

微生物多糖的发酵生产及其在创面敷料中的应用

涂迎盈, 李凌晖, 赵新宇, 蒋曙光* (中国药科大学药学院, 南京 211198)

摘要: 微生物多糖是细菌、真菌等微生物在代谢过程中产生的高分子碳水化合物。微生物多糖结构功能多样, 生产周期短, 质量不受地理环境影响, 可通过生物发酵技术实现工业化生产, 在化工、食品、医药等领域应用前景广阔。本文综述了黄原胶、透明质酸和细菌纤维素等微生物多糖的理化性质、发酵生产及创面应用等方面的研究进展, 以期推动微生物多糖在创面应用中的深入研究, 扩大微生物多糖的市场应用范围。

关键词: 创面敷料; 微生物多糖; 黄原胶; 透明质酸; 细菌纤维素; 发酵生产

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)17-2185-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.022

引用本文: 涂迎盈, 李凌晖, 赵新宇, 等. 微生物多糖的发酵生产及其在创面敷料中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2185-2192.

Fermentation Production of Microbial Polysaccharides and It's Application in Wound Dressings

TU Yingying, LI Linghui, ZHAO Xinyu, JIANG Shuguang* (School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: Microbial polysaccharides are high-molecular carbohydrates produced by microorganisms such as bacteria and fungi in the metabolic process. Microbial polysaccharides have diverse structures and functions, in addition, the production cycle of microorganisms is short, and the geographical environment will not affect the growth of microorganisms. What's more, the industrial production can be achieved through biological fermentation technology. Hence, it has a very broad application prospects in the fields of chemical industry, food, and medicine. This review summarizes the research progress of microbial polysaccharides such as xanthan gum, hyaluronic acid and bacterial cellulose in their physical and chemical properties, fermentation and wound application. Hoping to promote the in-depth study of microbial polysaccharides in wound and expand the market application of microbial polysaccharides.

KEYWORDS: wound dressings; microbial polysaccharide; xanthan gum; hyaluronic acid; bacterial cellulose; fermentation

皮肤是人体的重要屏障, 可以阻碍外源物质入侵, 防止体内水分及营养物质流失。人体的皮肤结构分为表皮、真皮和皮下组织。皮肤受到机械性、非机械性或内源性损伤时, 其完整性会受到破坏产生创面, 根据愈合时间和治疗效果可分为急性创面和慢性创面^[1]。

创面愈合是指机体遭受外力作用, 皮肤等组

织出现离断或缺损后的愈合过程^[2], 包含止血、炎症、增殖和重塑 4 个阶段, 见图 1^[3], 是一个复杂的级联生物学反应过程^[4]: ①创伤发生后, 创面血管收缩, 血小板黏附至受损血管, 释放血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和趋化因子, PDGF 加强止血; ②趋化因子吸引炎症细胞至创面, 白细胞释放活性氧和蛋白酶,

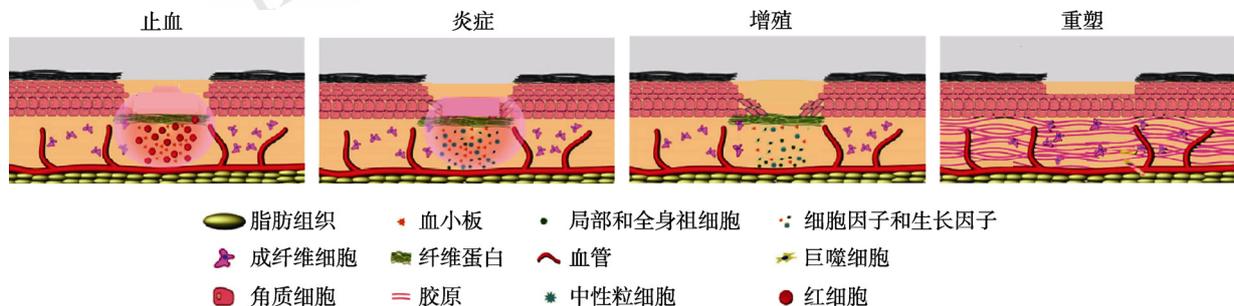


图 1 皮肤创面愈合阶段示意图^[3]

Fig. 1 Schematic diagram of skin wound healing phases^[3]

作者简介: 涂迎盈, 女, 硕士 Tel: 18860951632 E-mail: 15850656107@163.com *通信作者: 蒋曙光, 男, 博士, 副教授 Tel: (025)86185303 E-mail: tjx24@163.com

清除细菌、异物及坏死组织，炎症反应持续 2~3 d，炎症细胞逐渐凋亡，炎症消退；③成纤维细胞在生长因子的作用下增殖和迁移，分泌大量的细胞外基质，内皮细胞及内皮祖细胞向创面部位迁移和增殖形成新血管，少量炎症细胞、新生血管、成纤维细胞及细胞外基质混合形成肉芽组织；④若创面较小，角质细胞在细胞因子的作用下使伤口再上皮化，表皮恢复完整；若创面较大，角质细胞增殖迁移难以闭合创面，肉芽组织在金属蛋白酶的作用下，退化血管，成纤维细胞转变为纤维细胞，肉芽组织老化形成瘢痕组织。

创面敷料覆盖于创面上可形成相对密闭的环境来保护创面，根据创面的外观和状态选择适宜的创面敷料对于创面护理十分重要。微生物多糖具有来源丰富、生物相容、安全无毒、理化性质优越等优势，开发其作为创面敷料极具吸引力。

微生物多糖是微生物在代谢过程中产生的对微生物有保护作用的生物高聚物，根据它们在细胞中的位置，可以分为 3 大类：胞内多糖、胞壁多糖和胞外多糖^[5]。胞内及胞壁多糖提取难度大，开发的品种较少，胞外多糖易与菌体分离，可通过生物发酵技术实现大规模工业生产^[6]，几种代表性胞外多糖的种类和性质见表 1^[7-10]。

表 1 微生物胞外多糖的种类和性质
Tab. 1 Classes of exopolysaccharides and their characteristics

多糖种类	单糖组成	生产菌种	相对分子质量	应用	
葡聚糖	葡萄糖	明串珠菌属	3.0×10 ⁴ ~4.0×10 ⁴	代血浆	
		链球菌属		色谱材料	
黄原胶	葡萄糖	黄单胞杆菌属	2.0×10 ⁶ ~2.0×10 ⁷	食品添加剂	
		甘露糖		医用材料	
		葡萄糖醛酸			
结冷胶	葡萄糖	鞘脂单胞菌属	5.0×10 ⁵ ~2.0×10 ⁶	培养基添加剂	
		鼠李糖		食品添加剂	
		葡萄糖			
		醛酸			
凝结多糖	葡萄糖	葡萄杆菌属	5.0×10 ⁴ ~2.0×10 ⁶	食品添加剂	
				化妆品成分	
普鲁兰	葡萄糖	出芽短梗霉	2.0×10 ⁵ ~5.0×10 ⁵	食品添加剂	
透明质酸	葡糖醛酸	链球菌属	1.0×10 ⁵ ~8.0×10 ⁶	化妆品成分	
				乙酰氨基	医用材料
				葡萄糖	
纤维素	葡萄糖	革兰氏阳性菌	~10 ⁶	食品添加剂	
				医用材料	

微生物多糖在生物医学领域中的应用非常广泛，包括用于输送治疗分子的微纳米粒，用于创面敷料的先进生物材料，用于组织工程、3D 打印

墨水的生物支架^[11]。微生物多糖具有刺激细胞外基质合成，促进创面愈合的作用，有关于微生物多糖的其他应用领域文献很多，本文聚焦于微生物多糖在创面敷料中的应用研究，期望开发创面敷料功能性新材料用于创面护理，替代可能被病原体污染的动物来源敷料，增加微生物多糖在创面等生物医学领域的应用。

1 黄原胶(xanthan gum, XG)

1.1 理化性质

XG 是以碳水化合物为主要原料，由甘蓝黑腐病黄单胞菌发酵生产的一种水溶性胞外多糖，于 20 世纪 50 年代被美国农业部北方研究室发现^[12]，先后被美国药典处方集和中国药典收入，是近年来微生物多糖工业生产中产量较大的一种。

XG 分子式为[C₃₅H₄₉O₂₉]_n，化学结构见图 2。XG 一级结构带负电荷，能与钠、钾、钙等离子结合；二级结构是侧链通过氢键等反向缠绕主链形成的双螺旋或多螺旋结构；三级结构是二级结构通过非共价键构成的网状螺旋聚合体结构^[13-14]。XG 分子结构复杂，构象变化多样，赋予其许多优良性能，其主要理化性质见表 2^[15-18]。

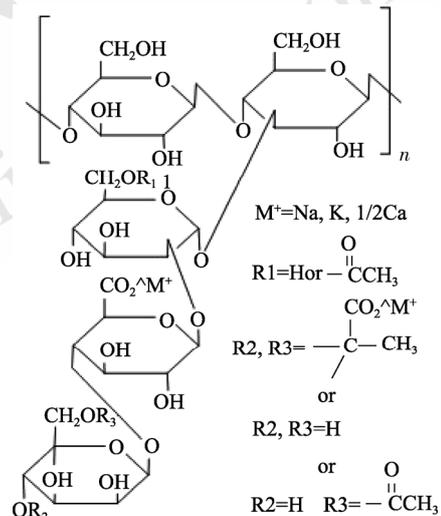


图 2 XG 的化学结构
Fig. 2 Chemical structure of XG

1.2 发酵生产

XG 的生产工艺主要包括发酵工艺和提纯工艺 2 个部分，XG 工业发酵菌种通常为甘蓝黑腐病黄单胞菌。发酵培养基碳源主要用于合成细胞膜、蛋白质、染色体等菌体细胞成分所必需的营养物质，是 XG 产量和相对分子质量的显著影响因素；氮源主要用于构成菌体细胞物质(蛋白质、核酸等)和合成含氮代谢物^[19]，还常加入添加物来稳定培

培养基条件, 保证发酵过程持续高效进行。通常生产发酵 XG 的培养基组成和发酵条件见表 3^[20-22]。

表 2 XG 的主要理化性质

Tab. 2 Primary physicochemical properties of XG

理化性质	特性
外观、溶解性	白色细粉, 无臭, 无味, 极易溶于热水和冷水
稳定性	耐热: 在 10~80 °C 内黏度不变 耐盐: 与 KCl、Na ₂ CO ₃ 等盐溶液相容, 黏度不变 耐酸碱: 在 pH 2~12 内黏度不变 耐降解: 抗淀粉酶、果胶酶、纤维素酶等酶类
流变性	假塑性流体, 具有显著的黏弹性, 黏度随剪切速率增加而急剧下降, 剪切速率解除时, 分子结构恢复网状聚合体结构, 黏度瞬间达到最大
乳化性	兼具亲水和亲油基团, 在水中溶解可形成较稳定的油水动态平衡体系
安全性	每日摄入 10~13 g, 对人体无不良作用
协效性	能与增稠剂如槐豆胶、瓜尔胶等相互作用而凝胶化

表 3 通常生产发酵 XG 的培养基组成和发酵条件

Tab. 3 Generalized composition of the medium and fermentation conditions for the production of fermented XG

影响因素	类别	具体成分/发酵参数
培养基组成	碳源	葡萄糖、淀粉、蔗糖、玉米糖浆等
	氮源	有机氮源: 蛋白胨、豆饼粉、鱼粉、谷氨酸等 无机氮源: 氨氮或硝酸氮等
	无机盐	KH ₂ PO ₄ 、MgSO ₄ 、CaCO ₃ 等
	微量元素	Fe ²⁺ 、Mn ²⁺ 、Zn ²⁺ 等
	发酵促进剂	柠檬酸、琥珀酸等
发酵条件	通气量	通常为 20~50 L·min ⁻¹
	pH	通常为 7
	发酵温度	通常为 28 °C 或 30 °C
	发酵时间	通常为 50~90 h

XG 的提取纯化方法取决于产品最终用途, 通常提取纯化步骤见图 3^[23-24]。在发酵过程中随着发酵液黏度的增加, 发酵液与空气混合效率变差, 供氧不足, 后提取纯化难度增加, 可从以下方面进行改进^[25]: ①加大搅拌转速, 采用栅式或窗式等复合新型搅拌桨; ②加入化学消泡剂及时排出代谢产生的 CO₂, 向发酵罐中通富氧空气; ③采用离心式填充床等新型生物反应器; ④采用固定化合成方法, 使发酵过程与黏度极大的发酵液分离, 使细胞得到充足溶氧。

1.3 创面应用

XG 能促进创面愈合, 重现天然细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的相关特性, 体内降解速率与新组织发育相适应, 作为生物支架极具吸引力。Alves 等^[26]依据 XG 的热响应特性, 制备了

XG-魔芋葡甘聚糖新型原位成型水凝胶创面敷料, 适用于不规则形状创面, 具有较好的机械性能和生物黏附性, 见图 4。该水凝胶敷料亲水性强, 含水量高, 具有一定吸收创面渗出物的能力, 生物相容性好, 可以促进成纤维细胞迁移, 使创面快速愈合, 具有开发作为创面敷料的潜力。Bellini 等^[27]制备了载多能间质基质细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 的壳聚糖 (chitosan, CS)-XG 致密/多孔支架膜作为创面敷料。制备的 CS-XG 支架膜透明且薄、体液吸收能力强, 稳定性好, 机械性能与皮肤相近, 无毒, 无致突变性, MSCs 在体外可进行有效的黏附和增殖, 致密支架膜可促进 Wistar 大鼠创面愈合, 研究表明该生物活性敷料适用于皮肤创面治疗。

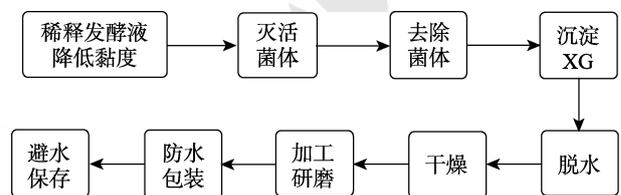


图 3 XG 的通常提取纯化步骤

Fig. 3 Generalized extraction and purification procedures of XG



图 4 新型热响应原位成型水凝胶示意图^[26]

Fig. 4 Schematic diagram of the new thermally responsive in situ forming hydrogel^[26]

2 透明质酸 (hyaluronic acid, HA)

2.1 生理功能

HA 是一种非硫酸化、非蛋白质糖胺聚糖^[28]。HA 天然存在于脊椎动物有机体中, 也存在于细菌中, 不同来源的 HA 无种属差异性, 无免疫原性^[29], 安全性高, 具有独特的理化性质和优良的生物学功能。

HA 分子式为 [C₁₄H₂₁NO₁₁]_n, 化学结构见图 5。在生理条件下, HA 带负电荷, 可以与 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 和 Mg²⁺ 结合, 亲水性强。HA 经降解可生成低相对分子质量 HA (L-HA) 和寡聚 HA (o-HA), HA 的生物活性具有相对分子质量依赖性, 不同相对分子质量的 HA 可能具有截然不同的生物活性^[30], 其主要生理功能见表 4^[31-34]。

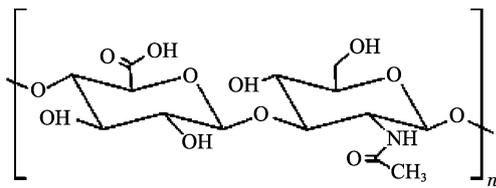


图5 HA的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of HA

表4 HA的主要生理功能

Tab. 4 Primary physiological function of HA

生理功能	特性
结构支持	具有稳定细胞外空间, 维持组织形态的作用
保湿	可根据周围环境的相对湿度调节自身吸水量, 调节细胞及组织的水平衡, HA通常在皮肤表面起保湿作用, L-HA具有持续保湿功能
抗氧化	HA可以通过自身降解来清除活性氧自由基, 降解后产生的L-HA及o-HA活性氧自由基清除率更高, 抗氧化活性更强
炎症调节	HA具有抗炎作用, 而L-HA和o-HA可导致炎症发生
血管生成	HA具有抗血管生成的特性, 而L-HA和o-HA能促进血管生成
促进成纤维细胞迁移	在HA存在下, 成年和胎儿的成纤维细胞迁移均呈剂量依赖性, HA水平越高, 细胞迁移越多, 提示HA是成纤维细胞迁移的关键因素
免疫调节	HA具有免疫抑制作用, 而L-HA和o-HA具有免疫刺激作用
肿瘤形成	HA能抑制肿瘤血管生成, 为肿瘤细胞入侵、转移提供通道; L-HA能促进肿瘤进程 o-HA能促进也能抑制肿瘤进程

2.2 发酵生产

微生物发酵法通常选用链球菌进行生物发酵, 目前所用培养基最常用碳源是葡萄糖, 氮源是酵母膏, 在发酵液中添加一定量的谷氨酸和精氨酸, 可以提高HA的产量。HA合成酶(hyaluronan

synthase, HAS)是HA合成途径中的关键酶, HAS合成HA的相对分子质量受合成过程中前体短糖链的浓度、底物浓度及二者与HAS浓度比例的影响, 因此在发酵过程中可通过控制中间发酵产物来控制HA的相对分子质量^[35-36]。

发酵条件也是影响HA的产量和相对分子质量的关键因素, 适宜的发酵条件不仅有利于菌体的生长, 而且可以提高微生物对底物的利用能力, 使代谢向着有利于产物合成的方向进行。通常通气量为 $500\sim 600\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 发酵温度为 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, pH为 $6.0\sim 8.5$, 搅拌转速为 $200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[37]。发酵过程中需监测的主要参数有pH、溶氧量、葡萄糖含量、发酵液黏度、菌体密度和HA含量等。HA在菌体外的溶液中游离存在, 测定发酵液黏度可直观反映HA的产率。当发酵结束后, 过滤杂质, 分离纯化可制备HA精品。

2.3 创面应用

HA具有多种生理功能, 可应用于局部制剂中治疗创面。Huang等^[38]通过 γ 辐射制备了L-HA, 制备L-HA的相对分子质量与 γ 辐射强度及时间相关。将L929皮肤成纤维细胞与L-HA共培养后, 细胞活力明显提高。使用暴露于 20 kGy γ 射线 20 h 的HA来制备羧甲基纤维素(sodium carboxymethyl cellulose, CMC)/L-HA创面敷料, 进行大鼠创面愈合动物试验, 与CMC敷料相比, CMC/L-HA敷料更能促进创面愈合。结果表明, L-HA可能具有促进创面愈合的作用, 可作为创面敷料应用。Zhao等^[39]制备了含表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的光敏超分子HA水凝胶敷料, 见图6。

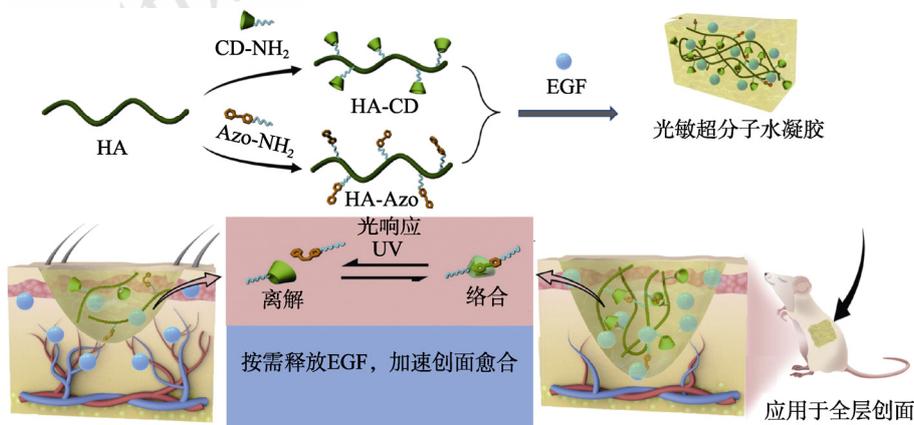


图6 光敏超分子水凝胶示意图^[39]

Fig. 6 Schematic illustration of the photo-responsive supramolecular hydrogel^[39]

偶氮苯(azobenzene, Azo)具有光异构化特性(顺式和反式异构体),反式-Azo对 β -环糊精(cyclodextrin, CD)的疏水腔具有亲和力,可以形成主客体分子,亲和力具有光响应,即紫外线(ultraviolet, UV)的应用会使部分反式-Azo异构化至顺式-Azo,使水凝胶的交联密度降低,释放EGF,停止UV照射后,顺式-Azo又会转换回反式-Azo,恢复与CD的络合。通过大鼠全层皮肤缺损动物模型对水凝胶愈合效果进行评价,结果表明UV照射控制释放的EGF超分子水凝胶的促创面愈合能力更强,该超分子水凝胶具有作为未来临床创面护理缓控释载体的潜在应用价值。

3 细菌纤维素(bacterial cellulose, BC)

3.1 理化性质

醋酸杆菌属中的木葡糖醋杆菌(旧称为木醋杆菌)合成BC能力较强,是典型的代表菌种^[40]。BC是一种天然生物高分子聚合物,具有优异的物理、化学、生物学性能。

BC分子式为 $[C_6H_{10}O_5]_n$,结构见图7^[41]。BC是直链多糖,无分支结构,分子链为弯曲的链状结构,分子链内与链间氢键形成三维网状结构。BC具有高度规则的晶体结构,由纤维素I α (三斜晶系)和纤维素I β (单斜晶系)晶体结构组成,纤维素I α 是主要成分^[42]。BC的直径约为10~100 nm,远小于其他天然和人工纤维。BC的生物相容性好,具有多种优越的物理化学性质,其主要理化性质见表5^[43-47]。

表5 BC的主要理化性质

Tab. 5 Primary physicochemical properties of BC

理化性质	特性
高纯度	“纯纤维素”,纤维素含量>95%,不含半纤维素、木质素、果胶等多糖
高结晶度	结晶度>95%,分子取向一致,结构均一
高持水性	分子内有大量的亲水基团及孔道,具有良好的透气、透水 and 持水性能,持水能力>600%
高机械强度	分子内存在大量氢键而具有高杨氏模量,抗张强度高,为普通纤维的数倍至10倍以上
高抗撕性	BC膜具有极佳的形状维持能力,其抗撕性比同等厚度的聚氯乙烯膜和聚乙烯醇膜要强5倍以上
生物相容	与不同细胞具有中度到高度生物相容性
生物可降解	易与纤维素降解酶发生作用,在酸性及微生物存在的自然条件下也可直接降解为单糖等小分子物质,不会对环境造成污染
生物合成可调控	改变培养方法和培养条件,可制备出外观性质各异的BC

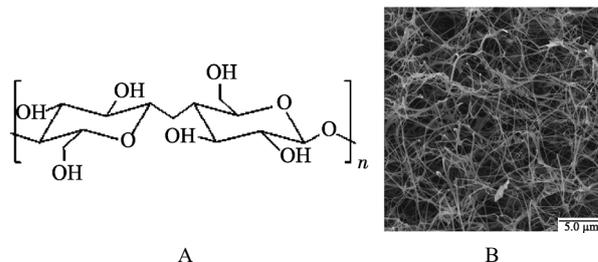


图7 BC化学结构(A)和显微结构(B)^[41]

Fig. 7 Chemical(A) and micrograph(B) structures of BC^[41]

3.2 发酵生产

木葡糖醋杆菌在环境压力下能稳定遗传,在发酵培养时不易突变为不产纤维素的菌株,是商业化生产和应用开发的经典菌种。目前发酵生产BC的常用培养基是Hestrin-Schramm培养基^[48],葡萄糖和果糖是BC发酵的优良碳源^[49]。酵母膏是BC发酵的优良氮源^[40]。培养基中还常加入无机盐(钾盐、磷盐、钠盐等)、有机酸(醋酸、乳酸、柠檬酸、丙酮酸等)、低聚糖、维生素、醇类等添加物^[50]。

培养BC的方式主要有静态培养和动态培养2种:静态培养是指木葡糖醋杆菌静置培养,纤维素在发酵液与空气接触表面产生^[51];动态培养是指在机械搅拌罐等动态反应器中培养木葡糖醋杆菌,纤维素完全分散在发酵液中。动态培养产生的BC形貌差异较大^[52],发酵时间较短,生产效率较高,适用于工业化生产。

发酵条件也能影响BC的产量和性质:pH越稳定的培养基组分越适于发酵,初始pH在6.0左右最为适宜;温度会影响菌体的生长发育和代谢物生成,通常为30℃;接种量会影响菌种在发酵过程中的生长速度,大部分菌株的最适接种量为5%,具体可通过预实验确定;不同的发酵时间会显著影响BC合成,可先进行2d预发酵,再正常发酵5~7d,使BC产量最大化;在进行动态培养时,转速过高会破坏BC的合成,通常为160~200 r·min⁻¹,具体依发酵装置大小而定^[53-54];BC产生菌大多为需氧菌,可设计更有效的动态培养反应器,如搅拌釜、气升式反应器、转盘式反应器等来提高通气量和产量^[50,55]。

3.3 创面应用

BC具有多种优越的理化性质,是一种用于制备皮肤创面敷料的理想材料,且已有基于BC的创面敷料如DermaFill™、BioProcess®、XCell®、Gengiflex®等上市^[56]。Pourali等^[57]以酚红为pH指示剂,将BC与不同pH生理盐水室温孵育过夜制

备得到酸性、中性和碱性 BC 膜, 见图 8, 以创面收缩百分比为指标, 评价了不同 pH 的 BC 膜对大鼠皮肤创面的治疗效果。结果表明, 在实验过程中 BC 膜的颜色没有发生变化, 不同 pH 的 BC 膜愈合效果存在显著差异, 其中酸性 BC 具有最佳活性, 利于创面血管生成和再上皮化, 但中性 BC 也具有可接受的创面愈合效果。因此, pH 对天然 BC 的愈合能力有一定的影响, 不同 pH 的 BC 膜具有维持创面 pH 环境的能力, 可作为未来的智能创面敷料。Pandey 等^[58]以 BC 和丙烯酰胺为原料, 成功制备了安全无毒、可生物降解、高度多孔、溶胀度高的水凝胶微粒创面敷料。建立大鼠烧伤创面模型, 进行动物创面愈合评价, 结果表明该水凝胶敷料对皮肤无刺激性, 动物体内没有发生炎症反应, 对烧伤创面愈合有促进作用。体内外结果均显示聚丙烯酰胺接枝 BC 水凝胶微粒具有应用于烧伤创面敷料的潜力。

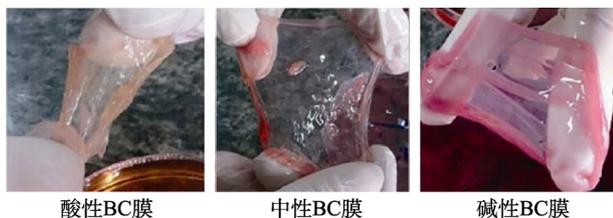


图 8 不同 pH 的 BC 膜^[57]
Fig. 8 BC membrane with different pH^[57]

4 讨论

本文从微生物多糖创面应用的角度出发, 简要介绍了 XG、HA、BC 3 种代表性微生物胞外多糖的分子结构、理化性质(生理功能)、发酵生产及创面应用研究进展等。除了上面讨论的 3 种微生物多糖, 其他多种微生物多糖也被开发应用于创面敷料等生物医学领域。自 20 世纪 50 年代以来, 人们对微生物多糖的研究从未间断, 微生物多糖具有多种重要的活性功能和优异的持水能力, 以微生物多糖进行创面敷料新材料的开发研究, 不仅可以提高人民健康, 还能促进相关产业链的发展。

目前, 国内外对微生物多糖的研究主要集中在菌种选育、培养基组成、发酵条件、基因工程、酶工程等方面。未来微生物多糖产品的开发及应用拓展可从以下几个方面进行: 深入研究已有微生物多糖, 探索其可能尚未发现的应用领域; 研发新型高效的多糖提取和分离技术, 提高多糖工业生产产量; 研究微生物多糖的产生与作用机制;

扩大微生物多糖来源范围, 开发新型微生物多糖。相信随着研究的不断扩大和深入, 微生物多糖的功能与应用将取得更大的突破。

REFERENCES

- [1] SINGH T R R. Hydrogels: design, synthesis and application in drug delivery and regenerative medicine[EB/OL]. 2018.
- [2] ZHENG Q W, ZHUO Y C, MA W B, et al. Role of GM-CSF and mobilized bone marrow-derived cells in wound healing[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(5): 517-521.
- [3] CHAKRABARTI S, CHATTOPADHYAY P, ISLAM J, et al. Aspects of nanomaterials in wound healing[J]. Curr Drug Deliv, 2019, 16(1): 26-41.
- [4] 牟天易. 急、慢性创面 PH 值变化与创面愈合[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [5] BANDYOPADHYAY-GHOSH S, GHOSH S B, RODRIGUEZ A, et al. Biosynthesis, microstructural characterisations and investigation of *in-vitro* mutagenic and eco-toxicological response of a novel microbial exopolysaccharide based biopolymer[J]. J Polym Environ, 2018, 26(1): 365-374.
- [6] ILARIA F. Handbook of polymers for pharmaceutical technologies: Volume 3: Biodegradable polymers[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2015: 1-32.
- [7] ZHU G L, TONG Q Y. Research progress on microbial polysaccharide[J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 2012, 33(6): 444-448.
- [8] BARCELOS M C S, VESPERMANN K A C, PELISSARI F M, et al. Current status of biotechnological production and applications of microbial exopolysaccharides[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(9): 1475-1495.
- [9] YILDIZ H, KARATAS N. Microbial exopolysaccharides: Resources and bioactive properties[J]. Process Biochem, 2018 (72): 41-46.
- [10] ALIZADEH-SANI M, EHSANI A, MOGHADDAS KIA E, et al. Microbial gums: Introducing a novel functional component of edible coatings and packaging[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(17): 6853-6866.
- [11] RAJALEKSHMY G P, DEVI L L, JOSEPH J, et al. Functional polysaccharides for biomedical applications[M]. India: Elsevier, 2019: 33-94.
- [12] PETRI D F S. Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications[J]. J Appl Polym Sci, 2015, 132(23): 42035. Doi: 10.1002/app.42035.
- [13] KUMAR A, RAO K M, HAN S S. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review[J]. Carbohydr Polym, 2018(180): 128-144.
- [14] RAAFAT A I, EL-SAWY N M, BADAWY N A, et al. Radiation fabrication of Xanthan-based wound dressing hydrogels embedded ZnO nanoparticles: *In vitro* evaluation[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118(Pt B): 1892-1902.
- [15] RAYMOND C R. The handbook of pharmaceutical

- excipients[M]. The United States: Pharmaceutical Press, 2009: 782-786.
- [16] KAUR A, SINGH D, SUD D. A review on grafted, crosslinked and composites of biopolymer Xanthan gum for phasing out synthetic dyes and toxic metal ions from aqueous solutions[J]. J Polym Res, 2020, 27(10): 1-19.
- [17] CORTES H, CABALLERO-FLORÁN I H, MENDOZA-MUÑOZ N, et al. Xanthan gum in drug release[J]. Cell Mol Biol Noisy-Le-Grand France, 2020, 66(4): 199-207.
- [18] MORTENSEN A, AGUILAR F, CREBELLI R, et al. Re-evaluation of xanthan gum(E415) as a food additive[J]. EFSA Journal, 2017, 15(7). Doi: 10.2903/j.efsa.2017.4909.
- [19] PALANIRAJ A, JAYARAMAN V. Production, recovery and applications of xanthan gum by *Xanthomonas campestris*[J]. J Food Eng, 2011, 106(1): 1-12.
- [20] SONG Z G, LING P X, ZHANG T M. Production and development of xanthan gum and its research progress in medical field[J]. Pharm Biotechnol(药物生物技术), 2013, 20(6): 578-581.
- [21] OZDAL M, KURBANOGU E B. Valorisation of chicken feathers for xanthan gum production using *Xanthomonas campestris* MO-03[J]. J Genet Eng Biotechnol, 2018, 16(2): 259-263.
- [22] HABIBI H, KHOSRAVI-DARANI K. Effective variables on production and structure of xanthan gum and its food applications: A review[J]. Biocatal Agric Biotechnol, 2017(10): 130-140.
- [23] PINTADO A I E, FERREIRA J A, PINTADO M M E, et al. Efficiency of purification methods on the recovery of exopolysaccharides from fermentation media[J]. Carbohydr Polym, 2020(231): 115703-1-115703-8.
- [24] WU M M, QU J M, TIAN X F, et al. Tailor-made polysaccharides containing uniformly distributed repeating units based on the xanthan gum skeleton[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 131: 646-653.
- [25] YANG C Y, WANG X, SU H J, et al. Recent advances in xanthan gum biosynthesis[J]. Mod Chem Ind(现代化工), 2005, 25(2): 21-24.
- [26] ALVES A, MIGUEL S P, ARAUJO A, et al. Xanthan gum-konjac glucomannan blend hydrogel for wound healing [J]. Polymers-Basel, 2020, 12(1). Doi: 10.3390/polym12010099.
- [27] BELLINI M Z, CALIARI-OLIVEIRA C, MIZUKAMI A, et al. Combining xanthan and chitosan membranes to multipotent mesenchymal stromal cells as bioactive dressings for dermo-epidermal wounds[J]. J Biomater Appl, 2015, 29(8): 1155-1166.
- [28] GUPTA R C, LALL R, SRIVASTAVA A, et al. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory [J]. Front Vet Sci, 2019(6): 192. Doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
- [29] CHEN L H, XUE J F, ZHENG Z Y, et al. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 116: 572-584.
- [30] CYPHERT J M, TREMPUS C S, GARANTZIOTIS S. Size matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology[J]. Int J Cell Biol, 2015(2015): 563818. Doi: 10.1155/2015/563818.
- [31] 柯春林, 曾晓雄. 透明质酸生物活性的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(2): 148-151.
- [32] HUYNH A, PRIEFER R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology[J]. Carbohydr Res, 2020(489): 107950. Doi: 10.1016/j.carres.2020.107950.
- [33] PASSI A, VIGETTI D. Hyaluronan as tunable drug delivery system[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019(146): 83-96.
- [34] PRICE Z K, LOKMAN N A, RICCIARDELLI C. Differing roles of hyaluronan molecular weight on cancer cell behavior and chemotherapy resistance[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(12): E482. Doi: 10.3390/cancers/0120482.
- [35] MARCELLIN E, STEEN J A, NIELSEN L K. Insight into hyaluronic acid molecular weight control[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98(16): 6947-6956.
- [36] DE OLIVEIRA J D, CARVALHO L S, GOMES A M V, et al. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms[J]. Microb Cell Factories, 2016, 15(1): 119. Doi: 10.1186/s12934-016-0517-4.
- [37] 甄利凯. 透明质酸的微生物发酵法生产与应用概况的探析 [J]. 食品安全导刊, 2015(33): 139.
- [38] HUANG Y C, HUANG K Y, LEW W Z, et al. Gamma-irradiation-prepared low molecular weight hyaluronic acid promotes skin wound healing[J]. Polymers (Basel), 2019, 11(7): E1214. Doi: 10.3390/polym11071214.
- [39] ZHAO W Y, LI Y, ZHANG X, et al. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing[J]. J Control Release, 2020(323): 24-35.
- [40] CACICEDO M L, CASTRO M C, SERVETAS I, et al. Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications[J]. Bioresour Technol, 2016(213): 172-180.
- [41] LI N, YANG L Q, PAN C L, et al. Naturally-occurring bacterial cellulose-hyperbranched cationic polysaccharide derivative/MMP-9 siRNA composite dressing for wound healing enhancement in diabetic rats[J]. Acta Biomater, 2020 (102): 298-314.
- [42] IOELOVICH M Y. Models of supramolecular structure and properties of cellulose[J]. Polym Sci Ser A, 2016, 58(6): 925-943.
- [43] UL-ISLAM M, KHAN S, ULLAH M W, et al. Bacterial cellulose composites: Synthetic strategies and multiple applications in bio-medical and electro-conductive fields[J]. Biotechnol J, 2015, 10(12): 1847-1861.
- [44] REINIATI I, HRYMAK A N, MARGARITIS A. Recent developments in the production and applications of bacterial cellulose fibers and nanocrystals[J]. Crit Rev Biotechnol, 2017, 37(4): 510-524.
- [45] WU Z Y, LIANG H W, CHEN L F, et al. Bacterial cellulose: A robust platform for design of three dimensional

- carbon-based functional nanomaterials[J]. *Accounts Chem Res*, 2016, 49(1): 96-105.
- [46] SULAEVA I, HENNIGES U, ROSENAU T, et al. Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. A review[J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(8): 1547-1571.
- [47] CAI R B, CHEN H H, CHEN X B. Research progress of biomimetic material prepared by bacterial cellulose[J]. *Synth Fiber China(合成纤维)*, 2012, 41(12): 9-12.
- [48] HUSSAIN Z, SAJJAD W, KHAN T, et al. Production of bacterial cellulose from industrial wastes: A review[J]. *Cellulose*, 2019, 26(5): 2895-2911.
- [49] GORGIEVA S, TRCEK J. Bacterial cellulose: Production, modification and perspectives in biomedical applications[J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(10): 1352. Doi: 10.3390/nano9101352.
- [50] BLANCO PARTE F G, SANTOSO S P, CHOU C C, et al. Current progress on the production, modification, and applications of bacterial cellulose [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2020, 40(3): 397-414.
- [51] FERNANDES I D A A, PEDRO A C, RIBEIRO V R, et al. Bacterial cellulose: From production optimization to new applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(164): 2598-2611.
- [52] WANG J, TAVAKOLI J, TANG Y H. Bacterial cellulose production, properties and applications with different culture methods-A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2019(219): 63-76.
- [53] LIU C, XUE J W. Advances in fermentation of bacterial cellulose[J]. *Chin Wild Plant Resour(中国野生植物资源)*, 2019, 38(3): 65-69.
- [54] VELÁSQUEZ-RIAÑO M, BOJACÁ V. Production of bacterial cellulose from alternative low-cost substrates[J]. *Cellulose*, 2017, 24(7): 2677-2698.
- [55] CAMPANO C, BALEA A, BLANCO A, et al. Enhancement of the fermentation process and properties of bacterial cellulose: A review[J]. *Cellulose*, 2016, 23(1): 57-91.
- [56] DE OLIVEIRA BARUD H G, DA SILVA R R, DA SILVA BARUD H, et al. A multipurpose natural and renewable polymer in medical applications: Bacterial cellulose[J]. *Carbohydr Polym*, 2016(153): 406-420.
- [57] POURALI P, RAZAVIANZADEH N, KHOJASTEH L, et al. Assessment of the cutaneous wound healing efficiency of acidic, neutral and alkaline bacterial cellulose membrane in rat [J]. *J Mater Sci: Mater Med*, 2018, 29(7): 1-9.
- [58] PANDEY M, MOHAMAD N, LOW W L, et al. Microwaved bacterial cellulose-based hydrogel microparticles for the healing of partial thickness burn wounds[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(1): 89-99.

收稿日期: 2020-07-17

(本文责编: 曹粤锋)