

技术进展

医用可吸收止血材料的功能化改性研究进展

贺金梅¹, 王凤文¹, 张华威², 吴亚东¹, 谷红波¹, 黄玉东¹

(1. 哈尔滨工业大学化工学院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 威高集团有限公司, 山东 威海 264209)

摘要:介绍了国内外常用的生物医用可吸收止血材料(包括氧化纤维素或氧化再生纤维素、纤维素醚、壳聚糖、纤维蛋白胶等)的功能化改性及其应用,并对这些止血材料负载凝血酶、钙离子、多聚磷酸盐等的促凝血改性、与各种抗菌药物结合的抗菌改性和其他改性分别进行了介绍;最后对生物医用可吸收止血材料的功能化改性发展趋势进行了总结和展望。

关键词:止血材料;促凝血;抗菌;载药;功能化改性

中图分类号:R818.052.4;R826.23

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2010)12-0011-05

Progress in functional modification of typical biomedical absorbable hemostatic agents

HE Jin-mei¹, WANG Feng-wen¹, ZHANG Hua-wei², WU Ya-dong¹, GU Hong-bo¹, HUANG Yu-dong¹

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

2. WeGo Group Co., Ltd., Weihai 264209, China)

Abstract: In this paper, the functional modification and application of typical biomedical absorbable hemostatic agents including oxidized cellulose or oxidized regenerated cellulose, cellulose ethers, chitosan, fibrin glue commonly used at home and abroad, are introduced, with the emphasis on the modification of the hemostatic agents to promote clotting loaded by thrombin, calcium, polyphosphates and so on, and the modification to enhance the antibacterial properties combined with different kinds of antibiotics and other antibacterial drugs. Finally, the development tendency of functional modification for biomedical absorbable hemostatic agents is summarized and looked-out.

Key words: hemostatic agents; promote clotting; antibacterial; loading drugs; functional modification

目前常用的生物医用可吸收止血材料有氧化纤维素和氧化再生纤维素、纤维素醚、壳聚糖、纤维蛋白胶等^[1]。加快现有止血材料的凝血速度即促凝血,对于降低因失血过多造成的死亡率有着极其重要的意义。在止血之后,伤口的愈合是个复杂的过程,伤口的细菌感染阻碍伤口的愈合速度,还有可能产生对生命有威胁的并发症。目前最棘手的问题是大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等细菌在伤口愈合过程中会感染伤口,由此造成的死亡率居高不下^[2-5]。因此,对常用止血材料进行改性是目前医药领域研究的热点,要求止血材料既具有很好的止血性能,也要兼具抗菌消炎的功效。通常采用以现有生物可吸收止血材料为载体,进行一系列修饰,从而使止血剂更加功能化。

1 氧化纤维素或氧化再生纤维素止血材料的功能化改性

氧化纤维素(OC)或氧化再生纤维素(ORC)是一种将纤维素单元C-6位的伯羟基选择性氧化成羧基而制得的局部止血用的医用可吸收止血纱布,纤维素中羧基质量分数为16%~24%。目前临床上广泛使用的速即纱(Surgicel)即为这一类可吸收氧化再生纤维素止血材料,40多年来,全球一直在临床上广泛使用并证实有可靠的效果。对OC或ORC的改性主要集中于以下几种类型:促凝血改性、抗菌改性、促进组织愈合改性等。

1.1 促凝血改性

止血速率是衡量止血材料性能的重要指标,普通速即纱在2~8 min内达到快速止血,纤维速即纱

收稿日期:2010-08-16

基金项目:山东省“泰山学者”建设工程专项经费资助

作者简介:贺金梅(1976-),女,博士,副教授,研究方向为聚合物基复合材料界面、碳纤维/尼龙复合材料、碳纳米管改性;黄玉东(1965-),男,教授,长江学者,博士生导师,主要从事高性能有机纤维合成、增强体表面改性、复合高分子界面理论、特种树脂合成、纳米材料制备研究,通讯联系人,ydhuang.hit1@yahoo.com.cn。

在 3.5 ~ 4.5 min 内达到止血,而表面添加了凝血酶药物的“Gelfoam”(明胶类止血材料)在 15s 内完成止血过程^[6]。因此,相对其他类型的止血产品,OC 或 ORC 的止血速率较慢,提高其止血速率的空间还比较大。

对于止血来说,凝血酶是使纤维蛋白原转变成纤维蛋白最终形成凝血块的催化剂。氧化纤维素中也可以引入凝血酶,它能帮助纤维蛋白原形成血块。但是凝血酶对酸敏感,而 OC 或 ORC 呈酸性,因此采用 OC 或 ORC 作为酸敏感性物质(如凝血酶、凝血蛋白原和其他酸敏感生物制剂和药物制剂)的载体存在很大问题^[7]。可对 OC 或 ORC 先进行中和,再通过喷雾凝血酶溶液或浸渍纤维蛋白原溶液,进而应用于伤口止血。这种改性的氧化纤维素止血材料能快速止血,进而使伤口愈合。Saferstein 等^[8]公开了一种通过用弱酸的弱碱性盐的水醇溶液接触酸性氧化纤维素以提高纤维素材料的 pH 至 5 ~ 8,进而来制备可稳定贮藏的氧化纤维素。Leonard 等^[9]通过醋酸钙、小苏打中和酸性的氧化再生纤维素,然后在无菌条件下撒凝血酶干粉或浸渍凝血酶溶液,使氧化纤维素上负载上凝血酶,既能提高 ORC 的止血性能,还能提高其室温储存稳定性。

另外,在止血过程中 Ca^{2+} 的作用非常关键, Ca^{2+} 是 13 个凝血因子之一,它起到的一个重要角色就是将凝血酶原转变成凝血酶,这也是血液凝固的一个过程。因此在氧化纤维素止血材料上引入 Ca^{2+} 也将会增加止血材料的止血速率,这对促凝血也有着重要的意义。Stilwell 等^[10]公开了钙改性氧化纤维素止血剂,他们通过浸渍钙盐溶液(醋酸钙、柠檬酸钙、甲酸钙、丁酸钙和丙酸钙)或钙与钠、钾的混合溶液处理氧化纤维素,并证明它比未经改性的或经钠盐和钾盐改性后的氧化纤维素有更好的止血效果。

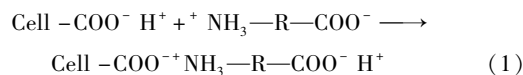
1.2 抗菌改性和促进组织愈合改性

OC 或 ORC 具有一定的抗菌性能,这是由于它们含有一定量的羧基,能形成酸性环境。Dineen^[11-12]研究表明,ORC 在临床使用过程中具有抗菌性能。Daniel 等^[13]对 Surgicel[®]可吸收止血剂(一种 ORC 的针织物)、Surgicel NU-KNIT[®]可吸收止血剂(一种致密的 ORC 织物)和 Surgicel[®] Fibrillar 可吸收止血剂(纤丝速即纱,一种松散的 ORC 织物)这 3 种速即纱的抗菌性能进行了研究,并指出速即纱的抗菌性能主要受其 pH 的影响:pH 高的速即纱其抗菌性能较差。提高 OC 的羧基含量,pH 降低,抗菌性能较理想,但又会对组织产生刺激并限制

其应用。中和 OC,pH 增加,但其不再具有杀菌性能。因此,将 OC 或 ORC 与具有抗菌性的物质结合提高其广谱抗菌性,也是 OC 或 ORC 改性的热点之一。

在抗菌性物质中, Ag^+ 显示出很好的抗菌性和对人体细胞的低毒性,浓度为 $10^{-9} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ 的 Ag^+ 对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、真菌、病毒的抗菌作用很好,它能杀灭包括大肠杆菌在内的 16 种细菌。Jarmila 等^[14]研究采用 5 种细菌、2 个酵母和 4 个真菌菌株,对含 Na^+ 、 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 的 OC 盐的抗菌性进行对比,结果发现含 Ag^+ 的酸性氧 OC 对细菌、真菌和病毒都有很好的抑制作用,而含 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Na^+ 的 OC 则没有显示出很好的抗菌性。

抗生素目前也广泛应用于抗菌治疗中,研究人员也对 OC 类止血材料和抗生素的复合进行了研究。Yurkshovich 等^[15]对 OC 吸附洁霉素、庆大霉素、头孢氨苄抗生素的动力学进行了研究,发现 OC 对抗生素的吸附主要受抗生素溶液的 pH 和 OC 的溶胀度影响。Zimnitsky 等^[16-17]也对不同羧基含量和结构特征的 OC 在水和乙醇的溶液中吸附抗生素(头孢氨苄、氨苄青霉素)和氨基酸(甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、色氨酸)进行了研究,并发现药物的吸收量随着溶液中乙醇含量的增加而增加,这是由于两性离子的离子基团去溶剂化作用,增加了药物溶液中乙醇的量,可以改变乙醇水溶液中药物和吸附剂的相互作用类型,氢键和极性组分相互作用增加。此外 OC 结晶度、羧基分布和吸附物分子尺寸对药物吸附也有一定的影响。通过这种方法对 OC 进行改性,可以使 OC 与各种有利伤口愈合的氨基酸结合,缩短伤口愈合的时间,或者与抗生素包括青霉素类和头孢菌素类结合提高氧化纤维素的抗菌性能,降低伤口愈合过程中的感染几率。其中各种氨基酸和抗生素在 OC 上的吸附机理如下:



目前,笔者所在课题组正在对 ORC 的抗菌改性展开研究。以 NO_2 为氧化剂、 CCl_4 为溶剂的氧化体系,在特定温度和浓度下对再生纤维素进行氧化,获得了不同 $-\text{COOH}$ 含量和不同聚合度的 ORC。并以不同 $-\text{COOH}$ 含量的 ORC 作为基体,在其上负载不同分子质量的壳聚糖,探讨壳聚糖和 ORC 的相互作用机理,并研究壳聚糖对 ORC 止血性能以及抑菌性能的影响。

2 水溶性纤维素醚化衍生物止血材料的功能化改性

可溶性止血材料遇到伤口渗出的体液后可溶解成胶状物,产生大量的负离子,激活凝血因子,促进凝血酶的生成,使血小板迅速凝结,堵塞毛细血管,从而起到止血、护创、促进创面愈合的作用。现已商品化的泰陵“Tistat”止血材料即为这一类水溶性纤维素醚化衍生物,其化学成分为羧甲基纤维素(CMC),是中美合资产品。

现有的该类止血材料包括可溶性止血纱布、止血纤维、吸收性止血垫,在使用中都有一个局限性,即不能用于有感染和化脓伤口处。但在日常生活中,感染外伤或本身即为病菌造成的脓疮则更为多见。纤维素醚化反应后,虽然止血、吸收、相容性能良好,但不具备抗菌功能,用于外伤止血时还会收缩结痂,引起局部不适;用于污染性创面会造成感染。目前对水溶性纤维素醚化衍生物的改性主要集中在外加抗菌消炎的药物或与具有抗菌性能的壳聚糖、甲壳素等复合,提高其抗菌功能,以改善其在临床使用中的不足^[18]。

研究人员对水溶性纤维素衍生物止血材料进行了一系列的抗菌改性,并取得了显著效果。邢邦华等^[19]发明了一种除了止血,还能抗菌与伤口不粘连的医用敷料,其制造方法为:脱脂纱布经浸酸降解、接枝醚化反应、中和、洗涤、浸渍抗菌剂和蒸汽烘干处理等步骤完成。其敷料中含有抗菌剂洗必泰,并采用大肠杆菌和金黄色葡萄球菌进行抗菌实验,将其和普通纱布的抗菌性能进行对比,发现该敷料具有优异的抗菌性能,而且还能加速伤口愈合。高景曦等^[20]发明了一种可溶性广谱抗菌清创消炎并具有止血作用的医用纱布:将喹诺酮类抗微生物药物定量地吸附于可溶性止血纱布上,得到一种药物纱布,该纱布具有广谱抗菌、清疮、消炎、止血的多重作用。张博^[21]发明了一种可溶性消炎、抗菌、止血纱布,临床上俗称“数字纱布”,该纱布为通过氨基酸将磺胺类药物缩合到可溶性纤维上。磺胺类药物起到消炎、抗菌作用,氨基酸可为伤口提供营养成分,正是由于这种协同作用使该纱布兼具抗菌消炎和促进组织愈合的功效。

此外,对水溶性止血材料抗菌改性研究最多的是北京纺织科学研究所。他们不仅对水溶性纤维素醚化衍生物用于止血材料进行了大量研究,而且在抗菌改性方面也做了积极探索。其中张镁^[18]将水

溶性羧甲基纤维素钠与水溶性壳聚糖衍生物或甲壳素复合,形成水溶性、天然抗菌性复合医用敷料,该敷料用于外伤和手术止血、渗出液吸收、防止粘连,使二者优势互补,具有止血好、吸收快、柔韧、舒适、天然抗菌的特点,抗菌率高于70%。薛迪庚等^[22-23]发明的消炎性止血网,主要由A和B2个组分组成:A组分主要为水溶性的羧甲基纤维素钠,用于止血;B组分含有抗菌作用很强的小檗碱和黄芩甙,此外还有酚类、皂甙,黄酮类等多种生物活性成分,用于消炎。2种组分不存在干扰,具有较好的配伍性,显示了复方中药的特殊功效,该止血网对金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌具有明显的抑制作用。与此同时,薛迪庚等^[24]还通过浸轧机将双氯苯双胍己烷(俗称洗必泰)反应液复合到碱化醚化后的纺织品上,使纺织品上含有 0.15 mg/cm^2 的双氯苯双胍己烷,该纺织品可用于有菌创面的消炎止血,解决了长期以来一直存在已感染和易感染的创面、由于菌类的存在而干扰止血效果的世界性难题。

3 壳聚糖止血材料的功能化改性

壳聚糖(CTS)是自然界中唯一含有氨基的阳离子多糖,能吸引带负电荷的血小板和红细胞。由于氨基的亲水性,能够增加纤维蛋白原的吸附数量,从而增加血小板黏附和血栓形成。壳聚糖具有促进组织再生、抑菌的特性,无毒,可生物降解,与生物组织的兼容性好,来源丰富^[25]。美国HemCon公司推出的以冻干壳聚糖为基质的止血绷带(HemCon Bandage)能够迅速止住大量出血。这种在伊拉克战争中首次亮相的产品,其优异的伤口组织修复性能也在伊拉克战场上经受了严格的考验^[26]。壳聚糖已被公认为是一种理想的、安全有效的止血剂或止血敷料。

壳聚糖具有广谱抗菌性,对几十种细菌和真菌的生长都有明显的抑制作用。早在1988年,Uchida等^[27]就报道了壳聚糖具有抗细菌活性。但是由于壳聚糖对于某些细菌抗菌性有限,并且它在非酸性环境中也不能发挥出应有的抗菌性,因此对壳聚糖的抗菌性进行改性也有很多报道。此外,壳聚糖虽然具有良好的止血活性,但是单纯的壳聚糖止血效果仍然有限,提高其止血速率也成为解决其应用局限的关键问题。

3.1 抗菌改性

银是一种广谱杀菌剂,而且很少会形成抗性,因此成为阻止伤口感染的首选,在壳聚糖中引入纳米

银颗粒能够加强敷料的抗菌性。Zhan 等^[28] 研究显示,壳聚糖和 Ag^+ 的复合显示出了很好的抗菌性能。Yu 等^[29] 为了提高壳聚糖-海藻酸钠海绵的抗菌性能,在其中引入磺胺嘧啶银盐,发现复合海绵对绿脓杆菌和葡萄球菌有很好的抗菌性能。

由于吸附的银离子不稳定,很容易被还原成单质银,这也限制了其在医学领域的应用。Chen 等^[30] 还通过壳聚糖和硫氰酸铵在乙醇中反应制备了硫脲壳聚糖,然后再与 Ag^+ 络合。XPS 证实了在硫脲壳聚糖与 Ag^+ 配合中,S 原子和 O 原子作为主要的给电子体与 Ag^+ 形成配位键,进而增加了银离子的稳定性,克服了银离子不稳定的缺点。硫脲壳聚糖与 Ag^+ 的配合物显示出了广谱抗菌性能,其最低抑菌浓度(MIC)值是壳聚糖的 1/20。

3.2 促凝血改性

目前提高壳聚糖止血速率的主要方法是将其与一些凝血因子和促凝血物质结合,进而弥补其止血速率慢的不足,增强材料的止血效果。马茂^[31] 研究表明,壳聚糖/类人胶原蛋白复合后对兔肝脏创面达到完全的止血效果,改性后的壳聚糖/类人胶原蛋白止血时间(78s)比明胶海绵还要短,而且组织相容性也得到了提高。Hoekstra 等^[32] 研究发现,微晶壳聚糖与氯化钙配合后作为止血剂,用于鼠的腹部动脉和狗的股动脉穿刺止血,与空白对照组对比,止血时间大为缩短,止血效果显著。

Ong 等^[33] 报道了提高壳聚糖基伤口敷料的止血性能和抗菌性能的研究进展。他们在壳聚糖中加入促凝血的物质多聚磷酸盐和抗菌的银纳米粒子,并研究了不同的多聚磷酸盐掺入量对壳聚糖的凝血、血小板黏附和产生凝血酶速度的影响。添加质量分数小于 10% 的多聚磷酸盐能加速血液凝结、提高血小板黏附、加快凝血酶的产生速度,而添加质量分数超过 15% 的多聚磷酸盐则对提高壳聚糖的止血性能无多大影响。纳米银粒子的引入又对止血材料的抗菌性有很大的贡献,壳聚糖-多聚磷酸盐负载银显示了比壳聚糖-多聚磷酸盐更好的杀菌性。因此实验结果表明,该敷料能够将老鼠被感染的死亡率从 90.0% 降到 14.3%。

壳聚糖止血材料虽然已广泛应用于各类伤口止血,但对大出血的效果还不理想,更高效的壳聚糖止血剂还有待开发,特别是壳聚糖衍生物复合止血材料的开发有广阔前景。此外,壳聚糖衍生物能加速凝血,但很难解释引入的基团是如何发挥止血作用的,需要进一步研究其止血机制。

4 纤维蛋白胶止血材料的功能化改性

纤维蛋白胶(Fibrin glue)是从人或哺乳动物血中提取的一种生物止血黏合剂,现已广泛应用于术中的止血和术后伤口的愈合。它主要由 2 种溶液组成,溶液 A 含有高浓度的纤维蛋白原和凝血 VIII 因子,另有适量的抑肽酶和稳定剂等;溶液 B 主要含有凝血酶和钙离子。当 2 种溶液混合后可以形成纤维蛋白块,网罗血细胞进而止血^[34-37]。但是最终形成的纤维蛋白块又为微生物繁殖提供了很好的场所。如果能在纤维蛋白胶中加入抗生素等抗菌剂,定能降低术后病人伤口的感染。Mader 等^[38] 将负载有抗生素妥布霉素的纤维蛋白胶用于治疗骨髓炎,对金黄色葡萄球菌有很好的抑制作用。

抗生素的加入会对纤维蛋白胶的止血性能造成影响。Thompson 等^[39] 在纤维蛋白胶中加入 17 种抗生素进行实验,发现加入其中 5 种抗生素以后纤维蛋白胶形成血凝块的比率下降,而且最终形成血凝块的强度也下降。Redlar 等^[40] 也对 4 种抗生素混合纤维蛋白胶性能进行研究,发现由于抗生素的加入延长了血凝块的形成时间,其中庆大霉素和新霉素降低了纤维蛋白胶的交联和血凝块强度。由此看来,对纤维蛋白胶的抗菌改性过程中,抗生素的加入对纤维蛋白胶性能的影响仍需进一步深入的研究。

5 展望

现有的医用可吸收止血材料种类繁多,但止血效率不高,功能比较单一,因此如何能使止血材料快速止血并得到最大的功能化是目前止血材料行业研究的热点,这就需要对现有的止血材料进行改性。促凝血的改性主要是将现有止血材料和一些促凝血的物质如凝血酶、钙离子、多聚磷酸盐等复合。水溶性凝胶能达到快速止血的目的,当覆于伤口时,在伤口表面能快速形成屏障,阻止血液从血管中流出,因此今后快速止血改性的发展趋势在于制备具有水溶性的止血材料。而抗菌改性主要是浸渍负载一些具有抗菌性能的药物,但是负载的药物对一些过敏者也有一定的局限性,在利用银作为抗菌剂负载在止血材料上时也要考虑其带来的副作用。未来止血材料功能化改性的发展将着重在止痛、防止组织粘连和促进伤口愈合等方面;复合或涂覆中药的止血剂,如云南白药,其成分中的三七和白芩具有良好的止血凉血功能;止血材料的智能化改性;止血材料的纳米化改性等。

参考文献

- [1] Hanna J R, Giacopelli J A. A review of wound healing and wound dressing products [J]. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 1997, 36(1): 2-14.
- [2] Murray C K, Roop S A, Hospenthal D R, *et al.* Bacteriology of war wounds at the time of injury [J]. *Mil Med*, 2006, 171: 826-829.
- [3] Aronson N E, Sanders J W, Moran K A. In harm's way: Infections in deployed American military forces [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43: 1045-1051.
- [4] Klein D G, Fritsch D E, Amin S G. Wound infection following trauma and burn injuries [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 1995, 7(4): 627-642.
- [5] Ovington L. Bacterial toxins and wound healing [J]. *Ostomy WoundManage*, 2003, 49(7): 8-12.
- [6] Levy M L, Diaz Day J, Fukushima T. Surgicel fibrillar absorbable oxidized regenerated cellulose [J]. *Neurosurgery*, 1997, 41(3): 701-702.
- [7] 伊西康公司. 止血创伤敷料和织物及它们的制造和使用方法: 中国, 1509768 [P]. 2004-07-07.
- [8] Johnson & Johnson Medical, Inc. Neutralized oxidized cellulose product and its method of use: US, 5134229 [P]. 1992-07-28.
- [9] Parke, Davis & Company. neutralized oxidized cellulose products: US, 2517772 [P]. 1950-08-08.
- [10] 庄臣及庄臣医药有限公司. 钙改性氧化纤维素止血剂: 中国, 1109756 [P]. 1995-10-11.
- [11] Dineen P. The effect of oxidized regenerated cellulose on experimental intravascular infection [J]. *Surgery*, 1977, 82: 576-579.
- [12] Dineen P. Antibacterial activity of oxidized regenerated cellulose [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1976, 142: 481-486.
- [13] Daniel S, Stephen Ro. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms [J]. *Surgical Infections*, 2003, 3(4): 255-262.
- [14] Jarmila V, Andrea T I B, Iveta B, *et al.* Antimicrobial effect of oxidized cellulose salts [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2008, 35: 1247-1252.
- [15] Yurkshtovich T L, Alinovskaya V A, Butrim N S. Kinetics of antibiotic sorption by monocarboxyl cellulose [J]. *Colloid Journal*, 2004, 66(1): 100-105.
- [16] Zimmitsky D S, Yurkshtovich T L, Bychkovsky P M. Adsorption of zwitterionic drugs on oxidized cellulose from aqueous and water/alcohol solutions [J]. *J Phys Chem B*, 2004, 108: 17812-17817.
- [17] Zimmitsky D S, Yurkshtovich T L, Bychkovsky P M. Multilayer adsorption of amino acids on oxidized cellulose [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2005, 285: 502-508.
- [18] 张镁. 水溶性多糖类复合医用敷料及制备方法: 中国, 101332309 [P]. 2008-12-31.
- [19] 天津市快健高新技术研究所. 抗菌、止血与伤口不粘连医用敷料的加工方法: 中国, 1201696 [P]. 1998-12-16.
- [20] 高景曦, 高景星, 许鸿章. 哇诺酮杀菌消炎止血纱布: 中国, 1145258 [P]. 1997-03-19.
- [21] 张博. 可溶性消炎、抗菌、止血纱布及其加工方法: 中国, 1466998 [P]. 2004-01-14.
- [22] 北京纺织科学研究所. 消炎性止血网: 中国, 1042309 [P]. 1990-05-23.
- [23] 薛迪庚, 张镁, 张文清, 等. S-102 消炎性止血网研究 [J]. *纺织学报*, 1989(12): 7-9.
- [24] 北京纺织科学研究所. 可溶性纤维素纺织品及其制造方法: 中国, 1143697 [P]. 1997-02-26.
- [25] 赖坤平. 甲壳素和壳聚糖在医药领域的应用 [J]. *今日药学*, 2009, 19(11): 14-16.
- [26] 张平, 肖南, 张治纲, 等. 战创伤止血敷料的现状及展望 [J]. *创伤外科杂志*, 2009, 11(4): 378-380.
- [27] Uchida Y, Izume M, Ohtakara A. Preparation of chitosan oligomers with purified chitosanase and its application [J]. *Chitin and chitosan*, 1989: 373-382.
- [28] Zhan X J, Xiong Y Z, Liu Z, *et al.* Synthesis of silver carboxymethyl chitosan and its experimental study on its bacteriostasis [J]. *China Journal of Biochemistry Pharmacology*, 2002, 22(3): 142-144.
- [29] Yu S H, Mi F L, Wu Y B, *et al.* Incorporating silver sulfadiazine: Effect of ladder-loop transition of interpolyelectrolyte complex and ionic crosslinking on the antibiotic release [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2005, 98: 538-549.
- [30] Chen Shuiping, Wu Guozhong, Zeng Hongyan. Preparation of high antimicrobial activity thiourea chitosan-Ag⁺ complex [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2005, 60: 33-38.
- [31] 马茂. 壳聚糖: 类人胶原蛋白对兔肝创面的止血效果及组织相容性观察 [J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(12): 1122-1124.
- [32] Hoekstra A, Struszezyk H, Kivekas O. Percutaneous nferocrysal I line chitosan application for sealing arterialpuncture sites [J]. *Bio-materials*, 1998, 19(16): 1467-1471.
- [33] Ong S Y, Wu J, Mochhala S M, *et al.* Development of a chitosan-based wound dressing with improved hemostatic and antimicrobial properties [J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 4323-4332.
- [34] 王建, 葛宝丰, 刘兴炎, 等. 战伤止血方法及材料研究进展 [J]. *人民军医*, 2008, 51(1): 5-6.
- [35] Aliving M J, Weinstein J S. Fibrin sealant: Summary of a conference on characteristics and clinical uses [J]. *Transfusion*, 1995, 35: 783-790.
- [36] Staltz R, Sierra D, Feldman D, *et al.* Experimental and clinical applications of fibrin glue [J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1991, 88: 1005-1015.
- [37] Morrey A F, Anema J G, Harris R A, *et al.* Treatment of grade 4 renal stab wounds with absorbable fibrin adhesive bandage in a porcine model [J]. *The Journal of Urology*, 2001, 165: 955-958.
- [38] Mader J T, Stevens C M, Stevens J H, *et al.* Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2002, 403: 58-72.
- [39] Thompson D F, Davis T W. The addition of antibiotics to fibrin glue [J]. *Southern Medical Journal*, 1997, 90(7): 681-684.
- [40] Redlar H, Schlag G, Stanek G. In vitro properties of mixtures of fibrin seal and antibiotics [J]. *Biomaterials*, 1983, 4(1): 29-32. ■