

甲壳化学的研究进展与应用概况

孙志杰 (上海市利群医院药剂科, 上海 200433)

摘要 本文对甲壳素化学的基本框架以及 3 种关键物质——甲壳素、壳聚糖和寡聚糖的研究与应用进展作一综述。主要内容包括甲壳素的来源及提取、甲壳素脱乙酰化制备壳聚糖、通过壳聚糖降解和改性两种途径制备水溶性壳聚糖以及壳寡糖在医药、食品、化妆品和农业领域的应用

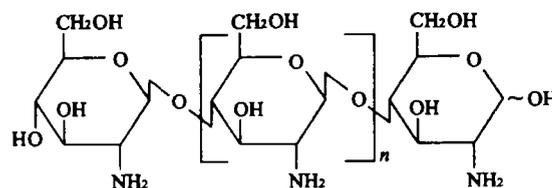
关键词 甲壳素; 降解; 改性; 应用

中图分类号: R282.77 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2005)05-0257-06

在海洋无脊椎动物的外壳以及昆虫、真菌和酵母中, 存在着一种叫作甲壳素(chitin)的直链多糖, 又名甲壳质、壳蛋白、壳多糖、几丁质, 是一种天然高分子多糖, 其资源丰富、结构与性能独特, 引起了各国科学工作者的极大兴趣和广泛关注, 并形成独立的分支学科——甲壳质化学^[1]。在甲壳质化学的体系框架中, 3 种最为重要物质是甲壳素、壳聚糖和壳寡糖。有人推测, 仅海洋中甲壳动物每年合成的甲壳素就达 10 多亿吨, 其中有几万吨来自虾、蟹壳^[2]。

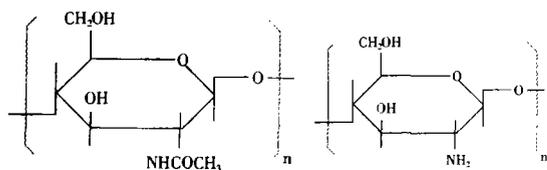
普通溶剂, 难以被吸收利用, 这大大限制了它们的应用。

壳寡糖(chito-oligosaccharide), 又名葡萄糖胺寡糖($n=0\sim 8$), 是壳聚糖降解以后聚合度为 2~10 个单元的低聚糖。



壳寡糖

壳寡糖水溶性好, 容易被吸收利用, 且生物活性比壳聚糖更强。特别是聚合度为 6 左右的壳寡糖, 更具有许多独特的生理活性和功能性质, 水溶性的壳寡糖具有极为广泛的应用范围和发展前途, 是整个甲壳质化学研究的热点。



甲壳素

壳聚糖

壳聚糖是甲壳素脱除乙酰基后的产物, 其化学名称为(1,4)-2-氨基-2-脱氧-β-D-葡聚糖。壳聚糖是天然糖中唯一大量存在的碱性氨基多糖, 也是目前自然界中迄今为止发现的膳食纤维中唯一带正电荷的动物纤维, 被欧美学术界誉为继蛋白质、脂肪、糖类、维生素和无机盐之后的第六生命要素^[3]。自 20 世纪 80 年代以来, 壳聚糖及其衍生物以其独有的理化性质成为全世界研究的热点, 并在医药、食品、化工、环保、农业等诸多应用领域取得了突破性进展^[4]。

虽然甲壳素及壳聚糖具有很多优越的特性, 但由于两者均为高分子化合物, 分子量通常在几十万至上百万, 且分子结构紧密, 因而不能溶于水等一

1 甲壳素的来源及提取方法

1.1 甲壳素的来源 甲壳素来源于节肢动物和高等植物的真菌和藻类, 前者大量存在于海洋之中, 以虾、蟹产量最大, 且甲壳素含量也高, 极具提取利用价值。陆上的节肢动物有蚕蛹、家蝇的幼虫蛹壳、各类昆虫等, 其中蚕蛹较为集中。

近几年, 从丝状真菌中提取甲壳素、壳聚糖的研究在国内悄然兴起。采用生物发酵法, 以黑曲霉、雅致毛霉、米根霉、蓝色犁头霉等丝状真菌为原料提取甲壳素有着良好的发展前景。

1.2 甲壳素的提取方法^[5-7] 甲壳素的提取方法归纳起来为“四脱”: 脱节肢动物中的蛋白质、脱脂肪、脱无机盐、脱色素。不同的提取方法的差异在于“四脱”的先后次序和工艺条件。以处理虾蟹壳为

作者简介: 孙志杰 (1968-), 女, 药剂师。Tel: (021) 59148090.
E-mail: baohuo2005@yahoo.com.cn.

例,处理方法有3种(所用酸、碱、氧化剂、还原剂含量为质量百分数),见图1、图2、图3。

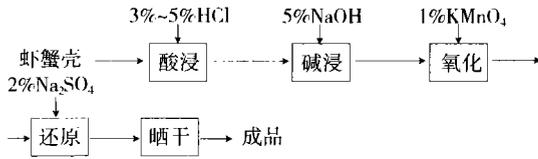


图1 甲壳素提取方法(1)

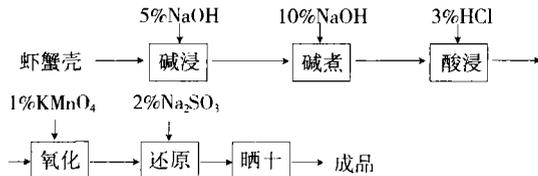


图2 甲壳素提取方法(2)

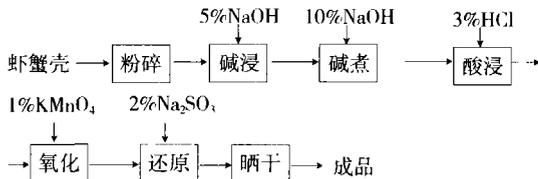


图3 甲壳素提取方法(3)

另外还有一种称为酸碱交替法,是将2次酸浸脱钙和2次碱煮去蛋白质过程交替进行的一种方法。它具有可提高反应温度、缩短反应时间、无需脱色处理等优点。其工艺流程见图4。

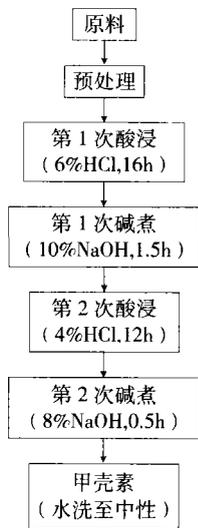


图4 酸碱交替法提取甲壳素

该方法较前3种方法成本低,效益好,无污染,产品质量高。

2 壳聚糖的制备

将甲壳素进行脱乙酰处理即可制得壳聚糖。壳聚糖脱乙酰度的大小直接影响着它的物化性质及其应用。甲壳素脱乙酰基的方法常见的有化学法与生物法,目前工业生产主要采用各种改进的化学法,其简单工艺流程见图5。



图5 化学法生产壳聚糖的流程简图

关于壳聚糖的制取,国内已有许多研究论文和专利报道,研究的重点主要在于脱除乙酰基的最佳工艺条件,即液碱的浓度、反应温度和反应时间。壳聚糖重要的质量指标是脱乙酰度和黏度,而工艺条件对这两种指标的兼顾相矛盾。综合国内已有的研究成果,碱液的质量分数范围在35%~70%,低于30%时,无论反应温度多高,时间多长,脱乙酰度只能达到50%,反应温度范围在90~170℃。脱乙酰速度随温度升高而加快,反应时间1~24h。三因素中,当其中2个因素一定时,另一个因素与脱乙酰度成正比,与黏度成反比。如液碱的质量分数和加热温度一定时,反应时间与脱乙酰度成正比,与黏度成反比;反之亦然^[8~18]。

陈育如等综合脱乙酰的三因素研究以黏度为目标值的最佳条件是:碱液50%,温度130℃,时间130min。以脱乙酰度为目标的最佳条件是:碱液55%,温度170℃,时间130min。综合平衡,同时顾及脱乙酰度和黏度两项质量指标的最优方案为液碱55%,温度130℃,时间130min。

为了解决脱乙酰度和黏度两项质量指标相抵触的矛盾,陈盛等人采用降低温度至95℃、延长反应时间至23h、液碱60%的工艺条件,获得脱乙酰基91%以上,黏度为0.22Pa·s的壳聚糖(0.5%的醋酸为溶剂,配制的0.5%甲壳胺溶液)。

林炎平在满足上述工艺条件的基础上,改进加热的方法,利用微波对甲壳素进行脱乙酰化处理,获得了高脱乙酰度和黏度的高品位壳聚糖,探索了一套适合于壳聚糖生产的专用设备及相应的工艺流程。

3 水溶性壳聚糖的制备方法

由于壳聚糖的化学性能的限制性,近年来,低聚水溶性壳聚糖的研究已引起各国学者的关注。目前人们主要通过壳聚糖的降解和改性两种途径获得真

正水溶性的壳聚糖^[19]。

3.1 壳聚糖的降解

3.1.1 化学降解法

3.1.1.1 酸水解法 酸水解法是降解甲壳质和壳聚糖的传统方法。壳聚糖在酸性溶液中是不稳定的,会发生糖苷键的断裂,形成许多聚合度不等的片段。

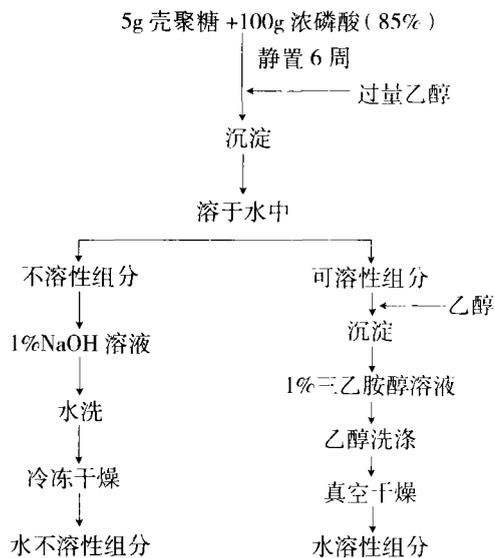


图 6 磷酸水解壳聚糖流程

盐酸水解法:盐酸是水解壳聚糖的最常用的酸,一般是用浓盐酸在较高的温度下水解壳聚糖,降解得到低聚合度的壳寡糖。1958 年, Baker 等以 KOH (氮气保护) 在 170 ~ 190℃ 下反应 95min, 将几丁质去乙酰化后干燥得到壳聚糖, 再以 3.3mol/L 盐酸在 100℃ 反应 32h, 将所得到的产物在活性炭-硅藻土柱中用乙醇梯度洗脱分离, 得到聚合度为 +1-7 葡萄糖胺寡糖, 然后在甲醇中结晶纯化, 得到高纯度的产物。研究表明, 盐酸浓度越高、温度越高, 水解速度也就越快。

磷酸水解法:鉴于强酸对壳聚糖的降解过于剧烈, 有人便提出用较弱的酸来水解壳聚糖以制得较高聚合度的壳寡糖。Makoto 等对浓磷酸水解壳聚糖作了较为深入的研究, 其流程见图 6。最后得到 12.5% 的水溶性组分和 43% 的水不溶性组分, 其平均聚合度分别为 7.3 和 16.8, 而且所得到的产品分子量分布都比较窄, 均一性好。

其他酸解法:用氟化氢降解壳聚糖, 能得到较高产量的聚合度为 3 ~ 10 的糖, 但是由于反应后需移走大量的氟化氢, 而且反应条件也非常苛刻, 所以在实践上比较困难。此外, 还有关于乙酸降解法、过醋酸降解法等报道。

3.1.1.2 酸-亚硝酸盐降解法 亚硝酸降解法相对于酸水解法来说, 反应条件温和、速度快, 得率可达 90% 以上, 且降解产物的分子量可以通过改变 NaNO₂ 加入量来控制, 所以在制备聚合度在 5-9 的壳寡糖方面是比较有效的。但是用亚硝酸降解壳聚糖时, 所得到的产物分子量分布比较宽, 有待于进一步改进其制备工艺。此外, 在亚硝酸降解过程中, 使壳聚糖具有良好生物相容性的氨基也有一定程度的损失。

3.1.1.3 氧化降解法 氧化降解法是近年来国内外研究比较多的壳聚糖降解方法。尤其是关于 H₂O₂ 氧化降解壳聚糖的研究, 由于该方法具有反应速度快、产率高、反应物无毒等优点, 是一种理想的化学降解方法, 正受到越来越多的关注。其他的氧化降解法还包括 H₂O₂-HClO 法、NaBO₃ 法和 Cl₂ 法等。

3.1.2 酶降解法 由于发现六糖左右的壳寡糖生物活性较高, 酶法制备壳寡糖, 就是用特定的酶对壳聚糖进行降解, 它可以选择性的切断壳聚糖分子中的 β-1,4 糖苷键, 从而制得特定的寡糖, 克服了化学降解产品分子量分布宽、均一性差的缺点, 产品均一性好。与化学降解相比, 酶降解法不发生副反应, 反应条件温和, 工艺较易控制, 是一种较为理想的降解方法, 近年来国内外常有相关研究见诸报道^[20]。

酶降解法可分为专一性酶降解法和非专一性酶降解法。

3.1.2.1 专一性酶降解 专一性酶主要包括壳聚糖酶 (chitosanase) 和溶菌酶 (Lysozyme)。Aiba 利用溶菌酶降解部分乙酰化的壳聚糖, 得到主要是 4 糖以下的产物, 聚合度高的寡糖难以获得。杜昱光等用溶菌酶与壳聚糖酶等其他酶分别降解壳聚糖, 经过比较发现溶菌酶的降解效率不如壳聚糖酶。

3.1.2.2 非专一性酶降解 由于壳聚糖与纤维素在结构上有很大的相似性, 人们便尝试用纤维素酶来降解壳聚糖。Einosuke 等用纤维素酶在 50℃ 和 pH 5.6 的条件下降解壳聚糖, 取得良好的效果。降解产物经弱酸性离子交换柱分离, 得到较高含量的聚合度 6-8 的壳寡糖。由此可见, 用纤维素酶制备壳寡糖是非常有效的, 并且, 由于纤维素酶比壳聚糖酶经济便宜的多, 因而是一种比较理想的方法。

非专一性酶除纤维素酶之外, 还有糖酶、蛋白酶和脂肪酶等多种酶, 主要来源于微生物、植物和动物, 它们对壳聚糖也有不同程度的降解作用, 其催化基团各不一样, 其中降解效果较好的有纤维素酶 TV、半纤维素酶、脂酶 AIF 和木瓜蛋白酶。国内关于用非专一性酶降解壳聚糖方面也有不少报道, 但

大都是仅对降解工艺及其动力学作研究,而对于用其制备壳寡糖的研究比较少,有待于进一步深入研究^[21]。

3.1.3 物理降解法 对壳聚糖降解,除了上述的化学法和酶法,其他还有一些用物理的方法,如微波法、辐射法和超声波法。其中对超声波降解法的研究比较多^[22,23]。

王伟等将甲壳质脱乙酰化后,溶于乙酸溶液中,在60℃条件下用超声波处理,发现壳聚糖溶液黏度明显下降,而同时降解过程对氨基的含量没有影响。另据 Rong 等研究报道,超声波处理壳聚糖,不仅可以降低分子量,而且,可以明显的使其分子量分布变窄。

另外,李治等用 γ 射线分别在大气环境和真空环境下对壳聚糖进行降解,发现当辐射剂量达到250kGy时,壳聚糖分子量可降至2万左右,而且不但没有破坏氨基含量,反而使其含量还略有增加。

与化学法和酶法相比较,物理降解法操作简单,可控性好,因此,如果将这些物理方法与其他降解方法结合起来,相信会取得更好的效果。

3.2 壳聚糖的改性 壳聚糖的改性实质是利用壳聚糖大分子链上存在的羟基和氨基的化学活性,在其大分子链上引入亲水基团。控制反应条件、改变反应路线使两种官能团同时或选择其一发生反应,从而得到不同结构的水溶性的壳聚糖衍生物^[24,25]。壳聚糖的衍生物由于物化性能的改变,具有了更强的功能性,可以适应更多领域的需要,进一步拓宽了壳聚糖的使用范围^[26,27]。

3.2.1 H-酰基化 甲壳素和壳聚糖的酰化反应是指甲壳素和壳聚糖与酸酐反应,从而引入芳香族或脂肪族酰基。酰化产物的生成与反应溶剂、酰基结构、催化剂种类有关,N-酰基化反应中介质的影响很大,当使用甲醇和乙醇或甲醇和甲酰胺的双相介质时,反应速度最大。

3.2.2 N-烷基化 壳聚糖分子中的游离 NH_2 具有很强的亲核作用,易在N上引入烷基类取代基,引入烷基后明显削弱了壳聚糖分子间的氢键,这与在壳聚糖分子中引入别的基团而削弱氢键作用所得的结论是一致的,同时这也是衍生物溶于水的主要原因。但引入的烷基链不宜过长,否则会使N-烷基化壳聚糖不完全溶于水,甚至不完全溶于酸性水溶液。

3.2.3 羧基化 壳聚糖与一氯乙酸在碱性条件下反应得到羧甲基化的甲壳素。由于反应过程中伴随脱乙酰化及降解反应,因此产物中有相当数量的氨基存在,最后得到可溶于水两性聚电解质产物。

壳聚糖和水合羧酸反应,再经 NaBH_3 还原,可制得水溶性的N-羧甲基壳聚糖。

3.2.4 O-羧基化 壳聚糖的碱性溶液与环氧丙烷或2-氯乙醇反应可得到羟乙基化的水溶性衍生物。壳聚糖在异丙醇溶剂中可与环氧丙烷反应制得可溶于水的羟丙基壳聚糖。

3.2.5 O-烃基化 甲壳素或壳聚糖的羟基可发生O-甲基化、O-乙基化及O-苄基化等反应。甲壳素在介质中可与硫酸二甲酯发生艰难的甲基化反应,生成甲壳素的单甲基醚,可溶于冷水而不溶于热水。

3.2.6 硫酸酯化 甲壳素和壳聚糖的硫酸酯化是其化学改性中最引人注目的领域。国内外已先后研制出磺化甲壳素和壳聚糖及磺化N-羧甲基壳聚糖等衍生物。经硫酸酯化后引入 $-\text{NHSO}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ 等基团,这些基团会削弱甲壳素和壳聚糖分子内的氢键作用而呈水溶性。

3.2.7 其它 丙烯腈与壳聚糖可发生加成反应,室温下主要在 C_6 的羟基上进行,得到可溶于水的氰乙基壳聚糖。壳聚糖在甲醇/乙醇介质中与过量的醛反应可得相应的醛亚胺化衍生物。这类衍生物由于引入了大分子醛基,减弱了分子内的氢键,所以有较好的溶解性,易溶于水和有机溶剂。在还原剂 NaCHBH_3 的存在下,壳聚糖可与含有羰基的糖发生反应得到具有梳状或树状支链的可溶于水的产物。

4 壳寡糖的应用

4.1 医药方面的应用

4.1.1 抑菌作用 甲壳素和壳聚糖对于一般人体表皮存在的皮肤细菌如表皮葡萄球菌、肠细菌如大肠杆菌和人体真菌如热带白色念珠菌等具有显著的抑菌作用,在医药领域应用广泛。研究表明,低分子量水溶性壳聚糖的杀菌作用是高分子量水溶性壳聚糖的1倍以上,而且对于口腔细菌的杀菌作用更为明显。

4.1.2 促进伤口愈合 壳聚糖有止血作用,精制的壳聚糖细粉能明显促进伤口愈合,直接撒布在伤口上或喷雾于创面可使愈合速度提高22%~55%。许多水溶性壳聚糖的衍生物都可以作伤口愈合的促进剂^[31]。

4.1.3 药物载体 近年来,药剂学里一个热门课题就是采用新材料、新工艺制造缓释药物和定位输送药物。壳聚糖及其衍生物是颇受青睐的载体材料,因为它们能被人体内的溶菌酶分解,分解产物不会对人体健康带来任何危害,这是合成高分子和一些天然高分子所无法比拟的^[32]。

4.1.4 增加难溶药物的溶解速度 难溶药物的生物利用度和溶解速度可以通过和水溶性壳聚糖一起混合磨细的方法加以改善,因为药物结晶通过和壳聚糖研磨而减小,易于溶解和吸收。

4.1.5 抗凝血作用 甲壳素和壳聚糖与肝素具有相似的骨架,经硫酸酰化,引入 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 基团后得到甲壳素和壳聚糖的类肝素药物,显示出抗凝血性能,大大降低了使用肝素作为抗凝剂的造价和生产难度。

4.2 食品方面的应用

4.2.1 保鲜防腐 壳聚糖及其衍生物具有抗菌、防腐和保鲜等功能,可用于防止水果及熟牛肉、鱼、蛋及日用食品的酸败和变味。用超声波降解壳聚糖溶液 6h 得到的低壳聚糖,抑菌效果佳、用量少、口感好、对人体无任何副作用,是一种理想的防腐剂。

4.2.2 保健食品 低壳聚糖具有调降血压、消除脂肪肝、降胆固醇、增强免疫力的功能,它还能提高食品的保水性。另外,低壳聚糖具有非常爽口的甜味,可作为糖尿病和肥胖病的可食用甜味剂。近两年低聚水溶性壳聚糖被大量用于生产减肥药物。

4.2.3 澄清果汁 日本专利报道了将酶降解制备的低分子量壳聚糖加入到果汁中,能有效地去除果汁中的悬浮物及大部分酚酸类物质,使果汁澄清而不会影响其天然口味和营养。

4.3 化妆品方面的应用 水溶性壳聚糖作为化妆品的制造原料,最近在国内外引起极大兴趣。含有水溶性壳聚糖的化妆品具有易于被皮肤吸收、促进血液循环、保护和滋润皮肤的作用;制备高级洗发香波、头发定型剂,不仅可以保护头发,而且在干燥环境下具有良好的保温性,在潮湿环境下有良好的定型作用^[33]。

4.4 农业方面的应用 用含有水溶性壳聚糖的药喷洒植株,可以杀灭害虫、促进植株生长,用它来喷洒雌花还有利于果实形成。水溶性壳聚糖还可以用来改良土壤,喷洒于蔬菜叶面可以起到抗诱变作用。

此外,水溶性壳聚糖还可用作凝结剂、抗静电剂、绿色涂料、保温剂、增稠剂、螯合剂以及酶活力测定的底物等。

5 我国的研究现状和展望

自从 1996 年首届甲壳质国际学术研讨会以来,我国在甲壳素、壳聚糖及其衍生物方面的研究日趋活跃,研究领域和应用领域都在不断扩大,目前的研究热点包括甲壳素、壳聚糖的改性(包括水溶性壳聚糖)及其衍生物液晶性研究等,但比起日、美等发达国家仍是起步太晚,而且存在不少问题。

目前关于甲壳素和壳聚糖制备方面的研究非常多,但很大部分都局限于传统工艺的改进,难以从根本上改变化学法成本高、污染大、产品质量不高的弊端;而且其天然来源虽然号称仅次于纤维素,但实际上容易取得的用于工业化生产的原料仍较匮乏,已形成该工业发展的隐患。因此有必要开发不同来源,研究新的方法以制备高品质的壳聚糖^[34,35]。我国已有许多研究工作注意到此,但还太少,亟需加强。我们认为以遗传工程方式改良霉菌或菌种,并以生化合成的方法制备壳聚糖是一种非常具有吸引力且极具潜力的壳聚糖制备方法。

甲壳素、壳聚糖及其衍生物液晶性的应用开发研究有着十分诱人的前景。将甲壳素、壳聚糖及其衍生物生物活性、生物相容性、生物可降解性与液晶的高取向高强度、胆甾相旋光性、渗透选择性等结合起来,势必开发出许多新的功能材料^[30]。国内对甲壳素、壳聚糖及其衍生物的液晶行为的研究才刚刚起步,这与它的重要性相比,很不相称,有必要进一步广泛深入地研究。

鉴于甲壳质及壳聚糖具有丰富的原料来源和广泛的应用范围,现在国内外对甲壳质及壳聚糖的利用研究已经成为一个巨大的产业。而壳寡糖由于其具有独特的生理功能,正越来越被人们所重视,对其制备方法的研究报告也越来越多,是甲壳质及壳聚糖产业中一个重要的分支。但是,目前通过降解壳聚糖制备壳寡糖,尤其是聚合度 6-8 的寡糖的制备大都还处在实验室研究阶段,还没有完全令人满意的方法问世。现阶段,国内对 H_2O_2 降解壳聚糖的研究比较多,但是效果还不甚理想,因此,若能在 H_2O_2 中混入其他的氧化剂,也许会取得更好的效果。酶降解法制备壳寡糖同样受到十分的关注,但由于专一性酶价格昂贵,难以实现商业化。所以,若能寻求一种价格低廉、水解效果好的非专一性酶来替代专一性酶,并进一步优化其水解条件,有望近期内使酶法生产功能性壳寡糖成为可能。可以预见,随着人们对壳聚糖降解机理以及降解条件的进一步深入研究,具有高生理活性的壳寡糖会在不久的将来逐渐商业化。

参考文献:

- [1] 张宗恩. 甲壳质化学的研究与应用进展[J]. 上海水产大学学报, 1998, 7(4):332.
- [2] 孙海翔. 甲壳素及壳聚糖的开发及综合利用[J]. 食品开发, 2004, (1):103.
- [3] 吴宇. 甲壳质及其应用[J]. 今日医学杂志, 2004, 4(5): 85.
- [4] 陈红梅. 甲壳素及其衍生物概述[J]. 内蒙古民族大学学报

- (自然科学版), 2004, 19(4):398.
- [5] 张子涛, 陈东辉. 甲壳素脱乙酰化动力学模型研究[J]. 化学世界, 2004, 45(10):511.
- [6] 李邦良. 甲壳素脱乙酰化度与水溶性关系的研究[J]. 衡阳医学院学报 1994, 22(1):36.
- [7] 张子涛, 陈东辉, 陈亮, 等. 甲壳素脱乙酰化及其动力学[J]. 青岛大学学报 2000, 15(4):23.
- [8] 冉旭, 苟立, 孟宪伟, 等. 壳聚糖溶液的制备和壳聚糖降解性的研究[J]. 食品科学, 2001, 22(7):18.
- [9] 严钦. 壳寡糖制备研究进展[J]. 上海水产大学学报, 2002, 11(4):383.
- [10] 胡志鹏. 壳寡糖的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2003, 24(4):210.
- [11] 滕莉丽. 壳聚糖的制备与应用研究进展[J]. 赣南师范学院学报, 2002, (6):55.
- [12] 严钦. 壳寡糖的制备及其抑菌性能研究[J]. 食品研究与开发, 2003, 24(2):26.
- [13] 周孙英. 四种不同类型的酶降解壳聚糖的效果比较[J]. 海峡药学, 2003, 15(1):58.
- [14] 上官国莲. 壳聚糖的制备及降解工艺条件的选择[J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版), 2003, 21(3):47.
- [15] 李铭, 葛英勇. 甲壳素、壳聚糖的改性研究[J]. 杭州化工, 2004, 34(2):1.
- [16] 胡宗智. 壳聚糖在膜分离上的应用[J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2003, 25(5):460.
- [17] 赵明, 荷兰珍, 刘毅, 等. 高相对分子质量甲壳素、壳聚糖的制备[J]. 药物生物技术, 2004, 11(4):254.
- [18] 李德鹏, 谭绩业. 壳聚糖溶液性质的研究[J]. 大连大学学报, 2002, 23(6):5.
- [19] 范国枝. 水溶性壳聚糖的制备[J]. 应用化工, 2004, 33(5):29.
- [20] 王德源. 壳寡糖的酶法制备及应用研究进展[J]. 山东食品发酵, 2003, (3):19.
- [21] 刁建忠. 壳聚糖酶制备壳寡糖的研究与应用[J]. 四川食品与发酵, 2002, 39.
- [22] 严淑兰, 陆大年. 壳聚糖降解探索[J]. 化学工程师, 2000, 80(5):65.
- [23] 李治, 刘晓非, 扬冬芝. 壳聚糖降解研究进展[J]. 化工进展, 2000, (6):20.
- [24] 戴芸, 朱旭芬. 微生物壳聚糖酶的研究概况[J]. 浙江大学学报, 2004, 30(2):229.
- [25] 严钦, 沈月新. 壳寡糖制备研究进展[J]. 上海水产大学学报, 2002, 11(4):383.
- [26] 王扬. 酶法制备几丁寡糖和壳寡糖研究现状与进展[J]. 东海海洋, 2001, 19(4):40.
- [27] 杜显光. 海洋寡糖工程药物——壳寡糖的制备分离新工艺及其抗癌活性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2001, 13(1):5.
- [28] 竺国芳. 几丁寡糖和壳寡糖的研究进展[J]. 中国海洋药物, 2000, (1):43.
- [29] 张虎. 几丁寡糖和壳寡糖的制备和功能[J]. 中国生化药物杂志, 1999, 20(2):99.
- [30] 陈建勇, 刘冠峰. 壳聚糖改性及其整理纺织抗菌性能的研究[J]. 功能高分子学报, 2002, 15(2):194.
- [31] 程志, 杜娜. 甲壳素及其衍生物在医药领域中的应用[J]. 河北中医药学报, 2004, 19(3):40.
- [32] 陆书来, 陈丽. 壳聚糖在药物研究中的应用的最新进展[J]. 保鲜与加工, 2002, 2(3):10.
- [33] 刘德明. 甲壳素与化妆品[J]. 日用化学品科学, 2004, 27(8):47.
- [34] 汪玉庭, 刘玉红, 张淑琴. 甲壳素、壳聚糖的化学改性及其衍生物应用研究进展[J]. 功能高分子学报, 2002, 15(1):107.
- [35] 黄丽萍. 几丁寡糖、壳寡糖的应用与开发[J]. 1998, 10(3):180.
- [36] 刘其凤, 任慧霞. 甲壳素及其衍生物壳聚糖的应用进展[J]. 中国药事, 2004, 18(8):507.

收稿日期:2005-02-06

欢迎订阅 2006 年《中国药学杂志》

《中国药学杂志》是我国药学界创刊最早、发行量较大、反映我国药理学各学科进展和动态的最具权威性和影响的综合性学术核心期刊之一。读者为高、中级药理学工作者以及其他医药卫生人员。内容包括药理学各学科,辟有专家笔谈、综述、论著(内容包括中药及天然药物、药理、药剂、临床药理学、药品质量及检验、药物化学、生物技术)药物与临床、新药介绍、药学史、药学期人物、药事管理、学术讨论、科研简报等栏目。创刊50年来在医药卫生界享有很高声誉。连续三次获得国家奖,三次荣获中国科协优秀科技期刊一等奖。本刊还拥有中国学术期刊光盘版、国家科委万方数据库版 Chininfo 网,被美国工程索引(EI)光盘版收录。

本刊为半月刊,大16开,80页,每期定价10元(全年240元)。国内邮发代号2-232,国外代号SM313。欢迎广大读者通过当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。编辑部地址:北京西城区西直门外南路5号2202室,邮政编码:100044。电话/传真:(010)68325106;(010)88366062; E-mail:zgyxzz@cpa.org.cn; zgyxzz@periodicals.net.cn

《中国药品标准》杂志 2006 年征订启事

《中国药品标准》杂志是经国家科学技术部批准、国家食品药品监督管理局主管、由国家药典委员会主办的我国第一部在药品标准领域进行报道和交流的学术性期刊,《中国药品标准》杂志的出版发行,将为进一步贯彻实施国家药品标准法制化发挥积极作用。该刊于2004年4月18日创刊,刊号为:CN11-4422/R,双月刊,80页,国内外公开发行,邮发代号:2-509

《中国药品标准》杂志设立的栏目有:综述、论著、标准管理与法规、标准论坛、实验与研究、辅料与包装、标准与临床、专家访谈、标准发布、国外药典信息。适合药品生产企业、药品监督与检验机构、医疗机构、相关仪器设备制造企业、医院药房与社会药店、医药院校与科研机构等领域的人员订阅

《中国药品标准》杂志2006年起由文改为80页码(原64页码),全年订价72元。欢迎单位和个人在当地邮局或中国药品标准杂志社订阅。编辑部尚存有部分2000年-2001年合订本,2002年,2003年,2004年合订本及2005年全套期刊,欢迎补购。

邮局汇款:单位:中国药品标准杂志社 邮编:100061 地址:北京市崇文区法华南里11号楼 联系电话:(010)67157647 传真:(010)67157648