

改性壳聚糖/海藻酸止血海绵的制备及其快速凝血性能研究

秦聪聪¹, 汪伟^{1,2*}, 谢锐^{1,2}, 巨晓洁^{1,2}, 刘壮^{1,2}, 褚良银^{1,2}

(1. 四川大学化学工程学院, 四川成都 610065;

2. 四川大学高分子材料工程国家重点实验室, 四川成都 610065)

摘要:通过一步冷冻干燥法将多孔海藻酸钙海绵基材与烷基化壳聚糖结合制备了改性多孔止血海绵。该改性海绵具有疏松多孔结构,可促进血液快速浸润其多孔结构。而海绵中的改性壳聚糖可通过其烷基侧链与血液中的红细胞等作用促进血液快速凝固。结果表明,相比未改性的海绵基材,改性止血海绵展现出快速凝血能力,其体外凝血指数在10 s内低至7.22%;同时,该改性止血海绵亦展现出良好的血液相容性,其溶血率仅为1.4%。

关键词:止血材料;海绵;壳聚糖;快速止血

中图分类号:TB324

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2023)04-0125-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.04.024

Fabrication of modified chitosan/alginate hemostatic sponge and its performance for quick hemostasis

QIN Cong-cong¹, WANG Wei^{1,2*}, XIE Rui^{1,2}, JU Xiao-jie^{1,2}, LIU Zhuang^{1,2}, CHU Liang-yin^{1,2}

(1.School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China;

2.State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: A kind of modified porous hemostatic sponge is prepared by integrating porous Ca-alginate sponges with alkyl-modified chitosan via one-step lyophilization process. The sponge has highly porous structure which enables blood to quickly penetrate into their porous structure upon contacting with the blood. Meanwhile, alkyl-modified chitosan polymers in the porous structure allow interaction between red blood cells in the blood and their alkyl side chains to promote the blood to clot. The results indicate that compared with the unmodified sponge, the modified porous hemostatic sponge can exhibit a rapid hemostatic property, and its blood clotting index reaches as low as 7.22% within 10 seconds. Meanwhile, this modified porous hemostatic sponge shows a good hemocompatibility, with a low hemolysis ratio of 1.4%.

Key words: hemostatic materials; sponges; chitosan; quick hemostasis

不可控大出血是自然灾害、战争以及日常生活事故等情况下导致死亡的主要原因之一^[1]。由外伤引起的大出血可导致体温过低^[2]、凝血障碍^[3]和器官衰竭等并发症,从而增加死亡率。因此,快速有效的外伤止血对于大幅降低上述情况中的死亡率具有重要作用^[4-5]。虽然人体本身具备凝血机制,但在紧急出血情况下仍需止血材料辅助^[6]。现有止血材料中使用最广泛的有水凝胶液体敷料、纱布、海绵等固体敷料。水凝胶液体敷料可粘附在伤口上形成物理屏障止血^[7-10],但其无法吸收多余的液体,且粘性会因为与血液接触而降低,从而减弱止血效果。而固体敷料大都具有多孔结构^[11-12],可有效吸收血液,因而在不可控出血时具有良好止血效果。目前,在固体敷料中,海藻酸、壳聚糖等天然多糖具有来源

广泛、成本低及生物相容性好等优点^[13-14],已在止血领域广泛应用^[15-16]。如研究者^[17]以 β -环糊精聚酯水凝胶与壳聚糖结合制得了蜂窝状多孔止血敷料,其多孔结构增加了壳聚糖与血液作用的比表面积,增强了止血性能。通过以壳聚糖和N-卤胺改性氧化锌纳米颗粒为原料,由真空冷冻干燥法制得了多孔复合止血海绵^[18],其可实现对大量血液和创面渗出物的有效吸收,止血性能良好。然而,虽然现在已开发出多种海藻酸钙、壳聚糖等基材的止血材料,但其快速止血性能仍有待提升。

笔者通过将多孔海藻酸钙海绵基材与烷基化壳聚糖相结合,由一步冷冻干燥法制得了具有快速凝血功能和良好血液相容性的改性止血海绵,并对改性止血海绵的微观结构组成、凝血性能和溶血率进

收稿日期:2022-04-09;修回日期:2023-02-14

基金项目:国家自然科学基金(21922809)

作者简介:秦聪聪(1997-),女,硕士研究生,研究方向为功能聚合物材料,1320296109@qq.com;汪伟(1984-),男,博士,教授,研究方向为微流控技术与化工新材料,通讯联系人,wangwei512@scu.edu.cn。

行了研究。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

壳聚糖(CS,脱乙酰度 $\geq 95\%$,生物技术级),上海麦克林生化科技有限公司生产;海藻酸钙海绵基材,青岛明月生物医用材料有限公司生产;十二醛(分析纯)、氢氧化钠(NaOH)、聚乙二醇(PEG),阿拉丁工业公司生产;醋酸(HAc)、无水乙醇(EtOH)、硼氢化钠(NaBH₄),成都市科隆化学品有限公司生产;磷酸盐缓冲溶液(PBS),美国Hyclone公司生产;实验用水为双重去离子水($>18.2\text{ M}\Omega$);溴化钾(KBr),阿拉丁工业公司(上海)生产。

电子分析天平(MS-TS),梅特勒-托利多仪器上海有限公司生产;冷冻干燥机(FD-1C-50),北京博医康实验仪器有限公司生产;酶标仪(SAF-680T),上海巴玖实业有限公司生产;Millipore Elix-10 纯水系统(Milli-Q Plus),美国密理博(Millipore)公司生产;真空干燥箱(ZK-82BB),上海实验仪器厂生产;扫描电子显微镜(TM3030),日本日立公司生产;傅里叶变换红外光谱仪(Nicolet iS50),美国赛默飞(Thermo Scientific)公司生产。

1.2 改性止血海绵的制备

改性止血海绵主要通过将改性壳聚糖(MCS)结合到多孔海藻酸钙海绵基材中,再由冷冻干燥来制备。改性壳聚糖主要参考文献[19]所述方法,先由希夫碱反应将十二醛接枝到壳聚糖分子上,再利用NaBH₄还原碳氮双键来制备。制备改性止血海绵时,先将一定量改性壳聚糖溶解到0.2 mol/L的乙酸溶液中,再将海绵基材浸泡入该改性壳聚糖溶液中。然后,将海绵基材转移至质量分数为2%的NaOH溶液中,使得改性壳聚糖结合到海绵基材中。最后,将改性止血海绵用去离子水清洗,并置于质量分数为2%的PEG溶液中浸泡后再冻干,则得到改性止血海绵。

1.3 改性止血海绵的形貌结构组成表征

利用傅里叶红外变换光谱(FT-IR)分析壳聚糖和改性壳聚糖的化学组成。利用扫描电镜和数码相机表征改性止血海绵的形貌。利用液相位移法测定改性止血海绵的孔隙率^[20]。称取0.01~0.015 g的干态改性止血海绵,将其放入5 mL去离子水中,5 min后取出样品并称量,计算海绵的孔隙率:

$$P = [(m_2 - m_1) / \rho V] \times 100\% \quad (1)$$

式中: P 为海绵的孔隙率; $m_2 - m_1$ 为海绵在吸收去离

子水前后的质量变化量; ρ 为去离子水密度; V 为海绵表观体积。

1.4 改性止血海绵的止血性能

采用体外凝血指数(BCI)评估改性止血海绵的体外凝血性能。首先,将兔全血(枸橼酸钠抗凝)充分混匀,消除血细胞分层现象;然后,将其置于37℃水浴锅预热10 min,再向其中加入0.2 mol/L CaCl₂水溶液(CaCl₂水溶液与血液的体积比为2:25),迅速混合10 s后,吸取10 μL 血液滴加在培养皿中的海绵(0.5 cm \times 0.5 cm)上,凝血一定时间后加入3 mL PBS终止凝血,溶血1 min后吸取上清液,并用酶标仪测定其在545 nm处的吸光度。以不加海绵的兔全血作为对照组。最后计算BCI:

$$BCI = (OD_s / OD_c) \times 100\% \quad (2)$$

式中: OD_s 为样品吸光度; OD_c 为对照组吸光度。

利用扫描电镜观察体外凝血后改性止血海绵表面的红细胞吸附情况。首先,将混匀的抗凝兔全血于37℃预热,并加入0.2 mol/L CaCl₂水溶液(同上)进行复钙处理。然后,吸取70 μL 血液滴加在海绵(0.5 cm \times 0.5 cm)上,30 s后用PBS清洗海绵表面未凝全血,再将其加入PBS中用2.5%戊二醛固化2 h。将所得样品依次用体积分数分别为30%、50%、70%、80%、90%和100%的乙醇梯度脱水,并最终冷冻干燥48 h后用于扫描电镜观察。

1.5 改性止血海绵的溶血率表征

通过测定改性止血海绵的溶血率对其血液相容性进行评估。测定溶血率时,先将改性止血海绵置于10 mL生理盐水中,在37℃水浴中预热30 min;同时,将4 mL抗凝兔全血与5 mL生理盐水混匀,稀释兔全血。然后,在改性止血海绵(0.5 cm \times 0.5 cm)中加入200 μL 稀释的兔全血,摇匀后在37℃水浴中孵育1 h。最后,在3 000 r/min离心5 min后,从上述样品中吸取100 μL 上清液于96孔板中,用酶标仪测定其在545 nm处的吸光度。采用加入200 μL 稀释兔全血的生理盐水(10 mL)作为阴性组,加入200 μL 稀释兔全血的去离子水(10 mL)作为阳性组。样品溶血率计算式为:

$$R = [(OD_s - OD_n) / (OD_p - OD_n)] \times 100\% \quad (3)$$

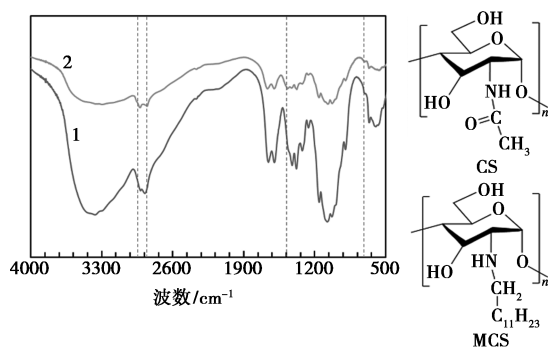
其中: R 为溶血率; OD_s 、 OD_p 、 OD_n 分别为样品组、阳性组、阴性组吸光度值。

2 结果与讨论

2.1 改性止血海绵的制备

壳聚糖和改性壳聚糖的FT-IR图谱如图1所示。从图1可以看出,壳聚糖和改性壳聚糖在2 800~2

900 cm^{-1} 和2 900~3 000 cm^{-1} 处均有出峰,这些特征峰是 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-$ 的伸缩振动峰。同时,与壳聚糖相比,改性壳聚糖在2 921 cm^{-1} 处的出峰明显增强,这是因为 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ 被成功接枝到壳聚糖骨架上,从而增加了峰的强度。改性壳聚糖图谱中在720、1 480 cm^{-1} 处分别出现了吸收峰,其分别是十二烷基骨架上的 $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n \geq 4$)和 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ 的特征峰;相比之下,壳聚糖图谱中这两处吸收峰并不明显。上述结果说明 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ 已被成功接枝。此外,在改性壳聚糖图谱中,2 720~2 810 cm^{-1} 区域范围没有吸收峰,表明改性壳聚糖产物中的醛杂质已去除干净。



1—CS; 2—MCS

图1 壳聚糖(CS)和改性壳聚糖(MCS)的红外图谱和结构式

海藻酸钙海绵基材以及分别经质量分数为0.5%和1%的改性壳聚糖修饰的改性海绵基材的光学照片如图2所示,其扫描电镜图如图3所示。其中,经0.5%和1%改性壳聚糖修饰的改性海绵基材分别标记为改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)

(1%)。从图2(a)可知,海绵基材表面呈现出由海藻酸钙微纤维组成的多孔结构。这种疏松多孔结构更有利于海绵基材在溶液浸泡处理时与改性壳聚糖相结合。而从图2(b)、图2(c)可知,改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)由于结合了改性壳聚糖,因而表面变得更致密。从图3(a)可知,海绵基材的扫描电镜图可明显看出其多孔结构。而从图3(b)和图3(c)可知,改性止血海绵(0.5%)由于经改性壳聚糖溶液修饰后,其多孔结构内出现了改性壳聚糖,且随着溶液中改性壳聚糖含量增加,改性止血海绵(1%)的多孔结构中覆盖了更多的改性壳聚糖高分子。

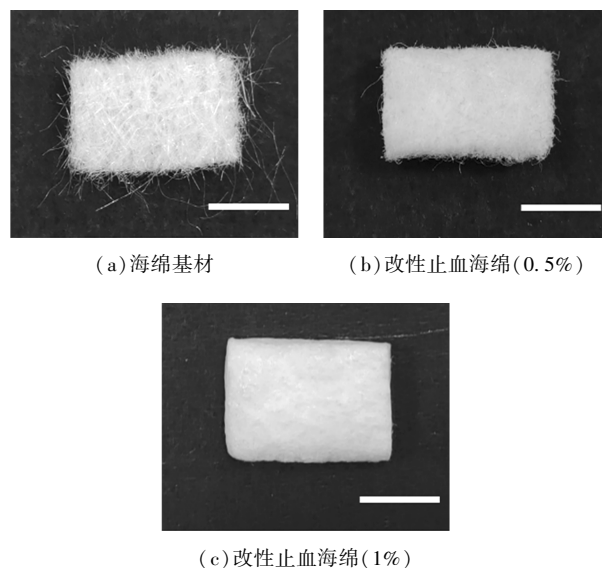


图2 海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的光学图片

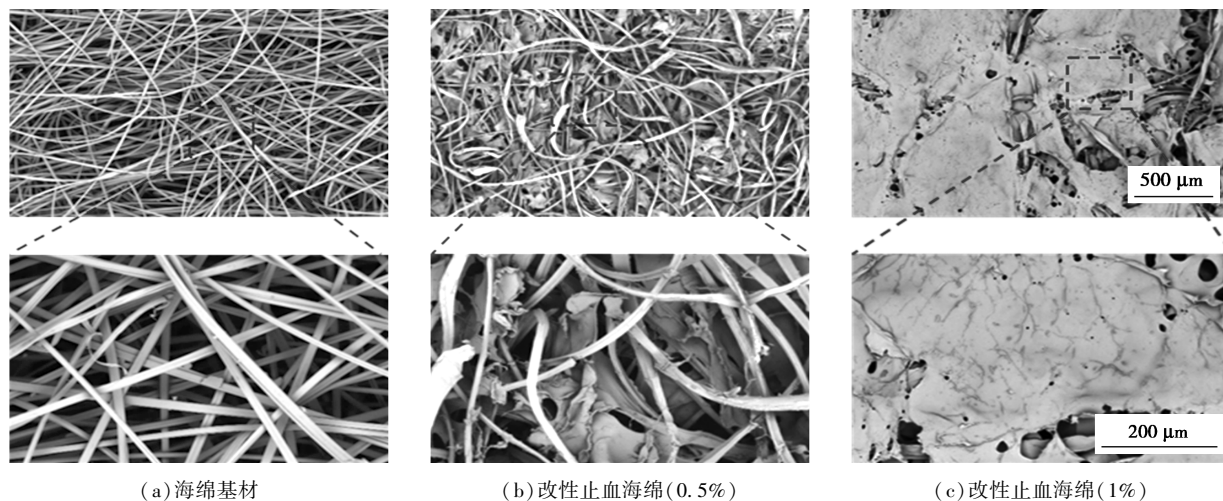


图3 海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的扫描电镜图

海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的孔隙率测试结果如表1所示。由表1

可知,海绵基材孔隙率达到了84.13%;而改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的孔隙率分别

变为 67.13% 和 48.26%。这是因为改性止血海绵多孔结构中结合的高分子占据了一定空间,致其孔隙率下降。尽管如此,改性止血海绵的多孔结构仍有利于吸收血液,促进改性止血海绵和血红细胞等作用。

表 1 海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的孔隙率

样品	孔隙率/%
海绵基材	84.13
改性止血海绵(0.5%)	67.13
改性止血海绵(1%)	48.26

2.2 改性止血海绵的止血性能

改性止血海绵与血液接触时,其多孔网络结构将血液吸入海绵内部,使得改性壳聚糖可通过疏水基团与血液中的血红细胞等进行作用,实现快速有效凝血(图 4)。实验中采用了文献[21]所述方法进行 BCI 测试,以表征改性止血海绵的凝血性能,如图 5 所示。从图 5(a)、图 5(b)可以看出,当培养皿中的海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)滴加相同量血液后,血液迅速进入 3 种样品的多孔网络结构中,表明 3 种材料均具有良好吸血液能力。待凝血 30 s 后加入 PBS 终止凝血,同时冲洗出未凝固的血液成分。从图 5(c)中可以看出,加 PBS 1 min 后,海绵基材周围稍微有血红细胞溶出;而 2 种改性止血海绵周围液体仍澄清透明。结果表明,相比于海绵基材,2 种改性止血海绵凝血效果更好。3 种样品在体外凝血后的微观结构如图 6 所示。由图 6 中可以看出,海绵基材的多孔结构中仅黏附少量的血红细胞,而改性止血海绵的多孔结



图 4 改性止血海绵的止血功能示意图

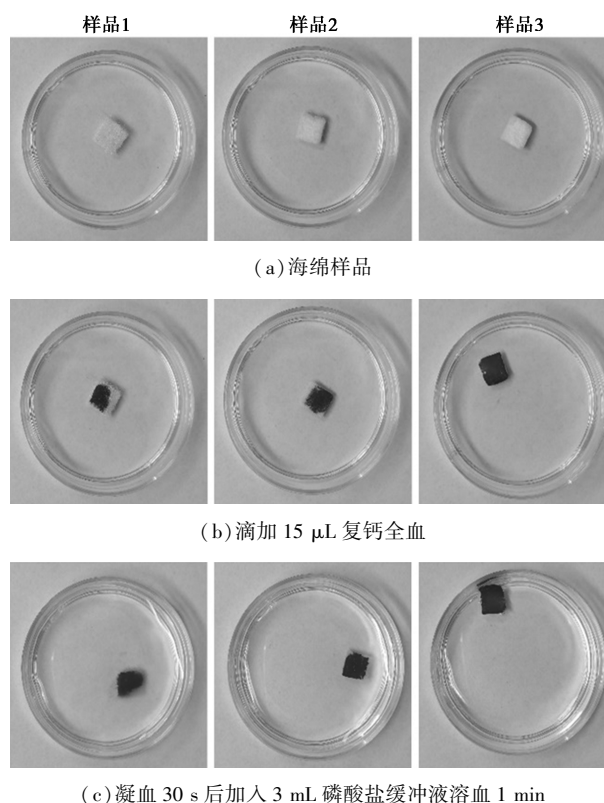


图 5 海绵基材(样品 1)、改性止血海绵(0.5%)(样品 2)和改性止血海绵(1%)(样品 3)的体外凝血实验过程光学图片

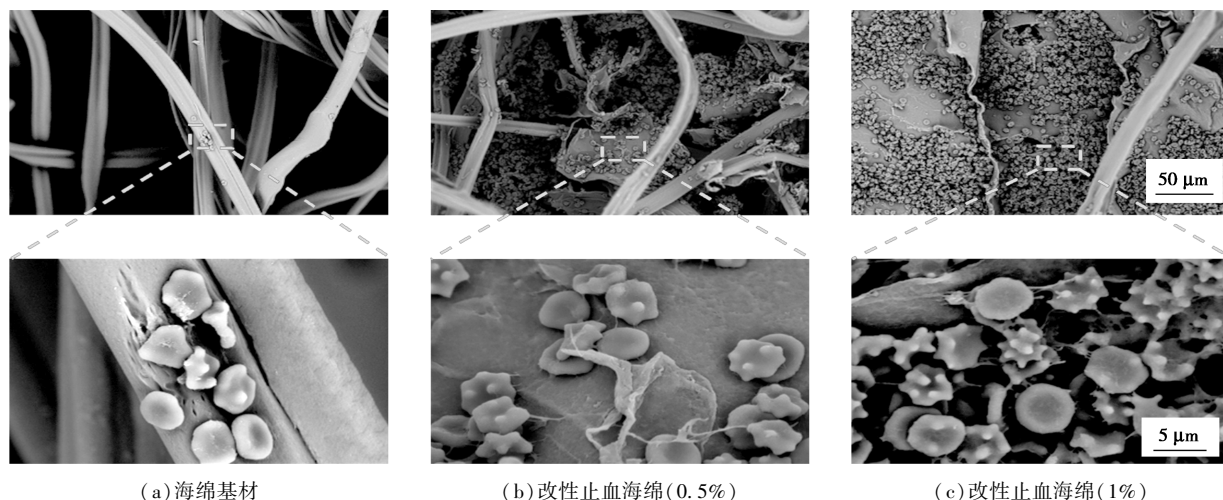
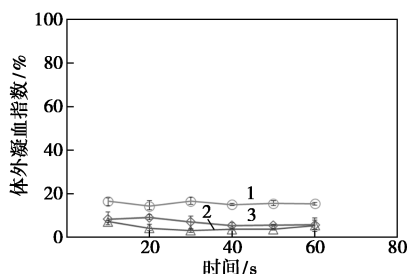


图 6 海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)在体外凝血后的微观结构扫描电镜图

构中则结合了大量的红细胞,进一步表明改性止血海绵可良好地与红细胞等进行作用,从而促进凝血。

海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)在体外凝血过程中的BCI值随时间的变化情况如图7所示。从图7可以看出,海绵基材在10 s凝血时间时BCI值达到了16.6%;而随着凝血时间增加到60 s时,其BCI值变为17%,基本维持稳定。相比之下,改性止血海绵(0.5%)在10 s凝血时间时BCI值则降低至7.22%,而在60 s时其BCI值已低至5.55%水平,表明改性止血海绵(0.5%)具有快速凝血能力。同时,对于改性止血海绵(1%),其在60 s内的BCI值虽低于10%,但仍稍大于改性止血海绵(0.5%)的BCI值。这是因为改性止血海绵(1%)的多孔结构中改性壳聚糖高分子较多,一定程度上阻碍了血液进入,导致其BCI值略高。然而,改性止血海绵(1%)比海绵基材的BCI值更低,亦说明海绵基材经过改性壳聚糖处理后,可增强其凝血效果。结果表明,相比于海绵基材和改性止血海绵(1%),改性止血海绵(0.5%)具有更好的快速凝血能力。



1—海绵基材;2—改性止血海绵(0.5%);3—改性止血海绵(1%)

图7 海绵基材、改性止血海绵(0.5%)和改性止血海绵(1%)的体外凝血指数随时间的变化图

2.3 改性止血海绵的溶血率

选用了凝血效果最好的改性止血海绵(0.5%)进行溶血率测试,结果如表2所示。在实验中,阳性组溶液呈红色,且在离心后没有沉降物,表明兔全血加入去离子水中后红细胞几乎全部破裂。阴性组溶液澄清透明,且离心后存在红色沉降物,表明兔全

表2 分别添加兔全血的去离子水组(阳性组)、生理盐水组(阴性组)和改性止血海绵(0.5%)组(样品组)的溶血率

样品	阳性组	阴性组	样品组
溶血率/%	~100	0	1.4

血加入生理盐水中后红细胞几乎没有破裂。而对于样品组,其溶液也澄清透明,且离心后沉降有红细胞。从表2可知,阳性组、阴性组、样品组的溶血率分别为~100%、0%、1.4%,该结果表明,改性止血海绵(0.5%)具有良好的血液相容性。

3 结论

综上所述,通过一步冷冻干燥法将多孔海藻酸钙海绵基材与烷基化壳聚糖相结合,制得了具有快速凝血功能和良好血液相容性的改性止血海绵材料。该改性止血海绵材料可利用其多孔结构快速吸血,促进血液成分与改性壳聚糖的作用。而改性壳聚糖则可通过其烷基侧链与红细胞等作用,促进血液凝固。结果表明,改性止血海绵具有优良的快速止血能力,其体外凝血指数能在10 s内低至7.22%。同时,该改性止血海绵具有良好的血液相容性,其溶血率仅为1.4%。该工作为构建具有快速凝血功能和良好血液相容性的止血材料提供了一种新策略。

参考文献

- [1] Price M A, R A K, Bulger E M, *et al.* Building the future for national trauma research[J]. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 2020, 5(1): 421-425.
- [2] Bochicchio G, Kilbourne M, Kuehn R, *et al.* Use of a modified chitosan dressing in a hypothermic coagulopathic grade V liver injury model[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2009, 198(5): 617-622.
- [3] Lutz J, Menke J, Sollinger D, *et al.* Haemostasis in chronic kidney disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014, 29(1): 29-40.
- [4] Yuan H, Chen L, Hong F F. A biodegradable antibacterial nanocomposite based on oxidized bacterial nanocellulose for rapid hemostasis and wound healing[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(3): 3382-3392.
- [5] Zhang J, Xue S, Zhu X, *et al.* Emerging chitin nanogels/rectorite nanocomposites for safe and effective hemorrhage control [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, 7(33): 5096-5103.
- [6] Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care [J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: 19-36.
- [7] Chen Y C, Yang H. Octopus-inspired assembly of nanosucker arrays for dry/wet adhesion [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(6): 5332-5338.
- [8] Zhou L, Zheng H, Liu Z, *et al.* Conductive antibacterial hemostatic multifunctional scaffolds based on Ti3C2Tx MXene nanosheets for promoting multidrug-resistant bacteria-infected wound healing [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 2468-2480.

(下转第136页)

- 术探讨[J].给水排水,2015,41(7):38-41.
- [3] 冯志江,梅向松,吴曼,等.乡镇生活垃圾压缩(中转)站污水处理现状研究[J].广东化工,2019,46(20):87-89.
- [4] 刘婉莹,吕凡,仇俊杰,等.非膜技术处理生物稳定渗滤液的效果及成本[J].中国环境科学,2022,42(2):644-653.
- [5] Luo J, Zhou J, Qian G, *et al.* Effective anaerobic biodegradation of municipal solid waste fresh leachate using a novel pilotscale reactor: Comparison under different seeding granular sludge [J]. *Biores Technol*, 2014, 165: 152-157.
- [6] 全学军,徐云兰,程治良.难降解废水高级氧化技术[J].北京:化学工业出版社,2018.
- [7] 肖羽堂,吴晓慧,王冠平,等.垃圾渗滤液高级氧化及其组合工艺深度处理研究进展[J].水处理技术,2020,46(2):8-12.
- [8] 陈宜才.AO-电催化联合工艺处理村镇垃圾中转站渗滤液的研究[D].杭州:浙江大学,2019.
- [9] 郭涛,王建,王娟娟,等.电催化氧化法处理垃圾渗滤液膜浓缩液试验研究[J].工业用水与废水,2021,52(1):27-30.
- [10] 李于晓,余冬元,孟令果.DSA 阳极处理垃圾渗滤液膜浓缩液控制参数研究[J].工业水处理,2022,42(5):96-102.
- [11] Zhang C H, Lin H, Chen J, *et al.* Advanced treatment of biologically pretreated coking wastewater by a bipolar three-dimensional electrode reactor [J]. *Environmental Technology*, 2013, 34 (16): 2371-2376.
- [12] 张显峰,赵朝成,王德军,等.基于 $\text{SnO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子电极的三维电极体系的电催化性能[J].材料导报,2017,31(8):25-30.
- [13] 汪昕蕾,秦侠,陈鹏飞,等.三维电极系统处理垃圾渗滤液纳滤浓缩液的研究[J].工业水处理,2020,40(4):80-83.
- [14] 陈楷翰,吴伟斌,李国清,等.活性炭载 $\text{CeO}_2/\text{Sb}_2\text{O}_5$ 三维电极电催化氧化降解甲基橙[J].水处理技术,2005,(5):11-14.
- [15] Nguyen T D, Phan N H, Do M H, *et al.* Magnetic Fe_2MO_4 (M: Fe, Mn) activated carbons: Fabrication, characterization and heterogeneous Fenton oxidation of methyl orange [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 185 (2-3): 653-661.
- [16] Radjenovic J, Escher B I, Rabaey K. Electrochemical degradation of the beta-blocker metoprolol by Ti/Ru_{0.7}Ir_{0.3}O₂ and Ti/SnO₂-Sb electrodes [J]. *Water Research*, 2011, 45 (10): 3205-3214.
- [17] Liu Z, Yang X, Y Wang, *et al.* Engineering properties and microwave heating induced ice-melting performance of asphalt mixture with activated carbon powder filler [J]. *Construction and Building Materials*, 2019, 197: 50-62.
- [18] Ptashnyk V, Bordun I, Pohrebennyk V, *et al.* Impedance investigation of activated carbon material modified by ultrasound treatment [J]. *Przeład Elektrotechniczny*, 2018, 94 (5): 186-189.
- [19] Wen C, Paul W, Leenheer J A, *et al.* Fluorescence excitation-Emission matrix regional integration to quantify spectra for dissolved organic matter [J]. *Environmental Science & Technology*, 2003, 37 (24): 5701-5710.
- [20] 邓阳,冯传平,胡伟武,等.电化学氧化垃圾渗滤液生化出水过程中溶解性有机物形态及可生化性[J].环境化学,2018,37(7):1647-1659.
- [21] 戴昕,刘军,宫建瑞,等.垃圾渗滤液 BDD 电化学氧化方法研究[J].中国给水排水,2016,32(7):82-85.
- [22] 戴昕,种轲李尧,郭燕,等.三维电催化氧化深度处理渗滤液膜生物反应器出水[J].环境科技,2022,35(1):32-35. ■
-
- (上接第 129 页)
- [9] Wang M, Wang C, Chen M, *et al.* Efficient angiogenesis-based diabetic wound healing/skin reconstruction through bioactive antibacterial adhesive ultraviolet shielding nanodressing with exosome release [J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (9): 10279-10293.
- [10] Ma Y, Yao J, Liu Q, *et al.* Liquid bandage harvests robust adhesive, hemostatic, and antibacterial performances as a first-aid tissue adhesive [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30 (39): 1820-1833.
- [11] Liu C, Liu X, Liu C, *et al.* A highly efficient, in situ wet-adhesive dextran derivative sponge for rapid hemostasis [J]. *Biomaterials*, 2019, 205: 23-37.
- [12] Wu Z, Zhou W, Deng W, *et al.* Antibacterial and hemostatic thiol-modified chitosan-immobilized AgNPs composite sponges [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12 (18): 20307-20320.
- [13] 张婕好,胡雪丰,李高参,等.海洋源壳聚糖与海藻酸盐在生物医药领域的应用[J].生物医学工程学杂志,2019,36(1):164-171.
- [14] 温霜,巨晓洁,谢锐,等.肠靶向海藻酸钙基微胶囊的制备及控释性能研究[J].化工学报,2020,71(8):3797-3806.
- [15] Hu Z, Zhang D Y, Lu S T, *et al.* Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16 (8): 273-298.
- [16] Khan M A, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 124: 138-147.
- [17] Leonhardt E E, Kang N, Hamad M A, *et al.* Absorbable hemostatic hydrogels comprising composites of sacrificial templates and honeycomb-like nanofibrous mats of chitosan [J]. *Nature Communications*, 2019, 10 (1): 2307-2316.
- [18] Ma W, Li L, Lin X, *et al.* Novel ZnO/N-halamine-mediated multifunctional dressings as quick antibacterial agent for biomedical applications [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11 (34): 31411-31420.
- [19] Dowling M B, Kumar R, Keibler M A, *et al.* A self-assembling hydrophobically modified chitosan capable of reversible hemostatic action [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (13): 3351-3357.
- [20] Zhang W, Zhao L, Gao C, *et al.* Highly resilient, biocompatible, and antibacterial carbon nanotube/hydroxybutyl chitosan sponge dressing for rapid and effective hemostasis [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021, 9 (47): 9754-9763.
- [21] Wang Y, Wu Y, Long L, *et al.* Inflammation-responsive drug-loaded hydrogels with sequential hemostasis, antibacterial, and anti-inflammatory behavior for chronically infected diabetic wound treatment [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13 (28): 33584-33599. ■