

羧甲基壳聚糖的性能及应用概况

王美娜, 李苑新*, 蔡兴

(广东药学院 中药开发研究所, 广州 510006)

[摘要] 羧甲基壳聚糖为壳聚糖的衍生物,具有优良的水溶性、抗菌性、成膜性、保湿性和吸附性,抗氧化、抗肿瘤、促进软骨细胞生长和止血等效果良好。羧甲基壳聚糖钙对 CCl_4 引起的急性肝损伤小鼠具有一定的抗氧化能力和肝保护作用。在探索羧甲基壳聚糖性能的基础上,阐述其在医药、食品、化妆品、环保等领域的应用前景。作为医用材料可应用在体内和体外;作为药物载体具有水溶性、胶凝性、促渗透性、生物相容性和可降解性等特点,能够延长药物在体内特定部位的滞留时间,提高药物的生物利用度等;可作为紫外吸收功能优异、安全性高的防晒化妆品用防晒剂;与其他材料复合后,可作为一种新型的注射性软组织填充材料,具有良好的生物相容性并可促进成纤维细胞的生长;可用作吸附剂、絮凝剂及分离膜材料等,用于染料废水的脱色、饮用水的净化、重金属离子的回收等。羧甲基壳聚糖具有一定黏性,可延长药物在鼻腔的停留时间,增加药物和鼻黏膜的接触时间,提高药物通过鼻腔的生物利用度,还可制成缓释剂,起到长效作用。

[关键词] 羧甲基壳聚糖; 抗菌性; 成膜性; 应用前景; 保湿型; 药物载体; 化妆品

[中图分类号] R283.6;R-1;X523 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0228-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015010228

Performances and Applications Overview of Carboxymethyl Chitosan WANG Mei-na, LI Yuan-xin*, CAI Xing
(*Institute of Development of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*)

[Abstract] As a derivant of chitosan, carboxymethyl chitosan has good performances, such as water solubility, antibacterial activity, adsorbability and so on, its antioxidation, anti-tumor, hemostatic effect are well. Carboxymethyl chitosan calcium has a certain antioxidant capacity and liver protection for acute liver injury mice induced by CCl_4 . Based on these above investigation, application prospect of carboxymethyl chitosan in medicine, food, cosmetics and other fields is described. It can be used *in vivo* and *in vitro* as medical materials; it has many characteristics as drug carriers, such as water solubility, biocompatibility and so on, so it can extend residence time of drug in specific parts, then improve bioavailability; it can be used as a sunscreen for cosmetics with excellent UV absorption features and safety; after combined with other materials, it can promote growth of fibroblast as a new injectable soft tissue filler material with good biocompatibility; it also can be used as adsorbent, flocculant and separation membrane material for purification of drinking water, recycling of heavy metal ions, et al. Carboxymethyl chitosan has viscosity, which can extend residence time of drug in the nasal cavity and increase contact time of drug and the nasal mucosa, then it improves bioavailability of drug through the nasal cavity, also plays long-lasting effect as sustained and controlled release preparations.

[Key words] carboxymethyl chitosan; antibacterial activity; film formation; application prospect; moisturizing; drug carrier; cosmetics

壳聚糖为甲壳素脱乙酰化产物,来源广泛、价格便宜,易被降解为无毒小分子氨基葡萄糖,是至今发现的唯一天然碱性多糖。该化合物具有良好的生物活性、生物相容性和生物可降解性,可用于止血、防腐和促进伤口愈合等。但由于壳

聚糖不溶于水只溶于酸或酸性溶液,而且产品呈微酸性,对人体稍有刺激作用,因此其应用范围受到极大限制,拟对壳聚糖进行部分的修饰和改性^[1-2]。羧甲基壳聚糖为壳聚糖的羧甲基化产物,保留了壳聚糖的优良性能,又极大地改善了

[收稿日期] 20140505(021)

[第一作者] 王美娜,硕士,从事中药新剂型及新技术研究,Tel:13610327627,E-mail:1191446913@qq.com

[通讯作者] *李苑新,副研究员,硕士生导师,从事中药新剂型及新技术研究,Tel:13533320194,E-mail:liyxn@163.com

水溶性,应用更加广泛,尤其在医药领域中其优势正逐渐被学者所认知。本文就水溶性壳聚糖衍生物——羧甲基壳聚糖的性能及应用进行综述,并探讨其在鼻腔给药中应用的可行性。

1 羧甲基壳聚糖的性能

1.1 水溶性 由于壳聚糖分子中引入羧甲基破坏了其晶体的规整性,使得结晶度大大降低,加上亲水基团的引入,故羧甲基壳聚糖的水溶性较壳聚糖明显提高,且水溶性随羧甲基的取代度提高而增加,可在较宽 pH 范围内溶解,应用范围亦因此扩大^[3]。一般情况下,N-羧甲基壳聚糖在所有 pH 内均为可溶;O-羧甲基壳聚糖的溶解性能与制备条件密切相关,在反应温度 0~20℃时,制备的 O-羧甲基壳聚糖在所有 pH 内都可溶,而反应温度 >20℃时,制备的 O-羧甲基壳聚糖在 pH 约 7 则出现不溶区;N,O-羧甲基壳聚糖除在 pH 2~6 时不溶外,其他 pH 条件下均可溶解^[4]。

1.2 抗菌性 羧甲基壳聚糖具有良好的抗菌活性,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌等常见的食品腐败菌均有抑制作用,其中对金黄色葡萄球菌的最小抑制浓度 0.1%,对大肠杆菌、枯草杆菌最小抑制浓度均为 0.2%^[5]。苏云等^[6]考察了不同浓度、取代度和相对分子质量的 N,O-羧甲基壳聚糖对大肠杆菌、枯草杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌效果,结果表明羧甲基壳聚糖对金黄色葡萄球菌有很强的抑菌作用,抑菌率达 100%,最低抑菌质量浓度 5 g·L⁻¹,对于其他 2 种细菌的最低抑菌质量浓度 10 g·L⁻¹,且抑菌活性随质量浓度的增大而增加;羧甲基壳聚糖取代度的变化对金黄色葡萄球菌的抑菌作用差别不大,对于其他 2 种细菌,随着取代度的增加,抑菌活性减小;当羧甲基壳聚糖相对分子质量约 11.2 × 10⁴ 时,其对 3 种细菌的抑菌作用最好。羧甲基壳聚糖对口腔重要厌氧菌也有一定程度的抑制能力,尤其对于蛀齿细菌有特别强的抑制作用。何丽等^[7]研究发现,羧甲基壳聚糖对口腔常见五种致病菌——金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、幽门螺杆菌、牙龈卟啉菌和变形链球菌具有接触性抑菌作用。

1.3 成膜性 羧甲基壳聚糖具有良好的成膜性,形成的膜光滑透明、柔韧且透气性好。羧甲基壳聚糖水溶液在质量分数 0.2% 时即可成膜,随着其水溶液浓度的增大,膜的韧性增强,厚度增加,但透明度降低,色泽发黄;当羧甲基壳聚糖质量分数约 1% 时,成膜效果最佳^[8]。羧甲基壳聚糖可单独或与其他材料复合制成各种膜制剂,用于疾病的治疗。如羧甲基壳聚糖与其他材料复合可制成皮肤再生材料,帮助深度烫伤创面的全层修复,治疗烫伤^[9]。

1.4 吸附性能 壳聚糖是一种性能良好的天然生物吸附剂,对许多金属离子具有很强的吸附力,可用于去除各种有毒金属离子。羧甲基壳聚糖分子中含有 -OH、-NH₂、-COOH 等基团,与壳聚糖相比,能更加有效络合金属离子^[10-11]。研究表明在 pH 5 时,羧甲基壳聚糖对 Hg²⁺ 的吸附性能很好,吸附率 >95%,并且具有良好的重复使用性能,其吸附行为满足 Langmuir 等温式,饱和吸附量 125.1 mg·g⁻¹,用于分析实际水样时,回收率 >96%^[12]。同时多项研究表明羧甲基

壳聚糖对 Cu²⁺、Pb²⁺、Cd²⁺、Ni²⁺、Cr³⁺ 等金属离子具有良好的吸附性能^[13-14]。付岩等^[15]在一定工艺条件下合成羧甲基壳聚糖,当溶液 pH 5.45,羧甲基壳聚糖投加量 0.03 g,振荡时间 1.5 h,Cu²⁺ 初始质量浓度 300 mg·L⁻¹ 时,羧甲基壳聚糖对 Cu²⁺ 溶液的吸附量达 177.83 mg·g⁻¹。

1.5 吸湿性和保湿性 羧甲基壳聚糖分子结构中含有大量氨基和羟基,另外还引入了羧甲基,能够与水结合形成氢键,故羧甲基壳聚糖表现出较好的吸湿性和保湿性,0.25% 羧甲基壳聚糖溶液的吸湿性与 20% 丙二醇相当^[3]。考察壳聚糖及其衍生物的吸湿性和保湿性可采用称量法。48 h 后 O-羧甲基壳聚糖,N,O-羧甲基壳聚糖,水溶性壳聚糖(CTS),壳聚糖盐酸盐(CTS·HCl),甘油及山梨醇在相对湿度(relative humidity,RH)43% 条件下吸湿率分别为 9.0%,11.7%,8.7%,6.8%,3.2%,1.1%;在 RH 82% 条件下吸湿率分别为 42.2%,40.6%,35.32%,31.4%,24.4%,1.2%;在相对湿度 RH 43% 条件下水分残存率分别为 159%,126%,124%,107%,93%,13%;在干硅胶条件下水分残存率分别为 68%,84%,66%,60%,27%,11%,说明壳聚糖及其他羧甲基壳聚糖衍生物具有良好的吸湿性和保湿性,O-羧甲基壳聚糖的吸湿性和保湿性能最优^[16]。

1.6 其他 羧甲基壳聚糖还具有抗氧化、抗肿瘤、促进软骨细胞生长和止血等作用。蔡文娣等^[17]研究发现由 CCl₄ 造成的急性小鼠肝损伤,羧甲基壳聚糖钙能显著降低丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)活性,抑制脂类过氧化,提升超氧化物歧化酶(SOD)活性和肝脏总抗氧化能力(T-AOX)水平,提示羧甲基壳聚糖钙对 CCl₄ 引起的急性肝损伤小鼠具有一定的抗氧化能力和肝保护作用。

2 应用

2.1 医药行业的应用

2.1.1 生物医用材料 羧甲基壳聚糖具有优良的水溶性、成膜性、降解性、抗菌抗炎性和促进创面愈合的作用,高分子羧甲基壳聚糖溶血率指标符合生物医用材料标准,不具有皮内刺激性和细胞毒性,对受试小鼠不产生急性毒性作用,表明其具备良好的生物安全性。以上特点使得羧甲基壳聚糖作为医用材料具有良好前景,由其制成的羧甲基壳聚糖膜能适应国际上采用“短期屏障”法治疗防粘连的问题^[18-19]。肖海军等^[20]制备羧甲基壳聚糖-羧甲基纤维复合膜,优化工艺后,较单纯应用壳聚糖制成的生物膜,其机械强度、柔顺性和吸水率均有所提高,而溶胀比仅 3.25,增加不多,对组织的压迫小,将生物膜植入 SD 大鼠体内约 10 d 会水化成凝胶,1 个月后体内完全降解吸收;表明该复合膜是一种生物相容性良好、可降解吸收且具有一定手术缝合强度。防粘连医用材料的应用可显著降低术后粘连程度,降低疼痛和肠梗阻等并发症的发生率,减少病人的痛苦。

羧甲基壳聚糖还是优良的可吸收医用止血材料。郭苗苗等^[21]通过甲壳素羧甲基化和脱乙酰化两步反应合成了具有特定脱乙酰度的水溶性 O-羧甲基壳聚糖。采用 O-羧甲基壳聚糖为主要原料,复合其他止血材料,以戊二醛为交联剂,

通过冷冻干燥技术制备水溶性 *O*-羧甲基壳聚糖止血海绵。采用市售可吸收明胶海绵作阳性对照,医用纱布作阴性对照,结果显示自制海绵与可吸收明胶海绵相比,止血时间具有显著性差异 ($P < 0.05$),且续发性再出血情况更少,能更有效地促进创面愈合,愈合后创面干净,渗出物少。

羧甲基壳聚糖可通过降低一氧化氮酶 (iNOS) 的表达,减少一氧化氮合成,从而减缓关节软骨损伤的进程并降低软骨破坏的程度,可作为骨修复材料应用于骨关节炎的治疗^[22]。还可作为可吸收的手术缝合线,免除病人拆线的痛苦。说明羧甲基壳聚糖作为医用材料可应用在体内和体外,应用前景广泛。

2.1.2 药物传递系统中载体 通过对壳聚糖进行修饰和改性后获得的壳聚糖衍生物,在药物传递系统中应用更为广泛,可制成纳米粒、智能水凝胶、胶束、微球等^[23-24]。羧甲基壳聚糖作为药物载体的相关研究较多。Lin 等^[25]以 *N*、*O*-羧甲基壳聚糖为载体,三聚磷酸钠 (TPP) 为交联剂,制备了可供口服给药的载胰岛素纳米粒。体外释放试验显示,胰岛素在 pH 7.4 的介质中释放速度远大于在 pH 2.5 的介质中的速度,故羧甲基壳聚糖纳米粒可有效保护胰岛素免受胃蛋白酶的消化降解。

此外,羧甲基壳聚糖纳米粒黏附在肠膜表面,使胰岛素以完整的生物大分子形式被吸收,生物利用度提高。李玉慧等^[26]使用羧甲基壳聚糖直接包覆油酸 (OA) 修饰的 Fe_3O_4 纳米粒子 (OA- Fe_3O_4 NPs),制备了纳米级的羧甲基壳聚糖磁性纳米粒子 (CMCS-OA- Fe_3O_4 NPs),借助于羧甲基壳聚糖表面含有的羧基与抗癌药物阿霉素 (ADM) 的键合作用达到了增强缓释的效果。在体外释放度试验中,阿霉素在 12 h 内累积释药量仅 31.7%,随后释药速度进一步放慢,36 h 内累积释药量 36.7%,同时对阿霉素的载药量达 $91.8 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,有望作为优越的靶向药物输送载体。

羧甲基壳聚糖因同时含有氨基和羧基,溶胀行为可随 pH 的改变而改变,溶胀及释药试验显示其可作为 pH 敏感性载体用于结肠给药。羧甲基壳聚糖凝胶在 pH 1.2 条件下放置 2 h,溶胀率 $< 12\%$;在 pH 6.8 条件下放置 3 h,溶胀率达 97%,放置 7 h 后溶胀率 118%^[27]。羧甲基壳聚糖还可作为微量元素补剂的理想配体,具有良好市场前景。王孝平等^[28]优化了羧甲基壳聚糖与铁离子的络合条件,表明羧甲基壳聚糖载铁量多且能形成稳定性适度的络合物,能改善传统补铁剂对胃肠道具有刺激性和锈味等缺陷。羧甲基壳聚糖作为药物载体具有水溶性、胶凝性、促渗透性、生物相容性和可降解性等特点,能够延长药物在体内特定部位的滞留时间,提高药物的生物利用度等,可作为缓释、靶向药物的载体。

2.1.3 其他 羧甲基壳聚糖是优良的生物医用材料、药物载体,也是常用的药用辅料。利用羧甲基壳聚糖的抗菌性和成膜性,尤其对口腔致病菌有良好的抑菌作用,可制备羧甲基壳聚糖口腔用复合膜,为临床提供更适合治疗口腔溃疡、牙周炎、牙龈炎等口腔疾病的理想药物制剂^[29]。羧甲基壳

聚糖不仅可用于口腔疾病的治疗,还可用于日常口腔护理产品的研发和生产中^[30]。

2.2 化妆品 羧甲基壳聚糖可应用于保湿润肤露、洗面奶、护发素和头发定型剂等化妆品中^[31]。谢芳等^[32]自制添加有羧甲基壳聚糖的啫喱水,经初步试用后发现其效果良好,光泽自然,不吸尘,不粘滞,无异味,易洗去,具有良好的吸湿性、保湿性及定型护发作用。保湿剂是化妆品中必不可少的原料,羧甲基壳聚糖具有良好的吸湿和保湿性能,可作为保湿剂,其性能与价格昂贵的透明质酸相当,优于常用的甘油保湿剂,可作为替代品用于化妆品的生产中^[33]。羧甲基壳聚糖还可作为紫外吸收剂,于淑娟等^[34]将 2,4-二羟基二苯甲酮紫外线吸收剂功能单体通过分子设计接枝到羧甲基壳聚糖上,接枝产物在 240 ~ 400 nm 均有较强的紫外吸收,并在 332 nm 处有最大紫外吸收并且产物有较好的光稳定性,有望作为紫外吸收功能优异、安全性高的防晒剂应用于化妆品中。羧甲基壳聚糖还可与其他材料复合作为一种新型的注射性软组织填充材料,具有良好的生物相容性并可促进成纤维细胞的生长,可用于整形美容行业^[35]。

2.3 食品工业 羧甲基壳聚糖可作为食品保鲜剂,延长食品的货期。如在水果表面喷涂羧甲基壳聚糖溶液,干燥后可在表面形成选择性透过膜,能将二氧化碳留在膜内,将氧阻隔在膜外,诱使果蔬熟化的乙烯可自由逸出,有效地减缓了水果的新陈代谢,使其处于休眠状态而达到水果长期保鲜的目的。这种方法克服了冷藏保鲜必须低温、成本高、出库后马上成熟等缺点,食用时用水洗去薄膜即可且安全无毒^[36]。如用电解水浸泡加羧甲基壳聚糖保鲜涂抹剂能有效减缓水蜜桃果皮中类胡萝卜素、叶绿素、类黄酮、花青素的分解速度,使经该法处理过的水蜜桃在 2 °C 低温下储藏 44 d 后仍能保持优良的外观品质,延长了货价期,显著提高了鲜桃经济价值^[37]。羧甲基壳聚糖作为涂膜保鲜剂已广泛应用于黄瓜^[38]、上海蜜梨^[39]和枇杷^[40]等蔬菜水果的保鲜中。肉类中铁离子能与羧甲基壳聚糖作用,生成螯合物,活性降低,从而减缓肉类的变质和腐败,避免了己醛和难闻气味的形成,达到抗氧化效果,在肉类食品中加入少量羧甲基壳聚糖,可起到延长肉类保质期,避免其过早变质^[36]。此外,羧甲基壳聚糖还可用于鱼类、禽类等食品的保鲜,羧甲基壳聚糖复合涂膜保鲜剂可将冷藏条件下 (4 °C) 河豚鱼货架期从 4 d 延长至 6 d^[41]。羧甲基壳聚糖在食品工业上主要作为保鲜剂,但不仅仅局限于此,还可利用羧甲基壳聚糖的吸附性和絮凝性澄清果汁^[42]。

2.4 水处理 羧甲基壳聚糖可用作吸附剂、絮凝剂及分离膜材料等,用于染料废水的脱色、饮用水的净化、重金属离子的回收等,已被广泛用于污水处理等领域^[10]。印染废水中含有染料、媒染剂、重金属离子等,成分复杂、色度大,用传统的无机絮凝剂处理印染废水效果往往不理想^[43]。为提高印染污水处理效果,陈忻等^[44]以羧甲基壳聚糖和硝酸镧为絮凝剂,当羧甲基壳聚糖、稀土硝酸镧质量浓度分别为 400、200 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,固定反应温度 45 °C, pH 2.5,沉降时间 4 h,

结果对印染污水的脱色率和除浊率分别为 95%、96.69%，化学需氧量(COD)的去除率 80%，氨氮去除率 70%。羧甲基壳聚糖还可用于处理含有大量木质素、纤维素、填料、胶料和色素等的造纸废水。李艳等^[45]采用反相悬浮法制备改性壳聚糖磁性微粒絮凝剂，考察其对造纸废水的絮凝作用，结果表明在最佳条件下该絮凝剂对造纸废水的 COD 去除率达 56.52%，且具有投入量少、絮凝时间和沉降时间短等优点。羧甲基壳聚糖还可与许多金属离子螯合、离子交换和吸附作用，能有效去除废水中有毒金属离子。羧甲基壳聚糖与无机絮凝剂复配使用亦可用于海水的净化^[46]。

2.5 其他 羧甲基壳聚糖是制浆造纸行业中应用十分广泛的造纸化学助剂，其既可增加纸张的干强度，还可以提高纸张的湿强度^[47]。此外，其作为缓蚀阻垢剂，可用于除去循环水系统中水垢^[48]。适量的羧甲基壳聚糖还可促进种子的萌发^[49]、提高幼苗的抗冷性^[50]、促进植物的生长^[51]等。

3 展望

羧甲基壳聚糖具有抗菌性、成膜性、生物相容性和可降解性等特点，治疗、预防疾病时可多形式、多渠道给药，在新剂型的研发中具有良好前景。例如作为鼻腔用药或鼻腔给药的载体、辅料具有很高的可行性，对于一些胃肠道易降解及首过效应大的药物，鼻腔给药是一个很好的途径。鼻腔具有特殊的生理结构，鼻黏膜具有丰富的血管系统，在生理 pH 条件下鼻黏膜粘蛋白表面带负电荷。鼻腔的特点利于带有正电荷的羧甲基壳聚糖产生电性吸附，利于药物穿过黏膜上皮细胞进入人体循环；羧甲基壳聚糖具有一定粘性，可延长药物在鼻腔的停留时间，增加药物和鼻黏膜的接触时间，从而提高药物通过鼻腔的生物利用度；还可利用羧甲基壳聚糖制成缓释剂，起到长效作用^[51]。现今环境问题日益突出，尤其是空气污染更是人民群众时刻关注的问题。研究开发一种可用于应对空气污染的用于鼻腔的医疗产品具有重要意义。

【参考文献】

[1] 程志,杜娜.壳聚糖在医药领域应用研究进展[J].人民军医,2013,56(2):223-224.
[2] 易喻,江威,王鸿,等.羧甲基壳聚糖的制备及性能研究[J].浙江工业大学学报,2011,39(1):16-20.
[3] 于淑娟.壳聚糖/羧甲基壳聚糖及其衍生物在日化方面的应用[J].日用化学品科学,2011,34(12):23-26.
[4] 赵丽瑞,孙多先,刘满英.羧甲基壳聚糖的性能及其在生物医学领域的应用[J].高分子通报,2007(8):43-47.
[5] 袁文,尹学琼,冯玉红,等.羧甲基壳聚糖的制备及其抗菌性能研究进展[J].食品研究与开发,2007,28(11):185-189.
[6] 苏云,孙艳辉,刘克忠,等.羧甲基壳聚糖的制备及抑菌性能的研究[J].滁州学院学报,2009,11(6):116-117,127.

[7] 何丽,杨文静,邓婧,等.壳聚糖和羧甲基壳聚糖对口腔五种常见致病菌的抑菌活性研究[J].陕西医学杂志,2008,37(7):809-811.
[8] 殷雪,周岩,王春颖,等.壳聚糖改性、抑菌性及成膜性研究[J].武汉工业学院学报,2008,27(3):18-22.
[9] 黄爱宾,郭瑞,徐少骏,等.胶原-磺化羧甲基壳聚糖/硅橡胶皮肤再生材料的制备及其对小型猪烫伤创面全层皮肤缺损的修复研究[J].高分子学报,2009(2):111-117.
[10] 张婷婷,杨爱,李志洲.羧甲基壳聚糖的研究及应用[J].化工技术与开发,2011,40(9):30-32.
[11] 谢宇,熊艳,史少欣,等.羧甲基壳聚糖的制备及其对 Ni²⁺ 吸附性能研究[J].水处理技术,2009,35(3):39-41,46.
[12] 宋吉英,侯明.交联羧甲基壳聚糖吸附痕量汞研究[J].分析试验室,2006,25(5):69-73.
[13] 宋磊,党奇峰,刘成圣,等.N,O-羧甲基壳聚糖树脂的制备及其对重金属吸附性能研究[J].功能材料,2013,44(21):3081-3084.
[14] 黄春桃,刘国光,吕文英,等.羧甲基壳聚糖-膨润土复合吸附剂吸附重金属的试验研究[J].广东化工,2014,41(1):35-36.
[15] 付岩,杨蕊,王洪国.微波法羧甲基壳聚糖制备及其对 Cu²⁺ 吸附性能的研究[J].电镀与精饰,2014,36(2):29-32,46.
[16] 吴迪,刘桂萍,刘辉,等.O-羧甲基壳聚糖的吸湿、保湿性研究[J].中国药师,2013,16(5):639-641.
[17] 蔡文娣,初洪菊,初金鑫,等.羧甲基壳聚糖钙对小鼠 CCl₄ 造成的急性肝损伤的保护作用[J].中国生化药物杂志,2011,32(1):49-51.
[18] 杨照.羧甲基壳聚糖的性质及其止血和愈创功能研究[D].青岛:中国海洋大学,2012.
[19] 周贵,奚廷斐,郑裕东,等.三种羧甲基壳聚糖防粘连膜的降解及其生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(8):1411-1418.
[20] 肖海军,侯春林,薛锋.羧甲基壳聚糖-羧甲基纤维素防粘连膜的制备及其理化特性[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(38):7069-7074.
[21] 郭苗苗.水溶性 O-羧甲基壳聚糖止血海绵的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2012.
[22] 陈庆,刘世清,李亚明,等.羧甲基壳聚糖抑制白细胞介素-1 β 诱导软骨细胞基质金属蛋白酶-1,3 的表达[J].武汉大学学报:医学版,2010,31(6):726-730.
[23] 窦金凤,刘秀菊,翟光喜.壳聚糖衍生物及其在药物传递系统中的应用[J].中国新药与临床杂志,2013,32(5):352-357.
[24] 武莹,杨建设.姜黄素偶联 O-羧甲基壳聚糖纳米粒的制备及抗癌活性考察[J].中国实验方剂学杂志,

- 2013,19(19):1-4.
- [25] Lin C C, Lin C W. Preparation of N, O-carboxymethyl chitosan nanoparticles as an insulin carrier [J]. Drug Deliv, 2009, 16(8):458-464.
- [26] 李玉慧, 彭婷婷, 张丽, 等. 羧甲基壳聚糖磁性纳米粒子的合成及应用[J]. 应用化学, 2010, 27(1):87-91.
- [27] Vaghani S S, Patel M M, Satish C S. Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole[J]. Carbohydr Res, 2012, 347(1):76-82.
- [28] 王孝平, 姜皓然, 田海燕, 等. 壳聚糖与羧甲基壳聚糖对铁离子的络合性能研究[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(3):30-33.
- [29] 张庆友. 羧甲基壳聚糖口腔用复合膜的研制[J]. 中国药业, 2013, 22(21):37-39.
- [30] 梁晓宇. 羧甲基壳聚糖的研究及在牙膏中的应用[J]. 牙膏工业, 2009, 19(1):35-37.
- [31] 李瑞国. 壳聚糖衍生物的合成及其在化妆品中的应用[J]. 日用化学工业, 2004, 34(5):319-322.
- [32] 谢芳, 马晓婧. 水溶性壳聚糖的制备及其在化妆品中的应用[J]. 武汉工程学院学报, 2007, 3(2):67-70.
- [33] 田澍, 顾学芳. 羧甲基壳聚糖的制备及其在化妆品中的应用[J]. 精细石油化工进展, 2009, 10(11):50-52.
- [34] 于淑娟, 杨芳, 梁春群, 等. 羧甲基壳聚糖基水溶性高分子紫外线吸收剂的合成与表征[J]. 日用化学工业, 2011, 41(1):35-38.
- [35] 马文超, 郭万厚, 李行, 等. 纳米羟基磷灰石/羧甲基壳聚糖复合材料作为注射性软组织填充剂的细胞毒性研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(3):436-438.
- [36] 王洪振, 赵传山, 于淑慧. 水溶性羧甲基壳聚糖的制备及其应用[J]. 上海造纸, 2011, 42(4):34-41.
- [37] 高鲁璇, 谢晶, 周然, 等. 羧甲基壳聚糖对水蜜桃贮藏保鲜作用的研究[J]. 湖南农业科学, 2011(23):105-107.
- [38] 纪淑娟, 高倩. 羧甲基壳聚糖的制备及其在黄瓜保鲜中的应用研究[J]. 食品工业科技, 2008, 29(2):201-203.
- [39] 周然, 谢晶, 李云飞, 等. 羧甲基壳聚糖涂膜保鲜冷藏上海蜜梨的抗软化机理[J]. 食品与生物技术学报, 2012, 31(1):90-95.
- [40] 林素英, 陈宇, 童丽华, 等. 羧甲基壳聚糖对枇杷果实保鲜效果的影响[J]. 食品科学, 2013, 34:312-316.
- [41] 周然, 刘源, 谢晶, 等. 羧甲基壳聚糖涂膜保鲜冷藏河豚鱼品质的机理[J]. 制冷学报, 2011, 32(6):64-68.
- [42] 王卫东, 许时婴. 羧甲基壳聚糖的制备及其在黑莓果汁澄清中的应用[J]. 食品科学, 2008, 29(3):241-244.
- [43] 赵殿英. 壳聚糖在污水处理中的应用研究[J]. 潍坊工程职业学院学报, 2013, 26(1):86-88.
- [44] 陈忻, 袁毅桦, 潘坚定, 等. 羧甲基壳聚糖和稀土联合使用处理印染废水[J]. 环境科学与技术, 2010, 33(1):154-158.
- [45] 李艳, 龙柱, 江华, 等. 磁性羧甲基壳聚糖微粒结构及性能表征及其用于造纸废水处理研究[J]. 中国生物工程杂志, 2010, 30(6):65-69.
- [46] 寇希元, 张雨山, 王静, 等. 羧甲基壳聚糖复合絮凝剂净化海水的试验研究[J]. 海洋环境科学, 2011, 30(4):496-498, 503.
- [47] 安俊健, 张光彦, 罗意. 应用于纸张增强的羧甲基壳聚糖的合成研究[J]. 湖南造纸, 2010(4):20-23.
- [48] 郝明, 陈建中, 陈长安. 壳聚糖及其衍生物在水处理中的研究进展[J]. 西南给排水, 2008, 30(6):31-33.
- [49] 孙海燕, 罗兵. 羧甲基壳聚糖促进次适温下小白菜种子的萌发[J]. 安徽农业科学, 2007, 35(24):7468, 7490.
- [50] 孙巧峰, 于贤昌, 高俊杰, 等. 羧甲基壳聚糖对黄瓜幼苗抗冷性的影响[J]. 中国农业科学, 2004, 37(11):1660-1665.
- [51] 孙巧峰, 于贤昌, 李建勇, 等. 羧甲基壳聚糖灌根对日光温室黄瓜生理特性和产量的影响[J]. 山东农业大学学报:自然科学版, 2005, 36(1):42-46.
- [52] 罗晔, 唐大川, 罗海燕, 等. 壳聚糖在医药领域的应用研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(5):12-17.

[责任编辑 刘德文]