

壳聚糖不对称膜的制备及其在伤口愈合中的应用

唐 川*, 赵 冰, 杨 铭, 卢 轩

(大连大学生命科学与技术学院, 大连 116622)

摘要:伤口敷料在伤口愈合过程中起着至关重要的作用,因为伤口敷料保护伤口免受进一步的外源微生物和疼痛的伤害。在开发不同的伤口敷料中,由于不对称膜呈现出类似于健康皮肤的表皮和真皮结构的分层形态,并且能够在削弱细菌渗透的同时避免伤口脱水和渗出物积聚被广泛关注。在用于生产不对称膜的材料中,壳聚糖(CS)由于具有抗微生物、消炎、低免疫原性、维持组织粘附力、抗氧化特性、低毒性、可生物降解性和止血特性等独特特性,成为最有希望的材料之一。因此,本文基于CS不对称膜的制备方法及其在伤口愈合方面的应用进行介绍。

关键词:壳聚糖; 高分子材料; 不对称膜; 伤口敷料

引言

皮肤约占体重的15%,是外皮系统的最大器官,是人体与外部环境之间的屏障,在防止有机物的损害和保护体内结构免受环境的侵害等方面起着至关重要的作用^[1]。但皮肤难免发生损伤,所以对受损伤的皮肤进行修复具有着深远的意义^[2]。伤口在临床上可分为急性和慢性伤口。急性伤口通常是指能够在预期的时间范围(通常为8至12周内完全愈合)几乎没有疤痕的组织愈合。这种伤害可能是由多种因素引起的,如机械损伤、辐射、极端温度变化或与化学物质接触^[3]。而慢性伤口是由愈合缓慢(通常需要更长的愈合时间,甚至几个月)并经常复发的组织损伤引起的。它们可能以肿瘤、感染或物理因素等多种原因发生。伤口愈合是一个涉及各种病理生理事件的过程,通常包含止血和发炎、新的组织形成(或增殖)和组织重塑这三个阶段^[4]。慢性伤口非常容易受到细菌感染,这可能会延迟伤口愈合的过程。此外,伤口愈合不良还会导致渗出液过多,损害渗出伤口周围的健康皮肤组织^[5]。由于愈合机制具有复杂性以及伤口种类繁多,因此选择合适的伤口敷料至关重要^[6]。

敷料的概念已经存在很长时间了,但是人们长时间针对伤口所使用的敷料基本上都是纱布。然而纱布有着非常多的缺点,例如,使创面无法保持湿润,不能促进伤口愈合;创面中极易掉落敷料纤维,从而造成身体的异物反应;敷料被浸透时,病原体极易感染伤口;纱布网眼大,在愈合过程中,肉芽组织容易长入其中,换药时纱布从创面取下,使伤口破裂出血并出现疼痛感;并且敷料的维护成本较大,换药所需要的工作量较大,对于细菌的侵入无法做到及时且有效的阻止^[7]。

敷料理念的改变给伤口敷料产业的发展带来了新的前景。一般来说,理想敷料应该满足以下几个特征:防止水份与体液的损失;防止伤口的感染,抵御入侵伤口的细菌;能够促使肉芽和上皮组织可以正常的生长;伤口愈合后,在表面不留疤痕,不会有形变在伤口表面产生;敷料触感柔软,有较好的透气性透湿性,且保湿性良好;有好的生物相容性;舒适、方便、容易制备、价格低廉以及易于移除^[8]。伤口敷料还必须能够保持适宜伤口愈合的潮湿度,不但能吸收过量的渗出液和毒素避免浸泡健康组织,还能够防止伤口干燥开裂,加快伤口的愈合^[9]。伤口敷料包括水凝胶、海绵和膜等各种形式。对于渗出性伤口,最好使

10.14028/j.cnki.1003-3726.2022.01.004

收稿:2020-10-22;修回:2021-08-11;

基金项目:国家自然科学基金青年基金(21606030),辽宁省教育厅科学研究经费项目(LJKZ1178),大连市高层次人才创新支持计划(2019RQ118),大连大学优秀青年创新创业团队(XQN202004);

* 通讯联系人:唐川,博士,讲师,主要研究方向为生物医用材料。Tel:15542469569, E-mail: jiemotc@gmail.com.

用固体伤口敷料,因为它们可以提供适宜的湿润环境^[10]。

不对称膜呈现出类似于健康皮肤解剖结构的分层形态,能够削弱细菌渗透,同时避免伤口脱水和渗出物积聚,以实现更好的伤口愈合过程^[11]。可以使用湿相转化法、干/湿转化法、scCO₂ 辅助相转化、静电纺丝、真空冷冻干燥和生物印刷等技术来制造不对称膜^[12]。多种生产方法促使人们利用不同的聚合物来开发不对称膜,即壳聚糖(Chitosan, CS)^[13,14]、透明质酸^[15]、胶原蛋白^[16]、纤维素及其衍生物^[17]和海藻酸盐^[18,19]等。其中,CS 及其衍生物作为聚阳离子生物聚合物,具有抗微生物、消炎、低免疫原性、维持组织粘附力、抗氧化特性、低毒性、可生物降解性和止血特性等独特特性,成为最受关注的材料之一^[20]。然而,据我们所知,CS 的不对称膜在制备和应用方面还未有系统性的论述。因此,我们对 CS 基不对称膜的制备方法及其在伤口愈合方面的应用进行了探究。

1 壳聚糖不对称膜

1.1 不对称膜

众所周知,保护受损皮肤是十分重要的,为了避免患者的感染和脱水,医护人员通常使用封闭的伤口敷料来对伤口进行保护,然而,这些伤口敷料对水缺乏渗透性,这导致渗出物积聚,组织浸软或感染的发生^[12]。为了克服这些障碍,人们已经研究了不同的材料结构,这些敷料能够保留理想的水分环境以用于愈合,保护伤口免受微生物伤害并抵抗自然的皮肤变形^[21,22]。其中,闭塞敷料具有抗处理性和不渗透性,但不能吸收大量伤口渗出液;而微孔敷料具有出色的吸收体液的能力,但在防止细菌渗透(引起伤口感染)方面显示出低效,会增加水分蒸发,这可能导致伤口脱水。更重要的是,这些敷料需要定期更换,会增加伤口感染的风险,在伤口部位引起了进一步的损害^[23]。

设计高性能伤口敷料的一种独特策略是在所谓的不对称膜中结合闭塞表面和多孔结构,从而呈现出类似于健康皮肤结构的分层形态^[24]。不对称膜的主要特性和功能如图 1 所示^[23]。Hinrichs 等^[25]首次设计了一种在伤口愈合中模仿表皮和真皮层特性和结构组织的不对称聚氨酯(PU)膜。通过使用铜绿假单胞菌进行的体外细菌学试验证明,不对称的 PU 膜顶层呈现出相互连接的微孔(孔径约 0.7mm),能够避免细菌渗透,伤口快速脱水以及渗出液积聚。底层是包含微孔(孔径为 10mm)和大孔(孔径为 50mm~100mm)的海绵状结构,具有较高的流体吸收能力,可以进行气体交换并促进细胞迁移和增殖。此外,这两个膜层在允许受控气体交换的同时还充当了药物释放库,可以装载多种生物分子(生物活性和抗菌剂)以改善其在伤口愈合过程中的性能^[26],这为不对称膜的研究奠定了基础。

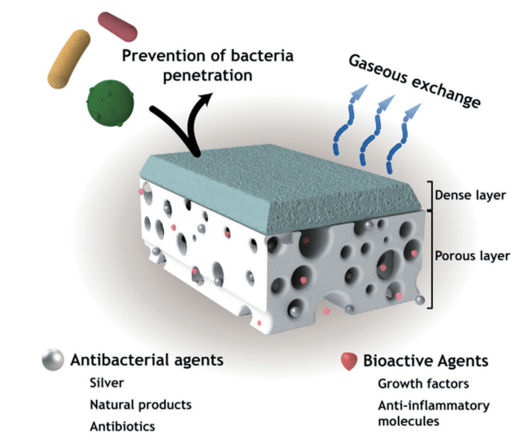


图 1 用作伤口敷料的不对称膜的主要特性和功能^[23]

Figure 1 The main characteristics and functions of asymmetric membranes used as wound dressings^[23]

1.2 壳聚糖

壳聚糖(化学名为 β -(1,4)-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖)是具有 *N*-乙酰基-氨基葡萄糖和 *N*-氨基葡萄糖单元的线性和浅黄色多糖,是甲壳素脱掉乙酰基得到的产物。甲壳素在自然界中含量很丰富,广泛存在于昆虫的甲壳、软体动物的骨骼和外壳、虾蟹的外壳以及真菌(霉菌、酵母)、藻类的细胞壁中,是绿色且可再生的自然资源^[27]。CS 的分子量可以变化,并影响其理化性质,如粘度、溶解性、弹性和撕裂强度均取决于分子量。但无论分子量如何,CS 都是针对革兰氏阳性细菌的最强抗生素之一^[28]。很多化合物可以与 CS 的分子链中含有的如羟基、氨基等很多的活性基团进行反应,从而得到多种多样的 CS 衍生物。另外,还可以对 CS 进行修饰,利用多种方法如烷基化、乙酰基化、酯化和接枝共聚等来对其进行改性,以获得不同的衍生物以及广泛的应用^[29]。CS 不仅生物相容性良好,拥有多种生物活性,还具有非常良好的降解能力,对身体无任何毒副作用^[30,31]。CS 抑菌作用良好,可以很好地抑制革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的生长繁殖^[13];CS 使身体的免疫能力得到极大增强。而且 CS 也是一种天然的拥有抗酸成分的抗酸剂,能够抗胃溃疡^[31]。壳聚糖还具有良好的成膜性和可加工性,使得壳聚糖在药物递送^[27]、伤口敷料^[32]、食品保鲜和包装领域^[33,34]具有广阔的应用前景。

1.3 不对称膜的制备方法

目前,可以通过如湿相转化法、干/湿转化法、scCO₂ 辅助相转化技术、静电纺丝、真空冷冻干燥和生物印刷等方法制备不对称膜。

湿相转化法是通过将浇铸的聚合物溶液浸入非溶剂凝固浴中以促进膜沉淀。在这种方法中,可以通过延迟在浇铸溶液的最外界面区域发生的相分离来形成由多孔亚层支撑的完整且致密的表皮层。然而,当将通过湿相转化制得的膜用作伤口敷料时,通常具有较薄的顶层(厚度小于 1 μ m),从而限制了防止水蒸气过度蒸发的能力,损害伤口并削弱其对外部污染物的屏障功能^[35]。

大多数不对称膜是通过干/湿相转化技术制备的,该技术需要挥发性溶剂和凝固浴来促进聚合物沉淀。此方法是通过在将浇铸溶液浸入凝固浴之前对其进行全蒸发以形成致密的顶层,而在浇铸溶液的界面处发生的相转化期间形成多孔层。然而,在相转化过程中使用的大多数溶剂和非溶剂是有细胞毒性的,只能在生产过程中通过额外的纯化步骤除去^[12]。这些方法仅限于少量的合成或天然聚合物。此外,通过湿法和干法/湿相转化技术制备的,用于上皮伤口再生的聚合物的数量受限于它们在溶剂中的溶解度。

scCO₂ 辅助相转化技术是在超临界二氧化碳(scCO₂)条件下促进聚合物溶液的沉淀,从而产生不对称膜。scCO₂ 溶解在浇铸溶液中,从而促进了从聚合物溶液中去除溶剂,并通过聚合物沉淀形成了膜。该技术可以通过调整流延溶液的浓度、非溶剂/溶剂的比例、压力、温度和降压速率等加工条件来改变敷料的性质,从而开发出具有最佳形态、机械性能和亲水性的高多孔材料^[36]。这种方法被称为绿色技术,是因为它不仅不会促进温室气体的排放,还可以使用回收和再利用的物质。此外,它可以在较短的时间内生产干燥并且稳定的膜,这与需要额外后期处理的湿法和干/湿法相转化方法生产的膜不同。

静电纺丝技术是一种非常成熟的用于制备组织工程结构的方法,允许生产相互连接的纤维膜,其结构特征与天然细胞外基质(ECM)相似。此技术是向聚合物溶液和集电极板施加高电场(最高 30kV),其中聚合物溶液本身充当带正电荷的电极,另一方面,金属集流体具有负电荷,电极之间的巨大电势差会产生静电力,从而形成纳米级/微纤维^[26]。此外,电纺膜具有高的表面积/体积比,可促进细胞附着和相互连接的孔隙度,有利于气体交换、营养供应和流体损失的控制。另外,聚合物电纺膜本身可以止血,它们的多孔结构可以促进血液的快速吸收和伤口上压力的形成^[24]。电纺纤维的特性取决于粘弹性、表面张力、电导率、介电特性和溶剂挥发性等溶液特性、施加的电压(kV)、针尖到集电极的距离(cm)和流速(μ L/min)等加工变量,室温(°C)和湿度(%)等环境变量^[37]。与其它技术相比,该技术允许使用多种聚合物来开发纳米纤维伤口敷料,如藻酸盐^[38]、纤维素^[39,40]、壳聚糖^[11]、聚(*L*-乳酸)(PLLA)^[24]、聚(ϵ -己内酯)(PCL)^[41,42]和聚(乙二醇)(PEG)^[43]等。

真空冷冻干燥技术简称冻干技术,是真空技术与冷冻技术相结合的新型干燥脱水技术,是一种将浇铸溶液在较低的温度(−10℃~−50℃)下先冻结成固态,然后在真空下使其中的水分不经液态直接升华成气态,最终使溶液脱水而获得干燥膜的方法。通常使用硬脂酸对敷料的一侧进行改性,敷料的上表面是疏水的,而相反的表面是亲水的。疏水性表面表现出抗细菌渗透性和抗粘着性,而亲水性表面可广泛吸收伤口渗出物并有效抑制细菌的生长以促进伤口愈合^[44]。

近年来,生物印刷等新生产技术进入了人们的视野。其中,生物印刷技术是通过印刷结合角质形成细胞和成纤维细胞等皮肤细胞来生产不对称膜。生物打印使生物材料和多种细胞类型的同时沉积成为可能,并且为设计和生产可定制的患者特定组织工程化构建体提供了灵活性^[45]。

2 基于壳聚糖的不对称膜在伤口愈合中的应用

第一个基于壳聚糖的不对称膜是 Mi 等^[46]在 2001 年通过干/湿相转化法制备得到的。为了实现这一点,他们将乙酸(0.5%(wt))用作溶剂制备 CS 溶液(1.5%(wt)),然后在 50℃下进行干相分离 10min~60min,再将聚合物溶液浸入 NaOH-Na₂CO₃ 的非溶剂凝固浴中 24h 进行湿相分离。凝结后,将固化的壳聚糖膜浸入蒸馏水中以除去 NaOH,最后将湿膜冷冻干燥。结果表明,膜的理化特性会受到每次蒸发过程持续时间的影响,通过全蒸发法改变相分离过程来控制致密的皮肤表面厚度和海绵状亚层的孔隙率。这项工作是为开发基于 CS 不对称膜的伤口敷料的起点(表 1)。随后,Mi 等^[47]又将胺嘧啶银(AgSD)掺入基于 CS 的不对称膜中,使敷料具有持续抗菌能力,以克服目前用于治疗急性烧伤创面的 AgSD 乳膏的局限性。在此次实验中,通过在干/湿相分离之前将 AgSD 粉末均匀分散在 CS 溶液中来制备负载 AgSD 的膜。结果表明,制备的负载有 AgSD 的不对称壳聚糖膜可以使磺胺嘧啶突然释放,并且可以将银从膜中缓慢释放到下面的烧伤伤口中,以控制细菌的生长。通过评估细菌的细胞培养物和琼脂平板培养物,证明了掺入 AgSD 的不对称壳聚糖膜比传统使用的 AgSD 乳膏的细胞毒性小,并且对于长期抑制感染伤口上的铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的生长非常有效。因此,掺有 AgSD 的不对称壳聚糖膜可能是具有抗菌功能的非常有潜力的伤口敷料,具有防止受损伤的皮肤感染的能力。

表 1 基于壳聚糖的不对称膜在伤口愈合中的应用实例
Table 1 Application examples of asymmetric membrane based on chitosan in wound healing

制备方法	致密层	多孔层	应用
干/湿相转化法	CS	CS	将 AgSD 均匀掺入双层 CS 膜用于伤口敷料 ^[47]
scCO ₂ 辅助相转化法	PVA/CS	PVA/CS	IBP 负载到不对称膜中用于伤口敷料 ^[36]
	PVA/CS	PVA/CS	IBP-β-CD 负载到不对称膜用作伤口敷料 ^[48]
	PCL	CS/芦荟	可引入其它生物活性分子用作伤口敷料 ^[11]
静电纺丝技术	PCL/PLLA	CS/甲基丙烯酸明胶	用作伤口敷料 ^[24]
	HA	CS/PCL	用作伤口敷料 ^[49]
	CS	CS	AgSD 负载到不对称膜上用于伤口敷料 ^[32]
真空冷冻干燥技术	SA	TMC NPs/CS	用于治疗慢性伤口 ^[44]
	SA	CS/SF	缓控释放 AgNPs 用于伤口敷料 ^[50]
	SA	CS/PVP/NC	用于伤口敷料 ^[30]
生物打印技术	PCL/SS	CS/海藻酸钠	在愈合过程中用作皮肤替代品 ^[51]

Morgado 等^[36]采用 scCO₂ 辅助相转化法制备负载有布洛芬(IBP)的聚乙烯醇/壳聚糖(PVA/CS)不对称膜,其具有高度可控的形态,可以理想地覆盖伤口。该技术可以通过调整加工条件来定制敷料的最终结构,从而开发出具有最佳形态、机械性能和亲水性的高多孔材料。所生产的 PVA/CS 敷料以干燥状

态回收,由于其高度吸水能力,可维持伤口愈合所需的湿润环境从而形成水凝胶,这对于伤口愈合过程至关重要。该敷料呈现出约 15mm 的顶部薄层,其允许气体交换同时阻止微生物的渗透,其海绵底层能够去除过量的渗出物。结果表明,IBP 从膜中快速释放,并且在孵育 40min 后达到最大值,不对称的 PVA/CS 膜敷料具有出色的生物相容性和足以降解皮肤伤口的生物降解特性。随后,Morgado 等^[48]又将 IBP 掺入 β -环糊精(β -CD)中,然后通过 scCO_2 辅助相转化技术将其添加到 PVA/CS 聚合物溶液中制备不对称膜,以促进皮肤伤口愈合。结果表明, β -CD 可以控制药物从对称 PVA/CS 膜中释放,其中药物的完全释放仅需 3 天,这对于其在伤口处理中的应用至关重要。此外,体内试验表明,含有 IBP- β -CD 载体的 PVA/CS 膜的存在避免了疤痕的形成和过度的炎症,从而使皮肤得以更早愈合。因此,使用负载 IBP- β -CD 载体的 PVA/CS 不对称膜敷料可以促进更快的组织修复。

Miguel 等^[11]制备了一种 PCL/CS-芦荟不对称电纺膜,旨在改善膜的杀菌活性并最终改善愈合过程。结果表明,所制备的不对称膜表现出与天然皮肤相似的孔隙率、润湿性以及机械性能。在底层纳米纤维系统中渗入芦荟,能够在伤口部位提供足够水分并促进更好和更快的成纤维细胞附着和增殖,使膜的孔隙率从 $89.5 \pm 5.3\%$ 增加到 $97.8 \pm 4.5\%$,吸水率从 10 增加到 20。因此,这些不对称膜具有用作伤口敷料的潜力,并且可以考虑引入其它生物活性分子(如 ECM 成分、维生素或生长因子)作为进一步改善这些膜在伤口修复或其它生物医学应用中性能的手段。Alves 等^[24]使用静电纺丝技术生产基于 PCL/PLLA-CS/甲基丙烯酸明胶的可光交联的纳米纤维不对称膜,并且评价了纳米纤维膜的理化性质、体外血液和生物相容性。在此实验中,纳米纤维膜的交联是通过 UV 进行的。结果表明,所制备的膜表现出能够在伤口部位提供潮湿环境的润湿性。光交联后,不对称膜下层(CS/甲基丙烯酸明胶)的重量损失由 100%显著降低至 $5.63\% \pm 0.21\%$ 。此外,在体外测定中还注意到膜的血液相容性和成纤维细胞粘附以及在膜表面的扩散和增殖。这些结果突出了这些不对称膜在伤口敷料应用中的适用性。Chanda 等^[49]使用静电纺丝技术制备了 CS/PCL-HA 双层不对称纳米纤维膜,用于伤口愈合应用。实验产生的不对称膜呈现出纳米纤维,CS/PCL 层的平均纤维直径为 $362.2 \pm 236\text{nm}$,HA 层的平均直径为 $136 \pm 61\text{nm}$ 。结果表明,与 PCL 和 CS/PCL 膜相比,CS/PCL-HA 双层膜的溶胀、降解、亲水性和水蒸气透过率均有所提高,同时细菌粘附能力降低。这有利于营养物质的运输和细胞生长。因此,该双层膜是在伤口愈合方面具有广阔的前景。本课题组在前期研究中^[32],制备了负载 AgSD 的 CS 不对称膜,并具有促进大鼠皮肤伤口愈合的作用。其中,可通过改变不对称膜中致密层的厚度来实现调节吸水量和水蒸气渗透速率的目的,并且具有缓释作用和抑菌效果,可促进伤口组织的愈合,在伤口敷料领域具有广阔的应用前景。Xia 等^[44]成功制备了不对称润湿性的新型季铵壳聚糖纳米颗粒(TMC NPs)/壳聚糖(CS)复合海绵作为伤口敷料,用于治疗慢性伤口。结果表明,TMC NPs 和 CS 的最佳浓度分别为 0.2mg/mL 和 2.0% 。硬脂酸(SA)的不对称改性使得 CS 海绵的上表面具有疏水性,而相反的表面具有亲水性。不对称可润湿的 CS 海绵具有适当的水蒸气渗透性、高孔隙率和更长的保湿时间,这有助于加速伤口愈合。疏水表面表现出抗细菌渗透性,而亲水表面可广泛吸收伤口渗出物并有效抑制细菌的生长。更重要的是,体内慢性伤口愈合模型评估表明,TMC NPs/CS 复合海绵可促进伤口愈合并加速上皮再生和血管生成。体内抗感染试验表明,TMC NPs/CS 复合海绵可以有效预防伤口感染。因此,TMC NPs/CS 复合海绵作为潜在的慢性伤口敷料具有巨大的潜力。Wang 等^[50]设计了一种可以控制纳米银颗粒(AgNPs)释放的 CS/丝素蛋白(SF)不对称敷料。敷料用 SA 不对称改性后,将富含血小板的血浆(PRP)加载到不对称敷料中并冻干两次,大大提高了其生物活性。在此实验中,获得了具有良好孔结构、吸水率、保水性和缓释功能的复合敷料。它不仅表现出广谱的抗菌作用,而且改善了 PRP 的临床应用不稳定,为 PRP 提供了良好的载体,在物理性能、抗菌性能、微生物分离、生物安全性和感染性伤口治疗方面均取得了良好的结果。这些结果被证明提供了促进伤口组织修复和再生的潜在途径。Poonguzhali 等^[30]开发了一种经 SA 改性的新型的壳聚糖(CS)/聚乙烯吡咯烷酮(PVP)/纳米纤维素(NC)复合敷料,用于潜在的伤口敷料应用。在此实验中,不对称纳米复合材料的亲水性表面为多孔结构,疏水性表面光滑均匀。结果表明,掺有 3%-SA

的 CS/PVP/NC 敷料(CPNC3%-S)具有中等溶胀率、孔隙率、阻隔性和机械性能。将纳米纤维素掺入 CS/PVP 基质可以增强抗菌活性。CPNC3%-S 纳米复合材料的疏水表面显示出对大肠杆菌的憎水和抗粘附性能,亲水表面也表现出了对细菌病原体的出色抗菌性能和细胞毒性。与对照和 CS/PVP-SA 生物纳米复合材料相比,体内伤口愈合测试显示更好的上皮再生和伤口收缩。CPNC3%-S 不对称生物纳米复合膜表现出非常好的体外细胞相容性,并且比对称敷料具有更快的伤口愈合能力,因此显示出可用作伤口敷料的巨大潜力。

Miguel 等^[51]开发了结合静电纺丝和 3D 生物打印技术的 3D 不对称皮肤构造,旨在伤口愈合过程中用作皮肤替代品。将 PCL 和丝胶(SS)的混合物进行静电纺丝,以生产顶层,模拟表皮特征,该膜充当对伤口部位的物理保护屏障。顶层能够避免微生物的渗透,并具有出色的机械性能(拉伸强度、年轻的模量和断裂伸长率),与天然人皮肤所显示的非常相似。另一方面,通过 3D 生物打印技术获得的底层(CS/海藻酸钠水凝胶)表现出足够的孔隙率、润湿性和生物学特性,可支持细胞粘附、迁移和增殖,并抑制细菌增长。还可以将生物活性分子(如生长因子、蛋白质、维生素、抗炎药和细胞)掺入 PCL/SS 膜和 CS/海藻酸钠水凝胶中,以改善 3D 不对称皮肤构建物在伤口愈合过程中的性能。因此,这种不对称 3D 皮肤构造物具有增强皮肤再生的治疗潜力,可在愈合过程中用作皮肤替代品。

3 结 论

不对称膜具有与天然皮肤的表皮和真皮层的结构相似性,能够在削弱细菌渗透的同时避免伤口脱水和渗出物积聚,在伤口愈合方面具有广阔的前景。在用于生产不对称膜的材料中,CS 成为增强伤口愈合过程的最有希望的材料之一,CS 可以促进止血,调节炎性细胞的活性,防止细菌污染,支持组织生长以及刺激成纤维细胞增殖、胶原蛋白沉积和血管生成。可以通过不同技术生产不对称膜,如湿相转化法、干/湿转化法、scCO₂ 辅助相转化、静电纺丝、真空冷冻干燥和生物印刷等。尽管基于 CS 的不对称膜有了很多研究,但是还有几个问题需要讨论。到目前为止,还没有生产出理想的伤口敷料,仍需要更多的实验来进行论证。细菌感染是皮肤结构受损时最严重的并发症之一,开发具有抗菌活性的不对称膜是未来研究的重点。生物印刷技术可以根据患者的需求定制不同的具有高精度的不对称膜,也需要继续进行研究。综合所有研究结果与发现,基于 CS 的不对称膜在增强伤口愈合方面有着很大的潜力。

参考文献:

- [1] Chua A W C, Khoo Y C, Tan B K, Tan K C, Foo C L, Chong S J. Burns Trauma, 2016, 4(3): 1~14.
- [2] Luna-Hernandez E, Cruz-Soto M E, Padilla-Vaca F, Mauricio-Sánchez R A, Ramirez-Wong D, Muñoz R, Granados-López L, Ovalle-Flores L R, Menchaca-Arredondo L J, Hernández-Rangel A, Prokhorov E, García-Rivas J L, España-Sánchez B L, Luna-Bárcenas G. Int J Biol Macromol, 2017, 105: 1241~1249.
- [3] Boateng J, Catanzano O. J Pharm Sci, 2015, 104(11): 3653~3680.
- [4] Koehler J, Brandl F P, Goepferich A M. Eur Polym J, 2018, 100: 1~11.
- [5] Skórkowska-Telichowska K, Czemplik M, Kulma A, Szopa J. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(4): 117~126.
- [6] Okur M E, Karantas I D, Senyigit Z, Okur N U, Siafaka P I. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(6): 3~26.
- [7] Kittinaovarat S, Hengprapakron N, Janvikul W. Carbohydr Polym, 2012, 87(1): 16~23.
- [8] Suarato G, Bertorelli R, Athanassiou A. Front Bioeng Biotech, 2018, 6: 1~11.
- [9] Hamed H, Moradi S, Hudson S M, Tonelli A E. Carbohydr Polym, 2018, 199: 445~460.
- [10] Haidar N B, Marais S, Dé E, Schaumann A, Barreau M, Feuilloley M G J, Duncan A C. Mater Sci Eng C, 2020, 106: 1~17.
- [11] Miguel S P, Ribeiro M P, Coutinh P, Correia I J. Polymers, 2017, 9(12): 183~207.
- [12] Morgado P I, Aguiar-Ricardo A, Correia I J. J Membr Sci, 2015, 490: 139~151.
- [13] Hu S H, Bi S C, Yan D, Zhou Z Z, Sun G H, Cheng X J, Chen X G. Carbohydr Polym, 2018, 184: 154~163.
- [14] Pansara C, Mishra R, Mehta T, Parikh A, Garg S. J Pharm Sci, 2020, 109(7): 2196~2205.
- [15] Graça M F P, Migue S P, Cabral C S D, Correia I J. Carbohydr Polym, 2020, 241: 1~17.

- [16] Helary C, Abed A, Mosser G, Louedec L, Letourneur D, Coradin T, Giraud-Guillea M M, Meddahi-Pellé A. *Biomater Sci*, 2015, 3(2): 373~382.
- [17] Oprea M, Voicu S I. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 1~17.
- [18] Venkatesan J, Lee J Y, Kang D S, Anil S, Kim S K, Shim M S, Kim D G. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 515~525.
- [19] Chen Y, Qiu H Y, Dong M H, Cheng B, Ji Y G, Tong Z R, Li P W, Li S D, Yang Z M. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 435~445.
- [20] Dragostin O M, Samal S K, Dash M, Lupascua F, Pânzariua A, Tuchilus C, Ghetue N, Danciuf M, DubruelP, Pieptue D, Vasile C, Tatia R, Profire L. *Carbohydr Polym*, 2016, 141: 28~40.
- [21] Xu R, Xia H S, He W F, Li Z C, Zhao J, Liu B, Wang Y Z, Lei Q, Kong Y, Bai Y, Yao Z H, Yan R S, Li H S, Zhan R X, Yang S S, Luo G X, Wu J. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1~12.
- [22] Genevro G M, Neto R J G, Beppu M M, Moraes M A D, Paulo L D A, Lopes P S. *J Mater Res*, 2019, 34(4): 481~489.
- [23] Miguel S P, Moreira A F, Correia I J. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 460~475.
- [24] Alves P, Santos M, Mendes S, Miguel S P, Sá K DD, Cabral C S D, Correia I J, Ferreira P. *Polymers*, 2019, 653(11): 1~18.
- [25] Hinrichs W L J, Lommen E J C M P, Wildevuur C R H, Feijen J. *J Appl Biomater*, 1992, 3(4): 287~303.
- [26] Miguel S P, Figueira D R, Simes D, Ribeiro M P, Coutinho P, Ferreirac P, Correia I J. *Colloid Surface B*, 2018, 169: 60~71.
- [27] Younes I, Rinaudo M. *Mar Drugs*, 2015, 13(3): 1133~1174.
- [28] Dang Q F, Liu K, Liu C S, Xu T, Yan J Q, Yan F L, Cha D S, Zhang Q Q, Cao Y C. *Carbohydr Polym*, 2018, 180: 1~12.
- [29] Garcia-Valdez O, Champagne P, Cunningham M F. *Prog Polym Sci*, 2018, 76: 151~173.
- [30] Poonguzhali R, Basha S K, Kumari V S. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 1300~1309.
- [31] Shan J, Tang B, Liu L, Sun X B, Shi W, Yuan T, Liang J, Fan Y J, Zhang X D. *Mater Sci Eng C*, 2019, 103: 1~8.
- [32] 唐川,关怡新,姚善泾,朱自强. *高分子学报*, 2014, 6: 774~781.
- [33] 唐川,杨铭,卢轩. *食品科学*, 2019, 40(21): 211~215.
- [34] 唐川,杨铭,卢轩. *食品工业科技*, 2019, 40(15): 166~169,177.
- [35] Chen Y, Yan L, Yuan T, Zhang Q Y, Fan H J. *J Appl Polym Sci*, 2011, 119(3): 1532~1541.
- [36] Morgado P I, Lisboa P F, Ribeiro M P, Miguel S P, Simões P C, Correia I J, Aguiar-Ricardo A. *J Membr Sci*, 2014, 469: 262~271.
- [37] Ambekar R S, Kandasubramanian B. *Eur Polym J*, 2019, 117: 304~336.
- [38] Leung V, Hartwell R, Elizei S S, Yang H J, Ghahary A, Ko F. *J Biomed Mater Res B*, 2014, 102(3): 508~515.
- [39] Bacakova L, Pajorova J, Bacakova M, Skogberg A, Kallio P, Kolarova K, Svorcik V. *Nanomaterials*, 2019, 164(9): 1~39.
- [40] Ahmed J, Gultekinoglu M, Edirisinghe M. *Biotechnol Adv*, 2020, 41: 1~14.
- [41] Prasad A, Kandasubramanian B. *Polym Plast Technol Mater*, 2019, 2019: 1~34.
- [42] Aragón J, Costa C, Coelho I, Mendoza G, Aguiar-Ricardoc A, Irusta S. *Mater Sci Eng C*, 2019, 103: 1~12.
- [43] Aytumur A, Kocyigit S, Uslu I, Gökmeşe F. *Int J Polym Mater Po*, 2015, 64(3): 111~116.
- [44] Xia G X, Zhai D Q, Sun Y, Hou L, Guo X F, Wang L X, Li Z J, Wang F. *Carbohydr Polym*, 2020, 227: 1~13.
- [45] Vijayavenkataraman S, Lu W F, Fuh J Y H. *Biofabrication*, 2016, 8(3): 1~31.
- [46] Mi F L, Shyu S S, Wu Y B, Lee S T, Shyong J Y, Huang R N. *Biomaterials*, 2001, 22(2): 165~173.
- [47] Mi F L, Wu Y B, Shyu S S, Chao A C, Lai J Y, Su C C. *J Membr Sci*, 2003, 212(1/2): 237~254.
- [48] Morgado P I, Miguel S P, Correia I J, Aguiar-Ricardo A. *Carbohydr Polym*, 2017, 159: 136~145.
- [49] Chanda A, Adhikari J, Ghosh A, Chowdhury S R, Thomas S, Datta P, Saha P. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 774~785.
- [50] Wang Q X, Qian Z Y, Liu B, Liu J L, Zhang L, Xu J. *J Biomat Sci-Polym E*, 2019, 30(6): 462~485.
- [51] Miguel S P, Cabral C S D, Moreira A F, Correia I J. *Colloids Surface B*, 2019, 181: 994~1003.

Preparation of Chitosan Asymmetric Membrane and Its Application in Wound Healing

TANG Chuan* , ZHAO Bing, YANG Ming, LU Xuan
(College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China)

Abstract:Because the wound dressing protects the wound from further exogenous microorganisms and pain, Wound dressing plays a vital role in wound healing process. In the development of different wound dressings, asymmetric membranes have received extensive attention. Because it presents a layered morphology similar to the result of the epidermis and dermis of healthy skin, and it can reduce the penetration of bacteria while avoiding wound dehydration and accumulation of exudate. Among the materials used to produce asymmetric membranes, chitosan (CS) has become one of the most promising materials. It has unique characteristics such as anti-microbial, anti-inflammatory, low immunogenicity, maintenance of tissue adhesion, antioxidant properties, low toxicity, biodegradability and hemostatic properties. Therefore, this article introduced the preparation method of CS asymmetric membrane and its application in wound healing.

Key words:Chitosan; Polymer materials; Asymmetric membrane; Wound dressing