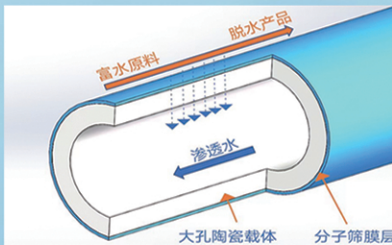
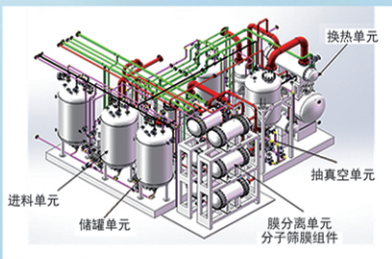




浙江汇甬新材料有限公司

微波合成第二代脱水膜



收率高、能耗低、连续脱水、无需再生

在如下领域的有机物脱水精制已有工业化应用

锂电池电解液溶剂及NMP生产、回收
BDO产业链、煤化工、石油化工精细化学品
制药行业、溶媒回收、燃料乙醇、超纯溶剂

广泛适用于醇类、醚类、酯类、酮类、苯系物、卤代烃的脱水精制



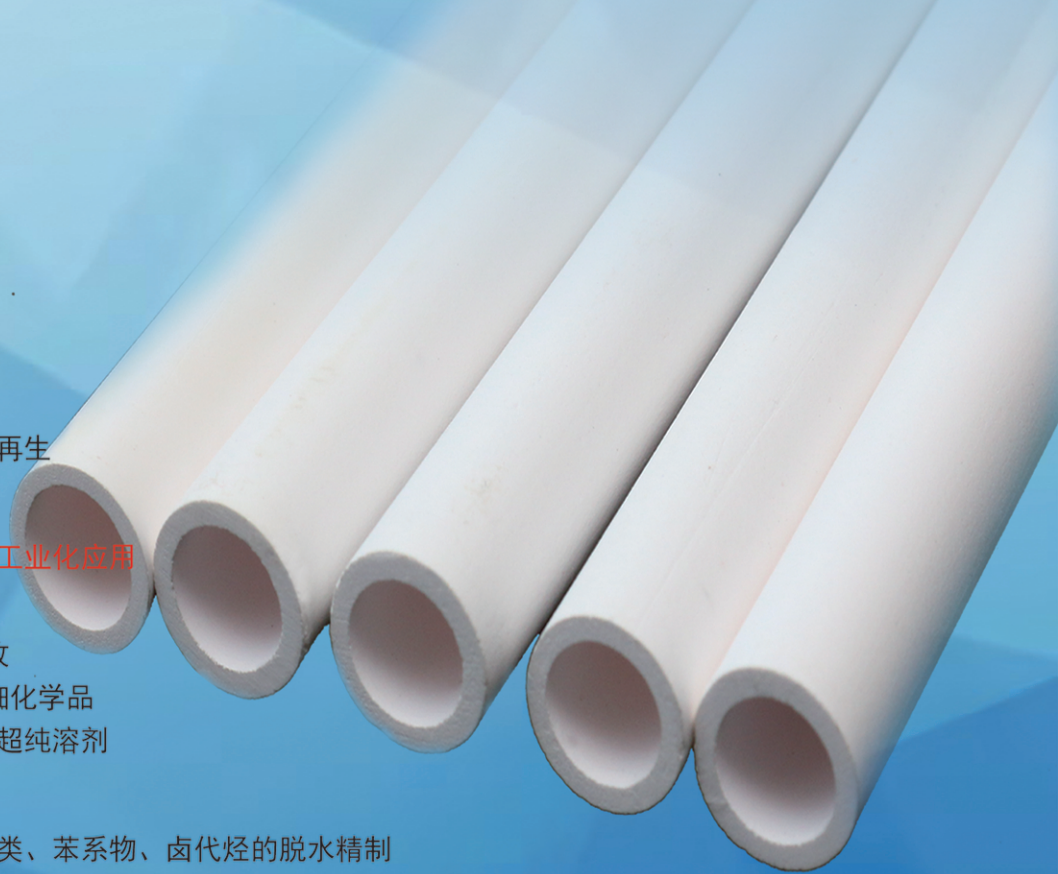
网址: www.hymater.com

固定电话: 0574-87648996

电话: 13396592011

地址: 浙江省宁波市江北高新园区庆丰路联东U谷国际港56号楼

国家自然科学基金二等奖 成果转化
IChemE全球 创新产品冠军
微波分子筛膜 脱水性能遥遥领先
共沸体系、热敏体系、含水有机物脱水精制换代技术



电纺海藻酸盐纳米复合纤维的挑战及其 生物应用趋势研究进展

陈秀琼^{1,2,3}, 王洪财^{1,2}, 步亚楠^{1,2}, 吴婷^{1,2}, 颜慧琼^{1,2,3*}, 林强^{1,2,3}

(1. 海南省水环境污染治理与资源化重点实验室, 海南 海口 571158; 2. 海口市天然高分子功能材料重点实验室, 海南 海口 571158; 3. 海南师范大学热带药用植物化学教育部重点实验室, 海南 海口 571158)

摘要: 电纺海藻酸盐纳米复合纤维结合了海藻酸盐的材料特点和电纺纳米纤维膜的结构特点, 已广泛应用在组织工程、药物递送和医用敷料等再生医学领域。电纺海藻酸盐纳米纤维复合膜具有多孔性、孔隙连通性、大比表面积、透气性、吸液性能等特点, 能够保持伤口愈合的湿润微环境、且化学结构与天然细胞质基质相似, 能够支持细胞的黏附、增殖和分化, 是理想的细胞生长基质, 可用于功能性生物医用材料的开发。该文从海藻酸盐的特性、电纺纳米纤维的工艺优点及制备面临的问题出发, 介绍了制约海藻酸盐电纺性能的缺陷和改进方法、海藻酸盐静电纺纳米复合纤维在生物医用材料中的应用趋势, 并展望其未来研究方向, 旨在为海藻酸盐基功能性生物医用材料的开发和可持续应用提供理论依据。

关键词: 静电纺丝; 海藻酸盐; 纳米复合纤维; 功能性; 医用敷料

中图分类号: O648.23; TQ342.94 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2025) 02-0256-11

Research progress on challenges of electrospun alginate composite nanofibers and their biomedical application trends

CHEN Xiuqiong^{1,2,3}, WANG Hongcai^{1,2}, BU Ya'nan^{1,2}, WU Ting^{1,2},
YAN Huiqiong^{1,2,3*}, LIN Qiang^{1,2,3}

(1. Key Laboratory of Water Pollution Treatment and Resource Reuse of Hainan Province, Haikou 571158, Hainan, China; 2. Haikou Key Laboratory of Natural Polymer Functional Material, Haikou 571158, Hainan, China; 3. Key Laboratory of Tropical Medicinal Resource Chemistry of Ministry of Education, Hainan Normal University, Haikou 571158, Hainan, China)

Abstract: Electrospun alginate composite nanofibers, with the material characteristics of alginate and the structural characteristics of electrospun nanofiber membranes, have been widely used in regenerative medicine fields such as tissue engineering, drug delivery and medical dressings. Electrospun alginate nanofiber membranes can maintain the wet microenvironment of wound healing due to their porosity, pore connectivity, large specific surface area, air permeability, liquid absorption and so on, and are ideal cell growth matrixes for the development of functional biomedical material due to their chemical structure similar to that of natural cytoplasmic matrix, which can support cell adhesion, proliferation and differentiation. In this review, based on the characteristics of alginate, the technological advantages of electrospun nanofibers and the existing problems in preparation, the shortcomings and improvement methods that restricted the performance of alginate electrospinning, the application trend of electrospun alginate composite nanofibers in biomedical materials were introduced. The future research direction was also discussed to provide theoretical basis for the development and sustainable application of alginate based functional biomedical materials.

Key words: electrospinning; alginate; composite nanofibers; functionality; biomedical materials

收稿日期: 2024-01-29; 定用日期: 2024-04-01; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240103

基金项目: 国家自然科学基金项目 (51963009); 海南省重点研发项目 (ZDYF2023SHFZ124); 海南省自然科学基金项目 (220MS035)

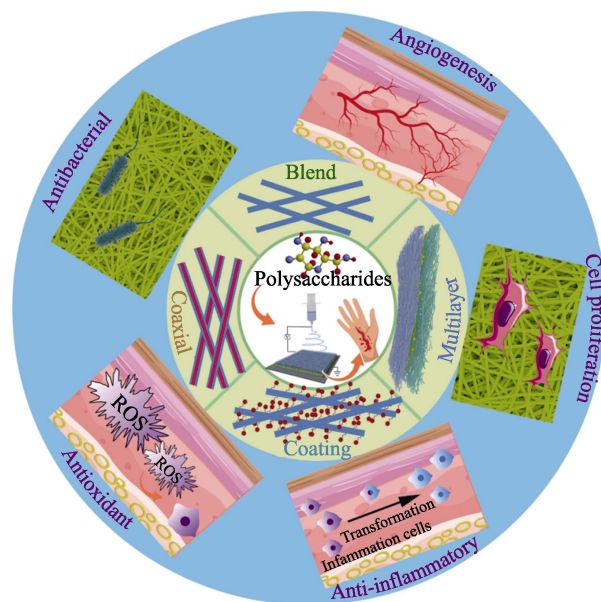
作者简介: 陈秀琼 (1989—), 女, 博士, 实验师, E-mail: chenxiuqiong@163.com。联系人: 颜慧琼 (1986—), 男, 副教授, E-mail: yanhqedu@163.com。

电纺纳米纤维因具有高孔隙率、合适的氧气透过率、营养物质的交换性, 并能够有效控制伤口湿润的微环境而成为理想的功能性生物医用材料^[1-2]。纳米纤维的小孔径不仅能有效抑制外界环境微生物的渗透, 而且其高比表面积能有效地释放负载药物。同时, 纳米纤维可以形成类似天然细胞外基质 (ECM) 结构, 为细胞的黏附和增殖提供位点, 并调节细胞行为^[3]。此外, 各种影响伤口愈合的活性成分和药物, 包括抗生素、生长因子、维生素等, 都能被负载到纳米纤维中实现其可控释放, 从而增强其伤口愈合性能^[4-5]。在众多制备纳米纤维的方法中, 静电纺丝技术是制备连续纳米纤维的常用方法, 具有操作简单、成本低、原料来源广、工艺参数可控等优点^[6]。静电纺丝也是制造具有独特特性的均匀纳米纤维的最有效方法, 如制造具有模拟 ECM 结构的无纺纤维膜。

目前, 静电纺丝技术可用于许多材料中, 其中最常见和最早应用电纺技术的材料是聚合物, 包括合成聚合物和天然聚合物^[7-8]。合成的聚合物, 如聚乳酸 (PLA)、聚己内酯 (PCL)、聚乙烯醇 (PVA)、聚氧乙烯 (PEO)、聚氨酯 (PU) 等具有可控的机械强度和物理性能, 且易于加工^[9]。由于合成高分子化合物缺乏生物活性, 使天然高分子化合物成为构建静电纺丝医用敷料的最佳选择^[10-11]。天然高分子多糖由于其低毒性、良好的生物相容性、可降解性和可再生性, 被广泛应用于电纺生物医用材料中。天然多糖是广泛存在于各种生物体内的生物聚合物, 是由单糖通过糖苷键链接而成^[12-13]。许多多糖能促进细胞生长和增殖, 加速皮肤组织的再生和修复, 与人体组织具有良好的生物相容性和生物降解性, 因此, 多糖作为电纺生物医用材料具有天然的优势^[14]。图 1 总结了多糖静电纺丝纳米纤维的制备策略及其促进伤口愈合的作用机能, 如抗菌活性、血管增生、细胞增殖、抗炎性、抗氧化和抗菌性^[15]。

在众多的多糖材料中, 海藻酸盐由于具有优异的生物相容性、降解性、无免疫原性、可塑性、可封装性, 且价格低廉和来源广泛而备受关注^[16]。尤其是电纺海藻酸盐纳米纤维还具有高吸水性及保湿性, 可作为生物医用敷料使用, 不仅能吸收伤口渗出液, 还能在伤口创面形成凝胶膜, 为伤口创面愈合提供适宜的润湿生理微环境, 同时减少创面部位的细菌感染^[17-18]。尽管海藻酸盐具有许多理想的性能, 但它的分子链上存在大量的羟基和羧基官能团, 分子内易形成氢键, 致使其分子链刚性较强、电导率和表面张力较高, 难以实现其有效的电纺^[19]。为利用性能优异的海藻酸盐, 通过静电纺丝技术开发理想的多功能生物医用材料, 本综述拟从海藻酸盐

的特性和电纺纳米纤维的工艺优点及制备面临的问题出发, 详细介绍这些制约海藻酸盐电纺性能的缺陷问题和改进方法, 以及海藻酸盐静电纺丝纳米复合纤维在生物医用材料中的应用趋势, 为多糖基功能性生物医用材料的开发和可持续应用奠定理论基础。



ROS 为活性氧

图 1 作为伤口敷料的多糖静电纺丝纳米纤维的制备策略和促进伤口愈合的作用机能示意图^[15]

Fig. 1 Schematic diagram of preparation strategy of polysaccharide electrospun nanofibers as wound dressings and function of promoting wound healing^[15]

1 海藻酸盐的特性及应用

1.1 海藻酸盐的特性

海藻酸盐是从藻类和细菌中提取的不规则线性天然多糖聚合物。其分子结构式如图 2 所示, 是由 1,4-连接的 β -D-甘露糖醛酸 (M 嵌段) 和 1,4-连接的 α -L-古罗糖醛酸 (G 嵌段) 随机组合的嵌段高分子化合物^[20], 是自然界中最丰富的物质之一。

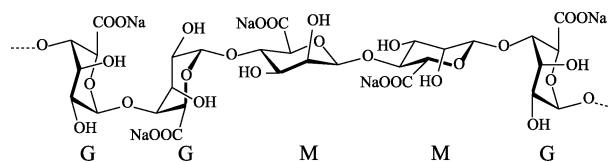


图 2 海藻酸钠的分子结构式

Fig. 2 Molecular structure of sodium alginate

从循环经济的角度来看, 海藻酸盐与其他多糖 (如纤维素、壳聚糖等) 被认为是极有前途的材料, 可以取代石油衍生的聚合物^[21]。其中, 海藻酸盐由于具有良好的生物相容性、低毒、无免疫原性和可

塑性等优点,在药物和基因传递、组织工程和伤口愈合等方面得到了广泛的应用^[22-23]。最近,纳米技术的发展促使海藻酸盐基纳米结构材料的制造和开发具有全新的功能。通过不同制备方法,如可控凝胶法、静电纺丝法、电喷涂法、自组装法、相分离法和微流体法等可制备出各种形状、大小和成分的海藻酸盐基纳米材料,这些纳米材料都具有与活体器官相互作用的潜力,因此,其在避免毒性的同时呈现了特定的功能^[24]。

随着现代化学和生物化学的进步,海藻酸盐除了自身固有的性质外,还被赋予新的功能,如疏水性、对特定蛋白质的亲和力等,以满足特定的需求^[25]。例如:海藻酸盐分子链上的羟基基团可以通过氧化和硫酸化反应进行修饰,而羧基基团则可以通过酯化和酰胺化反应进行修饰^[26]。这些化学改性方法可用于制造能够对外部刺激作出响应的“智能”海藻酸盐基材料,以增强海藻酸盐控制细胞生长和分化行为的能力,或增加海藻酸盐基水凝胶的吸附性能,以应用于环境保护^[27]。

1.2 海藻酸盐的应用

海藻酸盐独特的特性,如生物相容性和降解性、水溶性、低免疫源性、多功能性、相对低成本、增稠性和胶凝能力,使其在食品、生物医药、环境等领域得到了广泛的应用(图3)^[28]。

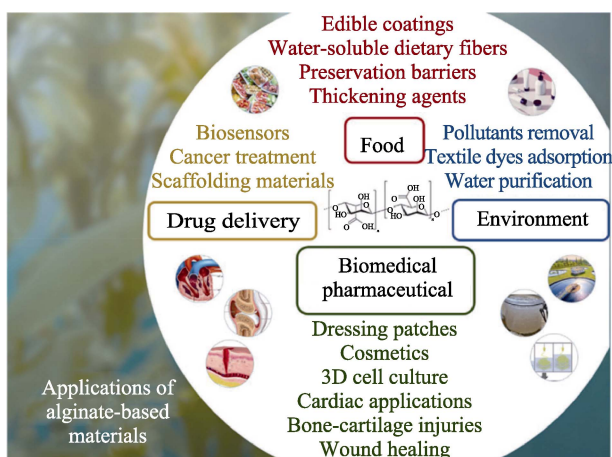


图3 海藻酸盐基材料的应用^[28]

Fig. 3 Applications of alginate-based materials^[28]

海藻酸盐是膳食纤维的重要来源之一,被广泛应用在食品工业中。海藻酸盐基可食用薄膜和涂层可应用于食品包装,能够保持食品质量和风味^[29]。此外,海藻酸盐的胶凝和增稠特性使其适于作为食品、化妆品和油漆的添加剂^[30-31]。同样,海藻酸盐分子骨架上羧基和羟基官能团的存在,以及它的高吸水性能,使其广泛应用于环境处理,其从污染源中

捕获化学物质方面显示出了巨大的应用前景^[32]。另外,海藻酸盐还可与其他天然聚合物(如阴离子或阳离子多糖、蛋白质等)和合成聚合物、有机或无机填料以及生物活性物质结合,应用于其他领域^[33]。其在生物医学和制药行业中的应用是最重要的。海藻酸盐的独特性质使其成为极有前途的生物材料,基本上可以多种形式(即水凝胶、薄膜、纳米纤维和凝胶微球)、形状和大小进行应用。例如:海藻酸盐作为组织工程应用于支架材料得到了广泛研究^[34]。而且由于其能够复制原生的细胞外基质,可用于伤口愈合和功能性敷料材料的开发中^[35]。此外,基于海藻酸盐的各种给药系统,包括微胶囊、微粒和凝胶颗粒,能够促进药物稳定和长久地发挥药效^[36]。

2 制约海藻酸盐电纺性能的缺陷问题

尽管海藻酸盐具有许多理想的性能,但在水和有机溶剂中,依然很难通过静电纺丝技术从纯海藻酸盐溶液中获得连续和均匀的纳米纤维^[37]。导致海藻酸盐低电纺性的原因为海藻酸盐的聚电解质特性、低浓度下的高凝胶化倾向、高导电性和高表面张力^[38]。为了获得含有海藻酸盐的纳米纤维,研究人员在制备过程中加入助剂或载体聚合物,如聚乙烯醇(PVA)或聚氧乙烯(PEO)^[39]。然而,所制备的电纺纳米纤维中海藻酸盐含量低、存在杂质以及难以进行大规模生产。

2.1 海藻酸盐物理性能的影响

针对海藻酸盐难以进行静电纺丝的问题,有研究表明,海藻酸盐溶液的高导电性和高表面张力是制约其电纺性能的主要原因^[37]。由于海藻酸盐中聚阴离子链之间存在排斥力,加入柔性和不带电的共聚物(如PVA或PEO)通过氢键来消除这些作用力,有利于链内嵌段的融合,使海藻酸盐能够连续电纺形成纤维^[40]。FU等^[41]采用静电纺丝法制备了PVA、海藻酸钠和盐酸莫西沙星组成的抗菌电纺纳米纤维膜,它对抗菌药物展现出较好的控释性能。

另外,表面活性剂的加入可有效提高电纺液中海藻酸盐的含量,使纤维变得更光滑且无串珠。为了制得形貌均一的纳米纤维,在溶液中添加纺丝聚合物(如PEO)十分必要^[42]。BONINO等^[43]将表面活性剂曲拉通X-100添加到纯海藻酸盐溶液中,与单一的海藻酸盐溶液不会获得纤维相比,将曲拉通X-100添加到海藻酸盐和PEO的混合物中,可消除串珠并产生光滑的纤维(如图4所示)。表明虽然表面张力在海藻酸盐静电纺丝中起着重要作用,但不是主要的限制因素。

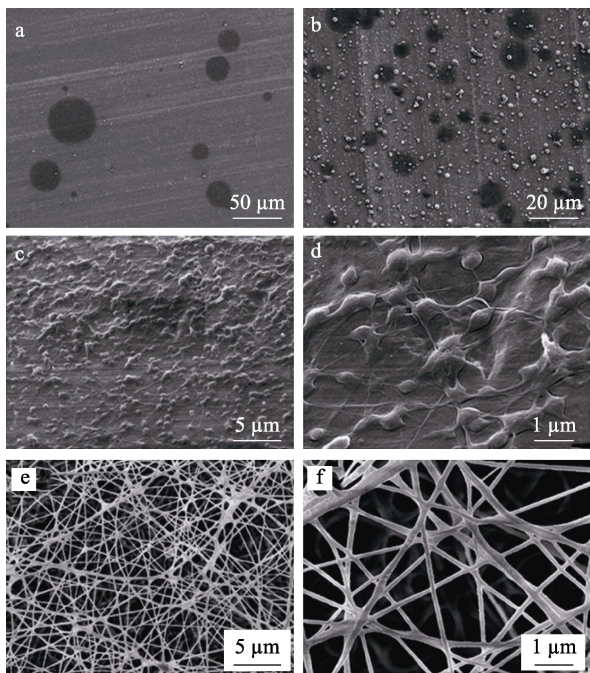


图 4 不含 PEO 的海藻酸盐电纺液滴 (a)、不含 PEO 的海藻酸盐/曲拉通 X-100 电纺液滴 (b)、质量比为 70 : 30 的海藻酸盐-PEO(相对分子质量为 600000, 下同) 溶液制备的电纺纳米复合纤维 (c、d)、含有质量分数 1% 曲拉通 X-100 的质量比 70 : 30 的海藻酸盐-PEO 溶液制备的电纺纳米复合均匀纤维 (e、f) 的 SEM 图^[43]

Fig. 4 SEM images of electrospun droplets of alginate without PEO (a) and alginate/Triton X-100 without PEO (b), electrospun blended nanofibers prepared from alginate-PEO (the relative molecular mass is 600000) with mass ratio of 70 : 30 solutions and (c, d) and electrospun blended nanofibers prepared from alginate-PEO with mass ratio of 70 : 30 solutions containing mass fraction 1% Triton X-100 (e, f)^[43]

2.2 海藻酸盐分子结构性能的影响

在早期使用 PEO 或 PVA 作为助纺聚合物以获得含海藻酸盐的纳米复合纤维的研究中, 认为 PEO 的醚氧或 PVA 的羟基与海藻酸盐的羟基之间形成的氢键作用有助于提高共混物的电纺性能^[44]。然而, 进一步的研究表明, 尽管海藻酸盐与相对分子质量为 35000 的 PEO 分子相互作用, 但混合溶液通过电纺后, 并没有形成连续的纤维^[44]。SAQUING 等^[45]研究了不同体积比的海藻酸盐和 PEO 共混物的纺丝性能。如图 5 所示, 随着 PEO 相对分子质量 (简称分子量) 的增加, 当海藻酸盐体积分数为 70%、PEO 体积分数为 30% 时, 海藻酸盐和 PEO 共混物 (70%Alg-30%PEO) 的纺丝依然可以呈现无胶珠纤维形貌。虽然平均相对分子质量在 100~200 kDa 范围内的纯 PEO 溶液易于电纺, 但其与海藻酸盐的共混不易形成纤维。通过增加 PEO 的相对分子质量,

可使海藻酸盐分子结构中更多的羟基与 PEO 中的醚基团发生供体-受体相互作用, 从而提高海藻酸盐溶液的黏度和电纺性^[46]。这一结果进一步证明, 即使载体聚合物单独具有足够的链缠结, 可以形成纤维, 但与海藻酸盐共混时也不能保证其生成无胶珠的复合纤维。这表明, 高分子量载体聚合物分子间的充分纠缠对促进溶液的电纺性是必要的, 而不是助纺聚合物与海藻酸盐之间的相互作用。

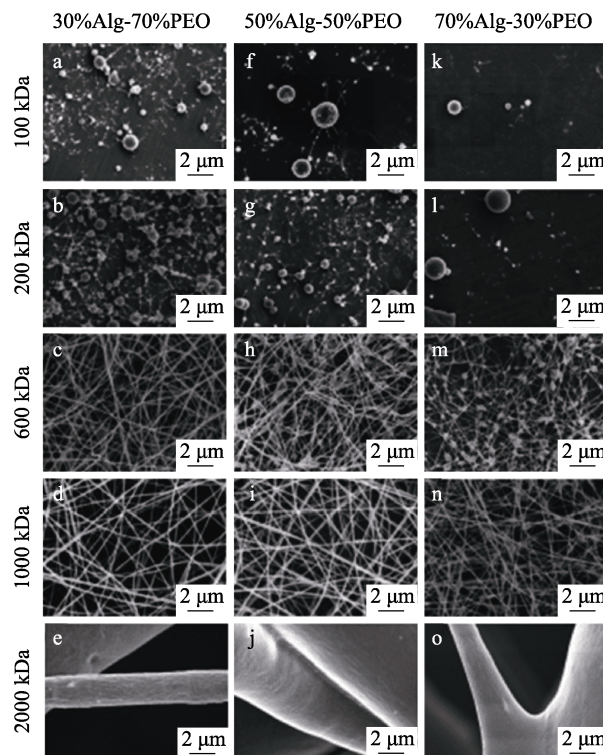


图 5 PEO 相对分子质量(100~2000 kDa)对海藻酸盐-PEO 共混物静电纺丝的影响^[46]

Fig. 5 Effect of PEO relative molecular mass (100~2000 kDa) on electrospinning of alginate-PEO blends^[46]

以上结果表明, 限制海藻酸盐电纺性的主要原因是其缺乏分子纠缠和海藻酸盐的刚性结构。这种刚性是由于海藻酸盐的羧酸和羟基之间广泛的分子间和分子内氢键而产生的, 并限制了聚合物在水溶液中的灵活性^[47]。为了进一步证明这一现象, 对海藻酸盐骨架进行了一些化学修饰, 以阻止这些分子间和分子内氢键的形成。结果表明, 这些改性可使干燥的电纺纳米复合纤维中海藻酸盐质量分数高达 50%^[48]。

3 提高海藻酸盐电纺性能的方法

提高海藻酸盐电纺性能包含物理和化学方法。以下总结几个重要的技术方法。

3.1 使用载体聚合物

海藻酸盐可通过与载体聚合物 (即易于静电纺

丝的材料)共混来提高其电纺性。近年来,PEO 因其良好的电纺性、优异的生物医学性能和低成本等优点,被认为是应用广泛的载体聚合物。PEO 和海藻酸盐通过羟基和醚官能团形成氢键,在水溶液中形成稳定的混合物。PEO 与海藻酸盐之间的相互作用改变了溶液的物理性质,如黏度和表面张力,并产生了可电纺的溶液^[49]。

另一种常用的海藻酸盐静电纺丝载体聚合物是 PVA。除了 PVA 中暴露的羟基与海藻酸盐中的羟基形成氢键作用外,PVA 具有较好的电纺性,使其成为海藻酸盐静电纺丝中合适的载体聚合物^[48]。研究较多的是 PEO 和 PVA 对含海藻酸盐溶液黏度和电纺性的影响。BHATTARAI 等^[50]指出,随着 PEO [重均分子量 (M_w) 为 900000] 含量的增加,海藻酸盐溶液的黏度降低。此外,将海藻酸盐溶液储存在常温环境中可降低其黏度。SAQUING 等^[45]通过加入 PEO (M_w 为 1000000) 来增加共混物的黏度,改善其电纺性。与 PEO 相比,PVA 的黏度略高,导致生成更多的串珠纤维^[51]。可见载体聚合物对溶液黏度的影响取决于载体聚合物类型、分子量、海藻酸盐黏度等因素。

3.2 使用助溶剂和表面活性剂

海藻酸盐的电纺性很低,纯海藻酸盐在水中静电纺丝还未能实现^[37]。使用 PEO 或 PVA 作为载体聚合物,有助于提高海藻酸盐的电纺性^[52]。然而,仅使用载体聚合物是不可取的,因为所获得的纳米纤维中海藻酸盐含量低。因此,使用表面活性剂在理论上可降低溶液的表面张力,最终使纳米复合纤维中的海藻酸盐含量增加。表面活性剂是两性化合物,由亲水端带电头部基团和疏水端碳氢化合物尾部组成,因此,它们能够吸附在空气-水界面上,

从而降低溶液的表面张力^[53]。BHATTARAI 等^[50]使用曲拉通 X-100 作为表面活性剂,可将纺丝液中海藻酸盐的质量分数提高到 80%,并将海藻酸盐溶液的表面张力从 36.8 mN/m 降低到 13.7 mN/m。但是,该表面活性剂不能显著地改变溶液的黏度^[45]。为提高海藻酸盐的电纺性,常用的表面活性剂为曲拉通 X-100^[53]、普朗尼克 F127^[42-43]和卵磷脂^[54]。

单独使用表面活性剂可以改善海藻酸盐电纺性能,但在某些情况下,研究人员除了使用表面活性剂外还使用助溶剂以获得更好的效果。助溶剂可以通过不同的机制改变溶液的黏度,例如:与海藻酸盐分子链产生偶极-偶极相互作用,削弱其分子链之间的联系,或在破坏海藻酸盐分子链的部分或大部分分子间和分子内氢键后与海藻酸盐分子链形成新的氢键^[45]。LEUNG 等^[55]使用质量分数为 5% 的助溶剂和 0.5% 的表面活性剂,可将海藻酸盐的质量分数提高到 90%,其黏度从 437 mPa·s 降低到 402 mPa·s。海藻酸盐静电纺丝中常用助溶剂为二甲基亚砜、甘油、*N,N*-二甲基甲酰胺、碳酸钠、乙醇和丙醇^[56-58]。

3.3 海藻酸盐分子的化学改性

关于改善海藻酸盐电纺性能的研究多集中在海藻酸盐共混物与载体聚合物或/和助溶剂和表面活性剂的物理特性和流变性方面。通过化学修饰也可以显著改善海藻酸盐的静电纺丝性能。海藻酸盐由于其分子间和分子内氢键,刚性链构象和低的溶剂性,导致其静电纺丝具有挑战性。通过化学修饰降低氢键密度,可能是解决这些挑战的合理设计方案。由于海藻酸盐分子链上的羟基和羧基都能形成分子间和分子内的氢键作用,因此,通过化学修饰可以降低海藻酸盐的氢键密度,改变其在水和有机介质中的溶解度(如图 6 所示)^[59]。

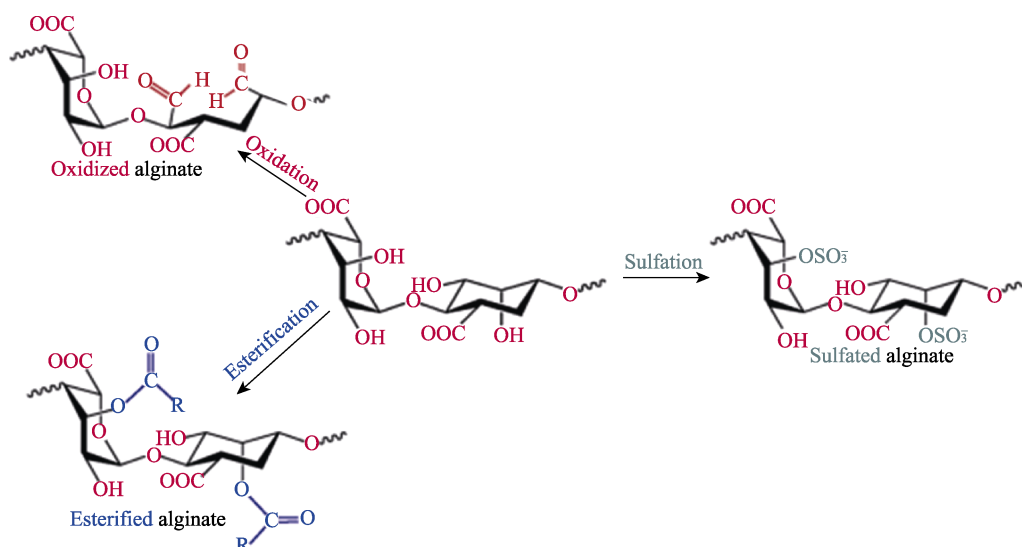


图 6 通过对羟基的化学修饰来降低海藻酸盐分子间和分子内氢键密度^[59]

Fig. 6 Decrease in inter- and intramolecular hydrogen bonding density of alginate through chemical modification of hydroxyl groups^[59]

海藻酸盐分子主链羟基的氧化、硫酸化和酯化使其质子被缺乏形成氢键能力的新原子或官能团取代。DAEMI 等^[48]报道了海藻酸盐的硫酸化和通过静电纺丝方法制备硫酸化海藻酸盐纳米纤维。发现硫酸化海藻酸钠 (SSA) 很容易地溶解在去离子水中, 溶解度可达 10%。在不使用任何助溶剂和表面活性剂的条件下, 将其与 PVA 水溶液混合, 在高压静电作用下获得了质量分数为 50% 的 SSA 电纺纳米纤维。MOHAMMADI 等^[60]制备了 PVA/SSA 纳米纤维膜支架材料, 然后将转化生长因子 (TGF- β 1) 负载到该纳米纤维膜中。结果表明, 与未改性的海藻酸盐相比, 硫酸化海藻酸盐支架中 TGF- β 1 的释放更持久。此外, 内部甘醇酸键的氧化作用将海藻酸盐分子结构中邻近的羟基转化为醛基官能团。因此, 海藻酸双醛 (ADA) 在水溶液中的氢键密度和黏度均降低, 这与海藻酸钠低溶解度的情况相反。ZHAO 等^[61]制备了质量分数为 6% 的高浓度 ADA 水溶液, 并在聚乙烯的辅助下成功地进行了静电纺丝, 制备了形貌较好的纳米纤维。

由于海藻酸盐分子链上含有丰富的羟基和羧基基团, 通过合适的化学偶联方法^[26], 可以在海藻酸盐相邻的两个羟基基团位置 (C-2 和 C-3) 或一个羧基基团位置 (C-6) 对海藻酸盐分子进行疏水接枝。此外, 疏水侧基的接枝不仅可以增强其分子灵活性, 从而提高其静电纺丝性能^[62], 还可以通过其在疏水缔合作用和疏水相互作用驱动下的自组装, 实现对疏水药物的负载和可控释放^[63]。尽管酰胺化反应、Ugi 反应和氧化-还原胺化反应等化学改性方法已应用于海藻酸盐结构和物化性能的改善, 但利用化学改性方法来改善海藻酸盐电纺性能的报道依然较少^[64]。

目前, 酰胺化反应普遍采用水溶性的 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (EDC) 作为偶联剂, 将疏水分子中的氨基与多糖骨架上的羧基偶联, 制得两亲性多糖衍生物。该法的原理是羧基基团先与 EDC 反应生成活性中间体 *O*-酰基脲, 然后再与氨基反应生成酰胺多糖。由于中间体 *O*-酰基脲不稳定, 容易发生分子内重排, 生成低活性且稳定的副产物 *N*-酰基脲, 导致反应的偶联效率低。加入 *N*-羧基琥珀酰亚胺 (NHS) 或 1-羧基苯并三唑 (HOBT), 可将活性中间体 *O*-酰基脲转化成稳定且易受亲核试剂进攻的活性酯, 继而与氨基反应, 可减少中间体 *O*-酰基脲的重排, 大大提高偶联效率^[65]。ABU-RABEAH 等^[66]报道了 *N*-(3-氨基丙基)吡咯通过酰胺化反应与海藻酸盐偶合的方法。通过凝胶化和电化学交联, 制备了一种具有生物相容性的宿主基质, 它可保留酶分子的生物活性。VALLEE 等^[67]报道了以 2-氯-1-

甲基吡啶碘化铵 (CMPI) 为偶联剂, 十二烷基胺在不同取代度下通过酰胺化反应与多糖共价键合, 制备了新的两亲性海藻酸衍生物, 显著地提高了海藻酸盐的分子灵活性和界面活性。

Ugi 反应是 1959 年首次报道的一种多组分反应。该反应可在温和的条件下, 将醛/酮、胺、羧酸和异腈类化合物通过“一锅法”直接生成双酰胺类化合物和水, 它具有简单、高效、易操作和高原子经济性等突出优点。同时, Ugi 反应是最有效和独特的能够直接赋予海藻酸盐特殊物化性能而无需催化剂参与的高活性反应。近年来, Ugi 反应在功能性高分子领域发挥了越来越重要的作用^[68]。

氧化-还原胺化反应涉及海藻酸盐的氧化反应和形成的氧化海藻酸盐进一步还原胺化反应^[69]。它是利用高碘酸钠的氧化特性, 将惰性的邻二羟基氧化为活性的双醛基基团。该氧化过程发生了 C—C 键的断裂, 有效地破坏了海藻酸盐分子链的刚性结构, 提高了其分子的灵活性, 进而通过醛胺缩合和氰基硼氢化钠的还原, 得到海藻酸胺化衍生物^[70]。鉴于海藻酸盐分子链的刚性结构不利于海藻酸衍生物的自组装, 通过氧化-还原胺化反应破坏海藻酸盐分子内氢键和刚性结构, 可能是赋予海藻酸盐特定的胶体界面活性, 使其能够应用于生物医学领域。

4 海藻酸盐电纺纳米复合纤维的应用

海藻酸盐具有良好的生物性能, 使其成为理想的生物材料。由于纳米级材料的高比表面积, 海藻酸盐以纳米纤维的形式应用可促进其功能, 并扩展其作为生物材料的应用范围^[16]。海藻酸盐纳米纤维在生物医学领域最具吸引力的应用是医用敷料、组织工程和药物递送。

4.1 医用敷料

海藻酸盐基医用敷料被商业用于出血伤口的护理, 因为它们能够在不造成创伤和疼痛的情况下去除敷料, 迅速形成肉芽和实现表皮细胞再生, 并吸收伤口的大量渗出物^[71]。敷料的形式是医用敷料制造中最重要的因素之一。研究表明, 纳米纤维敷料对伤口愈合有积极作用。纳米纤维敷料促进止血^[72]、吸收大量的伤口渗出液、保持伤口区域湿润、抑制细菌感染、同时允许气体渗透^[73], 完全贴合伤口^[74]。由于伤口敷料的抗菌性能是必不可少的, 并且由于海藻酸盐作为敷料材料的高利用率, 已有一些关于制备抗菌海藻酸盐基纳米纤维敷料的研究。例如: 通过将纳米银胶体添加到由海藻酸钠、PEO 和明胶组成的静电纺丝溶液中, 制备了抗菌纳米纤维膜^[75]。

在另一项研究中,将合成的银纳米颗粒(AgNPs)用作电纺海藻酸盐纤维膜的抗菌剂。MOKHENA 等^[56]的研究表明,壳聚糖/AgNPs 涂层在电纺海藻酸盐纤维膜上提供了一种具有高抗菌活性的聚电解质复合物。此外,环丙沙星可作为抗生素用于制备抗菌海藻酸钠纳米纤维膜^[76]。与此同时,蜂蜜被加入到海藻酸盐/PVA 为电纺纳米纤维膜中,以开发一种高效的伤口敷料。随着蜂蜜质量分数的增加,纳米纤维膜显示出抗氧化活性增强,表明纳米纤维敷料能够控制活性氧的过量产生^[77]。

纳米纤维包封多种具有不同生物活性的分子,

不仅可作为理想的伤口敷料,而且具有抗炎症和感染的功能(图 7)。这些分子主要包括抗生素、抗炎剂、抗氧化剂、生长因子和维生素^[78]。HAJIALI 等^[79]以聚乙烯氧化物和普朗克 F147 作为表面活性剂,采用静电纺丝技术制备了负载含有乙酸芳樟醇和芳樟醇的薰衣草油的海藻酸盐纳米纤维伤口敷料。它对金黄色葡萄球菌的抑菌直径为 20 mm。动物模型在最大剂量为 500 mJ/cm² 的紫外线照射 24 h 后,立即给予海藻酸盐纳米纤维伤口敷料处理,与对照组比较,24 h 后无烧伤痕迹,且 48 h 内红斑消失,而对照组 48 h 后烧伤痕迹和红斑明显显现。

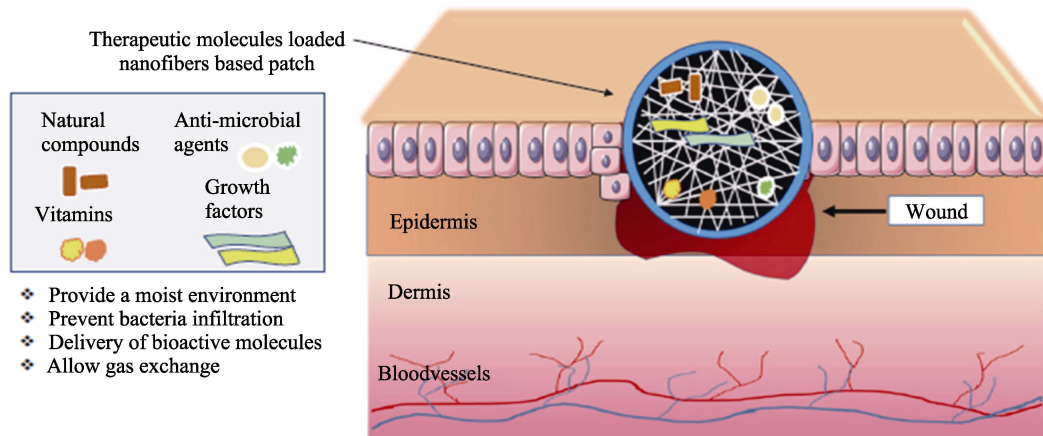


图 7 含有天然化合物、抗微生物剂、维生素和生长因子的纳米纤维用于伤口治疗示意图^[78]

Fig. 7 Schematic diagram of nanofiber loaded with natural compounds, anti-microbial agents, vitamins, and growth factors for treatment of wound^[78]

4.2 组织工程

在组织工程中使用聚合物纳米纤维越来越受到重视,因为它们可从结构、化学成分和机械性能等不同方面模仿天然细胞外基质。而且,纳米结构的聚合物支架比微结构支架具有更好的功能^[80]。近年来,电纺天然生物聚合物因其合适的生物学特性,被认为是制造纳米纤维支架的理想候选材料。在天然生物聚合物中,海藻酸盐已受到广泛的关注,其可用于骨、软骨和皮肤的组织工程^[81]。这是因为,海藻酸盐的特殊性质和它与人体细胞外基质的主要成分糖胺聚糖(GAG)相似^[82]。

通过纺丝法构建的海藻酸盐/明胶纳米纤维水凝胶是三维细胞培养和组织再生的理想材料。这些 3D 纳米纤维水凝胶(Alg/GelFMA)能够产生更大的细胞黏附性、流动性和增殖性^[83]。在与 PEO 混合之前,通过细胞黏附肽 Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro (GRGDSP)对海藻酸盐进行化学修饰以获得均匀的纳米纤维,它可促使人体的真皮层纤维细胞(HDFs)附着在海藻酸盐纳米纤维表面并生长。这些合成的纳米纤维具有良好的细胞黏附性能,有望应用于组织再生领域^[84]。以壳聚糖修饰的方法制备

海藻酸盐纳米纤维支架,不仅提高了细胞的黏附和增殖能力,而且避免了使用有毒交联剂。这些多离子复合纳米纤维支架可以通过壳聚糖吸附血清蛋白来指导组织再生应用中的细胞行为^[85]。YU 等^[86]制备了一种由海藻酸盐、壳聚糖、胶原蛋白和羟基磷灰石组成的电纺复合纤维支架,它可支持细胞浸润和生长。与传统的胶原蛋白支架相比,该复合材料减少了骨组织工程支架的崩解,能够适用于骨组织再生。SABERI 等^[87]将生物玻璃(BG)陶瓷添加到 PVA/SA 纳米纤维支架中,以改善材料的机械性能及化学和生物稳定性。当支架浸入模拟体液(SBF)中时,有效地促进了羟基磷灰石颗粒(骨组织最重要的成分之一)的形成。CHAE 等^[81]研究表明,羟基磷灰石/海藻酸盐纳米复合纤维支架中羟基磷灰石的存在使大鼠颅骨成骨细胞在支架上的附着比在纯海藻酸盐支架稳定,并且成骨细胞的形态从纯海藻酸盐支架上的圆形变为羟基磷灰石/海藻酸盐支架上的纺锤形。有研究将纳米羟基磷灰石作为稳定剂超声悬浮在 SA 水溶液中,并与 PVA 结合进行静电纺丝。溶血和细胞毒性分析结果表明,该纳米复合纤维膜具有良好的生物相容性^[88]。

4.3 药物递送

海藻酸盐纳米纤维因其较好的生物相容性, 捕获生物分子的能力以及易加工的特性而适用于药物递送系统。为了控制感染, 急性损伤和伤口需要快速释放抗生素小分子。为此, KATARIA 等^[51]开发了一种环丙沙星负载 PVA/SA 电纺纳米复合纤维透皮贴片。该贴片的药物释放遵循 Higuchi 和 Korsmeyer-Peppas 释药模型, 与未加载药物的贴片相比, 其缩短了伤口的愈合时间。研究表明, 海藻酸钠/PEO/大豆蛋白混合纤维是一种很有前途的药物递送和组织工程应用纳米材料。与纯 SA/PEO 纳米纤维相比, 大豆蛋白(SPI)的存在降低了万古霉素的释放速率, 增强了纤维的生物相容性。这种纳米复合材料在孵育 24 h 后可抑制金黄色葡萄球菌的生长^[89]。海藻酸盐纳米纤维还可用于递送生物大分子、蛋白质以及小分子^[90]。DOGAC 等^[53]报道, 将脂肪酶固定在海藻酸盐基纳米纤维上, 可提高该酶的稳定性。因此, 这种海藻酸盐基纳米纤维体系将是合适的固定化酶的载体。最近, MOHAMMADI 等^[60]制备了一种 PVA/硫酸盐海藻酸钠纳米纤维支架, 并用于 TGF- β 1 的传递。海藻酸盐的硫酸化为生长因子的结合提供了亲和位点, 并使其以可控的方式释放。该纳米纤维支架具有潜在的组织工程应用价值。

4.4 生物活性分子递送

纳米纤维由于其较大的比表面积和丰富的多孔结构而具有较高的环境敏感性, 可有效地释放生物活性分子。采用物理吸附、混合静电纺丝、同轴静电纺丝和共价固定等方法可将蛋白质、核酸和其他生物活性分子装载到纳米纤维中。由于纳米纤维模拟了天然的 ECM, 因此, 可将蛋白质和纳米纤维支架结合起来^[91]。HU 等^[92]将海藻酸盐和聚己内酯(PCL)按一定比例制备成纳米复合纤维, 可以调控支架的化学特性和疏水性。另外, 带正电荷的聚乙烯亚胺(PEI)/DNA 多聚物被吸附在阴离子海藻酸盐纤维上, 用于基因的固定化。海藻酸盐含量越高, 产生的固定化非病毒载体越多。PCL 可提高细胞活力, 而海藻酸盐的存在增强了多功能复合材料的原位转染能力。复合纤维不仅成功地将靶基因转移到黏附细胞上, 而且改善了细胞的形态和活力。研究表明, 海藻酸盐-PCL 纳米复合纤维具有多种功能, 包括基因传递能力和生物相容性, 通过调节其组成可以平衡和改善各种生物过程。

5 结束语与展望

电纺海藻酸盐纳米纤维具有高透气性、吸水性、保湿性及抑菌性能, 能够作为医用敷料使用。它不

仅能吸收伤口渗出液, 而且能在伤口创面形成凝胶膜, 为伤口创面愈合提供适宜的润湿生理微环境, 同时减少创面部位的细菌感染。但是电纺海藻酸盐纳米纤维依然存在以下问题亟待解决:

(1) 由于海藻酸盐是一种聚阴离子多糖, 导电性较高, 分子结构中含有大量的羟基和羧基基团, 易形成分子内氢键, 导致其具有极强的刚性结构, 其延伸的构象使分子紧密重叠, 缺乏分子灵活性, 无法形成有效的链缠结位点, 本身不能直接通过静电纺丝的方法从其水溶液中制备纺丝纤维。为克服海藻酸盐的以上应用缺陷, 对海藻酸盐进行各种化学反应改性(酰化反应、Ugi 反应和氧化-还原胺化反应等), 得到两亲性海藻酸衍生物, 所得衍生物的疏水端可与疏水药物有效结合, 增加了海藻酸盐与疏水药物的亲和力, 对药物控释效果具有较大的改善, 虽然所得改性聚合物不能从根本上改变单一聚合物溶液的可纺性, 但是它可改善混合纺丝液的电纺性能, 在一定程度上可提高海藻酸盐在电纺纳米复合纤维中的含量。通过改性破坏海藻酸盐分子内氢键, 分子链的柔顺性得到提高, 有望与 PVA 共混形成更紧密的链缠结, 大大提高纺丝性能。

(2) 近年来, 全球人口高龄化及慢性病的增加, 导致褥疮、溃疡等慢性易感染创面的发生率逐渐提升。绷带、纱布、棉球等传统敷料已不能满足大量且多样化的伤口需求, 临床上需更有效率的伤口复原医材及更符合多样化疾病的伤口敷料^[93]。中国主要的医用敷料类型为传统敷料, 传统伤口敷料基于干性伤口愈合原理, 一般由棉花、软麻布和亚麻布加工而成, 此类敷料只用于保持伤口干燥, 对创面的愈合无明显作用。相对于传统敷料, 新型现代敷料以湿性愈合理论为基础, 通过在伤口表面保持理想的温度与湿度、保护伤口免受外界细菌侵害、防止交叉感染, 从而促进伤口的愈合^[94]。而且以湿性伤口愈合理论为基础的新型伤口敷料具有减轻换药痛苦、缩短愈合时间、减少换药次数和降低医务人员的劳动强度等优点。进入 20 世纪 90 年代后, 随着世界人口的老龄化, 与老年人密切相关的褥疮、溃疡等慢性伤口护理逐渐成为日益严重的卫生问题, 临床上对高端功能性、天然生物材质、高附加值生物医用敷料的需求越来越迫切^[95]。然而, 国内敷料产业着重在低阶敷料的代工生产, 甚少进行专业的材料开发与研究, 因此, 针对褥疮、溃疡等慢性易感染创面对敷料的功能性需求, 寻找和开发高效而经济的新型医用敷料, 使更广大患者得到有效治疗是当前迫切需要解决的问题和研究热点, 其市场前景十分广阔。

(3) 利用海藻酸盐研制结构和功能性完好的海藻酸盐功能性医用敷料, 不仅关系到人类的健康、资源和环境的可持续发展, 而且可填补国内功能性医用敷料市场的空缺, 获得巨大的经济效益和社会效益, 它必将成为未来功能性生物医用材料的重点研究方向。然而, 从分子生物学角度考察海藻酸衍生物电纺纳米复合纤维医用敷料的抗菌和抗炎机制, 探究海藻酸青霉烷酸盐分子结构和性能的改变对其电纺性能的影响规律, 依然是后续研究亟待解决的问题。

目前, 科学研究报道的体外或体内生物实验的周期都较为有限, 并且大多使用动物细胞或动物模型。且大多数研究的重点是聚合物基体的合成以及复合材料的宏观性能。因此, 未来可深入从基质聚合物分子链微观结构进行研究分析, 以获得更加可靠的长期结果。

参考文献:

- [1] GUO X, LIU Y N, BERA H, *et al.* Alpha-lactalbumin-based nanofiber dressings improve burn wound healing and reduce scarring[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(41): 45702-45713.
- [2] KHALID A, BAI D, ABRAHAM A N, *et al.* Electrospun nanodiamond-silk fibroin membranes: A multifunctional platform for biosensing and wound-healing applications[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(43): 48408-48419.
- [3] CHEN S X, LI R Q, LI X R, *et al.* Electrospinning: An enabling nanotechnology platform for drug delivery and regenerative medicine[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 132: 188-213.
- [4] GHOSAL K, KOVACOVA M, HUMPOLICEK P, *et al.* Antibacterial photodynamic activity of hydrophobic carbon quantum dots and polycaprolactone based nanocomposite processed *via* both electrospinning and solvent casting method[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2021, 35: 102455.
- [5] DONG R H, LI Y, CHEN M, *et al.* *In situ* electrospinning of aggregation-induced emission nanofibrous dressing for wound healing[J]. *Small Methods*, 2022, 6(5): 2101247.
- [6] LUO C J, STOYANOV S D, STRIDE E, *et al.* Electrospinning *versus* fibre production methods: From specifics to technological convergence[J]. *Chemical Society Review*, 2012, 41(13): 4708-4735.
- [7] JI D X, LIN Y G, GUO X Y, *et al.* Electrospinning of nanofibres[J]. *Nature Reviews Methods Primers*, 2024, 4: 1.
- [8] JANG E J, PATEL R, PATEL M. Electrospinning nanofibers as a dressing to treat diabetic wounds[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1144.
- [9] AHMED M K, ZAYED M A, EL-DEK S I, *et al.* Nanofibrous epsilon-polycaprolactone scaffolds containing Ag-doped magnetite nanoparticles: Physicochemical characterization and biological testing for wound dressing applications *in vitro* and *in vivo*[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(7): 2070-2088.
- [10] AUGUSTINE R, DAN P, SCHLACHET I, *et al.* Chitosan ascorbate hydrogel improves water uptake capacity and cell adhesion of electrospun poly(epsilon-caprolactone) membranes[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 559: 420-426.
- [11] ZAHEDI E, ESMAEILI A, ESLAHI N, *et al.* Fabrication and characterization of core-shell electrospun fibrous mats containing medicinal herbs for wound healing and skin tissue engineering[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(1): 27.
- [12] KHAZAEI P, ALAEI M, KHAKSARIHADAD M, *et al.* Preparation of PLA/chitosan nanoscaffolds containing cod liver oil and experimental diabetic wound healing in male rats study[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 176.
- [13] HU H, XU F J. Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing[J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(8): 2084-2101.
- [14] PREETHI G U, UNNIKRISHNAN B S, SREEKUTTY J, *et al.* Electrospun polysaccharide scaffolds: Wound healing and stem cell differentiation[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2022, 33(7): 858-877.
- [15] TAN G X, WANG L J, PAN W S, *et al.* Polysaccharide electrospun nanofibers for wound healing applications[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, 17: 3913-3931.
- [16] LEE K Y, MOONEY D J. Alginate: Properties and biomedical applications[J]. *Progress in Polymer Science*, 2012, 37(1): 106-126.
- [17] ZARE-GACHI M, DAEMI H, MOHAMMADI J, *et al.* Improving anti-hemolytic, antibacterial and wound healing properties of alginate fibrous wound dressings by exchanging counter-cation for infected full-thickness skin wounds[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2020, 107: 110321.
- [18] VARAPRASAD K, JAYARAMUDU T, KANIKIREDDY V, *et al.* Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 236: 116025.
- [19] IACOB A T, DRAGAN M, IONESCU O M, *et al.* An overview of biopolymeric electrospun nanofibers based on polysaccharides for wound healing management[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 983.
- [20] ZIA K M, ZIA F, ZUBER M, *et al.* Alginate based polyurethanes: A review of recent advances and perspective[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 79: 377-387.
- [21] SHELDON R A, NORTON M. Green chemistry and the plastic pollution challenge: Towards a circular economy[J]. *Green Chemistry*, 2020, 22: 6310-6322.
- [22] ZHENG Z, QI J C, HU L Q, *et al.* A cannabidiol-containing alginate based hydrogel as novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2021, 11: 112560.
- [23] VARAPRASAD K, JAYARAMUDU T, KANIKIREDDY V, *et al.* Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 236: 116025.
- [24] CHOUKAIFE H, DOOLAANEA A A, ALFATAMA M. Alginate nanoformulation: Influence of process and selected variables[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13: 335.
- [25] CHEN C, LI X F, LU C, *et al.* Advances in alginate lyases and the potential application of enzymatic prepared alginate oligosaccharides: A mini review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 260: 129506.
- [26] PAWAR S N, EDGAR K J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11): 3279-3305.
- [27] TAN J, LUO Y, GUO Y, *et al.* Development of alginate-based hydrogels: Crosslinking strategies and biomedical applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 239: 124275.
- [28] DODERO A, ALBERTI S, GAGGERO G, *et al.* An up-to-date review on alginate nanoparticles and nanofibers for biomedical and pharmaceutical applications[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2021, 8: 2100809.
- [29] PARREIDT T S, MULLER K, SCHMID M. Alginate-based edible films and coatings for food packaging applications[J]. *Foods*, 2018, 7: 170.
- [30] JIANG Y, DE LA CRUZ J A, DING L, *et al.* Rheology of regenerated cellulose suspension and influence of sodium alginate[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 148: 811-816.

- [31] GAGGERO G, DELUCCHI M, TANNA G D, *et al.* Effect of different alginate salts on the rheological and tensile properties of waterborne paints[J]. *Progress in Organic Coatings*, 2022, 163: 106676.
- [32] WANG B, WAN Y S, ZHENG Y L, *et al.* Alginate-based composites for environmental applications: A critical review[J]. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 2019, 49: 318.
- [33] CUI Y, YANG F, WANG C S, *et al.* 3D printing windows and rheological properties for normal maize starch/sodium alginate composite gels[J]. *Food Hydrocolloids*, 2024, 146: 109178.
- [34] KESHAVARZ M, JAHANSHAHI M, HASANY M, *et al.* Smart alginate inks for tissue engineering applications[J]. *Materials Today Bio*, 2023, 23: 100829.
- [35] DODERO A, DONATI I, SCARFI S, *et al.* Effect of sodium alginate molecular structure on electrospun membrane cell adhesion[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2021, 124: 112067.
- [36] UYEN N T T, HAMID Z A A, TRAM N X T, *et al.* Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 153: 1035.
- [37] AADIL K R, NATHANI A, SHARMA C S, *et al.* Fabrication of biocompatible alginate-poly(vinyl alcohol) nanofibers scaffolds for tissue engineering applications[J]. *Materials Technology*, 2018, 33: 507-512.
- [38] ANGEL N, LI S, YAN F, *et al.* Recent advances in electrospinning of nanofibers from bio-based carbohydrate polymers and their applications[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2022, 120: 308-324.
- [39] BHARDWAJ N, KUNDU, S C. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique[J]. *Biotechnology Advances*, 2010, 28(3): 325-347.
- [40] NOROUZI M, BOROUJENI S M, OMIDVARKORDSHOULI N, *et al.* Advances in skin regeneration: Application of electrospun scaffolds[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2015, 4: 1114-1133.
- [41] FU R Q, LI C W, YU C P, *et al.* A novel electrospun membrane based on moxifloxacin hydrochloride/poly(vinyl alcohol)/sodium alginate for antibacterial wound dressings in practical application[J]. *Drug Delivery*, 2016, 23: 828-839.
- [42] BONINO C A, EFIMENKO K, JEONG S I, *et al.* Three-dimensional electrospun alginate nanofiber mats *via* tailored charge repulsions[J]. *Small*, 2012, 8(12): 1928-1936.
- [43] BONINO C A, KREBS M D, SAQUING C D, *et al.* Electrospinning alginate-based nanofibers: From blends to crosslinked low molecular weight alginate-only systems[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 85(1): 111-119.
- [44] GARG K, BOWLIN G L. Electrospinning jets and nanofibrous structures[J]. *Biomicrofluidics*, 2011, 5(1): 013403.
- [45] SAQUING C D, TANG C, MONIAN B, *et al.* Alginate-polyethylene oxide blend nanofibers and the role of the carrier polymer in electrospinning[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52(26): 8692-8704.
- [46] DAEMI H, BARIKANI M. Synthesis and characterization of calcium alginate nanoparticles, sodium homopolymannuronate salt and its calcium nanoparticles[J]. *Scientia Iranica*, 2012, 19(6): 2023-2028.
- [47] SCHIFFMAN J D, SCHAUER C L. A review: Electrospinning of biopolymer nanofibers and their applications[J]. *Polymer Reviews*, 2008, 48(2): 317-352.
- [48] DAEMI H, MASHAYEKHI M, MODARESS M P. Facile fabrication of sulfated alginate electrospun nanofibers[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 198: 481-485.
- [49] SAFI S, MORSHED M, RAVANDI S H, *et al.* Study of electrospinning of sodium alginate, blended solutions of sodium alginate/poly(vinyl alcohol) and sodium alginate/poly(ethylene oxide)[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 104(5): 3245-3255.
- [50] BHATTARAI N, ZHANG M. Controlled synthesis and structural stability of alginate-based nanofibers[J]. *Nanotechnology*, 2007, 18(45): 4556.
- [51] KATARIA K, GUPTA A, RATH G, *et al.* *In vivo* wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 469(1): 102-110.
- [52] LIM C T. Nanofiber technology: Current status and emerging developments[J]. *Progress in Polymer Science*, 2017, 70: 1-17.
- [53] DOGAC Y İ, DEVECI İ, MERCIMEK B, *et al.* A comparative study for lipase immobilization onto alginate based composite electrospun nanofibers with effective and enhanced stability[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 96: 302-311.
- [54] PARK S A, PARK K E, KIM W. Preparation of sodium alginate/poly(ethyleneoxide) blend nanofibers with lecithin[J]. *Macromolecular Research*, 2010, 18(9): 891-896.
- [55] LEUNG V, HARTWELL R, ELIZEI S S, *et al.* Postelectrospinning modifications for alginate nanofiber-based wound dressings[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B, Applied Biomaterials*, 2014, 102(3): 508-515.
- [56] MOKHENA T, LUYT A. Electrospun alginate nanofibers impregnated with silver nanoparticles: Preparation, morphology and antibacterial properties[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 165: 304-312.
- [57] XU W H, SHEN R Z, YAN Y R, *et al.* Preparation and characterization of electrospun alginate/PLA nanofibers as tissue engineering material by emulsion electrospinning[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2017, 65: 428-438.
- [58] HAJJALI H, HEREDIA-GUERRERO J A, LIAKOS I, *et al.* Alginate nanofibrous mats with adjustable degradation rate for regenerative medicine[J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(3): 936-943.
- [59] TAEMEH M A, SHIRAVANDI A, KORAYEM M A, *et al.* Fabrication challenges and trends in biomedical applications of alginate electrospun nanofibers[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 228: 115419.
- [60] MOHAMMADI S, RAMAKRISHNA S, LAURENT S, *et al.* Fabrication of nanofibrous PVA/alginate-sulfate substrates for growth factor delivery[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2019, 107(2): 403-413.
- [61] ZHAO X J, CHEN S, LIN Z F, *et al.* Reactive electrospinning of composite nanofibers of carboxymethyl chitosan cross-linked by alginate dialdehyde with the aid of polyethylene oxide[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 148: 98-106.
- [62] YANG J S, ZHOU Q Q, HE W. Amphiphilicity and self-assembly behavior of amphiphilic alginate esters[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 92: 223-227.
- [63] LI Q, LIU C G, HUANG Z H, *et al.* Preparation and characterization of nanoparticles based on hydrophobic alginate derivative as carriers for sustained release of vitamin D3[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59: 1962-1967.
- [64] CHEN X Q, ZHU Q M, WEN Y S, *et al.* Chemical modification of alginate *via* the oxidation-reductive amination reaction for the development of alginate derivative electrospun composite nanofibers[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2022, 68: 103113.
- [65] YANG X Y, CAI X Q, YU A H, *et al.* Redox-sensitive self-assembled nanoparticles based on alpha-tocopherol succinate-modified heparin for intracellular delivery of paclitaxel[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017, 496: 311-326.
- [66] ABU-RABEAH K, POLYAK B, IONESCU R E, *et al.* Synthesis and characterization of a pyrrole-alginate conjugate and its application in a biosensor construction[J]. *Biomacromolecules*, 2005, 6(6): 3313-3318.
- [67] VALLEE F, MULLER C, DURAND A, *et al.* Synthesis and rheological properties of hydrogels based on amphiphilic alginate-amide derivatives[J]. *Carbohydrate Research*, 2009, 344(2): 223-228.

- [68] HUANG H Y, JIANG R M, MA H J, *et al.* Fabrication of claviform fluorescent polymeric nanomaterials containing disulfide bond through an efficient and facile four-component Ugi reaction[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2020, 118: 111437.
- [69] VIEIRA E F S, CESTARI A R, AIROLDI C, *et al.* Polysaccharide-based hydrogels: Preparation, characterization, and drug interaction behavior[J]. *Biomacromolecules*, 2008, 9: 1195-1199.
- [70] KRISTIANSEN K A, TOMREN H B, CHRISTENSEN B E. Periodate oxidized alginates: Depolymerization kinetics[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 86: 1595-1601.
- [71] ADERIBIGBE B, BUYANA B. Alginate in wound dressings[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(2): 42.
- [72] WNEK G E, CARR M E, SIMPSON D G, *et al.* Electrospinning of nanofiber fibrinogen structures[J]. *Nano Letters*, 2003, 3(2): 213-216.
- [73] KHIL M S, CHA D I, KIM H Y, *et al.* Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2003, 6(2): 675-679.
- [74] ZHANG Y Z, LIM C T, RAMAKRISHNA S, *et al.* Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2005, 16(10): 933-946.
- [75] KONG Q S, YU Z S, JI Q, *et al.* Electrospinning of sodium alginate with poly(ethylene oxide), gelatin and nanometer silver colloid[J]. *Materials Science Forum*, 2009, 610/611/612/613: 1188-1191.
- [76] KYZIOL A, MICHNA J, MORENO I, *et al.* Preparation and characterization of electrospun alginate nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride[J]. *European Polymer Journal*, 2017, 96: 350-360.
- [77] TANG Y D, LAN X Z, LIANG C F, *et al.* Honey loaded alginate/PVA nanofibrous membrane as potential bioactive wound dressing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 219: 113-120.
- [78] FAHIMIRAD S, ABTAHI H, SATEI P, *et al.* Wound healing performance of PCL/chitosan based electrospun nanofiber electrospayed with curcumin loaded chitosan nanoparticles[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 259: 117640.
- [79] HAJIALI H, SUMMA M, RUSSO D, *et al.* Alginate-lavender nanofibers with antibacterial and antiinflammatory activity to effectively promote burn healing[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4: 1686-1695.
- [80] RHO K S, JEONG L, LEE G, *et al.* Electrospinning of collagen nanofibers: Effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(8): 1452-1461.
- [81] CHAE T, YANG H, LEUNG V, *et al.* Novel biomimetic hydroxyapatite/alginate nanocomposite fibrous scaffolds for bone tissue regeneration[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2013, 24(8): 1885-1894.
- [82] ARLOV Ø, AACHMANN F L, SUNDAN A, *et al.* Heparin-like properties of sulfated alginates with defined sequences and sulfation degrees[J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(7): 2744-2750.
- [83] MAJIDI S S, SLEMMING-ADAMSEN P, HANIF M, *et al.* Wet electrospun alginate/gelatin hydrogel nanofibers for 3D cell culture[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 118(B): 1648-1654.
- [84] JEONG S I, KREBS M D, BONINO C A, *et al.* Electrospun chitosan-alginate nanofibers with *in situ* polyelectrolyte complexation for use as tissue engineering scaffolds[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2010, 17(1/2): 59-70.
- [85] JEONG S I, JEON O, KREBS M D, *et al.* Biodegradable photocrosslinked alginate nanofibre scaffolds with tuneable physical properties, cell adhesivity and growth factor release[J]. *European Cells & Materials*, 2012, 24: 331-343.
- [86] YU C C, CHANG J J, LEE Y H, *et al.* Electrospun scaffolds composing of alginate, chitosan, collagen and hydroxyapatite for applying in bone tissue engineering[J]. *Materials Letters*, 2013, 93: 133-136.
- [87] SABERI A, RAFIENIA M, POORAZIZI E. A novel fabrication of PVA/alginate-bioglass electrospun for biomedical engineering application[J]. *Nanomedicine Journal*, 2017, 4(3): 152-163.
- [88] NI P L, BI H Y, ZHAO G, *et al.* Electrospun preparation and biological properties *in vitro* of polyvinyl alcohol/sodium alginate/nano-hydroxyapatite composite fiber membrane[J]. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 2019, 173: 171-177.
- [89] WONGKANYA R, CHUYSINUAN P, PENGSIK C, *et al.* Electrospinning of alginate/soy protein isolated nanofibers and their release characteristics for biomedical applications[J]. *Journal of Science Advanced Materials and Devices*, 2017, 2(3): 309-316.
- [90] VIGANI B, ROSSI S, SANDRI G, *et al.* Coated electrospun alginate-containing fibers as novel delivery systems for regenerative purposes[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 6531-6550.
- [91] DODERO A, ALBERTI S, GAGGERO G, *et al.* An up-to-date review on alginate nanoparticles and nanofibers for biomedical and pharmaceutical applications[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2021, 8(22): 2100809.
- [92] HU W W, WU Y C, HU Z C. The development of an alginate/polycaprolactone composite scaffold for *in situ* transfection application[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 183: 29-36.
- [93] NGUYEN H M, LE NGOC T T, NGUYEN A T, *et al.* Biomedical materials for wound dressing: Recent advances and applications[J]. *RSC Advances*, 2023, 13: 5509-5528.
- [94] KAMOUN E A, LOUTFY S A, HUSSEIN Y, *et al.* Recent advances in PVA-polysaccharide based hydrogels and electrospun nanofibers in biomedical applications: A review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 187: 755-768.
- [95] ZHENG Z, QI J C, HU L Q, *et al.* A cannabidiol-containing alginate based hydrogel as novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2021, 11: 112.