

# 羧甲基壳聚糖生物材料支架在治疗骨缺损中的应用

阿卜杜吾普尔·海比尔<sup>1,2</sup> , 吐尔洪江·阿布都热西提<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第六附属医院微创脊柱外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月30日; 录用日期: 2023年10月25日; 发布日期: 2023年11月1日

## 摘要

背景: 在治疗骨缺损的过程中, 将羧甲基壳聚糖生物材料支架植入缺损部位可有效提高生物相容性、生物可降解性, 减少不良反应的产生, 为治疗骨缺损提供新的方法。目的: 介绍羧甲基壳聚糖骨生物材料支架的最新应用进展, 总结其相关功能, 描述其在治疗骨缺损中的应用, 并探讨目前的研究重点和未来趋势。方法: 第一作者以“Carboxymethyl chitosan, chitosan derivatives, bone tissue engineering, bone defects, scaffold, review; 羧甲基壳聚糖; 壳聚糖衍生物; 骨组织工程; 骨缺损; 支架; 综述”为关键词, 检索2000年1月~2023年8月期间PubMed、Web of Science、知网和万方数据库中发表的相关文献。初检文章212篇, 筛选后对47篇文章进行分析。结果与结论: 羧甲基壳聚糖可以作为抗菌剂来治疗耐药性较强的细菌, 作为骨传导性物质可以促进细胞黏附和增殖, 还可以经过改性和各种生物材料结合来增强其力学性能和功能性, 同时还可以作为可注射水凝胶以任何形状填充到骨缺损部位。但是强度方面依然存在不足, 很难在保证抗菌活性的同时实现较好的支持作用。目前大多数研究仍侧重于和其他生物材料复合来增强其力学性能。另外, 羧甲基壳聚糖生物材料的应用研究大部分仍处于实验阶段, 未能真正应用于临床。改进壳聚糖生物材料的制备工艺将有助于研发具有更多功能的骨修复生物材料, 在不久的将来, 可将壳聚糖同3D打印技术、基因工程以及医学影像学技术相结合在骨组织工程领域中为骨修复开辟新的道路。

## 关键词

羧甲基壳聚糖, 壳聚糖衍生物, 骨组织工程, 骨缺损, 支架, 综述

# Application of a Carboxymethyl-Chitosan Biomaterial Scaffold in the Treatment of Bone Defects

\*通讯作者。

文章引用: 阿卜杜吾普尔·海比尔, 吐尔洪江·阿布都热西提. 羧甲基壳聚糖生物材料支架在治疗骨缺损中的应用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17013-17022. DOI: 10.12677/acm.2023.13112383

## Abuduwupuer·Haibier<sup>1,2</sup>, Tuerhongjiang·Abudurexiti<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Minimally Invasive Spinal Surgery, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 30<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 1<sup>st</sup>, 2023

### Abstract

**Background:** In the process of treating bone defects, the implantation of the carboxymethyl chitosan biomaterial scaffold into the defect site can effectively improve the biocompatibility and biodegradability, reduce the generation of adverse reactions, and provide a new method for the treatment of bone defects. **Objective:** To introduce the latest application progress of chitosan bone biomaterial scaffold, summarize its related functions, describe its application in the treatment of bone defects, and explore the current research focus and future trends. **Methods:** The first author searched with the keywords “carboxymethyl chitosan; chitosan derivative; bone tissue engineering; bone defect; stent; review” in the PubMed, Web of Science, CNKI and Wanfang databases from January 2000 to August 2023. 212 articles were initially examined, and 47 articles were analyzed after screening. **Results and Conclusion:** Carboxymethyl chitosan can be used as antibacterial agent to treat resistant bacteria, as bone conductive substance can promote cell adhesion and proliferation, can also be modified by a variety of biological materials combined to enhance its mechanical properties and functionality, but also as an injectable hydrogel in any shape to fill the bone defect. However, there are still deficiencies in strength, and it is difficult to achieve good support effect while ensuring antibacterial activity. Most of the current studies still focus on recombining with other biomaterials to enhance their mechanical properties. In addition, most of the application research of carboxymethyl chitosan biomaterials is still in the experimental stage and has not been really applied in clinical practice. Improving the preparation process of chitosan biomaterials will help in the development of bone repair biomaterials with more functions. In the near future, chitosan can be combined with 3D printing technology, genetic engineering and medical imaging technology to open up a new path for bone repair in the field of bone tissue engineering.

### Keywords

Carboxymethyl Chitosan, Chitosan Derivatives, Bone Tissue Engineering; Bone Defect, Stent, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

天然聚合物壳聚糖(chitosan)在医学和生物技术中受到了广泛的关注[1]。壳聚糖表现出了特殊的特性,包括生物相容性、生物降解性、无毒性、抗菌活性、低免疫原性、廉价性和可及性[2] [3]。它是一种多功能的、环保的防污化合物,是一种由 $\beta$ -(1,4)-2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖二元线性单位组成的氨基多糖。

壳聚糖由于其刚性的晶体结构, 在水中的溶解度较差, 这限制了其在各种过程中的有效应用[4]。通过制备其水溶性衍生物可以解决这个问题[5]。其结构中羟基和氨基官能团的存在, 导致其发生化学修饰, 以提高其物理溶解度和电荷[6]。壳聚糖季铵化是一种众所周知的方法, 可以在生理 pH 中具有优越的溶解度, 增加表面正电荷[7]。这些特性的增强可以增加抗菌活性和对修饰的壳聚糖的细胞摄取。对链球菌, 0.35%的羧甲基壳聚糖溶液与 100 U/ml 的庆大霉素抗菌效果相同, 0.2%的羧甲基壳聚糖溶液与 50 U/ml 的庆大霉素相当[8] [9] [10]。通常, 壳聚糖氨基的三甲基化, 因为它是最简单的季铵化方法。此外, 壳聚糖的溶解度可以通过羧甲基化作为亲水性修饰来提高, 生成羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMC), 具有生物医学如伤口愈合、生物成像、组织工程和药物/基因传递等方面的应用[11] [12] [13]。羧甲基化反应特别发生在 C-6 羟基或氨基部分, 产生 N,O-羧甲基壳聚糖化合物, 水溶性, 包括一个氨基作为初级(-NH<sub>2</sub>)或二胺(-NH-CH<sub>2</sub>COOH) [14] [15] [16]。甲基羧甲基壳聚糖衍生物, 以提高抗菌性能。具有亲水基团的壳聚糖类似物在药物和酶传递研究中非常有趣[17]。CMC 还能有效地螯合金属离子, 产生自抛光防污涂料, 如 CMC 铜离子, 这是一种强大的杀死藻类的抗菌化合物[18] [19]。此外, 利用各种纳米颗粒制备其复合材料, 可以提高 CMC 的抗菌活性[20] [21] [22]。

## 2. 资料和方法

### 2.1. 资料来源

#### 2.1.1. 检索人及检索时间

第一作者阿卜杜吾普尔·海比尔在 2023 年 08 月根据纳入标准及排除标准进行文献检索。

#### 2.1.2. 检索文献时限

发表时间为 2000 年 1 月至 2023 年 08 月, 同时纳入少量 2000 年 1 月前经典重复文献。

#### 2.1.3. 检索数据库

英文数据库: PubMed 和 Web of Science; 中文数据库: 知网和万方数据库。

#### 2.1.4. 检索词

英文检索词为“carboxymethyl chitosan; chitosan derivatives; bone tissue engineering; bone defect; stent; review”; 中文检索词为“羧甲基壳聚糖; 壳聚糖衍生物; 骨组织工程; 骨缺损; 支架; 综述”。

#### 2.1.5. 检索文献类型

研究原著、综述、病例报告、论著和临床研究。

#### 2.1.6. 手工检索情况

无。

#### 2.1.7. 检索策略

数据库检索策略见图 1。

#### 2.1.8. 检索文献量

初步检索文献 212 篇。

## 2.2. 入组标准

### 2.2.1. 纳入标准

① 有关羧甲基壳聚糖介绍性能功能的相关文献; ② 有关羧甲基壳聚糖在骨组织工程中应用的相关

**英文检索策略**  
#1 bone tissue engineering[Title/Abstract]  
#2 stent[Title/Abstract]  
#3 #1 AND “carboxymethylchitosan” OR #2 AND “carboxymethylchitosan”  
#4 #1 AND “chitosan derivatives” OR #2 AND “chitosan derivatives”  
#5 #1 AND “bone defect” OR #2 AND “bone defect”  
#6 #1 AND “review” OR #2 AND “review”  
**中文检索策略**  
#1 骨组织工程[文题/摘要]  
#2 支架[文题/摘要]  
#3 #1 与 “羧甲基壳聚糖” 或 #2 与 “羧甲基壳聚糖”  
#4 #1 与 “壳聚糖衍生物” 或 #2 与 “壳聚糖衍生物”  
#5 #1 与 “骨缺损” 或 #2 与 “骨缺损”  
#6 #1 与 “综述” 或 #2 与 “综述”

**Figure 1.** Database retrieval strategy  
**图 1.** 数据库检索策略

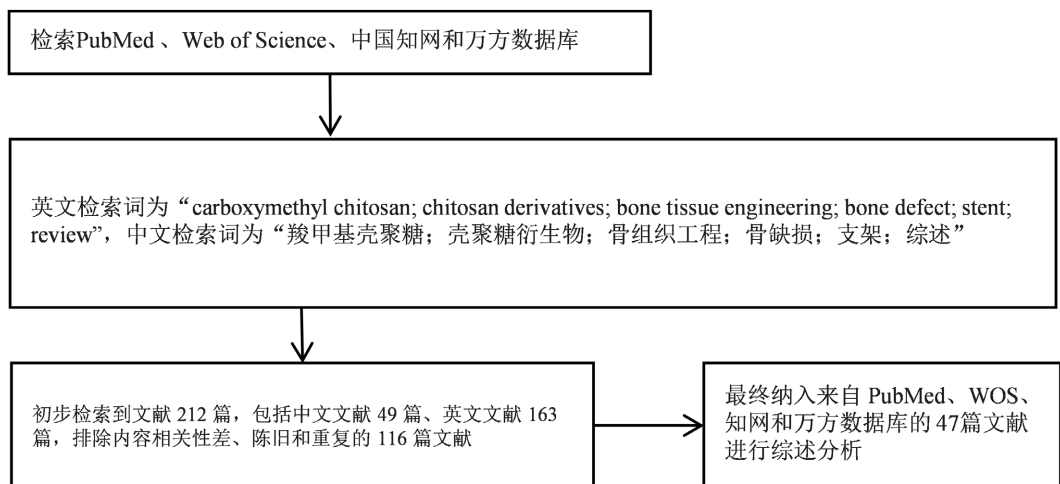
文献; ③ 有关羧甲基壳聚糖在骨科学中应用的相关文献; ④ 有关羧甲基壳聚糖在基础实验中应用的相关文献; ⑤ 优先选择与研究内容相近、观点明确、结论可靠的相关文献。

### 2.2.2. 排除标准

① 非羧甲基壳聚糖治疗软骨缺损方面的应用相关文献; ② 与研究内容无相关的文献; ③ 文章质量等级低、论证等级不够及重复性文献。④ 非中、英文语种的文献。

### 2.3. 文献质量评估及数据提取

计算机初步检索到 212 篇相关文章, 排除重复性研究和不相关文献后阅读标题及摘要, 最终纳入符合标准的文献 47 篇, 认真阅读并总结文章内容, 归纳分析后撰写综述。文献检索流程图见图 2。



**Figure 2.** Literature screening flow chart  
**图 2.** 文献筛选流程图

## 3. 结果

### 3.1. 羧甲基壳聚糖的结构特征

羧甲基壳聚糖的结构特征主要包括以下几个方面:

① 壳聚糖基础结构: 壳聚糖是一种由-1,4-葡萄糖单元组成的线性聚合物。它是从甲壳类动物的外骨骼或真菌细胞壁中提取得到的天然多糖。壳聚糖由 N-乙酰葡萄糖胺单元和葡萄糖胺单元交替排列而成[23]。

② 羧甲基化反应: 羧甲基壳聚糖是通过将壳聚糖中的氨基部分转化为羧甲基基团而制备得到的。羧甲基化反应通常是在碱性条件下, 将壳聚糖与氯乙酸等羧甲基化试剂反应, 使壳聚糖中的氨基发生酯化反应, 引入羧甲基[24]。③ 甲基的连接位置: 羧甲基可以连接在壳聚糖分子的 C2 位或 C6 位上。在羧甲基化过程中, 通过调节反应条件和反应时间, 可以控制羧甲基的连接位置和羧基化程度[25]。④ 甲基含量调节: 羧甲基壳聚糖的羧甲基含量可以根据需要进行调节。羧甲基化程度高的羧甲基壳聚糖具有更多的粉其, 因以在定程度上可以改变其溶解性、生物活性以及其他功能特征[26]。

总之, 羧甲基壳聚糖是通过羧甲基化反应将壳聚糖中的氨基部分转化为羧甲基基团而得到的产物。其结构特征包括壳聚糖基础结构羧甲基化反应、羧甲基的连接位置以及羧甲基含量的调节。这些结构特征决定了羧甲基壳聚糖的水溶性、生物相容性、生物活性等功能特征, 使其在医药领域具有广泛的应用前景。

## 3.2. 羧甲基壳聚糖的功能特征

### 3.2.1. 生物相容性

CMC 的生物相容性表现为其在生物体内不会引起明显的毒性和不良反应。CMC 可以被人体内的酶分解, 不会在体内积累[27]。同时, CMC 还可以被用于制备生物医用材料, 如药物控释载体、组织工程支架等, 这些应用需要 CMC 具有良好的生物相容性。在食品工业中, CMC 被用作食品添加剂, 如增稠剂、稳定剂等, 其生物相容性也得到了广泛认可。CMC 的生物相容性已经得到了广泛的研究和应用, 其在医学、食品和环保等领域的应用得到了广泛的认可[28]。

### 3.2.2. 生物降解性

羧甲基壳聚糖的生物降解性主要取决于其分子结构和降解环境。一般来说, 羧甲基壳聚糖的降解速率随着分子量的增加而降低, 随着羧基含量的增加而增加。此外, 降解环境也会影响羧甲基壳聚糖的降解速率, 如 pH 值、温度、微生物种类等。总的来说, 羧甲基壳聚糖具有良好的生物降解性, 是一种环境友好型材料[29]。

### 3.2.3. 抗菌性

以 OCM-壳聚糖为原料制备了第四代氟喹诺酮类加替沙星, 并进行了表征。体外释放研究加替沙星 OCM 壳聚糖配方被发现比加替沙星在磷酸盐缓冲盐水而细菌抗增殖活性测定显示, OCM 的麦克风壳聚糖配方对革兰氏阴性菌是四倍低于系统没有 OCM 壳聚糖。在此背景下, 壳聚糖和 NCM 壳聚糖对氧氟沙星眼内穿透的影响值得一提[30]。

### 3.2.4. 载药缓释性能

羧甲基壳聚糖载药缓释性能的影响因素: ① 羧甲基壳聚糖的分子量: 分子量越大, 缓释效果越好[31]。② 羧甲基壳聚糖的取代度: 取代度越高, 缓释效果越好。③ 药物分子量: 药物分子量越大, 缓释效果越好。④ 药物与羧甲基壳聚糖的相互作用: 药物与羧甲基壳聚糖之间的相互作用越强, 缓释效果越好。⑤ 环境条件: 如温度、pH 值等, 会影响药物的释放速度。为了提高羧甲基壳聚糖的载药缓释性能, 可以采用以下策略: ① 选择适宜的分子量和取代度的羧甲基壳聚糖。② 优化药物与羧甲基壳聚糖的相互作用。③ 调整环境条件以控制药物释放速度[32]。综上所述, 羧甲基壳聚糖载药缓释性能受到多种因素的影响, 可以通过优化这些因素来提高其性能。



### 3.2.5. 再矿化性能

羧甲基壳聚糖的再矿化性能与其分子量、羧基含量、溶液 pH 值等因素有关。一般来说, 分子量较高的羧甲基壳聚糖具有更好的再矿化性能, 因为长链高分子可以提供更多的活性位点, 有利于无机矿物与高分子链之间的相互作用, 在碱性条件下羧甲基在羟基上的取代活性要高于氨基, 因此, 当取代度小于 1 时, 羧甲基的取代主要是在羟基上而不是氨基上, 只有取代度接近 1 和高于 1 时, 才会同时在氨基上发生羧甲基取代, 形成 O,N-羧甲基壳聚糖[33]。此外, 羧基含量较高的羧甲基壳聚糖也能提高再矿化性能, 因为羧基可以与无机矿物形成更多的静电作用。最后, 溶液 pH 值也对羧甲基壳聚糖的再矿化性能产生影响, 通常在生理 pH 值范围内(约 7.4), 羧甲基壳聚糖的再矿化性能较好。羧甲基壳聚糖的再矿化性能可以通过多种实验方法进行评估, 如体外再矿化实验、动物实验等[34]。在体外再矿化实验中, 羧甲基壳聚糖通常与无机矿物前体(如磷酸盐、钙离子等)一起培养, 然后通过 X 射线衍射、扫描电镜等手段观察无机矿物的沉积和生长情况。在动物实验中, 羧甲基壳聚糖可以植入动物体内, 然后观察植入部位骨组织或牙齿的再生情况。

综上所述, 羧甲基壳聚糖的再矿化性能与其分子量、羧基含量、溶液 pH 值等因素有关, 可以通过多种实验方法进行评估[35]。

### 3.2.6. 水溶性及保湿性能

羧甲基化是为了提高壳聚糖在水中的溶解度, 同时赋予新的功能。从建立 OCM-壳聚糖的水溶性、pH、温度和羧甲基化组分之间的关系出发, 实验证明了 OCM-壳聚糖与其 DD 和 DS 之间的关系[36]。在此背景下, OCM-壳聚糖在水中可能的溶解度和聚集机制值得一提。研究人员解释说, 虽然水和聚合物之间的氢键和 OCM-壳聚糖链上 COO-基团的存在是驱动因素[37]。

羧甲基壳聚糖的水溶性综述主要涉及以下几个方面[38]: ① 羧甲基壳聚糖的制备: 通过化学反应将壳聚糖上的部分羟基替换为羧基, 从而提高其水溶性。常用的制备方法有离子交换法、化学法等。② 羧甲基壳聚糖的结构和性质: 羧甲基壳聚糖具有线性结构, 其分子量、取代度、羧基分布等参数对水溶性有很大影响。③ 羧甲基壳聚糖的应用: 羧甲基壳聚糖在生物医学领域具有广泛的应用, 如生物吸附剂、药物载体、基因转染载体、组织工程支架等。④ 羧甲基壳聚糖的安全性: 羧甲基壳聚糖具有良好的生物相容性和生物降解性, 但其潜在的毒性和免疫原性也需要进一步研究。总之, 羧甲基壳聚糖是一种具有广泛应用前景的水溶性壳聚糖衍生物, 但目前对其结构和性质的研究尚不完善, 需要进一步研究以提高其性能和应用前景。

### 3.2.7. 成骨性能

羧甲基壳聚糖的成骨性能主要表现在以下几个方面[39] [40]: ① 促进骨细胞生长和分化: 羧甲基壳聚糖可以刺激骨细胞(如成骨细胞和骨形成细胞)的增殖、迁移和分化, 从而促进骨组织再生和修复。② 抑制骨吸收: 羧甲基壳聚糖可以通过抑制破骨细胞的活性, 减少骨吸收, 从而增加骨密度, 改善骨质疏松症状。③ 促进血管生成: 羧甲基壳聚糖可以刺激血管内皮细胞的生长和迁移, 促进新生血管的形成, 为骨组织提供充足的营养和氧气。④ 生物降解性和生物相容性: 羧甲基壳聚糖具有良好的生物降解性和生物相容性, 可以在体内逐渐降解为水和二氧化碳, 不会引起明显的免疫反应和毒性。综上所述, 羧甲基壳聚糖具有良好的成骨性能, 可以用于组织工程、骨再生、骨质疏松等骨相关疾病的治疗。

### 3.2.8. 骨诱导性

近年来, 关于羧甲基壳聚糖骨诱导性的研究逐渐增多。这些研究主要关注羧甲基壳聚糖对骨形成、骨再生、骨愈合等方面的影响。以下是一些关于羧甲基壳聚糖骨诱导性的综述: ① 羧甲基壳聚糖的骨诱导性: 羧甲基壳聚糖具有诱导骨形成的能力, 这种能力可能与其生物活性、生物降解性以及

似的力学性能有关。一些研究表明, 羧甲基壳聚糖能够促进骨细胞增殖、分化和矿化, 从而促进骨形成[41]。② 羧甲基壳聚糖的骨再生能力: 羧甲基壳聚糖能够促进骨再生, 这可能与其抗炎、抗感染以及促进血管生成的能力有关。一些研究表明, 羧甲基壳聚糖能够促进骨缺损修复, 加速骨折愈合, 提高骨再生质量[42]。③ 羧甲基壳聚糖与其他生物材料的复合: 为了提高羧甲基壳聚糖的骨诱导性, 研究人员尝试将其与其他生物材料(如胶原蛋白、透明质酸等)复合。这些复合材料往往具有更好的生物活性和生物相容性, 能够进一步提高骨诱导效果[43]。综上所述, 羧甲基壳聚糖具有显著的骨诱导性, 能够在骨修复领域发挥重要作用。然而, 关于羧甲基壳聚糖骨诱导性的研究仍需进一步深入, 以更好地了解其作用机理, 提高其临床应用效果。

### 3.2.9. 促伤口愈合性能

伤口愈合的目的是恢复损伤组织的完整性和防止体内平衡的放松。理想的伤口敷料材料应该保持伤口界面的水分, 允许气体交换, 作为抵御病原体的屏障和清除多余的渗出物。它也应该是无毒的, 不过敏的, 不粘附的, 必须去除而不造成创伤[44]。外源性几丁质和壳聚糖作为伤口敷料的生化意义较早就有报道。CM-壳聚糖具有改善的生物相容性、增强的生物降解性、缺乏毒性、增强的抗菌活性和保湿性能, 使其成为伤口愈合的优良生物材料。NOCM-壳聚糖刺激成纤维细胞的细胞外溶菌酶活性和促进皮肤成纤维细胞的增殖的能力也有报道。对家兔模型进行的体内研究表明, NOCM-壳聚糖凝胶和溶液可以减少粘附的形成和重塑[45]。结论是, NOCM-壳聚糖可能作为主要的生物物理屏障, 因为成纤维细胞不能粘附在 NOCM-壳聚糖溶液包覆的表面。用 NOCM-壳聚糖加入含有硫酸软骨素的胶原基质可以增强伤口愈合。微波处理的 CM-几丁质和 CM-壳聚糖薄膜在伤口护理中的潜在应用已经被测试。1-乙基-3(3-二甲氨基丙基)盐酸碳二亚胺交联的体外研究制备的 CM-壳聚糖具有更好的生物降解性, 而使用 10 mm 大鼠坐骨神经缺损模型进行的体内研究表明, CM-壳聚糖神经导管比壳聚糖管具有更好的神经再生性能[46]。在此背景下, 值得一提的是 1-乙基-3(3-二甲氨基丙基)盐交联 CM 壳聚糖膜增强神经 2a 细胞扩散的实验研究, 与壳聚糖膜相比, 为神经 2a 细胞提供了良好的增殖基质。一系列由氧化右旋糖酐和 NCE-壳聚糖制备的一系列水凝胶, 没有任何外来交联剂, 应用于小鼠全层经皮伤口模型表明, 它能够促进伤口愈合[47]。

## 4. 总结与展望

目前还尚未有综述报道羧甲基壳聚糖在骨组织工程中的应用, 文章通过介绍羧甲基壳聚糖的生物学特性、优势以及联合不同生物材料制备具有增强力学性能和促进组织再生的复合材料并应用于骨组织工程研究, 最后将现阶段研究成果中的一些羧甲基壳聚糖复合材料进行了分析总结。本综述系统性总结了近年来羧甲基壳聚糖在骨科组织工程的应用, 深度探讨了羧甲基壳聚糖抗菌和促进骨再矿化的机制原理, 阐明了其中的优势和不足之处, 为未来开展羧甲基壳聚糖研究提供了新思路 and 热点, 例如开展羧甲基壳聚糖对骨修复的抗菌机制研究、羧甲基壳聚糖构建骨科动物模型研究、羧甲基壳聚糖修饰骨科材料的研究等。

## 基金项目

新疆维吾尔自治区科学技术厅, 自然科学基金青年项目, 项目编号: 2022D01C821。

## 参考文献

- [1] Naahidi, S., Jafari, M., Logan, M., *et al.* (2017) Biocompatibility of Hydrogel-Based Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Biotechnology Advances*, **35**, 530-544. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.05.006>
- [2] Fazli, Y. and Shariatinia, Z. (2017) Controlled Release of Cefazolin Sodium Antibiotic Drug from Electrospun Chitosan-Polyethylene Oxide Nanofibrous Mats. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*,

- 71, 641-652. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.048>
- [3] Fazli, Y., Shariatinia, Z., Kohsari, I., *et al.* (2016) A Novel Chitosan-Polyethylene Oxide Nanofibrous Mat Designed for Controlled Co-Release of Hydrocortisone and Imipenem/Cilastatin Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **513**, 636-647. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.078>
- [4] Kurniasih, M., Purwati, Cahyati, T., *et al.* (2018) Carboxymethyl Chitosan as an Antifungal Agent on Gauze. *International Journal of Biological Macromolecules*, **119**, 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.038>
- Shariatinia, Z. and Bagherpour, A. (2018) Synthesis of Zeolite NaY and Its Nanocomposites with Chitosan as Adsorbents for Lead(II) Removal from Aqueous Solution. *Powder Technology*, **338**, 744-763. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.07.082>
- [5] Shariatinia, Z. and Jalali, A.M. (2018) Chitosan-Based Hydrogels: Preparation, Properties and Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **115**, 194-220. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.034>
- [6] Kim, T.H., Jeong, G.W. and Nah, J.W. (2017) Preparation and Anticancer Effect of Transferrin-Modified pH-Sensitive Polymeric Drug Nanoparticle for Targeted Cancer Therapy. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **54**, 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.06.004>
- [7] Chen, K.H., Guo, B.Z. and Luo, J.W. (2017) Quaternized Carboxymethyl Chitosan/Organic Montmorillonite Nanocomposite as a Novel Cosmetic Ingredient against Skin Aging. *Carbohydrate Polymers*, **173**, 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.05.088>
- [8] Xu, W.H., Wang, Z.Y., Liu, Y., *et al.* (2018) Carboxymethyl Chitosan/Gelatin/Hyaluronic Acid Blended-Membranes as Epithelia Transplanting Scaffold for Corneal Wound Healing. *Carbohydrate Polymers*, **192**, 240-250. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.03.033>
- [9] Yin, Y.Y., Dang, Q.F., Liu, C.S., *et al.* (2017) Itaconic Acid Grafted Carboxymethyl Chitosan and Its Nanoparticles: Preparation, Characterization and Evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **102**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.005>
- [10] Sun, J., Yang, L., Jiang, M.M., *et al.* (2017) Stability and Activity of Immobilized Trypsin on Carboxymethyl Chitosan-Functionalized Magnetic Nanoparticles Cross-Linked with Carbodiimide and Glutaraldehyde. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, **1054**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.04.016>
- [11] Jiang, Z.W., Chi, J.H., Han, B.Q., *et al.* (2017) Preparation and Pharmacological Evaluation of Norcantharidin-Conjugated Carboxymethyl Chitosan in Mice Bearing Hepatocellular Carcinoma. *Carbohydrate Polymers*, **174**, 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.06.072>
- [12] Huang, G.Q., Liu, L.N., Han, X.N., *et al.* (2017) Intestine-Targeted Delivery Potency of the O-Carboxymethyl Chitosan-gum Arabic Coacervate: Effects of Coacervation Acidity and Possible Mechanism. *Materials Science and Engineering C-Materials for Biological Applications*, **79**, 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.074>
- [13] Wahid, F., Wang, H.S., Zhong, C., *et al.* (2017) Facile Fabrication of Moldable Antibacterial Carboxymethyl Chitosan Supramolecular Hydrogels Cross-Linked by Metal Ions Complexation. *Carbohydrate Polymers*, **165**, 455-461. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.085>
- [14] Shariatinia, Z. and Zahraee, Z. (2017) Controlled Release of Metformin from Chitosan-Based Nanocomposite Films Containing Mesoporous MCM-41 Nanoparticles as Novel Drug Delivery Systems. *Journal of Colloid and Interface Science*, **501**, 60-76. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.04.036>
- [15] Bai, X.Y., Kong, M., Xia, G.X., *et al.* (2017) Systematic Investigation of Fabrication Conditions of Nanocarrier Based on Carboxymethyl Chitosan for Sustained Release of Insulin. *International Journal of Biological Macromolecules*, **102**, 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.181>
- [16] Sharifi, F., Atyabi, S.M., Norouzian, D., *et al.* (2018) Polycaprolactone/Carboxymethyl Chitosan Nanofibrous Tissue Engineering Application. *International Journal of Biological Macromolecules*, **115**, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.045>
- [17] Fonseca-Santos, B. and Chorilli, M. (2017) An Overview of Carboxymethyl Derivatives of Chitosan: Their Use as Biomaterials and Drug Delivery Systems. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, **77**, 1349-1362. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.198>
- [18] Zhang, E.H., Xing, R.E., Liu, S., *et al.* (2017) Comparison in Docetaxel-Loaded Nanoparticles Based on Three Different Carboxymethyl Chitosans. *International Journal of Biological Macromolecules*, **101**, 1012-1018. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.195>
- [19] Liu, M., Min, L., Zhu, C., *et al.* (2017) Preparation, Characterization and Antioxidant Activity of Silk Peptides Grafted Carboxymethyl Chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 732-738. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.071>



- [20] 尤静, 李姣姣, 梁琳琳, 等. 羧甲基壳聚糖-油酸胶束的制备[J]. 化工科技, 2020, 28(3): 27-31.
- [21] 张尚文, 韩丹丹, 汪鑫, 等. 聚乙烯醇-羧甲基壳聚糖复合水凝胶药物缓释体系的制备及评价[J]. 化工新型材料, 2020, 48(6): 273-277.
- [22] 刘显武, 杨子明, 陈煜, 等. 光热敏感型羧甲基壳聚糖纳米微球的制备及光热性能[J]. 功能材料, 2020, 51(3): 3200-3207.
- [23] Zhang, Q., Zhou, X., Du, H., *et al.* (2023) Bifunctional Hydrogel-Integrated 3D Printed Scaffold for Repairing Infected Bone Defects. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **9**, 4583-4596. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00564>
- [24] Lu, Y., Li, L.H., Zhu, Y., *et al.* (2018) Multifunctional Copper-Containing Carboxymethyl Chitosan/Alginate Scaffolds for Eradicating Clinical Bacterial Infection and Promoting Bone Formation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 127-138. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b13750>
- [25] Chen, X., Li, Y., Qiu, Y.L., *et al.* (2023) Amino Carboxymethyl Chitosan/Dialdehyde Starch/Polyvinyl Alcohol Double-Layer Film Loaded with  $\epsilon$ -Polylysine. *Food Chemistry*, **428**, Article ID: 136775. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136775>
- [26] Gan, S.Q., Zheng, Z., Zhang, M., *et al.* (2023) Lyophilized Platelet-Rich Fibrin Exudate-Loaded Carboxymethyl Chitosan/GelMA Hydrogel for Efficient Bone Defect Repair. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 26349-26362. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c02528>
- [27] 崔翔瑞, 苏崑, 王英飒, 等. 叶酸修饰羧甲基壳聚糖纳米药物载体的制备及表征[J]. 精细与专用化学品, 2019, 27(3): 30-32.
- [28] Zhou, G., Zhang, J., Tai, J., *et al.* (2017) Comparison of Chitosan Microsphere versus O-Carboxymethyl Chitosan Microsphere for Drug Delivery Systems. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, **32**, 469-486. <https://doi.org/10.1177/0883911517690757>
- [29] Qiu, P., Li, M., Chen, K., *et al.* (2020) Periosteal Matrix-Derived Hydrogel Promotes Bone Repair through an Early Immune Regulation Coupled with Enhanced Angio- and Osteogenesis. *Biomaterials*, **227**, 119552. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119552>
- [30] Chen, C., Li, H., Pan, J.F., *et al.* (2015) Biodegradable Composite Scaffolds of Bioactive Glass/Chitosan/Carboxymethyl Cellulose for Hemostatic and Bone Regeneration. *Biotechnology Letters*, **37**, 457-465. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1697-9>
- [31] 李海浪, 叶廷秀. 靶向药物载体材料羧甲基壳聚糖-聚乙二醇-叶酸的制备与表征[J]. 北方药学, 2018, 15(12): 136-137+142.
- [32] 杨安平, 朱水源. 靶向性载体材料半乳糖季铵化羧甲基壳聚糖的合成[J]. 广州化工, 2017, 45(22): 23-26.
- [33] Zhao, Y., Li, R., Liu, Y., *et al.* (2023) An Injectable, Self-Healable, Antibacterial, and Pro-Healing Oxidized Pullulan Polysaccharide/Carboxymethyl Chitosan Hydrogel for Early Protection of Open Abdominal Wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*, **250**, Article ID: 126282. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126282>
- [34] Tian, Z.Z., Guo, Y.Y., Yang, X.Y., *et al.* (2022) Nano Calcium-Deficient Hydroxyapatite/O-Carboxymethyl Chitosan-CaCl<sub>2</sub> Microspheres Loaded with Rhein for Bone Defect Repair. *Journal of Bionic Engineering*, **19**, 1087-1099. <https://doi.org/10.1007/s42235-022-00179-z>
- [35] Xu, Z., Zou, L., Xie, F., *et al.* (2022) Biocompatible Carboxymethyl Chitosan/GO-Based Sponge to Improve the Efficiency of Hemostasis and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 44799-44808. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c09309>
- [36] Li, M.X., Xu, L., Ma, F.B., *et al.* (2023) Fabrication of Carboxymethyl Chitosan-Strontium Chondroitin Sulfate Composites for Potential Bone Regeneration. *Polymer Testing*, **123**, Article ID: 108053. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108053>
- [37] 陈凌峰, 沈鑫, 李荣焯, 等. 新型羧甲基壳聚糖-聚乳酸-聚乙二醇共聚物合成及细胞相容性[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(5): 506-510.
- [38] Shariatnia, Z. (2018) Carboxymethyl Chitosan: Properties and Biomedical Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 1406-1419. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.131>
- [39] Yu, L., Gao, T., Li, W., *et al.* (2023) Carboxymethyl Chitosan-Alginate Enhances Bone Repair Effects of Magnesium Phosphate Bone Cement by Activating the FAK-Wnt Pathway. *Bioactive Materials*, **20**, 598-609. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.06.017>
- [40] 刘举慧, 赵峰, 郭建峰. pH 敏感性叶酸修饰羧甲基壳聚糖/CaCO<sub>3</sub> 混合纳米球作为药物载体的研究[J]. 现代化工, 2018, 38(4): 135-138.
- [41] Zhang, F., Zhang, S., Lin, R., *et al.* (2023) Injectable Multifunctional Carboxymethyl Chitosan/Hyaluronic Acid Hy-

- drogel for Drug Delivery Systems. *International Journal of Biological Macromolecules*, **249**, Article ID: 125801. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125801>
- [42] Chen, M., Tan, H., Xu, W., *et al.* (2022) A Self-Healing, Magnetic and Injectable Biopolymer Hydrogel Generated by Dual Cross-Linking for Drug Delivery and Bone Repair. *Acta Biomaterialia*, **153**, 159-177. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.09.036>
- [43] Yu, R., Cornette De Saint-Cyr, L., Soussan, L., *et al.* (2021) Anti-Bacterial Dynamic Hydrogels Prepared from O-Carboxymethyl Chitosan by Dual Imine Bond Crosslinking for Biomedical Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **167**, 1146-1155. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.068>
- [44] Qian, J., Wang, J., Zhang, W., *et al.* (2023) Corrosion-Tailoring, Osteogenic, Anti-Inflammatory, and Antibacterial Aspirin-Loaded Organometallic Hydrogel Composite Coating on Biodegradable Zn for Orthopedic Applications. *Biomaterials Advances*, **153**, Article ID: 213536. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213536>
- [45] Patel, P.K., Pandey, L.M. and Uppaluri, R.V.S. (2023) Synthesized Carboxymethyl-Chitosan Variant Composites for Cyclic Adsorption-Desorption Based Removal of Fe, Pb, and Cu. *Chemosphere*, **340**, Article ID: 139780. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139780>
- [46] Upadhyaya, L., Singh, J., Agarwal, V., *et al.* (2013) Biomedical Applications of Carboxymethyl Chitosans. *Carbohydrate Polymers*, **91**, 452-466. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.076>
- [47] Wu, P., Huang, R., Chen, C., *et al.* (2022) Aptamer-AuNP-Conjugated Carboxymethyl Chitosan-Functionalized Graphene Oxide for Colorimetric Identification of *Salmonella typhimurium*. *Microchimica Acta*, **189**, Article No. 408. <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05494-0>