

离子敏感性生物材料的研究进展

王健, 王春仁* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 **目的:** 全面梳理离子敏感性生物材料的研究进展, 对此类材料的主要应用领域、发展现状和应用前景进行归纳总结, 为相关领域的深入研究提供参考。**方法:** 以离子敏感性生物材料的重要科研和应用进展为主线, 展现离子敏感性生物材料的发展过程、主要应用领域及其发展前景。**结果与结论:** 离子敏感性生物材料目前主要应用于离子交换树脂、离子敏感电极、离子选择敏感膜、离子敏感性凝胶四个领域, 是新一代精准医疗对各种生物响应机理进行探索研究的基础材料之一。对于药物受控释放、医学诊断、组织工程(含生物增材制造)和生物医学装置及相关医疗器械的研制创新均会产生深远影响。

关键词: 离子敏感性生物材料; 生物响应材料; 材料研制与应用

中图分类号: Q819 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)10-1143-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.010

On Research Progress of Ion-sensitive Biomaterials

Wang Jian, Wang Chunren* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To comprehensively analyze the research progress of ion-sensitive biomaterials, summarize their main application fields, development status and application prospects and to provide references for further research in related fields. **Methods:** Based on the important research and application progress of ion-sensitive biomaterials, the development process, main application fields and development prospects of ion-sensitive biomaterials were presented. **Results and Conclusion:** Ion-sensitive biomaterials are mainly used in the following four major areas: ion exchange resins, ion-sensitive electrodes, ion-sensitive sensitive membranes and ion-sensitive gels. Ion-sensitive biomaterials are one of the basic materials for exploring and studying various biological response mechanisms in the new generation of precision medicine and will have profound impact on drug-controlled release, medical diagnosis, tissue engineering (including biomaterial additive manufacturing) and the development and innovation of biomedical devices and related medical devices.

Keywords: ion-sensitive biomaterials; biological response materials; material development and application

生物医用敏感材料, 是指对所处环境中理化信号, 如温度、湿度、光照、电压、离子、pH及其他物质产生细微变化时, 具备敏感的反应能力, 引起材料本身电阻率、电动势、电流等物理量迅速变化的功能材料^[1]。离子环境是生物响应材料对生理环境敏感的主要因素之一。对周边环境中某些

离子细微变化具备敏感性的生物敏感材料, 称为离子敏感性生物材料。近年来, 从材料的智能化属性角度提出了“智能”生物响应材料的概念, 这是指对生物信号或者病理学异常敏感, 并且能与它们作用或者能被它们激励的材料。智能响应材料的提出, 进一步为敏感性生物材料的应用提出了明确的

方向,即材料的“智能”属性,而所谓智能化属性正是基于目前敏感性生物材料由被动需求型,逐渐转变为具备可针对特定生理条件做出相应反应的主动调节控制型材料的发展趋势应运而生的。可以预见,未来将出现越来越多的具备智能属性的生物医用敏感材料。目前,离子敏感性生物材料主要应用于离子交换树脂、离子敏感电极、离子选择敏感膜、离子敏感性凝胶四个领域。本文将对这几类生物医用敏感材料的发展状况进行综述和展望。

1 离子交换树脂

1.1 离子交换树脂工作原理及分类

离子交换树脂是一类分子中含有活性基团而能与其他物质进行离子交换的响应型高分子材料。其分子结构的一部分是由固定离子和可交换离子组成的活性基团,另一部分则是呈现三维空间网状结构的树脂基体骨架,在酸、碱和一般的常规溶剂中性质稳定。离子交换与吸附树脂则是离子交换与吸附分离操作的物质基础^[2]。通常利用离子交换树脂在不同酸碱介质中具备的敏感离子交换能力,实现对某些特定物质的吸附提纯、净化浓缩、交换选择和催化。离子交换树脂又可细分为凝胶型树脂、大孔型树脂、超高交联树脂、复合功能树脂、树脂基复合吸附材料等。离子交换树脂的基本特性使其可用于物质的分离和提纯,为某些特定物质的有效吸附和分离方面提供高效的解决方案。目前,离子交换树脂已经广泛应用于化工、医药卫生、食品、水处理、环保、冶金和原子能工业等领域。

1.2 离子交换树脂在制药领域的应用

1959年,何炳林等^[3]利用ABC-10弱酸型大孔树脂分离得到纯度较高的链霉素,开启了我国利用离子交换树脂进行抗生素的提取、分离及维生素浓缩和纯化的先河;其后,又陆续对树脂成分和功能进行改进提升,进一步提高了我国链霉素提纯工艺水平^[4-6]。由于在固相合成技术领域的突出贡献,美国学者Merrifield^[7]荣获1984年诺贝尔化学奖,其后的几十年,以固相有机合成为基础发展起来的组合化学技术已成为新药研发的有力手段^[8]。在我国,离子交换树脂近些年来还被用于中药制剂的开发、成分分析、制剂工艺等方面。李清潭等^[9]采用6种连续离子交换色谱分离甘草酸和甘草黄酮,确定了两种中药成分的最佳分离工艺。周军辉等^[10]用树脂从披针叶黄华地上部分中分离纯化金雀花碱。牛猛

等^[11]利用离子交换树脂混用技术分离纯化了妥布霉素,采用优化工艺条件将妥布霉素纯度从32.85%提高到94.82%。近年来,美国沃特世公司推出了全新阳离子交换色谱柱和消耗品,能够完成mAb电荷异构体分析,可在生物制剂和生物类似药的发现、开发及生产应用中用于确认药物疗效和安全性,显著提升了抗体药物分析的灵活性、重现性和分离度,推动抗体药物分析技术向前迈进一大步^[12]。

1.3 离子交换树脂在检验检测领域的应用

目前,离子交换树脂已经成为现代分析化学检测中最为常用的基础材料,可用来检测各类药品、食品、生物制品、医疗器械产品中有效成分、杂质、阴阳离子等物质,具有良好的分离、浓缩效果和极佳的特异性和敏感性。李响等^[13]采用高效阴离子交换色谱-脉冲安培检测法测定用于重组人促红素中唾液酸的含量。肖伟敏等^[14]采用阴离子交换高效液相色谱法测定婴幼儿食品与乳品中的核苷酸,该方法分离效果好,线性范围宽,稳定性和准确性好,解决了依据GB 5413.40-2016进行样品检测时的基质干扰问题。刘金霞等^[15]以3种阳离子交换树脂微柱为柱填充材料,采用电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)进行检测,研究动态条件下内蒙古产区黄芪中16种稀土离子的交换性能,并确定了最佳交换及洗脱条件。Xu等^[16]合成了高交联强阳离子交换树脂,并将其作为选择性吸附剂,用于与痛风相关的碱性嘌呤代谢物的固相萃取。刘冰冰等^[17]建立了离子交换树脂-固相萃取富集-电感耦合等离子体光谱(ICP-AES)联用方法,用于测定水中的重金属元素Zn、Mn、Cu、Co、Ni、Cd、Pb的含量,该方法为解决电感耦合等离子体质谱法测定痕量元素存在的测试成本高,抵御复杂基质或高盐基质对设备损伤大、能力差等一系列问题,提供了可供参考的技术方案。

1.4 离子交换树脂作为味觉掩体、药物释放载体的应用

离子交换树脂还经常被用做味觉掩体、反离子响应药物释放和持续药物释放载体。研究^[18]表明,使药物进入离子交换树脂的骨架,可以达到掩盖不良气味的目的。Gao等^[19]应用离子交换树脂、异丁烯酸与二乙烯基苯交联聚合物为载体,搭载喹诺酮类及其衍生物的液体制剂,成功研制出无苦味的喹诺酮类口服液。随着口腔崩解片和儿科液体制

剂使用量的不断增加,离子交换树脂在这些制剂中的味道掩蔽和持续药物释放中将会发挥更重要的作用。

2 离子选择敏感膜与离子敏感电极

首先应明确离子选择敏感膜、离子敏感电极的基本内在关系。离子敏感电极又称为离子选择微电极(Ion selective microelectrode),起初主要用于化学分析和电化学研究。近年来,随着分子生物、细胞生物学、微生物学、医学检验、环境科学等研究领域学科交叉的迅速发展,离子敏感电极的应用范围得以充分扩展,相关技术取得了长足进步。离子选择敏感膜则是离子敏感电极的核心部分。离子敏感膜与合适的内参比系统结合可组装成一种电化学传感器,即离子选择性电极(ISE)。离子选择敏感膜的类型与性能决定了离子敏感电极对离子敏感的种类和灵敏度。因此,离子选择性高、电阻抗低、化学稳定性好是作为离子选择敏感膜应该具备的基本技术要求。

2.1 离子选择敏感膜

电化学交流阻抗法(ESI)作为传统重金属检测技术(如原子吸收光谱法、原子荧光分光光度法、电感耦合等离子法等设备昂贵的测试方法)的补充,具备成本低、操作简单、分析快速和离子专属性好的特点,从而得到了广泛应用^[20-22]。该方法的物质基础就是各类离子选择敏感膜。离子选择敏感膜大致可分为玻璃膜、晶体膜、液态膜与聚合物膜4类。其中,玻璃膜是研究最早的敏感膜,以性能优良的 H^+ 、 Na^+ 玻璃电极为代表;液态膜是由液体离子交换剂溶解在不溶于水的有机溶剂中形成的,其优点是可测离子的种类多,但是有机离子交换剂易随溶剂渗漏,需经常补充。20世纪60年代出现了以聚合物作为成膜基体用于制备离子敏感膜。而高分子物质优异的成膜能力,使其在离子敏感膜制备中显示出日益显著的重要性。聚合物离子敏感膜在世界范围内已有商品化产品出售。我国在离子选择敏感膜领域也作了大量研究工作:任素云等^[23]制备出多重金属离子检测用三维石墨烯电化学生物传感器敏感膜,既可用于电化学生物传感器敏感膜以吸附生物分子DNA,又能同时实现对 Ag^+ 、 Hg^{2+} 、 Cu^{2+} 3种离子的检测;雷佳宏等^[24]以核酸适体为识别分子,以经鱼精蛋白活化的聚离子敏感膜电极为信号识别单元,构建了一种检测三磷酸腺苷(ATP)

的流动注射分析方法,对ATP检测的线性范围为 $2.0 \sim 12.0 \mu mol \cdot L^{-1}$,检出限为 $1.0 \mu mol \cdot L^{-1}$,该方法亦可用于对其他聚阴离子检测;王鹏等^[25]发明了一种离子选择电极敏感膜,包括离子载体、高分子聚合物、增塑剂、离子添加剂以及有待测离子相应的电解质,临床用于无机盐和/或有机盐类电解质中各类离子的检测;贾健君等^[26]制备了一种以复合敏感膜为离子载体的新型全固态硫酸根离子选择性电极,该电极在硫酸根离子浓度为 $10^{-4} \sim 10^{-1} mol \cdot L^{-1}$ 的范围内呈现出良好的线性关系,检测下限为 $10^{-4} mol \cdot L^{-1}$,所测电压与硫酸根离子浓度的负对数之间斜率为 $-27.13 mV/dec$ 。

2.2 离子敏感电极

30多年来,离子选择性电极的响应特性和响应机理都取得了充分研究。发展新型敏感材料和新的制备技术是离子研究电极中的一个重要方向。除用于传统常规离子检测外,离子选择性微电极在生物医学领域的应用是近年来该领域的研究热点。离子选择性微电极是一种能定量测定细胞等生物微环境中单一离子活度的信息传感器。其基本原理是:被测定离子活度的对数值与由离子选择性微电极和参比电极构成的电池电动势值之间存在线性关系,即符合Nernstian方程。

离子选择性微电极的发明始于20世纪50年代中期,最初是把内充 $3 mol \cdot L^{-1} KCl$ 溶液的玻璃微电极(标准微电极)引入细胞膜电位的测量,可通过细胞膜电位或电流的变化来间接反映细胞内外离子组分的相对变化,不能直接测定其离子浓度或活度。经过60年代、70年代的技术改进逐渐制成了pH、pK、pNa玻璃微电极、可测定 K^+ 和 Cl^- 的离子交换玻璃微电极。此后, Daniel等^[27]制成了中性载体离子选择性微电极,使选择性得到了明显改善,能测定 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 HCO_3^- 、 Cl^- 等离子的离子选择性微电极陆续研制成功。但是,现有的 HCO_3^- 、 Cl^- 微电极的抗干扰能力仍然不足,选择性仍有待进一步提升。最初以无机离子为主要探测目标的离子选择性电极,在检测有机离子或分子类物质方面也逐渐获得了进展。目前,离子选择性微电极在中枢神经系统研究中已经得到应用,如脑组织细胞外 K^+ 、 Cl^- 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 的测定,脊髓细胞外 K^+ 的测定,以及软体动物如蜗牛单个神经元的pH及 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 、 Cl^- 的活度测定。在骨骼肌和心

肌研究中, H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 的测定同样也采用了离子敏感微电极^[28]。在丘脑底核(STN)电刺激治疗帕金森病术中, 应用微电极记录、分析针道沿途各核团电生理学特性, 确认STN内各亚区范围、边界及STN与周围结构的边界并制图, 有助于对基底节各神经核团电生理特性的了解。吕晓宁等^[29]采用氟化钨电极晶体为敏感膜, 制备了选择性微电极, 用于测定唾液中氟离子。

3 离子敏感性凝胶

离子敏感性凝胶为高分子溶液剂, 它的形成机制是利用高分子辅料对外界刺激(体内外不同的生理环境—离子强度)的响应, 使高分子辅料在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化, 完成由溶液向凝胶的转化过程。目前用于离子敏感性凝胶基质的高分子辅料主要包括海藻酸钠、结冷胶、盐敏感性水凝胶等。

3.1 海藻酸钠

海藻酸钠(Sodium Alginate, SA)是由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸残基通过1,4-糖苷键连接构成的线型多糖类嵌段共聚物, 具有良好的溶胶-凝胶特性, 其水溶液与一定浓度的一价或二价金属阳离子(如人泪液中均含 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Ba^{2+} 等离子)相遇会发生胶凝化, 形成半固体状凝胶。刘志东^[30-31]联合使用海藻酸钠和羟丙甲纤维素研究离子敏感性眼用即型凝胶剂, 以羟丙甲纤维素为增稠剂, 降低海藻酸盐的用量。周李念等^[32]制备了明胶-海藻酸钠复合水凝胶, 研究了不同配比下复合水凝胶的流变特性, 并将其用于挤压式3D细胞打印, 打印出的细胞在静态培养14天后仍存活90%以上。侯小路等^[33]构建了部分氧化的海藻酸钠凝胶, 并通过纳米粒子接枝的方式在其中包覆IGF-1和BIO形成复合凝胶, 观察了凝胶对老龄急性心肌梗死大鼠心脏功能的改善情况。王健等^[34]制备了物理稳定性和生物相容性良好的海藻酸钠-多聚鸟氨酸-海藻酸(A-PLO-A)和海藻酸钡-多聚鸟氨酸-海藻酸(B-PLO-A)两种新型凝胶微囊, 进行微囊化肝细胞体内移植治疗肝衰竭大鼠的研究。

3.2 结冷胶

结冷胶(Gellan Gum)是一种线性阴离子杂多糖, 由葡萄糖、葡糖醛酸、鼠李糖以2:1:1的摩尔比连接成四元重复单元, 形成聚合物主链。其有

两种存在形式, 分别为天然结冷胶(高酰基结冷胶)以及去乙酰基结冷胶(DGG)。其中, DGG结构中酰基全部或部分被去除, 使得分子间空间阻碍作用明显减弱, 形成的凝胶能力增强, 对钙、镁离子特别敏感, 胶凝强度是钠、钾等1价离子的25倍^[35], 故在凝胶剂研究中应用较多。曹师磊等^[36]采用去乙酰结冷胶为材料制备了离子敏感性鼻用原位凝胶剂, 研究其在家兔鼻腔内的在体消除动力学。徐潇^[37]采用魔芋葡甘聚糖对结冷胶进行共混改性, 测试了溶胶及凝胶的加工流变性, 初步评价了复合凝胶球的药物释放性, 为天然食品复合胶体药物材料的研究与应用提供了实验数据与理论依据。Miyazaki等^[38]以结冷胶为基质制得茶碱口服缓释即型凝胶。结冷胶还可作为一种重要的成分运用于眼部原位凝胶给药系统。Tayel等^[39]将盐酸特比萘芬纳米乳分散于结冷胶溶液中制得纳米乳-原位凝胶, 其中0.2%结冷胶纳米乳原位凝胶对眼刺激性最小。

3.3 盐敏感性水凝胶

盐敏感性水凝胶是随溶液中盐离子种类或浓度变化发生溶胀或收缩行为的一类智能水凝胶。Zhang等^[40]以丙烯酸和玉米糠废弃物为原料, 以2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮和过硫酸铵为复合引发剂, 以N,N'-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂, 通过紫外照射辐射交联共聚制备得到复合水凝胶。当盐溶液浓度低于 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 水凝胶在不同盐离子溶液中的溶胀率顺序为 $KCl > NaCl > NH_4Cl > AlCl_3 > FeCl_3 > MgCl_2 > CaCl_2$ 。林海琳^[41]等以N,N'-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂, 过硫酸铵-亚硫酸氢钠为引发剂, 采用水溶液法合成了醚化海藻酸钠-丙烯酸-聚乙烯醇高吸水性树脂, 考察比较了树脂在不同pH值缓冲溶液和盐溶液中的平衡含水率并对聚合物-溶剂的相互作用机理进行了探讨。

4 展望

随着生物医学和医疗器械创新发展的日新月异, 传统离子敏感性生物材料, 已经逐渐突破人们熟知的应用范围, 向多学科多领域交叉发展。以满足人类健康需求为目标的生物医学, 为离子敏感性生物材料的发展开辟了一块崭新的领域。离子敏感性生物材料逐渐向着生物响应材料这一更为贴近当代生物医学需求的方向发展。而离子敏感仅仅是生物响应材料对环境敏感因素如pH、氧化还原、

酶、葡萄糖、离子、ATP、乏氧、温度、机械因素、核酸等诸多因素的一个方面。因此,在研制、考察、评价生物响应材料时,应结合上述因素进行综合考虑。同时,还要善于屏蔽多因素影响,寻找与特定生物响应材料相关功能或需求影响最强的因素,进行深入分析。未来,离子敏感性生物材料将对药物受控释放、医学诊断、组织工程(含生物增材制造)与生物医学装置和医疗器械的研制创新产生深远影响。

参考文献:

- [1] Lu Y, Aimetti A A, Langer R, et al. Bioresponsive Materials[J]. Nature Reviews Materials, 2016, 1: 16075.
- [2] 张全兴, 张政朴, 李爱民, 等. 我国离子交换与吸附树脂的发展历程回顾与展望[J]. 高分子学报, 2018, (7): 814-828.
- [3] 何炳林. 我国在离子交换树脂方面的一些研究情况[J]. 高分子学报, 1959, (5): 219-224.
- [4] 华北制药厂. 烟酸生产情况介绍[J]. 医药工业, 1976, (3): 34-38.
- [5] 何炳林. 我国在离子交换树脂方面的一些研究情况[J]. 高分子学报, 1959, (5): 219-224.
- [6] 袁直, 杨德富, 申丽华, 等. 弱碱HYY树脂对链霉素分离纯化的研究[J]. 离子交换与吸附, 1996, (1): 56-60.
- [7] Merrifield, R B. Eptide Synthesis on a Solid Polymer[J]. Federation Proceedings, 1962, 21 (2): 412.
- [8] Miertus, Stanislav. Combinatorial Chemistry and Technology[M]. New York: USA, Marcel Dekker, 1999: 1-5.
- [9] 李清潭, 丁燕, 籍立新, 等. 连续离子交换色谱分离甘草酸和甘草黄酮[J]. 大连工业大学学报, 2019, 38 (1): 28-32.
- [10] 周军辉, 李杨, 孙颖, 等. 披针叶黄华地上部分金雀花碱的分离纯化工艺研究[J]. 西北药学杂志, 2016, 31 (2): 132-136.
- [11] 牛猛, 徐环昕, 宁方红, 等. 离子交换树脂混用技术分离纯化妥布霉素[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43 (4): 457-461.
- [12] 沃特世公司. 沃特世推出全新阳离子交换色谱柱和消耗品, 显著提升抗体药物分析的灵活性、重现性和分离度[J]. 分析化学, 2019, 47 (3): 446.
- [13] 李响, 于雷, 范文红, 等. 高效阴离子交换色谱-脉冲安培检测法用于重组人促红素中唾液酸的含量测定[J]. 中国医药导报, 2018, 15 (27): 102-105.
- [14] 肖伟敏, 刘文丽, 张协光, 等. 阴离子交换高效液相色谱法测定婴幼儿食品与乳品中的核苷酸[J]. 分析测试学报, 2018, 37 (8): 962-966.
- [15] 刘金霞, 富玉, 王彦芬, 等. 离子交换微柱在线富集-电感耦合等离子体原子发射光谱法测定黄芩中稀土元素[J]. 理化检验(化学分册), 2007, (6): 436-439.
- [16] Xu Yating, Liu Ju, Zhang Hongyang, et al. Hypercross-linked Strong Cation-exchange Polymers for Selective Extraction of Serum Purine Metabolites Associated with gout[J]. Talanta, 2016, 15 (1): 172-178.
- [17] 刘冰冰, 刘佳, 张辰凌, 等. 离子交换树脂-固相萃取富集-电感耦合等离子体光谱法测定水中重金属元素[J]. 光谱学与光谱分析, 2018, 38 (12): 271-276.
- [18] 王俊杰, 冯怡, 徐德生, 等. 药物掩味技术的研发进展与应用[J]. 中国药学杂志, 2006, 41 (19): 1444-1448.
- [19] GAOR, SHAO ZJ, FAN ACL, et al. Taste Masking of Oral Quinolone Liquid Preparations Using Ion Exchange Resins:US, 6514492[P]. 2003-02-04.
- [20] 王新刚, 毛罕平, 左志宇. 离子选择微电极与膜片钳在电生理检测中的应用[J]. 农机化研究, 2007, (10): 36-39.
- [21] 顾光煜. 离子选择电极分析在生物医学检验中的应用[J]. 临床检验杂志, 2002, 20 (特刊): 29-32.
- [22] 郑筱祥, 马忠明, 戴欣, 等. 离子选择性微电极技术的研究与利用[J]. 中国微循环, 1997, 1 (1): 17-19.
- [23] 任素云, 吉鸿飞, 张治红, 等. 多重金属离子检测用三维石墨烯电化学生物传感器敏感膜的构筑[J]. 轻工学报, 2016, 31 (3): 14-20.
- [24] 雷佳宏, 丁家旺, 秦伟. 流动注射聚离子敏感膜电极检测三磷酸腺苷[J]. 化学与生物工程, 2014, 31 (9): 71-75.
- [25] 王鹏, 张国联. 离子选择电极敏感膜、其制备方法及其离子选择性电极: 中国, CN108593745A[P]. 2018-03-09.
- [26] 贾健君, 阚雅婷, 张潇, 等. 一种以复合敏感膜为离子载体的硫酸根电极制备及其性能表征[J]. 仪表技术与

- 传感器, 2016, (7): 18-21.
- [27] Walker J L. Ion-selective Microelectrodes: Principles, Design and Application: By Daniel Ammann, Springer-Verlag, Berlin/New York, 1986. 346 pp[J]. Analytical Biochemistry, 1986, 165 (2): 470-470.
- [28] 马逸龙. 离子选择性微电极及其在生物医学中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 1991, (4): 260-263.
- [29] 吕晓宁, 刘鲁川, 袁若, 等. 选择性微电极测定唾液中氟离子的初步探讨[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13 (2): 78-81.
- [30] 刘志东. 喹诺酮类药物眼部传递系统的设计与评价[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [31] Liu Z, Li J, Nie S, et al. Study of an Alginate/HPMC-based in Situ Gelling Ophthalmic Delivery System for Gatifloxacin[J]. International Journal of Pharmaceutics (Kidlington), 2006, 315 (1-2): 12-17.
- [32] 周李念, 连琴, 呼延一格, 等. 基于明胶-海藻酸钠复合水凝胶的挤压式3D细胞打印研究[J]. 电加工与模具, 2019, 344 (1): 60-63.
- [33] 侯小路, 乔书培, 王凤新, 等. 海藻酸钠复合凝胶改善老龄急性心肌梗死大鼠心脏功能的实验研究[J]. 国际老年医学杂志, 2019, 1: 18-21
- [34] 王健, 徐丽明, 汤京龙, 等. 基于多聚鸟氨酸的海藻酸微囊化肝细胞体内移植治疗肝衰竭大鼠的研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2014, (3): 642-647.
- [35] 王卫平. 食品品质改良剂: 亲水胶体的性质及应用(之六)——微生物代谢胶[J]. 食品与发酵工业, 1997, (1): 76-80.
- [36] 曹师磊, 徐丰, 蒋新国, 等. 离子敏感鼻用原位凝胶的制备及其免消除动力学[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42 (11): 844-848.
- [37] 徐潇. 魔芋葡甘聚糖/结冷胶共混材料的结构、流变性及其释放性研究[D]. 华中农业大学, 2007.
- [38] Miyazaki S, Aoyama H, Kawasaki N, et al. In situ-gelling Gellan Formulations as Vehicles for Oral Drug Delivery[J]. Journal of Controlled Release, 1999, 60 (2-3): 287-295.
- [39] TAYEL S A, EL-NABARAWI M A, TADROS M I, et al. Promising Ion-sensitive in Situ Ocular Nanoemulsion Gels of Terbinafine Hydrochloride: Design, in Vitro Characterization and in vivo Estimation of the Ocular Irritation and Drug Pharmacokinetics in the Aqueous Humor of Rabbits[J]. Int J Pharm, 2013, 443 (1-2): 293-305.
- [40] Zhang M, Cheng Z, Zhao T, et al. Synthesis, Characterization, and Swelling Behaviors of Salt-sensitive Maize Bran-poly(acrylic acid) Superabsorbent Hydrogel[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62 (35): 8867-8874.
- [41] 林海琳, 崔英德, 黎新明, 等. 醚化海藻酸钠-丙烯酸-聚乙烯醇高吸水树脂在环境介质中的溶胀行为[J]. 化工学报, 2006, 57 (6): 1468-1473.

(修回日期 2019年8月9日 编辑 郑丽娥)