

可吸收止血材料的研究与应用进展

石长灿^{1,2}, 赵 瑾¹, 刘 雯², 冯亚凯³, 陈 浩^{2*}, 原续波^{1*}

(1. 天津大学材料科学与工程学院, 天津 300350; 2. 温州生物材料与工程研究所, 温州市高新技术产业园区, 温州 325011; 3. 天津大学化工学院, 化学化工协同创新中心(天津), 天津 300350)

摘要:在意外事故及手术中,不可控的大量出血是导致人员死亡的主要原因。性能优越的可吸收止血材料能够加快凝血过程,从而挽救患者生命,提高存活率。由于可吸收止血材料具有生物可降解性能,在完成止血功能后,无需再次取出,安全高效。近年来基于不同的止血机理的、性能优越的止血材料和止血产品层出不穷,在体表止血和手术止血中发挥了重要的作用。本文综述了国内外可吸收止血材料及产品应用情况,并对可吸收止血材料的研究方向进行了展望。

关键词:可吸收; 止血材料; 研究和应用

引言

在战场、车祸、自然灾害和外科手术等紧急情况下,不可控的大量失血是导致人员死亡的主要原因。在心血管、肝脏和骨科等外科手术过程中,大面积的出血和渗血是外科医生经常遇到的难题,也是导致手术失败的重要原因。此外,因战争而死亡的士兵中,50%是由于伤口的不可控失血原因所导致,尤其是当伤口位于胸、腹、头、颈等不可按压止血的部位时,最容易发生因止血不及时或效果不理想而导致伤员死亡的情况,而这样的情况占80%的比例。据统计,2011~2013年间,我国平均每年约有60万人死于交通事故,85%的人员死亡原因在于创伤初期引起的大量出血^[1],若在事故发生后的30min内,出血情况能够得到控制,受伤人员的存活率可以提高40%以上^[2]。如何在出血后的黄金时间内,进行有效止血,这是提高受伤人员生存率的关键。

常见的毛细血管出血或动静脉出血,采用电凝、压迫或缝扎等常规方法可以有效进行止血。但是,在手术创面严重出血或大量渗血的情况下,包括纱布、绷带、棉纱等传统的止血材料的止血效果很不理想。此外,新型止血纱布和止血海绵虽然止血效果优于传统止血材料,但因自身降解性能很差,再次去除的过程中往往会给患者带来不必要的二次伤害。

如何开发出高效而且快速的止血材料及产品,在出血事故发生后的前1~2min,甚至更短的时间内,有效地对出血创面进行快速止血,这成为降低风险,挽救生命,降低死亡率的关键^[3]。针对这一现状,可吸收止血材料引起了科研工作者的广泛兴趣,众多的可吸收型止血产品,先后由实验室研发,并逐步推入市场,为广大患者的生命安全提供了重要保障。本文综述了国内外医疗市场可吸收止血材料的应用及

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.05.001

收稿:2017-12-14;修回:2018-03-19;

基金项目:温州市重大科技专项项目(ZS2017023),中国博士后科学基金面上项目(2016M601926),温州市科技局公益项目(Y20150088),温州市政府启动基金项目(WIBEZD2014005-03, WIBEZD2015009-03),国家重点研究发展计划项目(2016YFC1100300),国家自然科学基金项目(31370969, 51673145);

作者简介:石长灿,(1976—),男,温州生物材料与工程研究所,副研究员,主要从事可降解止血材料及制剂研究。E-mail: shice@wibe.ac.cn;

* **通讯联系人:**原续波,男,教授,主要从事可生物降解高分子材料合成与改性、生物医用纳米材料合成。E-mail: xbyuan@tju.edu.cn;陈浩,男,教授,主要从事眼科生物医用材料的研发。E-mail: chen hao@wibe.ac.cn.

研究现状。

1 可吸收止血产品具有重要的应用前景

外科手术所使用的不可降解类止血产品,因其长期存在于创面组织,往往会引起机体的应激反应。因此,在完成止血功能后,需要从创面部位二次去除,以减少对机体的后续损伤。美国 Z-medica 公司 Quickclot 止血产品,主要成分为不可吸收的多孔沸石类复合材料,因其不可降解,此类产品仅局限于体表止血应用。

可吸收止血材料在完成止血功能后,能够被机体吸收,且不对组织造成毒副作用,例如明胶海绵(粉)、氧化纤维素、壳聚糖、聚乙二醇、凝血酶等。可吸收止血产品能够在较短的时间内促使血液凝固,达到快速止血的目的,同时,还可被机体降解吸收,无需从受伤部位去除。因此,此类止血产品具有重要的应用前景。目前,外科手术常用的可吸收止血材料及产品包括生物制品类、天然高分子类及人工合成类三种主要类型^[4](见表 1)。

表 1 外科手术常用的可吸收止血材料的分类及活性成分

Table 1 Classification and active ingredients of absorbable hemostatic materials commonly used in surgery

类别	产品名称	原料来源	主要的活性成分
生物制品类	创恤封	动物	猪纤维蛋白原和凝血酶
	TachoSil	人+动物	纤维蛋白原和凝血酶+马胶原
	Tisseel	人+动物	纤维蛋白胶+牛抑肽酶
	速即纱	植物	氧化再生纤维素
天然高分子类	泰纶	植物	羧甲基纤维素钠
	Endo-Avitene	动物	胶原
	HemCon Bandage	动植物/微生物	壳聚糖
	Trauma DEX	植物	马铃薯淀粉
人工合成类	复方 505i	合成	氰基丙烯酸酯类组织胶
	Coseal	合成	聚乙二醇

2 生物制品类止血材料

生物制品类止血材料主要模拟体内生理凝血级联反应的终末阶段,促使纤维蛋白凝块的形成,从而促进血液凝固^[5]。当前应用最为广泛且有效的生物制品类止血材料是纤维蛋白胶和凝血酶。另外,为了降低蛋白类止血产品具有的免疫原性等问题,目前对于具有凝血功能的多肽也展开了广泛的研究。

2.1 纤维蛋白原类止血材料

目前,医疗市场上纤维蛋白胶产品主要是由纤维蛋白原、凝血酶、凝血因子Ⅷ和抑酶肽这四种组分组成^[6]。纤维蛋白胶的凝血过程机理如图 1 所示^[7],纤维蛋白胶止血产品包括两种配套的组分构成,一种组分含有凝血酶(Thrombin)和钙离子(Ca²⁺),另一种组分含有凝血因子Ⅷ(Factor Ⅷ)、纤维蛋白原(Fibrinogen)和抑肽酶(Aprotinin)。两种组分混合后,凝血酶和钙离子首先剪切凝血因子Ⅷ,形成活化的凝血因子Ⅷa,同时,纤维蛋白原也被凝血酶剪切,形成纤维蛋白单体。在Ⅷa 的作用下,进一步交联形成纤维蛋白凝块,起到止血凝固的作用。此外,抑肽酶能够抑制纤维蛋白溶解酶对凝块的纤溶作用,能够进一步稳定纤维蛋白凝块。在使用纤维蛋白胶产品时,需要将两种组分物质混合,其中,凝血酶和抑肽酶需要冷藏保存。因此,这种止血材料一般用于手术止血,其它救生场合应用较少,并且传统的纤维蛋白胶机械强度较差,上述因素都使纤维蛋白胶产品的应用范围受到限制。

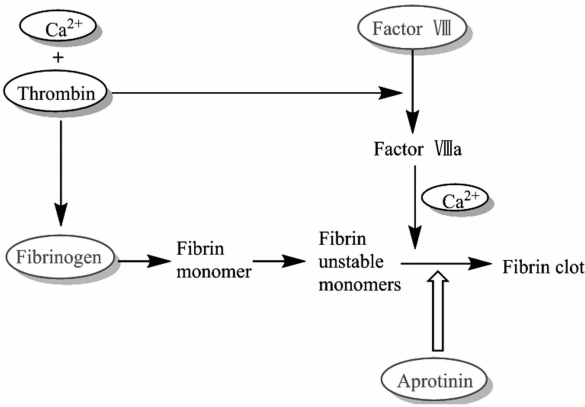


图 1 纤维蛋白胶凝血过程机理

Figure 1 The mechanism of fibrin glue coagulation process

2.2 凝血酶类止血材料

凝血酶是从人体或动物血液中提取的凝血酶原的蛋白水解酶。凝血酶能够直接作用于血浆中的纤维蛋白原，促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白，加速伤口表面血液凝固，从而起到止血的作用。目前，凝血酶在临床上，广泛用于包括消化道、外科及妇产科出血等各种原因引起的出血的局部快速止血。使用方法一般为将稀释后的凝血酶溶液，直接喷洒于创面、口服或局部灌注。凝血酶止血产品尤其适用于不规则的伤口（创面），均匀喷涂后在创面形成自体血栓或凝块，具有较好的生物相容性。但是单纯新鲜血栓质地软且强度差，容易出现脱落的情况，止血效果不稳定^[8]。

大量临床试验证明，凝血酶类止血产品对小型创伤的止血效果明显，适用于小创面或毛细血管的出血，以及实质性脏器渗血。但由于其粘附性能不佳，动脉出血或较大面积创伤出血的情况下，凝血酶容易被血流冲刷掉，很难快速完成止血过程。因此，在临床应用方面，凝血酶要与其它止血材料联合使用。利用氢键的相互作用以及层层自组装（LBL）技术，Shukla 将凝血酶负载到了明胶海绵上，很好地解决了凝血酶易被血流冲掉的问题^[9]，同时该固定技术还能够防止过量凝血酶进入血管，避免了因凝血酶进入血液引发的局部或者全身的血栓的潜在危险。

2.3 多肽类止血材料

相比于蛋白类止血制剂，多肽类止血材料不存在潜在的外源生物安全性问题，近年来此类止血材料和产品引起了研究者的广泛关注。Chen 等设计的两亲性短肽 I₃QGK 单体溶液，在谷氨酰胺转移酶的作用下能够迅速完成溶胶-凝胶相转变，生成[I₃QGK]₂-NH₃ 二聚体凝胶^[10]。反应过程如图 2 所示，由于在出血情况下，血液中的 Factor XIII 在凝血酶的作用下能够转化为谷氨酰胺转移酶，因此该 I₃QGK 单体溶液一旦接触出血点，会迅速交联血液，封堵伤口，从而达到快速止血的目的。此外，I₃QGK 多肽不仅对哺乳动物显示出低细胞毒性，而且不会诱导产生非特异性的免疫反应，具备良好的生物相容性。

自组装多肽(RADA)₄ 也是一种常见的具有主动止血能力的多肽^[11]。该多肽是由交替的亲水性和疏水性氨基酸残基组成的离子互补型纳米肽。在生理条件下，该多肽可以自发地组装成结构有序的纳米纤维水凝胶，当使用在出血伤口处时，可以起到类似纤维蛋白的作用，交联血液中的血小板、红细胞等成分，从而在短时间内完成止血，且不需要采用任何传统的止血治疗。

Wu 等^[12]利用带正电的两性多肽 IAP 与带负电的纳米纤维微球之间的静电相互作用，成功地在纳米纤维微球表面负载两性多肽 IAP。在鼠尾切断和鼠肝损伤实验模型中，与单纯的纳米纤维微球相比，负载 IAP 多肽后的纳米纤维微球表现出更为优异的止血性能，止血时间显著缩短，其优异的止血机理可能是由于负载两性多肽 IAP 的纳米纤维微球不仅可以依靠 IAP 疏水端固定促凝因子，引发凝血级联反应，而且纳米纤维微球的多孔结构也有助于吸附血小板，促进血液凝固。

生物稳定性^[14]。由于胶原蛋白结构表面有大量的游离氨基和羧基,因此,通过形成酰胺键进行交联是一种经典的交联方式。如图 3 所示,Sun 等^[15]利用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/*N*-羟基丁二酰亚胺(EDC/NHS)交联胶原蛋白,通过 EDC/NHS 体系活化胶原蛋白表面游离的羧基,从而促进酰胺反应的发生。实验结果证明,使用 EDC/NHS 交联后的蛋白海绵,呈现出良好的多孔结构和优异的吸湿性能。

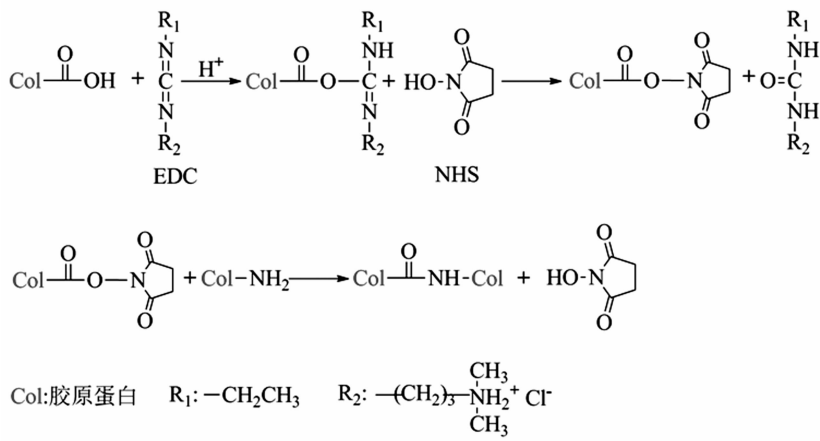


图 3 EDC/NHS 交联胶原蛋白方案示意图

Figure 3 Schematic diagram of *N*-ethyl-*N*-(3-(dimethylamino)propyl)carbodiimide (EDC)-and *N*-hydroxysuccinimide (NHS)-activated cross-linking of collagen

除了可以利用羧基和氨基的酰胺反应进行交联外,采用醛基与胶原蛋白所含氨基进行的席夫碱反应,也是一种常用的交联方法。Tian 等^[16]通过戊二醛与胶原蛋白的交联反应来研究交联剂的用量对胶原蛋白性能的影响,实验结果表明,当醛基和氨基的比例为 3:1 时,交联后的凝胶表现出更为优异的热稳定性和抗酶降解性。

EDC/NHS 和戊二醛等化学交联剂虽然具有较好交联效果,但也具有一定的细胞毒性,不利于材料的后期处理和使用,具有潜在的生物毒性。除了上述常见的化学交联剂之外,京尼平、单宁酸、茶多酚、去甲二氢愈创木酸等天然提取产物也广泛地用来作为交联剂,用来交联胶原蛋白制备不同类型的止血材料。从生物相容性角度来讲,这些天然提取产物交联剂比化学交联剂的生物安全性更高,但由于天然产物结构复杂,其交联原理尚不明确;而从产品应用的角度来看,这些天然化学交联剂提取步骤较为复杂,不利于控制可吸收止血材料的生产成本。

最为理想的交联剂应该同时具备快速交联能力、生物安全性好以及生产成本低廉等特点。由来源广泛的天然多糖经过特定氧化生成双醛多糖,不仅具有多糖两端结构,而且可以通过控制氧化剂的用量进而控制多糖的醛基化程度,由此生成的醛基化多糖,不仅保持了多糖类的生物相容性,而且还能作为交联剂,用于止血产品的制备,因此,由天然多糖生成的二醛多糖是一种具有重要应用前景的交联剂。

如图 4(A)所示,Pietrucha 等^[17]采用 2,3-双醛纤维素(DAC)作为交联剂,用于银鲤胶原蛋白的交联,他们采用高碘酸盐作为氧化剂,选择性地氧化纤维素结构单元中的 2,3 位羟基,将纤维素制备成 DAC,结果发现,DAC 交联后的胶原蛋白具有较高的热稳定性。如图 4(B)所示,通过选用氧化性适中的高碘酸钠(NaIO₄)作为氧化剂,可以将天然多聚糖海藻酸氧化生成海藻酸醛(ADA),胶原蛋白 α 链上游离的氨基,能够迅速与 ADA 的醛基反应,从而对胶原蛋白进行交联,使其具有不同的流变特性^[18]。

3.1.3 微纤维胶原 微纤维胶原是由胶原制备成的一类具有网状结构的可吸收止血材料,市售的产品有粉状 Avitene®、混纺入无纺布中的绷带和冻干海绵等。微纤维胶原具有较大的表面积,与血液接触后,血小板会被富集到纤维丝上进而被激活,释放出促凝血因子。此类产品的止血时间一般为 2~5min。微纤维胶原适合用于临床手术中难以结扎的局部出血或渗血、血管丰富部位的大量出血、以及大面积软

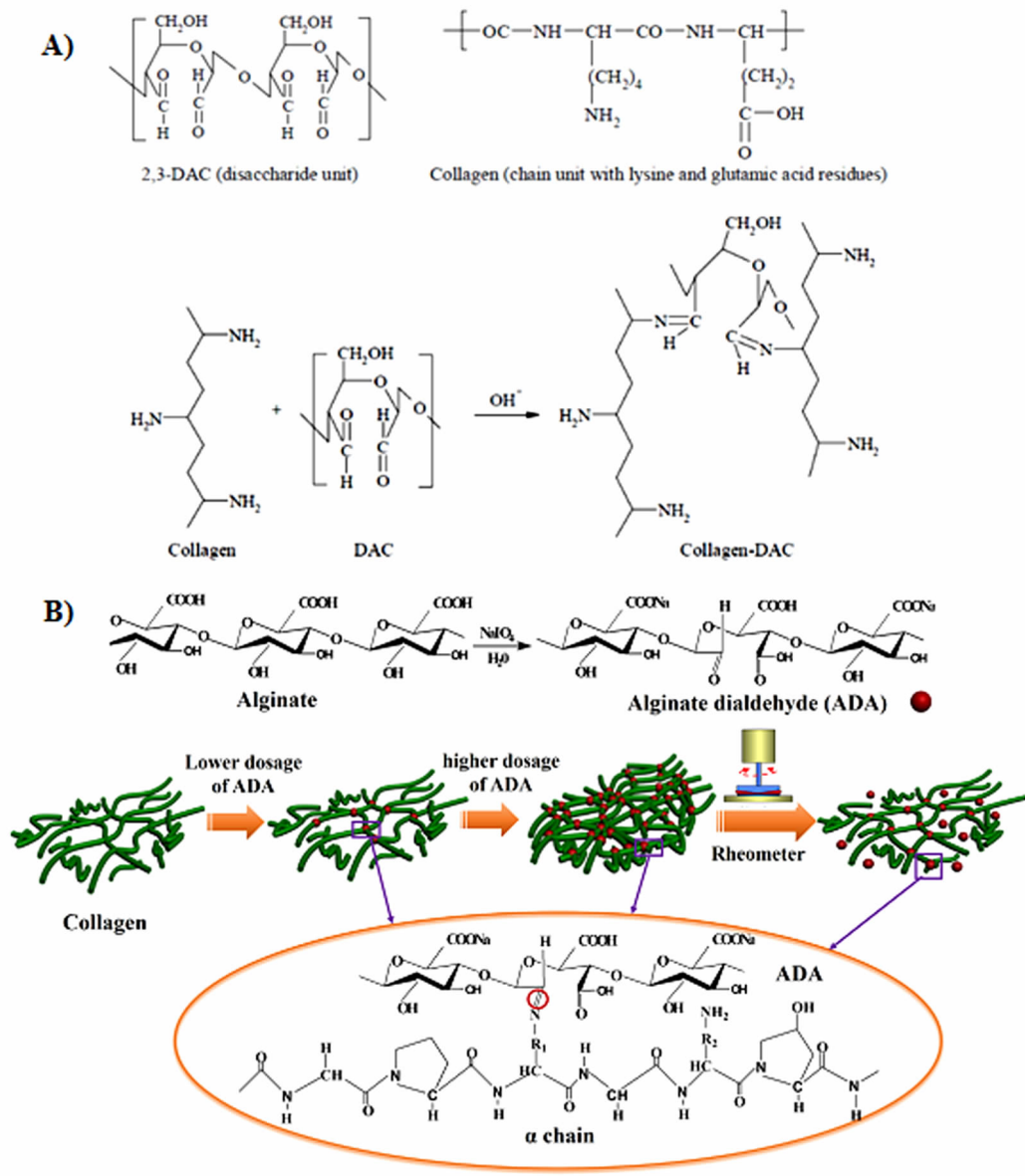


图 4 利用不同交联剂交联胶原蛋白

(A) 2,3-双醛纤维素;(B) 海藻酸醛。

Figure 4 Scheme of crosslinking reaction of collagen with different crosslinkers

(A) 2,3-dialdehyde cellulose; (B) alginate aldehyde (ADA).

组织渗血。但是,由于微纤维胶原和胶原纤维网的止血过程需要血小板激活,因此,不适用于血小板减少症的受伤人员。此外,由于微纤维胶原的粘性高,在体内植入后,可能会粘附到神经组织,进而导致疼痛或者失去知觉。

3.2 天然多聚糖类止血材料

天然多聚糖具有来源丰富、生物相容性好以及不良反应少等优势。其中,用作可吸收天然多糖类止血材料的主要可分为纤维素、壳聚糖和淀粉三大类。

3.2.1 纤维素 纤维素材料是地球上储量较为丰富的原料之一,相关纤维素止血产品种类较多,例如医用可吸收止血纱布、止血密封胶以及止血粉等等,其中被广泛用于制备止血材料的氧化纤维素、氧化再生纤维素和羧甲基纤维素均属于纤维素的衍生物。

氧化纤维素是由纤维素经一氧化氮氧化处理成为纤维素酸后制成的可吸收性局部止血材料。氧化再生纤维素是先分解木质浆,之后通过氧化体系处理木浆得到的产物。氧化纤维素通过羧基基团与血液中的血红蛋白的铁离子相结合,并激活凝血因子Ⅷ,进而达到促进凝血的目的。同时,还能够促进血小板的粘附,加速形成纤维蛋白网,起到加速凝血的作用^[19]。

尽管临床上氧化纤维素和氧化再生纤维素已经被广泛地开发使用,但是在实际使用过程中仍然暴露了许多缺点。例如,由于表面的羧基存在,使用该止血材料时会在局部产生酸性环境,因此在神经和心脏系统等敏感组织使用受限。除此之外,单一的纤维素止血材料止血效果较差^[20]。强生公司推出的 Surgicel Fibrillar® 和 Surgicel Nu-Knit® 为氧化再生纤维素类止血材料,其结构疏松,柔顺性能好。但是,由于氧化再生纤维素呈酸性,在出血部位使用此类止血材料,往往会造成红细胞破碎,进而发生溶血现象。另外,酸性 pH 能够破坏凝血酶的促凝效果,限制了氧化再生纤维素与其它促凝血生物试剂的协同作用。除此之外,酸性特性还会引起周围组织炎症,延缓组织修复的速度。因此,当前临床手术中要求谨慎控制氧化纤维素和氧化再生纤维素的使用剂量,尽量减少此类止血材料的体内植入量。

为了弥补在临床应用过程中出现的缺陷,科研人员提出了很多改进方案。如图 5 所示,Cheng 等^[21]在氧化纤维素的基础上,结合了海藻酸钠,并用钙离子进一步交联,制备得到新型复合海绵,实验结果证明,相比于单一的材料,该复合海绵具有优异的止血性能以及良好的生物降解性。He 等^[22]将纱布浸泡在乙酸溶解的壳聚糖溶液中,并用 NaOH/C₂H₅OH 溶液中和并脱水,从而制备了复合型氧化再生纤维素止血纱布。通过兔子肝脏和耳动脉损伤出血模型研究发现,相比于单一的纤维素纱布,该复合型氧化再生纤维素止血纱布的止血效果明显提高,复合纱布表面结合的壳聚糖组分,能够有效中和表面羧基官能团带来的酸性,解决了单一的纤维素纱布在应用过程中,容易产生局部酸性环境的问题。

羧甲基纤维素是一类具有良好的吸水性能的纤维素衍生物。当羧甲基纤维素与血液接触时,能吸收血液中的水分并形成胶粘状物质,从而封堵毛细血管末端,达到止血功效。Barba 等^[23]为了提高羧甲基纤维素纱布的力学性能,使其适用于血流量较大的动脉止血,该团队以羧甲基纤维素为原材料,并添加卡拉胶和环氧乙烷形成三组分体系,最后经 γ 射线辐射交联制备的止血敷料在小鼠动脉出血模型中,不需按压操作,90s 内即可止血,具有良好的应用前景。

3.3 壳聚糖类止血材料

壳聚糖是几丁质脱乙酰基的初级衍生物,基本单位是葡萄糖胺,而葡萄糖胺是人体内存在的物质。因此,壳聚糖与人体细胞有良好的亲和性,无排斥反应,生物相容性好,可以生物降解。此外,壳聚糖还具有抑制多种细菌和真菌生长的作用,由壳聚糖制成的创面敷料还具有吸水透氧性,使得敷料下的创面组织可以得到足够的氧分压,有利于上皮细胞从周围爬行,抑制成纤维细胞生长的功能^[24]。

壳聚糖一般认为不完全依靠机体自身的生理止血过程,它具有多种综合止血机理及作用效果。壳聚糖自身带有正电荷,能够有效吸附带有负电荷的血红细胞,从而促使红细胞在材料表面快速聚集。此外,壳聚糖还能够激活补体系统,对血小板的聚集起到促进作用^[25]。Yang 等^[26]研究发现,壳聚糖在固体状态下,能够通过吸附血小板促进止血,而在液态的状态下,壳聚糖则具有聚集红细胞的功能。基于这些优势,以壳聚糖为基材的止血材料,在创面止血方面表现出的良好应用效果。

壳聚糖结构单元中氨基的存在利于材料的改性修饰,从而可以进一步提高其使用功能。如图 6(A)所示,Nie 等^[27]提出用巯基修饰壳聚糖,并以马来酰亚胺基团改性的 ϵ -聚赖氨酸为交联剂,制备得到聚多糖/聚多肽水凝胶。体内实验结果表明,该新型材料具有优异的止血性能,并且在出血伤口使用时,可以很好的粘合在伤口组织,从而减少了额外的按压操作。如图 6(B)所示,Dowling 等^[28]利用席夫碱反应,将疏水性的 4-十八烷基苯甲醛接枝到壳聚糖链上制备具有可逆止血作用的两亲性共聚物。该共聚物的疏水段能够插入血细胞膜,从而形成血细胞和改性壳聚糖相互连接的三维网络结构,而当在血液凝块中加入糖基超分子 α -环糊精时,疏水聚合物将从血液细胞中脱离并嵌入环糊精中,从而破坏细胞与疏水聚合物所形成的网络结构,使凝胶化的血液恢复到液态。该改性壳聚糖的止血机理与纤维蛋白胶的作用

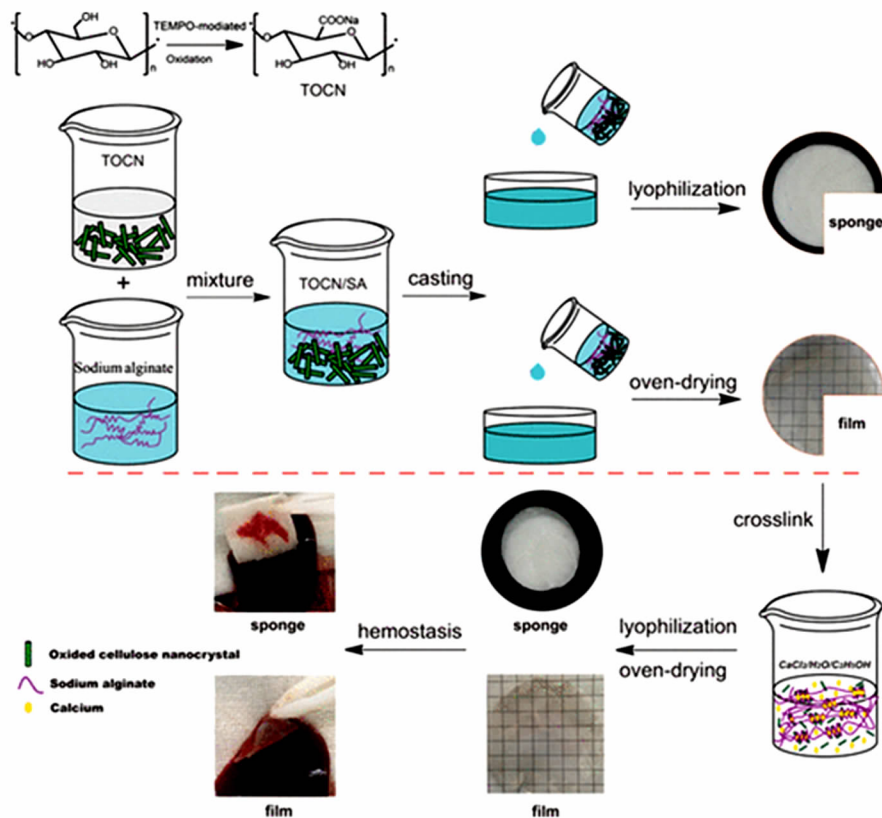


图 5 采用钙离子交联制备氧化纤维素和海藻酸钠复合海绵过程

Figure 5 The preparation process of composed sponge via Ca^{2+} crosslinking oxidized cellulose and sodium alginate

原理类似,但是成本更为低廉,有望在市场上得到推广应用。

以壳聚糖为基材的止血产品,如 HemCon® 止血绷带和 Celox® 止血粉,已经作为军备产品,用于美军和英军士兵的战场急救必需品。相对于止血过程中会释放大量热量,造成局部组织灼伤的沸石类止血产品 Quickclot® 而言,壳聚糖类止血材料对创面无任何刺激,使用不受条件的严格限制,具有一定的抗逆性。但是,壳聚糖类止血材料的成本偏高,不适合用于不规则创面和复合性血管爆裂而导致的出血^[29]。此外,壳聚糖商业化产品 HemCon® 止血绷带具有酸性,植入体内后容易引起严重的急性炎症反应^[30]。

3.4 淀粉类止血材料

2000 年,Medafor 公司以淀粉为原料生产的 Arista® 止血粉,作为急救和临床手术止血剂,通过美国食品与药品监督管理局(FDA)的认证,并开始用于美军正式装备。2002 年获得欧洲合格(CE)认证,用于欧洲医疗行业外科手术止血。2010 年开始,在我国代理销售,正式进入中国医疗市场。

近年来,交联淀粉微球止血产品的临床应用结果表明,此类产品能够有效控制创面的出血量,最大限度降低血源性感染率,节省手术时间。同时,由于不含任何牛源、猪源或人源成分,因此交联淀粉微球无免疫反应,无过敏反应,对伤口愈合无任何毒副作用^[31]。我国科学工作者,在可降解止血微球方面,进行了大量的研究工作,并取得了初步研究成果。余雪松等^[32]采用甘薯淀粉经过酶水解、交联及表面活性处理的方法制备多孔止血淀粉微球,实验结果证明,该止血淀粉微球具有良好的生物相容性和止血效果。刘成程等^[33]以玉米淀粉为原料,采用酸酶序解法制备出高吸水性的玉米多孔淀粉微球,实验证明,这种产品不会对细胞造成损害,植入机体 6 天后完全降解,具有良好的安全性,其止血效果不低于 Arista® 止血粉。王艳玲等^[34]以马铃薯淀粉为主要原料,同时添加少量透明质酸和三偏磷酸钠作为交联剂,并通过冷冻干燥技术制备一种新型淀粉基止血材料,动物实验表明该材料无皮内刺激反应、无致敏、无全身急性

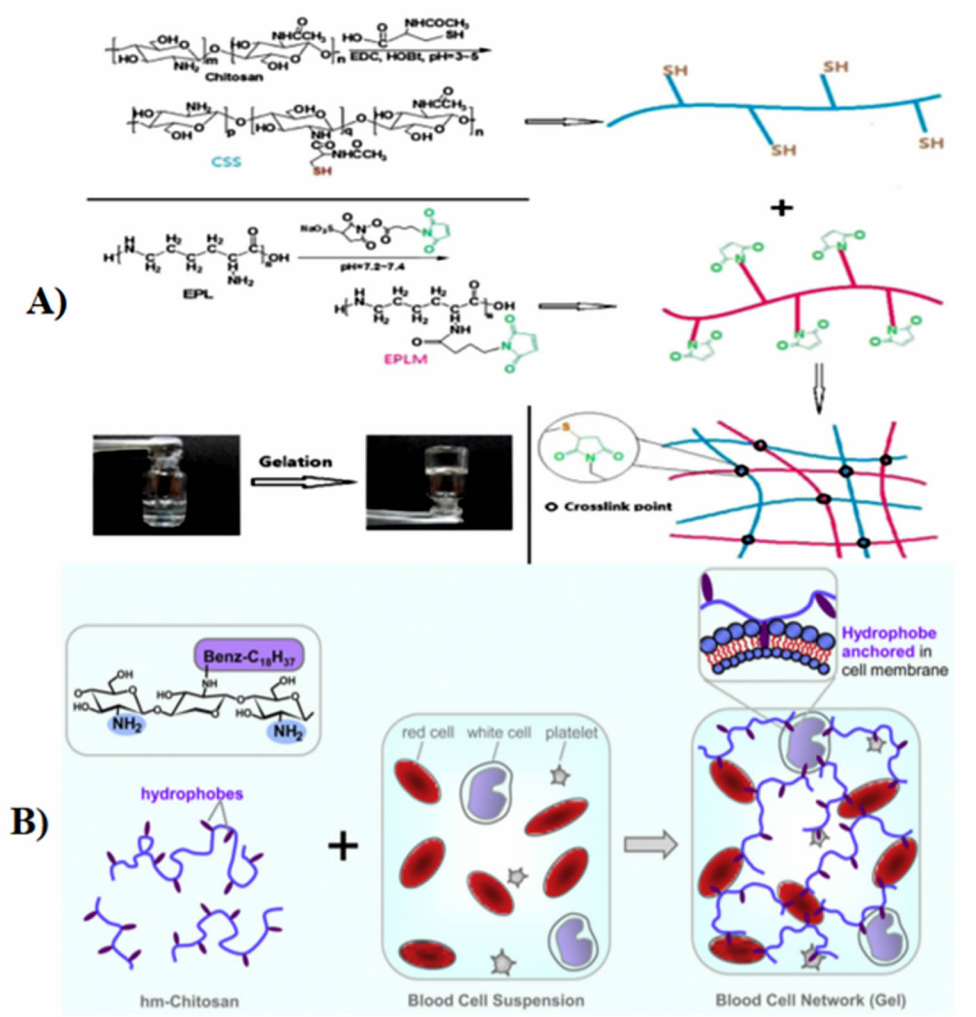


图 6 改性壳聚糖的制备与应用

- (A) 巯基接枝壳聚糖与马来酰亚胺基团改性的 ϵ -聚赖氨酸交联制备止血凝胶；
(B) 4-十八烷基苯甲醛接枝的壳聚糖的制备与止血过程。

Figure 6 The preparation and application of modified chitosan

- (A) Thiol-modified chitosan crosslinked with maleimide groups grafted ϵ -polylysine to prepare hemostatic gel；
(B) The preparation and hemostatic process of benzene-n-octadecyl grafted chitosan.

毒性及细胞毒性,具有良好的生物相容性。

多数交联淀粉微球是依靠自身较大的比表面积,快速浓缩血液中凝血成分达到止血目的。然而,此类微球对于血小板和凝血因子等内源性止血成分无明显的激活或促进作用,因此,不适合用于凝血功能障碍患者。为了提高其主动止血功能,如图 7 所示,Katarina 等^[35]在淀粉微球表面分别接枝辛烯基琥珀酰基、羧甲基、乙酰基和 2-二乙氨基(DEAE),通过改变淀粉微球的表面性质,制备出能够引发血小板活化的淀粉微球。实验结果表明,当淀粉微球表面接枝 DEAE 时,淀粉微球表面带正电荷,能够极大地促进血小板粘附,在随机双盲止血实验中,比未经改性的淀粉微球表现出更为优异的止血性质。

4 人工合成类止血材料

人工合成类止血材料多为医用黏合剂,这类止血材料不具有任何内源性止血功能,主要通过

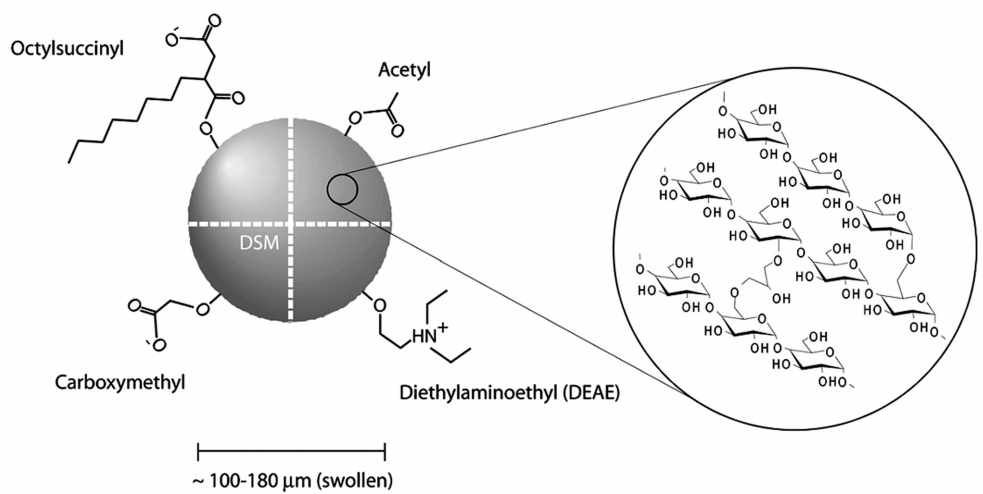


图 7 淀粉表面分别接枝辛烯基琥珀酰基、羧甲基、乙酰基和 2-二乙氨基

Figure 7 Schematic drawing of a degradable microsphere (DSM) grafted with octylsuccinyl, carboxymethyl, acetyl, and diethylaminoethyl

部位发生快速聚合或交联反应,达到快速黏合与封闭受伤组织的目的。常见的人工合成类止血材料有 α -氰基丙烯酸酯类组织胶、聚乙二醇类凝胶以及仿多巴胺类凝胶。其中, α -氰基丙烯酸酯类组织胶和聚乙二醇类凝胶已有相应产品投入市场。

4.1 α -氰基丙烯酸酯类

α -氰基丙烯酸酯黏合剂类止血材料,是人工合成的反应型胶黏止血剂,目前在临床手术中,有多种 α -氰基丙烯酸酯类组织胶作为止血剂应用。国内使用较多的是 α -氰基丙烯酸乙酯、 α -氰基丙烯酸正丁酯和 α -氰基丙烯酸仲辛酯,其结构如图 8 所示。这些止血胶具有明显的止血作用和良好的组织相容性,但是, α -氰基丙烯酸酯类组织胶对粘合组织的表面要求非常高,要求表面干燥、洁净且不存在血液和消化液等。此外,这类止血材料不能与抗生素软膏或凡士林纱布同时使用。值得注意的是,氰基丙烯酸酯在机体组织的降解过程中,会释放甲醛和氰等有毒物质,引起炎症反应,延缓伤口愈合^[36]。

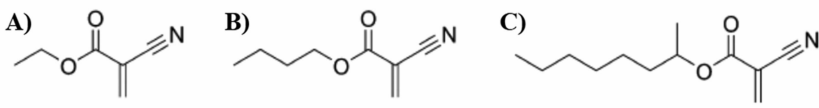


图 8 三种 α -氰基丙烯酸酯类止血材料

(A) α -氰基丙烯酸乙酯;(B) α -氰基丙烯酸正丁酯;(C) α -氰基丙烯酸仲辛酯

Figure 8 Three kinds of α -cyanoacrylate as hemostasis material

(A) ethyl-cyanoacrylate; (B) n-butyl cyanoacrylateand; (C) 2-octyl cyanoacrylate.

4.2 聚乙二醇类

聚乙二醇类黏合剂可分为光交联和化学交联类两种。市售的 FocalSeal® 属于光交联类聚乙二醇黏合剂,如图 9 所示,其主要成分包括聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸二丙烯酸酯和聚三亚甲基碳酸-聚乙二醇-聚三亚甲基碳酸二丙烯酸酯。在光引发剂(通常为曙红 Y)存在下,采用 470~520nm 的光照射后,双键交联形成水凝胶,从而实现快速止血和组织粘合。市售的 DuraSeal® 则属于化学交联类聚乙二醇黏合剂,如图 10 所示,DuraSeal® 主要成分包括三赖氨酸溶液以及多臂聚乙二醇接枝 N-羟基琥珀酰亚胺酯,两种溶液混合后依靠氨基和 N-羟基琥珀酰亚胺酯的反应可迅速形成凝胶,并且组织表面的硫醇基也能和 N-羟基琥珀酰亚胺酯反应形成凝胶,从而有效粘附组织表面。

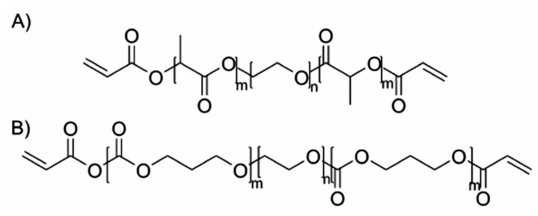


图 9 FocalSeal® 主要成分包括：

(A) 聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸二丙烯酸酯，(B) 聚三亚甲基碳酸-聚乙二醇-聚三亚甲基碳酸二丙烯酸酯

Figure 9 The main components of FocalSeal® are:

(A) PLAm-PEGn-PLAm diacrylate and (B)PTMCM-PEGn-PTMCM diacrylate.

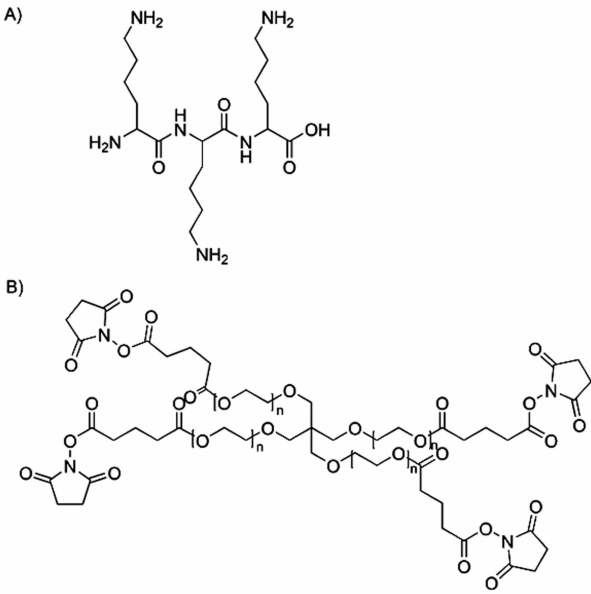


图 10 DuraSeal® 主要成分包括：

(A) 三赖氨酸，(B) 多臂聚乙二醇接枝 N-羟基琥珀酰亚胺酯

Figure 10 The main components of FocalSeal® are:

(A) trilyisine and (B) muti-armed poly(ethylene glycol) grafted N-hydroxysuccinimide-esters.

4.3 多巴胺类凝胶

天然贻贝在潮湿环境中表现出强劲的粘附性能，引起了科学家广泛的研究兴趣，研究表明富含多巴胺的贻贝足蛋白是贻贝优异粘附性能的主要原因。其主要粘合原理在于，多巴胺在氧化剂的存在下，邻苯二酚单元可以被氧化成邻醌结构，而当其与伤口组织表面接触时，邻醌既可以与含氨基或者巯基结构的物质发生麦克加成反应，也可以与含氨基的物质反应席夫碱反应，因此可以交联组织中的蛋白，实现伤口粘合的目的^[37]。如图 11 所示，Fan 等^[38]合成了一种 DCTA 医用粘合剂，该材料的主要成分为多巴胺接枝的明胶、氯化铁和京尼平。其合成过程如图 11 所示，首先在 EDC/NHS 的催化下，在明胶链上接枝多巴胺，然后在铁离子作用下，多巴胺快速交联形成一级交联网络，接着在京尼平的作用下，明胶链上的氨基继续交联，最后形成双网络凝胶。相比于市售的纤维蛋白胶，该材料的粘结性能大大提高，不仅如此，其提供的粘结力因多巴胺的存在可实现在湿润表面长久保持，因此，该产品作为止血材料具有很好的应用前景。

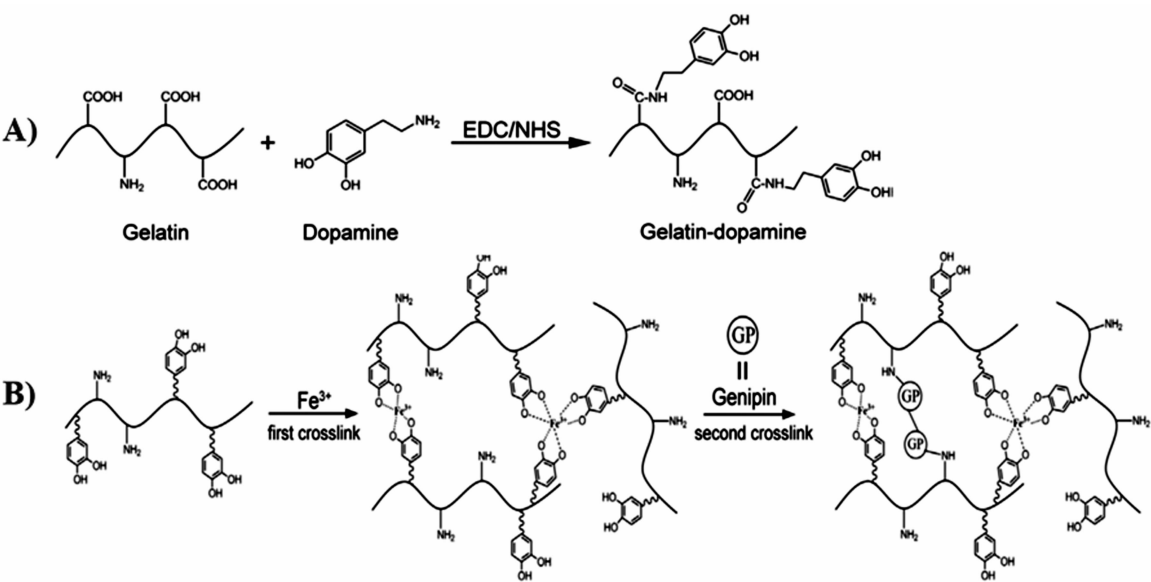


图 11 多巴胺类凝胶的制备

(A) 多巴胺接枝明胶的制备;(B) 多巴胺接枝明胶的双交联水凝胶的制备

Figure 11 The preparation of dopamin based gel

(A) The preparation of dopamine grafted gelatin; (B) double-crosslink gel via dopamine grafted gelatin.

5 展望

可吸收止血材料及产品在手术外科具有至关重要的应用价值,可吸收止血材料种类繁多,其止血性能差异较大。针对不同创面的止血类型,合理构建新型可吸收止血材料,得到最优化止血能力,以及愈后效果,这是目前的主要研究热点。今后的研究方向应侧重于:(1)复合多种止血材料的优点,开发兼具浓缩凝血因子、活化血小板以及良好生物相容性的多功能复合型止血材料,使其不依赖于患者自身凝血机制,仍能高效发挥止血功能同时不引起患者局部或全身性栓塞;(2)提高止血产品综合性能,将止血材料负载抗菌、消炎药物,使止血材料在完成止血的同时,还能够加快组织伤口愈合。

参考文献:

[1] 王琴琴. 现代商贸工业,2015 (23): 267~269.
[2] 曹建军. 重庆交通大学学报(自然科学版),2013 (1): 91~94.
[3] Behrens A M, Sikorski M. J, Kofinas P. J Biomed Mater Res A, 2014, 102 (11): 4182~4194.
[4] Emilia M, Luca S, Francesca B, et al. Transfus Apher Sci, 2011, 45 (3): 305~311.
[5] Lundblad R L, Bradshaw R A, Gabriel D, et al. J Thromb Haemost, 2004, 91 (5): 851~860.
[6] Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, et al. JAMA Surgery, 2004, 139 (11): 1148~1154.
[7] Spotnitz W D. World J Surg, 2010, 34 (4): 632~634.
[8] Tang J, Zhang H, Lv F, et al. J Ultrasound Med, 2008, 27 (6): 925~932.
[9] Shukla A, Fang J C, Puranam S, et al. Adv Mater, 2012, 24 (4): 492~496.
[10] Chen C, Zhang Y, Fei R, et al. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(28): 17833~17841.
[11] Saini A, Serrano K, Koss K, et al. Acta Biomater, 2016, 31: 71~79.
[12] Wu J, Lemarié C A, Barralet J, et al. Acta Biomater, 2013, 9(11): 9194~9200.
[13] Gaharwar A K, Avery R K, Assmann A, et al. ACS Nano, 2014, 8 (10): 9833~9842.
[14] Kane R J, Weiss-Bilka H E, Meagher M J, et al. Acta Biomater, 2015, 17: 16~25.
[15] Sun L, Li B, Jiang D, et al. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 159: 89~96.

- [16] Tian Z, Duan L, Wu L, et al. *Mat Sci Eng C*, 2016, 63 (Supplement C):10~17.
- [17] Pietrucha K, Safandowska M. *Process Biochem*, 2015, 50(12): 2105~2111.
- [18] Zhu S, Yu X, Xiong S, et al. *Mat Sci Eng C*, 2017,78: 727~737.
- [19] Kumar V, Yang D. *J Biomater Sci Polym Ed*, 13(3) (2002): 273~86.
- [20] Hutchinson R W, George K, Johns D, et al. *Cellulose*, 2013, 20 (1): 537~545.
- [21] Cheng F, Liu C, Wei X, et al. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, 5(5): 3819~3828.
- [22] He J M, Wu Y D, Wang F W, et al. *Fiber Polym*, 2014, 15 (3): 504~509.
- [23] Barba B J D, Aranilla C T, Relleve L S, et al. *Radiat Phys Chem Oxf Engl*, 2017. DOI: [http://dx. doi. org/10.1016/j. radphyschem.2017.08.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.08.009)
- [24] Chang J J, Lee Y H, Wu M H, et al. *Carbohydr Polym*, 2012, 88(4): 1304~1312.
- [25] Ramya R, Venkatesan J, Kim S K, et al. *J Biomater Tiss Eng*, 2012, 2(2):100~111.
- [26] Yang J, Tian F, Wang Z, et al. *J Biomed Mater Res B*, 2008, 84(1): 131~137.
- [27] Nie W, Yuan X, Zhao J, et al. *Carbohydr Polym*, 2013, 96(1): 342~348.
- [28] Dowling M B, Smith W, Balogh P, et al. *J Surg Res*, 2015, 193(1): 316~323.
- [29] Achneck H E, Sileshi B, Jamiolkowski R M, et al. *Ann Surg*, 2010, 251(2): 217~228.
- [30] Xie H, Lucchesi L, Teach J S, et al. *J Biomed Mater Res B*, 2012, 100(2): 432~436.
- [31] Chen F, Cao X, Chen X, et al. *J Mater Chem B*, 3(19) (2015): 4017~4026.
- [32] 余雪松, 黄赤兵, 张银甫, 等, 重庆医学, 2008, 37 (14): 1520~1521,1524.
- [33] 刘成程. 高吸水性玉米多孔淀粉的制备及其生物相容性和止血效果的研究. 西安:西北大学硕士学位论文, 2010.
- [34] 王艳玲, 刘光万, 吴丽娟, 等. 生物医学工程研究, 2015 (02): 102~105.
- [35] Bjorses K, Faxalv L, Montan C, et al. *Acta Biomater*, 2011, 7(6): 2558~2565.
- [36] Levy J H, *J Thromb Haemost*, 2006, 4(9):1875~1878.
- [37] Mehdizadeh M, Weng H, Gyawalil D L, et al. *Biomaterials*, 2012, 33 (32): 7972~7983.
- [38] Fan C, Fu J, Zhu W, et al. *Acta Biomater*, 2016, 33: 51~63.

Recent Development and Application of Absorbable Hemostatic Materials

SHI Chang-can^{1,2}, ZHAO Jin¹, LIU Wen², FENG Ya-kai³, CHEN Hao^{2*}, YUAN Xu-bo^{1*}

(1. *School of Material Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China;*

2. *Wenzhou Institute of Biomaterials and Engineering, Wenzhou High-Tech Industrial Park, Wenzhou 325011, China;*

3. *School of Chemical Engineering and Technology, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Chemical Engineering (Tianjin), Tianjin University, Tianjin 300350, China)*

Abstract: In accident and surgery, uncontrollable bleeding is the main cause of death. The absorbable hemostatic materials of superior performance can speed up coagulation process so as to save lives of many patients and improve the survival rates of patients efficiently. Due to their biodegradable performance, absorbable hemostatic materials need not to be removed again from the wound surface after the completion of hemostatic function. Therefore, absorbable hemostatic products are safe and efficient. In recent decades, based on different hemostatic mechanisms, many hemostatic materials and products have been developed and reported, thus playing an important role in different hemostasis application. In the present investigation, we reviewed the researches and applications of biodegradable hemostatic materials and products in domestic and international medical market. Additionally, the research direction of absorbable hemostatic materials is prospected therein.

Key words: Absorbable; Hemostatic materials; Researches and applications