

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.12.019 [http://www.crter.org]
林晓华, 黄宗海, 俞金龙. 海藻酸纤维的研究发展及生物医学应用[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(12):2218-2224.

海藻酸纤维的研究发展及生物医学应用

林晓华, 黄宗海, 俞金龙

南方医科大学珠江医院普外科, 广东省广州市 510280

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 海藻酸盐来源广泛, 成本价格低廉, 同时拥有无毒性、高吸收成凝胶性、高透氧性、良好的生物相容性、良好的生物降解吸收性等性能, 它在一定程度上缓解了人类文明对环境的矛盾, 目前已被广泛应用于生物医学。
- 2 文章增加的新信息: 通过共混改性的各种新型混合纤维, 不但改善海藻酸纤维应用上的不足同时也赋予其更多的性能, 因而成为了当今和未来生物材料的研究热点。
- 3 临床应用的意义: 目前的生物医学材料正向着环保、高性能、智能化等方向发展, 自然界储量丰富、成本价格低廉、具有良好生物相容性及降解性的海藻纤维、壳聚糖纤维和明胶纤维及以它们为基质通过共混和/或改性等方法制造出来的功能性纤维潜力巨大, 在生物医学及仿生医学领域有待进一步开发。

关键词:

生物材料; 生物材料学术探讨; 海藻酸; 海藻纤维; 壳聚糖; 明胶; 共混纤维; 组织工程; 综述

摘要

背景: 海藻酸纤维是一种多形式且多功能性物质, 目前已被逐步应用于生物医学及临床。

目的: 全面评述海藻酸纤维的结构与功能, 同时介绍海藻酸与壳聚糖、海藻酸与明胶共混纤维的特性及在医学上研究的应用情况。

方法: 由第一作者检索 1990 至 2012 年 PubMed 数据库及万方数据库有关海藻酸纤维制作过程、海藻酸纤维结构及性能、海藻酸纤维在生物医学的应用情况及其相关共混纤维的特性与应用等方面的文献。

结果与结论: 海藻酸盐已被广泛应用于农业化工、生物防治、组织工程、缓释药物系统、创伤修复、净化环境等方面。通过共混改性的各种新型混合纤维, 不但改善了海藻酸纤维应用上的不足, 同时也赋予其更多的性能, 成为了当今和未来生物材料的研究热点。目前生物医学材料正向着环保、高性能、智能化等方向发展, 自然界储量丰富、成本价格低廉、具有良好生物相容性及降解性的海藻纤维、壳聚糖纤维和明胶纤维及以它们为基质通过共混和/或改性等方法制造出来的功能性纤维潜力巨大, 在生物医学及仿生医学领域有待进一步开发。

林晓华, 女, 1983 年生, 广东省广州市人, 汉族, 2007 年南方医科大学毕业, 医师, 主要从事普通外科生物敷料方面的研究。
doctorlin2007@126.com

通讯作者: 黄宗海, 博士, 硕博生导师, 主任, 教授, 南方医科大学珠江医院普通外科, 广东省广州市 510280

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2013)12-02218-07

收稿日期: 2012-09-13

修回日期: 2012-10-28

(20120611010/GW · W)

Alginate fiber: Development and biomedical application

Lin Xiao-hua, Huang Zong-hai, Yu Jin-long

Department of General Surgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: At present, alginate fiber possesses various forms and functions, which is increasingly used in biomedicine and clinical medicine.

OBJECTIVE: To comprehensively review the structure and feature of alginate fiber and to introduce the biomedical application of its blend fiber with chitosan or gelation.

METHODS: PubMed database and Wanfang database were retrieved by the first author for literature about

Lin Xiao-hua, Physician,
Department of General Surgery,
Zhujiang Hospital of Southern
Medical University, Guangzhou
510280, Guangdong Province,
China
doctorlin2007@126.com

Corresponding author: Huang
Zong-hai, Doctor, Master's and
doctoral supervisor, Professor,
Department of General Surgery,
Zhujiang Hospital of Southern
Medical University, Guangzhou
510280, Guangdong Province,
China

Received: 2012-09-13

Accepted: 2012-10-28

alginate fiber production process, the alginate fiber structure and properties, biomedical application of alginate fiber, and related blended fiber characteristics and applications, published from 1990 to 2012.

RESULTS AND CONCLUSION: Alginate has been widely applied in agriculture and chemical industry, biological control, tissue engineering, drug delivery system, wound repair, and environmental purification. New hybrid fibers obtained through blending modification cannot only improve the shortcomings of alginate fiber applications, but also be endowed with more performances, as biomaterials which have become a research hotspot nowadays and in the future. At present, development of biomedical materials is going towards environmental protection, high functionality, and intellectualized directions. Seaweed fibers, chitosan fibers, gelatin fibers and their blend fibers, which are present with a rich storage in natural, low cost, excellent biocompatibility and degradation, have great potential and have been expected to have further development in biomedicine and bionic medicine.

Key Words: biomaterials; biomaterial academic discussion; alginic acid; alginate fiber; chitosan; gelatine; blend fiber; tissue engineering; review

Lin XH, Huang ZH, Yu JL. Alginate fiber: Development and biomedical application. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(12): 2218-2224.

0 引言

海藻酸盐是海洋生物资源之一, 因其储量丰富、可再生及没有二次污染而被选择成为人类未来理想的生物资源。海藻酸钠具有很好的凝胶特性, 已被广泛应用于工业、农业和医药等众多领域, 显示出良好的发展前景^[1]。作为纺织用纤维, 海藻酸纤维已经有很长的历史, 以海藻酸盐为原料研发的海藻纤维具有无毒性、高吸收成凝胶性、高透氧性、良好的生物相容性、整体易去除性、良好的生物降解吸收性、止血性能、能促进伤口愈合及高离子吸附性等优越特性, 非常适合做医用材料, 目前已被广泛应用于医学研究及临床。文章以综述的方式全面评述海藻酸纤维的结构与功能, 同时分别介绍了海藻酸与壳聚糖、海藻酸与明胶共混纤维的特性及目前在医学上的研究应用情况。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者检索1990至2012年PubMed数据库及万方数据库。英文检索词为“alginate fiber, chitosan, gelatine, blended fiber”, 中文检索词为“海藻纤维, 壳聚糖, 明胶, 共混纤维”。检索文献量总计157篇。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①文章所述内容需与海藻酸纤维提取、结构、性质及其应用, 尤其是与其在生物医学领域等方面的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

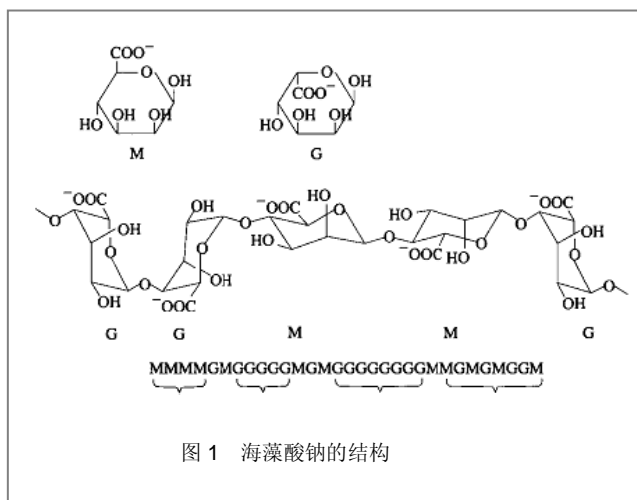
排除标准: 重复性研究。

1.3 数据提取 计算机初检得到121篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究61篇, 共保留其中的60篇归纳总结。

1.4 质量评价 符合纳入标准的60篇文献中, 文献[2-19]探讨了海藻酸盐结构及性能特点, 文献[20-44]探讨了海藻酸共混纤维的特性及目前在医学上的研究应用情况, 文献[45-60]探讨了海藻酸盐在各个领域的研究范围及应用现状。

2 结果

2.1 海藻酸的基本结构和性能 海藻酸是一种天然多糖, 主要来源于藻类植物, 海藻酸是白色至浅黄色纤维状或颗粒状粉末, 几乎无臭、无味, 溶于水形成黏稠糊状胶体溶液。藻酸盐是藻酸的盐类, 是无水D-甘露糖醛酸的聚合物^[2], 在临床和科研中常用的藻酸盐主要有藻酸钠和藻酸钙, 海藻酸钠结构中含有由1, 4 键合的β-D-甘露糖醛酸(M 单元)和α-L-古罗糖醛酸(G 单元)残基, 见图1^[3-8], 而G 单元与M单元在分子中不同的比率决定了其分子的结构, 不同的结构及其所表现的不同构象又决定了海藻酸的生物学特性。



2.1.1 海藻的生物相容性及无毒性 海藻酸盐含有多种氨基酸, 具有良好的生物相容性, 在二价阳离子(大多数为钙离子)存在条件下可交联形成网状开放晶格的水凝胶, 该水凝胶具有很好的亲水性, 包埋在水凝胶中的细胞可进行以渗透扩散为主的营养和代谢物质交换, 其酶解产物对人体无毒害作用^[9-10]。同时有研究证实, 成纤维细胞、软骨细胞和成骨细胞可在藻酸钙水凝胶中成活并形成细胞外基质^[11-12], 血管内皮生长因子、血小板衍生因子等多种生长因子也可整合在海藻酸盐水凝胶中, 通过注射进入体内稳定地释放到组织中^[13], 这些为藻酸钙水凝胶作为组织工程基质材料的研究提供了依据。海藻酸盐微粒适合作为双向传输系统的载体, 因为两种蛋白质的大小会表现出截然不同的释放动力学, 海藻酸相对温和的凝胶过程使蛋白质和细胞整入粒子后能保存所有的生物活性^[14]。另外, de Vos等^[15]用海藻酸盐-聚赖氨酸-海藻酸盐包埋胰岛细胞植入大鼠体内的研究发现: 只有当

海藻酸盐非常纯(古罗糖醛酸组分在40%-45%)时才能有效提高其生物相容性。

2.1.2 海藻的高吸湿性 海藻酸纤维大分子结构中含有大量的羟基和羧基, 而且海藻纤维内无定形区较大, 膨润性好, 所以海藻纤维具有很强的吸湿性, 最多可以吸收近20倍的液体。测试发现, 海藻酸医用敷料的吸湿性能主要是通过渗出液中的Ca²⁺与海藻酸纤维的Na⁺交换, 最重要的影响因素之一就是纤维的内部结构: 高M和G单元的海藻酸钠/钙纤维的吸湿性能大于高G单元的海藻酸钙纤维, 从而具有优良的凝胶性能^[16]。

2.1.3 海藻纤维的生物凝胶性和高透氧性 海藻纤维凝胶化性能与“盒子”的特定大小, “盒子”包装的层数, 协同作用的强弱程度以及分子稳定程度有关^[17]。海藻纤维吸湿后形成亲水性凝胶, 与亲水基团结合的“自由水”成为氧气传递的通道, 氧气经吸附、扩散、解吸过程, 从外界环境进入伤口组织内; 另外, 海藻纤维大分子骨架连接点(纤维的高G 段)也是氧气可通过的微孔。藻酸钙膜为表面光滑柔韧和顺应性较好的半透明状生物薄膜, 其水气透过性能和对中小分子质量物质通透性良好, 有阻止细胞和细菌通过的屏障效能^[18]。海藻纤维的生物成胶性和高透氧性为包埋移植胰岛细胞簇治疗糖尿病提供了有利条件^[19]。

2.1.4 海藻纤维的生物降解性 海藻纤维能被微生物降解成二氧化碳和水, 是一种良好的环境友好材料。目前研究提示γ射线照射可以降低海藻酸纤维的分子量, 或高碘酸盐氧化治疗可以导致海藻酸主干水解作用增强, 从而增加其从体内清除出去的速度^[20]。目前组织工程医学已将各种海洋生物来源的多糖类应用于骨关节等疾病的治疗上, 其中以海藻酸复合材料研究应用最广^[21]。

2.1.5 海藻纤维的抗菌性 目前已鉴定出的海藻中含有脂类、酚类、萜类、多糖类、卤化物、含硫化合物等多种多样抗菌活性物质。从绿藻石中发现的3-O-β-D glucopyranosyl clerosterol类固醇, 见图2, 在抑链球菌、假单胞菌、枯草芽孢杆菌方面与200 μg/disc 的氯卡青霉素比较, 均显示了相当甚至更好的抗菌效果, Sandsdalen等^[22]从墨角藻中分离鉴定出的一种多羟基化岩藻多酚具有很强的杀菌能力, 表现出抗5种革兰阳性菌和2种阴性菌的

作用; 从圈扇藻分离得到的一种带20碳骨架的间苯三酚, 见图3, 具有抗革兰阴性菌和阳性菌活性, 因而该间苯三酚具有作为金黄色葡萄球菌和枯草芽孢

杆菌抗生素的潜在应用前景^[23]。总之, 海藻类中含有多种抗菌活性物质, 已成为寻找新型更具活性抗菌新药的研究热点。

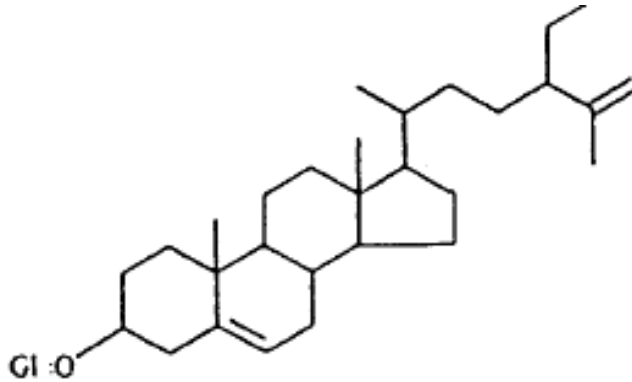


图2 从绿藻石中发现的3-O-β-D glucopyranosyl clerosterol 类固醇结构式



图3 从圈扇藻分离得到的带20碳骨架的间苯三酚结构式类

2.1.6 海藻纤维的生物学性能特点 海藻酸钠不单能通过增强巨噬细胞和人浆细胞的溶解活性和刺激这些细胞分泌大量白细胞介素1和白细胞介素6等而促进人体免疫功能, 而且海藻酸钠还表现出抑制肿瘤生长等功能, 经实验表明, 海藻酸钠能抑制小鼠的S-180、欧利希腹水癌和同种肠化生癌。甚至有研究发现, MM块含量水平高的海藻酸钠抗肿瘤活性增高, 并发现甘露糖醛酸残基是海藻酸钠中活性细胞动素的诱导者^[24]。还有研究表明藻酸盐有预防高血脂和脂肪肝的作用, 并能使血小板聚集性下降, 对预防血栓性疾病有益^[25]。

2.2 海藻酸共混纤维的特性及目前在医学上研究应用情况 近年有较多学者研究发现藻酸钙膜是一种理想的膜引导组织再生材料, 它具有可降解性且膜降解时间与组织再生时间同步而且其中所含钙锌离子有止血效能, 能在膜下迅速形成凝血块, 保证了作为骨再生基础的血肿完整性, 因此藻酸钙膜相对于其他生物膜材料更具优势, 前景广阔^[26]。但海藻纤

维存在的主要问题是机械性能如强力低等缺点。运用高分子之间的共混技术是改善高聚物材料性能的有效方法, 可改善纤维的各种性能。下面分别讲述了目前研究比较多的海藻酸/壳聚糖共混纤维、海藻酸/明胶共混纤维。

2.2.1 海藻酸与壳聚糖共混纤维 壳聚糖于甲壳类动物的壳中提取, 降解产物是氨基葡萄糖, 生物相容性好, 可抑制修复过程中有细胞毒性的NO生成^[27], 同时具有抗炎、镇痛、成膜性, 促进转化生长因子和血小板衍生生长因子的产生, 从而促进凝血和创伤愈合^[28], 能被生物体内的溶菌酶降解并完全吸收的特点^[29]。有动物实验表明在生理温度下向心肌缺血的胚胎干细胞周围注射壳聚糖有利于保存细胞的存活能力, 壳聚糖可以原位凝胶, 表现出改善细胞功能和促进新生血管形成的优势^[30]。

Knill 等^[31]研究表明, 用水解后的壳聚糖溶液处理

海藻酸钠纤维能够加固纤维的结构, 提高纤维的拉伸性能, 同时发现水解壳聚糖/海藻酸钠纤维具有一定的抗菌性能, 能够缓慢地释放抗菌物质。其复合物因具有良好的生物相容性、生物可降解性、有效免疫隔离作用, 在生物材料、药物控释等领域显示出广阔的应用前景。近年来的研究多为利用壳聚糖-海藻酸盐复合物制备新型膜材料、纤维敷料^[32]、可注射的制剂^[33], 制备微米粒子来包裹细胞、蛋白和药物等^[34-38]。国内外以壳聚糖和海藻酸钠为基质体系研究胃内漂浮制剂的报道也比较常见^[39-40]。有研究采用共沉淀法制备合成纳米羟基磷灰石/壳聚糖-海藻酸钠三元复合材料, 与人体骨相似, 有较高生物活性和一定的柔韧性及强度, 该复合材料弥补了纳米羟基磷灰石/壳聚糖脆性大、力学性能差等不足, 有望成为一种理想的骨修复替代材料^[41]。

2.2.2 海藻酸与明胶共混纤维 明胶是动物皮、骨等结缔组织中的胶原经部分水解和热变性而得到的大分子蛋白质, 具有良好透水透气性, 可活化巨噬细胞, 良好的生物相容性, 体内完全吸收性, 对人体无毒以及容易成型等特性; 作为生物蛋白, 还可促进生长因子的释放, 刺激细胞增殖, 有利于保持细胞活力^[42], 因此明胶被看作是具有很大潜力的环境友好生物材料。

海藻酸/明胶共混纤维生物相容性好, 黏附性强, 具有促进伤口愈合的活性功能及止血功能, 用作医用纱布、创面敷料时可以为创面提供密闭环境, 有效隔绝了外界细菌的侵入, 同时该环境储留的创面渗液中含有巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞等, 这有利于白细胞介导的宿主吞噬细胞发挥作用, 增强局部杀菌能力。该共混纤维也具有较好的药物缓释作用, 可与局部抗菌药物组合制成基因工程敷料用于感染创面; 也可与活性生长因子或活性细胞组合制成基因工程敷料用于顽固性溃疡及烧伤创面。海藻酸/明胶共混纤维因具有高吸湿性而常被用作面部创伤敷料、鼻内镜手术后黏膜创面敷料及儿科填充物以吸收渗出液、减少黏膜水肿、抑制细菌生长等^[43]。目前海藻酸/明胶共混微粒也被用于研究制造人造心脏组织进行移植^[44]。

3 讨论

综上所述, 海藻酸盐是广泛存在于自然界中的天然多聚糖化合物, 因其独特的性能和环保优势已被广泛应用于农业化工^[45]、生物防治^[46]、组织工程^[47]、

缓释药物系统^[48]、创伤修复^[49]、净化环境等方面^[50]。例如, 海藻酸钠凝胶应用于内镜下黏膜病变切除术, 使标本保存良好的完整性并能够获得厚度均匀的组织病理切片^[51]; 海藻酸盐可以作为注射制剂治疗心脏疾病, 研究表明有利于改善急慢性心肌梗死心肌细胞的功能^[52-53], 也可作为细胞载体凝胶提高干细胞的生存能力^[54]; 海藻酸钠以海藻酸纤维整合PTFE-PVDF-PP三元聚合物的薄膜还用于青光眼的治疗^[55]; 以海藻酸封存脑源性神经营养因子植入治疗感觉神经性的听力下降^[56]。海藻酸钡纤维的防辐射性能优异, 在防辐射及军工方面有较大应用潜力^[57]。通过共混改性得到的各种新型混合纤维, 不但改善了海藻酸纤维应用上的不足, 同时也赋予了其更多的性能, 成为了当今和未来生物材料的研究热点^[58-60]。目前生物医学材料正向着环保、高性能、智能化等方向发展, 自然界储量丰富、成本价格低廉、具有良好生物相容性及降解性的海藻纤维、壳聚糖纤维和明胶纤维及以它们为基质通过共混和/或改性等方法制造出来的功能性纤维潜力巨大, 在生物医学及仿生医学领域有待进一步开发。

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审校, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] 杨红霞, 李博, 窦明. 酶解法提取海藻酸钠研究. 安徽农业科学, 2007, 35 (12): 366-3662.
- [2] 高宇红, 田磊, 崔忻, 等. 海藻酸钙微球与海藻酸钙-聚赖氨酸-海藻酸钙微囊包裹对不同种类细胞生长的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006, 10(9): 51-53.
- [3] Giunchedi P, Gavini E, Moretti MD, et al. Evaluation of alginate compressed matrices as prolonged drug delivery systems. AAPS Pharm Sci Tech. 2000; 1(3): 31-36.
- [4] Donati I, Vetere A, Gamini A, et al. Galactose-substituted alginate: preliminary characterization and study of gelling properties. Biomacromolecules. 2003; 4(3): 624-631.
- [5] Hou Q, Freeman R, Buttery LD, et al. Novel surface entrapment process for the incorporation of bioactive molecules within preformed alginate fibers. Biomacromolecules. 2005; 6(2): 734-740.

- [6] Guo XQ,Zhu P.Absorption ability of different M/G values of alginate fiber. *Donghua Daxue Xuebao:Yingwen Ban.*2007;24(3):431-434.
- [7] Lertsutthiwong P,Noomun K,Jongaroonngamsang N,et al.Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. *Carbohydr Polym.*2008;74(2): 209-214.
- [8] Kim J,Wang N,Chen Y, et al.Electroactive-paper actuator made with cellulose/NaOH/urea and sodium alginate. *Cellulose.*2007;14(3): 217-223.
- [9] Matricardi P,Meo CD,Coviello T,et al. Recent advances and perspectives on coated alginate microspheres for modified drug delivery. *Expert Opin. Drug Del.*2008; 5(4):417-425.
- [10] Ohsumi H,Hirata H,Najakura T,et al. Enhancement of perineurial repair and inhibition of nerve adhesion by viscous injectable pure alginate sol.*Plast Reconstr Surg.*2005; 116(3): 823-830.
- [11] Degala S,Williams R,Zipfel W,et al. Calcium signaling in response to fluid flow by chondrocytes in 3D alginate culture.*J Orthop Res.*2012;30(5):793-799.
- [12] McCanless JD,Jennings LK,Cole JA,et al.In vitro differentiation and biocompatibility of mesenchymal stem cells on a novel platelet releasate-containing injectable composite.*J Biomed Mater Res A.*2012;100(1):220-229.
- [13] Sun Q,Silva EA,Wang A,et al.Sustained release of multiple growth factors from injectable polymeric system as a novel therapeutic approach towards angiogenesis. *Pharm Res.* 2010;27(2):264-271.
- [14] Davis HE,Leach JK.Designing bioactive delivery systems for tissue regeneration. *Ann Biomed Eng.* 2011;39(1):1-13.
- [15] de Vos P,van Hoogmoed CG,van Zanten J,et al. Long-term biocompatibility, chemistry, and function of microencapsulated pancreatic islets.*Biomaterials.* 2003;24(2):305-312.
- [16] Qin YM. The characterization of alginate wound dressings with different fiber and textile structures.*J Appl Polym Sci.* 2006;100 (3):2516-2520.
- [17] Patel S.功能性藻类辅料[J].*国际医药配料商情*, 2006,6(3): 26-27.
- [18] Orbay H,Unlu RE,Kerem M,et al.Preapplication of lidocaine to split-thickness skin graft donor site to decrease pain during the removal of dressing.*Ann Plast Surg.*2006;56(3):346-347.
- [19] Park SJ,Shin S,Koo OJ,et al.Functional improvement of porcine neonatal pancreatic cell clusters via conformal encapsulation using an air-driven encapsulator.*Exp Mol Med.* 2012;44(1): 20-25.
- [20] Baldwin AD,Kiick KL.Polysaccharide-modified synthetic polymeric biomaterials.*Biopolymers.*2010;94(1):128-140.
- [21] Porporatto C,Canali MM,Bianco ID,et al.The biocompatible polysaccharide chitosan enhances the oral tolerance to type II collagen. *Clin Exp Immunol.*2009;155(1):79-87.
- [22] Sandsdalen E,Haug T,Stensvåg K, et al.The antibacterial effect of a polyhydroxylated fucophlorethol from the marine brown alga, *Fucus vesiculosus*. *World J Microbiol Biotechnol.* 2003;19: 777-782.
- [23] Wisespongpan P, Kuniyoshi M. Bioactive phloroglucinols from the brown alga *Zonaria diesingiana*. *J Appl Phycol.*2003; 15: 225-228.
- [24] 马光辉, 苏志国.高分子微球材料[M].北京:化学工业出版社, 2005: 75-122.
- [25] 王常青,杨桂兰.两种海藻多糖对大鼠脂质代谢和血小板功能的比较[J].*中华预防医学杂志*,1997,31(6): 34-42.
- [26] 何虹,黄剑奇,盛列平.海藻酸钙膜引导下颌骨缺损再生机理的实验研究[J].*口腔医学*,2001,21(3):185-188.
- [27] Hwang SM, Chen CY, Chen SS,et al.Chitinous material inhibit nitric oxide production by activated RAW 264.7 Macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.*2000; 271(1): 22-29
- [28] Ueno H,Nakamura F,Murakami M,et al.Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterial.* 2001;22(5):21-25,
- [29] 孟哲,唐伟斌,于淑玲.壳聚糖及其衍生物的特性和应用[J].*生物学教学*,2005, (10): 7-8.
- [30] Lu WN,Lü SH,Wang HB,et al.Functional improvement of infarcted heart by co-injection of embryonic stem cells with temperature-responsive chitosan hydrogel. *Tissue EngPart A.*2006;15:1437-1447.
- [31] Knill CJ,Kennedy JF,Mistry J,et al.Alginate fibres modified with unhydrolysed and hydrolysed chitosans for wound dressings.*Carbohydrate Polymers.*2004;55(1): 65-76.
- [32] Murakami K,Aoki H,Nakamura S,et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing impaired wound dressings. *Biomaterials.*2010; 31:83-90.
- [33] Singelyn JM,Christman KL.Injectable materials for the treatment of myocardial infarction and heart failure: the promise of decellularized matrices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010;3(5):478-486.
- [34] Lee BR, Lee KH, Kang E, et al. Microfluidic wet spinning of chitosan-alginate microfibers and encapsulation of HepG2 cells in fibers. *Biomicrofluidics.* 2011;5(2):222-308.
- [35] Arora S,Gupta S,Narang RK,et al. Amoxicillin loaded chitosan-alginate polyelectrolyte complex nanoparticles as mucopenetrating delivery system for h. Pylori. *Sci Pharm.* 2011;79(3):673-694.
- [36] Jeong YI, Jin SG, Kim IY, et al. Doxorubicin-incorporated nanoparticles composed of poly(ethylene glycol)-grafted carboxymethyl chitosan and antitumor activity against glioma cells in vitro. *Colloids Surf B.*2010;79(1): 149-155.
- [37] 俞怡晨, 姚炎庆, 张亚琼, 等. 壳聚糖-海藻酸盐纳米粒子的制备及其对BSA的载药与释放特性[J].*功能高分子学报*,2005, 18(4):598-601.
- [38] Chen WB,Wang LF,Chen JS,et al.Characterization of polyelectrolyte complexes between chondroitin sulfate and chitosan in the solid state. *J Biomed Mater Res A.* 2005; 75(1):128-137.
- [39] Murata Y,Sasaki N,Miyamoto E,et al.Use of floating alginate gel beads for stomach- specific drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.*2000;50(2): 221.
- [40] 卢颢炜,朱康杰.新型壳聚糖-海藻酸钠胃漂浮小丸的制备[J].*中国现代应用药学*,2004,21(6):475-479.
- [41] 吴芳,戴伯川,李为祖.纳米羟基磷灰石/壳聚糖-海藻酸钠复合材料的制备及性能研究[J].*海峡药学*, 2009, 21(3):22-23.
- [42] 展义臻, 赵雪, 朱平.新型海藻酸共混纤维的制备及性能综述[J].*丝绸*, 2009,46(3):49-50.
- [43] 张丽, 张兴祥.医用敷料用海藻纤维国内外研究进展[J].*产业用纺织品*, 2009, 27(12):3-4.
- [44] Bai XP,Zheng HX,Fang R,et al.Fabrication of engineered heart tissue grafts from alginate/collagen barium composite microbeads.*Biomed Mater.*2011;6(4):45-52.

- [45] Kishore Choudhary K. Post-storage potential of *Nostoc linckia* (Cyanobacteria) immobilized in Ca-alginate (synthetic seed) as biofertilizer inocula. *J Gen Appl Microbiol.* 2011;57(4): 247-251.
- [46] Goren A, Gilert A, Meyron-Holtz E, et al. Alginate Encapsulated Cells Secreting Fas-Ligand Reduce Lymphoma Carcinogenicity. *Cancer Sci.* 2012; 103(1): 116-124.
- [47] Sambu S, Xu X, Schiffer HA, et al. RGDS-functionalized alginates improve the survival rate of encapsulated embryonic stem cells during cryopreservation. *Cryo Letters.* 2011;32(5): 389-401.
- [48] Mansour HM, Sohn M, Al-Ghananeem A, et al. Materials for pharmaceutical dosage forms: molecular pharmaceuticals and controlled release drug delivery aspects. *Int J Mol Sci.* 2010;11: 3298-3322.
- [49] de Carvalho VF, Paggiaro AO, Isaac C, et al. Clinical trial comparing 3 different wound dressings for the management of partial-thickness skin graft donor sites. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011;38(6):643-647.
- [50] Covarrubias SA, de-Bashan LE, Moreno M, et al. Alginate beads provide a beneficial physical barrier against native microorganisms in wastewater treated with immobilized bacteria and microalgae. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 93(6):2669-2680.
- [51] Ichihara S, Hasegawa M, Iwakoshi A, et al. Use of alginate gel in the pathological work-up of the endoscopically resected mucosal lesions. *Virchows Arch.* 2011;458(1):115-116.
- [52] Leor J, Tuvia S, Guetta V, et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in swine. *J Am College Cardiol.* 2009;54(11):1014-1023.
- [53] Landa N, Miller L, Feinberg MS, et al. Effect of injectable alginate implant on cardiac remodeling and function after recent and old infarcts in rat. *Circulation.* 2008;117(11): 1388-1396.
- [54] Aguado B, Mulyasmita W, Su J, et al. Improving viability of stem cells during syringe needle flow through the design of hydrogel cell carriers. *Tissue Eng Part A.* 2012;18(7-8): 806-815.
- [55] Leszczynski R, Stodolak E, Wieczorek J, et al. In vivo biocompatibility assessment of (PTFE-PVDF-PP) terpolymer-based membrane with potential application for glaucoma treatment. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(10): 2843-2851.
- [56] Pettingill LN, Wise AK, Geaney MS, et al. Enhanced Auditory Neuron Survival Following Cell-Based BDNF Treatment in the Deaf Guinea Pig. *PLoS ONE.* 2011;6(4): e18733.
- [57] 王兵兵, 孔庆山, 纪全, 等. 海藻酸钡纤维的制备和性能研究[J]. *功能材料*, 2009, 40(2):345-347.
- [58] Soletti L, Hong Y, Guan J, et al. A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Acta Biomater.* 2010;6(1):110-122.
- [59] Giovagnoli S, Tsai T, DeLuca PP. Formulation and release behavior of doxycycline-alginate hydrogel microparticles embedded into pluronic F127 thermogels as a potential new vehicle for doxycycline intradermal sustained delivery. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2010;11:212-220.
- [60] Hua S, Yang H, Li Q, et al. pH-sensitive sodium alginate/calcined hydrotalcite hybrid beads for controlled release of diclofenac sodium. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012; 38(6):728-734.