

· 特约综述 ·

海藻酸盐凝胶化及其在软骨组织工程和药物控释领域的应用*

鲁 路¹ 刘新星² 童 真^{2**}

(¹ 暨南大学材料科学与工程系 广州 510632) (² 华南理工大学材料科学研究所 广州 510640)

摘 要 介绍了海藻酸盐水溶液的凝胶化及其临界行为和松弛临界指数 n . 提出了将凝胶化按高分子的分子链长短分为生长型和交联型两类,前者为无规交联,符合逾渗连接的条件;后者大分子链间交联,不符合无规逾渗连接的条件. 介绍了微囊化细胞载体、预成型支架和可注射支架,能够为软骨细胞提供良好的三维生长环境;通过 LbL、二价离子交联等自组装技术,海藻酸能够实现多种类型药物的包埋和控释.

关键词 海藻酸盐, 凝胶化, 组织工程, 软骨, 药物控释

海藻酸盐 (alginate) 是从天然褐藻提取的一种多糖, 结构为直链型 (1→4) 键合的 β -D-甘露糖醛酸 (M) 和 α -L-古洛糖醛酸 (G) 的无规嵌段共聚物, 其中 G 单元是 M 单元在 C-5 位的立体异构体, G 和 M 的结构式及其连接方式如图 1 所示^[1]. 海藻酸由一定长度的 G 嵌段、M 嵌段和 GM 交替嵌段组成, 相同单元数的 GG 均聚段的均方末端距是 MM 段的 2.2 倍^[1], 海藻酸中各组分单元的比例和序列长度, 与海藻的生长地点、季节和采集部位有很大关系.

海藻酸水溶液在遇到钙、铜、锌等二价金属阳

离子 (镁除外) 时, 能够在温和的条件下迅速形成凝胶, 无需添加有毒溶剂, 无有害物质放出, 因此被广泛应用于药物载体、组织工程支架、细胞微囊化免疫隔离技术等领域, 尤其以钙-海藻酸凝胶研究得最多. Ca^{2+} 与 G 嵌段上的多个氧原子发生螯合作用^[1], 与 G 嵌段形成“蛋盒”结构^[1]. G 嵌段含量高的海藻酸容易与钙离子形成凝胶, 而且凝胶强度较高^[1]. 当持续的 G 单元数为 3~8 时, 该嵌段形成的交联点强度最大^[1]. 在相同 M/G 值条件下, 钙-海藻酸凝胶的强度随分子量的增大而增大^[1].

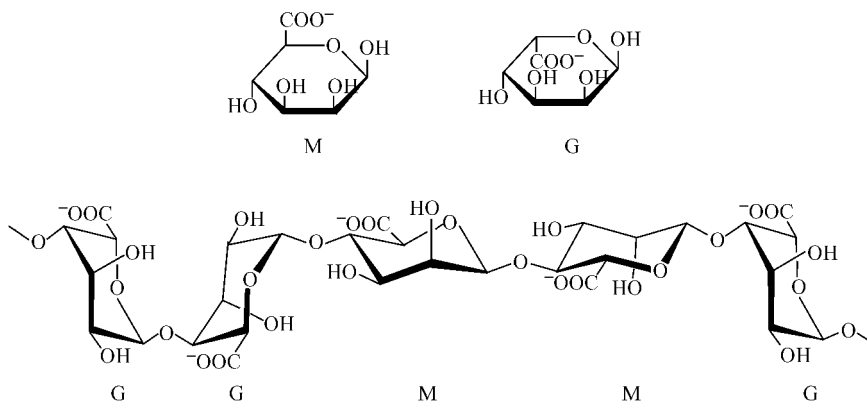


Fig. 1 The structure and the sequence of alginate^[1]

1 海藻酸水溶液凝胶化

1.1 凝胶化行为

我们采用 4 种分子量、M/G 比不同的海藻酸

试样, 试样的分子特征参数列于表 1, F 为各嵌段的摩尔分数, 利用动态黏弹谱观测了海藻酸水溶液的溶液-凝胶转变. 图 2 给出了钙离子诱导海藻酸水溶液的凝胶化, f 表示体系中二价正离子与

* 2010-07-13 收稿, 2010-09-25 修稿; 国家自然科学基金 (基金号 20534020) 和广东省自然科学基金 (基金号 9451063201002964) 资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: mcztong@scut.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2010.10221

海藻酸中羧基的摩尔比. 当 f 较小时, 体系呈现黏弹性液体的行为. 当 f 较大时, 则弹性的贡献超过黏性的贡献, 储存模量 G' 在低频区域出现了平台, 体系发生了凝胶化, 形成了贯穿整个试样的三维交联网络结构. 在某个 f 值, 例如图 2 中 $f = 0.06$, 在很宽的角频率 ω 范围内储存模量 G' 与损耗模量 G'' 平行, 满足 $G' \sim G'' \sim \omega^n$ 关系. 此时体系处于从溶液向凝胶转变的临界状态, 说明体系在凝胶化点具有自相似的分形结构, 即不同的弛豫时间对应于不同空间尺度的三维交联网络^[8, 9]. 铜离子诱导海藻酸水溶液的凝胶化有相似的动态黏弹谱图^[10]. 一价正离子钠是不能引起海藻酸水溶液凝胶化的, 而增加海藻酸钠水溶液的浓度会引起凝胶化, 动态频率扫描的结果也是相似的^[11].

Table 1 Characterization of alginate samples

Sample	$M_w \times 10^{-4}$	M/G	F_G	F_M
MHGH	330	0.91	0.52	0.48
MLGH	62	0.60	0.63	0.38
MHGL	323	1.85	0.35	0.65
MLGL	122	1.85	0.35	0.65

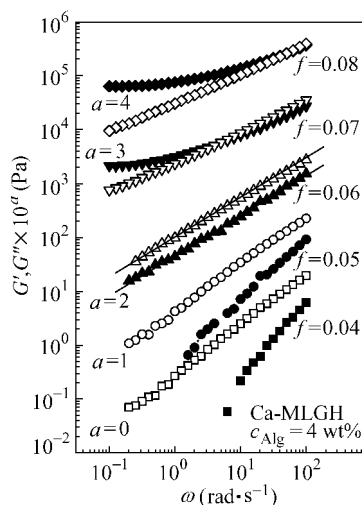


Fig. 2 Angular frequency ω dependence of storage modulus G' (solid symbol) and loss modulus G'' (open symbol) for Ca-MLGH of the $c_{\text{Alg}} = 4$ wt% samples with indicated f

The data have been vertically shifted by a factor of 10^α with given α to avoid overlapping^[12] (Reprinted with permission from Biomacromolecules, Copyright 2005 American Chemical Society).

1.2 凝胶化的临界现象

Winter 和 Chambon^[13, 14] 由实验发现, 在凝胶

化点附近动态模量与角频率普遍具有 $G' \sim G'' \sim \omega^n$ 的关系, 于是松弛模量为 $G(t) = St^{-n}$, 其中 S 为凝胶强度, n 为凝胶的松弛临界指数. 该式表明临界凝胶没有特征的松弛时间, 因此网络结构是自相似的. 根据 Kramers-Krönig 关系由 G' 和 G'' 得到, 临界凝胶化点的损耗角正切 $\tan \delta = \tan(n\pi/2)$ ($0 < n < 1$). 所以, 利用凝胶化点时 $\tan \delta$ 与频率 ω 无关的特点, 可以准确地决定凝胶化点.

海藻酸水溶液的凝胶化点和松弛临界指数 n 受海藻酸的分子量、组成和序列分布、反离子种类等因素影响^[10, 12]. 钠-海藻酸水溶液凝胶化点的海藻酸浓度 $c_{\text{gel}} = 7.6 \text{ wt\%} \sim 8.0 \text{ wt\%}$, 基本与分子量无关; 临界凝胶的松弛临界指数与分子量有关, 分子量较高的试样的松弛临界指数 $n = 0.32 \sim 0.38$, 而分子量较低的试样 $n = 0.61$ ^[11]. 说明海藻酸钠的物理凝胶化主要是由大分子重复单元间的相互作用决定的, 分子链越长则临界凝胶的交联结构越完善.

钙-海藻酸水溶液的凝胶化点与海藻酸的组成和序列分布有关, G 单元含量高的试样的临界凝胶化点的 f_{gel} 值较高 (图 3a), 表示需要的钙离子较多. 这是由于 Ca^{2+} 离子导致凝胶化的机理是钙离子和 G 单元整合, 而一个连续的整合了钙离子的 G 嵌段形成的“蛋盒”结构, 在交联网络中只相当于一个交联点. 对分子量较小的海藻酸, 临界指数 $n \approx 0.7$, 符合逾渗模型的预测 (图 3b), 与试样、浓度无关, 具有普适性. 对分子量较大的海藻酸, 临界指数随浓度增大而减小, 与理论预测不符^[15]. 铜-海藻酸水溶液的凝胶化点的 f_{gel} 基本与浓度无关而取决于海藻酸的分子量 (图 4a), 分子量越小凝胶化点的 f_{gel} 值越高, 意味着所需的铜离子越多. 凝胶化的松弛临界指数 n 均随海藻酸浓度的增大而减小, 没有普适性 (图 4b)^[10].

我们从凝胶化的起点——溶液出发, 将高分子溶液凝胶化分为生长型 (growth) 和交联型 (crosslink) 两类, 前者是在形成大分子的同时交联成三维网络的过程, 例如平均官能度大于 2 的单体或预聚体聚合生成高分子凝胶; 后者是既存的大分子链之间发生交联形成三维网络的过程, 例如高分子溶液的辐照交联. 逾渗理论处理凝胶化时假定交联是随机发生的, 生长型的凝胶化过程比较接近随机交联, 能够得到与理论预测接近的临界指数. 而交联型凝胶化的交联点形成受到已有交联点的约束, 不是完全随机的, 因此与理论

预测不符. 钙-海藻酸水溶液凝胶化, 分子量小的试样属于生长型, 分子量较大的试样则属于交联型. 铜-海藻酸水溶液凝胶化, 由于铜离子与海藻酸上的羧基键合产生交联, 对海藻酸的 G 单元或 M 单元没有选择性, 因此铜-海藻酸的相邻交联点 (即重复单元) 间的距离比钙-海藻酸的 G 单元之

间的距离要短得多. 海藻酸在铜离子诱导凝胶化时, 交联点之间的距离短, 所以分子链就相对较长, 新交联点的形成受到已有交联点的限制, 凝胶化属于交联型. 尽管同样分子量大海藻酸, 对于钙离子交联点间的距离就较短, 在钙-海藻酸水溶液凝胶化时属于生长型.

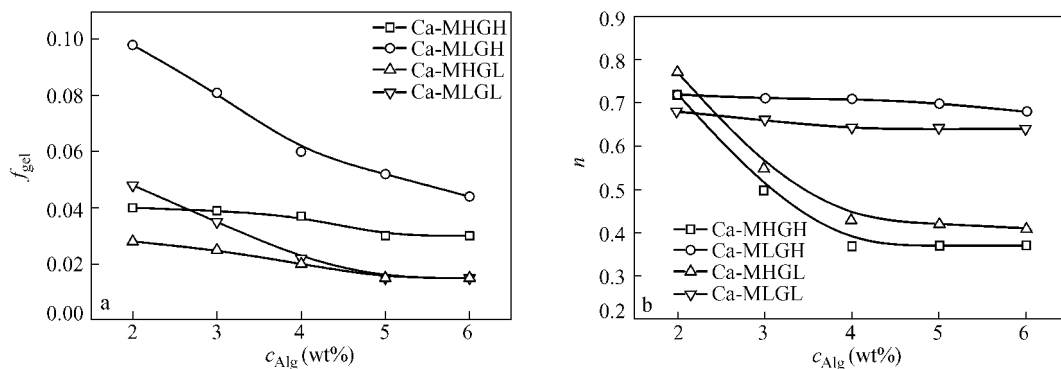


Fig. 3 Alginate concentration dependence of the gel point f_{gel} and the relaxation critical exponent n [5] (Adapted with permission from Journal of Physical Chemistry B, Copyright 2006 American Chemical Society).

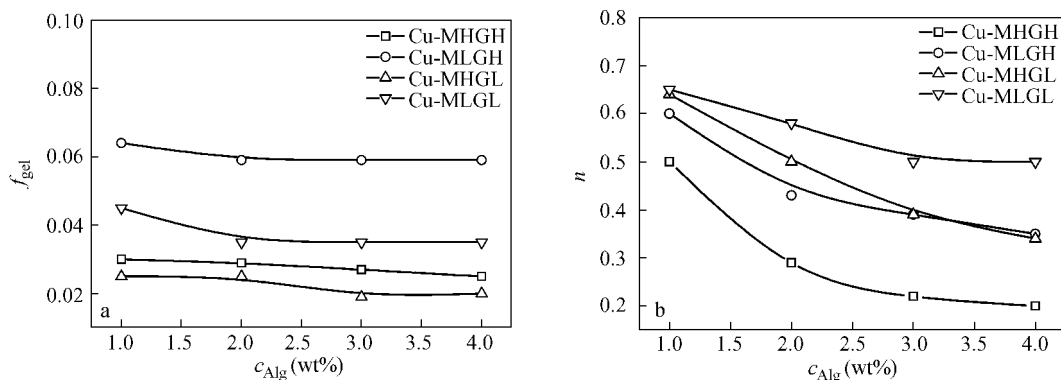


Fig. 4 Alginate concentration dependence of the gel point f_{gel} and the relaxation critical exponent n [6] (Reprinted from Carbohydrate Polymers, Copyright (2006), with Permission From Elsevier)

2 海藻酸水凝胶在组织工程化软骨中的应用

海藻酸水凝胶以多种形式被应用于组织工程化软骨的构建. 软骨的再生和自我修复能力极其有限, 关节疾患常造成关节软骨的永久性缺损. 目前的治疗方法, 如微骨折术、自体或异体组织 (骨膜、软骨膜、骨软骨块) 移植等, 不能获得满意的临床治疗效果. 软骨组织成分单一, 软骨细胞能在可吸收生物材料提供的三维环境中生长增殖、分泌基质成分, 组织工程化软骨被认为是目前最有可能解决软骨再生问题的技术手段 [6, 17].

2.1 微囊化细胞载体

在体外单层培养过程中, 软骨细胞表型容易发生变化, 即使有生长因子存在, 多次传代后常“去分化”为类纤维细胞, 丧失合成软骨特异性细胞外基质的能力, 分泌 I、III 型胶原表达活跃而 II 型胶原及蛋白多糖等细胞外基质表达降低 [8]. 将种子细胞与海藻酸钠水溶液混合, 利用静电液滴发生装置或注射装置滴入含有的钙离子的水溶液中形成微囊化细胞载体. 微囊化细胞载体能够实现软骨细胞三维培养, 有利于软骨细胞形态保持和细胞外基质的正常表达 [9, 20]. 将脂肪干细胞和 RGD (精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸) 融合蛋白 (CBD-RGD) 包裹在海藻酸钙水凝胶中, 形成直径在 1.5

~2.0 mm 的细胞微载体,三维细胞培养的结果显示,当 CBD-RGD 含量在 10 mg/g 时能促进干细胞的软骨向分化^[1].在海藻酸水凝胶构建的微囊化软骨细胞载体中,海藻酸浓度、细胞密度均会影响软骨细胞内源性生长因子的表达^[2].

小尺寸的微囊有利于营养物质和氧气的传输,具有较高强度,且便于操作.微流体装置为微囊化细胞载体提供了新的制备途径,将海藻酸钠水溶液和钙离子水溶液经过硅胶微喷嘴阵列注入大豆油连续相中交联,控制连续相的流速可制备粒径可控(50 ~ 200 μm)的窄分布海藻酸钙微球^[3].

2.2 预成型支架

组织工程三维支架主要分为预成型支架和可注射支架.预成型支架是在体外制备的具有固定形状的三维支架,材料具有特定微观结构,细胞可深入支架内部生长,同时营养物质和代谢产物可渗入支架内与细胞进行交换,从而实现立体培养.该类支架的微观结构如孔径和孔隙率易于调控,易保持宏观形状,并可进行二次加工,但必须通过外科手术植入. Mooney 等采用高碘酸钠对海藻酸钠进行部分氧化^[4],糖醛酸顺二醇的碳—碳键断裂形成双醛结构,促进了海藻酸钠在水溶液中水解.部分氧化的海藻酸钠能够与多价离子交联形成水凝胶,体内试验表明部分氧化的海藻酸钙水凝胶能够促进软骨细胞的生长.牛软骨细胞与海藻酸钠水溶液混合,加入 CaSO_4 形成水凝胶.将多层负载细胞的水凝胶叠合浸入 CaCl_2 水溶液中,制备层状结构的海藻酸钙水凝胶;与非层状结构的海藻酸钙水凝胶相比,在细胞培养过程中层状结构提高了水凝胶的力学性能,剪切模量提高了 6 倍,刚度和剪切强度提高了 2 倍,在多层凝胶的界面上有组织生长,且羟基脯氨酸表达增加^[5].

海藻酸离子交联水凝胶会自发形成各向异性的毛细管结构,当海藻酸钠水溶液遇到含有二价或多价离子水溶液,在两种溶液界面上形成离子交联的海藻酸凝胶膜,离子通过凝胶膜扩散进入海藻酸钠溶液,反向扩散梯度和聚电解质分子链间的摩擦引起耗散对流,从而形成了规整的毛细管结构^[6-29].这种具有毛细管结构的水凝胶能够为细胞培养提供充足的营养物质,引导细胞定向生长^[30, 31].

美国康奈尔大学的 Stroock 等模拟活组织中

的微脉管结构,采用接触光刻蚀的方法构建了具有封闭微流道结构的海藻酸钙凝胶,可控制溶液在微流道中流动,从而实现调控可溶物(如代谢产物、药物等)浓度的目的^[32].该微流道水凝胶能够在微米级尺度调控支架材料的化学微环境,用于三维软骨细胞培养,有助于构建宽截面组织工程化软骨组织,避免了水凝胶材料厚度过大引起的细胞坏死,并有引导细胞定向生长的作用^[33].

2.3 可注射支架

在软骨组织工程试验中,要将构建的细胞支架在关节镜下植入体内,因此支架从预成型支架逐渐发展到可注射的水凝胶支架.可注射型组织工程支架适应微创外科技术发展的要求,最大限度地减小植入对肌体组织的损伤,并且更适合治疗形状不规则的组织缺损.海藻酸钙水凝胶作为可注射支架材料,能够为软骨细胞和骨髓基质细胞提供良好的三维生长环境,细胞增殖分化、分泌细胞外基质、形成新的软骨组织^[34].海藻酸钠水溶液和含有钙离子的水溶液两个组分通过“Y”型注射器同时注射到所需部位凝胶化,可作为软骨组织工程支架材料,与骨膜复合,体内试验表明 6 周凝胶材料形成透明状软骨组织,有软骨特异性蛋白聚糖和 II 型胶原表达^[35].将海藻酸钠、纳米羟基磷灰石与骨形态发生蛋白(BMP)复合,采用原位释放法能够制备结构均匀的可注射水凝胶,鼠皮下注射 4 周可见新生软骨组织生成^[36].

离子交联的水凝胶植入体内,组织液中大量的 Na^+ 、 K^+ 等离子能逐渐与高价离子发生置换,导致力学强度降低,较高的离子浓度也会影响细胞的生长.近年来开发出多种其它交联方式的可注射海藻酸水凝胶. Balakrishnan 等采用高碘酸钠使海藻酸钠部分氧化得到含醛基的海藻酸钠,利用 Schiff 碱反应,醛基与氨基缩合形成酰胺键,与含有大量氨基的明胶混合交联形成可原位自交联的凝胶体系;为促进 Schiff 碱反应的进行,加入极少量的硼酸钠以加快凝胶化^[37]. Park 等用壳聚糖-海藻酸复合凝胶作为间充质干细胞(MSCs)和重组人骨形态发生蛋白 2(BMP-2)的载体,结果表明可注射复合材料在小鼠体内能刺激新骨的形成^[38].海藻酸钠与甲基丙烯酸酐反应可制备光交联海藻酸盐水凝胶,在其中包埋髓核细胞用于治疗椎间盘突出,体内植入 8 周,II 型胶原和蛋白多糖表达增加,凝胶保持形状良好,杨氏模量增加,形成了具有一定髓核组织功能的支架^[39, 40].通过

调节海藻酸盐中甲基丙烯酸酯含量,控制溶胀率、弹性模量和降解速率^[61]。与原代牛软骨细胞的共培养发现,光交联海藻酸盐水凝胶具有较低的细胞毒性;对活/死细胞染色和 MTT 实验证明,被水凝胶包被的软骨细胞能够存活并保持其代谢活性。利用碳二亚胺将细胞黏附配体 RGD 序列接枝到海藻酸钠分子链上,由于 RGD 能够与细胞膜上的受体特异性结合,当接枝 RGD 的海藻酸钠与细胞混合时,细胞就成为聚合物网络的交联点,形成可注射型水凝胶^[62]。该方法有利于细胞在凝胶内部粘附,生物相容性好,同时 RGD 的引入解决了海藻酸钠分子链缺少细胞识别位点的缺陷。进一步将细胞交联与离子交联结合,在细胞交联的基础上添加钙离子,可得到剪切可逆的可注射水凝胶^[63],混合软骨细胞注射入鼠背部,6 周后凝胶体积增大 20%,无明显炎症反应,并有大量糖胺多糖(GAG)分泌,有软骨样组织生成,避免了软骨细胞直接注入鼠背部的细胞坏死和组织纤维化反应。

3 海藻酸在药物控释领域的应用

药物控释是指通过适当的传输方式,将药物适时、适量地释放到给定目标,在传输过程中避免药物的分解和不必要的预期外效应。通常药物控释是将药物与某种基质结合在一起,使药物通过扩散等方式在一定时间内,以一定的速率释放到环境中^[64]。通过胶囊控制释放是一种常见的方法,天然聚电解质海藻酸具有良好的生物相容性和温和的凝胶化条件,在药物控释领域有广阔的应用前景。

3.1 逐层自组装(layer by layer, LbL)微胶囊

LbL 技术是 Decher 等^[65, 66]在 20 世纪 90 年代初提出的,指由带相反电荷的聚电解质在液/固界面通过静电吸引,逐层沉积形成多层膜的技术。这种技术只需将离子化的基片交替浸入带有相反电荷的聚电解质溶液中,静置一段时间取出冲洗干净,反复以上过程就可以得到多层膜体系。改变聚合物的浓度、离子强度,可以在纳米尺度微调膜厚。Caruso 等将 LbL 技术发展到了以纳米胶体粒子为模板的聚电解质自组装,在微球表面交替沉积聚电解质,得到核-壳结构纳米粒子^[67-69]。采用不同的模板和囊壁材料,通过溶解或熔融除去模板胶体粒子,还可以制备具有纳米空腔的各种胶囊^[63-68]。LbL 微胶囊的优越性在于能够在纳米尺

度上对胶囊囊壁的组成、厚度、结构形态、表面状态进行准确的调控;因微胶囊表面带有电荷能够稳定分散,不需表面活性剂;同时,通过分层沉积不同的聚电解质,可得到径向纳米复合的多组分复合膜。

我们将天然聚电解质海藻酸和壳聚糖通过 LbL 自组装沉积在直径为 180 nm 的 PS 纳米胶体粒子表面,得到核-壳结构纳米粒子,聚电解质多层膜的单层厚度约为 1.8 nm^[69]。用四氢呋喃浸泡核-壳结构纳米粒子,PS 核被溶解并扩散出多层膜,得到了中空胶囊。以带正电荷的水溶性盐酸吡啶(AH)为模型药物,考察了纳米胶囊的装载与控释特性。由于来自 PS 模板的磺酸基残基的静电吸引,AH 可以自发地进入胶囊。

将海藻酸和壳聚糖在直径约 2.1 μm 的三聚氰胺甲醛树脂(MF)微球表面 LbL 自组装,用稀酸溶解 MF 核后制备了中空微胶囊,并以水溶性蛋白胰岛素作为胶囊的装载和释放研究对象^[60]。当胰岛素分子带负电荷时不能进入胶囊内,而当胰岛素分子带正电荷时则自发装载入微胶囊,胶囊内的胰岛素浓度远高于装载液浓度,装载的驱动力主要来自胶囊内部海藻酸分子和 MF 溶解产生的链段构成的带负电荷的 ALG/MF 复合物。装载温度对装载量有明显影响,将两种药物装载方法进行对比:一种是使胶囊在某个温度下装载 2 h;另一种则是先在 20℃ 下装载 1 h,再把温度升高,在第二个温度下再装载 1 h。结果表明一步法提高装载温度使胰岛素在胶囊中的装载量由 1.70×10^{-8} 下降到 0.85×10^{-8} /胶囊。与之相反,两步法提高装载温度时,装载量上升到 2.63×10^{-8} /胶囊。两步法操作简便,为提高水溶性药物在聚电解质微胶囊中的装载量提供了一个新方法。用钙离子交联聚电解质多层膜中的海藻酸层,或在胶囊表面上新增加聚电解质多层膜,胰岛素的释放速率下降,突释现象受到抑制。

对于非水溶性药物,我们采用 LbL 技术将壳聚糖和海藻酸直接在消炎痛微晶上包覆,使药物微晶直接微囊化^[61, 62]。提高聚电解质多层膜层数和提高自组装温度均可增加多层膜膜厚,使消炎痛的释放速率减慢。同时发现提高自组装温度增加膜厚得到的胶囊抗酶解能力增强,释放速率减慢。这主要是由于在较高自组装温度下制备的多层膜的厚度较高,结构也更为完善的缘故。此外采用碳二亚胺交联壳聚糖层和海藻酸层也是提高多

层膜抗酶解能力的有效方法.

3.2 水凝胶药物载体

海藻酸凝胶具有 pH 敏感性,在酸性溶液中不溶胀,而在中性和碱性溶液中能够快速溶胀并崩解分散,因此海藻酸钙凝胶微球能够在胃液中保持原状而在肠液中溶胀,可作为酸敏感性药物的载体. Hwang 等^[63]将酸敏感性非甾体抗炎药物布洛芬与海藻酸钠溶液混合,滴入氯化钙水溶液中制成海藻酸钙凝胶微球制剂,能减少药物对胃的刺激,通过海藻酸用量能够调控布洛芬的释放速率. Tateshita 等^[64]制备了硝苯地平海藻酸钙凝胶微球,并以市售的硝苯地平缓释片为对照,进行了动物体内药代动力学研究. 结果表明海藻酸钙凝胶微球缓释可达 24 h,有效血药浓度可维持 10 h. 而市售硝苯地平缓释片在口服 1 h 后就达到了最高血药浓度,24 h 后已检测不到药物. Shiraishi 等^[65]制备了吲哚美辛的海藻酸钙凝胶微球,药物在凝胶微球中的释放量随海藻酸试样中 M/G 比的减小和分子量的增大而降低. 在狗和健康志愿者中考察了其生物利用度,结果显示给药 2~6 h 达最大血药浓度,有效血药浓度可维持 12 h,说明海藻酸钙凝胶可作为疏水性药物载体. 海藻酸也是一种理想的滴眼剂载体材料, Cohen 等^[66]证明了海藻酸钠水溶液无需添加二价或多价离子,可在眼部形成凝胶,当海藻酸主链上 G 单元含量超过 65% 时,和模拟泪液接触便可形成凝胶,体外

释放实验表明,毛果芸香碱在 24 h 内从海藻酸凝胶中通过扩散方式缓慢释放.

最近 Ladet 等提出了“多层膜水凝胶 (multi-membrane hydrogels)”的概念^[67],并利用天然聚电解质制备了具有类似洋葱结构的多层膜水凝胶,可在多层凝胶膜间保留一定的溶液空间,便于细胞和药物的装载. Dai 等利用海藻酸与钙离子交联制备了多层膜水凝胶,随着多层膜水凝胶的逐层溶解,实现了装载大分子的脉冲式释放^[68].

4 结语

海藻酸具有良好的生物相容性,能够在温和的条件下形成水凝胶. 海藻酸水溶液的凝胶化及其临界行为受到海藻酸的分子量、组成和序列分布、反离子种类等因素的影响. 根据分子链的相对长度可将海藻酸水溶液凝胶化分为生长型和交联型两类. 海藻酸水凝胶是一种具有良好应用前景的软骨组织工程支架材料,微囊化细胞载体能够实现软骨细胞的三维培养,有利于软骨细胞的形态保持和细胞外基质的正常表达. 海藻酸可制备具有特定微观结构的预成型支架,也可成为可注射支架材料,满足微创修复的要求. 通过与聚电解质的 LbL、二价离子交联等自组装技术,海藻酸能够实现对多种类型药物的包埋和控释,是一种有着良好应用前景的药物控释载体材料.

REFERENCES

- 1 Ji Minghou (纪明侯). Chemistry of Seaweed (海藻化学). Beijing (北京): Science Press (科学出版社), 1997. 1231 ~ 1251
- 2 Matsumoto T, Kawai M, Masuda T. Biorheology, 1992, 29 (4): 411 ~ 417
- 3 Moe S T, Draget K I, Smidsrød O. Alginates. In: Stephen A M, ed. Food Polysaccharides and Their Applications. New York: Marcel Dekker, 1995
- 4 Grant G T, Morris E R, Rees D A, Smith P J C, Thom D. FEBS Letters, 1973, 32: 195 ~ 198
- 5 Draget K I, Skjak-Braek G, Smidsrød O. Int J Biol Macromol, 1997, 21: 47 ~ 55
- 6 Stokke B T, Smidsrød O, Zanetti F, Strand W, Skjåk-Braek G. Carbohydr Polym, 1993, 21: 39 ~ 46
- 7 Draget K I, Braek G S, Smidsrød O. Carbohydr Polym, 1994, 25: 31 ~ 38
- 8 Winter H H, Mours M. Adv Polym Sci, 1997, 134: 165 ~ 234
- 9 Lu Lu (鲁路), Liu Xinxing (刘新星), Zeng Fang (曾访), Tong Zhen (童真). Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2007, (3): 265 ~ 288
- 10 Lu L, Liu X X, Tong Z. Carbohydr Polym, 2006, 65 (4): 544 ~ 551
- 11 Liu Xinxing (刘新星), Qian Liying (钱丽颖), Shu Tan (舒坦), Lu Lu (鲁路), Tong Zhen (童真). Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2003, (4): 484 ~ 488
- 12 Lu L, Liu X, Dai L, Tong Z. Biomacromolecules, 2005, 6: 2150 ~ 2156
- 13 Winter H H, Chambon F. J Rheol, 1986, 30: 367 ~ 382
- 14 Chambon F, Winter H H. J Rheol, 1987, 31: 683 ~ 697
- 15 Lu L, Liu X X, Tong Z, Gao Q X. J Phys Chem B, 2006, 110 (49): 25013 ~ 25020
- 16 Temenoff J S, Mikos A G. Biomaterials, 2000, 21 (5): 431 ~ 440

- 17 O'Driscoll S W. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume,1998,80A(12):1795 ~ 1812
- 18 Vondermark K, Gauss V, Vondermark H, Muller P. Nature,1977,267(5611):531 ~ 532
- 19 Grunder T, Gaissmaier C, Fritz J, Stoop R, Hortschansky P, Mollenhauer J, Aicher W K. Osteoarthritis and Cartilage,2004,12(7):559 ~ 567
- 20 Mo X, Guo S, Xie H, Deng L, Zhi W, Xiang Z, Li X, Yang Z. Bone,2009,45(1):42 ~ 51
- 21 Chang J, Hsu S, Chen D C. Biomaterials,2009,30(31):6265 ~ 6275
- 22 Yoon D M, Hawkins E C, Francke-Carroll S, Fisher J P. Biomaterials,2007,28(2):299 ~ 306
- 23 Sugiura S, Oda T, Izumida Y, Aoyagi Y, Satake M, Ochiai A, Ohkohchi N, Nakajima M. Biomaterials,2005,26(16):3327 ~ 3331
- 24 Bouhadir K H, Lee K Y, Alsberg E, Damm K L, Anderson K W, Mooney D J. Biotechnol Progr,2001,17(5):945 ~ 950
- 25 Lee C S D, Gleghorn J P, Choi N W, Cabodi M, Stroock A D, Bonassar L J. Biomaterials,2007,28(19):2987 ~ 2993
- 26 Thumbs J, Kohler H H. Chem Phys,1996,208(1):9 ~ 24
- 27 Trembl H, Kohler H H. Chem Phys,2000,252(1 ~ 2):199 ~ 208
- 28 Trembl H, Woelki S, Kohler H H. Chem Phys,2003,293(3):341 ~ 353
- 29 Woelki S, Kohler H H. Chem Phys,2003,293(3):323 ~ 340
- 30 Willenberg B J, Hamazaki T, Meng F W, Terada N, Batich C. J Biomed Mater Res, Part A,2006,79A(2):440 ~ 450
- 31 Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. Biomaterials,2006,27(19):3560 ~ 3569
- 32 Cabodi M, Choi N W, Gleghorn J P, Lee C S D, Bonassar L J, Stroock A D. J Am Chem Soc,2005,127(40):13788 ~ 13789
- 33 Choi N W, Cabodi M, Held B, Gleghorn J P, Bonassar L J, Stroock A D. Nature Materials,2007,6:908 ~ 915
- 34 Paige K T, Cima L G, Yaremchuk M J, Vacanti J P, Vacanti C A. Plastic and Reconstructive Surgery,1995,96(6):1390 ~ 1398
- 35 Stevens M M, Qanadilo H F, Langer R, Shastri V P. Biomaterials,2004,25(5):887 ~ 894
- 36 Lu L, Qi Y S, Zhou C R, Jiao Y P. Science China-Technological Sciences,2010,53(1):272 ~ 277
- 37 Balakrishnan B, Jayakrishnan A. Biomaterials,2005,26(18):3941 ~ 3951
- 38 Park D J, Choi B H, Zhu S J, Huh J Y, Kim B Y, Lee S H. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,2005,33(1):50 ~ 54
- 39 Chou A I, Akintoye S O, Nicoll S B. Osteoarthritis and Cartilage,2009,17(10):1377 ~ 1384
- 40 Chou A I, Nicoll S B. J Biomed Mater Res,2009,91A(1):187 ~ 194
- 41 Jeon O, Bouhadir K H, Mansour J M, Alsberg E. Biomaterials,2009,30(14):2724 ~ 2734
- 42 Lee K Y, Kong H J, Larson R G, Mooney D J. Adv Mater,2003,15(21):1828 ~ 1832
- 43 Park H, Kang S W, Kim B S, Mooney D J, Lee K Y. Macromol Biosci,2009,9(9):895 ~ 901
- 44 Langer R. Nature,1998,392(6679):5 ~ 10
- 45 Decher G, Hong J D. Berichte der Bunsen-Gesellschaft,1991,95(11):1430 ~ 1434
- 46 Decher G, Hong J D, Schmitt J. Thin Solid Films,1992,210/211:832 ~ 835
- 47 Sukhorukov G B, Donath E, Lichtenfeld H, Knippel E, Knippel M, Budde A, Mohwald H. Colloids and Surfaces A,1998,137(1-3):253 ~ 266
- 48 Donath E, Sukhorukov G B, Caruso F, Davis S A, Mohwald H. Angew Chem Int Ed,1998,37(16):2202 ~ 2205
- 49 Sukhorukov G B, Donath E, Davis S, Lichtenfeld H, Caruso F, Popov V I, Mohwald H. Polym Adv Technol,1998,9(10-11):759 ~ 767
- 50 Caruso F, Caruso M A, Moehwald H. Science,1998,282:1111 ~ 1114
- 51 Caruso F. Chemistry-A European Journal,2000,6:413 ~ 419
- 52 Caruso F, Lichtenfeld H, Giersig M, Moehwald H. J Am Chem Soc,1998,120(33):8523 ~ 8524
- 53 Caruso F, Moehwald H. Langmuir,1999,15:8276 ~ 8281
- 54 Caruso F, Caruso R A, Moehwald H. Chem Mater,1999,11:3309 ~ 3314
- 55 Caruso R A, Susa A, Caruso F. Chem Mater,2001,13:400 ~ 409
- 56 Caruso F, Shi X Y, Caruso R A, Susa A. Adv Mater,2001,13:740 ~ 744
- 57 Caruso F, Shi X Y, Caruso R A, Susa A. Adv Mater,1999,11:950 ~ 953
- 58 Caruso F, Spasova M, Susa A, Giersig M, Caruso R A. Chem Mater,2001,13:109 ~ 116
- 59 Ye S Q, Wang C Y, Liu X X, Tong Z. J Biomater Sci: Polym Ed,2005,16:909 ~ 923
- 60 Ye S Q, Wang C Y, Liu X X, Tong Z, Ren B Y, Zeng F. J Controlled Release,2006,112:79 ~ 87
- 61 Ye S Q, Wang C Y, Liu X X, Tong Z. J Controlled Release,2005,106:319 ~ 328
- 62 Wang C Y, Ye S Q, Dai L, Liu X X, Tong Z. Biomacromolecules,2007,8:1739 ~ 1744
- 63 Hwang S, Rhee G J, Lee K M, Oh K, Kim C. Int J Pharma,1995,116(1):125 ~ 128
- 64 Tateshita K, Sugawara S, Imai T, Otagiri M. Biolo Pharm Bull,1993,16(4):420 ~ 424
- 65 Shiraishi S, Imai T, Otagiri M. Biolo Pharm Bull,1993,16(11):1164 ~ 1168
- 66 Cohen S, Lobel E, Trevogda A, Peled Y. J Controlled Release,1997,44(2,3):201 ~ 208
- 67 Ladet S, David L, Domard A. Nature,2008,452(7183):76 ~ 79

68 Dai H J, Li X F, Long Y H, Wu J J, Liang S M, Zhang X L, Zhao N, Xu J. *Soft Matter*, 2009, 5 (10): 1987 ~ 1989

GELATION IN ALGINATE SOLUTIONS AND ITS APPLICATIONS IN CARTILAGE TISSUE-ENGINEERING AND DRUG CONTROLLED RELEASE

LU Lu¹, LIU Xinxing², TONG Zhen²

(¹ *Department of Materials Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632*)

(² *Research Institute of Materials Science, South China University of Technology, Guangzhou 510640*)

Abstract Alginate possesses many favorable properties required for biomaterials such as biocompatibility and gelation under gentle conditions. The critical behaviour of the sol-gel transition in aqueous alginate solutions induced by cations was affected by many factors, including the molecular weight and molecular structure sequence of alginate and the kind of cations. The critical exponents suggested two categories of the gelation as growth and crosslink according to molecular size in the solution just before the gelation. Alginate is widely used in tissue-engineered cartilages and drug controlled release. This review seeks to condense information in developing materials for these applications.

Keywords Alginate, Gelation, Tissue engineering, Cartilage, Drug controlled release