

大豆蛋白基复合水凝胶的制备及其体外释放

金 蓓^{1,2},冯宗财^{1,2},陈小娣¹,董春浩¹,梁用桃¹

(1.湛江师范学院化学科学与技术学院,广东湛江 524048;

2.广东高校新材料工程技术开发中心,广东湛江 524048)

摘要:利用天然无毒的京尼平交联大豆蛋白(SB)和壳聚糖(CS)制备复合水凝胶(HD)控释载体,以茶碱(TP)作为药物模型,结合扫描电镜和核磁共振研究了复合凝胶的表现形态和结构,并对其在模拟胃肠液中的控释特性进行研究。结果表明:复合水凝胶中大豆蛋白和壳聚糖通过京尼平发生了明显的交联作用,并呈现紧密的网络结构。在pH1.2模拟胃液中,复合水凝胶的溶胀度和茶碱释放率较低,但在pH6.8模拟肠液中,却呈现较高的溶胀度和释放率。复合水凝胶在模拟胃肠液中120h内可实现对茶碱的可控释放。复合凝胶的释放特性不仅与SB/CS比例相关,而且还取决于添加的京尼平的含量。本实验结果说明了这种京尼平交联的复合凝胶较为适合用作药物在胃肠道中的定向运送载体。**关键词:**京尼平,大豆蛋白,壳聚糖,复合水凝胶,控释

Study on preparation of soybean protein based composite hydrogel and its in vitro release

JIN Bei^{1,2}, FENG Zong-cai^{1,2}, CHEN Xiao-di¹, DONG Chun-hao¹, LIANG Yong-tao¹

(1.School of Chemistry Science and Technology, Zhanjiang Normal University, Zhanjiang 524048, China;

2.Development Center for New Materials Engineering & Technology, Zhanjiang 524048, China)

Abstract: A novel hydrogel system (HD) composed of soybean (SB) protein and chitosan (CS) blended with naturally nontoxic genipin was developed for controlling theophylline (TP) delivery. The surface morphology and structure of composite chitosan-based hydrogels were studied by means of the scanning electron microscopy and ¹H NMR spectra. Additionally, release profiles of a model drug (theophylline) from test hydrogels was investigated in simulated gastric and intestinal fluid. These results showed that there were the obvious crosslinking systems for soybean protein and chitosan by genipin in the composite hydrogels. These composite hydrogels had retained compact network structure. At pH1.2 simulated gastric fluid, the swelling ratio of the hydrogel and the release amount of the entrapped TP were relatively low. However, large amounts of the swelling and TP release could be observed at pH6.8 simulated intestinal fluid. The controlled-release of theophylline was realized in 120h. The release behavior could be related to SB/CS ratio and various amounts of genipin. It was suggested that the genipin-crosslinked composite hydrogel could be a suitable carrier for site-specific drug delivery in the intestine.

Key words: genipin; soybean protein; chitosan; composite hydrogel; controlled-release

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2012)13-0084-05

近年来,许多生理活性物质(生物活性肽、维生素、益生菌等)广泛地应用于功能性食品和医药工业中。但这些生理活性物质很容易受到食品加工环境因素(如温度、氧气、光照等)以及肠胃中微环境因素(如pH、体内酶等)的影响^[1],因而为了提高活性物质的稳定性,实现这些生理活性物质的靶向输送,最为

有效的方法就是将这些生物活性成分包埋在可生物降解的水凝胶网络结构中^[2-3]。目前,大多采用生物相容性好、无毒性的天然产物材料如蛋白质、多糖等来制备水凝胶,这是由于它们无毒、更容易形成凝胶以及具有合适的粘弹性和热可逆性,因而可以抵抗不良环境^[4]。而在各种水凝胶中,壳聚糖(CS)水凝胶常被用于药物控释体系,这是由于壳聚糖具有来源广泛、经济、无毒、可降解、生物相容性、诸多基团可修饰等优点。但壳聚糖亲水性较差,不溶于水,仅能溶解在酸性溶液中,限制了其在生物领域和生物大分子药物传输递送上的应用。因而可以通过加入其它物质来交联制备壳聚糖凝胶^[5-6],这样不仅能极大地弥

收稿日期:2011-12-07

作者简介:金蓓(1981-),女,讲师,博士研究生,研究方向:植物蛋白科学与工程。

基金项目:广东高校优秀青年创新人才培养项目(LYM09100);湛江师范学院博士专项(ZL0903)。

补单一壳聚糖凝胶自身性能欠佳的缺点,而且将有可能提高壳聚糖凝胶对温度或pH的敏感性,有望在食品加工、医药卫生等方面有更好的应用前景。因此,本文采用无毒的京尼平交联壳聚糖和大豆蛋白制备pH敏感型水凝胶载体,是因为大豆蛋白具有高营养价值,良好的凝胶性和可生物降解性,但在智能水凝胶中的应用较少^[7-8]。而且京尼平是一种天然的交联剂,其从梔子果中提取出来,是一种传统的中药,其细胞毒性要比常用交联剂戊二醛小10000倍^[9-10]。但由于交联的水凝胶改变其溶胀性、机械性能和降解速率的程度要取决于交联的程度^[11],因而本研究着重考察了交联作用和体内微环境对京尼平交联的复合水凝胶控释特性的影响,为生物活性成分运载释放系统的开发提供了理论基础。

1 材料与方 法

1.1 材料与仪器

大豆分离蛋白 蛋白含量94.4%,吉林不二公司;茶碱 沈阳克达制药厂提供;壳聚糖 脱酰度85%,深圳市阳光之路生物材料科技有限公司提供;胃蛋白酶(1:10000),胰蛋白酶(1:250) 上海博蕴生物科技有限公司, Sigma公司进口分装;京尼平 分析纯,日本和光纯药工业株式会社;其他试剂 均为分析纯。

WFJ UV-2000型紫外/可见分光光度计 上海洪富仪器仪表有限公司;PHS-3C型pH计 上海精科; Nicolet/Nexus670型傅立叶转换红外仪 美国Nicolet公司; Tescan 5136MM型扫描电镜 捷克TESCAN公司; SHA-C水浴恒温振荡器 江苏金坛市恒农仪器厂。

1.2 实验方法

1.2.1 复合水凝胶的制备 将1g大豆蛋白分散在100mL水中,加入0.2mol/L氢氧化钠,50℃加热搅拌至完全溶解后,继续恒温搅拌30min。该溶液与3%壳聚糖的1%醋酸溶液以一定的体积比混合均匀,加入一定量的茶碱,然后加入一定量50mmol/L的京尼平水溶液进行交联,最后在(37±1)℃的恒温水浴中成胶。

1.2.2 核磁共振分析 大豆蛋白和复合水凝胶、壳聚糖以D₂O/CF₃COOD为溶剂。¹H NMR测试的共振频率为300MHz,样品浓度约为10mg/mL,谱宽4.74kHz,采样数据点28450,延迟时间2s,扫描128次,温度25℃。

1.2.3 水凝胶溶胀度的测定 将制备好的空白水凝胶,冷冻干燥后,称取一定质量的干水凝胶,分别在10mL的浸泡液(包括pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液)中,(37±1)℃浸泡,在相应的时间点取出水凝胶,用滤纸将表面的水分吸干,称重,称完后将水凝胶浸泡到新的10mL的浸泡液中,在下一个时间点进行同样的步骤称重。每个实验进行三次平行实验,求平均值和误差。模拟胃液和模拟肠液按照中华人民共和国药典2005年版规定配制^[12]。溶胀度的计算如式(1):

溶胀度(%)=[(干水凝胶吸水后的质量-干水凝胶的质量)/干水凝胶的质量]×100 式(1)

1.2.4 茶碱的标准曲线的绘制 分别用pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液作为溶剂,配制浓度分别为0、1.25、2.5、5、10、15、20mg/L的茶碱溶液,并分别在294、

296nm处测定吸光度,绘制吸光度-茶碱质量浓度的标准曲线。茶碱在模拟胃液中的标准曲线方程为: $y=0.1371x+0.3066$, $R^2=0.9757$;茶碱在模拟肠液中的标准曲线方程为: $y=0.1365x+0.3986$, $R^2=0.9956$ 。

1.2.5 复合凝胶在不同释放介质中的释放性能研究

向制备好的包覆了茶碱的水凝胶中加入10mL的透析液(包括pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液)于(37±1)℃的恒温振荡水槽中透析。分别在1、4、8、12、24、72、96、120h时取3mL透析液,分别测其在294、296nm处的紫外吸收(茶碱在此波长处有最大吸收)。每次取样后重新加入3mL透析液,每个实验进行三次平行实验,求平均值和误差。根据吸光值计算出茶碱的浓度及质量,按式(2)计算释放率:

释放率(%)=(透析液中茶碱的质量/水凝胶制备时加入的茶碱的质量)×100 式(2)

2 结果与讨论

2.1 复合水凝胶的核磁分析

从图1可以看出,核磁共振氢谱谱图中同时出现了大豆蛋白和壳聚糖的化学位移,并且在7.26ppm和1.27ppm的化学位移处出现了新的峰,表明大豆蛋白和壳聚糖通过京尼平发生了交联作用。

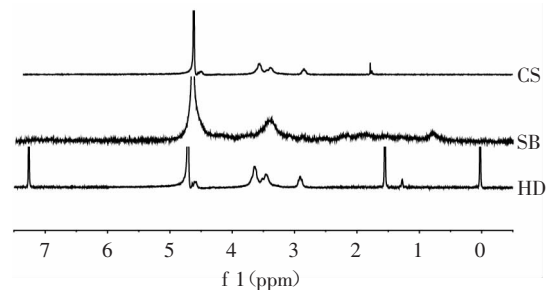


图1 大豆蛋白、壳聚糖与复合水凝胶的核磁共振氢谱谱图

Fig.1 The ¹H NMR spectra of soybean protein, chitosan and composite hydrogel

2.2 复合凝胶的电镜分析

图2、图3为复合水凝胶样品进行冷冻干燥处理后的电镜图片。从图2可以看出,复合水凝胶的表面是紧密的片层结构,而内部具有明显的均匀多孔网状结构,且存在着明显的通道结构,这有利于在溶胀过程中水分的快速扩散进入水凝胶。而由图3可以看出,随着京尼平含量的增加,复合水凝胶内部网络结构中孔径逐渐变小,空间结构逐渐变得致密,尤其是京尼平的含量达到了1.50mmol/L时,复合水凝胶的结构变得致密且孔径大小分布很不均一,这可能是由于京尼平的交联导致了复合水凝胶中分子重排所引起的^[13]。

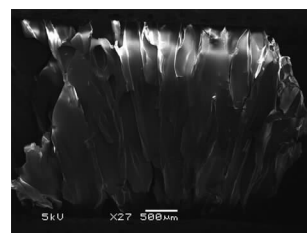


图2 复合水凝胶的表观扫描电镜图

Fig.2 SEM of the surface of composite hydrogel

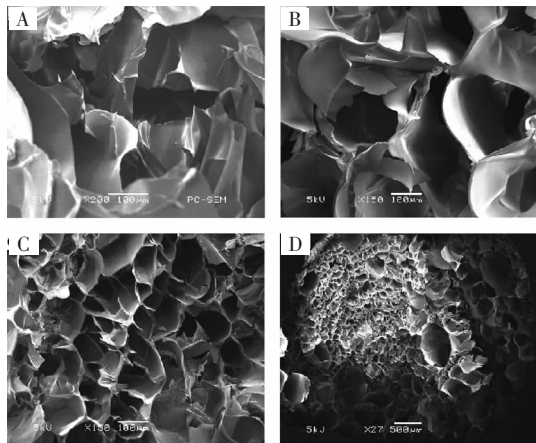


图3 复合水凝胶截面的扫描电镜图

Fig.3 SEM of composite hydrogel section

注: A: 0.5mmol/L京尼平添加量; B: 0.75mmol/L京尼平添加量; C: 1.00mmol/L京尼平添加量; D: 1.50mmol/L京尼平添加量。

2.3 复合水凝胶溶胀性分析

由于大豆蛋白和壳聚糖中存在着如 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 等极性基团,可以发生的离子化程度不同,因而可呈现出不同的溶胀性能。

由图4可以看出,复合水凝胶在不同模拟胃肠液中均呈溶胀特性,在24h内溶胀度随着时间的延长而快速增加,而在24h后则达到平稳期,但溶胀度也并不高,这可能是由于加入交联剂京尼平导致蛋白链伸展性的下降限制了复合水凝胶的溶胀^[4]。同时也可以发现,随着壳聚糖含量的增加,复合水凝胶在模拟胃肠液中的溶胀度随之增大,这可能是由于壳聚糖凝胶在不同微环境(pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液)下的溶胀度要高于大豆蛋白凝胶,见图5;另一方面,大豆蛋白含量的加大使其网络结构的刚度增强,限制了复合水凝胶的溶胀。

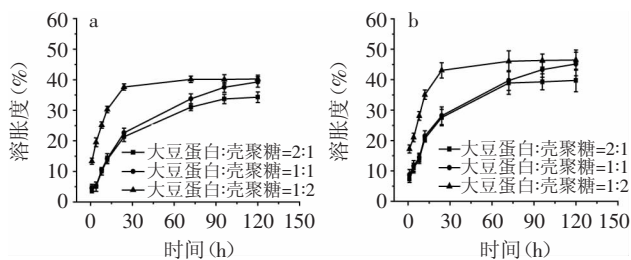


图4 不同比例的复合水凝胶的溶胀动力学曲线

Fig.4 The swelling dynamic curve of composite hydrogel
注: a: pH1.2模拟胃液; b: pH6.8模拟肠液。图5~图8同。

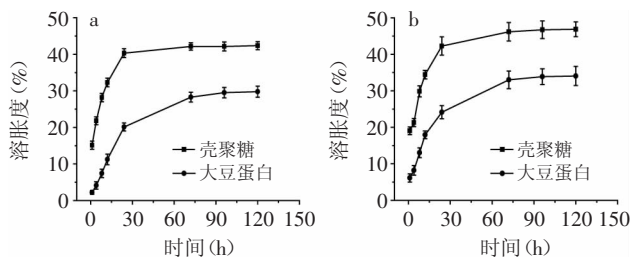


图5 壳聚糖水凝胶与大豆蛋白水凝胶的溶胀动力学曲线

Fig.5 The swelling dynamic curve of chitosan hydrogel and soybean protein hydrogel

京尼平含量对复合水凝胶溶胀特性的影响,见图6。通常随着交联剂京尼平含量的增加,在模拟胃肠液中复合水凝胶的溶胀性均随之降低。京尼平添加量为0.5mmol/L的复合水凝胶在pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液中浸泡120h后,溶胀度分别达到39.27%和45.15%;反之,京尼平含量加大至1.5mmol/L时,复合水凝胶在pH1.2模拟胃液和pH6.8模拟肠液中浸泡120h后,溶胀度则分别达到27.51%和36.87%。京尼平交联剂浓度较小时有较大的溶胀率,这可能是因为交联度低,凝胶内自由空间大, $-OH$ 、 $-COOH$ 和 $-NH_2$ 都具有较强的亲水作用,水凝胶网络内部可以容纳大量的水分;而高浓度的京尼平能够导致交联程度进一步加深,网络结构变小,从而限制了复合水凝胶中生物大分子聚合链的流动性和水合作用^[5]。

图4和图6均显示出了不同pH对水凝胶溶胀特性的影响。复合水凝胶在pH1.2模拟胃液中的溶胀度要低于模拟肠液中的溶胀度。在低pH释放介质中,京尼平交联的壳聚糖复合水凝胶具有较低的溶胀度,这可能是由于大豆蛋白和壳聚糖中存在着如 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 等极性基团之间形成的氢键,加强了大豆蛋白间的疏水性相互作用,从而增强了其网络片层结构的弹性,降低其溶胀能力。而随着pH的增加,复合水凝胶中由于大豆蛋白中含有游离羧基的氨基酸(如天冬氨酸和谷氨酸)比例较高^[6],其羧基($-COOH$)逐步发生离子化,离子化基团之间产生静电斥力导致相应的水凝胶迅速溶胀产生较大的溶胀度。但总体来说,京尼平交联的复合凝胶受pH的影响并不显著,主要是因为复合凝胶中的 $-COOH$ 和 $-OH$ 部分被交联取代。

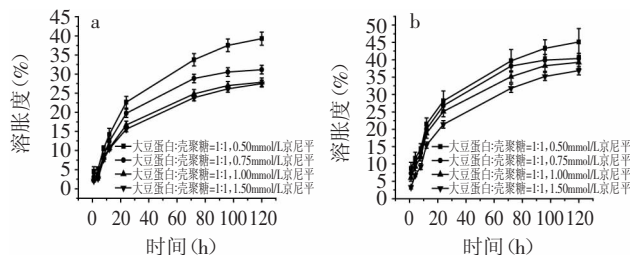


图6 交联不同浓度京尼平的复合水凝胶的溶胀动力学曲线

Fig.6 The swelling dynamic curve of composite hydrogels cross-linked with distinct concentrations of genipin

2.4 复合水凝胶体外释放实验

复合凝胶的释药性能与凝胶本身的性质、溶胀性能及其药物的性质密切相关。在凝胶体系中,凝胶内部含有的疏水性基团由于疏水相互作用而形成若干胶束,这些胶束可以包覆药物有机小分子,或与药物的疏水性基团相结合^[7]。

京尼平对复合凝胶释放性能的影响见图7。浸泡在pH1.2模拟胃液中的最初1h内,京尼平添加量为0.5mmol/L的复合水凝胶释放率为24.21%,而京尼平添加量分别加至0.75、1.00、1.50mmol/L的复合水凝胶的释放率分别为21.86%、19.75%、15.53%。同样地,浸泡在pH6.8模拟肠液中的最初1h内,京尼平添加量为0.5mmol/L的复合水凝胶释放率为37.13%,而京尼平添加量分别加至0.75、1.00、1.50mmol/L的复合水凝

胶的释放率分别为35.27%、33.4%、31.17%。在模拟肠胃液中,随着京尼平含量的增加,茶碱的累积释放率随之降低,这一结果证实了前面溶胀分析,这可能是由于随着聚合物交联度的增加,则聚合物网络结构的密度也随之增加,继而降低了药物扩散的自由空间,从而导致药物释放率的降低^[18]。这也就意味着京尼平的添加改变了复合凝胶的机械特性,从而使药物在其中存留较长时间。

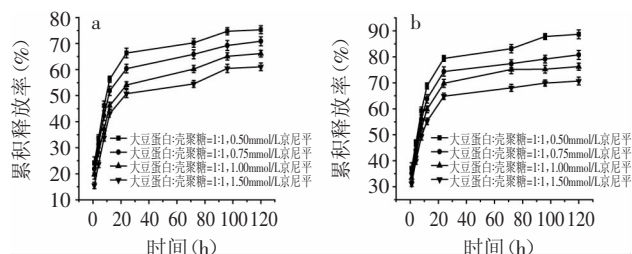


图7 不同浓度的京尼平交联的复合水凝胶的释放性能曲线
Fig.7 The cumulative release of theophylline from composite hydrogels cross-linked with distinct concentrations of genipin

而由图8中可以看出,在pH1.2模拟胃液中茶碱的释放量较低,在72h内,三种不同比例的复合水凝胶的茶碱释放率分别仅为69.35%、70.25%和82.65%,之后茶碱的累积释放率基本上保持恒定。而在pH6.8模拟肠液中,大豆蛋白:壳聚糖=2:1的复合凝胶的释放量可达83.07%,而大豆蛋白:壳聚糖=1:1复合水凝胶的释放量可达83.14%,另外大豆蛋白:壳聚糖=1:2复合水凝胶的释放率为95.18%。这一结果说明了药物的释放受到聚合载体的降解作用和药物的扩散机制的双重影响^[19]。而通过本文中的电镜图分析和降解实验以及体外释放实验可发现,茶碱在复合凝胶中的释放主要受到凝胶溶胀作用的影响,即说明茶碱通过溶胀的凝胶网络进行扩散的过程就是复合水凝胶的释药机制,即在不同释放介质中的释放过程里,凝胶由表及里发生溶胀,包裹的茶碱开始溶解且随着溶剂分子的渗入逐渐向外扩散。随着溶胀过程的进行,凝胶亲水性增强,水分子与凝胶的相互作用增强,导致凝胶的溶胀度增大,茶碱有更多的流通空间。

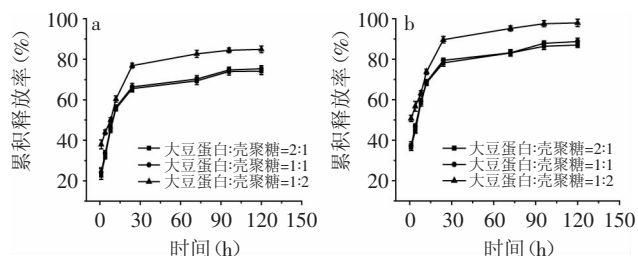


图8 不同比例的复合凝胶的释放性能曲线

Fig.8 The cumulative release of theophylline from composite hydrogels with different proportions

3 结论

利用京尼平交联大豆蛋白和壳聚糖制备一种新型的复合水凝胶,该凝胶在不同释放介质(pH1.2模拟胃液、pH6.8模拟肠液)中均呈现溶胀状态,但复合水凝胶在模拟胃液中的溶胀度要低于模拟肠液中的

溶胀。茶碱在复合水凝胶中释放,在前20h内释放速率较快,随即进入缓释相,120h后释放完全。该复合凝胶具有pH响应性,即在模拟胃液中茶碱的释放率最大仅可达到82.65%,而在模拟肠液中的最大释放率可达到95.18%。京尼平的添加量不仅可以增强复合水凝胶的网络结构稳定性,而且随着含量的增加,复合水凝胶在模拟肠胃液中的溶胀度和控释速率随之降低。同时也发现改变大豆蛋白和壳聚糖的比例可以控制凝胶网络结构的交联程度,从而可调节凝胶的溶胀性能和释药性能。因而,京尼平交联复合大豆蛋白基水凝胶可以保护生物活性物质在肠胃道中的输送。

参考文献

- [1] Wildman REC. Handbook of nutraceuticals and functional foods[M]. New York: CRC Press, 2001: 501-516.
- [2] El-Nokaky A, Piatt D M, Charpentier B A. Polymeric delivery systems[M]. Washington, DC: American Chemical Society, 1993: 42-52.
- [3] Ottenbrite R M, Huang S J, Park K. Hydrogels and biodegradable polymers for bioapplications[M]. Washington, DC: American Chemical Society, 1996: 2-9.
- [4] Liu J, Li L, Cai Y. Immobilization of camptothecin with surfactant into hydrogel for controlled drug release[J]. European Polymer Journal, 2006, 42: 1767-1774.
- [5] Hong Y, Song H Q, Gong Y H, et al. Covalently crosslinked chitosan hydrogel: Properties of in vitro degradation and chondrocyte encapsulation[J]. Acta Biomaterialia, 2007 (3): 23-31.
- [6] Coppi G, Iannuccelli V. Alginate/chitosan microparticles for tamoxifen delivery to the lymphatic system[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2009, 367: 127-132.
- [7] Maltais A, Remondetto G E, Subirade M. Soy protein cold-set hydrogels as nutraceuticals carriers[J]. Food Hydrocolloids, 2009, 23: 1647-1653.
- [8] 王晓园, 杨晓泉. 转谷氨酰胺酶诱导复合蛋白冷致凝胶性能及对茶碱的控释研究[J]. 食品工业科技, 2010, 31(3): 95-98.
- [9] Akao T, Kobashi K, Aburada M. Enzymic studies on the animal and intestinal bacterial metabolism of geniposide [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1994, 17: 1573-1579.
- [10] Sung H W, Huang D M, Chang W H, et al. Evaluation of gelatin hydrogel crosslinked with various crosslinking agents as bioadhesives: in vitro study[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 1999, 46: 520-530.
- [11] Moffat K L, Marra K G. Biodegradable poly(ethylene glycol) hydrogel crosslinked with Genipin for tissue engineering application[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2005, 71(1): 181-187.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第二部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005, 附录XD: 附录75-78.
- [13] Muhamad I I, Fen L S, Hui N H, et al. Genipin-cross-linked kappa-carrageenan/carboxymethyl cellulose beads and effects on beta-carotene release[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 83: 1207-1212.

(下转第91页)

合,在曲线下,形成了明显的触变环,并且触变环面积随着浓度的升高而增大。触变环的出现,说明当外加应力去除后,萱藻褐藻胶的黏度不能瞬间恢复,产生了一定的时间依赖性。并且褐藻胶触变环面积,随着褐藻胶浓度的增加而增加,因此在食品中应用时可以根据不同情况使用不同浓度的褐藻胶。

2.5 褐藻胶溶液的动态粘弹性

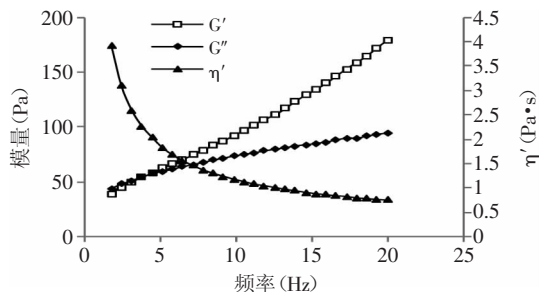


图8 萱藻褐藻胶的动态粘弹性

Fig.8 The dynamic viscoelastic of alginates from *Scytosiphon lomentosius*

由图8可以看出,在频率小于5的情况下 G' 小于 G'' ,体系以粘性为主。随着频率的逐渐增加, G' 和在 G'' 都有所增加,但 G' 的增加幅度大于 G'' ,当频率大于5时, G' 超过 G'' ,此时体系以弹性为主,呈现一定的弱胶性。此外褐藻胶的动力学粘度 η' 随着振荡频率的增加而逐渐减少,表现出剪切变稀的特性,这与静态流变学测定的结果相符^[14]。这与市售食品级的褐藻胶溶液的动态粘弹性相似,唯一不同是 G' 超过 G'' 时的频率不相同,萱藻褐藻胶溶液的交汇频率低于市售食品级的褐藻胶溶液。其原因可能是褐藻胶分子组成结构、聚合程度、分子链间作用力以及分子量的不同引起的。

3 结论

用次氯酸钠做萱藻褐藻胶的漂白剂,价格低廉,用于生产,可产生较大的经济效益。实验结果表明,萱藻褐藻胶的最佳漂白工艺条件为:每600mL提取液中加入3mL有效氯浓度为4%的次氯酸钠溶液,pH10.5左右,漂白时间40min,漂白温度35℃,能够得到较满意的漂白效果。

萱藻褐藻胶溶液是剪切变稀的假塑性流体,褐藻胶溶液的粘度随着质量分数的增加逐渐增加,随着温度的升高逐渐降低。添加不同质量的氯化钠后,萱藻褐藻胶溶液的粘度降低。电解质质量浓度超过

0.5%后,粘度下降的幅度很小,基本保持不变。添加少量的蔗糖,增加萱藻褐藻胶的黏度,随着蔗糖浓度的增加,黏度的增加越来越小,当蔗糖浓度为20%时,褐藻胶黏度反而减小。不同浓度的萱藻褐藻胶溶液触变性不同,浓度越高,触变性越大。褐藻胶溶具有粘弹性,在低频率区域体系以粘性为主,高频率区域体系以弹性为主。

参考文献

[1] 李伟新,朱仲嘉,刘凤贤. 海藻学概论[M]. 上海:上海科学技术出版社,1982:151-153.
 [2] 邱贺媛. 九种河北产海藻的营养成分[J]. 唐山师专学报, 1998,20:5.
 [3] 许凤清,吴皓. 海带多糖的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12:106-107.
 [4] 陈正霖,高金诚,王学良. 褐藻胶[M]. 青岛:青岛海洋大学出版社,1989:5-16.
 [5] 金骏等. 海藻利用与加工[M]. 北京:科学出版社,1993:80-107.
 [6] 徐明芳,高孔荣,刘婉乔. 对马尾藻褐藻胶漂白工艺条件的探讨[J]. 食品科学,1996,17(10):44-47.
 [7] Dennis JM, Gustavo HC, Dora LAH, et al. Pilot plant scale extraction of alginates from *Macrocystis pyrifera* 3. Precipitation, bleaching and conversion of calcium alginate to alginic acid[J]. *Journal of Applied Phycology*,2001,13:471-479.
 [8] 蒋林斌,谢天俊. 从马尾藻中提取褐藻酸钠的漂白工艺条件研究[J]. 广西农业生物科学,2000,19(1):49-53.
 [9] 过菲,许时婴. 羊栖菜多糖中褐藻酸钠溶液的流变性质和胶凝性质[J]. 无锡轻工业大学学报,2003,22(2):93-97.
 [10] Fedeniuk RW, Biliaderis CG. Composition and physicochemical properties of linseedmucilage[J]. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*,1994,42:240-247.
 [11] BeMiller JN. An introduction to pectins: structure and properties, chemistry and function of pectins[C]. Washington DC: American Chemical Society. Washington DC:1986:28-35.
 [12] 何曼君,陈维孝,董西侠. 高分子物理[M]. 上海:复旦大学出版社,2000:235-236.
 [13] Rungnaphar P, Shinya I, Osato M. Effect of sucrose on physical properties of alginate dispersed aqueous systems[J]. *Food Sci Technol Res*,1999,5(2):183-187.
 [14] 代欣欣,李汴生. 食品增稠剂流变学研究综述[J]. 中国食品添加剂,2007(4):138-142.

(上接第87页)

[14] Song F, Zhang L M, Yang C, et al. Genipin-crosslinked casein hydrogels for controlled drug delivery[J]. *International Journal of Pharmaceutics*,2009,373:41-47.
 [15] Chen S C, Wu Y C, Mi F L, et al. A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery[J]. *J Controlled Release*,2004,96:285-300.
 [16] Krochta J M, De Mulder-Johnston C D. Edible and biodegradable polymer films: challenges and opportunities[J]. *Food Technology*,1997,51:61-74.

[17] Meena R, Prasad K, Siddhanta A K. Development of a stable hydrogel network based on agar-kappa-carrageenan blend cross-linked with genipin[J]. *J Food Hydrocolloids*,2009,23:497-509.
 [18] Bachtis A, Kiparissides C. An experimental investigation of enzyme release from polyvinyl alcohol cross-linked microspheres[J]. *Journal of Microencapsulation*,1995,12:23-35.
 [19] Luo Y, Kirker KR, Prestwich G D. Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery[J]. *J Control Release*,2000,69:169-184.