

壳聚糖创伤敷料膜的研究与应用进展

周群飞¹, 敖宁建^{2*}

(1. 暨南大学生物工程学系; 2. 暨南大学生物医学工程系, 广州 510632)

摘要:壳聚糖作为广泛存在于自然界中的天然高分子聚合物甲壳素的脱乙酰化产物, 不仅具有良好的生物相容性、生物降解性、低毒性、成膜性等性质, 还具有止痛止血、抗菌消炎、缓释药物等生物活性。壳聚糖及其衍生物已被广泛应用于医药领域, 并逐渐成为制备皮肤创伤敷料膜的首选材料。本文结合壳聚糖的结构特征, 以及用于治疗皮肤创伤的相关性能, 综述了利用壳聚糖及其衍生物制备性能优异的皮肤创伤敷料膜的研究进展, 并在此基础上对其应用前景做出了展望。

关键词:壳聚糖; 衍生物; 敷料膜; 应用

引言

皮肤是机体防御外界刺激和损伤的第一道屏障。机械性致伤因子造成的皮肤损伤将导致微生物入侵、水分和蛋白质流失、内分泌和免疫功能失调等情况, 严重者可引起机体死亡。因此, 皮肤创伤的治疗对于人类的生命和健康起着至关重要的作用。

医用敷料因其能止血抗菌、提供湿性愈合环境而常被用于非大面积严重创伤治疗中。根据材质, 敷料可分为天然类敷料、合成类敷料和复合敷料。天然敷料可分为植物性敷料和动物性敷料。纱布、绷带等传统植物性敷料是迄今为止应用最广泛的一类, 能够吸收伤口分泌物, 防止局部积液的产生, 但缺点是容易干燥且易粘连伤口; 猪皮是目前常用的动物类敷料, 具有较好的生物相容性, 还可吸收抗菌药物, 但使用时需频繁更换, 以防肉芽生长床感染^[1]。合成类敷料是目前研究比较多的一种敷料, 其种类繁多, 主要是利用高分子的特殊性质, 如成膜性、抗菌性等, 为创面提供适宜细胞生长的湿性环境。例如明胶、果胶和羧甲基纤维混合制成的水胶体敷料, 具有良好的力学性能, 但吸收大量渗出物后可能会对创面造成污染^[2]。将水溶性高分子材料或其单体经特殊工艺加工形成的水凝胶敷料, 生物相容性好, 吸收能力强, 能与伤口紧密粘连, 达到阻菌防感染的作用, 但容易干燥变硬, 导致不适感^[1]。复合敷料一般为多层敷料, 外层为高分子材料, 内层为生物材料构成的组合型敷料, 结合了高分子材料阻菌透气的特点和生物材料良好的组织相容性, 如目前技术较为成熟的 Biobrane[®], 以聚二甲基硅铜模为外层, 用猪真皮胶原提取的多肽共价结合优质尼龙网内层, 形成的敷料透明、安全, 具有良好的透水性和透气性, 但无止血作用^[3]。

理想的医用敷料应具有良好的组织相容性, 不引起机体免疫反应; 具有良好的抗菌性, 能够阻止外界细菌入侵; 能促进细胞生长; 为伤口修复提供温和、适宜的湿性环境; 透气性良好, 且便于伤口分泌物排出; 价格便宜易贮存等特点。近年来, 随着天然高分子材料的发展, 在医用敷料的制备中, 天然高分子材料以其良好的降解性、生物相容性、抗菌性以及能够促进细胞生长等特点得到了广泛的关注。其中, 以壳聚糖及其衍生物作为皮肤创伤敷料的研究最为广泛。

甲壳素是一种分布极广, 易于提取的高分子聚合物, 存在于虾、蟹等甲壳动物的甲壳以及细菌、昆虫藻类和高等植物的细胞壁中^[4], 其结构如图 1 所示。壳聚糖是甲壳素脱乙酰度在 60% 以上的产物, 是一

收稿: 2013-03-13; 修回: 2013-05-19;

基金项目: 基金形码: 国家自然科学基金资助项目 (No. 20976068/B060805);

* 通讯联系人, 敖宁建, 教授, 博士, 主要从事医用高分子材料研究; E-mail: taonj@jnu.edu.cn.

种线性、半晶体状多糖,是由(1→4)-2-氨基-2-脱氧-β-D-葡聚糖(D-葡萄糖胺)单元组成,但其分子中通常含有一定量的(1→4)-2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-葡聚糖(N-乙酰-D-葡萄糖胺)单元,其结构如图 2 所示。以壳聚糖及其衍生物作为主要原料制备的医用敷料,安全无毒,透气、透水性良好,且具有一定的抗菌性和促进细胞生长的能力,具有很好的发展前景。本文将综合概述壳聚糖特殊的理化性质及作为医用敷料的优势,并通过介绍其在创伤敷料中的应用对壳聚糖类敷料膜进一步的发展方向做出展望。

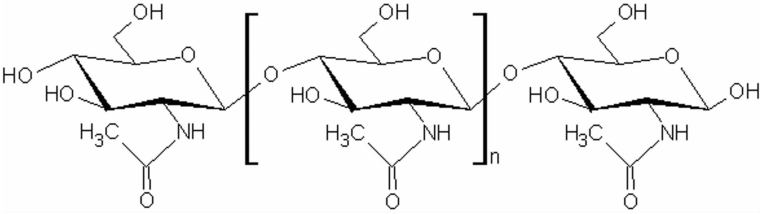


图 1 甲壳素结构示意图
Figure 1 Structure of chitin

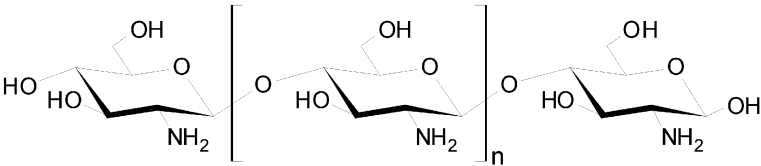


图 2 壳聚糖结构示意图
Figure 2 Structure of chitosan

2 壳聚糖的性质

2.1 理化性质

壳聚糖的水溶性、成膜性以及化学反应活性对于其在创伤敷料膜中的应用起着关键性作用。壳聚糖难溶于中性水、无机酸和有机溶剂,但在 pH 低于壳聚糖 pK(即 pH<6.2)的稀有机酸溶液中,其游离氨基(—NH₂)被质子化而形成质子化铵(—NH₃⁺),从而为壳聚糖提供水溶性^[5,6]。Qin 等^[7]的研究表明,壳聚糖的水溶性与其分子量相关,随着壳聚糖(脱乙酰度为 85%~88%)分子量降低,其在中性水中的溶解度升高,中性溶液中的离子强度也可能影响壳聚糖溶解度。另外,高分子壳聚糖降解到聚合度≤7 时也可溶于中性水^[8]。

壳聚糖大分子链上的羟基、氨基和一些 N-乙酰氨基会形成各种分子内和分子间的氢键,构成壳聚糖的二级结构,加之壳聚糖分子本身具有规整性,易形成晶相区,这为壳聚糖成膜提供了必要条件。Chen 等^[9]研究了不同分子量壳聚糖膜的性质,结果表明大分子量壳聚糖膜较小分子量壳聚糖膜具有更好的拉伸强度和延伸率,然而小分子的壳聚糖膜具有更好的渗透率;另外,壳聚糖膜的性质也与其溶液的 pH 值存在一定相关关系。

壳聚糖分子结构中丰富的活性氨基,能发生多种反应,如结合金属离子^[10]、季铵化、还原胺化反应。而带有质子化铵的壳聚糖由于其正电性而成为阳性多聚物,能与多种阴离子化合物,如蛋白质、DNA 等结合,形成离子复合体。此外,羟基的存在使其能发生多种非特异性反应,尤其是醚化和酯化^[6]。壳聚糖衍生物例如 N,O-羧甲基壳聚糖、季铵化壳聚糖、双胍盐壳聚糖等都具有较强的抗菌性,在医药领域得到广泛的应用。

2.2 生物活性

作为一种来源于生物体表的天然高分子材料,壳聚糖具有诸多良好的生物活性。壳聚糖分子链所带的正电荷能够和与细胞表面带负电荷的胞壁酸相互吸引而产生粘合作用,与红细胞发生粘附聚集,因而具有较好的止血作用。另外,它能够刺激血小板,使其牢固黏附于壳聚糖表面,进一步发生聚集,使血凝

块变得牢固^[11],并通过活化补体系统及其它血液成分促凝。Tian 等^[12]的研究表明,壳聚糖的止血作用与其脱乙酰度(DA)有关,DA=60%~70%的壳聚糖(相对分子量为 $10^5 \sim 10^6$)相比其它脱乙酰度的壳聚糖更能促进红细胞凝集,而该分子量范围内,分子量对止血作用则不相关。另外,止血作用还与壳聚糖的状态有关,悬浮的壳聚糖比壳聚糖醋酸溶解液止血效果更好^[13]。

在促进伤口愈合和修复方面,壳聚糖可通过加速炎症细胞浸润到伤口部位而起伤口清洁作用;诱导巨噬细胞增生并增强其活性,同时刺激移行的巨噬细胞分泌与组织修复相关的调节因子如 IL-1,从而诱导纤维母细胞增生^[14]。另外,李哲清等^[15]通过研究壳聚糖对家兔青光眼滤过术后康复的影响,指出壳聚糖可以有效抑制纤维组织增生,从而减少瘢痕形成。

此外,壳聚糖具有明显的抗菌作用。关于其抗菌机制目前认同最多的是带阳离子的壳聚糖能够与细菌细胞壁表面上的阴离子结合,并破坏细菌细胞膜从而改变细胞通透性,导致胞内物质渗漏^[16,17];Chung 等^[18]通过琼脂糖衍生物对质子化铵的屏蔽证明了质子化铵是壳聚糖抗菌性的重要影响因素。另外,溶液 pH 值、壳聚糖脱乙酰度及分子量均与其抗菌性能相关^[19,20]。

壳聚糖能够调节和控制药物的释放速度,且具有生物黏附性,因而,作为药物载体能有效增加眼部、鼻腔、胃肠道粘膜及皮肤特定部位的药物吸收,降低药物的吸收前代谢,提高药物的生物利用度^[21]。在壳聚糖药物缓释载体有纳米球、微球和膜三种形态,经凝固浴处理的壳聚糖缓释膜可控制药物释放速率,不易吸水膨胀成凝胶,符合药物从溶胀的弹性基材扩散的机理^[22]。

同时,壳聚糖的生物安全性和可降解性也使其具有广阔的应用前景。壳聚糖的体内体外毒性试验证明,壳聚糖的毒性受脱乙酰度和分子量影响,但统计得毒性试验最低 IC_{50} 值为 $0.23 \pm 0.08 \text{ mg/mL}$,表明壳聚糖为一种无毒材料^[23]。另外,曹晶等^[24]将壳聚糖膜植入小鼠股部肌肉内,结果显示壳聚糖在其体内可缓慢降解,至第九周已降解达 50%,且 16 周时包膜厚度与炎细胞浸润接近组织反应极轻的外科缝合丝线。

3 壳聚糖在创伤敷料膜中的应用

3.1 单一壳聚糖膜

单一壳聚糖膜制作工艺简单,安全性能好。Mi 等^[25]利用沉淀-浸没反相工艺(immersion-precipitation phase-inversion method)制备了一种不对称结构的壳聚糖膜,该膜以大孔海绵状下层支撑高密度上层,利用“per-evaporation method”来控制膜表层厚度和底层孔隙。该膜能够控制水分流失,有很好的透氧率、排水能力和抑制细菌生长能力,组织学检验实验表明,该膜能够促进上皮细胞生长和真皮表面胶原蛋白的形成,能够用于创伤治疗。Silva 等^[26]利用溶剂浇铸法制备了平均厚度为 $47 \mu\text{m}$ 的壳聚糖膜,并利用氮气或氩气等离子体在功率 20W 情况下处理 10~40min。对其进行 AFM、XPS 和 MTS 检测,结果表明,处理后壳聚糖膜表面粗糙度增加,壳聚糖表面含氧基团和含氮基团进行了结合,膜表面自由能增加,修饰后的壳聚糖膜表面更适合于 L929 成纤维细胞的粘附和增殖。Duan 等^[27]以对苯二甲醛为交联剂,利用胶-核(gel-core)模型,以叠层(layer by layer,LBL)方法将多层壳聚糖膜交联形成凝胶,该凝胶呈空心结构,可任意赋型,对 pH 敏感,能在酸性介质中瓦解成多层壳聚糖膜;植入该膜的软骨细胞生长增殖速度快,表明该膜具有良好生物相容性。

由于壳聚糖的成膜性、抗菌性、止血性等性能受多方面因素的影响,要筛选出各方面性质良好的壳聚糖需要大量的工作和复杂的工艺。因此,对于单一壳聚糖膜的研究有局限,目前的研究主要集中于将壳聚糖与其它物质混合制膜。

3.2 壳聚糖复合膜

3.2.1 壳聚糖基载药膜 壳聚糖膜具有良好的药物缓释作用,将壳聚糖与药物复合成膜,可提高该敷料的多功能性,扩大其应用领域。

高茜等^[28]采用流延蒸发工艺制备了壳聚糖/美洛昔康载药缓释膜,采用扫描电镜观测药物负载对膜结构的影响,并通过测定拉伸强度和断裂伸长率来表征膜的力学性能。结果表明载药缓释膜释放孔道的

形成机理为镶嵌-溶解成孔,载药量为 0.3g/g,壳聚糖分子量为 31 万时双层膜力学性能较好,拉伸强度和断裂伸长率分别为 1.566MPa 和 106.876%,且在 pH=7.4 的磷酸缓冲液中能保持较好的力学稳定性。该实验表明,壳聚糖膜用作美洛昔康的载体具有较好的开发前景。

近年来,随着中药研究的不断发展^[29~31],中药成分与壳聚糖复合制膜成为国内研究的热点。关月等^[32]从中药蒲黄中提取了化瘀止血药物黄酮,与壳聚糖混合后冷冻干燥制成复合膜,并通过抑菌试验、止血实验、愈合实验评价复合膜效用;结果表明复合膜对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌都有良好的抑菌效果,并能明显缩短体外和在体的血液凝固时间,提高创面愈合率。此课题组又从中药蒲黄中提取鞣质^[33],与壳聚糖混合后冷冻干燥制成多孔海绵状复合膜。通过测定体外凝血时间和体外肝脏止血时间来评价复合膜的止血效果,并通过大鼠皮肤烧伤模型,伤口 HE 染色,肉芽组织蛋白质和羟脯氨酸含量来评价复合膜的促愈合作用。结果表明复合膜吸水能力强,能明显缩短体外和体内血液凝固时间,并具有较好的促进伤口愈合作用。

3.2.2 壳聚糖/高分子复合膜 由于壳聚糖的分子量会严重影响其药物缓释性能,因此在壳聚糖/药物复合膜制备时必须考虑壳聚糖的分子量,以筛选得到最佳缓释能力的敷料膜,这为复合膜的制备工艺增添了复杂性。其次,药物的装载直接影响到壳聚糖膜的机械性能,因此,必须严格控制载药量,这是对敷料膜持久抗菌性的一大考验。另外,单一壳聚糖膜的机械性能较差,所成敷料膜较脆,难以与创面紧密结合,构建一个舒适的愈合环境,且膜表面光滑,不利于细胞粘附。因此,壳聚糖通常与其它多糖或高聚物复合或交联以增强敷料膜机械性能,增加表面粗糙程度。

γ -聚谷氨酸、聚乙二醇衍胡索酸酯等聚合物具有良好水溶性、生物降解性和组织亲和性。Tsao 等^[34]以壳聚糖为阳离子电解质, γ -聚谷氨酸为阴离子电解质聚合形成壳聚糖/ γ -聚谷氨酸高分子电解质聚合物;该膜作为创伤敷料膜具有较好的机械性能,能保持适度的水分、易从创面处剥落,动物实验表明该膜可促进超过 50% 的上皮组织再生,并促进伤口愈合。Hashemi 等^[35]利用溶剂浇铸法制备了聚乙二醇衍胡索酸酯/壳聚糖复合膜(PEGF/Chitosan)复合膜,弥补了单一壳聚糖膜的脆性,且增加了壳聚糖表面的粗糙程度,使其具有理想的透水性、可控水溶性、膨胀率、可湿性和表面张力,对绿脓假单胞菌和金黄色葡萄球菌的杀灭率高达 $99.76 \pm 0.16\%$ 。综合各种测试,80% 壳聚糖和 20% PEGF 的配比具有最好的力学性能和杀菌性,最有潜力应用于伤口修复。增强成膜性的措施中,共聚作用是较常用的措施。其中,2-甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)是常用的共聚单体,当其壳聚糖交联时,能形成具有高机械性能和生物相容性的水凝胶。Casimiro 等^[36]利用 ^{60}Co gamma 辐射进行 CTS 和 HEMA 的交联,制备成膜。体外模拟实验表明,该膜具有较好的抗菌性能,并且当其装载药物时不具明显的溶血作用,表明其具有作为药物缓释膜的潜能。

另外,壳聚糖与其它天然生物大分子的复合也受到了广泛的关注。海藻酸钠以其良好的吸湿性、持水性、生物降解性和生物相容性,被广泛应用于生物医药领域^[37]。Dantas 等^[38]将壳聚糖和海藻酸钠溶解于 0.5M 的醋酸溶液中,形成 1%(w/w)的聚合物分散体系,加入 20% 甘油作为增塑剂,干燥成膜,研究了壳聚糖/海藻酸钠复合膜结合激光治疗的功效,同时研究了小鼠烧伤创面的炎症细胞浸润情况、上皮形成速率、血管形成情况、肌成纤维细胞形成情况和胶原蛋白形成情况及形态。结果表明,复合膜与激光治疗相比其它处理具有更显著的促进烧伤创面修复的作用。明胶具有良好的胶动力、亲和力、高分散性、低粘度特性、分散稳定性、持水性、被覆性、韧性和可逆性等物理性能,近年来被广泛应用于创伤敷料中^[39]。Wang 等^[40]以 0.5:20:20 的质量分数比混合壳聚糖、蜂蜜和明胶,制成水凝胶性烧伤敷料膜(HS)。抑菌实验表明 HS 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌达到了 100% 的抗菌效果;经一系列毒性评估认定该敷料无毒且对皮肤无刺激性;动物实验结果表明 HS 能在较短时间内完整修复烧伤表皮且相比药物 MEBO[®]具有更显著的效果。丝纤蛋白是由丝蚕和蜘蛛分泌出的一种天然聚合物, β -折叠的丝纤蛋白因其具有良好的氧气传输能力、力学性能、生物相容性和可降解性而被广泛应用。Gu 等^[41]利用海藻酸醛(ADA)作为交联剂,制备了壳聚糖/丝纤蛋白(CS/SF)复合膜。电子扫描显微镜显示壳聚糖和丝纤蛋白良好结合,且该敷料膜具有理想的吸水性和透水性,MTT 实验结果表明其具有良好的生物安全性,且能

够促进细胞的黏附和增殖,因此,合适比例交联的壳聚糖和丝纤蛋白复合膜可能作为理想的创伤敷料。细菌纤维素是由木醋杆菌合成的,具有高纯度、高拉伸强度、结晶能力和吸水能力的多聚物^[42]。Lin 等^[42]利用浸没-冻干法制备了细菌纤维素-壳聚糖(BC-Ch)复合膜,SEM、FTIR 显示壳聚糖成功结合细菌纤维,形成密集纤丝网络,分布于其间的孔相比单一 BC 具有更细的孔径,该膜具有良好的吸湿保湿性和力学性能,细胞植入实验表明 BC 和 BC-Ch 均无明显细胞毒性,而壳聚糖的添加使 BC-Ch 相比 BC 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有更好的抗菌性,大鼠皮肤创伤模型的建立表明 BC-Ch 相比 BC 和透气胶膜更能促进上皮细胞增殖再生。

一些活性天然高分子活性物质如芦荟胶、大豆蛋白,与壳聚糖复合后,在改善膜力学性能的同时能够赋予膜特殊的生物活性。Silva 等^[43]将库索拉芦荟汁同壳聚糖混合,制备了壳聚糖/芦荟基膜,各种性能测试结果表明,少量芦荟胶的添加则可提供复合膜合适的粗糙程度、降解速率、吸湿性、力学性能和抗菌性。体外实验表明该膜有利于人体真皮成纤维细胞的黏附、扩散、增殖和再生。

3.2.3 壳聚糖/高分子复合载药膜 壳聚糖与高聚物复合或交联后,膜的机械性能增强,对于药物的缓释能力和载药量也有所改善,同时能增强膜的功能性。

Fajardo 等^[44]采用溶剂浇铸法制备了壳聚糖/软骨素复合膜(CHI/CS)和装载磺胺嘧啶银盐的壳聚糖/软骨素复合膜(CHI/CS/AgSD),研究表明膜的物理性能受 pH、CHI 和 CS 质量比、AgSD 装载量等因素影响;另外,抗菌实验证明 CHI/CS/AgSD 相比 CHI/CS,对于铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌有更显著的抑制作用;细胞毒性实验表明两种复合膜均无毒性且能促进细胞增殖。Vimala 等^[45]利用三步法制备了多孔壳聚糖-纳米银膜(porous chitosan-silver nanocomposite,PCSSNC),即制备银离子-聚乙烯醇基质,将其加入壳聚糖基质,除去聚乙烯醇。通过 UV-vis 和 FTIR 对膜进行表征,利用光学显微镜、SEM、TEM 观察了该膜形态,并进行了体外抑菌实验。结果表明,PCSSNC 相比壳聚糖绷带和壳聚糖-纳米银膜(CSSNC)具有更强的机械性能,在 350min 内能抑制 70%~75%的大肠杆菌,且对于纳米银的释放量多于 CSSNC。Arockianathan 等^[46]利用溶剂浇铸法制备了浸渍纳米银的壳聚糖-西米淀粉复合膜(Ch-SG-AgNP)和浸渍纳米银和庆大霉素的壳聚糖-西米淀粉复合膜(Ch-SG-AgNP-G),利用壳聚糖骨架内的 NH_4^+ 和淀粉骨架内的 OH-形成分子间氢键,大大改善了淀粉膜的机械性能;动物实验结果表明创面完全康复所用时间为:Ch-SG-AgNP-G 组 16 天,Ch-SG-AgNP 组 18 天,空白 24 天。这表明复合膜具有明显促进创面愈合的作用。Archana 等^[47]利用溶剂浇铸法制备了壳聚糖-果胶-纳米 TiO_2 复合敷料,利用 FTIR、TGA、DSC、SEM 和 TEM 表征了其结构,并进行止血试验、溶血试验、细胞毒性试验、动物实验,结果表明该敷料具有良好的抗菌性能、透水性、亲水性和生物相容性,能促进创面修复并抑制瘢痕产生,是伤口治疗的理想敷料。Liu 等^[48]将壳聚糖-胶原/硅树脂膜制成的双层真皮等价物(BDE)同三甲基壳聚糖(TMC)/siRNA 相结合,制得的双层复合膜能够诱导抑制转化生长因子 B1 (TGF- B1) 途径,对 siRNA 具有缓释作用。植入膜内的成纤维细胞生长良好,免疫组织化学技术,实时 PCR 和免疫印迹技术均表明该膜植入全真皮缺损的猪背部后,能抑制 TGF- B1 途径,且下调瘢痕生长因子如胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 和 $\alpha\text{-SMA}$ 水平,植入 73 天后,RNAi-BDE 再生皮与正常皮肤结构相似。

3.3 壳聚糖衍生物膜

由于大分子壳聚糖不溶于水,膜制备过程中通常需要先溶于酸,再用碱中和,工艺复杂,一定程度上限制了壳聚糖的应用。壳聚糖衍生物,如羧甲基壳聚糖、壳寡糖、水溶性小分子壳聚糖等,以其良好的水溶性和生物活性逐渐被应用于创伤敷料中。Abdull 等^[49]将壳寡糖(O-C)、N,O-羧甲基壳聚糖(NO-CMC)和 N-羧甲基壳聚糖(N-CMC)分别做成片状和糊状,MTT 结果表明三种壳聚糖衍生物对于人体真皮成纤维细胞都有较好的细胞相容性,其中,NO-CMC 的细胞相容性最高;表明了三种壳聚糖衍生物均能够作为安全的生物敷料。

Wang 等^[50]利用静电纺丝制备了小分子鱼鳞胶原蛋白/壳寡糖复合纳米纤维膜(FSCP/COS),并添加聚乙烯醇(PVA)以增强纤维强度。利用透射电子显微镜(TEM)和扫描电子显微镜(SEM)观察细菌黏附及其与膜的反应,并利用 MTT 实验检测复合膜对成纤维细胞的毒性。结果表明复合纳米纤维膜能够

破坏大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的细胞壁,具有高抗菌活性,尤其是对金黄色葡萄球菌效果最佳;并且其对于人体皮肤成纤维细胞具有高度生物相容性。

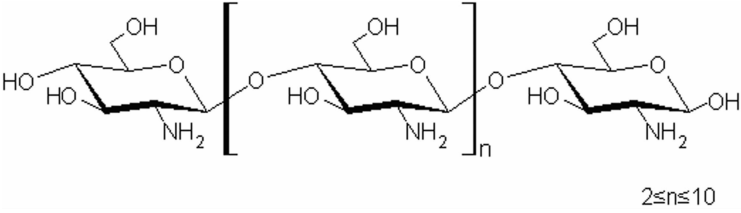


图 3 壳寡糖结构示意图
Figure 3 Structure of chitosan oligosaccharides

壳聚糖的羧基化通常发生在壳聚糖单体的 C6-O 和 C2-N 上,羧基化能改善壳聚糖的水溶性,又维持了其良好的生物活性,在生物敷料上得到了广泛的应用。Li 等^[51]将姜黄素纳米颗粒装入 *N,O*-羧甲基壳聚糖-氧化海藻酸钠水凝胶(CCS-OA),制备了原位可注射性纳米复合水凝胶。体外释放研究表明,初始阶段姜黄素纳米颗粒以扩散-可控方式从水凝胶内释放,而末期则伴随水凝胶的降解而释放。动物实验表明纳米姜黄素/CCS-OA 对上皮形成和胶原沉积具有显著的促进作用,且该膜能明显加速伤口愈合。郭苗苗等^[52]利用在 *O*-羧甲基壳聚糖溶液中添加交联剂支撑羧甲基壳聚糖海绵,建立兔耳动、静脉创伤出血模型,以市售可吸收海绵做阳性对照,以医用纱布做阴性对照,研究自制 *O*-羧甲基壳聚糖止血海绵对兔背部权厚层皮肤创面模型的愈合效果,结果表明实验组动物平均止血时间、创面收缩性及愈合状况均明显优于对照组,且创面干净,渗出物少,创面愈合后接近正常皮肤,表明该止血海绵具有良好的促伤口愈合功能。Zhou 等^[53]利用静电纺丝制备了水溶性 *N*-羧乙基壳聚糖/聚乙烯醇/丝纤蛋白纳米复合膜,扫描电子显微镜检测结果表明该膜形态和纳米纤维直径同丝纤蛋白含量相关,X 光散射和差示扫描量热法检测结果表明羧乙基壳聚糖、丝纤蛋白和 PVA 分子间以氢键结合。细胞毒性实验表明该纳米纤维具有良好的生物相容性,有望成为创伤皮肤再生的理想敷料。*N*-羧丁基壳聚糖具有良好的生物降解性和生物相容性,能形成高度亲水网络,并通过吸收大量水分和溶液完成体积膨胀,具有良好的药物缓释性能^[54]。Dias 等^[54]利用超临界溶剂浸渍法(Supercritical Solvent Impregnation),将具有消炎作用的槲皮黄酮和具有麻醉作用的百里香酚注入到羧丁基壳聚糖膜中,利用紫外分光光度法研究药物缓释动力学,结果表明其药物缓释动力学随实验条件如温度、压力的变化而变化,高压和高温能增加载药量。

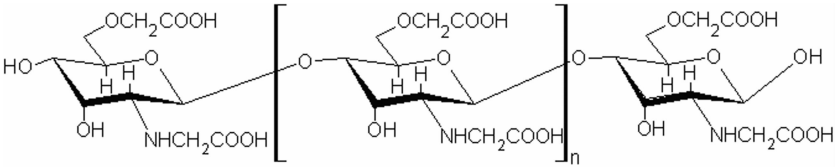


图 4 *N,O*-羧甲基壳聚糖结构示意图
Figure 4 Structure of *N,O*-carboxymethyl chitosan

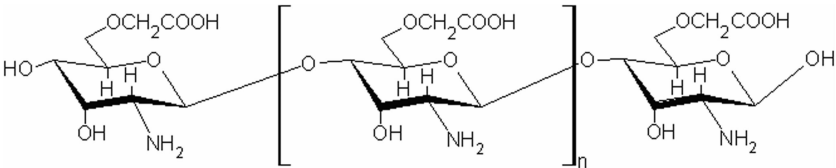


图 5 *O*-羧甲基壳聚糖结构示意图
Figure 5 Structure of *O*-carboxymethyl chitosan

4 展望

自 1934 年美国首次出现关于制备壳聚糖的专利和制备壳聚糖膜、壳聚糖纤维的专利以来,短短几十

年,在各国,壳聚糖已经得到了广泛的关注,壳聚糖应用于创伤修复的研究也相继在各国展开。尽管如此,仍有许多问题需要正视。

(1)壳聚糖的很多生物活性与其分子量和脱乙酰度有关,对于这两方面的选择也决定了壳聚糖在敷料膜中的功效;

(2)壳聚糖难溶于水,仅溶于 $\text{pH} < 6$ 的某些稀酸;而中性 pH 环境更有利于开放伤口的愈合,这在一定程度上限制了其应用。壳聚糖衍生物,在一定程度上克服了壳聚糖难溶于水的缺点,但有可能破坏其某些天然活性,如成膜性。因此,利用壳聚糖衍生物与某些具有特殊活性的物质复合,制备对皮肤温和无刺激、安全高效,且形式多样,可作为喷膜、敷膜等使用的复合敷料膜;可作为今后壳聚糖医用材料研究的一大主题;

(3)在制备壳聚糖敷料膜时,需充分考虑各种材料的理化性质,避免有害副反应的发生,使各种材料适量且不因发生反应而失效,提高性能的同时降低成本;

(4)对于壳聚糖的研究,虽然我国已取得显著成果,但与日本、美国相比还存在一定差距。壳聚糖产业自主创新能力严重不足,缺乏核心竞争力;且制备过程消耗和浪费了大量资源,成本巨大又污染了环境。因此我们应加强对其的开发研究,提高产品科技附加值,增强国际竞争力。

参考文献:

- [1] 顾其胜,蒋丽霞. 胶原蛋白与临床医学. 上海:第二军医大学出版社,2003:218.
- [2] 程玲,高勇,周静,徐玉茵,张娟丽. 中国医疗设备,2011,26(5):99~101.
- [3] 陆树良. 烧伤创面愈合机制与新技术. 北京:人民军医出版社,2003:132.
- [4] 蒋挺大. 壳聚糖. 北京:化学工业出版社,2006.
- [5] Tang Y F, Du Y M, Hu X W, Shi X W, Kennedy J F. Carbohydr Polym, 2007, 67: 491~499.
- [6] Croisier F, Jérôme C. Eur Polym J, 2013, 49: 780~792.
- [7] Qin C, Li H, Xiao Q, Liu Y, Zhu J, Du Y. Carbohydr Polym, 2006, 63: 367~374.
- [8] Hadwiger L A. Plant Sci, 2013.
- [9] Chen R H, Hwa H D. Carbohydr Polym, 1996, 29: 353~8.
- [10] Rinaudo M. Prog Polym Sci, 2006, 31: 603~32.
- [11] 卢斌,钱利强,章志量. 健康研究,2010,30(1):55~58.
- [12] Tian F, Yang J, Chen S, Kan Y, Ji F. J Biomed Eng, 2005, 22: 999~1003.
- [13] Yang J, Tian F, Wang Z, Wang Q, Zeng Y J, Chen S Q. J Biomed Mater Res Part B, Applied biomaterials, 2008, 84: 131~7.
- [14] 何静. 徐州医学院学报,2001,21(3):4.
- [15] 李哲清. 壳聚糖对青光眼滤术后瘢痕形成影响的实验研究. 安徽:安徽医科大学,2006,9.
- [16] 陈煜,窦桂芳,罗运军,谭惠民. 高分子通报,2005(1):94~100.
- [17] Tao Y, Qian L H, Xie J. Carbohydr Polym, 2011, 86(2): 969~74.
- [18] Chung Y C, Chen C Y. Bioresource Technol, 2008, 99(8): 2806~14.
- [19] Jing Y J, Hao Y J, Qu H, Shan Y, Li D S, Du R Q. Acta biol Hung, 2007, 58(1): 75~86.
- [20] Regiel A, Irusta S, Kyzioł A, Arruebo M, Santamaria J. Nanotechnology, 2013(24):1.
- [21] 王爱勤. 甲壳素化学. 北京:科学出版社,2008.
- [22] 罗华丽,鲁在君. 天中学刊,2006,21(2): 38~40.
- [23] Kean T, Thanou M. Adv Drug Delivery Rev, 2010, 62(1): 3~11.
- [24] 曹晶,孙淑爱,卢凤琦. 中国公共卫生,2005,21(12):1411.
- [25] Mi F L, Shyu S S, Wu Y B, Wu W B, Lee S T. Biomaterials, 2001: 165~173.
- [26] Silva S S, Luna S M, Gomes M E, Benesch J, Pashkuleva I, Mano J F, Reis R L. Macromol Biosci, 2008,8(6): 568~76.
- [27] Duan J J, Hou R X, Xiong X P, Wang Y D, Wang Y, Fu J, Yu Z J. J Mater Chem B, 2013(4),1: 485~492.
- [28] 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.
- [29] 蔡文智. 密闭性功能敷料的研制. 广州:第一军医大学,2003.
- [30] 罗国安,王义明. 世界科学技术-中药现代化,1999(1):11~15.
- [31] 王懿萍,张小荣,杨巧艳,王盛民. 陕西中医,2006,27(12):1573~1576.
- [32] 关月,田云,杨志福,陈敏纯,文爱东. 中国药房,2011,22(11):961~963.
- [33] 关月,田云,杨志福,陈敏纯,文爱东. 解放军药理学学报,2011,27(2):110~117.

[34] Tsao C T, Chang C H, Lin Y Y, Wu M F, Wang J L, Young T H, Han J L, Hsieh K H. Carbohydr Polym, 2011,84: 812~819.

[35] Hashemi Doulabi A, Mirzadeh H, Imani M, Samadi N. Carbohydr Polym, 2013,92:48~56.

[36] Casimiro M H, Gil M H, Leal J P. Int J Pharm, 2010,395(1/2): 142~6.

[37] 王孝华. 重庆工学院学报(自然科学版), 2007,21(5):124~128.

[38] Dantas M D M, Cavalcante D R R, Araújo F E N, Barretto S R, Aciole G T S, Pinheiro A L B, Ribeiro M A G, Lima V I B, Melo C M, Cardoso J C, Albuquerque Júnior R L C. J Photochem Photobiol B: Biology, 2011,105(1): 51~59.

[39] 位绍红,许永安. 福建水产, 2007(2):67~71.

[40] Wang T, Zhu X K, Xue X T, Wu D Y. Carbohydr Polym, 2012,88: 75~83.

[41] Gu Z, Xie H, Huang C, Li L, Yu X. Int J Biol Macromol, 2013.

[42] Lin W C, Lien C C, Yeh H J, Yu C M, Hsu S H. Carbohydr Polym, 2013, 94: 603~611.

[43] Silva S S, Popa E G, Gomes M E, Cerqueira M, Marques A P, Caridade S G, Teixeira P, Sousa C, Mano J F, Reis R L. Acta Biomater, 2013,9(6):6790~6797.

[44] Fajardo A R, Lopes L C, Caleare A O. Mater Sci Eng, 2013,33(2): 588~598.

[45] Vimala K, Mohan Y M, Sivudu K S, Varaprasad K, Ravindra S, Reddy N N, Padma Y, Sreedhar B, MohanaRaju K. Colloids Surf B, CSBBEQ, 2010,76(1): 248~258.

[46] Arockianathan M P, Sekar S, Kumaran B, Sastry T P. Int J Biol Macromol, 2012,50(4): 939~946.

[47] Archana D, Dutta J, Dutta P K. Int J biol Macromol 2013, 57C: 193~203.

[48] Liu X, Ma L, Liang J, Zhang B, Teng J, Gao C. Biomaterials, 2013, 34: 2038~2048.

[49] Abdull Rasad M S B, Halim A S, Hashim K, Rashid A H A, Yusof N, Shamsuddin S. Carbohydr Polym, 2010,79(4): 1094~1100.

[50] Wang Y, Zhang C L, Zhang Q, Li P. Int J Nanomed, 2011,6: 667~676.

[51] Li X, Chen S, Zhang B, Li M, Diao K, Zhang Z, Li J, Xu Y, Wang X, Chen H. Int J Pharm, 2012,437(1-2): 110~119.

[52] 郭苗苗,吴迪,刘辉,郭旦峰,浦金辉. 中国药师,2012,15(11):1538~1541.

[53] Zhou Y, Yang H, Liu X, Mao J, Gu S, Xu W. Int J Biol Macromol, 2013,53:88~92.

[54] Dias A M A, Seabra I N, Braga M M E, Gil M H, Sousa H C. J control Release, 2010,148:e33~e35.

Researches and Applications Progress of Chitosan-Based Wound Dressing Film

ZHOU Qun-fei¹, AO Ning-jian^{2*}

(1. Department of Biological Engineering ;

2. Department of Biomedical Engineering , Jinan University ,Guangzhou 510632, China)

Abstract:As the deacetylated product of chitin, a polymer abundant in nature, chitosan has a range of outstanding properties such as biocompatibility, biodegradability, nontoxicity, film-forming ability, and bioactivities e. g. acesodyne, hemostatic, antibacterial, antiphlogistic and drug delivery properties. As a result, chitosan has a great potential for a wide range of applications in medicine, especially in preparing wound dressing film. This paper highlights the properties of chitosan in treating skin wounds, and the research progress of the wound dressing with excellent property prepared via chitosan and its derivates is reviewed.

Key words:Chitosan; Derivates; Dressing film; Applications