

知识介绍

壳聚糖基防粘连材料的构建及应用进展

李纪伟¹, 贺金梅^{1*}, 尉 枫¹, 黄玉东¹, 陈晓通²

(1. 哈尔滨工业大学化工学院, 哈尔滨 150001; 2. 威海洁瑞医用制品有限公司, 威海 264209)

摘要: 术后粘连是影响手术效果甚至手术成败的关键问题之一, 因此防止手术后粘连是一个亟待解决的问题。目前, 人们已经开发出了多种防粘连材料。壳聚糖由于具有无毒性、无刺激性、无免疫抗原性、无热源性、不溶血、无致突变反应等优异性能, 而被广泛用于包括防粘连材料在内的各种生物材料领域。本文结合本课题组在防粘连材料领域的研究, 对各种类型壳聚糖基防粘连材料的研究现状及存在问题进行了综述, 以期能够为设计和开发新型壳聚糖基防粘连材料提供重要参考。

关键词: 壳聚糖; 溶液; 膜; 凝胶; 防粘连

引言

术后粘连是影响手术效果甚至手术成败的关键问题之一。粘连是结缔组织纤维带与相邻的组织或器官结合在一起而形成的异常结构, 其程度可以从一片纤细的薄膜到稠密的血管疤痕组织^[1, 2]。各种研究表明, 粘连的产生是正常组织愈合过程的一部分, 而各种防粘连措施的使用是使组织愈合与粘连形成之间达到一种平衡, 在减少粘连形成的同时, 又不至于干扰正常组织的愈合^[1~4]。对这一平衡点的掌握是预防粘连形成的难题所在。在术后防粘连的各种方法中, 采用防粘连材料作为隔离物是目前主要采用的方法。理想的防粘连材料应具有良好的生物相容性; 适宜的组织粘附性(不需缝合); 能完全覆盖创伤表面并且具有足够的体内存留时间; 能降解吸收而不需二次手术将其取出; 既能有效防止粘连形成, 又不影响伤口的正常愈合; 还应具有一定的机械强度, 便于实施操作等^[4~8]。

壳聚糖, 又名可溶性甲壳素、脱乙酰甲壳素、甲壳胺和聚氨基葡萄糖, 是由甲壳素部分脱去或全部脱去 *N*-乙酰基团获得的衍生物^[5, 6]。它是由 β -(1,4)-2-脱氧- β -D-葡萄糖单元和 β -(1,4)-2-乙酰氨基- β -D-葡萄糖单元组成的线形共聚物(见图 1)^[5, 9, 10]。壳聚糖具有无毒性、无刺激性、无免疫抗原性、无热源性、不溶血、无致突变反应等优异性能, 是一种组织相容性良好的可吸收降解的体内植入生物材料, 能被广泛存在于动物组织中的溶菌酶降解, 生成天然的无毒代谢产物, 且能被生物体完全吸收; 具有止血、抑菌、促进上皮细胞生长、抑制成纤维细胞生长、防粘连等功能^[5, 11~13]。

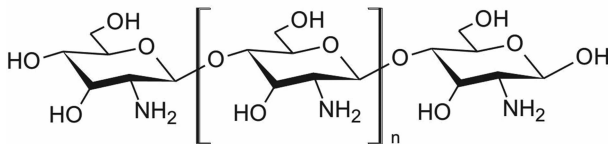


图 1 壳聚糖的化学结构

Figure 1 The chemical structure of chitosan

目前,人们已用壳聚糖开发出多种防粘连材料,用于预防各种手术后的组织粘连,如肌腱粘连、关节粘连、硬膜外粘连、肠粘连、周围神经粘连等,取得了良好的效果^[14~18]。壳聚糖基材料防粘连的主要机制是:(1)粘弹性屏障作用,充填在创面组织之间,起到完全分隔,保护内表面的作用,有效防止关节粘连形成;(2)促进组织生理性愈合,抑制成纤维细胞的生长,进而减少胶原纤维的合成,使粘连成分量变,质变,减弱纤维性粘连的程度;(3)止血作用,关节内出血,血肿机化,是导致粘连的原因之一,壳聚糖的止血作用使创面出血减少,预防粘连^[17, 19~22]。此外,壳聚糖及其衍生物如羧甲基壳聚糖具有在愈合早期降低TGF- β 1表达的作用,从而达到减少腹膜粘连形成的程度和范围的作用^[1, 22~24]。

1 壳聚糖基防粘连材料的构建与应用

1.1 壳聚糖溶液防粘连材料

虽然壳聚糖粘性溶液在防粘连领域是一个重要的研究方向,但是天然壳聚糖只溶于酸性水溶液,因此壳聚糖溶液防粘连材料的开发通常基于壳聚糖的水溶性衍生物。最常用的壳聚糖基溶液防粘连材料是N,O-羧甲基壳聚糖(NOCC)。NOCC是一种高电荷长链多糖,研究表明其具有显著降低术后粘连发生率和严重程度的作用^[25~27]。例如,Diamond等^[28]发现NOCC溶液及凝胶可将妇科腹腔镜手术中的粘连发生率减少到38%,并具有降低粘连程度的效用。Zheng等^[1]使用羧甲基壳聚糖溶液作为一种可作为药物传递的术后防粘连材料。此外,Costain等发现使用NOCC作为防粘连材料不会对伤口的愈合过程造成影响^[26, 27]。对于羧甲基壳聚糖的防粘连机理,目前的研究并不一致。Wang等^[29]发现羧甲基壳聚糖可以防止炎性细胞粘附在损伤部位并且减轻炎症反应,从而导致较少的纤维化,而羧甲基壳聚糖正是通过降低手术部位的纤维化反应来减少粘连形成的。然而,Zhou等^[24]研究发现羧甲基壳聚糖抑制成纤维细胞和巨噬细胞对塑料表面的粘附,表明羧甲基壳聚糖充当物理屏障,防止成纤维细胞和巨噬细胞的沉积及随后的粘连形成。

1.2 壳聚糖膜防粘连材料

采用壳聚糖溶液预防术后,粘连虽然具有一定的效果,但是壳聚糖溶液在腹腔内容易被体液稀释,且容易流动到其它部位或不易在局部形成较高浓度而失效。为了克服壳聚糖溶液的缺点,研究人员开发出壳聚糖膜或凝胶防粘连材料并取得了较好的防粘连效果^[30~36]。但是,Hu等将壳聚糖膜植入白鼠内发现,虽然壳聚糖可以抑制成纤维细胞的生长,但是其降解非常缓慢,常常在创伤已经愈合以后还未完全降解,容易产生副作用^[30]。

为了解决纯壳聚糖膜体内降解较慢引发的副作用,明胶和海藻酸钠等用来改善壳聚糖的降解性能^[31~34]。虽然明胶的引入提高了壳聚糖在体内的降解速率,但是此种壳聚糖/明胶共混膜的防粘连作用却不尽理想。如周卸来等发现壳聚糖/明胶共混膜的粘连程度不但强于对照组,而且强于单纯壳聚糖膜治疗组,他们认为产生这一现象的原因可能是由于明胶的引入虽然加速了共混膜的降解速度,但是术后2周,共混膜仍未完全降解,残留的共混膜仍可以引起机体的异物反应,而且明胶作为一种多肽混合物,可能具有抗原性,使机体产生免疫排斥反应,从而促进了局部粘连的形成^[31]。Shahram等^[33]通过改变组分比例制备了一系列壳聚糖/明胶复合薄膜,并探究了其在鼠盲肠模型中的粘连预防作用。研究发现:当共混膜中壳聚糖的含量为25%时,共混膜的防粘连作用并不显著,而当壳聚糖含量超过25%以后,不仅无法减少粘连的形成,而且会引起炎症反应。此外,为了克服纯壳聚糖制成的膜或凝胶材料机械强度不够的缺点,聚乳酸及其共聚物^[35, 36]、聚丙烯^[37]、羧甲基纤维素^[38]也被用来改善壳聚糖防粘连材料的性能。

除了对壳聚糖进行共混改性制备防粘连膜材料以外,基于O-羧甲基壳聚糖的光反应性壳聚糖衍生物防粘连膜也被开发出来。比如,Na等使用光反应性N-(4-叠氮苄基氧)琥珀酰亚胺改性低分子量的O-羧甲基壳聚糖制备了一种水溶性、光反应性的O-羧甲基壳聚糖衍生物,并探究了其在兔子椎板切开术中

的防粘连效果^[39]。研究发现,所制备的光反应性低分子量 *O*-羧甲基壳聚糖具有高水溶性、非细胞毒性以及光引发固化反应,因此可用于制备药物释放型防粘连药械。此外,Na 等还使用糠醇缩水甘油醚改性 *O*-羧甲基壳聚糖制备了一种具有良好生物相容性和细胞抗粘附作用的壳聚糖衍生物,也有望应用于防粘连材料领域^[40]。同一课题组的 Park 等通过向羧甲基壳聚糖的胺基上引入糠基,制备了光反应性低分子量-*O*-羧甲基壳聚糖(LM-*O*-CMCS)(见图 2)。固化的光反应 LMO-CMCS 膜可以在组织内停留 5 天时间,也就是说其可以为组织间的防粘连提供 5 天的屏障作用^[41]。最近,该课题组的 Kim 等制备了一种可凝胶转变,外层紫外线辐照后形成层膜的叠氮基苯基壳聚糖(P-ALMC)^[42]。在兔椎板切开术模型中发现其防粘连性能堪比透明质酸-羧甲基纤维素膜,有望成为脊柱手术后粘连有效的机械抗粘连材料之一。

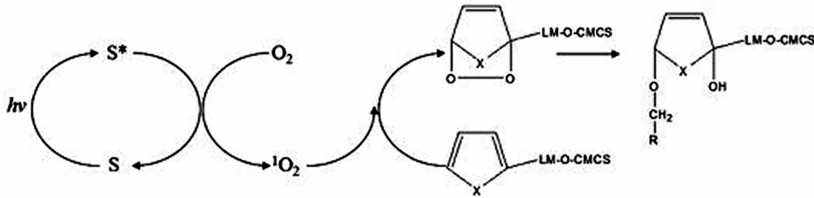


图 2 光反应性低分子量-*O*-羧甲基壳聚糖(LM-*O*-CMCS)光氧化交联示意图^[41]

Figure 2 Schematic diagram of the photo-oxidation cross-linking (POC) mechanism of LM-*O*-CMCS^[41]

载药壳聚糖基防粘连膜材料也被开发出来。例如,郭平等^[43, 44]采用流涎蒸发工艺制备预防术后瘢痕粘连的载药控释膜,并考查其对硬膜外瘢痕粘连的防治效果。结果发现,此种载药壳聚糖膜在药物释放过程中力学性能稳定;美洛昔康壳聚糖膜治疗组硬膜外成纤维细胞少,粘连轻,表明载美洛昔康壳聚糖膜具有良好的防治硬膜外瘢痕粘连的作用。

目前报道的壳聚糖术后防粘连膜离最终的实用化还有一定距离,存在的问题主要有:(1)膜的机械强度不够大,缝合强度较低;(2)膜的生物粘附强度不够,手术操作时难以包裹固定;(3)降解可控性不足;(4)植入前期出现原因不明的轻度炎症反应和异物反应。

1.3 壳聚糖基凝胶防粘连材料

最初的壳聚糖基凝胶防粘连材料是 Krause 等通过使用二醛交联 1%的 *N,O*-羧甲基壳聚糖(NOCC)溶液,然后在室温下静置七天以上制备的 NOCC 水凝胶^[45]。Krause 等发现在动物手术心脏模型实验中,NOCC 水凝胶具有显著降低纤维化以及粘连形成的作用,同时不会引起不良心脏副作用。Cetin 等和 Duran 等^[2, 6]的研究均表明,NOCC 可显著减少大鼠子宫角模型中腹膜损伤部位粘连的形成。除了直接使用羧甲基壳聚糖凝胶外,Lopes 等研究了角质细胞生长因子(KGF)溶液和羧甲基壳聚糖(NOCCts)凝胶在减少心包粘连方面的协同作用。研究发现,NOCCts+KGF 组粘连度最小,其次是 KGF 和 NOCCts 组,并且 NOCCts+KGF 组中粘连部位的胶原蛋白含量较少,NOCCts+KGF 联合使用可显著地减少心包粘连的发生^[46]。

由于乙二醛等小分子类交联剂具有潜在的细胞毒性,因此物理性交联方法紫外线^[47]、辐照^[48]等物理性交联技术已被用于制备壳聚糖水凝胶防粘连材料。

除了采用物理交联法制备壳聚糖基凝胶防粘连材料外,研究人员还开发出一系列基于壳聚糖/葡聚糖的共混原位交联凝胶的防粘连材料。目前已经被研究的主要有氧化葡聚糖/*N*-羧乙基壳聚糖^[49~51]、氧化葡聚糖水凝胶/羧甲基壳聚糖^[52]以及氧化葡聚糖水凝胶/硫醇化壳聚糖^[51, 53]等。该凝胶体系作为防粘连材料具有两大优点:(1)壳聚糖和葡聚糖是通过 FDA 认证的材料,并且已经被证明具有良好的生物相容性;(2)氧化葡聚糖组分作为一个大分子交联剂将壳聚糖衍生物交联形成高分子网络结构,从而无需使用具有潜在毒性的小分子交联剂,从而直接降低了凝胶在使用以及降解过程中的毒性问题^[51~53]。此外,此种原位成型水凝胶具有与 Sepafilm® 相媲美的总体防粘连效果,但在临床应用之前,还需要使用更大的动物腹腔粘连模型来评估其防粘连效果。

N-琥珀酰壳聚糖(NSC)是近年来研究出的一种新型水溶性壳聚糖衍生物,由壳聚糖与琥珀酸酐(又名丁二酸酐)反应而得,其在防粘连领域中的研究也已开展。李浩等通过丁二酸酐与壳聚糖的酸化反应制备了 NSC(见图 3),然后使用流延法制备了组分分别为 NCS 溶液浓度 5%(wt)、甘油含量 6%(wt)以及柠檬酸钠含量 8%(wt)的 NSC 薄膜,并观察了其在四种粘连模型(创伤型粘连、局部缺血型粘连、感染型粘连、异物型粘连)中的粘连预防效果^[54]。粘连情况观察结果和经脯氨酸(OHP)的含量测定表明,复合膜对创伤型粘连的形成、局部缺血型粘连的形成、感染型粘连的形成有明显的抑制作用,其中对感染型粘连的抑制作用最强。最近, *Lauder* 等在大鼠模型中,研究了有效成分为琥珀酰壳聚糖和葡聚糖醛的壳聚糖/葡聚糖水凝胶(CD)在腹腔镜手术应用中的防粘连作用^[55]。研究发现,使用该 CD 凝胶以后,在盲肠磨损以及肠切口手术中,粘连都显著减少,并且对伤口的愈合没有不利影响。除了腹腔镜手术外, *Lauder* 等探究了此种 CD 凝胶在开放性手术(猪结肠切除模型)的防粘连作用,发现在开放性手术中使用 CD 凝胶以后,可以显著地降低涉及伤口的粘连,并且未出现吻合口瘘等不良结果^[56]。

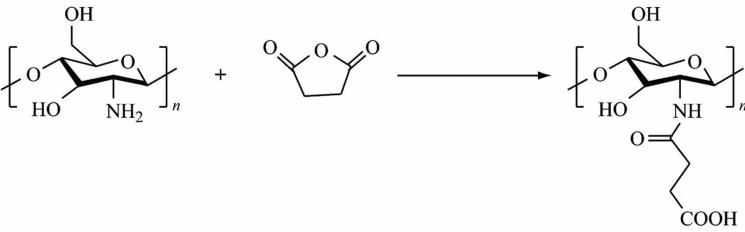


图 3 *N*-琥珀酰壳聚糖的合成示意图
Figure 3 Schematic of the synthesis of NSC

近年来研究发现,通过加入碱性盐、含羟基聚合物或对壳聚糖进行衍生化和接枝反应,可得到具有温度敏感性的壳聚糖基物理凝胶。羟丁基壳聚糖(HBC)是一种基于温度变化而智能响应的新型壳聚糖衍生物,这种基于温度变化的溶液-凝胶转变特点满足腹腔镜使用^[16, 18]。Wei 等^[18]通过将羟丁基接枝到壳聚糖分子链上合成了一种可注射热敏型水凝胶。所得羟丁基壳聚糖的凝胶时间少于 60s,对小鼠成纤维细胞(L929)以及体外培养的人血管内皮细胞(ECV-304)显示轻微的细胞毒性,与小鼠肌肉具有生物相容性,并且 4 周内都没有粘连的产生。此外,Wei 等^[16]进一步探究了 HBC 在小鼠侧壁和肠磨损模型中的防粘连效果。研究发现,注射到腹部以后,HBC 在 30~60s 的时间内形成弹性凝胶,从而在受损的盲肠与腹侧壁之间形成一种物理性屏障。对比发现,HBC 具有比未交联的透明质酸更好的防粘连活性。此外,刘双利等^[21, 57]发现 HBC 水凝胶对椎板切除术硬膜外粘连和纱布摩擦盲肠浆膜面腹腔粘连均有较好的预防作用。

目前,壳聚糖基凝胶防粘连材料存在的主要问题是:在使用中可能会涂抹不均,放入体内后易扩散,不易在局部形成较高浓度,削弱了抗粘连效果,也不能满足一些临床中手术缝合的需要。

1.4 其它类型的壳聚糖基防粘连材料

目前,由静电纺丝技术制备防粘连材料的研究比较少。如图 4 所示,已经报道的静电纺丝防粘连材料主要包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)^[58]、聚(己内酯)(PCL)^[59]和聚乳酸-聚(乙二醇)三嵌段共聚物(PELA)^[60],但这些聚合物都是人工合成的,并无生物活性。Chang 等首次成功通过静电纺丝技术制备出具有芯鞘结构的壳聚糖/海藻酸钠纤维毡(CS/SA)(见图 4),并分别使用体外细胞粘附模型和体内大鼠模型评估了该纤维毡的组织抗粘连作用^[61]。结果显示,壳聚糖/海藻酸钠抗粘连纤维毡治疗的动物中,约 40%没有出现损失腹膜和盲肠之间的粘连,表明该纤维毡可有效减少组织粘连的形成。最近, *Medina* 等制备了一种可喷雾的壳聚糖/淀粉基密封剂用于减少绵羊模型中慢性鼻窦炎粘连,研究发现对照组中全部出现了粘连现象,粘连率达 86%;而用可喷射壳聚糖/淀粉基密封剂治疗组的动物粘连率减少到了 76%^[62]。

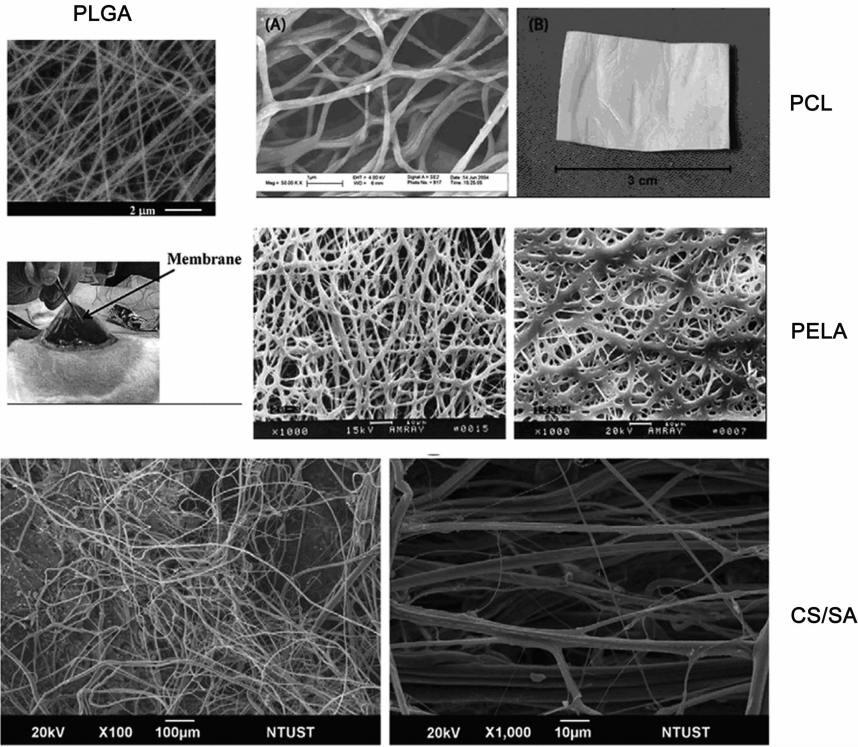


图 4 各种静电纺丝防粘连材料数码照片及 SEM 图^[58~61]
Figure 4 Representative images of various electrospun anti-adhesion materials^[58~61]

虽然壳聚糖已经被证明无细胞毒性,但是在我国曾出现了一些使用含有羧甲基壳聚糖相关产品后出现结膜充血的案例。Yu 等通过质谱、红外和气相色谱分析发现该羧甲基壳聚糖产品中含有二甘醇酸这种杂质。药理试验进一步表明二甘醇酸具有抗血栓性和诱导血管舒张的作用,这都可以引起结膜充血^[63]。因此,可以确定二甘醇酸是引起含羧甲基壳聚糖产品不良反应的罪魁祸首。自企业改进生产质量管理方案并恢复羧甲基壳聚糖产品的生产以来,没有再发现含羧甲基壳聚糖产品的不良临床反应。

氧化再生纤维素(Interceed®、Seprafilim®)是一种已在临床实践中使用的生物可降解防粘连隔离膜(实际上是一种带有网眼结构的致密针织物)^[64~69]。但此种材料的缺点是要求使用部位完全无血液,否则其防粘连效果会降低甚至失效。最近,作者课题组采用壳聚糖对自制氧化再生纤维素止血材料进行了改性^[70,71],研究发现壳聚糖能促进凝血,止血效果优异。因此,拟改变自制氧化再生纤维素的织物结构增强物理止血性能(也形成一种带有网眼结构的致密针织物),并在其表面引入壳聚糖,制备复合防粘连材料(见图 5),使其能达到既止血(降低周围血液对防粘连材料的失效影响)又防粘连的效果。

2 总结与展望

目前已经临床应用的壳聚糖基防粘连材料主要包括溶液、膜和凝胶,纳米纤维和喷剂也已在实验室中开发出来。各种形式的壳聚糖基防粘连材料各有优缺点,但均不能完全阻止术后粘连的发生,只能降低粘连发生率和粘连程度。壳聚糖防粘连材料的防粘连机理还需进一步探究,以便更好地构建材料各级结构与防粘连性能之间的关系,从而可以针对材料的各级结构进行可控修饰,进一步增强材料的抗粘连效果。此外,需要进一步探究防粘连材料包括壳聚糖基防粘连材料的药物传递,充分发挥材料的物理隔

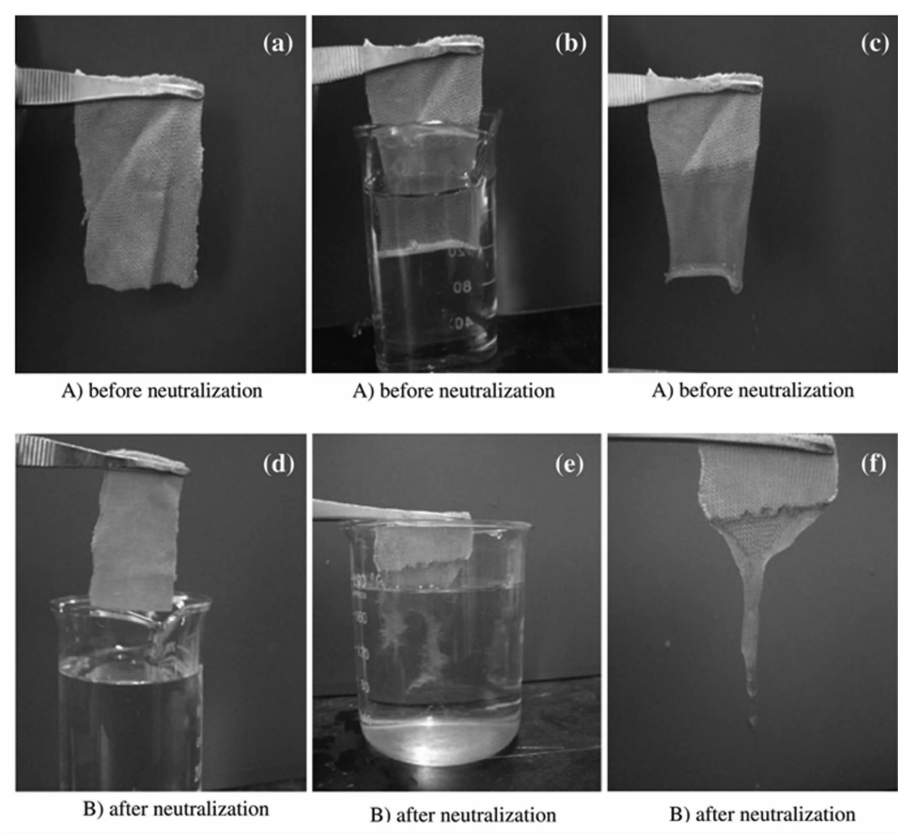


图 5 表面负载壳聚糖的氧化纤维素止血材料蘸水凝胶过程
(a)、(b)、(c)为改性前,(d)、(e)、(f)为改性后,通过形成凝胶,物理止血效果增强^[70]
Figure 5 The digital pictures of CTS-ORC gauze before and after neutralization dissolved in water
(a), (b), (c) Before neutralization; (d), (e), (f) After neutralization^[70]

离与生化反应的协同作用,从而可以减少大多数粘连的形成。在持续的研究下,得益于防粘连材料研究和实际使用半经验理论的逐步完善,临床经验的积累,以及组织工程和药物输送技术的不断发展,有理由乐观地认为,术后粘连的完全预防是一个可实现的目标。

参考文献:

[1] Zheng ZJ, Zhang WF, Sun WQ, Li XJ, Duan JH, Cui JJ, Feng ZQ, Mansour HM. J Mater Sci: Mater Med, 2013, 24(11): 2549~2559.

[2] Cetin M, Ak D, Duran B, Guvenal T, Yanar O. Fertil Steril, 2003, 80(2): 698~701.

[3] Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Reprod BioMed Online, 2010, 21(3): 290~303.

[4] Cannata A, Petrella D, Russo CF, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M. Ann Thorac Surg, 2013, 95(5): 1818~1826.

[5] Ko DY, Shinde UP, Yeon B, Jeong B. Prog Polym Sci, 2013, 38(34): 672~701.

[6] Duran B, Ak D, Cetin A, Guvenal T, Cetin M, Imir AG. Exp Anim, 2003, 52(4): 267~272.

[7] Wang JC, Yan LQ, Sun Y, Wang DX, Dai SH, Yu TY, Gu JX, Jiang BC, Feng XM, Hu HS, Wang Q, Yin BL, Lv GH. Cell Biochem Biophys, 2011, 62(1): 101~105.

[8] Fu JH, Ji J, Yuan WY, Shen JC. Biomaterials, 2005, 26(33): 6684~6692.

[9] Pighinelli L, Kucharska M. Carbohydr Polym, 2013, 93(1): 256~262.

[10] Khor E, Lim LY. Biomaterials, 2003, 24(13): 2339~2349.

[11] 周群飞, 敖宁建. 高分子通报, 2013, (8) 68~75.

[12] 周俊蕾, 丁金金, 张海雯, 王利群, 涂克华. 高分子通报, 2011, (5)23~29.

[13] 姜雪, 贺继东, 代元坤, 张鑫. 高分子通报, 2013, (8)22~28.

[14] 刘文, 常菁, 刘万顺, 韩宝芹. 功能材料, 2009, 40(3): 450~454.

[15] 常菁, 刘万顺, 韩宝芹. 功能材料, 2011, 42(1): 54~58.

[16] Wei CZ, Hou CL, Gu QS, Jiang LX, Zhu B, Sheng AL. Iran Polym J, 2009, 18(5): 355~364.

[17] Zhu B, Wei CZ, Hou CL, Gu QS, Chen DJ. e-Polymers, 2010, 81: 1~10.

[18] Wei CZ, Hou CL, Gu QS, Jiang LX, Zhu B, Sheng AL. Biomaterials, 2009, 30(29): 5534~5540.

[19] Wang DJ, Mo JC, Pan SR, Chen HF, Zhen HL. Clin Invest Med, 2010, 33(4): 254~260.

[20] 潘仕荣, 陈浩凡, 莫家聪, 王德娟, 张未, 郑欢玲. 中国生物医学工程学报, 2006, 25(3): 277~282.

[21] 刘双利, 侯春林, 魏长征, 尹国栋, 郭兴锋, 尹刚. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(6): 718~721.

[22] 尹刚, 魏长征, 郭兴锋. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(5): 611~614.

[23] Zhou J, Liwski RS, Elson C, Lee TDG. J Thorac Cardio Sur, 2008, 135(4): 777~783.

[24] Zhou J, Lee JM, Lee TDG, Jiang P, Henderson S. J Thorac Cardio Sur, 2010, 140(4): 801~806.

[25] 王德娟, 莫家聪, 潘仕荣, 陈浩凡, 郑欢玲. 中山大学学报(医学科学版), 2008, 29(3):287~293.

[26] Kennedy R, Costain D J. Surgery, 1996,120: 866~870.

[27] Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TDG. Surgery, 1997, 121:314~319.

[28] Diamond M. Fertil Steril, 2003,80(3): 631~636.

[29] Dong W, Han BQ, Feng YL, Song FL, Chang J, Jiang HP, Tang YY, Liu WS. Biomacromolecules, 2010, 11:1527~1533.

[30] Hu QL, Fang ZP, Zhao Y, Xu CW. Chinese J Polym Sci, 2001,19(5): 467~470.

[31] 周卸来, 章志量, 江素君, 倪有娣, 茹金泉, 杜红英, 郑婷, 胡巧玲. 杭州医学高等专科学校学报, 2003, 24(2):50~53.

[32] 赵瑛, 胡巧玲, 方征平, 许承威, 周卸来, 江素君. 浙江大学学报(工学版), 2004, 38(1): 121~124.

[33] Shahram E, Sadraie SH, Kaka G, Khoshmohabat H, Hosseinalipour M, Panahi F, Naimi-Jamal M R. Int J Surg, 2013, 11: 1097~1102.

[34] 侯丽华. SA/CS 术后防粘连膜的制备及降解研究. 大连理工大学硕士学位论文, 2012.

[35] 王虎, 路来金. 生物医学工程与临床, 2007, 11(6): 246~430.

[36] Su Y, Meng XJ, Zhang X. J Clin Rehabilitative Tissue Eng Res, 2010, 14(47): 8916~8919.

[37] Paulo NM, De BES, Marcelo S, Moraes ÂM, Rodrigues AP, De MLB, Miguel MP, De L, Flávia G, Faria, Aline DM, Lima LML. J Biomed Mater Res B: Appl Biomater, 2009, 91B(1):221~227.

[38] 肖海军, 侯春林, 薛锋. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38): 7069~7074.

[39] Na HN, Kim KI, Han JH, Lee JG, Son TI, Han DK, Ito Y, Song KS, Jang EC. Macromol Res, 2010, 18(10): 1001~1007.

[40] Na HN, Park SH, Kim KI, Kim MK, Son TI. Macromol Res, 2012, 20(11): 1144~1149.

[41] Park SH, Chung SI, Chung KH, Han DK, Ito Y, Jang EC, Son TI, Seo S, Na HN, Kim KI, Lee JW, Woo HD, Lee JH, Seok HK, Lee JG. Macromol Res, 2011, 19(9): 921~927.

[42] Kim JW, Song KS, Kang H, Jang EC, Kim MK, Son TI. J Chem, 2013, 13: 1~8.

[43] 郭平平, 薛伟明, 李涛, 石梅, 党晓谦. 膜科学与技术, 2009, 29(3): 33~37.

[44] 高茜, 薛伟明, 齐智涛, 郭平平, 张冬生. 膜科学与技术, 2010, 30(3): 55~59.

[45] Krause T, Zazanis G, Mckinnon R. Wound Repair Regen, 1996, 4(1): 53~57.

[46] Lopes JB, Dallan LAO, Moreira LFP, Campana FSP, Gutierrez PS, Lisboa LAF, Oliveira SA, Stolf N AG. Soc Thorac Surgeons, 2010, 90: 66 ~72.

[47] Yeo Y, Burdick JA, Highley CB, Marini R, Langer R, Kohane DS. J Biomed Mater Res A, 2006, 78A(4): 668~675.

[48] Gwon HJ, Lim YM, Chang HN, Nho YC. J Appl Polym Sci, 2010, 116: 3682~3687.

[49] Weng LH, Chen X, Chen W. Biomacromolecules, 2007, 8: 1109~1115.

[50] Weng LH, Romanov A, Rooney J, Chen WL. Biomaterials, 2008, 29(29): 3905~3913.

[51] Falabella CA, Melendez MM, Weng L, Chen W. J Surg Res, 2010, 159(2): 772~778.

[52] Lou WW, Zhang HL, Ma JF, Zhang DF, Liu CT, Wang SQ, Deng ZN, Xu HH, Liu JS. Carbohydr Polym, 2012, 90(2): 1024~1031.

[53] Zhang H, Qadeer A, Chen W. Biomacromolecules, 2011, 12(5): 1428~1437.

[54] 李浩, 王征科, 胡巧玲. 材料科学与工程学报, 2011, 29(4): 541~546.

[55] Lauder CIW, Garcea G S, Andrew MGJ. J Surg Res, 2011, 171(2): 877~882.

[56] Lauder CIW, Strickland A, Maddern GJ. J Surg Res, 2012, 176(2): 448~454.

[57] 刘双利, 侯春林, 魏长征, 郭兴锋, 尹刚, 徐镇. 中国脊柱脊髓杂志, 2009, 19(10): 769~773.

[58] Zong XH, Hsia BS, Ch B, Li S, Chen E, Garlick B, Kim KS, Fang DF, Chiu J, Zimmerman T, Brathwaite C. Ann Surg, 2004,

240(5): 910~915.

[59] Bölgen N, Vargel I, Korkusuz P, Menceloğlu YZ, Pişkin E. J Biomed Mater Res B: Appl Biomater, 2007, 81B: 530~543.

[60] Yang DJ, Chen F, Xiong CD, Xiong ZC, Wang YZ. Acta Biomater, 2009, 5(7): 2467~74.

[61] Chang JJ, Lee YH, Wu MH, Yang MC, Chien CT. Carbohydr Polym, 2012, 88(4): 1304~1312.

[62] Medina JG, Das S. Laryngoscope, 2013, 123(1): 42~47.

[63] Yu MM, Jiang TF, Wang YH, Wang DY, Lv ZH. J Pharmaceut Biomed, 2013, 85: 21~27.

[64] Lee J, Bae Y. Breast J, 2014, 20: 414~419.

[65] Kamihira O, Hirabayashi T, Yamaguchi A, Hirabayashi H, Moriya Y, Fukatsu A, Yoshikawa Y, Matsuura O, Kimura K. BJU Int, 2014, 114: 563~567.

[66] Lu H F. J Minim Invas Gyn, 2014, 21(5): 787~790.

[67] Wang H, Li M, Hu J, Wang C, Xu S, Han CC. Biomacromolecules, 2013, 14(4): 954~961.

[68] Zhang Y, Gao C, Li X, Xu C, Zhang Y, Sun Z. Carbohydr Polym, 2014, 101: 171~178.

[69] Diamond M, Burns E, Accomando B, Mian S, Holmdahl L. Gynecol Surg, 2012, 9(3): 237~245.

[70] He JM, Wang FW, Wu YD, Huang YD, Zhang HW. Cellulose, 2011, 18(6): 1651~1659.

[71] He JM, Wu YD, Wang FW, Cheng WL, Huang YD, Fu B. Fiber Polym, 2014, 15(3): 504~509.

Progress in Preparation and Application of Chitosan-Based Anti-Adhesion Materials

LI Ji-wei¹, HE Jin-mei^{1*}, WEI Feng¹, HUANG YU-dong¹, CHEN Xiao-tong²

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;
2. Weihai JieRui Medical Co., Ltd, Weihai 264209, China)

Abstract:Postoperative adhesion is one of the key problems which have an influence on the surgical effect. To solve this problem, many anti-adhesion materials have been developed. Chitosan has non-toxic, no stimulation, no immunogenicity, no heat, no hemolysis, no mutagenic response as well as many other excellent properties. For these reasons, chitosan has been widely used in a variety of biological materials, including anti-adhesion materials. In this paper, the progress and problems of chitosan-based anti-adhesion materials were discussed, which may contribute us to effectively design and develop new types of chitosan-based anti-adhesion materials.

Key words:Chitosan; Solution; Film; Gel; Anti-adhesion