

甲壳素和壳聚糖在伤口敷料中的应用

陈 煜¹, 窦桂芳², 罗运军¹, 谭惠民¹

(1 北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081

2 军事医学科学院野战输血研究所, 北京 100850)

摘要:天然高分子甲壳素和壳聚糖以其良好的生物相容性、生物可降解性、无毒、止血、止痛、抗菌、促进伤口愈合并减少疤痕等优点,在伤口敷料方面的研究正在引起人们的重视。本文对甲壳素和壳聚糖适于作为伤口敷料的优异性能从机理上进行了讨论,并介绍了通过甲壳素、壳聚糖及其衍生物制备性能优异的伤口敷料的研究进展。

关键词:甲壳素; 壳聚糖; 伤口敷料; 机理

皮肤是人体的重要器官,它起着控制体温,防止感染及体液流失,免疫及传感的作用。由于创伤、擦伤、皮肤溃烂和烧伤等原因,可能导致皮肤的大范围伤害。皮肤的损伤容易造成细菌感染,体液流失并引起各种并发症^[1]。通常采用伤口敷料对伤口进行保护,防止伤口的感染和脱水,在伤口处维持有利于治疗的潮湿环境,改善治疗效果,促进伤口愈合。

通常对于伤口敷料有如下要求^[2~7]:

- (1) 具有与人体皮肤相近的柔软性能,在湿润时也能保持一定的形态和强度;
- (2) 能保持创面的湿润环境,有较好的吸收伤口分泌物的能力,并有一定的透气性;
- (3) 敷料无毒,对人体不发生有害的反应和刺激,而且必须能够阻止细菌进入创面以防止造成二次感染,避免伤口接触粒子和有毒的污染物,无热源;
- (4) 最好有止血、止痛等作用,可促进肉芽生长和皮肤再生,加速愈合,减少疤痕;
- (5) 贮存稳定性好,最好具有可降解性能,废弃物对环境不产生污染。

甲壳素是从虾、蟹等甲壳类动物的外壳以及菌、藻类低等植物的细胞壁中提取出的天然高分子材料,是自然界中仅次于纤维素的第二大生物衍生资源。壳聚糖是甲壳素的脱乙酰化产物,是自然界中唯一的碱性多糖。一般来说,甲壳素的 *N*-乙酰基脱去 50% 以上就可以称为壳聚糖^[8]。

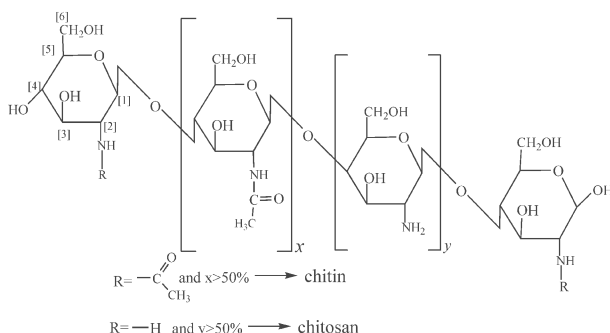


图 1 甲壳素和壳聚糖的结构示意图

Figure 1 Schematic representation of the chitin and chitosan

近年来,甲壳素和壳聚糖在生物材料领域的应用日益引起人们的重视^[9],在伤口敷料、可吸收手术缝合线、缓释药物载体、酶固定、凝血剂和抗凝血剂,减肥药,抗癌药,眼科材料等领域的应用都有研究,甚至

作者简介:陈煜(1979-),男,甘肃天水市人,博士研究生,研究方向为甲壳素、壳聚糖的改性及应用, Email: bityuchen@bit.edu.cn

有些研究已经商品化。而甲壳素和壳聚糖由于具有独特而优异的生理活性,在伤口敷料方面的研究逐渐成为其在生物材料应用研究中的一个热点。

1 甲壳素、壳聚糖在伤口 治疗过程中的作用

甲壳素和壳聚糖具有止痛、止血、促进伤口愈合、减小疤痕,抑菌、良好的生理相容性和生物可降解性等优异的性能,非常适于作为伤口敷料的原料。

1.1 甲壳素和壳聚糖的止痛作用

甲壳素和壳聚糖对伤口疼痛有很好的舒缓作用^[10]。Allen 等^[11]发现壳聚糖与伤口接触时能起到清凉而舒服的润肤作用。最近 Okamoto 等^[12]对甲壳素和壳聚糖对由于稀乙酸溶液诱发的炎症疼痛的止痛作用机理进行研究后发现壳聚糖由于吸收了乙酸在发炎部位释放出来的质子而起到止痛作用,而甲壳素则主要是由于吸收了血管舒缓激肽而起到止痛作用。

1.2 甲壳素和壳聚糖促进伤口愈合及减少疤痕的作用

甲壳素和壳聚糖有促进伤口愈合的作用,目前对其机理已有了一些研究。伤口的愈合过程可分为三个阶段:炎症的形成、肉芽组织的生成和生物基质的重建。甲壳素和壳聚糖可促进内白细胞杀菌素和巨噬细胞的迁移。Usami 等研究发现,甲壳素和壳聚糖对犬的嗜中性粒细胞有趋化性吸引作用^[13],在体外也能使犬的多形核白细胞(PMN)产生趋化性迁移^[14]。他们认为^[15],甲壳素和壳聚糖对 PMN 迁移作用的增强是通过产生趋化因子 C5a 而影响补体的活性。伤口分泌的高浓度趋化因子对 PMN 细胞有很强的趋化性吸引作用^[16]。PMN 细胞在发炎部位能够起到吞噬(细胞)作用和杀菌活性^[17]。Mori 等通过体外实验证明^[18],甲壳素和壳聚糖可以诱发纤维母细胞产生白细胞介素-8(IL-8)。IL-8 具有血管增殖作用^[19,20],并且对上皮细胞和表皮细胞有趋化性吸引作用,可以促进纤维母细胞及血管内皮细胞的迁移和增殖。此外,还发现甲壳素和壳聚糖能诱发产生前列腺素 E₂, IL-1, 白三烯 B₄(LTB₄)类纤维母细胞生长因子类似物(在狗体内)以及 IL-1β(在人体内)等可以促进血管增殖和细胞迁移的介质^[21,22]。随着血管的增殖作用,可以为纤维母细胞的细胞质中肽链所含的脯氨酸和赖氨酸的羟基化过程提供所需的氧及维生素 C,从而促进了胶原蛋白分子的形成^[16]。免疫组织化学的研究表明^[19],用甲壳素和壳聚糖处理的伤口,可以加速 II 型胶原蛋白的分泌,从而促进了肉芽组织和上皮组织的形成。

由于伤口处 I 型和 II 型骨胶原的不平衡而易形成大面积的疤痕,而在对狗和老鼠进行实验后发现^[24],将壳聚糖作用于伤口后,不会产生大的疤痕。甲壳素和壳聚糖在伤口处可以抑制 I 型骨胶原的产生从而减少疤痕^[25]。它们还可以在伤口处通过促进肉芽组织及上皮的生成,减少伤口的收缩,从而起到减小疤痕的作用^[26]。

1.3 甲壳素和壳聚糖的抗炎作用

通常,表面带正电荷的材料由于强烈的不可逆的细菌粘附性,作为医用材料时很容易引起严重的炎症反应^[27,28]。虽然壳聚糖分子中的伯氨基在酸性介质中很容易产生-NH₃⁺结构,但它通常不会引起炎症。从不同脱乙酰度的壳聚糖表面的 Zeta 电势^[29](见表 1)可以看出,由于壳聚糖的弱碱性,其表面的 Zeta 电势不是很高的正值,这表明壳聚糖膜不会对周围的组织产生强烈的刺激作用^[30,31]。

表 1 壳聚糖膜的 Zeta 电势
Table 1 Zeta potential of deacetylated chitin films

	C-0 (chitin)	C-69	C-73	C-84	C-90	C-100 (chitosan)
Zeta potential (mV)	0.52	0.12	0.66	0.61	1.06	0.28

注: C-69 表示脱乙酰度为 69% 的壳聚糖

1.4 壳聚糖的凝血作用

壳聚糖具有止血作用,能促进凝血和血栓的形成^[32]。Bhaskara 等^[33]进行血液凝结实验表明,壳聚糖有加速止血的作用,对人和动物血液中的红血球都有凝聚作用,认为这是由于壳聚糖分子链所带的正电

荷和与细胞表面带负电荷的胞壁酸的相互吸引而产生粘合作用,由于壳聚糖与红血球的粘合作用引起细胞的聚集,从而促进血液的凝结,起到止血的作用。

1.5 甲壳素和壳聚糖的抑菌作用

甲壳素、壳聚糖和它们的衍生物对细菌、酵母、真菌等微生物都有很好的抑制作用,对一般人体表皮存在的细菌如表皮葡萄球菌,大肠杆菌和热带白色念珠菌以及烧伤病人易出现的绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌和化脓性金黄色葡萄球菌感染等都有显著的抑制作用^[34]。目前,对这类材料确切的抗菌机理还不是很清楚。一种看法认为^[35,36]:由于壳聚糖分子中所带的正电荷和微生物细胞膜所带的负电荷的相互作用,导致细菌的蛋白质和其它细胞成分的泄漏而产生抗菌作用。pH 值较小时,壳聚糖分子链上的 C-2 位置所带的正电荷比甲壳素多,其抗菌性能也比甲壳素好。Cuero 等^[37]认为,壳聚糖由于分子内丰富的羟基和氨基,可以作为螯合剂选择性地键合微量金属从而抑制毒素的产生和微生物的生长。此外,壳聚糖可以激发许多组织的抵抗能力^[38];作为一种水性键合剂并抑制不同的酶^[39];低分子量的壳聚糖可以进入微生物的细胞,通过抑制 DNA 转变为 RNA 来抑制细胞的生长^[40]。

1.6 甲壳素和壳聚糖的可降解性能

甲壳素和壳聚糖可以被壳多糖酶和溶菌酶降解。在伤口处迁移的嗜中性粒细胞可以分泌溶菌酶、壳三糖酶和 NO 等,并对甲壳素和壳聚糖的分子起到吞噬作用,从而促使其降解,其中的 NO 分泌物受 N-乙酰葡萄糖胺单元的影响较葡萄糖胺单元更为显著^[33,41]。由于上述原因,甲壳素和脱乙酰度较低的壳聚糖分子受酶的降解作用较为显著,而高脱乙酰的壳聚糖的降解作用相对较慢。Tomihata 等^[29]对甲壳素和不同脱乙酰度的壳聚糖进行的体外和体内降解性实验结果证明了这一点。用甲壳素和壳聚糖制成的伤口敷料由于其降解作用,可以被肌体吸收^[42],从而消除了揭除时的流血以及疼痛,此外也不会因为留下碎屑而延缓伤口的愈合。

综上所述,甲壳素和壳聚糖材料由于其优异的性能,非常适宜于作为伤口敷料的原料。目前,对其在这方面的应用也有了一些研究。

2 甲壳素和壳聚糖在伤口敷料方面的应用

甲壳素、壳聚糖以及它们的衍生物非常适于作为伤口敷料来治疗由于烧伤、擦伤、皮肤溃烂、皮肤移植等形成的伤口。

2.1 甲壳素、壳聚糖与其它材料共混制伤口敷料

虽然甲壳素和壳聚糖具有良好的生理活性,但由于它们所形成的膜较脆,力学性能不好,往往需要通过与其它材料共混改善其力学性能。通过共混的方法也可以把不同材料的优异性能有效结合,从而进一步改善伤口敷料的治疗效果。

Tanabe 等^[43]用角蛋白、壳聚糖与甘油共混制膜。用壳聚糖来改善角蛋白膜的强度,用甘油来改善膜的柔韧性,制得了具有较好的力学性能的共混膜,该膜具有较好的抗菌性能,可以促进纤维母细胞的粘附与增殖,加速伤口的愈合。

Kaessmann 等^[44]用壳聚糖和甘油混合成膜作可密封的伤口敷料。其中甘油作为增塑剂,并可使材料表面成孔而增加其透气性。在膜中同时加入具有抗菌,促进伤口愈合,防止皮肤角化和牛皮癣生成的活性成分,通过酶降解作用可促进活性成分的释放。共混膜对各种原因造成的皮肤伤害都有很好的治疗作用。但其缺点是抗感染性不太好,易脱水,难于制备。

Pandit^[45]将壳聚糖与海藻酸盐通过湿法纺丝共混,制得了具有止血,防霉,抑菌性能并可促进伤口愈合的敷料。共混材料可以吸收自身重量 28 倍的排出液,而海藻酸盐只能吸收其本身重量 10~15 倍的排出液。

Lim 等^[46,47]制得壳聚糖-藻酸盐聚电解质复合膜(Cs-AL PEC)。该膜对白鼠和人的纤维母细胞都有很好的相容性,有加速伤口治愈的效果。组织观察表明,给药 14 天后伤口表面有成熟的表皮和正常厚度的角化层长成。21 天后,生成厚的骨胶原束及成熟的纤维母细胞。

Hirano 等^[48]将壳聚糖纤维与酸性葡糖胺聚糖(透明质酸、硫酸软骨素、硫酸布肤素、肝素)通过湿法纺丝共混,所制得的纤维中含有5%~33%的葡糖胺聚糖。将这种纤维浸泡在生理盐水或蒸馏水中后,可以释放出85%~97%的粘多糖而加速伤口的愈合。

2.2 水溶性壳聚糖伤口敷料

由于水溶性壳聚糖衍生物的亲水性能,与受伤的组织有更好的相容性,并可溶于皮肤纤维母细胞的细胞培养介质中,这更有利于促进伤口的愈合。

Cho 等^[49]采用碱处理以及超声波等方法来控制壳聚糖的脱乙酰度及分子量,制得了水溶性壳聚糖敷料。将这种敷料用于白鼠皮肤表面的较深的切口时,7天后上皮组织完全恢复,伤口处的肉芽组织几乎完全被纤维化和毛发的卵泡代替,长成的皮肤有很高的拉伸强度,在新生成的皮肤处胶原纤维的量与正常的皮肤相当。

羧甲基壳聚糖是一种具有抗菌活性,无毒,可降解,可刺激皮肤纤维母细胞细胞外酶活性的水溶性壳聚糖衍生物。Park 等^[50]发现该衍生物对正常的皮肤纤维母细胞可起到增殖作用,而抑制瘢痕瘤纤维母细胞的增殖;羧甲基壳聚糖可抑制瘢痕瘤纤维母细胞中I型骨胶原的分泌,从而降低了瘢痕瘤纤维母细胞中I型和III型骨胶原的比例,而对正常的皮肤纤维母细胞中I型和III型骨胶原的分泌没有影响,具有促进伤口愈合和减少疤痕的优异性能。

Muzzarelli^[51]制得了水溶性的5-甲基吡咯烷酮壳聚糖。该衍生物与明胶、聚乙烯醇和聚乙烯基吡咯烷酮等都有很好的相容性。该衍生物比壳聚糖更容易被溶菌酶降解,在伤口处分解成低聚物,从而刺激纤维母细胞的增殖和规则的骨胶原沉积,促进血管增殖,减少炎症,并可减少疤痕的产生与收缩。

2.3 水凝胶材料

水凝胶所特有的柔软性能可以促使其与伤口更有效接触,且能为伤口提供一个良好的湿润环境,对促进伤口愈合有很好的效果。甲壳素和壳聚糖很容易通过交联反应制成水凝胶。

Ishihara 等^[52,53]通过将叠氮苯甲酸和乳糖酸与壳聚糖分子中的氨基进行缩合反应(产物表示为Az-CH-LA)后用紫外光照射60s制成水凝胶。细胞培养实验表明Az-CH-LA和由它制得的水凝胶没有毒性。该水凝胶对兔子的颈动脉和肺部的刺孔有很好的密封和止血效果。将20μl的Az-CH-LA水溶液(浓度为30mg/ml)涂敷在白鼠的伤口上^[54],在手指的压力下用紫外光照射30s就可达到完全的止血效果。将约100μl的Az-CH-LA水溶液(浓度为20mg/ml)涂敷在白鼠背部较深的切口处,用紫外光照射90s,该水凝胶对伤口表面不同蛋白质分子的吸引力可以加速伤口的密封与治愈。组织实验表明,给药30天后,水凝胶产生部分降解,部分水凝胶被巨噬细胞吞噬,在水凝胶周围诱发产生了肉芽组织。

在对患者进行诊断和治疗时,常需要采用将导管插入动脉的方法。但这一方法可能会由于止血不当而产生失血、血肿等现象。Hoekstra 等^[55]通过一个动脉护套将微晶壳聚糖(MCCh)整合CaCl₂形成的凝胶作为密封剂来改善导管插入时的止血性能。MCCh在刺破位置形成一种凝胶状的结构从而对动脉起到密封作用。对狗的实验表明,不使用MCCh凝胶时,对血管手工施压平均需要16.7(±8.1)min达到止血;而采用MCCh凝胶时,在手工施压下平均只需6.1(±8.1)min就可以达到止血的目的。在实验的后处理阶段没有并发症,实验结束后无血肿和感染现象。组织学研究表明,在动脉内腔没有血栓症发生。可见,MCCh凝胶是一种可以达到动脉止血目的的安全而有效的生物材料。

2.4 新型双层壳聚糖基敷料的研究

近来对双层壳聚糖敷料有了很多报道,这种敷料通常由海绵状的内层和起保护作用的表层组成,具有很好的透气性并可防止伤口的感染和脱水。

Shyu 等^[4]采用“浸渍-沉淀相反转法(Immersion-Precipitation phase inversion method)”制成不对称壳聚糖膜敷料。其微孔状的高密度表层可阻止细菌的渗透和伤口表面的脱水,但可使分泌物排除。而大孔海绵状的内层可通过毛细作用排除伤口处的分泌物,促进组织重生,加速伤口愈合。该膜还有很好的透气性和止血性。

Mi 等^[56]用湿/干相反转法(Wet/dry phase inversion method)制得了双层壳聚糖膜,该膜有高密度的表层

和海绵状的内层,有很好的透氧能力和较好的吸水能力,可以控制水蒸气的转移速率。向敷料中添加磺胺嘧啶银(AgSD)来抑制伤口的感染,该膜对 AgSD 有缓释作用。体外和体内抗菌性实验表明,该膜对绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌都有很好的抑制作用。

Loke 等^[57]制成了一种外层为羧甲基壳聚糖水凝胶材料,内层为充满了洗必太葡萄糖酸盐的壳聚糖乙酸酯泡沫的双层敷料。水凝胶层可以阻止微生物的进入,并可吸收伤口排出的分泌物。体外实验表明,内层对抗微生物的药物有缓释作用,对绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌等都有较好的抑制作用。该敷料可以克服目前使用的敷料在治疗烧伤时容易产生感染的缺点。

Yusuf 等^[58]将甲壳素溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 5% 氯化锂(DMAc/5%LiCl),再加入乙醇作为促凝剂制得单一尺寸分布的珠状甲壳素。以 50%(w/v) NaOH 溶液活化珠状甲壳素,使其与 1.9M 一氯乙酸 2-丙醇溶液反应,在珠状甲壳素中引入羧甲基化表层。该产物可吸收自身重量 95 倍的水,可在治疗伤口的同时吸收伤口处的分泌物。

2.5 其它形式的甲壳素、壳聚糖伤口敷料

Su 等^[59]从灵芝的真菌菌丝中提取出多糖甲壳素(Sacchachitin),它能显著加速伤口的愈合,与已商品化的 BeschitinW 的治疗效果相似,对白鼠的纤维母细胞的体外细胞培养以及体内免疫实验均没有发现副作用。

Chung 等^[60]以高大毛酶和布拉克须酶作为甲壳素和壳聚糖的来源。对纤维母细胞的细胞形态学的研究表明,布拉克须酶和较少量的高大毛酶对细胞有吸引作用,当把它们用于伤口敷料时,布拉克须酶的孢囊柄和高大毛酶的菌丝体可促进纤维母细胞的生长,并为纤维母细胞提供可以固定的基体,从而可以促进肉芽组织的形成,加速伤口的愈合。

碱性纤维母细胞生长因子(bFGF)是一种具有促进血管增殖和肉芽组织形成,加速伤口愈合作用的聚多肽分裂素。但将其用于伤口治疗时,很容易随分泌物流失或被伤口敷料吸收,使疗效大大降低。Mizuno 等^[61]将 bFGF 与水溶性的羟丙基壳聚糖结合制膜,该膜对 bFGF 有缓释作用,从而提高了伤口治疗的效果。动物实验表明,缓释膜比单独采用壳聚糖时对纤维母细胞的增殖作用和促进血管生长的作用要更加显著。

在日本,已有五种由甲壳素和壳聚糖制得的新型伤口敷料上市,分别是: Beschitin W, Beschitin F, Chitipack C, Chitipack S 和 Chitipack P。20 世纪 80 年代日本的 Morihita Resere 公司以甲壳素细丝制成的无纺布(BeschitinW)作人造皮肤。这种皮肤在透气性和吸水性方面优于由骨胶原和猪皮等制成的人造皮肤,对伤口表面有很好的亲合作用,最重要的是其对皮肤的增殖作用非常明显^[59]。Minami 等^[21]将甲壳素加入聚酯无纺布中(即 Chitipack P)植入牛腱,并以聚酯无纺布作空白实验。结果表明,Chitipack P 可促进血管的增殖,增加具有促进肉芽组织形成的 II 型和 IV 型胶原的产生,而成熟的 I 型胶原的产生却比空白实验少,可见 Chitipack P 可加速伤口的愈合并减少疤痕。Chitipack P 可大大增加给药处弹性纤维的量,使组织的拉伸强度增大,而断裂强度大约是空白实验的两倍。Kojima 等^[62]进一步通过对老鼠的皮下植入实验对这种复合材料研究发现,由壳聚糖所引起的组织反应是甲壳素的 5~10 倍,在聚酯无纺布中甲壳素和壳聚糖的最佳剂量分别为 1.0~10mg/mL 和 0.1~1.0mg/mL,过量的甲壳素和壳聚糖将诱发过量的肉芽组织的产生以及肿胀、产生渗出物等发炎反应。

在第八届国际甲壳素及壳聚糖学术会议中,Dung 等^[8]介绍了他们通过非晶化蟹壳制备的甲壳素产品 Vinachitin,用该产品对超过 300 名重度烧伤、外伤和溃疡患者的临床使用表明对伤口愈合有很好的效果。

由于甲壳素和壳聚糖材料所特有的适合于伤口治疗的优异性能,并且来源天然,符合人们回归自然的要求,使得它们在制备伤口敷料方面具有很大的优势。甲壳素、壳聚糖及其衍生物可以通过粉、膜、无纺布、胶带、绷带、溶液、水凝胶、干凝胶、棉纸、洗液、乳膏等多种形式制成伤口敷料。目前对甲壳素和壳聚糖基伤口敷料的研究已经成为甲壳素和壳聚糖研究的热点,关于这方面的报道也越来越多,这方面的研究也将进一步促使天然高分子甲壳素和壳聚糖为人类作出更大的贡献。

参考文献:

- [1] Moulin V, Auger F A, Garrel D, et al. Burns, 2000, 26: 3~12.
- [2] Winter G D. Nature, 1962, 193: 293~294.
- [3] Puma S K, Babu M. Burns, 2000, 26: 54~62.
- [4] Mi F L, Shyu S S, Wu Y B. Biomaterials, 2001, 22: 165~173.
- [5] Matsuda K, Suzuki S, Ishiki N, et al. Biomaterials, 1993, 14: 1030~1035.
- [6] Hinrichs L J, Lommen E J, Wildevuur C R H. J Appl Biomater, 1992, 3: 287~303.
- [7] Wu P, Fisher A C, Queen D, et al. Biomaterials, 1995, 16: 171~175.
- [8] Eugene K, Lee Y L. Biomaterials, 2003, 24: 2339~2349.
- [9] Majeti N V, Ravi K. React & Funct Polym, 2000, 46: 1~27.
- [10] Ohshima Y, Nishino K, Yonekura Y, et al. Eur J Plast Surg, 1987, 10: 66~69.
- [11] Allan G G, Altman L C, Bensinger R E, et al. Zikakis J P, In Chitosan and Related Enzymes. Orland, FL: Academic press. 1984; 119~133.
- [12] Okamoto Y, Kawakami K, Miyatake K, et al. Carbohydr Polym, 2002, 49: 249~252.
- [13] Usami Y, Okamoto Y, Minami S, et al. J Veter Med Sci, 1994, 56: 1215~1216.
- [14] Usami Y, Okamoto Y, Takayama T, et al. Carbohydr Polym, 1998, 36: 137~141.
- [15] Usami Y, Minami S, Okamoto Y, et al. Carbohydr Polym, 1997, 32: 115~122.
- [16] Ringler D J, In Carroll C, editor. Veterinary Pathology. 6th ed. MD, USA: Williams and Wilkins, 1997. p. 113~158.
- [17] Minami S, Masuda M, Suzuki H, et al. Carbohydr Polym, 1997, 33: 285~294.
- [18] Mori T, Okumura M, Matsuura M, et al. Biomaterials, 1997, 18: 947~951.
- [19] Koch A E, Poverini P J, Kunkel S L, et al. Science, 1992, 258: 1798.
- [20] Ueno H, Yamada H, Tanaka I, et al. Biomaterials, 1999, 20: 1407~1414.
- [21] Okamoto Y, Southwood L, Stashak T S, et al. Carbohydr Polym, 1997, 33: 33~38.
- [22] Usami Y, Okamoto Y, Takayama T, et al. J. Biomed Mater Res, 1998, 42: 517~522.
- [23] Nishimura K, Nishimura S, Nishi N, et al. Vaccine, 1984, 2: 93~99.
- [24] Okamoto Y, Minami S, Matsushashi A, et al. J Veter Med Sci, 1993, 55: 743~747.
- [25] Minami S, Okamoto Y, Miyatake K. Carbohydr Polym, 1996, 29: 295~299.
- [26] Ishihara M, Nakanishi K, Ono K. Biomaterials, 2002, 23: 833~840.
- [27] Kishida A, Iwata H, Tamoda Y. Biomaterials, 1991, 12: 786~792.
- [28] Okada T, Ikada Y. J Biomed Mater Res, 1993, 27: 1509~1518.
- [29] Tomihata K, Ikada Y. Biomaterials, 1997, 18: 567~575.
- [30] Tamada Y, Ikada Y. J Biomed Mater Res, 1994, 28: 783~789.
- [31] Kato K, Sano S, Ikada Y. Colloids Surf. B Biointerfaces, 1995, 4: 221~230.
- [32] Amiji M M. Colloids Surf. B Biointerfaces, 1998, 10: 263~271.
- [33] Bhaskara R S, Shama C P. J Biomed Mater Res, 1997, 34: 21~28.
- [34] Allen G G, Altman L C, Bensinger R E, et al. In Chitosan and Related Enzymes. Academic Press, 1984, New York, pp119.
- [35] Chen C, Liao W, Tsai G, et al. J Food Biotechnol, 1998, 61: 1124~1128.
- [36] Tsai G J, Su W H. J Food Prot, 1999, 62: 239~243.
- [37] Cuero R G, Osuji G, Washington A, et al. Biotechnol Lett, 1991, 13: 441~444.
- [38] El Ghauth A, Arul J, Asselin A, et al. Mycol Res, 1992, 96: 769~779.
- [39] Young D H, Kohle H, Kaus H, et al. Plant Physiol, 1982, 70: 1449~1454.
- [40] Muzzarelli R A A. In Chitin in Nature and Technology. Plenum Press; New York, 1986, p. 206.
- [41] Peluso G, Petillo O, Ranieri M, et al. Biomaterials, 1994, 15: 1215~1220.
- [42] Pangbum S H, Prescong P V, Heller J. Biomaterials, 1982, 3: 105.
- [43] Tanabe T, Okitsu N, Tachibane A. Biomaterials, 2002, 23: 817~825.
- [44] Kaessmann H J, Hark K W. USP 5597581, 1997.
- [45] Pandit A S. USP 5836970, 1998.
- [46] Yan X L, Khor E, Lim L Y. J Biomed Mater Res, 2001, 58: 358~365.
- [47] Wang L, Khor E, Lim L Y, et al. J Biomed Mater Res, 2002, 63: 610~618.
- [48] Hirano S, Zhang M, Nakagana M. J Biomed Mater Res, 2001, 56: 556~561.
- [49] Cho Y W, Cho Y N, Chung S H, et al. Biomaterials, 1999, 20: 2139~2145.

- [50] Chen X G, Wang Z, Park H J. *Biomaterials*, 2002, 23: 4609 ~ 4614.
- [51] Muzzarelli R A A. *USP* 5378472, 1995.
- [52] Ono K, Saito Y, Ishihara M, et al. *J Biomed Mater Res*, 2000, 49: 289 ~ 295.
- [53] Ishihara M, Ono K, Saito Y, et al. *Int Cong Ser*, 2001, 1223: 251 ~ 257.
- [54] Ishihara M, Nakanishi K, Ono K. *Biomaterials*, 2002, 23: 833 ~ 840.
- [55] Hoekstra A, Struszczyk H, Kivekas O. *Biomaterials*, 1998, 19: 1467 ~ 1471.
- [56] Mi F L, Wu Y B, Shyu S S, et al. *J Biomed Mater Res*, 2002, 59: 438 ~ 449.
- [57] Loke W K, Lau S K, Yong L L, et al. *J Biomed Mater Res*, 2000, 53: 8 ~ 17.
- [58] Yusof N L B M, Lin L Y, Khor E. *J Biomed Mater Res*, 2001, 54: 59 ~ 68.
- [59] Su C H, Sun C S, Juan S W. *Biomaterials*, 1997, 18: 1169 ~ 1174.
- [60] Chung L Y, Schmidt R J, Hamlyn P F, et al. *J Biomed Mater Res*, 1994, 28: 463 ~ 469.
- [61] Mizuno K, Yanamura X, Yano K, et al. *J Biomed Mater Res*, 2003, 64: 177 ~ 181.
- [62] Kojima K, Okamoto Y, Miyatake K, et al. *Carbohydr Polym*, 2001, 46: 235 ~ 239.

Application of Chitin and Chitosan in the Wound Dressing

CHEN Yu¹, DOU Gui-fang², LUO Yun-jun¹, TAN Hui-min¹

(1 *School of Material Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;*

2 *Institute of Blood Transfusion, The Academy of Military Medical, Beijing 100850, China)*

Abstract: Chitin and chitosan are paid more and more attention in the field of wound dressing as their excellent properties of biocompatibility, biodegradability, nontoxicity, hemostasis, acesodyne, sterilization, accelerating the healing up of the wound and reducing the scar. In this paper, the mechanism of chitin and chitosan in accelerating wound healing are discussed, and the research progress of the wound dressing with excellent property prepared via chitin, chitosan and their derivant are reviewed.

Key words: Chitin; Chitosan; Wound dressing; Mechanism

(上接 72 页)

The Extrudate Distortion and the Non-linear Viscoelasticity of Linear PE and its Copolymer Melts

WU Qi-ye, WU Jin-gan, WEN Xue-ming, WANG Xin, LI Peng, WANG Shu-ying

(*Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China*)

Abstract: The relationships of extrudate distortion and the non-linear viscoelasticity for HDPE, POE, EPDM etc were studied by capillary rheometer. It is indicated that the melt slip at wall and the extrusion pressure oscillation were easy occurred in linear macromolecule melts and difficulter occurred in polymer melts having bigger side-group or broader molecule weight distribution, or having a lot of short side-chain. More the chain entanglement, and more the shear stress between melts and the wall of capillary, the melt slip at wall and the pressure oscillation became stronger. The melts fracture behaviors were influenced more by the extensional viscosity, but less by the steady shear viscosity of melt.

Key words: Linear PE melts; Extrudate distortion; Melt slip at wall; Pressure oscillation; Non-linear viscoelasticity