

甲壳素/壳聚糖医用敷料研究进展

张步宁¹, 崔英德², 陈循军², 尹国强², 黎新明², 贾振宇²

(1西北工业大学材料科学与工程学院, 陕西 西安 710072; 2仲恺农业技术学院绿色化工研究所, 广东 广州 510225)

摘 要:天然高分子甲壳素和壳聚糖具有良好的物化性质、生理活性、生物相容性和生物可降解性, 无有害降解物, 具有止血和抑菌作用, 可促进伤口愈合和组织修复再生, 在医用敷料方面有广阔的应用前景。本文综述了近几年甲壳素和壳聚糖作为医用敷料的研究进展。

关键词:甲壳素; 壳聚糖; 敷料; 复合; 载药; 伤口

中图分类号: O 636.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000 - 6613 (2008) 04 - 0520 - 07

Progress of medical dressing based on chitin/chitosan

ZHANG Buning¹, CUI Yingde², CHEN Xunjun², YIN Guoqiang², LI Xinming², JIA Zhenyu²¹School of Materials Science and Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, Shaanxi, China;²Institute of Green Chemical Engineering, Zhongkai University of Agriculture and Technology, Guangzhou 510225, Guangdong, China)

Abstract: Natural polymer chitin and chitosan exhibit a variety of physicochemical and biological properties including biocompatibility, biodegradability, nontoxicity. Their hemostatic, antimicrobial, wound healing and tissue regeneration effects make them a very attractive substance for wound dressing. This paper reviews current research of medical dressing based on chitin/chitosan.

Key words: chitin; chitosan; dressing; complex; drug delivery; wound

皮肤是人体最大的器官, 具有屏障保护、吸收与代谢、分泌与排泄、体温调节、免疫等各种功能。由于创伤、擦伤、烧伤和皮肤溃烂等原因, 可能导致皮肤的大范围伤害, 皮肤的损伤容易被细菌感染, 体液流失并引起各种并发症。通常采用医用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, 促进伤口愈合^[1]。理想敷料应当具有以下功能: 透气, 透湿, 保湿, 防止水分与体液的损失; 抵御细菌入侵, 防止感染; 与创面有亲和性, 有较好的黏合力; 柔软, 有一定力学强度; 生物相容性好, 促进肉芽和上皮组织正常生长, 不留疤痕, 不产生变形^[2]。

甲壳素 (chitin) 是由 *N*-乙酰-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖以 β -1, 4 糖苷键形式连接而成的天然多糖, 广泛存在于蟹、虾和昆虫的外壳及藻类、菌类的细胞壁中, 是自然界生物合成量仅次于纤维素的天然高分子化合物。壳聚糖 (chitosan) 是甲壳素的脱乙

酰产物, 也是迄今所发现的唯一天然碱性多糖。与甲壳素相比, 壳聚糖中有大量的氨基存在, 其溶解性更好, 化学改性的反应条件也较温和^[3]。

甲壳素/壳聚糖具有良好的生物相容性和生物可降解性, 还具有抗菌、消炎、止血、减少创面渗出和促进创伤组织再生、修复、愈合的作用^[4-5], 并且柔韧性、吸水性和透气性在各种敷料材料中具有优势, 十分适合于裸露、需要保护的创面。甲壳素/壳聚糖敷料可以制成各种各样的形状, 如粉末状、纤维状、海绵状、凝胶状、薄膜状、泡沫状等; 也可以与一种或几种其它高分子材料复合, 通过引入其它高分子材料或者添加药物以改进敷料的性能, 在医用敷料及人工皮肤方面有广阔的应用前景。

收稿日期: 2007 - 10 - 24; 修改稿日期: 2007 - 11 - 29。

第一作者简介: 张步宁 (1969—), 男, 博士研究生。E-mail: zbn872@gmail.com。联系人: 崔英德, 教授, 研究方向为高分子材料, 生物医用材料等。电话 020 - 89013955。

1 单纯甲壳素/壳聚糖敷料

壳聚糖膜能止痛、止血、止痒, 有效地促进创面表皮重建和伤口愈合, 减小瘢痕。Azad 等^[6]研究了壳聚糖薄膜敷料在人体取皮创面的应用, 组织病理学观察表明, 在敷料覆盖下细胞刺激皮肤层修复和组织结构重建, 诱导创面快速而有序地愈合, 生成良好的新皮肤组织。

壳聚糖可以逆转深二度烧伤创面的发展过程^[7], 采用壳聚糖膜的早期烧伤创面几乎所有的中性粒细胞都处于表皮和真皮层之间, 烧伤对皮肤附件的伤害较小。Boucard 等^[8]将未使用外加交联剂制得的壳聚糖物理凝胶双层膜应用于动物三度烧伤的治疗, 从始至终仅使用壳聚糖一种物质来治疗伤口。结果表明, 壳聚糖凝胶诱发局部区域三度烧伤后皮肤的再殖反应, 真皮、表皮及连接组织在壳聚糖凝胶及黏稠溶液中均可生长。新生成的组织不收缩, 具有良好的柔韧性, 壳聚糖完全与皮肤组织相容。

Yusof 等^[9]研究了柔软透明的甲壳素膜敷料, 该敷料具有良好的物理性能及伤口黏合性, 但这些敷料的吸水能力比较小, 不适合有大量组织液渗出的伤口。动物实验表明该敷料可比现有商用敷料 OpsiteTM 更好地防止伤口感染, 促进伤口愈合。

Dallan 等^[10]发现壳聚糖成膜的初始浓度对膜的性能有一定影响, 当采用较浓的壳聚糖溶液 (质量分数 2.5%) 成膜制得的壳聚糖具有较好的力学性能, 而且在溶菌酶作用下 2 个月才发生降解; 而添加甲壳素后降低了膜的溶胀率、力学性能和结晶性, 得到表面粗糙的膜, 且降解性能增加; 体外 Vero 细胞黏附性实验表明二者均可作为非降解的临时烧伤敷料膜使用。

由于不同类型的伤口渗出液量的差别很大, 敷料的气体液体渗透能力必须适应不同伤口的要求, Clasen 等^[11]系统地考察了壳聚糖膜的渗透性和力学性能: 添加甘油可提高膜的渗透率及韧性, 但力学强度有所下降, 最合适的量为壳聚糖的 33% 左右; 而添加二元醛交联可在保持杨氏模量的同时提高力学性能, 但渗透性下降; 通过与阴离子聚合物磺乙基纤维素形成聚电解质, 采用硅颗粒及聚乙烯醇在膜上引入微米纳米级的孔等均可大幅提高渗透性能, 但必须强化其力学性能。而马晓莉等^[12]以邻苯二甲酸二丁酯为致孔剂, 制备了孔径均匀, 吸水性好, 比表面积大的多孔壳聚糖膜。

郑婵颖^[13]将高分子量的壳聚糖制成丝后再将

其纺织成纱布, 在此纱布上涂敷低分子量壳聚糖制得医用敷料, 既具有其物质本身所体现的良好的抗菌、止血和与人体组织融合的功能, 又具有了其结构所体现的柔软、透气等特性。Min 等^[14]先用 γ -射线照射降解以提高溶解性, 采用 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇为溶剂静电纺丝技术制备甲壳素纳米纤维, 初生甲壳素纳米纤维网与 NaOH 溶液反应得到未收缩的壳聚糖网。

钱程^[15]采用高压射流的方法生产壳聚糖医用敷料, 利用高压水针对已经梳理好铺放在网带上的壳聚糖纤网进行喷射, 使纤网正反两面受到不同方向射流的作用而相互缠结, 从而达到加固纤网的目的, 材料平均断裂强度约比纯黏胶无纺布低 8.69%。

壳聚糖纤维的主要缺点是成本太高, 国内壳聚糖纤维的生产规模一般比较小, 生产的壳聚糖纤维 (脱乙酰度 80%~100%) 的售价约为 600 元/kg, 而国外的医用高级壳聚糖纤维制品大多高达 1000 美元/kg。纯壳聚糖膜敷料在实际应用中存在膜的力学性能差、脆性较大、抗水性较差等缺点, 通常将壳聚糖与一种或几种其它高分子材料复合以改善其性能。

2 甲壳素/壳聚糖复合敷料

很多高分子材料可以与壳聚糖复合, 如聚乙烯醇^[16-17], 聚乙二醇^[18]、聚乙烯基吡咯烷酮^[17,19]、聚环氧乙烷^[20-22]、胶原和明胶^[16,23-26]、海藻酸盐^[27-28]、纤维素^[29-30]、透明质酸^[31]、大豆蛋白^[32]、玉米淀粉^[33]等。常用的复合方法有共混、多层复合及接枝共聚。

2.1 共混复合

共混是通常采用的方法, 通过简单的机械共混即可将壳聚糖和其它高分子材料制成各种新材料, 提高敷料的性能。但是, 当壳聚糖或引入的高分子主链上含有大量亲水性基团时, 会致使共混膜吸水性强, 湿态强度低, 在较低 pH 值的媒介中易溶解, 因而常常对共混膜进行交联以有效地增加其抗水性能或改善其力学性能, 交联的方法通常有辐射交联及化学交联。已见报道的交联剂有甲醛、戊二醛、酸酐、乙二醇双缩水甘油醚、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-二酰亚胺 (EDC) 等。最近一些低毒或无毒天然交联剂也被人们采用, 如比戊二醛毒性低 120 倍的多酚原花色素^[34] (proanthocyanidins)、无毒的京尼平^[20]等。

光交联与常规的化学交联相比, 具有交联反应时间短、无环境污染等特点, 而且 γ -射线、紫外光

本身对敷料还具有杀菌消毒作用。Yu 等^[17]采用反复冻融法制得聚乙烯醇/聚 *N*-乙烯吡咯烷酮/壳聚糖 (PVA/PVP/CS) 物理凝胶, 通过 γ 射线辐照来实现化学交联, 并将此凝胶浸入乳酸环丙沙星及壳聚寡糖的溶液中, 得到一种载药水凝胶敷料。Nho 等^[19]通过反复冻融法制得 PVA/PVP-壳聚糖水凝胶敷料, 利用 γ 射线照射引发交联反应, 发现 PVA/PVP-壳聚糖的组成及 γ 射线辐照剂量对凝胶的吸水性有较大影响, 吸水率随凝胶中壳聚糖含量的增加而上升。专利^[35]报道的水凝胶敷料采用聚乙烯醇与聚乙烯吡咯烷酮共混后, 再加入壳聚糖及保湿剂、增塑剂、药物等, 得到的水凝胶膜经循环冷冻-熔融后采用 ^{60}Co γ -射线辐射交联。该种水凝胶敷料既可作为轻度皮肤创伤或慢性皮肤疾病的永久性敷料, 也可用于严重皮肤组织创伤或烧伤创口的即时闭合。

互穿网络 (IPN) 和半互穿网络 (semi-IPN) 是以化学方法来实现聚合物物理共混的一种新技术, 近来将壳聚糖与高分子化合物共混形成 (半) 互穿网络结构以增强其性能已日益受到重视。例如 Kim 等^[21,36]利用 poloxamer 与壳聚糖形成半互穿网络以加强壳聚糖的力学性能, 通过 poloxamer407 中 PEO 的端羟基与丙烯酰氯进行酰化反应得到 poloxamer 的大分子单体, 再在壳聚糖的存在下交联形成半互穿网络的 CS/poloxamer SIPN 敷料。

由于分子链上有大量的伯氨基, 作为一种阳离子聚电解质, 壳聚糖可以与阴离子型聚合物如海藻酸盐溶液^[37]形成聚电解质 PEC (polyelectrolyte)。Wang 等^[38]将壳聚糖与海藻酸钠溶液混合后形成凝聚相, 过滤洗涤后悬浮于蒸馏水中, 再加入 CaCl_2 溶液反应后倒模制得平均厚度为 25~26 μm 的均匀 PEC 膜, γ -射线消毒后该膜拉伸强度为 10.70 MPa, 断裂伸长率 1.43%, 可促进细胞增殖, 加速小鼠伤口愈合。专利^[39]报道将壳聚糖与 I 型胶原同海藻酸钙共混、交联, 用缓冲液中和、乳化后, 经预冻、一次冷冻干燥制得三者共混的复合海绵生物敷料。

鉴于壳聚糖非织造敷料的强度不够, 拉伸变形能力和液体吸收能力有限, 梁成军等^[40]选择棉纤维和壳聚糖纤维生产针织敷料并研究了试样的透气性、毛细效应、液体吸收能力、透湿能力、强力及抗菌性等, 发现提花罗纹针织敷料的各项性能都符合要求, 该医用敷料既能充分发挥壳聚糖的抗菌性、生物相容性和促进伤口愈合等优势, 又能满足敷料的物理及力学性能。此外, 利用静电纺丝技术也可将壳聚糖与其它高分子材料共混得到纳米纤维用于

敷料中, 如聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) /壳聚糖纳米纤维^[41]、胶原/壳聚糖纳米纤维膜^[24]等。

2.2 多层材料复合

一般而言, 多层材料复合敷料的表层是比较致密的, 可抵御细菌的侵入, 控制水蒸气透过速率, 保持伤口的湿润环境; 而敷料的内层能吸收组织渗出液, 防止伤口感染, 促进细胞生长和组织愈合。

肖玲等^[42]用预冻-冷冻干燥法制备了具有致密表层和多孔内层结构的聚乙烯醇/壳聚糖/明胶不对称海绵, 通过调节聚乙烯醇、壳聚糖和明胶的混合比例, 可得到吸水率与保水率、药物缓释性能以及降解性能不同的不对称海绵以应用于敷料中。

Ma 等^[43]将海藻酸钠与 NaHCO_3 的甘油溶液浇铸于玻璃平板上蒸发溶剂制得海藻酸钠膜, 然后再将壳聚糖的乙酸溶液均匀分散于海藻酸钠膜上, 从而利用 NaHCO_3 为致孔剂得到具有良好透氧率、高吸水率、合适力学强度的 SA/CS 双层复合膜。

Pei 等^[28]采用溶剂蒸发法将壳聚糖膜上复合 PVA 膜, 再复合海藻酸盐膜, 制得具有良好透明性的三层复合膜敷料, 其中内层海藻酸盐与伤口接触可吸收组织渗出液促进组织再生, 中间的 PVA 层负载抗菌药物奥硝唑, 外层壳聚糖膜防止细菌入侵并控制水蒸气的释放。

聚丙烯无纺布具有较大的表面积和透气性, 常应用于敷料表层以增强敷料的力学性能, 接枝聚丙烯酸可改善其亲水性能, Yang 等^[44]将聚丙烯 (PP) 无纺布浸入丙烯酸 (AA) 溶液中通过 γ 射线辐照接枝共聚, 再用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDCA) 交联固定壳聚糖到此 PP-g-AA 无纺布上。Wang 等^[45]则以戊二醛为交联剂, 将不同质量比的壳聚糖/胶原固定到已经用过氧化苯甲酰引发接枝丙烯酸的聚丙烯无纺布上。

聚 *N*-丙基丙烯酰胺 (PNIPAAm) 水凝胶对环境温度具有明显的敏感性, 在相转变温度 32 $^{\circ}\text{C}$ 附近发生可逆的体积突变, 低温溶胀, 高温收缩。在聚丙烯无纺布中引入聚 *N*-丙基丙烯酰胺, 可得到易于从皮肤上揭去的温敏型敷料。Yang^[46]及 Chen 等^[47]通过光辐照先后将丙烯酸和 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm) 接枝到聚丙烯无纺布上, 再将壳聚糖与戊二醛混合交联固定到该接枝共聚物 PP-g-AA-g-NIPAAm 无纺布上, 获得了易于从皮肤上揭去的温敏型多层无纺布敷料。最近, Yang 等^[48]采用类似方法又制备了温敏型聚氨酯/*N*-异丙基丙烯酰胺-壳聚糖膜。Wang 等^[49]通过戊二醛化学交联

将 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝到聚丙烯无纺布上, 再将胶原/壳聚糖固定到此无纺布上, 得到吸水率高, 易于移去的三明治型多层敷料。

2.3 接枝共聚复合

接枝共聚也是甲壳素/壳聚糖与其它高分子材料复合的重要方法, 引入高分子侧链能改进甲壳素/壳聚糖敷料的性能, 如吸水保水性能、抗菌性能、力学性能等。壳聚糖分子链上的活性基团很多, 可以与小分子乙烯基单体、大分子聚乙二醇单体、聚乳酸单体、环状糊精等接枝共聚, 一般通过自由基引发、官能团耦合、辐射接枝和酶法接枝等方法进行^[50]。

Kim 等^[22]先将 2-羧乙基丙烯酸酯利用 EDC 为偶合剂接枝到壳聚糖的伯氨基上, 然后与 PEO 六硫醇混合得到壳聚糖-PEO 原位水凝胶, 由于丙烯酸酯的端基双键与 PEO 的巯基可以迅速发生 Michael 加成反应, 该水凝胶可在原位 1 min 内开始形成, 1 h 内完成。

Jou 等^[51]通过 γ 射线辐照接枝丙烯酸到 PET 纤维上, 通过酯化反应将壳聚糖接枝到含羧基的纤维上, 然后再利用戊二醛交联固定 I 型胶原, 实验中该 PET-CS-COL 纤维对金黄葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等 4 种致病菌具有抗菌活性, 同时改进了 L929 成纤维细胞在此纤维上的增殖。

聚丙烯酸是一种具有抗菌性能的聚合物, 在壳聚糖上接枝 AA 可提高敷料的吸水性能, 负载更多的药物, 但生物相容性会受影响。Santos 等^[52]采用硝酸铈胺为引发剂, 将丙烯酸和 2-羟乙基丙烯酸酯(HEMA) 接枝到壳聚糖上, 接枝了 AA 和 HEMA 的壳聚糖在保持良好物理性能的同时具有更好的吸水性能。由于接枝了 HEMA, 组织凝血性能并未因引入亲水的 AA 而受影响; 非溶血性及细胞毒性实验也表明接枝 HEMA 可改善单独接枝 AA 的生物相容性。

Luckachan 等^[53]采用 $Ti(OBu)_4$ 为催化剂在 DMSO 中于 90 °C 下将低聚 L-丙交酯开环聚合接枝到壳聚糖上, 减少了聚合过程可能带来的外消旋化风险, 可以保留共聚物的生理化学活性及降解性能, 接枝后材料的亲水性能有所提高, 降解性能可通过调节丙交酯的含量来控制。

当壳聚糖与其它高分子材料复合时, 有时会在体系中引入小分子物质, 如交联剂、引发剂等, 这些未反应的小分子有可能具有一定的毒性, 在敷料制备中需要增加相应的提纯工序以去除这些小分子; 而采用辐射法交联或引发虽然不会带来相应的污染, 但往往效率不高。因此用敷料负载药物或活

性物质以提高敷料的性能又是一条新的途径。

3 甲壳素/壳聚糖载药敷料

3.1 负载药物

在壳聚糖敷料中添加抗菌药物是一种有效提高敷料性能的简便方法^[54]。常用的抗菌药物有银离子^[37,55-57]、锌离子^[58]、洗必泰^[59]、环丙沙星^[27,42]、呋喃西林^[60]等, 也有一些中药^[61-62]或天然提取物如竹叶多糖提取液^[63]。

Aoyagi 等^[64]将二甲胺四环素(minocycline)粉末引入壳聚糖膜与基料聚氨酯膜之间得到治疗严重烧伤的敷料。Loke 等^[65]用羧甲基甲壳素水凝胶和含葡萄糖酸洗必泰的壳聚糖膜制得的双层敷料用于深度化学烧伤, 上层水凝胶层吸收伤口组织渗出液, 阻挡微生物入侵; 下层壳聚糖膜所含的抗菌药物缓慢释放, 对引起伤口初期感染的铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌具有抗菌作用。

在伤口早期中, 低浓度的活性氧吸引和活化巨噬细胞, 使其吞噬和杀伤细菌并释放出细胞因子和生长因子从而促进伤口愈合, 但是过量的活性氧浓度导致的氧化应急反应会产生慢性炎症, 而延缓愈合甚至引起细胞死亡和组织坏死。因此在慢性伤口中抗氧化剂敷料可以辅助愈合, Cullen 等^[66]报道了以胶原蛋白、壳聚糖为基质, 利用抗氧化剂染料(苯胺或吡啶等)染色的伤口敷料, 该敷料同时也添加了抗菌剂银盐, 具有抗氧化剂活性, 适用于慢性伤口如褥疮、糖尿病或静脉曲张性溃疡。

3.2 负载生长因子

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)能加速成纤维细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞增殖, 促进肉芽组织增生, 并可通过刺激表皮细胞生长因子而促进表皮细胞的生长, 从而推动创面主动修复, 显著缩短创面愈合时间, 诱导微血管的形成、发育和分化, 刺激成纤维细胞及细胞外基质的蛋白合成, 以形成胶原纤维, 增加创面的抗张力强度^[67-68]。表皮生长因子 EGF 可直接刺激修复细胞内的 DNA、RNA、蛋白质及细胞大分子的合成, 增加成纤维细胞的数量, 增加透明质酸的合成及活性。EGF 对多种组织来源的上皮细胞有很强的促分裂活性, 可促进上皮细胞、内皮细胞及成纤维细胞迁移, 促进肉芽组织形成, 促进血管形成及上皮再生, 对皮肤损伤有较好的促愈合作用。在创面的愈合和修复过程中, 成纤维细胞生长因子(FGF)于伤后早、中期诱导肉芽组织增生的作用最强, 表皮生长因子在修

复的中、后期对促进上皮化有特殊的效果^[69-70]。

Mizuno 等^[71]利用水溶性的羟丙基乙酰壳聚糖膜负载 bFGF, 在羟丙基壳聚糖乙酰化后的溶液中引入 bFGF, 冻干后得到含 bFGF 的壳聚糖膜。bFGF 的缓慢释放可有效加速转基因糖尿病小鼠慢性溃疡的治疗, 稳定性实验表明在 5 °C 下储存 21 天后该 bFGF 壳聚糖膜仍可保持有效活性,

目前 EGF 在临床上应用的剂型主要是喷雾剂, 陈榕等^[72-73]以壳聚糖为成膜材料, 制备成含 EGF 和 bFGF 浓度均为 3.33 μg/cm 的复合贴剂, 治疗大白鼠的感染创面, 不仅可增加对创面的保护和抗感染性能, 还具有药物缓释和辅助引流等优点。Alemdaroglu 等^[74]考察了含表皮生长因子 EGF 的壳聚糖凝胶对大鼠模型二级烧伤的效果, 也得到类似的结果, 细胞增殖加速, 伤口愈合更快更好。

Kiyozumi 等^[75]在壳聚糖凝胶中引入无血清的组织培养基 (DMEM/F12) 后, 中性粒细胞可以渗透到壳聚糖凝胶层中加速其降解过程, 从而加速了上皮形成, 含组织培养基的壳聚糖凝胶也是一种良好的皮肤移植组织黏合剂。

4 甲壳素/壳聚糖衍生物敷料

壳聚糖的羟基和氨基活性基团可以进行形式多样的化学反应, 通过特定的反应条件和方法, 得到各种不同的壳聚糖衍生物。例如, 与芳香族醛类生成的 Schiff 碱, 得到一系列抗微生物活性明显高于壳聚糖的噻唑烷酮衍生物^[76]; 季铵盐衍生物^[77]; 乳酸壳聚糖^[60]; *N*-马来酰化壳聚糖^[78]; 异丁基壳聚糖^[79]; *N*-邻苯二甲酰化壳聚糖^[80]; 壳聚糖钙^[81]等。

Muzzarelli 等^[59]采用高结晶度的甲壳素纳米纤维, 壳聚糖乙醇酸酯和洗必泰 (chlorhexidine) 为原料, 制得喷雾、凝胶和薄纱状的医用敷料, 其中薄纱以二丁酰甲壳素^[82]为无纺布基料。鼠科动物实验及临床结果表明, 该喷剂适于皮肤损伤面积大但出血量小的急救处理; 凝胶能增进生理组织修复功能, 适于眼部等薄的表皮层; 薄纱有助于皮肤组织的重生及抑制瘢痕的形成。

N,O-羧甲基壳聚糖 (NOCC) 是壳聚糖经羧甲基化而得的水溶性多糖, 具有良好的保湿性能, 且无毒无抗原性, 可降解性和生物相容性好。Chen 等^[83]将 NOCC 溶液滴入胶原溶液中, 加入硫酸软骨素或非细胞皮肤组织 (acellular dermal matrix), 冻干后得到多孔网状结构敷料, 再通过 EDC 化学交联以改善敷料的物理性能。Liu 等^[84]以 NOCC 为原

料合成了同时含有亲水的羧甲基和憎水的己酰基的水溶性羧甲基-己酰基壳聚糖 (NOCHC), 利用京尼平为交联剂由此衍生物得到了 NOCHC 两性水凝胶。该水凝胶具有良好的吸水性能和中性环境下的保水性能, 在低湿度及完全溶胀状态下其吸水性随羧甲基取代度的增加而减少, 而随己酰基取代度的增加而显著增加。当以布洛芬 (Ibuprofen) 为部分憎水模型药物考察该水凝胶的载药性能时, 同壳聚糖及 NOCC 比较, 羧甲基和己酰基取代度较高的 NOCHC 水凝胶的载药能力得到改进, 是一种潜在的两性载药载体。

5 结 语

甲壳素/壳聚糖具有良好的生物相容性、生物可降解性以及抗菌消炎、止血促愈等生理功能, 是优异的医用敷料及组织工程材料, 但是由于单一结构的高分子材料很难满足生物医学的发展要求。因此, 对壳聚糖进行有目的的改性、与其它高分子材料复合以及加强载药体系的开发和应用, 是目前壳聚糖敷料研究的热点和发展方向。

参 考 文 献

- [1] 陈煜, 龚桂芳, 罗运军, 等. 甲壳素和壳聚糖在伤口敷料中的应用[J]. 高分子通报, 2005(1): 94-100.
- [2] 田建广, 夏照帆. 创面敷料的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(5): 470-471.
- [3] 蒋挺大. 壳聚糖[M]. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2006: 2-14.
- [4] Muzzarelli R A A, Muzzarelli C. Chitosan chemistry: relevance to the biomedical sciences[J]. *Advanced Polymer Science*, 2005, 186: 151-209.
- [5] Kumar M N V R, Muzzarelli R A A, Muzzarelli C, et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives[J]. *Chemical Reviews*, 2004, 104(12): 6017-6084.
- [6] Azad A K, Sermisintham N, Chandkrachan S, et al. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: Characterization and clinical application[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part B): Applied Biomaterials*, 2004, 69B(2): 216-222.
- [7] Jin Y, Ling P X, He Y L, et al. Effects of chitosan and heparin on early extension of burns[J]. *Burns*, 2007, 33 (8): 1027-1031.
- [8] Boucard N, Viton C, Agay D, et al. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(24): 3478-3488.
- [9] Yusof N L B M, Wee A, Lim L Y, et al. Flexible chitin films as potential wound-dressing materials: Wound model studies[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part A)*, 2003, 66A(2): 224-232.
- [10] Dallan P R M, Moreira P d L, Petinari L, et al. Effects of chitosan solution concentration and incorporation of chitin and glycerol on dense chitosan membrane properties[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part B): Applied Biomaterials*, 2007, 80B(2):

- 394-405.
- [11] Clasen C, Wilhelms T, Kulicke W M. Formation and characterization of chitosan membranes[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(11): 3210-3222.
- [12] 马晓莉, 姚子华, 徐伟伟, 等. 医用多孔壳聚糖膜的制备及性能研究[J]. 功能高分子学报, 2005, 18(3): 434-440.
- [13] 郑婵颖. 壳聚糖生物敷料的制造方法: 中国, 1493364[P]. 2004.
- [14] Min B M, Lee S W, Lim J N, et al. Chitin and chitosan nanofibers: electrospinning of chitin and deacetylation of chitin nanofibers[J]. *Polymer*, 2004, 45(21): 7137-7142.
- [15] 钱程. 壳聚糖纤维医用敷料的生产及应用[J]. 纺织学报, 2006, 27(11): 100-101, 105.
- [16] 张淑荣. 壳聚糖明胶聚乙烯醇生物止血敷料: 中国, 1554448[P]. 2004.
- [17] Yu H, Xu X, Chen X, et al. Medicated wound dressings based on poly(vinyl alcohol)/poly(*N*-vinyl pyrrolidone)/chitosan hydrogels[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006, 101(4): 2453-2463.
- [18] Zhang M, Li X H, Gong Y D, et al. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(13): 2641-2648.
- [19] Nho Y C, Park K R. Preparation and properties of PVA/PVP hydrogels containing chitosan by radiation[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, 85(8): 1787-1794.
- [20] Jin M S J, Hourston D J. Novel chitosan-based films cross-linked by genipin with improved physical properties[J]. *Biomacromolecules*, 2004, 5: 162-168.
- [21] Kim I Y, Yoo M K, Kim B C, et al. Preparation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2006, 38(1): 51-58.
- [22] Kim M S, Choi Y J, Noh I, et al. Synthesis and characterization of in situ chitosan-based hydrogel via grafting of carboxyethyl acrylate[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part A)*, 2007, 83: 674-682.
- [23] 何兰珍, 刘毅, 杨丹. 壳聚糖-明胶海绵状伤口敷料的制备及性能研究[J]. 药物生物技术, 2006, 13(1): 45-48.
- [24] Chen J P, Chang G Y, Chen J K. Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008, 313-314: 183-188.
- [25] 黄治林, 姜广建, 郭万厚, 等. 透明型明胶/壳聚糖烧伤创面敷料的研制[J]. 中华烧伤杂志, 2004, 20(4): 239-240.
- [26] 蒋玉燕, 毕忆群, 蒋建国. 壳聚糖生物流体敷料膜及其制备方法: 中国, 1395968[P]. 2003.
- [27] Öztürk E, Agalr C, Kececi K, et al. Preparation and characterization of ciprofloxacin-loaded alginate/chitosan sponge as a wound dressing material[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006, 101(3): 1602-1609.
- [28] Pei H N, Chen X G, Li Y, et al. Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly(vinyl alcohol)/alginate[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part A)*, 2007, <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.31223>.
- [29] Wu Y B, Yu S H, Mi F L, et al. Preparation and characterization on mechanical and antibacterial properties of chitsoan/cellulose blends[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2004, 57(4): 435-440.
- [30] 庄旭品, 李治, 刘晓非, 等. 壳聚糖/纤维素抗菌纤维的研究与展望[J]. 化工进展, 2002, 21(5): 310-313.
- [31] Xu H, Ma L, Shi H, et al. Chitosan-hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: in vitro and in vivo studies[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2007, 18(11): 869-875.
- [32] Silva S S, Goodfellow B J, Benesch J, et al. Morphology and miscibility of chitosan/soy protein blended membranes[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2007, 70(1): 25-31.
- [33] Wittaya-areekul S, Prahsarn C. Development and in vitro evaluation of chitosan-polysaccharides composite wound dressings[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 313(1-2): 123-128.
- [34] Kim S, Nimni M E, Yang Z, et al. Chitosan/gelatin-based films crosslinked by proanthocyanidin[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 2005, 75B(2): 442-450.
- [35] 景遐斌, 于海军, 陈学思, 等. 含药物、壳聚糖的聚乙烯醇水凝胶敷料及其制备方法: 中国, 1579559[P]. 2005.
- [36] Kim I Y, Yoo M K, Seo J H, et al. Evaluation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer for wound dressing application[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 341(1-2): 35-43.
- [37] Yu S H, Mi F L, Wu Y B, et al. Antibacterial activity of chitosan-alginate sponges 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(2): 538-549.
- [38] Wang L, Khor E, Wee A, et al. Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: Assessment of incisional wound healing[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 63(5): 610-618.
- [39] 苗九昌, 傅筱冲, 张莉莉, 等. 壳聚糖、胶原和海藻酸钙复合海绵生物敷料及其制备工艺: 中国, 1380109[P]. 2002.
- [40] 梁成军, 徐军. 壳聚糖针织敷料的研究[J]. 针织工业, 2007(1): 14-16.
- [41] Jung K-H, Huh M-W, Jiang W M, et al. Preparation and antibacterial activity of PET/chitosan nanofibrous mats using an electrospinning technique[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 105(5): 2816-2823.
- [42] 肖玲, 万冬, 李洁, 等. 聚乙烯醇-壳聚糖-明胶不对称海绵的制备及其性能[J]. 武汉大学学报: 理学版, 2005, 51(4): 443-447.
- [43] Ma L, Yu W, Ma X. Preparation and characterization of novel sodium alginate/chitosan two ply composite membranes[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 106(1): 394-399.
- [44] Yang J M, Lin H T, Wu T H, et al. Wettability and antibacterial assessment of chitosan containing radiation-induced graft nonwoven fabric of polypropylene-g-acrylic acid[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2003, 90(5): 1331-1336.
- [45] Wang C C, Chen C C. Anti-bacterial and swelling properties of acrylic acid grafted and collagen/chitosan immobilized polypropylene non-woven fabrics[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2005, 98(1): 391-400.
- [46] Yang J M, Lin H T. Properties of chitosan containing PP-g-AA-g-NIPAAm bigraft nonwoven fabric for wound dressing[J]. *Journal of Membrane Science*, 2004, 243: 1-7.
- [47] Chen K S, Ku Y A, Lee C H, et al. Immobilization of chitosan gel with cross-linking reagent on PNIPAAm gel/PP nonwoven composites surface[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2005, 25(4): 472-478.

- [48] Yang J M, Yang S J, Lin H T, et al. Chitosan containing PU/Poly(NIPAAm) thermosensitive membrane for wound dressing[J]. *Materials Science and Engineering*, 2007, 28(1): 150-156.
- [49] Wang C C, Su C H, Chen C C. Water absorbing and antibacterial properties of *N*-isopropyl acrylamide grafted and collagen/chitosan immobilized polypropylene nonwoven fabric and its application on wound healing enhancement[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part A)*, 2008, 84 (4): 1006-1017.
- [50] Jayakumar R, Prabakaran M, Reis R L, et al. Graft copolymerized chitosan--present status and applications[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2005, 62(2): 142-158.
- [51] Jou C H, Lin S M, Yun L, et al. Biofunctional properties of polyester fibers grafted with chitosan and collagen[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2007, 18(3): 235-239.
- [52] dos Santos K S C R, Coelho J F J, Ferreira P, et al. Synthesis and characterization of membranes obtained by graft copolymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate and acrylic acid onto chitosan[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 310(1-2): 37-45.
- [53] Luckachan G E, Pillai C K S. Chitosan/oligo L-lactide graft copolymers: Effect of hydrophobic side chains on the physico-chemical properties and biodegradability[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2006, 64: 254-266.
- [54] Valenta C, Auner B G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 58(2): 279-289.
- [55] Guan M, Wu R L, Sun T, et al. Potential wound dressing with improved antimicrobial property[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 105(3): 1679-1686.
- [56] Azevedo E P, Saldanha T D P, Navarro M V M, et al. Mechanical properties and release studies of chitosan films impregnated with silver sulfadiazine[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006, 102(4): 3462-3470.
- [57] Mi F L, Wu Y B, Shyu S S, et al. Asymmetric chitosan membranes prepared by dry/wet phase separation: a new type of wound dressing for controlled antibacterial release[J]. *Journal of Membrane Science*, 2003, 212(1-2): 237-254.
- [58] Qin Y, Zhu C, Chen J, et al. Absorption and release of zinc and copper ions by chitosan fibers[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 105(2): 527-532.
- [59] Muzzarelli R A A, Morganti P, Morganti G, et al. Chitin nanofibrils/chitosan glycolate composites as wound medicaments[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2007, 70(3): 274-284.
- [60] Queiroz A A A, Ferraz H G, Abraham G A, et al. Development of new hydroactive dressings based on chitosan membranes: Characterization and in vivo behavior[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2003, 64A(1): 147-154.
- [61] 李令根, 高杰, 赵钢, 等. “中药壳聚糖复合药膜”治疗慢性皮肤溃疡 90 例[J]. 中国临床医药实用杂志, 2004 (7): 27-28.
- [62] 韩刚, 刘延敏, 夏宗玲, 等. 姜黄素与壳聚糖制备促进伤 11 愈合膜剂的研究[J]. 中药材, 2005, 28(12): 1108-1109.
- [63] Hirose K, Onishi H, Machida Y. Wound-dressing material and method for manufacturing the same: US, 2006286156[P]. 2006.
- [64] Aoyagi S, Onishi H, Machida Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 330: 138-145.
- [65] Loke W K, Lau S K, Yong L L, et al. Wound dressing with sustained anti-microbial capability[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000, 53(1): 8-17.
- [66] Cullen D, Addison B M. Antioxidant wound dressing materials: US, 2006159732[P]. 2006.
- [67] 李宗瑜, 黄丽滨, 杨心波, 等. 碱性成纤维细胞生长因子在烧伤创面的应用[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(3): F003.
- [68] 薛斌, 贺光照, 黄崇本. 重组人表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子联合应用促进慢性创面愈合[J]. 中国临床康复, 2004, 8(2): 262-263.
- [69] 廖红, 董志, 傅洁民, 等. 壳聚糖对大鼠 III 度烧伤创面 EGF 和 PDGF 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(11): 1375-1378.
- [70] 王晓芹, 王贵波. 壳聚糖胶原生物敷料对深 II 度烧伤创面 EGF 和 bFGF 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2002, 6(12): 1804-1805.
- [71] Mizuno K, Yamamura K, Yano K, et al. Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part A)*, 2003, 64A(1): 177-181.
- [72] 陈裕, 韦伟, 王立军, 等. 壳聚糖与生长因子复合贴剂促创面愈合的实验研究[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(10): 1266-1269.
- [73] 王立军, 陈裕. 胶原/壳聚糖复合表皮生长因子凝血酶海绵敷料的研制[J]. 广东药学院学报, 2004(5): 471-472.
- [74] Alemdaroglu C, Degim Z, Celebi N, et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor[J]. *Burns*, 2006, 32(3): 319-327.
- [75] Kiyozumi T, Kanatani Y, Ishihara M, et al. Medium (DMEM/F12)-containing chitosan hydrogel as adhesive and dressing in autologous skin grafts and accelerator in the healing process[J]. *Journal of Biomedical Materials Research (Part B): Applied Biomaterials*, 2006, 79B(1): 129-136.
- [76] Kulkarni A R, Kulkarni V H, Keshavayy J, et al. Anti-microbial activity and film characterization of thiazolidinone derivatives of chitosan[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2005, 5(6): 490-493.
- [77] Ignatova M, Starbova K, Markova N, et al. Electrospun nano-fibre mats with antibacterial properties from quaternised chitosan and poly(vinyl alcohol)[J]. *Carbohydrate Research*, 2006, 341(12): 2098-2107.
- [78] 应国清, 杨好, 李东华, 等. *N*-马来酰化壳聚糖的合成和性能[J]. 化工进展, 2007, 26(3): 405-408.
- [79] HU L D. Biologic external application medicine for curing wound: 中国, 1724079[P]. 2006.
- [80] 易喻, 杨好, 应国清, 等. *N*-邻苯二甲酰化壳聚糖的合成与性能[J]. 化工进展, 2006, 25(5): 542-545.
- [81] 刘万顺. Method for preparing calcium chitosan and its use for wound hemostasis: 中国, 1814625[P]. 2006.
- [82] Muzzarelli R A A, Guerrieri M, Goteri G, et al. The biocompatibility of dibutyl chitin in the context of wound dressings[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(29): 5844-5854.
- [83] Chen R N, Wang G M, Chen C H, et al. Development of *N,O*-(carboxymethyl)chitosan/collagen matrixes as a wound dressing[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(4): 1058-1064.
- [84] Liu T Y, Chen S Y, Lin Y L, et al. Synthesis and characterization of amphiphatic carboxymethyl-hexanoyl chitosan hydrogel: water-retention ability and drug encapsulation[J]. *Langmuir*, 2006, 22: 9740-9745.