在N上引入基团,比如在6-O-(2-羟乙基)壳聚糖的N上引入羧丙酰基、羧甲氧基乙酰基、羧甲基等,这些产物的吸水性、保湿性都很好^[21,60,61]。

4 薛夫氏(Schiff)反应

壳聚糖与醛酮进行薛夫氏反应,生成相应的醛亚胺和酮亚胺类多糖。利用这个反应,一方面可保护游离NH₂,在羟基上引入其它基团^[62];另一方面再还原可得到相应的N-取代多糖(见图3)。这种还原物对水解反应不敏感,有聚两性电解质的性质^[63]。由简单的醛酮与壳

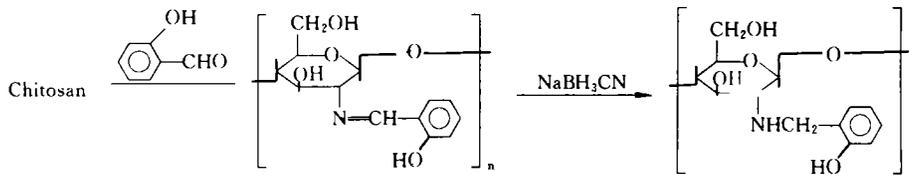


图3 壳聚糖与醛酮进行薛夫氏反应

聚糖反应可得到N-烃基壳聚糖,这类衍生物对某些金属离子如Cu²⁺、Hg²⁺、Pb²⁺有特殊的螯合能力。由于N上存在庞大的取代基团,分子间氢键被明显削弱,能在水中大量膨胀,并且保持了壳聚糖的成膜能力,可在醋酸溶剂中成膜^[42]。壳聚糖与邻甲酰苯甲酸或乙醛酸反应生成的薛夫碱(Schiff bases),被氢化还原后可得到N-邻羧苯甲基壳聚糖和N-CM-chitosan。它们都能溶于酸、碱介质中^[64-65]。

利用薛夫氏反应可以把还原性碳水化合物作为支链连接到壳聚糖的N上,形成N-支链的水溶性产物。乳糖与壳聚糖进行还原性烷基化反应(见图4),其产物的溶液具有特殊的流变学性质^[66]。

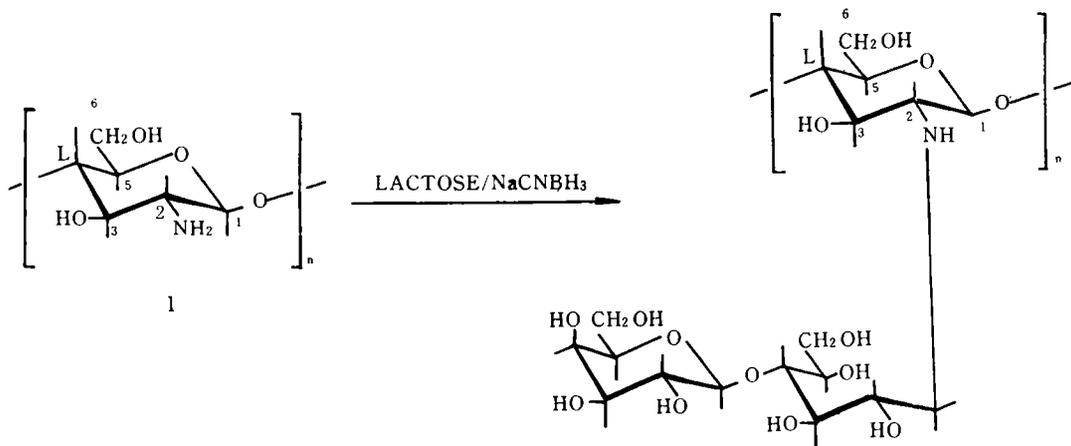


图4 壳聚糖与乳糖进行还原性烷基化反应

5 N-烷基化反应

壳聚糖分子中游离 NH_2 具有很强的亲核性能,易在 N 上引入烷基类取代基(可带多种官能团)。

与环氧衍生物进行加成反应,得到相应的 N-烷基化衍生物,其中最易反应的是 2,3-环氧-1-丙醇(GCD),与其它环氧衍生物相比,GCD 沸点高(161 C),一步反应就可引进两个亲水性羟基。若与过量 GCD 在水溶液中反应,形成 N,N-双二羟正丙基壳聚糖(DHPC),该衍生物易溶于水;且能与阴离子洗涤剂如月桂基乙醚硫酸钠(SLES)相溶,适用于洗发香波中,但其成膜性能不好。若用缩水甘油基三甲胺氯化物(GTMAC)代替 GCD 与壳聚糖反应,产物为 N 上取代的阳离子聚合物(GTCC),GTCC 的水溶性好,但不溶于阴离子洗涤剂中。阳离子聚合物用在洗发香波中可提高头发的湿梳理性能。如果与 GCD 和 GTMAC 的混合物反应,通过控制两者比例来决定阳离子取代度,当阳离子取代度达到 0.25 时,产物即溶于 SLES,又具有很好的湿梳理性能^[12-67]。还有,高度脱乙酰化的壳聚糖与 GTMAC 反应,可使壳聚糖季铵化,产物可作为食用纤维及降胆固醇药剂使用^[68]。

壳聚糖与碘代甲烷在三乙胺中反应可得到 N-甲基化壳聚糖碘化物,它对革蓝氏阳性菌具有很强的抗菌作用^[69]

另外,Schiff 反应也是制备 N-烷基化衍生物的一个重要途径。如壳聚糖与甲醛反应可使 N 上全甲基化^[70]。

6 酯化反应

用含氧无机酸作酯化试剂,可使甲壳素和壳聚糖中的羟基形成有机酯类衍生物,常见的反应有硫酸酯化和磷酸酯化。

甲壳素和壳聚糖的硫酸酯化衍生物在结构上与肝素相似,具有抗凝血作用^[71]这类反应,研究较早也较多,以期寻找更有效而廉价的肝素合成替代物。硫酸酯化试剂主要有浓硫酸、 $\text{SO}_2\text{-SO}_3$ 、氯磺酸等,反应一般非均相进行。硫酸酯化反应通常发生在 O 上,N 上也可进行。对于制备 6-O-硫酸酯化壳聚糖,最近研究发现,将壳聚糖与 95% H_2SO_4 和 98% HClO_4 混合液反应可使酯化主要发生在 6-O 上^[72];若利用 Cu^{2+} 与壳聚糖形成螯合物来保护游离氨基,也可使氯磺酸选择性地作用于 6-O 上^[12]。N-硫酸酯化物对凝血亦有重要作用,但 N-硫酸基团的存在不是其活性的先决条件,而分子量的大小对其生物作用是一个重要影响因素^[73-74]。此外,CM-Chitin 和 N-CM-Chitosan 在吡啶介质中也能进行硫酸酯化,产物都具有抗凝血活性^[75],特别是低分子量的 N-CMchitosan 硫酸酯化物抗凝血活性几乎与肝素相同,且体内试验对细胞结构无毒害作用^[76]。Hirano 等人还对不同硫酸酯化衍生物作用于不同凝血因子的活性以及结构与活性间的关系进行了深入研究^[73]。除抗凝血作用外,有的硫酸酯化衍生物还显示了一定的抗癌作用^[77]。

磷酸酯化甲壳素和壳聚糖的制备可用 P_2O_5 在甲磺酸中进行。各种取代度的甲壳素磷酸化物都易溶于水,高取代度的壳聚糖磷酸化物溶于水,而低取代度的不溶于水。这些水溶性产物显示出典型聚电解质的粘度特性。若磷酸化物与己二酰二氯交联反应可得到树脂,用于

吸附各种金属离子,与甲壳素和壳聚糖相比,吸附碱土金属离子及 Mn^{2+} 要强得多,但吸附过渡元素(Mn^{2+} 除外)则弱得多,随着 pH 值上升,对 Ca^{2+} 的吸收增高,这说明磷酸基团有吸附作用^[12]。

7 水解反应

甲壳素和壳聚糖主链上 β -(1,4)糖苷键水解断裂,生成各种低分子量的多聚糖、葡胺糖的衍生物及葡胺糖。水解方法一般有辐射法、高硼酸氧化法和酸溶液回流法。Domard 等人报道^[12],采用 HF 水解则更方便,并可保存酰胺键,若选用其它无机酸如 HCl、 H_3PO_4 、三氯乙酸、甲酸等水解,会产生 N-脱乙酰化产物。虽然采用有机酸加热回流可使水解反应缓和,但反应速度太慢费时多,如果在醋酸溶液中用超声波降解,则方法简单,速度快,且 $-NH_2$ 含量不变^[78]。

各种低分子量的甲壳素和壳聚糖降解物具有很多功能。甲壳素和壳聚糖低聚物具有抗癌作用^[79,80],可抑制癌细胞转移^[81];对中枢神经有镇静作用^[87];能促进植物生长^[83];也可用于化妆品中,显示出良好的保水、保湿性,稳定性好。若用于烫发水中,可防止烫发时头发损伤^[84~86]。

低分子量的壳聚糖具有抗菌防腐作用。可用于腌制蔬菜、食品的保存^[87~93]、果汁和蔬菜汁的澄清^[94]。分子量 1500 左右的壳聚糖对治疗骨病很有效,其药理活性与它在骨组织中能提高碱性磷酸酶的活性有关^[95,96]。

聚合度为 3~6 的甲壳素对受伤的小麦叶子有诱导木质化作用^[97]。

8 其他

重氮化反应 甲壳素和壳聚糖与亚硝酸反应消除氨基,得到末端链上带有醛基的低聚合度葡胺糖,可利用该反应对甲壳素和壳聚糖进行降解,这种降解作用比酸的随机降解更有选择性,或利用该反应制备壳聚糖支链化的中间体^[12],也可用于测定 $-NH_2$ 在甲壳素和壳聚糖中的分布^[98]。

氧化反应 甲壳素和壳聚糖上伯醇基可被氧化成羧基,该产物再进行硫酸酯化反应,可得到结构上与肝素更加相近的衍生物^[13]。该反应是在甲壳素和壳聚糖中导入新官能团的重要方法。

卤化反应 是新近开发的一种反应^[99]。甲壳素被甲苯磺酰氯酰化,再用 NaI 进行碘代作用,可得到碘代甲壳素,反应主要是在立体位阻较小的 C₆ 伯醇基上发生。这种碘代甲壳素显示了很高的反应活性,是各种反应的有用前体,也是一种很好的接枝共聚起始原料,可使接枝共聚在特定的位置上有效进行。

接枝共聚 这是甲壳素和壳聚糖最有吸引力的化学改性之一^[100]。乙烯基单体在甲壳素和壳聚糖上进行接枝聚合,可得到新型的半合成多糖聚合物。该反应可用紫外光辐照或在引发剂作用下发生游离基接枝共聚,也可通过碘代甲壳素进行阳离子接枝共聚。前者接枝效率相当高,后者可获得很高的接枝度^[99]。接枝共聚物在生物医学上具有很大的应用价值^[27]。

此外,还有成盐^[54]、螯合反应^[1]等。这些反应的特点是不改变甲壳素或壳聚糖的化学结

构,但其产物性质改变,相应有许多新用途。

9 结 语

甲壳素和壳聚糖由于分子中存在羟基、氨基和乙酰氨基,可供结构修饰的基团多,能进行一系列化学改性,制成各种各样的衍生物,从而极大地丰富了甲壳素和壳聚糖的研究内容。通过化学改性,一方面改善了甲壳素和壳聚糖的溶解性能,增加了水溶性,从而扩大了应用范围;另一方面,提高了甲壳素和壳聚糖原有的动能特性,使其作用效果更高更好;更重要的是可制得新的衍生物,开发出更加高级更加先进的新产品。因此,可以认为,在甲壳素化学和工艺中,一个可能的突破就是化学改性的发展,这方面的研究正在越来越活跃,甲壳素和壳聚糖将比纤维素有更加广泛的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Muzzarelli R A A. Chitin, Oxford Pergaman Press, 1977
- 2 Pariser E R and Lombardi D. Chitin Sourcebook: A Guide to the Research Literature. John Wiley and Sons, New York N Y, 1989
- 3 Muzzarelli R A A. Natural Chelating Polymers, Pergaman Press, 1973; 55: 83
- 4 Muzzarelli R A A and Pariser E R. Proceedings of the First International Conference on Chitin/Chitosan MIT Sea Cambridge, Mass, 1978
- 5 Knorr D. Food Technology, 1984; 38(1): 85
- 6 Knorr D. Food Technology, 1991; 45(1): 11
- 7 Dweltz N E. Biochem Biophys Acta. 1960; 44: 416~435
- 8 Kurita K, Kamiya M. et al Carbohydrate Polymers, 1991; 16: 83~92
- 9 栗田 惠辅. 有机合成化学, 1984; 42(6): 567~102
- 10 Muzzarelli R A A. Carbohydrate Polymers, 1983; 3: 53~57
- 11 Kurita K. Chitin in Nature and technology Plenum Press, New York and London, 1986
- 12 Muzzarelli R A A. Chitin in Nature and Technology Pleum Press. New York and London, 1986
- 13 严俊. 化学通报, 1984; 11: 26~31
- 14 Kaifu K, Nishi N. et al J. Polym. Sci. 1981; 19: 2361
- 15 Moore G K and Roberts G A F. Inter. J. Biol. Macromol, 1981; 3: 292
- 16 Nishi N, Noguchi J. et al Polym. J. 1979; 11: 27
- 17 Fujii S, Kumagai H. et al Carbohydr. Res. 1980; 83: 389
- 18 Hirano S and Yagi Y. Carbohydr. Res. 1980; 83: 103
- 19 Sannan T, Kurita K. et al Macromol. Chem, 1976; 177: 3589
- 20 Kurita H, Ichikawa S. et al Macromol. Chem, 1982; 183: 1161~1169
- 21 松村秀一, 韩金城等. 油化学, 1989; 38(6): 492~500
- 22 Loubaki Z, Sicsic S. et al Eue. Polym. J. 1989; 25(4): 379~384
- 23 Dutkiewicz J, Szosland L. et al J. Bioact. Polym, 1990; 5: 293~304
- 24 Thomas C. et al Ger. Offeeeen. GE3, 912, 122
- 25 Henryk S, Pertti N. et al Finn, FI78, 126
- 26 松村秀一, 野本薰等. JP64, 14203
- 27 Aiba S I, Minoura N. et al Int. J. Biol. Macromol, 1985; 7: 120
- 28 Cohombel C, Damonr D. et al Eur. Pat . Appl. EF296, 078

- 29 Keisuke K, Yoshiyuki K. et al. *Polym. J.* 1986;20(12):1013~9
- 30 Vincent D G, Smith K H. et al. 发明专利申请说明书, CN 87,108,135
- 31 Muzzarelli R A A. *Carbohydrate Polymers*, 1988, 8: 1~21
- 32 Tokura S, Nishimura S. et al. *Polymer J.* 1983;15:597
- 33 Park J V, Park D M. et al. *Polymer*, 1986;10:641
- 34 Watanabe K, Saiki I. et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1990;38(2):506~509
- 35 Pabaa S, Uraki Y. et al. *Chitin and New York*, 1989;703~6
- 36 Ieruo M, Toshikazu Y. et al. JF63.220.866
- 37 船津信一郎, 清水和彦等. JP63,230,615
- 38 船津信一郎, 清水和彦等. JP63,230,616
- 39 船津信一郎, 清水和彦等. JP63,230,617
- 40 船津信一郎, 清水和彦等. JP63,230,614
- 41 Miraro S. et al. *Polym. Sci. Technol.* 1986;38:45~59
- 42 Muzzarelli R A A, Tanfani F. et al. *Carbohydr. Res.* 1982;107:199
- 43 Biagini G, Pugnaroni A. et al. *Chitin and chitosan Elsevier Applied Science London and New York*, 1989;671~7
- 44 Muzzarelli R A A, Giacomelli G. *Carbohydr. Polym.* 1987;7:87
- 45 Hayes E R. et al. 1986. UP4.619.995
- 46 Carolan C A, Blair H S. et al. *Chem. Eng. Res. Des.* 1991;69A:195~6
- 47 Muzzarelli R A A, Longh C. et al. *Carbohydr. Res.* 1987;164:433
- 48 Davies D H, Elson C M. et al. *Chitin and New York*, 1989
- 49 Muzzarelli R A A, Tarsi R. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1990;34(10):2019~23
- 50 Hiroshi J, Kiyokazu J. et al. JP01,249,711
- 51 Hiroshi J, Kiyokazu J. et al. JP01,249,712
- 52 Hiroshi J, Kiyokazu J. et al. JP01,249,710
- 53 Hiroshi J, Kiyokazu J. et al. JP01,249,718
- 54 Kurita K. *有机合成化学*. 1984;42(6):567
- 55 松村秀一, 野本薰. et al. JP01,14201
- 56 Matsuda S. *Nippo Kagaku Kaishi*, 1990;4:367~9
- 57 Tokura S, Nishi N. et al. *Polymer J.* 1983;15(6):485~9
- 58 Kurita K, Inoue S. et al. *Polymer Bulletin*, 1989;21:13~7
- 59 Kurita k, Koyarme Y. et al. *Macromolecule*, 1990;23:2865~69
- 60 松村秀一, 野本薰等. JP02,107601
- 61 松村秀一, 野本薰等. JP64,14201
- 62 Hall I. D and Yalpari M. *JSC Chem. Comm.* 1980
- 63 Muzzarelli R A A, Tanffani F. et al. *J. Membrane Sci.* 1983;16:295
- 64 Muzzarelli R A A, Tanffani F. et al. *Carbolymers*, 1982;2:145
- 65 Muzzarelli R A A, Tanffani F. et al. *Pure Appl. Chem.* 1982;54:2141
- 66 Yalpani M. *New Development in Industrial Polysaccharides Hoboken, New Jersey*, 1984
- 67 Lang G, Clausen T. *Chitin and chitosan Elsevier Applied Science London and New York*, 1989
- 68 Federico B. EP408.364
- 69 Hirano S, Matsuda N. et al. *Carbohydr. Res.* 1979;71:344
- 70 Muzzarelli R A A, Tanffani F. *Carbohydrate polymers*, 1985;5:297~307
- 71 Doezi J, Fishman A. et al. *J. Am. Chem. Sci.* 1953;75:1312~3
- 72 Naggi A M, Iorri G O. et al. *Chitin in Nature and technology Plenum Press New York and London*, 1986
- 73 Hirano S, Tasuhiro Y. et al. *Carbohydr. Res.* 1985;137:205~215
- 74 Hirano S, Kinugana J. et al. *Chitin in Nature and technology Plenum Press New York and London*, 1986

- 75 Okizz W, Nishinura S. et al Chitin in Nature and technology Plenum Press New York and London, 1986
- 76 Muzzarelli R A A, Tanfant F. et al Chitin in Nature and technology Plenum Press New York and London, 1986
- 77 Jum M, Ikuo S. et al Japan J. Cancer Res. 1990;81(5):506~13
- 78 王伟, 秦汶. 化学通报. 1989;9:44~5
- 79 Easurari S and Hiroaki N. JP63, 185352
- 80 Shigeo S and Mashko S. JP01, 13207
- 81 Shigeo S and Mashko S. et al JP63, 246332
- 82 Shigeo S and Mashko S. et al JP63, 307826
- 83 Hiraro S. et al Polym. Sci. Technol. 1983;38:45~59
- 84 松浦一郎, 杉本正. JP01, 268618
- 85 岛居襄佑, 佃好司. JP02, 78, 603
- 86 Shuji I. JP63, 316717
- 87 谷田孝雄, 丹谷悦造. JP01, 291799
- 88 谷田孝雄, 丹谷悦造. JP01, 228449
- 89 谷田孝雄, 丹谷悦造. JP02, 231005
- 90 坂田和男. New Food Industry. 1989;31(6)
- 91 Leaba J C. et al EP337, 091
- 92 Tomohino S, Takav T. et al JP01, 128775
- 93 山口寿. 食品と开发, 1988;23(8):38~40
- 94 Aoki H, Mosonori O. JP02, 222644
- 95 Kenji N, Nobuyki M. et al JP63, 156726
- 96 Harald W. EP290, 741
- 97 Barber M s, Bertram R E. et al Physical Nol. Plant. 1989;34(1):3~12
- 98 Sashiwa H, Saimoto N. et al Carbohydrate Polymers, 1991;16:291~96
- 99 Kurita K and Lnoue S. Chitin and chitosan Elsever Applied Science London and New Yorok, 1989
- 100 Kurita K, Yoshida A. et al Macromlecoles. 1988;21:1579~83