

载银壳聚糖微球的制备及其抗菌性研究

蒋卫娟¹, 关 静², 黄 震^{1,3}

(1. 天津市食品生物技术重点实验室 天津商业大学, 天津 300134; 2. 军事医学科学院 卫生装备研究所, 天津 300161; 3. 天津商业大学, 天津 300134)

摘要: 采用乳化交联法制备出载银壳聚糖微球, 考察了壳聚糖相对分子质量、乳化剂用量、油水比和硝酸银浓度对微球形貌和载银量、包封率的影响, 并通过抑菌圈实验对其抗菌性能进行了评价。结果表明: 较低相对分子质量的壳聚糖有利于微球制备, 而且所得的粒径较小, 其粒径介于 1 ~ 3 μm , 载银量可高至 256 mg/g, 银的包封率可达 66.8%。抗菌试验结果表明, 无银壳聚糖微球对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有一定的抑菌性, 加载银后的微球则具有极为显著的抗菌效果。

关键词: 载银壳聚糖; 微球; 抗菌

中图分类号: TB484.3; TB487 文献标识码: A 文章编号: 1001-3563(2012)21-0015-05

Preparation and Antibacterial Performance Evaluation of Silver Loaded Chitosan Microsphere

JIANG Wei-juan¹, GUAN Jing², HUANG Zhen^{1,3}

(1. Tianjin Key Laboratory of Food and Biotechnology, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China; 2. Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China; 3. Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: Silver-loaded chitosan microspheres were prepared using emulsified crosslinking method. The morphology, silver content, and encapsulation efficiency of resultant microspheres were examined to investigate the effects of chitosan molecular weight, the amount of emulsifier, ratio of oil and water, and concentration of silver nitrate. The antimicrobial performance of the chitosan microspheres was evaluated by antimicrobial experiments. The results showed that chitosan with lower molecular weight can favor the formation of microspheres and obtain smaller particle size; the diameter of chitosan microspheres is 1 to 3 μm ; silver content in chitosan can reach 256 mg/g; and the encapsulation efficiency obtained is 66.8%. Antimicrobial test results showed that the pure chitosan microspheres have certain antibacterial effect against *E. coli* and *S. aureus* and the silver-loaded chitosan microspheres bear excellent antibacterial effect.

Key words: Ag-loaded chitosan; microsphere; antibacterial

随着纳米材料和纳米技术的不断研究、应用和开发, 人们由此提出了全新的食品纳米包装概念, 把这一前沿技术引入到在食品包装工业领域, 进而改进食品传统包装, 创造新的食品包装技术, 满足人们不断提高的生活需要。其中, 纳米抗菌性包装材料是食品纳米包装中最受关注的研究热点。例如在日本就开发了以银沸石为母料的全新型无机抗菌剂, 其具有抗菌效果持续时间长, 无二次污染, 含 1% (质量分数,

全文同) 银沸石的薄膜还表明能在 1 ~ 2 d 内完全杀死引起食物中毒的菌类, 在熟食肉类、水产品 and 液体食品包装等方面具有广泛应用前景。有文献报道, 在食品包装材料中加载纳米银, 能够有效地延长食品保鲜期和货架期^[1-5]。黄巍等采用真空镀膜技术将 Ag 成功地镀在 PET, CPP, PE 和 PA 薄膜上, 其中 PET 镀银薄膜用于了牛肉的保鲜包装^[5]。其结果显示, 经这种薄膜包装后的鲜牛肉的感观品质提高, 杀菌率达到

收稿日期: 2012-08-21

作者简介: 蒋卫娟 (1985-), 女, 山东人, 天津商业大学硕士生, 主攻食品包装材料的性能、表征与应用。

通讯作者: 黄震 (1967-), 男, 安徽人, 博士, 天津商业大学教授, 主要研究方向为降解高分子材料和超临界流体萃取技术。

99% 以上,与未经过包装的鲜牛肉相比,该材料使鲜牛肉的货架寿命延长了 3 倍。此外纳米银在医药领域,可用于体外抗菌如纳米银滴眼液、载银烧伤敷料等^[6],或者作为纳米极性靶向给药的辅助剂^[7]。但是纳米银在食品药品包装中的应用,需要考虑银在基体材料的迁移问题及由此可能导致的银中毒或污染问题。为此,把纳米银进行微包装处理,即将纳米银包裹在微球里,则可能解决上述问题。

笔者选壳聚糖作为包覆材料,这是一类来源丰富的多糖类天然高分子,自身具有一定的抗菌作用,有良好的生物相容性与降解性能,可成膜性能好^[8-9];而且利用乳化交联法,可以将壳聚糖微球化处理^[10]。在此基础上研究了载有纳米银的壳聚糖微球的制备及其因素的影响,考察了载银微球的抗菌效果。

1 材料与仪器

1.1 材料

壳聚糖(脱乙酰度为 85%,平均相对分子质量为 98 000,270 000,560 000),山东奥康生物科技有限公司;冰乙酸,天津化学试剂有限公司;戊二醛,分析纯,天津博迪化工有限公司;液体石蜡,天津赢达稀贵化学试剂厂;硝酸银,分析纯,天津赢达稀贵化学试剂厂;硼氢化钠,分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司;石油醚(沸程 30 ~ 60 °C)、无水乙醇,天津赢达稀贵化学试剂厂;Span-80,天津市化学试剂三厂;双蒸水,军事医学科学院卫生装备研究所。

1.2 仪器

SHA-CA 型水浴恒温振荡器,江苏金坛市精达仪器厂;JJ-1 型数显精密增力电动搅拌器,江苏金坛市环宇科学仪器厂;DZF-6050 型真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;Freezone 6 型冷冻干燥机,美国 LABCONCO 公司;XL-30 型环境扫描电子显微镜,荷兰 PHILIPS 公司;NICOLET 380 型红外光谱仪,美国 Thermo Electron 公司;JSM-6700F 型场发射扫描电子显微镜,日本电子株式会社(JEOL)。

2 实验

2.1 纳米银溶胶的制备

用 1% 的乙酸溶液配制 1.5% 的壳聚糖醋酸溶

液,在磁力搅拌作用下加入适量的不同浓度的 AgNO_3 溶液,室温下磁力搅拌 15 min,使其充分混匀后加入过量的 NaBH_4 溶液还原 Ag^+ ,即可得到含有纳米银的壳聚糖醋酸混合液。

2.2 含纳米银壳聚糖微球的制备

以液体石蜡作为连续油相(O),加入一定量的 span-80 作为乳化剂,使其占体系的体积分数为 2%,通过机械搅拌混合均匀,之后用恒压漏斗向混合液中缓慢滴加一定量上述含纳米银的壳聚糖醋酸溶液或不含银的壳聚糖醋酸溶液作为水相(W),50 °C 恒温水浴继续搅拌。30 min 后用冰水浴骤冷所得混合液体 10 min,然后再加入一定量的戊二醛交联剂,交联固化 2 h 后,离心洗涤,真空冷冻干燥,得空白壳聚糖微球(CS)或载银壳聚糖(CS/Ag)微球。

2.3 扫描电镜(SEM)观察

将微球样品固定在样品平台上,真空喷金 6 min 后,用场发射扫描电镜观察。载银微球可不用喷金,直接进行电镜观察。

2.4 红外光谱分析(FTIR)

将微球粉末与 KBr 按 1 : 100 的质量比例混匀、压片,在 400 ~ 4000 cm^{-1} 区间扫描,扫描次数为 32 次。

2.5 微球中银含量的测定

微球中载药量和载药率的测定方法主要有损失药物法和药物含量法^[11]。鉴于乳化交联体系中的物质成分比较复杂,本文选择通过测定微球中银含量的方法来获得载银量和载银效率。用银的标准品准确配制一系列标准工作溶液,用火焰原子吸收法测其吸光度,绘图可得到工作曲线,其方程为:

$$y = 4.7886x - 0.0204 \quad (R^2 = 0.9982) \quad (1)$$

对于微球中银含量的测定,采用消解法测定。准确称量 0.0500 g 载银壳聚糖微球样品,在通风橱里依次加入 50 mL 去离子水,10 mL 68% 的浓硝酸,1 mL 体积分数为 30% 的双氧水,用电热板加热至冒白烟,冷却后加入 2 mL 次氯酸,继续加热至冒白烟。室温静置,冷却后加入 2 mL 50% 的硝酸,然后用 50 mL 容量瓶定容。定容后取无银壳聚糖微球为空白对照组,用原子吸收法测其吸光度,利用银的标准曲线计算微球中的银含量,然后根据公式(2)和(3)计算载银量(银与壳聚糖的质量比)和包封率。

$$\text{载银量} = \frac{\text{微球中的银的质量}}{\text{微球质量}} \quad (2)$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{所得微球中银含量}}{\text{投入银总量}} \times 100\%$$

(3)

2.6 抗菌性能测试

选用大肠杆菌(*E. coli*, G-)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*, G+)2个代表性菌种,通过菌落计数的方法来测试空白微球和载银微球的抗菌效果。取若干100 mL三角烧瓶,配有50 mL无菌蒸馏水,然后加入2 mL培养好的的菌悬液,其细菌浓度为 $1 \sim 2 \times 10^5$ cfu/mL。将50 mg的载银壳聚糖微球或无银微球分别加入上述烧瓶中,其中只加入2 mL菌液为空白对照组。在37℃下用摇床轻轻摇动1 h,之后取适量菌液,用无菌水做适当稀释,在平板上进行细菌培养,置于37℃培养箱中培养24 h后进行菌落计数,按式(4)计算抑菌率(BRR):

$$\text{BRR} = \frac{\text{空白对照组平均菌落数} - \text{实验组平均菌落数}}{\text{空白对照组平均菌落数}}$$

(4)

3 结果与讨论

3.1 载银壳聚糖微球的表征

壳聚糖微球粉末加载纳米银前后的对照见图1。

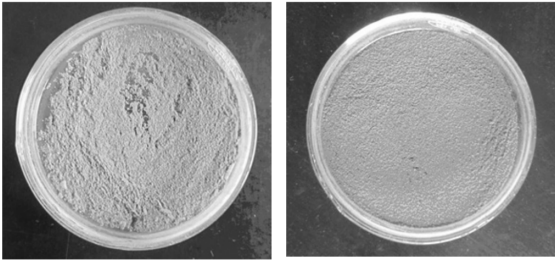


图1 空白壳聚糖微球(左)和载银壳聚糖微球(右)
Fig.1 Photos of CS microspheres (left)
and CS/Ag microspheres (right)

可见壳聚糖微球未加载银之前呈淡黄色;载银后,微球呈黄棕色。实验观察还显示微球颜色可长时间放置不会发暗,使得含银壳聚糖微球粉末的外观得以保持。

壳聚糖微球的粒径和形貌主要受到油水比、壳聚糖相对分子质量和交联剂用量的影响。油水体积比对CS/Ag微球粒径的影响见表1。结果表明,壳聚糖微球粒径随着油水比的增加而减小,当O/W体积比小于5:1时,壳聚糖粘连严重,难以成球,成球之后的粒径分布也较为宽。当O/W体积比增大到10:1时,所得微球较为圆整,粒径多分布在1~3 μm。随

表1 油水体积比对CS/Ag微球粒径的影响
Tab.1 Effect of O/W ratios on the particle diameter
of CS/Ag microspheres

油水体积比	2 : 1	5 : 1	10 : 1	20 : 1
表面形貌	粘连严重	轻微粘连	圆整、 分散性好	轻微拖尾
微球粒径/μm	不成球	粒径分布宽	1~3	5~13

着O/W体积比继续增加至20:1时,微球不再圆整,有轻微拖尾,粒径也有所增加;其原因可能是当O/W体积比增大后,乳液体系粘度增加明显,对水相的分散动力降低,不利于形成较小液珠。相对分子质量大小对壳聚糖微球粒径的结果见表2,可以看到微球粒

表2 壳聚糖相对分子质量对CS/Ag微球粒径的影响
Tab.2 Effect of molecular weight of chitosan
on the particle diameter of CS/Ag microspheres

CS 相对分子质量	9.8×10^4	2.7×10^5	5.6×10^5
平均粒径/μm	2.3	15.6	19.7

径随壳聚糖相对分子质量的增大而增大,与文献[12]结果一致。一般认为粒径较小,利于纳米银加载后的均匀分布。

交联剂用量对微球的表面形貌和微球之间的粘连性有很大影响。戊二醛用量对CS/Ag微球的影响结果见图2,其中壳聚糖的质量分数为1%、相对分子质量为 9.8×10^4 ,油水体积比为10:1。这些电镜照片表明,当交联剂用量较少时,壳聚糖表面粗糙,微球之间粘连严重,如图2a和2b,这可能是由于壳聚糖分子之间交联不完全所致。当交联剂用量增加至1.5% (体积分数)时,所得壳聚糖微球表面比较圆整,粒径较为均匀,介于1~3 μm之间,且呈分散状态,能各自独立成球(如图2c和2d所示)。其中2d的局部放大图上可以清楚地看到微球表面相对比较光滑,似有纳米银颗粒分布在微球表面。进一步增加戊二醛用量,无明显改善。因此所用戊二醛的体积分数可定为1.5%,此时壳聚糖微球比较致密,且刚性好;有研究^[13-14]表明可作为靶向给药系统的骨架材料包覆药物。

3.2 红外光谱表征

壳聚糖及其微球的红外光谱见图3。其中3420 cm⁻¹左右处的宽吸收峰是O—H和氨基N—H键的伸缩振动吸收峰,2925 cm⁻¹和2883 cm⁻¹处是C—H键的吸收峰,1652 cm⁻¹处是壳聚糖环上C—O—C的特

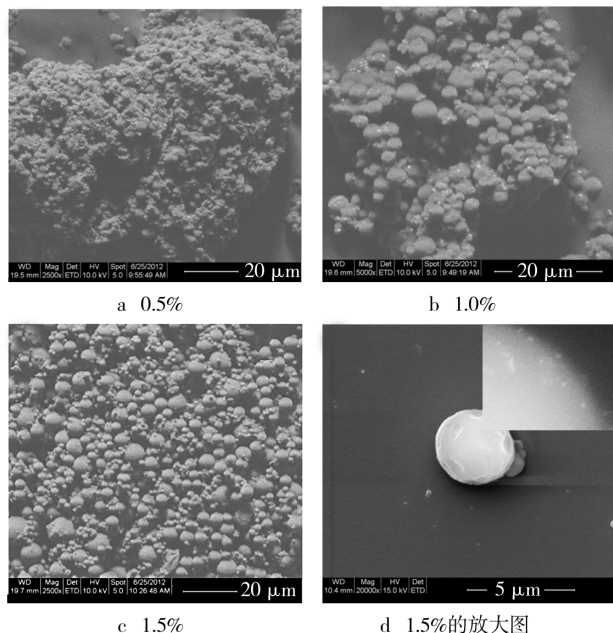


图2 戊二醛用量对 CS/Ag 微球的影响
Fig.2 Effects of glutaraldehyde content
on CS/Ag microspheres

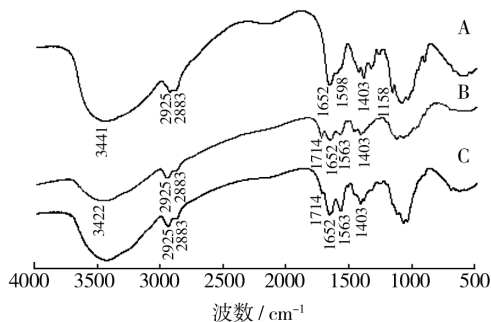


图3 壳聚糖及其微球的 FTIR 图
Fig.3 FTIR spectra of chitosan and its microspheres

征吸收峰,1403 cm^{-1} 处是壳聚糖— CH_3 中的C—H的变形振动吸收峰。通过比较可以看出,空白微球和载银微球均在波数为 1714 cm^{-1} 处出现明显的吸收峰,而未交联的壳聚糖粉末在该处没有吸收峰,这说明微球中壳聚糖的— NH_2 与戊二醛的— CHO 成功地发生了 schiff 碱交联反应^[15],交联的发生可使得壳聚糖更易形成微球。

3.3 微球的载银量和包封率

载银量和包封率与银加入量的关系见图 4。可以看到,随着银加入量的增加,微球中的载银量不断提高,当 AgNO_3 的浓度提高至 1.0 mol/mL 时载银量达到最大,然后再增加 AgNO_3 浓度则载银量反而下

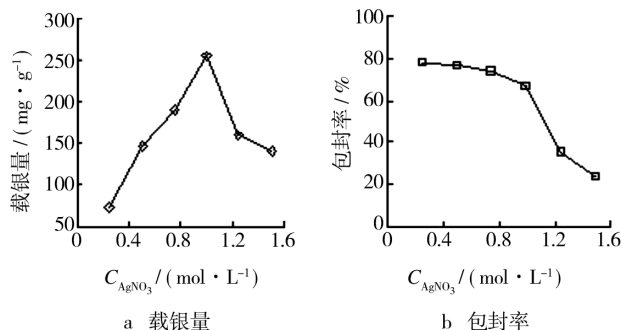
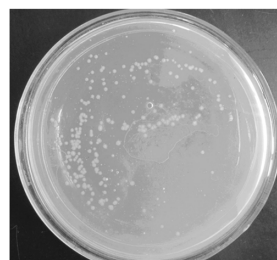


图4 微球中载银量和包封率与银投入量的关系
Fig.4 Variation of silver loading and entrapment efficiency
with silver quantity invested for CS microspheres

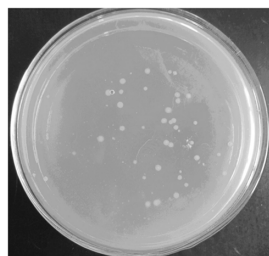
降。当加入银量较少时,所形成的纳米银粒径较小,能够均匀分散在壳聚糖溶胶之中,利于银的加载;随着银加入量的增加,纳米银粒径增大,不利于被壳聚糖包裹而使得载银量下降。图 4 还显示银的包封率是随着银加入量的增加呈一直下降的情形,而且当 AgNO_3 的浓度超过 1.0 mol/mL,包封率减至 30% 左右。因此,当加入 1.0 mol/mL 的 AgNO_3 时,载银量为 256 mg/g ,包封率为 66.8%;相对而言,该浓度比较理想。

3.4 载银微球的抗菌性

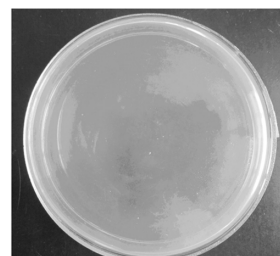
壳聚糖微球用于大肠杆菌抗菌测试的一组菌落见图 5。可以看到,未加 CS 的空白组,菌落数量较



a 空白组



b CS微球组



c CS/Ag微球组

图5 壳聚糖微球用于 *E. coli* 的抗菌作用
Fig.5 Antibacterial effect of CS and
CS/Ag microspheres on *E. coli*

多,呈密集分布;加入纯 CS 微粒后,菌落数显著下降,

分布稀疏;而采用 CS/Ag 微粒后,几乎没有菌落生长。分别对各组的 3 个平行样品进行菌落计数,取平均值后根据公式(4)计算抑菌率,壳聚糖微球对大肠杆菌和葡萄球菌的抗菌结果见表 3。结果表明,壳聚糖自身具有一定的抗菌效果,对大肠杆菌和葡萄球菌

的抑菌率分别为 29.4% 和 26.7%。采用载银的壳聚糖之后,对这两种细菌的抑菌效果极为显著,对大肠杆菌和葡萄球菌抑菌率可分别达到 99.0% 和 98.9%。显然其抑菌效果超过了未加银的壳聚糖抗菌效果的 3 倍,进一步说明了银的高效杀菌特性。

表 3 壳聚糖微球的抗菌效果

Tab.3 Antibacterial results of CS and CS/Ag microspheres

组别	<i>E. coli</i> /(cfu · mL ⁻¹)			<i>S. aureus</i> /(cfu · mL ⁻¹)		
	空白对照组	作用后	抑菌率/%	空白对照组	作用后	抑菌率/%
无银 CS 微球	1.7×10 ⁵	1.2×10 ⁵	29.4	1.5×10 ⁵	1.1×10 ⁵	26.7
载银 CS 微球	1.7×10 ⁵	1.6×10 ³	99.0	1.5×10 ⁵	1.6×10 ³	98.9

4 结论

1) 壳聚糖微球粒径随壳聚糖相对分子质量的提高而增大,油和水体积比和交联剂用量对微球的表面形貌和粒径影响很大,而硝酸银用量对微球载银量和包封率的影响比较显著。

2) 制备壳聚糖微球的适宜条件是,采用相对分子质量为 98 000 的壳聚糖、质量分数为 1.5% 的壳聚糖醋酸溶液、10:1 的油和水体积比、体积分数为 1.5% 的戊二醛和 1.0 mol/L 的硝酸银。此时,微球表面光滑致密,粒径分布窄,载银量为 256 mg/g,包封率为 66.8%。

3) 抑菌试验表明所得载银微球对 *E. coli* 和 *S. aureus* 有极好的抑菌效果,可在食品抗菌包装方面作进一步的实际应用研究并加以推广。

参考文献:

- [1] 王洪水. 纳米银及载银纳米抗菌材料的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
WANG Hong-shui. Study on Nano-silver and Silver Loaded Nano-antimicrobial Materials [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2006.
- [2] 周进. 纳米技术在食品中的应用[J]. 食品工业, 2004(2): 30-32.
ZHOU Jin. Application of Nanotechnology in Food [J]. The Food Industry, 2004(2): 30-32.
- [3] 王朝宇, 邱树毅, 吴远根. 纳米抗菌粉体在芒果保鲜中的应用研究[J]. 食品科学, 2005, 26(10): 246-249.
WANG Zhao-yu, QIU Shu-yi, WU Yuan-gen. The Application of Bactericidal Nano-SiO_x in Preservation of Mango [J]. Food Science, 2005, 26(10): 246-249.

- [4] 黄媛媛, 王林, 胡秋辉. 纳米包装在食品保鲜中的应用及其安全性评价[J]. 食品科学, 2005, 26(8): 442-445.
HUANG Yuan-yuan, WANG Lin, HU Qiu-hui. Application of Nano-packaging in Food Preservation and Its Security Assessment [J]. Food Science, 2005, 26(8): 442-445.
- [5] 黄巍, 王建清. 真空镀银抗菌包装薄膜的研究[J]. 包装工程, 2006, 27(4): 43-44.
HUANG Wei, WANG Jian-qing. Study of Vacuum Coating Ag on Antimicrobial Packaging Film [J]. Packaging Engineering, 2006, 27(4): 43-44.
- [6] KLASSEN H J. A Historical Review of the Use of Silver in the Treatment of Burns. II. Renewed Interest for Silver [J]. Burns, 1999, 26: 131-138.
- [7] JAMEELA S R, JAYAKRISHNAN A. Glutaraldehyde Cross-linked Chitosan Microspheres as a Long Acting Biodegradable Drug Delivery Vehicle; Studies on the in Vitro Releases of Mitoxantrone and in Vivo Degradation of Microspheres in Rat Muscle [J]. Biomaterials, 1995, 16(10): 769-775.
- [8] 刘成圣, 胡莉, 范冰, 等. 壳聚糖食品微胶囊的制备及其控制释放[J]. 食品工业科技, 2010(2): 334-337.
LIU Cheng-sheng, HU Li, FAN Bing, et al. Preparation of Chitosan Microcapsules and its Release [J]. Science and Technology of Food Industry, 2010(2): 334-337.
- [9] 冯永巍. 壳聚糖的化学改性及其衍生物的抑菌活性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2011.
FENG Yong-wei. Preparation of Chemically Modified Chitosan and Their Antimicrobial Activities [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2011.
- [10] KONG Ming, CHEN Xi-guang, LIU Cheng-sheng. Antibacterial Mechanism of Chitosan Microspheres in a Solid Dispersing System Against *E. coli* [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2008, 65: 197-202.

(下转第 40 页)

用来校核作有限元分析中输入的材料参数的正确性, 对提高结构分析和振动分析的精度有实用意义。

参考文献:

- [1] 王冬梅, 王志伟. 纸质结构型包装材料缓冲性能研究进展[J]. 材料导报, 2007, 21(6): 43-46.
WANG Dong-mei, WANG Zhi-wei. Research Advance in Paper Structure Cushioning Packaging Materials[J]. Material Reviews, 2007, 21(6): 43-46.
- [2] 中申板业有限公司. 超强瓦楞蜂窝复合板: 中国, 专利 ZL200420024229[P]. 2004-01-11.
Zhongshen Plank Industry Ltd. A Super Strong Corrugated Paperboard with Beehive Structure: Chines Patent, ZL200420024229[P]. 2004-01-11.
- [3] 刘晔, 王振林, 高德. 三重组合瓦楞纸板静态平压性能的理论建模[J]. 包装工程, 2004, 25(5): 162-164.
LIU Ye, WANG Zhen-lin, GAO De. Modeling of Static Plain Compression Performance of Tripple Wall Corrugated Fiber Board[J]. Packaging Engineering, 2004, 25(5): .
- [4] 滑广军, 罗定提. 基于屈服准则的瓦楞纸箱强度仿真分析[J]. 包装学报, 2010, 2(1): 18-21.
HUA Guang-jun, LUO Ding-ti. The Simulation Analysis of Corrugated Board Strength Based on Buckling Criteria[J]. Packaging Journal, 2010, 2(1): 18-21.
- [5] 张丽, 王保升. 基于 MATLAB 的蜂窝纸板缓冲包装系统参数辨识[J]. 包装工程, 2011, 32(23): 137-140.
ZHANG Li, WANG Bao-sheng. Parameter Identification of Honeycomb Paperboard Cushion Packaging System Based on MATLAB[J]. Packaging Engineering, 2011, 32(23): 137-140.
- [6] 刘义翔, 高德, 刘晔. 基于 ADAMS 软件瓦楞纸板缓冲性能的动力学仿真研究[J]. 包装工程, 2002, 23(4): 127-135.
LIU Yi-xiang, GAO De, LIU Ye. Research of Dynamic Simulation of Buffering Characteristics Corrugated Cardboard with ADMS Software[J]. Packaging Engineering, 2002, 23(4): 127-135.
- [7] JONES A R. Experimental Investigation of the In-plane Elastic Module of Paper[J]. Tappi, 1968, 51(5): 203-209.
- [8] BRECHT W, GÖTTSCHEING L, BAUMGARTEN H L. Bei-traege zur Rheologie des Papiers[J]. Das Papier, 1971, 25(10): 569-582.
- [9] MANN R W, BAUM G A, HABEGER C C. Elastic Wave Propagation in Paper[J]. Tappi, 1979, 62(8): 115-118.
- [10] 舒童, 王坤, 王钊, 等. 全瓦楞纸板缓冲包装衬垫的仿真实验[J]. 包装工程, 2008, 29(6): 33-34.
SHU Tong, WANG Kun, WANG Zhao, et al. Simulation Test of All Corrugated Paperboard Cushion Packaging[J]. Packaging Engineering, 2008, 29(6): 33-34.
- [11] 王冬梅, 廖强华. 蜂窝纸板静态压缩力学性能建模研究[J]. 包装工程, 2006, 27(4): 129-132.
WANG Dong-mei, HAO Qiang-hua. Research on the Mechanical Performance Modeling of Honeycomb Paperboard under Quasi-static Compression[J]. Packaging Engineering, 2006, 27(4): 129-132.
- [12] SZEWEZYK M, MARYNOWSKI K, TARNAWSKI W. An Analysis of Young's Modulus Distribution in the Paper Plane[J]. FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe, 2006, 58(4): 91-94.
- [13] 张少实, 庄茁. 复合材料与粘弹性力学[M]. 北京: 机械工业出版社, 2011.
ZHANG Shao-shi, ZHUANG Zhuo. Composite Materials and Viscoelastic Mechanics[M]. Beijing: China Machine Press, 2011.
- [11] 周慧云, 陈西广, 刘成圣, 等. 壳聚糖在药物缓释中的研究进展[J]. 海洋科学, 2006, 30(3): 85-89.
ZHOU Hui-yun, CHEN Xi-guang, LIU Cheng-sheng, et al. Progress of Chitosan on Sustained Drug Delivery[J]. Marine Sciences, 2006, 30(3): 85-89.
- [12] BERTHOLD A, CREMER K, KREUTER J. Preparation and Characterization of Chitosan Microspheres as Drug Carrier for Prednisolone Sodium Phosphate as Model for Anti-inflammatory Drugs[J]. Journal of Controlled Release, 1996, 39(1): 17-25.
- [13] TWU Yawo-kuo, CHEN Yu-wan, SHIH Chao-ming. Preparation of Silver Nanoparticles Using Chitosan Suspensions[J]. Powder Technology, 2008, 185: 251-257.
- [14] WANG Lian-yan, MA Guang-hui, SU Zhi-guo. Preparation of Uniform Sized Chitosan Microspheres by Membrane Emulsification Technique and Application as a Carrier of Protein Drug[J]. Journal of Controlled Release, 2005, 106: 62-75.
- [15] 赵原璧. 靶向药物载体——壳聚糖磁性微球的制备和性能研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
ZHAO Yuan-bi. Preparation and Characterization of Magnetic Chitosan Microspheres Used for Targeted-drug Carrier[D]. Nanchang: Nanchang University, 2007.

(上接第 19 页)