

壳聚糖医用敷料的研究进展

余 珍¹, 石陆娥¹, 孙永富², 林 平¹, 章志量¹

(1. 杭州师范大学 生命与环境科学学院, 浙江 杭州 310036; 2. 浙江大学 高分子科学与工程学系, 浙江 杭州 310027)

摘要: 医用敷料是临床处理伤口的一个关键因素。传统敷料主要作用是覆盖伤口, 预防伤口感染。进入 21 世纪, 现代医用敷料逐渐替代了传统敷料。与传统敷料相比, 现代敷料具有能抵御伤口受机械因素(如损伤、碰撞、炎症等)损害, 污染和化学刺激; 防止伤口潮湿或过度干燥, 预防伤口二度感染; 极大地减少电解质及能量丢失, 对伤口实行全面保护; 能通过主动影响伤口愈合过程, 创造促进伤口愈合的微环境。近年来壳聚糖作为现代医用敷料的应用受到高度重视, 壳聚糖及其衍生物适合用于伤口敷料, 具有低成本, 使用方便, 加速伤口愈合等作用。可以预见壳聚糖及其衍生物作为医用敷料有着巨大的潜力。

关键词: 伤口; 敷料; 壳聚糖

中图分类号: R61

文献标识码: A

文章编号: 1674-6449(2012)04-0298-04

A research of the uses of Chitosan dressings

YU Zhen¹, SHI Lu-e¹, SUN Yong-fu², LI-Ping¹, ZHANG Zhi-liang¹

(1. College of Life and Environmental Sciences, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310036, China;

2. Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310027, China)

Abstract: Dressings assume a key constituent in treating wounds. Traditional dressings were prepared mainly for covering the wounds and preventing inflammation. Recently, the traditional dressings were phased-out by modern ones. Compared to the traditional dressings, the modern interactive dressings can withstand mechanical factors such as the damage, collision, inflammation, etc., pollution and chemical stimulation. They can also prevent the wounds from turning excessively wet or excessively dry, deter secondary infection in wounds, greatly reduce the loss of electrolytes and energy, provide a comprehensive protection for the wounds, actively exercise influence during the process of wound healing, and thus create a micro-environment friendly to wound healing. Over the past few years, chitosan as a modern dressing received unprecedented attention. The literature affirmed that chitosan and its derivatives were applicable as wound dressings for its properties such as 'low cost', 'easy to use', and 'accelerate wound healing'. Chitosan and its derivatives as wound dressings have potential uses.

Key words: trauma; dressing; chitosan

21世纪以来,传统的提供被动伤口保护的敷料如天然或合成绷带,药棉和纱布已被现代敷料如薄膜,海绵,胶体,凝胶和糊剂所取代,现代敷料能够在伤口周围提供最佳的环境并提供活性成分或直接促进伤口周围细胞愈合。一些研究表明壳聚糖作为伤口愈合和组织工程支架,是生物医学应用中很好的候选材料^[1]。壳聚糖(chitosan)是甲壳质最重要的衍生物,广泛存在于虾、蟹、昆虫等的甲壳中,资源十分丰富,制备工艺简单,价格便宜,具有无毒、无抗原性、抗氧化性、生物相容性、生物降解性等优点^[1-3],水溶性壳聚糖,易溶于水,有良好的吸收、保湿、调理、抑菌等功能。壳聚糖及其衍生物能够加速伤口愈合,被认为是最有希望应用于皮肤组织的材料。

1 壳聚糖的生物特性与在伤口治疗中的作用

1.1 壳聚糖的表面活性 壳聚糖的表面活性早已引起人们关注。近几年通过化学改性将疏水性和亲水性的功能基团接枝到壳聚糖上,制备具有较高表面活性壳聚糖衍生物的研究非常活跃^[5]。通过化学改性可以增加难溶药物的溶解度,延长释药时间,提高药物利用率,降低细胞毒性等优点,因此在药物载体方面具有广阔的应用前景。

1.2 生物相容性 壳聚糖具有良好的生物相容性。崔鹏程等^[6]研究发现,植入的早期可以看到非特异性炎症反应,随着埋植时间的延长,炎症反应逐渐消失,至8周时已基本为纤维结缔组织包埋。

1.3 具有加快伤口愈合及减少疤痕的作用 壳聚糖能促进伤口愈合作用。壳聚糖处理伤口可以加速Ⅲ型胶原蛋白的分泌从而促进肉芽组织和上皮组织的形成。研究发现,壳聚糖作用于伤口后,不会产生大的疤痕。^[7]其机制为壳聚糖在伤口上抑制I型骨胶原的产生,并促进肉芽组织和上皮组织的形成,减少伤口收缩,从而起到减少疤痕的作用。

1.4 无毒性 壳聚糖不溶于血,无热源性、抗原性低。壳聚糖与体内存在的无毒氨基葡萄糖结构类似,故作为人体应是安全的。王晓芹等^[8]通过壳聚糖原液进行兔皮肤刺激实验、角结膜刺激实验、肌肉刺激实验和细胞毒性实验研究。结果显示原液无皮肤、角结膜和肌肉刺激性,对角质形成细胞和纤维细胞无毒性,具良好生物安全性。

1.5 具有吸水透氧性 壳聚糖的吸水透氧性使得敷料下的伤口组织能得到足够的氧分压,有利于上

皮细胞从周围爬行,抑制成纤维细胞的生长。壳聚糖与伤口接触时起到清凉舒适的润肤作用,对伤口疼痛有舒缓作用。

1.6 具有止血、镇痛和抑菌等性能 壳聚糖具有止血作用^[9],壳聚糖止血机制与其它止血剂有一定差异,壳聚糖止血作用是壳聚糖能使红细胞表面与其发生交联而使红细胞产生黏附。壳聚糖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,从而使血小板粘附和血栓形成^[10]。壳聚糖具有激活机体系统、介导机体系统的系列生物学效应,提高吞噬细胞的系统功能,还有抑菌的作用,Rabea EI等^[11]对壳聚糖的抗菌活性进行测验,用琼脂稀释法测定了壳聚糖对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌活性。结果表明:(1)壳聚糖抗革兰氏阳性菌和阴性菌的活性,抗菌活性随着壳聚糖浓度的增加而加强。(2)壳聚糖对革兰氏阳性菌的敏感性高于革兰氏阴性菌。(3)壳聚糖对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌显示快速而强大的杀菌作用。

2 壳聚糖敷料在伤口愈合中的应用

2.1 膜材料

2.1.1 壳聚糖海藻酸钠膜 已有研究表明甲壳素能加速伤口愈合,刺激中性粒细胞的迁移,并在伤口区激活成纤维细胞迁移和增值^[12]。海藻酸钠是一种天然多糖,从海藻中获得,已证实能促进伤口愈合,表皮再生。此外,海藻酸钠还提供一个潮湿的环境加速肉芽组织和表皮的再生。壳聚糖海藻酸钠膜由壳聚糖和海藻酸钠组成,水化后,壳聚糖海藻酸钠膜厚度增加了大约8倍,而壳聚糖膜约增加1倍,这结果与最大水吸收的数据一致,表示壳聚糖海藻酸钠膜将可能更适用于高渗出伤口^[13]。损伤治疗显示壳聚糖海藻酸钠膜除了可以吸收分泌物还刺激胶原蛋白的产生,有利于上皮化再生^[14]。

2.1.2 壳聚糖止血纱布 据Wedmore报道^[15],在64例严重战伤流血中,包括胸部、腹股沟、臀部、腹部和颈部等,壳聚糖基HemCon止血敷料的成功率达到97%,无效两例则是由于对材料的不恰当使用造成的。HemCon止血敷料规格为10 cm × 10 cm × 2 mm,其中的壳聚糖已质子化,而具有很好的黏附能力。Voumakis^[16]报道了甲壳素基冻干聚合物膜

RDH 绷带在控制猪大动脉破口急性出血中的治疗情况,存活率为80%,明显高于美国 AFAFB 军用止血绷带组的40%存活率。

2.2 凝胶材料

2.2.1 牛磺酸壳聚糖凝胶 牛磺酸是一种氨基酸,在哺乳动物所有组织中均能发现。牛磺酸在组织中扮演着非常重要的生理作用。众所周知,牛磺酸有抗氧化作用,对细胞增值、炎症和胶原有影响。牛磺酸也被用来防止组织氧化损伤和皮肤伤口。研究表明牛磺酸壳聚糖凝胶比单纯壳聚糖凝胶的张力强度大,作为伤口敷料效果更好^[17]。

2.2.2 明胶壳聚糖 明胶是众所周知显示激活巨噬细胞和高止血效果。胶原壳聚糖多孔支架的孔径为80~150微米,适合皮肤成纤维细胞增值和迁移,并已成为皮肤组织工程潜在的候选材料。有研究表明胶原壳聚糖支架的多孔结构适合成纤维细胞生长,增值和迁移,而且与表皮细胞生长和表面胶原壳聚糖多孔支架实现汇合不同,它能增强生物稳定性和优良的生物相容性^[18]。

2.2.3 壳聚糖纤维蛋白胶 壳聚糖纤维蛋白胶是一种纤维蛋白原三维网状结构的聚合物,具有良好的相容性,生物降解性,可塑性^[19],促进细胞附着,迁移和扩散^[20]。作为止血和组织粘合剂,壳聚糖纤维蛋白胶已被广泛应用于外科手术。因为其良好的生物相容性,可降解性,低抗原性,被认为是工程应用中对皮肤组织最有前途的材料。

2.3 海绵材料

2.3.1 姜黄素壳聚糖海藻酸钠海绵 姜黄素是姜黄橙黄色结晶粉末,经常在香料咖喱粉中发现。它已被证明显示许多活性。各种临床前细胞培养和动物研究表明,姜黄素有很大的潜力,因为它的药理性能包括抗炎,抗菌,抗病毒^[21],抗癌,抗氧化^[22],化学敏感性,放射增敏剂^[23],伤口愈合活性。姜黄素局部应用性能具有消炎抗氧化,诱导解毒酶,并提供对退行性疾病的患者以保护表明显著改善伤口愈合和保护氧化损伤组织。姜黄素作为一个多功能的药剂被合并入壳聚糖海藻酸钠海绵,以防止伤口感染。姜黄素药物释放结果发现2:2比例的姜黄素壳聚糖海藻酸钠海绵有一个20天的缓释行为。表明可能是一个不错的药物,可以支持持续释放。姜黄素壳聚糖海藻酸钠海绵显示伤口快速收缩,比纱布处理伤口愈合效果更好^[24]。

2.3.2 丝素蛋白壳聚糖海绵 最近,一些研究报告提出,作为伤口愈合和组织工程支架,丝素蛋白可能是生物医学应用的候选^[25]。在皮肤缺损的临床治疗中,丝素蛋白被称为是组织修复良性材料,能够促进胶原蛋白的合成和再上皮化。这种海绵吸收水分并保持一个适当的潮湿环境,被认为是促进伤口愈合的最佳条件^[26]。丝素蛋白壳聚糖海绵可以通过促进胶原合成激活成纤维细胞。使用丝素蛋白壳聚糖海绵后的伤口大小与只使用丝素蛋白或海藻酸钠相比有显著的减少^[27]。

3 展望

伤口愈合是一个复杂的过程,涉及多种机制,包括五个阶段:即炎症导致止血及血栓形成,纤维组织增生和新生血管形成,肉芽组织增生,上皮化再生,最后是新的细胞外基质和组织重塑的形成^[28]。壳聚糖都有止血性能,同时壳聚糖的壳聚糖的表面活性、生物相容性、无毒性、可吸收性、吸水透氧性和抗菌抑菌功能和效果。壳聚糖及其衍生物的一些生物特性决定了其可以加速伤口愈合过程,增强炎症细胞,巨噬细胞和成纤维细胞的功能^[29]。

大量实验证明,运用壳聚糖的特性可以为特定的创伤治疗制备出所需的各种物理/化学形式的医用敷料。壳聚糖及其衍生物作为伤口敷料在治疗创伤方面有很大的效果,已经成为医用敷料研究的热点,主要研究领域集中在体外敷料的研究,壳聚糖体内敷料的研究正也越来越多地引起人们的注意,相信在未来,壳聚糖及其衍生物作为伤口敷料,不仅体表治疗产品朝着性能提高,种类增多,价格低廉,使用方便,美观无痛等方面改进,同时在解决抗原性、生物降解吸收性等问题后在体内运用必将发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Tchemtchoua VT, Atanasova G, Aqil A, *et al.* Development of a procedure to simultaneously isolate RNA, DNA, and protein from characterizing cells invading or cultured on chitosan scaffolds [J]. *Biochem*, 2009, 393: 145 - 147.
- [2] Chen MC, Wong HS, Lin KJ, *et al.* The characteristics, biodistribution and bioavailability of a chitosan-based nanoparticulate system for the oral delivery of heparin [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 6629 - 6637.
- [3] Strand SP, Lelu S, Reitan NK, *et al.* Molecular design of chitosan

- gene delivery systems with an optimized balance between polyplex stability and polyplex unpacking[J]. *Biomaterials*,2010,31:975 - 987.
- [4] Gotoh Y, Niimi S, Hayakawa T, *et al.* Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocyte attachment[J]. *Biomaterials*,2004,25:1131 - 1140.
- [5] 胡印滔,辛梅华,李明春.壳聚糖衍生物的表面活性及其药物增溶性研究进展[J]. *化工进展*,2011,30(10):2228 - 2234.
- [6] 崔鹏程,陈文弦,罗家胜,等.多孔壳聚糖可降解材料的制备与生物相容性实验研究[J]. *西南国防医药*,2001,11(3):158 - 160.
- [7] Azad AK, Sermsintham N, Chandrkrachang S, *et al.* Chitosan membrane as a wound-healing dressing: Characterization and clinical application[J]. *Applied Biomaterials*,2004,69(2):216 - 222.
- [8] 王晓芹,李晓辉,王贵波,等.壳聚糖胶原生物敷料的安全性研究[J]. *中国临床康复*,2002,6(7):1030 - 1031.
- [9] Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, *et al.* Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine[J]. *Trauma*,2003,54(1):117 - 182.
- [10] Anvikul W, Uppanan P, Thavomyutikam B. In vitro comparative hemostatic studies of chitin, chitosan and their derivatives [J]. *Journal of Applied Polymer Science*,2006,102:445 - 451.
- [11] Rabea EI, Badawy MET, Stevens CV, *et al.* Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action [J]. *Biomacromolecules*,2003,4:1457 - 1465.
- [12] Hamilton V, Yuan Y, Rigney DA, *et al.* Characterization of chitosan films and effects on fibroblast cell attachment and proliferation [J]. *Mater Sci Mater Med*,2006,17(12):1373 - 1381.
- [13] Ana CG. Evaluation of Cell Growth Characteristics on Chitosan-Alginate Membranes to Assess Their Potential Application on Highly Exuding Skin Lesions and In Vivo Evaluation in Wounded Cat[J]. *Springer Science + Business Media BV*,2010,1:789 - 794.
- [14] Wang L, Khor E, Wee A, *et al.* Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: Assessment of incisional wound healing[J]. *Biomedical Materials Research*,2002,63(05):610 - 618.
- [15] Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, *et al.* A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: Experience in current combat operations[J]. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*,2006,60(3):655 - 658.
- [16] Vournakis JN, Demcheva M, Whitson AB, *et al.* The RDH bandage: Hemostasis and survival in a lethal aortotomy hemorrhage model [J]. *Journal of Surgical Research*,2003,113(1):1 - 5.
- [17] Degim Z, Celebi N, Sayan H, *et al.* An investigation on skin wound healing in mice with a taurine - chitosan gel formulation[J]. *Amino Acids*,2002,22(2):187 - 198.
- [18] Lie, Gao C, Mao Z, *et al.* Thermal dehydration treatment and glutaraldehyde cross-linking to increase the biostability of collagen-chitosan porous scaffolds used as dermal equivalent[J]. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*,2003,14(8):861 - 874.
- [19] Ye Q, Jockenhoevel S, Benedikt P, *et al.* Fibrin gel as a three dimensional matrix in cardiovascular tissue engineering[J]. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*,2000,17(5):587 - 591.
- [20] Ahmed Z, Underwood S, Brown RA. Low concentrations of fibrinogen increase cell migration speed on fibronectin/fibrinogen composite cables[J]. *Cell Motility and the Cytoskeleton*,2000,46(1):6 - 16.
- [21] Vajragupta O, Boonchoong P, Morris GM, *et al.* Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*,2005,15(14):3364 - 3368.
- [22] Park SY, Kim HS, Cho EK, *et al.* Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation[J]. *Food and Chemical Toxicology*,2008,46(8):2881 - 2887.
- [23] Khafif A, Hurst R, Kyker K, *et al.* Curcumin: a new radio-sensitizer of squamous cell carcinoma cells[J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*,2005,132(2):317 - 321.
- [24] Panchatcharam M, Miriyala S, Gayathri VS, *et al.* Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*,2006,290(1-2):87 - 96.
- [25] Jiang XQ, Zhao J, Wang SY, *et al.* Mandibular repair in rats with premineralized silk scaffolds and BMP-2-modified bMSCs [J]. *Biomaterials*,2009,30(27):4522 - 4532.
- [26] Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor α [J]. *Biomaterials*,2000,21(17):1797 - 1802.
- [27] Dae-Hyun Roh, Seuk-Yun Kang, Jeom-Yong Kim, *et al.* Wound healing effect of silk fibroin/alginate-blended sponge in full thickness skin defect of rat [J]. *Mater Sci: Mater Med*,2006,17(6):547 - 552.
- [28] Suguna L, Singh S, Sivakumar P, *et al.* Influence of Terminalia chebula on dermal wound healing in rats [J]. *Phytotherapy Research*,2002,16(3):227 - 231.
- [29] Mori T, Murakami M, Okumura M, *et al.* Mechanism of macrophage activation by chitin derivatives [J]. *Vet Med Sci*,2005,67:51 - 56.