

海藻酸钠及其衍生物在生物医药中的应用进展^Δ

张静*, 林华庆#, 马秋燕, 鲁泊宏, 蒋鸿, 彭炳新(广东药科大学药学院/广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3307-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.25

摘要 目的:总结海藻酸钠及其衍生物在生物医药中的应用进展,为其临床应用与开发提供参考。方法:以“海藻酸钠”“衍生物”“组织工程”“介入治疗”“缓释”“靶向”“载体”“Alginate”“Derivative”“Tissue engineering”“Intervention”“Control release”“Target”“Delivery”等为关键词,组合查询1990年1月—2019年4月在中国知网、维普网、ScienceDirect、PubMed等数据库中的相关文献,归纳海藻酸钠衍生物的种类,并从药物递送、创面修复、组织工程、介入治疗等4个方面总结海藻酸钠及其衍生物在生物医药中的应用进展。结果与结论:共检索到相关文献13 387篇,其中有效文献63篇。海藻酸钠衍生物包括基团衍生物(乙酰化衍生物、磷酸化衍生物、硫酸化衍生物)和接枝共聚物。在药物递送方面,海藻酸钠及其衍生物可作为缓控释药物载体、生物大分子载体、靶向给药载体递送药物;在创面修复方面,海藻酸钠及其衍生物可被开发为各类医用敷料,达到止血、抗菌、促进创面愈合等效果;在组织工程方面,海藻酸钠及其衍生物可作为细胞微囊化载体或支架材料,为细胞提供生长支撑的同时还可递送生物活性分子,在软骨、硬骨、皮肤组织修复方面应用广泛;在介入治疗方面,海藻酸钠及其衍生物可将血管栓塞介入治疗和靶向药物治疗相结合,实现药物局部富集,增强疗效。临床上海藻酸钠通常被制成水凝胶进行应用,但存在机械强度差、对疏水性分子负载量低、降解不易控制等缺点,通过乙酰化、磷酸化、硫酸化等形成相应的衍生物可扩大其应用范围,但海藻酸钠及其衍生物的应用仍然存在一些问题,如其力学性能和生物相容性还有待提高、产生的细胞毒性仍需降低,因此,在后续研究中还需深入挖掘海藻酸钠及其衍生物的应用潜能和安全性,为其临床应用提供依据。

关键词 海藻酸钠;衍生物;载体;药物递送;创面修复;组织工程;介入治疗

海藻酸钠是一种天然多糖,是从褐藻类的海带或马尾藻中提取碘和甘露醇之后的副产物,主要由 β -D-甘露糖醛酸(M单元)与 α -L-古洛糖醛酸(G单元)2种单元结构组成,并依靠 β -1,4-糖苷键连接形成不同比例的GM、MM和GG片段从而组成共聚物^[1]。海藻酸钠可吸水膨胀形成水凝胶,孔径约为5 nm,大多数药物和蛋白质都

可从凝胶中扩散释放,粒径较大的DNA分子、抗体等可通过凝胶降解释放;海藻酸钠形成水凝胶后机械性能变差,其机械强度和压缩模量随着G单元比例以及G单元长度的增加而增加^[2]。M单元含量高的海藻酸钠被认为会引发免疫反应,但有研究表明^[3],天然海藻酸钠中的污染物更有可能引起免疫反应。为保障海藻酸钠的安全

- [58] WU J, PAN X, FU H, et al. Effect of curcumin on glycerol-induced acute kidney injury in rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10114-10125.
- [59] WANG N, MAO L, YANG L, et al. Resveratrol protects against early polymicrobial sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated NF- κ B pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22):36449-36461.
- [60] CHEN Q, PENG H, DONG L, et al. Activation of the Nrf2-ARE signalling pathway by the lentinula edodes polysaccharose LNT alleviates ROS-mediated cisplatin nephrotoxicity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016.DOI: 10.

- 1016/j.intimp.2016.04.007.
- [61] HUANG YY, ZHOU F, SHEN C, et al. LBP reduces the inflammatory injury of kidney in septic rat and regulates the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2019.DOI:10.1590/s0102-865020190010000003.
- [62] FARAG MR, ELHADY WM, AHMED SYA, et al. Astragalus polysaccharides alleviate tilimicosin-induced toxicity in rats by inhibiting oxidative damage and modulating the expressions of HSP70, NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Res Vet Sci*, 2019.DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.03.010.
- [63] WANG XY, WANG ZY, ZHU YS, et al. Alleviation of cadmium-induced oxidative stress by trehalose via inhibiting the Nrf2-keap1 signaling pathway in primary rat proximal tubular cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018.DOI: 10.1002/jbt.22011.

^Δ基金项目:广东省省级科技计划项目(No.2013B090800007);深圳市科技计划项目(No.JYCJ20160428091243229)

* 硕士研究生。研究方向:药物研发与转化。电话:020-39352518。E-mail: zjing9607@163.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:药物新剂型及释药体系。电话:020-39352518。E-mail: huaqing_@163.net

(收稿日期:2019-06-28 修回日期:2019-07-22)

(编辑:唐晓莲)

性,可通过细菌合成更高纯度并且具有明确单体组成的海藻酸钠^[4]。

海藻酸钠是阴离子聚合物,可与阳离子形成离子键,如可与 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Fe^{2+} 等形成离子交联凝胶,其中 Ca^{2+} 的安全性高,且价格低廉,因此 CaCl_2 是最常用的离子交联剂^[5];另外, Ba^{2+} 也常与海藻酸钠制备的水凝胶,其强度高于 Ca^{2+} ^[6]。

海藻酸钠在人体内性质稳定,类似于人体细胞外基质,具有较好的生物相容性^[7-8],可降解为无毒且不参与机体代谢的多糖^[9],产量丰富、廉价易得。临床应用中,常根据给药方式、给药目的等对海藻酸钠进行改性或衍生化,使其应用更广。基于此,为了更加深入地了解海藻酸及其衍生物的应用前景,以及为其后续开发与临床应用提供参考依据,笔者以“海藻酸钠”“衍生物”“组织工程”“介入治疗”“再生医学”“缓释”“靶向”“载体”“Alginate”“Derivative”“Tissue engineering”“Intervention”“Control release”“Target”“Delivery”等为关键词,组合查询1990年1月—2019年4月在中国知网、维普网、ScienceDirect、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献13 387篇,其中有效文献63篇。现就文献查询结果归纳海藻酸钠衍生物的种类,并从药物递送、创面修复、组织工程、介入治疗等4个方面总结海藻酸钠及其衍生物在生物医药中的应用进展,以期海藻酸钠的开发与临床应用提供参考。

1 海藻酸钠衍生物

1.1 基团衍生物

海藻酸钠的基团衍生物可分为乙酰化衍生物、磷酸化衍生物、硫酸化衍生物和氧化衍生物等。

1.1.1 乙酰化衍生物 部分和完全乙酰化的海藻酸钠被用作探究藻酸盐离子交联凝胶螯合结构的工具,相关研究证明, Ca^{2+} 可协同2个羧基以及同一多糖单位上的2个羟基螯合形成离子交联凝胶^[10]。闫焕新^[11]通过建立缺碘小鼠模型,研究了以乙酰化海藻酸钠-碘复合物为补碘剂制备的碘盐的补碘效果,结果表明,乙酰化海藻酸钠-碘复合物补碘效果优于无机补碘剂KI和 KIO_3 。

1.1.2 磷酸化衍生物 有关海藻酸盐磷酸化衍生物的研究目前正处于起步阶段。Coleman RJ等^[12]在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)中制备海藻酸钠悬浮液,采用尿素/磷酸试剂与其进行非均相反应得到磷酸化的藻酸盐(PAlg),以评价其诱导骨骼中羟基磷灰石(HAP)成核和生长的能力。磷酸可使PAlg的分子量降低至原藻酸盐的1/4,导致PAlg无法与 Ca^{2+} 交联,将未反应的海藻酸钠与PAlg混合后再与 Ca^{2+} 交联后,得到的共混物凝胶与 Ca^{2+} 交联更稳定,说明磷酸盐离子参与了链间交联,导致磷酸化藻酸盐诱导HAP生成的能力降低。但存在于凝胶内部、尚未与 Ca^{2+} 发生交联的磷酸基团仍具备诱导能

力,PAlg诱导HAP生成能力仍需进一步研究。

1.1.3 硫酸化衍生物 Ronghua H等^[13]首次报道使用氯磺酸在甲酰胺中对海藻酸钠进行磺化反应得到海藻酸硫酸盐的方法,用血栓形成时间(ATPP)法测定发现海藻酸硫酸盐的抗凝血活性与肝素相当。Fan L等^[14]报道了在 NaHSO_3 和 NaNO_2 水溶液中制备海藻酸硫酸盐的方法,该方法克服了传统硫酸、氯磺酸等硫酸化试剂会降解藻酸盐的缺点。Xin M等^[15]采用氧化还原解聚法制备了海藻酸丙二醇硫酸钠(FPs),并对其体内外抗血栓活性进行评价,结果表明,FPs的分子量与抗凝血、抗血栓活性呈正相关;FPs可明显延长ATPP和凝血时间,降低血小板聚集。

1.1.4 氧化衍生物 海藻酸钠在体内会发生降解速率不受控制的降解行为,且只有低分子量链(<50 kDa)才能通过尿液排除,高分子量链很难从体内清除^[16]。临床应用中,通常希望其降解速度能与组织新生速度及预设释药速率同步,如Balakrishnan B等^[17]在乙醇-水混合物中氧化海藻酸钠的方法,克服了水溶液中只能氧化低浓度($<4\%$)海藻酸钠溶液的缺点,提高了反应产率。但氧化反应会使得海藻酸钠G单元中C-C键断裂,使水凝胶分子量和机械强度降低^[18]。

1.2 接枝共聚物

利用海藻酸钠的结构特点,与多种化合物通过不同反应机理进行接枝改造,可达到不同的改性目的,张连飞等^[19]对海藻酸钠接枝单体的种类与原理进行了总结。此外,吴宗梅^[20]以十二烷基缩水甘油醚为疏水材料对海藻酸钠进行改性,得到了具有两亲性的海藻酸钠,在花生油、水制备的乳液中作为乳化剂,可使乳液稳定储存15 d。冯美西等^[21]以溴化苄为疏水改性剂,采用双分子亲核取代反应制得苄基接枝海藻酸衍生物,可提高水介质中 TiO_2 纳米粒的分散稳定性。高健等^[22]以超声波辅助氧化法制备多醛基海藻酸钠,再通过希夫碱反应制得正辛胺改性海藻酸钠,提高了海藻酸钠载药微球的缓释性能和对药物的包封率。通过碳二亚胺反应将生物活性肽与海藻酸钠共价交联,可改善细胞黏附特性,Dalheim MO等^[23]将该工艺进行优化,海藻酸钠先经过高碘酸盐部分氧化,再经还原氨化反应与生物活性肽发生耦合得到生物活性肽藻酸盐衍生物;还原氨化反应中,研究者采用无毒的2-甲基吡啶硼烷络合物代替了传统的有毒还原剂氰基硼氢化钠(NaCNBH_3),该改良反应具有取代度高、重现性好、不产生副产物的优点。大部分接枝单体与海藻酸钠的羧基发生接枝反应,使羧基数量减少,不利于海藻酸钠与钙离子交联,也不利于其与阳离子聚合物(如壳聚糖)结合,减弱了其吸附重金属离子的能力等;接枝单体中, α -环糊精和乙二醇可直接与海藻酸钠的羟基反应,保留了形成凝胶所必须的羧

基,获得的接枝共聚物生物相容性高^[19]。

2 海藻酸钠及其衍生物在生物医药中的应用

2.1 在药物递送中的应用

海藻酸钠与Ca²⁺形成的海藻酸钙网络凝胶结构在酸性环境中交联更紧密,药物主要通过扩散作用释放出来,速度缓慢;在碱性环境中,Ca²⁺与海藻酸交联解离,释药速度加快,这称为海藻酸钠的pH响应性^[24]。载药时通常先将海藻酸钠制备成水凝胶微球后进行载药,但因海藻酸钠微球具有多孔结构,在制备过程及洗涤过程中,药物可能会发生外泄,导致载药量降低。Qi X等^[25]利用泊洛沙姆407形成胶束增溶主药,同时填充海藻酸钠微球的孔隙,避免药物外泄,从而有效提高载药量。

2.1.1 缓控释药物载体 海藻酸钠因其优良的生物相容性、生物可降解性和无毒性,广泛用作药物缓释和控释的载体材料^[26]。Wang H等^[27]利用ZnO紫外阻隔性好、稳定性高的优点,制备了含ZnO的海藻酸钠微球,在模拟胃肠道中实现对姜黄素(Cur)的缓控释,提高紫外照射后的稳定性和抗氧化活性,解决了Cur生物半衰期短、在碱性环境和紫外照射下化学稳定性差的缺点。

体内注射用药中,如前所述,氧化海藻酸钠可改善海藻酸盐在体内的降解行为,从而控制药物释放。Stilhan RS等^[28]通过控制二元氧化海藻酸钠水凝胶中不同分子量水凝胶的配比,来调节慢病毒载体的释放速率,证实了海藻酸钠应用于病毒载体的可行性;其试验结果显示,在小鼠骨骼肌细胞基因组中插入慢病毒基因组后,体内注射慢病毒载体水凝胶可使转基因表达持续2个多月,同时慢病毒基因组拷贝数降至最低。Williams PA等^[29]通过改变海藻酸钠网络中壳聚糖的加入量,从而控制海藻酸钠凝胶中鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)的释放,结果发现,海藻酸钠中参入0.5%壳聚糖的缓释效果更好。

2.1.2 生物大分子载体 海藻酸钠可利用其pH响应性对生物大分子进行包埋,保护生物大分子不受胃酸环境的影响;如果被包封的蛋白质带正电荷,那么该蛋白质可以与带负电的海藻酸钠相互作用,抑制其在聚合物网络中扩散释放,反之带负电荷的蛋白质可以更快地释放;此外,海藻酸钠可将疫苗、蛋白质类生物大分子靶向到辅佐细胞,达到提高转运效率、增强免疫的目的^[30-31]。

Zhu L等^[32]将载卵清肽的海藻酸钠纳米微粒应用于肿瘤免疫疗法中,其中海藻酸钠微粒可促进巨噬细胞表面标志物的活化,具有载体和免疫佐剂的双重作用,该纳米微粒对肿瘤的抑制作用强于单独应用卵清肽。Mata E等^[33]提出并验证了可将聚乳酸(PLGA)和海藻酸钠组合应用于疫苗递送,将2种疟疾合成肽疫苗微囊化到载体微粒中,利用PLGA做主基质可以避免海藻酸钠水凝胶在生理环境中的不稳定性,同时海藻酸钠可提高PLGA微粒包封率并显著降低初始突释;研究制得的

PLGA/Alg载体微球相比于单一PLGA载体,具有更高的包封率与免疫介导能力,同时证明了在PLGA/Alg载体微球表面修饰靶向配体RGD序列(由精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸组成)可进一步增强小鼠免疫反应。Dounighi NM等^[34]制备灭活的鲍特氏百日咳杆菌全细胞包埋微球疫苗,百日咳杆菌直径大于海藻酸钠微球孔隙,随着微球被机体降解,释放出百日咳杆菌引发机体免疫,并可在15 d内稳定持久地释放。相比于传统佐剂吸附疫苗,这种全细胞微球疫苗使用少量病菌即可高效诱导细胞免疫和体液免疫。

2.1.3 靶向给药载体 利用海藻酸钠pH响应性可制备肠道靶向药物^[35],还可通过修饰靶向配体、制备磁导向制剂等手段达到靶向的目的^[36-37]。基于海藻酸钠具有较强的分子间氢键,对疏水性分子的负载量较低的特点,郭华等^[38]发现寡聚乙二醇单甲醚(mOEG)对海藻酸钠进行修饰制得的Alg-mOEG可以降低海藻酸钠的黏度,提高其对疏水药物的负载量,再将疏水性肝靶向配体甘草次酸(GA)修饰在Alg-mOEG上,合成出具有高靶向配体含量的GA-Alg-mOEG,提高了肝靶向性和药物利用率。贾利娜等^[39]以磁性Fe₃O₄为靶向磁核,以壳聚糖和海藻酸钠复合材料为载体,通过反相乳液法制得负载5-氟尿嘧啶的磁性靶向载药微球,所得产物之间发生交联且依然保持原有晶型,在pH为8.4时药物达到最大释放量,适用于肠癌细胞靶向给药,避免了对其他消化道正常细胞产生毒副作用。

2.2 在创面修复中的应用

海藻酸钠水凝胶敷料可提供湿润的接触环境,具有吸收创口渗液、防止继发性损伤等优点,达到抗菌^[40]、止血^[41]、促进创面愈合^[42]等目的。采用海藻酸钠和季铵盐壳聚糖制备抗菌敷料时,由于原料带有不同电荷,共混形成的聚电解质无法在溶液中稳定存在,但当季铵盐壳聚糖中季铵基团取代度为116.9%、电荷屏蔽剂用量为3%时,可以得到稳定透明的抗菌敷料^[43]。

大多数网状、薄膜状止血材料不适用于任意形状或深度的伤口,粉状微球止血剂则恰好解决了这些问题,其固有的微球形状、较高的致密性和良好的堆叠相互作用使其能够牢牢黏附在各种形状或深度的伤口中并保护创面^[44]。Shi X等^[45]用羧甲基壳聚糖、海藻酸钠和胶原蛋白制备复合止血微球(CSCM),体外试验中CSCM表现出促进体外血小板黏附、血小板聚集和血小板活化的优点,并且具有良好的生物降解性和非细胞毒性,磷酸盐缓冲液浸泡50 min后CSCM的最大膨胀量是止血复方微孔多糖止血粉(CMPHP)的300%以上。Avery PK等^[46]将海藻酸钠制成一种剪切稀化生物材料,用于血管损伤中的止血栓塞剂,该材料止血效果良好,且止血机制不依赖于内在血栓的形成,可能更适用于抗凝治疗患

者或凝血障碍患者。

2.3 在组织工程中的应用

海藻酸钠在组织工程中的最早应用之一,是将胰岛移植物封装在海藻酸钠水凝胶中,后移植到相应部位用于治疗 I 型糖尿病。其中,海藻酸钠水凝胶可保护微囊化胰岛细胞不受宿主免疫系统攻击,在无需免疫抑制药物的前提下即可治疗 I 型糖尿病^[47-48]。此后,海藻酸钠在肝脏^[49]、神经^[50]、骨骼肌^[51]、心肌^[52]等组织器官再生工程中逐渐成为研究热点。

组织工程技术有 3 个要素,即种子细胞、生长因子和支架材料。海藻酸钠作为支架材料的优势在于其柔韧性能够完全适应组织缺损^[7],并可同时负载生物活性分子^[53],特有的三维凝胶结构为种子细胞提供了舒适立体的生长空间,且形状规则、表面光滑,可避免不规则形状的移植物植入时对损伤部位造成二次损伤,在软骨^[54]、硬骨^[55]、皮肤组织修复^[56]等方面均得到应用。但其机械强度低,缺乏足够的抗拉、抗压强度来抵抗功能性和非功能性负载,在组织工程中常需要对其结构进行修饰。Mao D 等^[57]采用改良熔体成型方法使海藻酸钠/明胶(SA/Gel)微球与聚己内酯/58 S 生物活性玻璃(PCL/BG)自由融合,得到的 PCL/BG-SA/Gel 混合支架具有较好的力学性能和潜在的细胞相容性,是一种优良的骨修复生物材料。谷龙^[58]设计并搭建了基于气动挤出原理的 3D 打印系统,根据人体皮肤的结构特点设计了皮肤支架的三维模型,采用海藻酸钠/明胶水凝胶构建了含皮肤成纤维细胞的支架结构,在小鼠皮肤损伤实验中取得令人满意的结果。

2.4 在介入治疗中的应用

海藻酸钠微球栓塞剂将血管栓塞介入治疗和靶向药物治疗有机结合起来^[59],利用栓塞使病灶在一定时期内缺血缺氧,促使病灶坏死,而且将海藻酸钠微球作为药物缓释载体,使药物在病灶产生局部富集,达到治疗作用。

Fu C 等^[60]提出一种基于微波消融法与微波栓塞剂协同作用的联合治疗方案,克服微波消融法不能应用于大型肿瘤的问题。将硫化钼纳米片包封在海藻酸钠微囊中,研制出一种微波敏感剂硫化钼海藻酸钠微囊(MSMC);一方面,大肿瘤周围有丰富的血管,微米级的 MSMC 经动脉注射后可以分布在肿瘤边缘,大大扩大消融区;另一方面,栓塞效应切断营养供给并减少血流引起的散热效应,极大提高了微波烧蚀效率。此外,肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌中,海藻酸钠微球栓塞剂联合肝动脉化疗栓塞术能够缩小病灶并提高患者 1 年生存率,具有临床推广价值^[61-62]。

3 结语

海藻酸钠具有优良的生物相容性、生物可降解性、

无毒性、稳定性和安全性,广泛应用于药物递送载体、创面修复中的医用敷料、介入治疗中的栓塞材料以及组织工程中的骨架材料和生物活性物质传递等方面;且海藻酸钠微球载体制备过程中条件温和,不引起蛋白、DNA 类药物变性失活,工艺简单易于工业化生产。

海藻酸钠引起关注的同时,也面临着一些问题。如如何提高水凝胶支架的力学性能和生物相容性,促进成骨细胞黏附、生长和分化,促进血管向内生长和骨组织形成;如何控制凝胶孔隙度以利于细胞增殖和转移,确保营养和代谢产物的运输;如何减少海藻酸钠衍生物、制备过程中的副产物、溶剂残留等对封装细胞与机体产生不良影响;在组织工程中,随着时间的推移,处于支架材料中心的微囊化的细胞会因无法得到足够的氧气而死亡,Mcquilling JP 等^[63]提出 2 种在支架中添加过氧化物提供氧气的方法,但如何持续充足地给微囊化的细胞提供氧气,又不至于累积过氧化物自由基产生细胞毒性仍是一个问题。此外,如何在全面认识组织结构形态的基础上最大程度地为组织细胞提供近似体内的生长环境,诱导组织内部新生血管;海藻酸钠及其衍生物作为给药载体和医用敷料时,如何实现动态智能释药,根据外部信号进行持续释放与顺序释放等问题,仍需研究者们进一步挖掘海藻酸钠及其衍生物的应用潜能和安全性,为其临床应用提供依据。

参考文献

- [1] 吴秋惠,吴皓,王令充,等.海藻酸钠微球的制备及其在药物载体中的应用进展[J].中华中医药杂志,2011,26(8):791-794.
- [2] SMIDSRD O,SKJAK-BRAEK G. Alginate as immobilization matrix for cells[J]. *Trends Biotechnol.* 1990,8(3):71-78.
- [3] KLÖCK G,PFEFFERMANN A,RYSER C, et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates[J]. *Biomaterials*, 1997,18(10):707-713.
- [4] URTUVIA V,MATURANA N,ACEVEDO F, et al. Bacterial alginate production: an overview of its biosynthesis and potential industrial production[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017. DOI:10.1007/s11274-017-2363-x.
- [5] 吴吟秋,林礼智,陈达永,等.基于海藻酸钠的生物医用微球材料研究进展[J]. *新型工业化*, 2018,8(6):56-63.
- [6] 王婷婷,曹光群,董伟.海藻酸钠微球研究进展[C]//第十届中国化妆品学术研讨会论文集.杭州:中国香料香精化妆品工业协会,2014:9.
- [7] SALTZ A,KANDALAM U. Mesenchymal stem cells and alginate microcarriers for craniofacial bone tissue engineering: a review[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(5):1276-1284.
- [8] 马树强,彭建强,李中檀,等.成骨生长肽壳聚糖-海藻酸钠微球的制备及体外检测[J]. *中国组织工程研究*, 2012,

- 16(25):4663-4666.
- [9] 余平,艾永林,张祥文.海藻酸钠微球支气管动脉栓塞材料治疗肺结核大咯血的有效性[J].中国组织工程研究,2015,19(47):7693-7697.
- [10] PAWAR SN, EDGAR KJ. Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and applications[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11):3279-3305.
- [11] 闫焕新.褐藻酸-碘复合物的制备和稳定性及其动物补碘效应的初步研究[D].青岛:青岛大学,2014.
- [12] COLEMAN RJ, LAWRIE G, LAMBERT LK, et al. Phosphorylation of alginate: synthesis, characterization, and evaluation of in vitro mineralization capacity[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(4):889-897.
- [13] RONGHUA H, YUMIN D, JIANHONG Y. Preparation and in vitro anticoagulant activities of alginate sulfate and its quaterized derivatives[J]. *Carbohydr Polym*, 2003, 52(1):19-24.
- [14] FAN L, JIANG L, XU Y, et al. Synthesis and anticoagulant activity of sodium alginate sulfates[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 83(4):1797-1803.
- [15] XIN M, REN L, SUN Y, et al. Anticoagulant and anti-thrombotic activities of low-molecular-weight propylene glycol alginate sodium sulfate (PSS) [J]. *Eur J Med Chem*, 2016. DOI:10.1016/j.ejmech.2016.02.063.
- [16] REAKASAME S, BOCCACCINI AR. Oxidized alginate-based hydrogels for tissue engineering applications: a review[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(1):3-21.
- [17] BALAKRISHNAN B, LESIEUR S, LABARRE D, et al. Periodate oxidation of sodium alginate in water and in ethanol-water mixture: a comparative study[J]. *Carbohydr Res*, 2005, 340(7):1425-1429.
- [18] BOUHADIR KH, LEE KY, ALSBERG E, et al. Degradation of partially oxidized alginate and its potential application for tissue engineering[J]. *Biotechnol Prog*, 2001, 17(5):945-950.
- [19] 张连飞,宋淑亮,梁浩,等.海藻酸钠接枝聚合物研究进展[J].中国生化药物杂志,2009,30(4):281-284.
- [20] 吴宗梅.疏水改性海藻酸钠的合成优化及其性能研究[D].青岛:青岛科技大学,2018.
- [21] 冯美西,颜慧琼,陈秀琼,等.苜蓿接枝海藻酸衍生物对TiO₂纳米粒分散稳定性的影响[J].日用化学工业,2018,48(6):341-347,351.
- [22] 高健,许同桃,陈万胜,等.正辛胺改性海藻酸钠凝胶微球的制备及其性质研究[J].中国药房,2012,23(25):2353-2355.
- [23] DALHEIM MO, VANACKER J, NAJMI MA, et al. Efficient functionalization of alginate biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2016. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.11.043.
- [24] 王心静,王巍,黎立,等.口服利福平海藻酸钠微球的制备[J].医药导报,2007,26(12):1486-1488.
- [25] QI X, QIN X, YANG R, et al. Intra-articular administration of chitosan thermosensitive in situ hydrogels combined with diclofenac sodium-loaded alginate microspheres[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1):122-130.
- [26] 陈红,徐静,康晓梅,等.海藻酸钠及其复合材料在生物医药中的研究进展[J].世界科技研究与发展,2010,32(4):536-539.
- [27] WANG H, GONG X, GUO X, et al. Characterization, release, and antioxidant activity of curcumin-loaded sodium alginate/ZnO hydrogel beads[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.121.
- [28] STILHANO RS, MADRIGAL JL, WONG K, et al. Injectable alginate hydrogel for enhanced spatiotemporal control of lentivector delivery in murine skeletal muscle[J]. *J Control Release*, 2016. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.06.047.
- [29] WILLIAMS PA, CAMPBELL KT, GHARAVIRAM H, et al. Alginate-chitosan hydrogels provide a sustained gradient of sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(4):1003-1014.
- [30] GEORGE M, ABRAHAM TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan: a review[J]. *J Control Release*, 2006, 114(1):1-14.
- [31] JAIN S, TRAN TH, AMIJI M. Macrophage repolarization with targeted alginate nanoparticles containing IL-10 plasmid DNA for the treatment of experimental arthritis[J]. *Biomaterials*, 2015. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.028
- [32] ZHU L, GE F, YANG L, et al. Alginate particles with ovalbumin (OVA) peptide can serve as a carrier and adjuvant for immune therapy in B16-OVA cancer model[J]. *Med Sci Monitor*, 2017. DOI:10.12659/MSMBR.901576.
- [33] MATA E, IGARTUA M, PATARROYO ME, et al. Enhancing immunogenicity to PLGA microparticulate systems by incorporation of alginate and RGD-modified alginate[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(1/2):32-40.
- [34] DOUNIGHI NM, SHAHCHERAGHI F, RAZZAGHI-ABYANEH M, et al. Cell-mediated and humoral immune responses to bordetella pertussis inactivated whole-cells encapsulated alginate microspheres as a new vaccine candidate[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(7):585-593.
- [35] BULUT E, SANLI O. Novel ionically crosslinked acrylamide-grafted poly(vinyl alcohol)/sodium alginate/sodium carboxymethyl cellulose pH-sensitive microspheres for delivery of Alzheimer's drug donepezil hydrochloride: preparation and optimization of release conditions[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(2):431-442.
- [36] ZHANG H, YANG C, ZHOU W, et al. A pH-responsive gel macrosphere based on sodium alginate and cellulose

- nanofiber for potential intestinal delivery of probiotics[J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6(11):13924-13931.
- [37] HORIBE S, TANAHASHI T, KAWAUCHI S, et al. Preventative effects of sodium alginate on indomethacin-induced small-intestinal injury in mice[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(9):653-663.
- [38] 郭华, 杨承玲, 王蔚, 等. 基于海藻酸钠衍生物的肝靶向纳米前药的构建及抗肿瘤活性研究[J]. *高等学校化学学报*, 2014, 35(8):1835-1842.
- [39] 贾利娜, 何俊男, 赵敬东, 等. 壳聚糖-海藻酸钠载药微球的缓释性能研究[J]. *广州化工*, 2016, 44(2):65-68.
- [40] 张广丽. 海藻酸盐抗菌材料的制备及性能研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [41] XU G, CHENG L, ZHANG Q, et al. In situ thiolated alginate hydrogel: Instant formation and its application in hemostasis[J]. *J Biomater Appl*, 2016, 31(5):721-729.
- [42] CHEN Y, QIU H, DONG M, et al. Preparation of hydroxylated lecithin complexed iodine/carboxymethyl chitosan/sodium alginate composite membrane by microwave drying and its applications in infected burn wound treatment [J]. *Carbohydr Polym*, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.10.068.
- [43] 宋然然. 海藻酸钠/季铵盐壳聚糖抗菌水凝胶敷料的制备及其性能表征[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [44] PUSATERI AE, DELGADO AV, DICK EJ, et al. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (quikclot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine[J]. *J Trauma*, 2004, 57(3):555-562.
- [45] SHI X, FANG Q, DING M, et al. Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic in vitro study[J]. *J Biomater Appl*, 2016, 30(7):1092-1102.
- [46] AVERY RK, ALBADAWI H, AKBARI M, et al. An injectable shear-thinning biomaterial for endovascular embolization[J]. *Sci Transl Med*, 2016. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5533.
- [47] LIM F, SUN AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas[J]. *Science*, 1980, 210(4472):908-910.
- [48] LACY P, HEGRE O, GERASIMIDI-VAZEOU A, et al. Maintenance of normoglycemia in diabetic mice by subcutaneous xenografts of encapsulated islets[J]. *Science*, 1991, 254(5039):1782-1784.
- [49] NO DAY, JEONG GS, LEE SH. Immune-protected xenogeneic bioartificial livers with liver-specific microarchitecture and hydrogel-encapsulated cells[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(32):8983-8991.
- [50] LIU S, SANDNER B, SCHACKEL T, et al. Regulated viral BDNF delivery in combination with Schwann cells promotes axonal regeneration through capillary alginate hydrogels after spinal cord injury[J]. *Acta Biomater*, 2017. DOI:10.1016/j.actbio.2017.07.024.
- [51] ANSARI S, CHEN C, XU X, et al. Muscle tissue engineering using gingival mesenchymal stem cells encapsulated in alginate hydrogels containing multiple growth factors [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(6):1908-1920.
- [52] RUVINOV E, COHEN S. Alginate biomaterial for the treatment of myocardial infarction: progress, translational strategies, and clinical outlook: from ocean algae to patient bedside[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.04.021.
- [53] MOSHAVERINIA A, ANSARI S, CHEN C, et al. Co-encapsulation of anti-BMP2 monoclonal antibody and mesenchymal stem cells in alginate microspheres for bone tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28):6572-6579.
- [54] 何牧. 以藻酸钙和透明质酸为载体的可注射软骨材料研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [55] 王鑫. 人工牙槽骨快速成型工艺分析与实验研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2014.
- [56] 孔易. 壳聚糖/藻酸盐纳米膜的制作新工艺及其促进皮肤愈合的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [57] MAO D, LI Q, LI D, et al. 3D porous poly(ϵ -caprolactone)/58S bioactive glass-sodium alginate/gelatin hybrid scaffolds prepared by a modified melt molding method for bone tissue engineering[J]. *Mater Design*, 2018. DOI: 10.1016/j.matdes.2018.08.062.
- [58] 谷龙. 面向皮肤组织工程的水凝胶与细胞打印研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [59] 雷呈志, 向阳, 敖国昆, 等. 达那唑海藻酸钠微球用于豚鼠子宫肌瘤动脉栓塞术后细胞凋亡的研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(3):188-191.
- [60] FU C, HE F, TAN L, et al. MoS₂ nanosheets encapsulated in sodium alginate microcapsules as microwave embolization agents for large orthotopic transplantation tumor therapy[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(39):14846-14853.
- [61] 王海林, 黄伍奎, 帕哈尔丁·白克热, 等. TACE治疗原发性肝癌不同栓塞剂的肝损伤分析[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(6):17-20.
- [62] 曾敬科, 许志华, 赖小欢, 等. 超选择性肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(26):75-78.
- [63] MCQUILLING JP, OPARA EC. Methods for incorporating oxygen-generating biomaterials into cell culture and microcapsule systems[J]. *Methods Mol Biol*, 2017. DOI: 10.1007/978-1-4939-6364-5_10.

(收稿日期:2019-05-16 修回日期:2019-07-11)

(编辑:唐晓莲)