PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2022，49（3）：572~583
www.pibb.ac.cn

生物衍生止血材料研究进展*

于乐军　刘晨光**
（中国海洋大学海洋生命学院，青岛 266001）

摘要　生物来源的胶原蛋白、明胶、纤维蛋白原、纤维素、淀粉以及壳聚糖等材料，因为其无毒性、良好的生物相容性、生物可降解性以及促凝血活性越来越受到研究者的青睐，成为更加优异的止血选择。本文综述目前止血材料的几种类型及相应的止血机理，重点讨论上述生物来源止血材料的基本结构、止血机理、市售产品及最新科研进展，并对其发展前景进行展望。

关键词　创伤，生物衍生，止血材料，止血机理
中图分类号　TQ31，Q33　　**DOI**：10.16476/j.pibb.2021.0094

据统计，全世界每年有约400多万人在手术后死亡。而术后并发症，比如出血和感染，是造成术后死亡的主要原因。术后出血一直是最常见的手术并发症，约占所有手术的25%[1]。出血容易引起血液动力学不稳定、累积失血量增加、输血次数增加，并可能引发手术可视化障碍而延长手术时间，引起致命感染风险，加重患者医疗保健费用的付出[2-4]。不可控术后出血增加还可引起被手术者酸中毒和体温过低，从而导致凝血功能障碍（致死性三联症）[1]。更重要的是，它可造成死亡率从0.1%增加到20%[5]。因此，及时有效的止血是降低术后死亡风险及提高术后康复的关键。

目前，术后止血通常采用直接加压、缝扎、使用止血绷带或止血带、电凝等传统止血方法。直接加压是止血最简单的方法，压力降低血流速度，随后血小板聚集并开始凝血过程；止血带在阻止肢体出血方面可以产生极好的效果，而在可压迫的交界区域，可能需要使用对伤口有直接压力的止血纱布[6]。电凝法已经有超过80多年的历史，其基本原理是利用电流给局部组织加热而导致热凝固止血。虽然目前这些传统的止血方法仍然在临床上应用，但是，这些传统手术止血方法会造成直接肌肉和神经组织损伤、将异物引入伤口、引发术后并发症、并浪费宝贵的麻醉时间[7]。因此，研究开发高效且能快速止血的优异止血材料成为更加重要的止血选择。

首先，理想的局部止血材料应该具有以下性质[1, 7]：良好的黏附性，创面处理时间短，止血效果好，手术期间或术后一段时间材料相对稳定，不分解，且成本低廉，制备时间短，易于保存且使用便捷，具有灵活的递送方式（比如喷雾）和即时性。

目前，国内外研究根据材质一般可将止血材料分为3大类：无机类止血材料、合成类止血材料与生物衍生止血材料。无机类止血材料主要包括沸石（zeolite）、高岭土（kaolin）、蒙脱土（montmorillonite）等，其主要通过分子筛作用吸附血液中大量的水分，进而加快血凝块的形成。无机类止血材料的代表是被美国食品和药品管理局（FDA）批准的沸石止血材料QuikClot，已被应用于美国军队中，在阿伊战争中发挥了巨大的作用，主要用在危及生命的伤害中止血，但其不可降解性和放热性的特征限制了其临床应用[8]。合成类止血材料多为医用黏合剂，主要包括氰基丙烯酸酯类组织胶、聚乙二醇类凝胶等，这类止血材料不具有任何内源性止血功能，主要通过在伤口部位发生交

* 国家重点研发计划（2018YFC0311102）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0532-82032102，E-mail：liucg@ouc. edu. cn
收稿日期：2021-04-13，接受日期：2021-06-15

联反应或快速聚合，达到迅速黏合与封闭创伤组织的目的。这种材料虽然对创面形成临时性保护和止血，其缺点也是显而易见的：a. 对创面无促愈合作用；b. 清创处理不彻底极易引起创面脓性感染，给患者带来新的痛苦并使病情绵延。生物衍生止血材料又可分为蛋白质类止血材料和多糖类止血材料两大类（图 1）。蛋白质类止血材料的主要来源包括胶原蛋白、明胶、纤维蛋白原等。多糖类止血材料的主要来源包括纤维素、淀粉、海藻酸、壳聚糖以及其他多糖类物质。生物衍生止血材料由于其无毒性、良好的生物相容性、生物可降解性以及促凝血活性越来越受到专家学者的重视，其应用前景非常广阔。

本文就上述生物衍生止血材料的结构、止血机理进行综述，同时还综述了近年来有关上述生物衍生止血材料的研究进展情况，并对它们在止血应用中的优缺点进行了相应的讨论，对未来的止血材料发展给出了相应的建议。

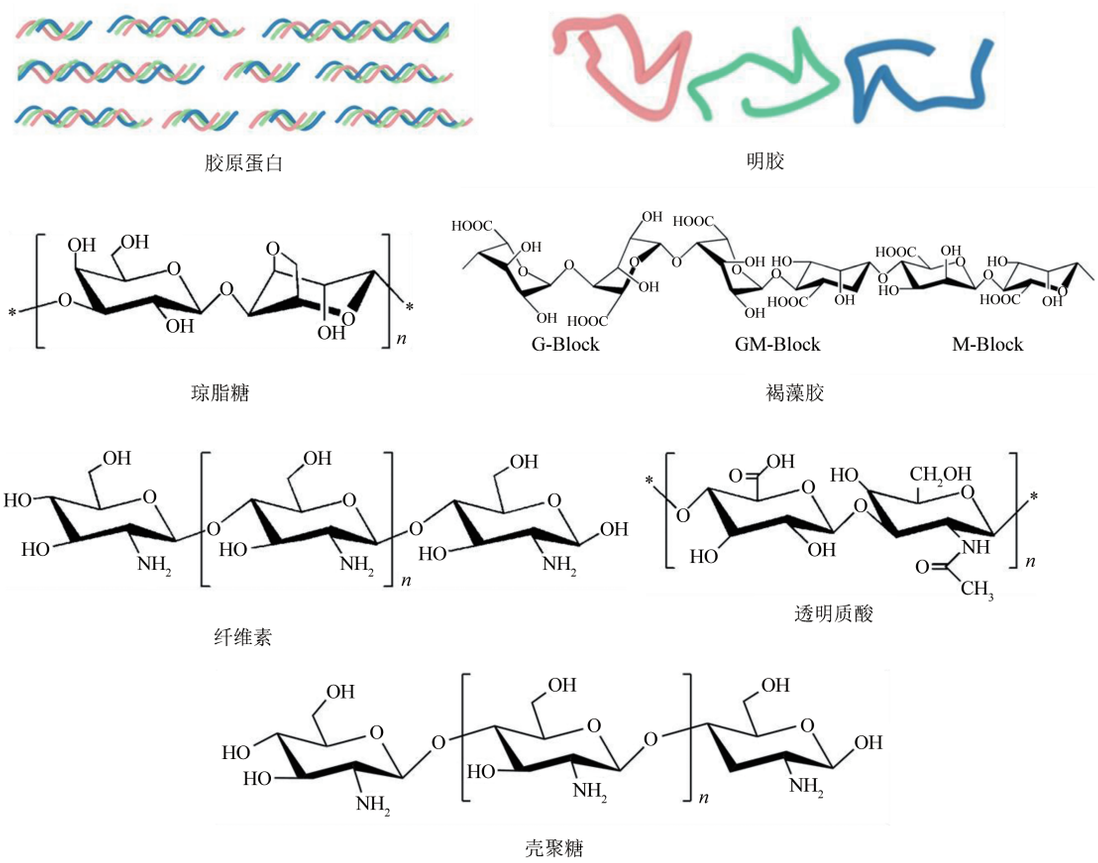

Fig. 1　Structure diagram of bio-derived hemostatic material

图1　生物衍生止血材料结构图

1　蛋白质类止血材料

1.1　胶原蛋白（collagen）

胶原蛋白（collagen）是一种细胞外基质蛋白，来源非常丰富，可以来源于陆生哺乳动物如牛、马等，还可来源于水生动物如各种鱼类、海参、水母等。胶原蛋白种类很多，可用于止血材料的一般是 I 型胶原蛋白。胶原蛋白具有优异的止血活性，促进细胞黏附和增殖，低抗原性、良好的生物相容性等生物学特性。胶原蛋白在止血过程中主要通过激活人血浆中血小板，促使血小板释放凝血因子，从而诱导凝块形成止血[9]。

目前，胶原蛋白止血材料以胶原蛋白海绵为主要存在形式，胶原蛋白海绵具有三维网络立体结构，能够快速吸取创面的渗出液及血液中的水分，同时激活血小板，加快内源性凝血，引起血小板的聚集，加速血液凝固，局部止血。有学者通过交联

剂交联[10]、透析和自组装[11]方法分别制备了罗非鱼皮胶原蛋白海绵，并研究了这些胶原海绵的物理化学及生物学特性，微观形貌、生物相容性和止血活性。实验结果表明，通过EDC/NHS交联、透析和自组装的罗非鱼皮胶原蛋白海绵均具有高的孔隙率，能缩短凝血时间并且生物相容性好，可以作为优异的临床止血材料。但是，胶原蛋白的自组装来源于分子间的二级键相互作用，导致胶原海绵的内键较弱，力学性能较低，这极大地限制了其在生物材料中的应用。Luo等[12]采用乙酸水解法从中华大鲵皮肤中提取胶原蛋白，添加微纤化纤维素（MFC）增韧与京尼平的交联，制备了复合增强型胶原蛋白海绵。实验结果表明，此复合增强海绵通过MFC与胶原分子之间稳定的化学键、分子间相互作用和物理增韧作用，增加了孔隙的数量、尺寸和孔隙率，改善了机械性能，缩短了凝血时间。因此可见，化学交联与物理增韧相结合是增强胶原蛋白海绵性能，开发高强度止血材料的有效途径。

胶原蛋白海绵还可以通过添加其他无机及生物材料以增强其止血能力。Yan等[13]设计了一种可生物降解的胶原蛋白海绵（图2），制备过程中加入壳聚糖/焦磷酸钙纳米花以加强止血（CPNFs-Col海绵）。研究结果表明，此胶原蛋白海绵具有快速吸水性，氨基基团在表面富集以及较高的接触表面积（952.5 m^2/g）等特定性能。制备条件优化后，此胶原蛋白海绵可激活凝血级联的内在途径，诱导血细胞和血小板黏附，促进血液凝固，实现体外和体内出血控制。另外，此胶原蛋白海绵的生物降解性良好，3周可降解完全。因此，此胶原蛋白海绵

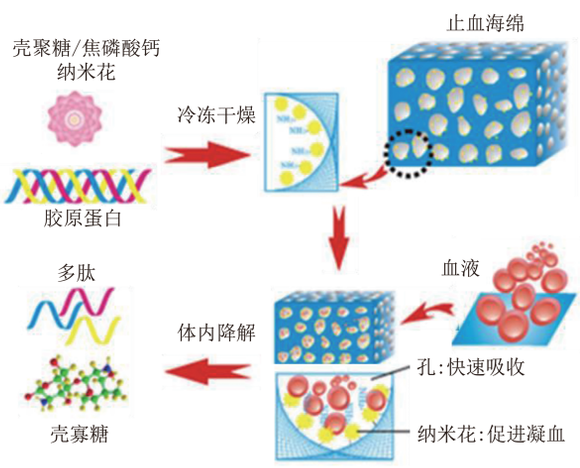

Fig. 2　Schematic illustration of the preparation process of hemostatic sponge and mechanism for its degradation[13]

图2　胶原蛋白止血海绵制备工艺及止血机理示意图[13]

可适用于术后治疗和腹膜黏连预防，作为临床止血材料具有良好的应用前景。

1.2　明胶（gelatin）

明胶（gelatin）是胶原三重螺旋结构降解成单分子过程中获得的产物，一般来源于动物如猪、牛等。明胶在生理环境中具有低抗原性、生物相容性、生物降解性以及相对低廉的成本等优异特性，故可以作为优良的局部止血材料应用于临床。明胶具有强大的吸收性能，可以膨胀至其初始体积的两倍以上，在局部止血过程中，可以吸收大量的血液和其他液体，它还激活血小板凝聚，作为可吸收的止血材料，用于肛门直肠、鼻出血、神经外科、泌尿科等手术中[14]。

明胶可被制备成薄膜、粉末或海绵等多种形式的止血材料，但明胶的机械性能比较弱，且降解速率不稳定，所以限制了其在生物医学方面的应用[15]。为了克服这一问题，明胶常常与其他天然聚合物如壳聚糖、透明质酸等混合，以提高其化学稳定性和改善其生物和机械性能。Lan等[16]将明胶和壳聚糖混合材料与单宁酸交联，冷冻干燥得到明胶/壳聚糖复合海绵，并对其止血活性及生物降解性进行研究。实验结果表明，当明胶和壳聚糖比为5∶5（W∶W）时，达到最佳体外凝血指数（BCI），相比于单独的明胶和壳聚糖材料，此复合海绵在兔动脉出血和肝模型试验中具有最佳的止血效果，此复合海绵体外降解性能也非常优异。究其原因，壳聚糖含有游离的酰胺基团，可以与明胶配位和交联，在分子间形成天然的半互穿聚合物网络，形成多孔结构，从而具有更容易吸附血小板及渗出液的能力。Gu等[17]通过超声方法研究了明胶/壳聚糖复合纳米纤维的止血活性，实验结果也同样表明，复合纤维的止血能力明显优于单独壳聚糖纤维，且能促进伤后愈合。Hong等[18]通过光诱导聚合的方法制备了甲基丙烯酸酯明胶/透明质酸-丁酰胺化水凝胶生物黏合剂（图3），该水凝胶黏附性强，能快速阻止猪颈动脉4~5 mm长切口和猪心脏6 mm直径穿透孔的高压出血，生物相容性好。因此，明胶与其他复合物复合后能显著改善自身生物学性能，提高其用于局部止血材料的应用前景。

在应用过程中，明胶还经常和凝血酶复合使用。目前，国外市场上比较成型的、研究比较多的凝血酶复合明胶止血产品有“Baxter”FloSeal（结合了人凝血酶的牛来源明胶，USA）、Surgiflo（结

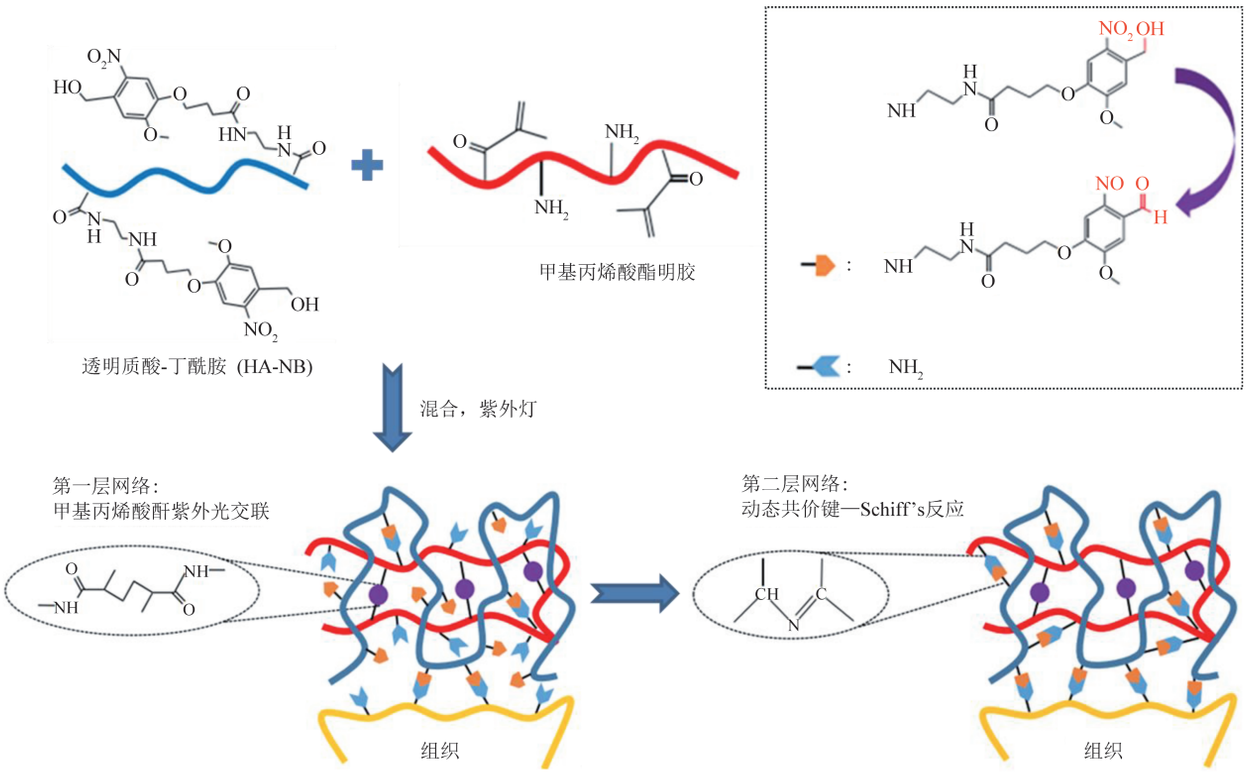

Fig. 3　Constituent chemical structures and a schematic diagram illustrating the formation of the photo-triggered imine-crosslinked matrix hydrogel [18]

图3　化学结构组成和光引发亚胺交联基质水凝胶形成的示意图[18]

合了人凝血酶的猪来源明胶，USA）、TachoSil（结合了人纤维蛋白原和人凝血酶的马来源明胶，USA）。这些止血材料已被应用到各种外科手术中的各种不规则伤口出血，其在止血过程中能与组织表面紧密结合，并能促进稳定血凝块的形成。

1.3　纤维蛋白黏合剂（fibrin sealant）

纤维蛋白黏合剂（fibrin sealant）是含有凝血酶和纤维蛋白原的双组分复合物，一般是浓缩的纤维蛋白原溶液与凝血酶和Ca^{2+}混合时，产生黏性纤维蛋白凝胶[19]。纤维蛋白密封剂可以直接由来自血库或来自患者的血浆或血浆的冷沉淀物形成，也可以来自同源供体或合成[20]。冷沉淀或其他生物化学方法来浓缩纤维蛋白原是耗时的，并且通常需要大量的血液，且从混合的人血浆中获得的血浆或冷沉淀物具有被血源性病原体污染的风险[21]。纤维蛋白黏合剂的主要成分包括：a. FI，制造纤维蛋白聚合物的生物单体[22]；b. 活化的凝血酶（因子IIa或FIIa），催化从FI形成可溶性纤维蛋白，并激活因子XIIIa[23]；c. 活化因子XIII（FXIIIa），它将纤维蛋白聚合物与其自身交联（使其不溶）并进入伤口表面[24]。纤维蛋白黏合剂中，人源凝血酶的浓度决定了止血凝块形成的速度和最终纤维蛋白黏合的拉伸强度，纤维蛋白原的浓度决定了纤维蛋白黏合剂的机械强度[25]。目前，一些临床止血研究表明，纤维蛋白黏合剂已经应用于各种内外科手术的止血，包括十二指肠溃疡出血、外周血管手术、心脏手术、全膝关节置换术等。但这些纤维蛋白黏合剂价格昂贵、且有一定的病毒污染风险，有一定的保质期，且不可能总是按需供应。

目前，在纤维蛋白黏合剂商业产品中，主要有Evicel（Ethicon，Inc；Somerville，NJ）和Tisseel（Baxter Healthcare；Deerfield，IL）两种[26]。Evicel是来自于人血浆的纤维蛋白黏合剂，其不含有对人身体产生副作用的抑肽酶，目前在美国被用作外科手术辅助止血剂。Tisseel主要成分是从合并的人血浆中分离的纤维蛋白原，并进行热灭活和/或溶剂/去污剂提取以降低病毒污染的风险。Vistaseal是2019年美国强生公司获得FDA许可的

最新一代纤维蛋白黏合止血喷雾产品，用于开腹或腹腔镜手术过程中阻止中度出血。Danker等[27]通过数据库随机试验评估了这几种纤维蛋白黏合剂在外周血管手术中的治疗效果，结果显示，在所有对照比较中，Vistaseal和Evicel显示出实现快速止血的最高概率（4 min内止血）。

2 多糖类止血材料

2.1 纤维素（cellulose）

纤维素（cellulose）是由植物或细菌产生的最丰富的天然存在的多糖，是由D-吡喃葡萄糖残基通过β-(1,4)-葡糖苷键连接形成的中性同多糖。纤维素具有优异的亲水性、吸水能力、渗透性和抗拉强度，尤其是细菌纤维素[28]，这些特性使纤维素作为止血材料及创伤敷料拥有良好的应用前景。当前，纤维素止血材料因具有良好的生物相容性，能够被充分水解吸收，异物反应率低，无免疫风险，已被成功应用于普外科、耳鼻喉科、心血管外科及神经外科手术，尤其适用于毛细血管和静脉渗液的控制。

纤维素在适当氧化剂存在条件下，其结构中C^6伯羟基发生选择性氧化反应，即转化成氧化纤维素。氧化纤维素及氧化再生纤维素止血材料是目前纤维素衍生止血材料应用最广泛的材料。Surgicel即是美国强生公司生产的一种以氧化纤维素为主要成分的局部止血材料。Surgicel和可止血纱布等氧化纤维素止血材料主要通过其羧基与血红蛋白Fe^{3+}相结合，吸收创面渗出液及血液中的水分，同时激活血小板，引起血小板聚集，最后形成凝胶状，紧贴创面，促进止血。然而，这些商业化氧化纤维素止血辅料在体内植入后，具有相对较差的止血性和生物降解性，并具有酸性，会引起周围组织炎症，对人体造成一定的伤害[29]。因此，近来科学家一直寻找合适的方法对氧化纤维素进行功能化，以提高氧化纤维素的止血能力，改善其存在的缺点。Cheng等[30]通过将富含氨基的碳纳米管接枝到氧化再生纤维素的羧基上，制备了新型功能化氧化纤维素纱布，并对其性能进行了研究。研究结果表明，功能化的氧化纤维素止血纱布与未功能化的相比较，表面积有不同程度的改善，吸水性能明显提高，兔耳及肝脏止血实验出血时间（约207 s和296 s）明显减少，具有突出的止血效率。

羧甲基纤维素（CMC）是一种纤维素主链中一些羟基被修饰成羧甲基的纤维素衍生物。羧甲基纤维素被称为植物衍生的生物相容性材料，具有良好水溶性。羧甲基纤维素可以充当机械堵塞伤口，并且黏附于伤口表面，通过其富含负电荷催化来促进血液凝固[31]。还有研究表明，溶解在血液中的羧甲基纤维素能激活血小板凝结，并可作为纤维蛋白聚合的桥梁，导致纤维蛋白纤维增厚，从而促进血液凝固[31-32]。Wang等[33]报道了一种基于新型羧甲基纤维素（CMC）纤维和缩醛聚乙烯醇（PVA）的自膨胀多孔复合材料（CMCP）（图4）。此复合材料具有独特的纤维-多孔网络、优异的吸附能力、快速的液体触发自膨胀能力和强抗疲劳能力。体内止血评价证实，其在猪股动脉大出血模型中表现出高止血功效和多重止血效果。并且液体触发的自膨胀特性赋予了CMCP对不规则和深伤口腔快速和特异的形状适应能力，有助于对周围组织施加辅助压力以加速止血。因此，此复合材料可用于控制严重出血和治疗狭窄、不规则或深度创伤。Zhong等[34]通过酶促交联原位制备了一系列多巴胺修饰的羧甲基纤维素水凝胶。此水凝胶具有良好的生物降解性和生物相容性，且显示出很强的湿组织黏附力（约市售纤维蛋白胶的6倍），可以应用于皮肤不规则伤口止血闭合及药物输送止血。

2.2 淀粉（starch）

淀粉（starch）是丰富的可再生资源，贮存在植物的种子、块根和块茎等器官中。天然淀粉一般包括两种组分，直链淀粉（占20%~30%）和支链淀粉（占70%~80%）。淀粉具有良好的生物相容性、生物可降解性、水溶性、容易获得且低成本的特性，已被广泛应用于组织工程支架和药物输送。淀粉在应用过程中一般经过酶解和交联进行改性，改性后淀粉称为微孔淀粉，顾名思义，其具有高的孔隙率，还具有大的表面积及优异的吸水性能。微孔淀粉具有作为临时血管阻塞剂、吸附剂、药物载体和止血材料等潜在的应用。Antisdel等[35]研究发现，微孔淀粉微球可以吸附血液中的水分，促进血小板凝结，促进血栓生成。Arista®AH[36]是美国FDA批准商品化的淀粉止血剂，是将淀粉与表氯醇交联形成甘油醚键制备的。Arista®AH主要依靠其具有的微孔结构吸收血液中的水分，浓缩血小板和凝血因子，促进血栓的快速形成。Arista®AH可用于不严重的创伤止血，而对于较严重的脏器出血能力有限，且其使用的交联剂具有一定的毒性，也进一步限制了其在临床上的应用。

微孔淀粉通常通过钙改性来进一步促进其止血

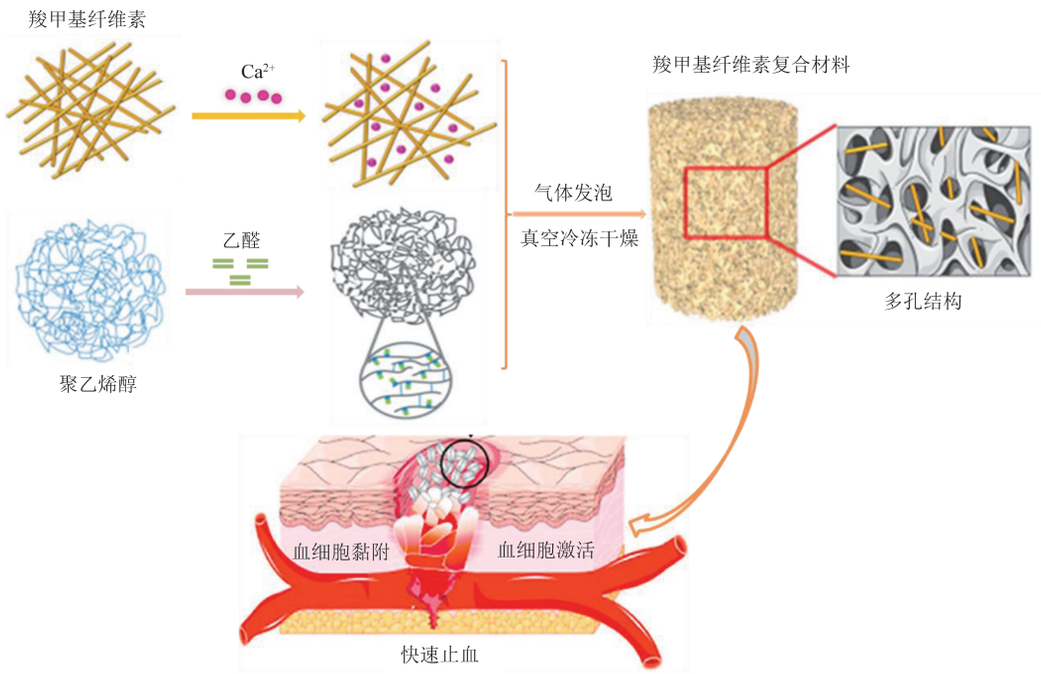

Fig. 4　Schematic and hemostatic diagram of CMCP composites[33]

图4　羧甲基纤维素（CMCP）复合材料制备及止血示意图[33]

性能。有学者通过静电喷雾和超临界CO_2技术[37]，氧化自组装[38]方式制备了钙改性微孔淀粉，研究表明，此微孔淀粉通过物理吸附和化学活化机理的协同作用，表现出良好的止血性能。微孔淀粉还可进一步化学表面修饰，以促进其激活内源性止血过程，提高止血速率。Chen等[39]将淀粉酶解形成微球后，通过醚化反应与季铵官能团交联形成阳离子改性淀粉微球。实验结果表明，该季铵化改性淀粉微球具有高吸水率（304.2%，纯淀粉仅为81.8%）、高溶胀度（1 008%，比纯淀粉高约4倍），诱导红细胞和血小板的黏附，激活内源性止血系统，促进止血。Liu等[40]基于带负电荷的微孔淀粉颗粒（M）核和多个季铵化淀粉（Q+）/单宁酸（T层）逐层组装构建了多层结构微粒（MQxTy）。MQxTy微粒（图5）表现出高效的降解性、低细胞毒性和良好的血液相容性。在小鼠松质骨缺损模型中，表现出良好的止血效果、低炎症/免疫反应、高生物降解性。比格犬实验进一步证实其在控制骨缺损顽固性出血方面的良好表现。

2.3　海藻酸盐（alginate）

海藻酸盐（alginate）是一种从植物中提取的阴离子型多糖，由甘露糖醛酸和古洛糖醛酸两种单体组成。海藻酸盐具有良好的生物相容性、低毒性、可承受性和高吸附能力等生物学特性，作为伤口辅料具有巨大的应用发展潜力。通过将海藻酸盐的阴离子与Ca^{2+}等二价阳离子进行离子交换，就可以得到Ca-Alg水凝胶。当与血液接触时，Ca^{2+}被释放，以交换钠离子。Ca^{2+}将通过加速血小板聚集和作为凝血级联的辅助因子来激活凝血过程[41]。然而，凝胶速度不可控以及生理条件下的不稳定性限制了其应用[42]。

因此，为了克服这一局限性，通过将海藻酸进行不同的功能化修饰或与其他无机及生物材料（生物玻璃、壳聚糖、明胶等）复合可以制备具有更好止血性质的凝胶。Xu等[42]在EDC/NHS催化下，通过乙烯醚侧链与氨基丙基乙烯醚（APVE）一步酰胺化反应对海藻酸钠（SA）进行改性，制备了一种新型的乙烯醚功能化海藻酸（SA-VE）凝胶。大鼠尾部止血实验结果表明，SA-VE凝胶能在26 s内快速止血，具有在创面敷料中的潜在应用价值。Golafshan等[43]制备了一种新型纳米杂化互穿网状水凝胶，该水凝胶由锂皂石（laponite），即聚乙烯醇-海藻酸盐组成，具有可调节的机械、物理和生物性能。凝血实验表明，该凝胶促进止血，且有优异的生物相容性，可作为伤口愈合的材料的候选。

除了止血水凝胶外，海藻酸盐还可制成微球及

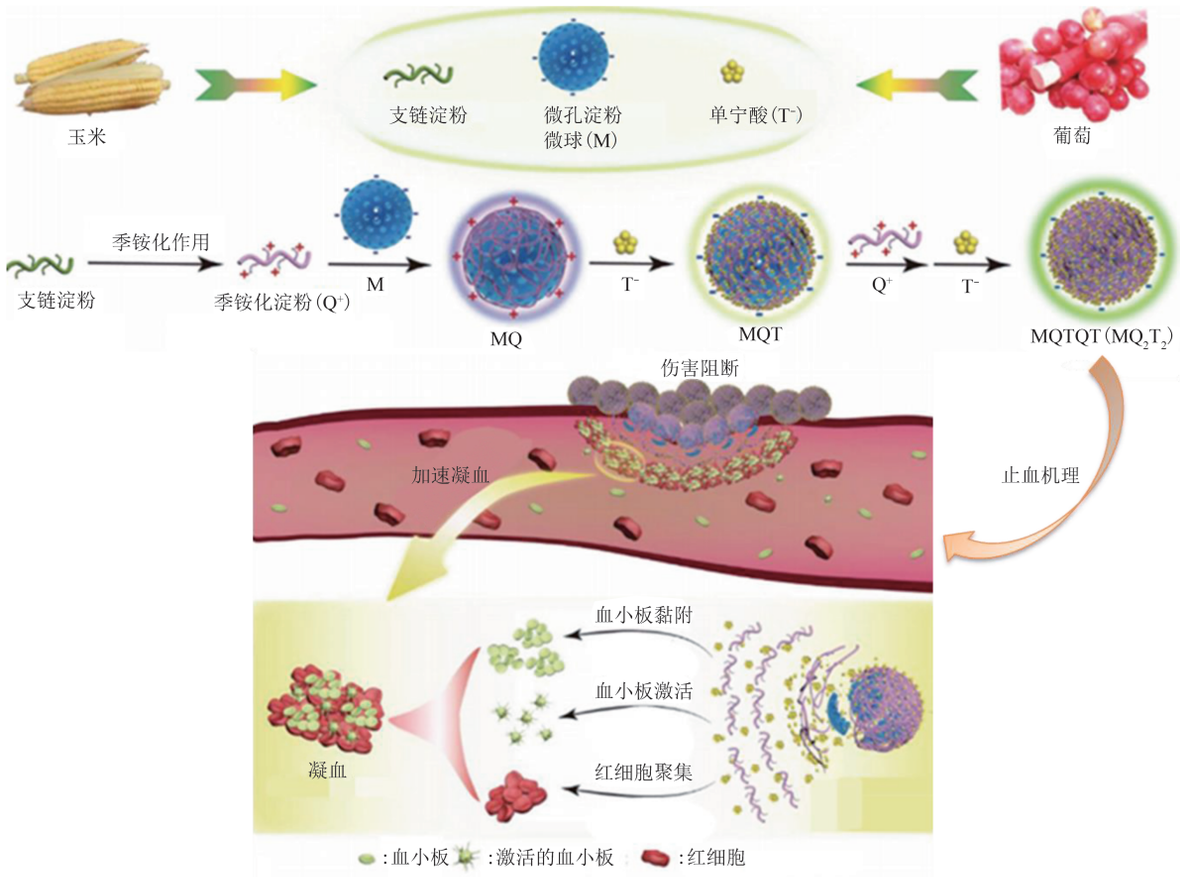

Fig. 5　Synthesis and hemostatic mechanism of microporous starch microspheres（MQxTy）[40]

图5　微孔淀粉（MQxTy）微球合成及止血机理[40]

纤维等形式用于止血应用。Fathi等[44]制备了由藻酸盐、壳聚糖和沸石（A-C-Z）组成的水凝胶颗粒。全血凝血实验表明，此合成凝胶颗粒（4% A、1% C和4% Z）15 s内促进血液凝聚，且具有良好的溶胀性和生物降解性，可以作为潜在的创伤性止血的止血剂。

2.4　壳聚糖

壳聚糖是甲壳素脱乙酰达到50%以上的产物，是一种富含氨基的多糖，由β-1,4-糖苷键连接的重复单元N-乙酰基-D葡糖胺和D-葡糖胺组成。因N-乙酰-D-葡萄糖胺被脱乙酰化形成D-葡萄糖胺，在其分子结构上产生游离氨基，所以壳聚糖带有正电荷，是自然界含量丰富的阳离子碱性多糖。壳聚糖因为其生物相容性、生物降解性和抗菌性等优良的生物学特性，可以作为一种良好的局部止血材料。壳聚糖止血机理目前还没有统一定论，一般认为是壳聚糖表面所带的正电荷与血液中红细胞（含唾液酸）和血小板（含磷脂酰胆碱）的负电荷静电相互作用，促进红细胞聚集，并激活血小板，引起血小板聚集，导致最终的止血过程[45-46]。有研究表明，壳聚糖的脱乙酰度（DDA）和分子质量对壳聚糖的止血能力影响显著，较高程度脱乙酰度（DDA）的壳聚糖可促进红细胞和血小板的聚集[47]。

壳聚糖分子链每个重复单元中存在具有活性的两个羟基（C-3、C-6位）和一个氨基（C-2位）是其一个重要的特征，活性羟基和氨基的存在使得壳聚糖易于被化学修饰。因此，可以通过表面改性和冷冻干燥制备不同的新型壳聚糖生物支架及伤口辅料。目前，壳聚糖可以加工成凝胶、纳米纤维、膜、微珠、纳米颗粒、微粒子、支架、海绵状结构等多种功能形式[48]。壳聚糖的优良生物学特性，使壳聚糖可以以这些形式应用到药物输送，组织工程、生物医学植入、伤口愈合以及局部止血等方

面。目前商业化壳聚糖止血产品有Chitogauze、Celox Gauze、Mini-sponge dressing、Hemcon、Trauma Gauze和ChitoFlex。这些止血产品相较于纤维蛋白类止血材料更加经济，并且具有良好的止血能力，并可以有效降低血液黏稠度较高的伤者使用后罹患血栓的风险。但是，壳聚糖来源于虾蟹的壳，可能会对患者造成过敏反应，且基于壳聚糖的水凝胶和海绵对严重出血的效力有限。此外，由于电荷相互作用和晶体结构，壳聚糖难溶于水，从而造成与组织的相互作用比较弱，最终导致其对组织的黏附力不足[49]。

受贻贝黏附蛋白（MAPs）的启发，将儿茶酚偶联到壳聚糖上对其改性，可大大增强所制备材料的黏附性能。目前，这种材料的研发和应用已经成为科学家研究的热点之一。Huang等[50]制备了儿茶酚偶联壳聚糖多功能水凝胶，该水凝胶可以注射到内部、不规则出血部位和骨缺损部位，然后快速自愈（2 min内），形成完整的水凝胶，充分填充缺损部位，并在手术过程中在体液存在的情况下强黏在出血部位。

壳聚糖可以和海藻酸盐、明胶、羟基磷灰石、透明质酸、胶原蛋白、纤维素等材料混合在一起，制备止血增强的复合止血材料，并且还可搭载抗炎、杀菌及止血药物，如姜黄素、氧化锌、纳米银、氨甲环酸等来促进止血及伤口愈合。Qiu等[51]采用双键正十二烷基壳聚糖（DCSG）和氧化石墨烯（GO）合成了复合冷冻凝胶（图6）。此低温凝胶具有大孔结构、高流体吸附能力、优异的机械性能和流体触发形状恢复性能。体外凝血实验证明，DCSG/$GO_{5\%}$比医用明胶海绵具有更好的凝血效果。此外，低温凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均具有良好的近红外辅助光热抗菌活性，经20 min近红外照射后，99%的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌被杀死。因此，DCSG/GO冷冻凝胶在临床出血控制和抗感染治疗方面具有巨大的潜在应用前景。Patil等[52]制备了一种负载二氧化硅纳米粒和钙的壳聚糖/明胶干凝胶，该复合材料通过二氧化硅渗透作用形成了互连的800 μm长导管，从而具有优异的吸收能力（干重的640%）。此复合物通过其成分与红细胞和血小板的多模式相互作用，促进血小板活化以及凝血酶的生成，促进止血。体外凝血实验表明，该复合材料相比商业Celox和纱布凝血能力提

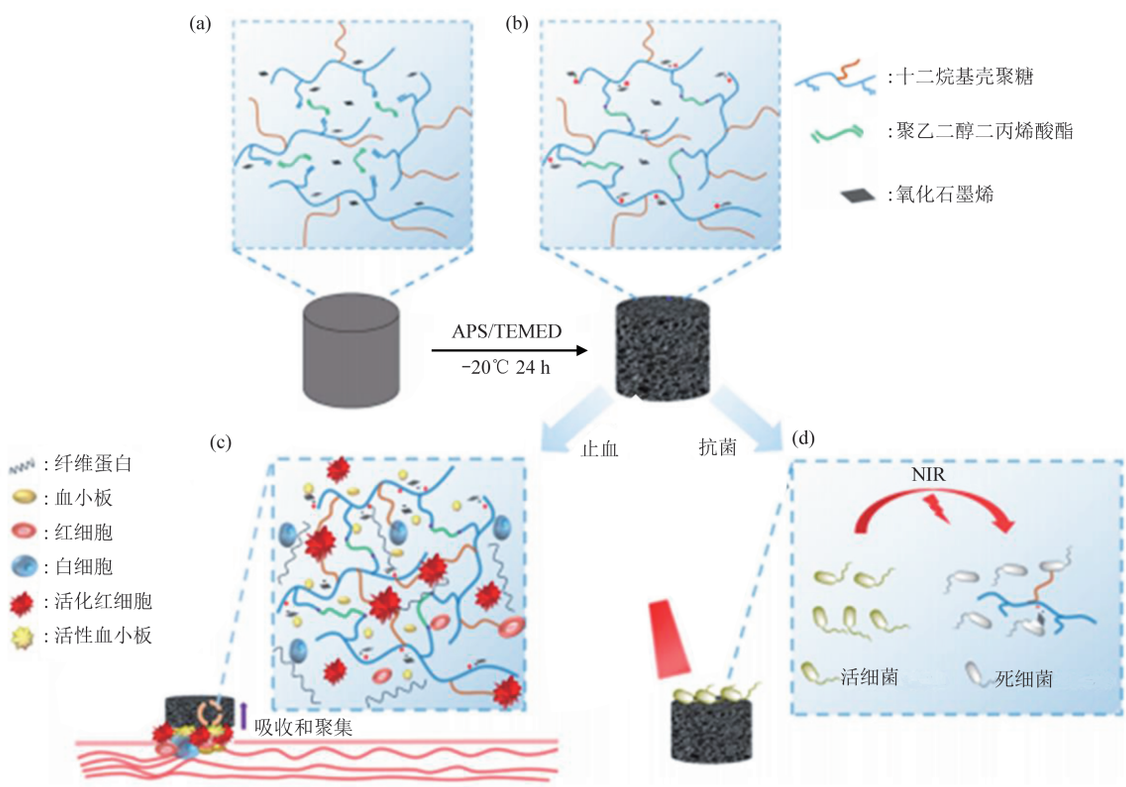

Fig. 6　Synthesis and hemostasis of Chitosan / Graphene oxide（DCSG/GO）[51]

图6　壳聚糖/氧化石墨烯（DCSG/GO）合成及止血抗菌示意图[51]

（a）合成前，（b）合成后，（c）止血过程，（d）抗菌过程。

高了16倍多。大鼠股动脉损伤结果表明，此复合材料止血（2.5 min）明显快于市售Celox（3.3 min）和纱布（4.6 min），并且易于从伤口中取出。因此，此干凝胶复合物具有作为快速局部止血剂的应用潜力。Sundaram等[53]将血管收缩剂硫酸铝钾（0.25% PA）和凝血激活剂氯化钙（0.25% Ca）包埋壳聚糖（2% Cs）水凝胶中形成的复合水凝胶来增强Cs的止血性能。大鼠肝脏和股动脉出血模型研究表明，与商业止血剂——纤维蛋白封闭剂和Floseal相比，复合水凝胶在更短的时间((20±10) s,(105±31) s)内实现止血，表现出更高的止血效率。因此，此复合水凝胶止血剂在低压出血部位具有潜在的应用价值。

2.5 其他多糖

琼脂糖（agarose）是琼脂的主要成分，是从海洋红藻中提取的生物相容性多糖，含有重复的琼脂二糖单元，可以制备成热可逆凝胶。琼脂糖与纳米羟基磷灰石混合制备的组织支架具有止血特性，能降低活化部分促凝血酶原激酶时间，提高二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板聚集，诱导玻连蛋白吸附在支架表面上[54-55]。Zhang等[56]通过简单混合琼脂糖-乙二胺共轭物（AGNH2）和双醛功能化聚乙二醇（DFPEG）溶液，制备了基于琼脂糖的具有pH响应的自愈合可注射水凝胶。兔肝体内止血实验表明，该水凝胶能有效止血。与常规纱布治疗相比，用此水凝胶治疗后出血总量急剧下降至(0.19±0.03) g，止血时间明显短于10 s。因此，此水凝胶有望成为危急情况下长效伤口敷料的候选材料。

透明质酸（hyaluronic acid）一种亲水性糖胺聚糖，几乎存在于哺乳动物组织的每个部位，是细胞外基质的重要组成部分，并调节各种生物功能。透明质酸具有优异的生物相容性、非免疫原性和可生物降解的特征引起了专家学者的浓厚的兴趣[57]。透明质酸还具有高保水性和内在溶胀性，可以通过化学改性制备成各种水凝胶形式，应用于生物医学方面，如伤口愈合、骨关节炎治疗及骨再生等。有学者[58]将透明质酸与明胶通过交联剂结合，制备了一种原位可注射水凝胶，实验结果表明此凝胶稳定性好，成膜后强度大，具有优异的密封强度，可以作为局部止血材料应用。受扇贝和贻贝黏附行为的启发，Wang等[59]和Liu等[60]分别制备了盐酸多巴胺/透明质酸和ε-聚赖氨酸/透明质酸水凝胶。这两种水凝胶都通过辣根过氧化物酶酶促交联由溶胶-凝胶的转变，凝胶时间均在几秒钟完成。大鼠止血模型结果显示，与对照组相比，止血时间缩短，止血效果明显。大鼠皮肤损伤模型表明，两种凝胶均能观察到胶原代谢和肉芽组织形成。因此，这两种凝胶均具有作为伤口辅料的潜在应用潜力。

3 总结与展望

随着现代医疗的快速发展，对临床止血材料性能要求越来越高。生产快速、高效、安全、便于携带的新型止血材料就显得格外重要。然而，目前可用于临床的止血材料，大部分都是单一组分的止血材料，且或多或少存在一定的缺点和局限性，限制了它们的临床应用。如：无机材料沸石等易导致热损伤；合成材料能引起创面脓性感染；胶原蛋白会引起免疫反应；明胶会过度膨胀，引起损伤，对大规模急性出血能力有限；纤维蛋白原黏合剂制备较慢，昂贵且易引起免疫反应；纤维素膨胀后对周围器官造成压力，对严重出血止血能力有限；淀粉黏附性不好，且形成的血凝块易脱落，会引起继发性出血；壳聚糖会引起患者局部过敏反应（肿胀、皮疹、呼吸困难等），材料降解较慢等。因此，研制的新型止血材料的安全性成为首先考虑的前提。未来止血材料的发展，应针对不同类型创面的需求，在保证生物安全性及抗菌性能的同时，能进一步提高止血材料的止血效率。对生物衍生止血材料进一步功能化修饰的同时，将生物衍生止血材料辅以无机或合成类止血材料或者生物衍生止血材料之间互相搭配，通过不同的构建方法，如层层叠加、内外包裹、自组装等，合理的构建不同形貌（海绵、水凝胶、止血微粒等）的新型复合止血材料，将成为今后止血材料研究的重点及发展方向。

参 考 文 献

[1] Forcillo J, Perrault L P. Armentarium of topical hemostatic products in cardiovascular surgery: an update. Transfus Apher Sci, 2014, **50**(1): 26-31

[2] Shander A, Kaplan L J, Harris M T, *et al*. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap. J Am Coll Surg, 2014, **219**(3): 570-579

[3] Corral M, Ferko N, Hollmann S, *et al*. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: a retrospective analysis of the Premier Perspectives Database. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, **7**: 409-421

[4] Behrens A M, Sikorski M J, Kofinas P. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. J Biomed Mater Res A, 2014, **102**(11): 4182-4194

[5] Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, *et al*. Pathophysiology of bleeding in surgery. Transplant Proc, 2006, **38**(3): 812-814

[6] van Oostendorp S E, Tan E C T H, Geeraedts L M G. Prehospital control of life-threatening truncal and junctional haemorrhage isthe ultimate challenge in optimizing trauma care; a review of treatment options and their applicability in the civilian trauma setting. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2016, **24**(1): 110

[7] Karia R A. Hemostasis and tourniquet. Operative Techniques in Sports Medicine, 2011, **19**(4): 224-230

[8] Rhee P, Brown C, Martin M, *et al*. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. J Trauma, 2008, **64**(4): 1093-1099

[9] Manon-Jensen T, Kjeld N G, Karsdal M A. Collagen-mediated hemostasis. J Thromb Haemosts, 2016, **14**(3): 438- 448

[10] Sun L, Li B, Jiang D, *et al*. Nile tilapia skin collagen sponge modified with chemical cross-linkers as a biomedical hemostatic material. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, **159**: 89-96

[11] Wang T, Yang L, Wang G, *et al*. Biocompatibility, hemostatic properties, and wound healing evaluation of tilapia skin collagen sponges. J Bioact Compat Polym, 2020, **36**(1):44-58

[12] Luo J, Meng Y, Zheng L, *et al*. Fabrication and characterization of Chinese giant salamander skin composite collagen sponge as a high-strength rapid hemostatic material. J Biomater Sci Polym Ed, 2018, **29**(16):1933-1948

[13] Yan T, Cheng F, Wei X, *et al*. Biodegradable collagen sponge reinforced with chitosan/ calcium pyrophosphate nanoflowers for rapid hemostasis. Carbohydr Polym, 2017, **170**: 271-280

[14] Howe N, Cherpelis B. Obtaining rapid and effective hemostasis. Part I. Update and review of topical hemostatic agents. J Am Acad Dermatol, 2013, **69**(5): 659. e1-659. e17

[15] Rose J B, Pacelli S, Haj A J E, *et al*. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering. Materials, 2014, **7**(4): 3106-3135

[16] Lan G, Lu B, Wang T, *et al*. Chitosan/gelatin composite sponge is an absorbable surgical hemostatic agent. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, **136**: 1026-1034

[17] Gu B K, Sang J P, Min S K, *et al*. Gelatin blending and sonication of chitosan nanofiber mats produce synergistic effects on hemostatic functions. Int J Biol Macromol, 2016, **82**: 89-96

[18] Hong Y, Zhou F, Hua Y, *et al*. A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds. Nat Commun, 2019, **10**(1): 2060

[19] Jackson M R. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. Am J Surg, 2001, **182**(2 Suppl): 1S-7S

[20] Emilia M, Luca S, Francesca B, *et al*. Topical hemostatic agents in surgical practice. Transfus Apher Sci, 2011, **45**(3): 305-311

[21] Alston S M, Solen K A , Broderick A H, *et al*. New method to prepare autologous fibrin glue on demand. Transl Res, 2007, **149**(4): 187-195

[22] Mosesson M W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost, 2010, **3**(8): 1894-1904

[23] Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, *et al*. A comparison of fibrin sealants in relation to their *in vitro* and *in vivo* properties. Thromb Res, 2003, **112**(1-2): 73-82

[24] Ariëns R, Lai T S, Weisel J W, *et al*. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. Blood, 2002, **100**(3): 743-754

[25] Spotnitz W D. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. World J Surg, 2010, **34**(4): 632-634

[26] Badhwar S. Human fibrin sealant: effective hemostasis in otolaryngologic surgeries. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, **71**(2): 172-175

[27] Danker W, Deanglis A, Ferko N, *et al*. Comparison of fibrin sealants in peripheral vascular surgery: a systematic review and network meta-analysis. Ann Med Surg (Lond), 2020, **61**: 161-168

[28] Fu L, Zhang J, Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. Carbohydr Polym, 2013, **92**(2): 1432-1442

[29] Zhang S, Li J, Chen S, *et al*. Oxidized cellulose- based hemostatic materials. Carbohydr Polym, 2020, **230**: 115585

[30] Cheng F, Liu C, Li H, *et al*. Carbon nanotube- modified oxidized regenerated cellulose gauzes for hemostatic applications. Carbohydr Polym, 2018, **183**(3): 246-253

[31] Gu H, He J, Huang Y, *et al*. Fabrication of oxidized sodium carboxymethylcellulose from viscose fibers and their viscosity behaviors. Fibers and Polymers, 2013, **14**(8): 1266-1270

[32] Motonori A, Koji T, Isao K, *et al*. Hemostatic mechanisms of a soluble fraction of plant-derived sodium carboxymethyl cellulose. Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2012, **23**(4): 387-398

[33] Wang Y, Zhao Y, Qiao L, *et al*. Cellulose fibers- reinforced self-expanding porous composite with multiple hemostatic efficacy and shape adaptability for uncontrollable massive hemorrhage treatment. Bioact Mater, 2021, **6**(7): 2089-2104

[34] Zhong Y, Wang J, Yuan Z, *et al*. A mussel- inspired carboxymethyl cellulose hydrogel with enhanced adhesiveness through enzymatic crosslinking. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, **179**(7):462-469

[35] Antisdel J L, West-Denning J L, Sindwani R. Effect of microporous polysaccharide hemospheres (MPH) on bleeding after endoscopic sinus surgery: randomized controlled study. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, **141**(3): 353-357

[36] Bruckner B A, Blau L N, Rodriguez L. Microporous polysaccharide hemosphere absorbable hemostat use in cardiothoracic surgical procedures. J Cardiothorac Surg, 2014, **9**: 134

[37] Chen J, Chen S, Cheng W, *et al*. Fabrication of porous starch microspheres by electrostatic spray and supercritical CO_2 and its hemostatic performance. Int J Biol Macromol, 2018, **123**: 1-9

[38] Chen F, Cao X, Chen X, *et al*. Calcium- modified microporous starch with potent hemostatic efficiency and excellent degradability for hemorrhage control. J Mater Chem B, 2015, **3**(19): 4017-4026

[39] Chen F, Cao X, Yu J, *et al*. Quaternary ammonium groups modified starch microspheres for instant hemorrhage control. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, **159**(11): 937-944

[40] Liu J, Hu Y, Li L, *et al*. Biomass-derived multilayer-structured microparticles for accelerated hemostasis and bone repair. Adv Sci, 2020, **7**(22): 937-944

[41] Yang X, Liu W, Li N, *et al*. Design and development of polysaccharide hemostatic materials and their hemostatic mechanism. Biomater Sci, 2017, **5**(12):2357-2368

[42] Xu S, Liang W, Xu G, *et al*. A fast and dual crosslinking hydrogel based on vinyl ether sodium alginate. Applied Surface Science, 2020, **515**: 145811

[43] Golafshan N, Rezahasani R, Tarkesh Esfahani M, *et al*. Nanohybrid hydrogels of laponite: PVA-Alginate as a potential wound healing material. Carbohydr Polym, 2017, **176**(11): 392-401

[44] Fathi P, Sikorski M, Christodoulides K, *et al*. Zeolite-loaded alginate-chitosan hydrogel beads as a topical hemostat. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2018, **106**(5): 1662-1671

[45] Briedé J, Heemskerk J, Hemker H C, *et al*. Heterogeneity in microparticle formation and exposure of anionic phospholipids at the plasma membrane of single adherent platelets. Biochim Biophys Acta, 1999, **1451**(1): 163-172

[46] Shen E, Chou T, Gau C, *et al*. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. Clin Oral Implants Res, 2006, **17**(5): 572-578

[47] Hattori H, Ishihara M. Changes in blood aggregation with differences in molecular weight and degree of deacetylation of chitosan. Biomed Mater, 2015, **10**(1): 015014

[48] Khan M A, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. Int J Biol Macromol, 2018, **116**(9):849- 862

[49] Lim C, Lee D W, Israelachvili J N, *et al*. Contact time- and pH-dependent adhesion and cohesion of low molecular weight chitosan coated surfaces. Carbohydr Polym, 2015, **117**(3):887-894

[50] Huang W, Cheng S, Wang X, *et al*. Noncom- pressible hemostasis and bone regeneration induced by an absorbable bioadhesive self-healing hydrogel. Advanced Functional Materials, 2021, **31**(22): 2009189

[51] Qiu Y, Dong Y, Zhao S, *et al*. N-dodecylated chitosan/graphene oxide composite cryogel for hemostasis and antibacterial treatment. J Appl Polym Sci, 2021, **138**(24): 50572

[52] Patil G, Torris A, Suresha P R, *et al*. Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: a multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, **198**: 111454

[53] Sundaram M N, Mony U, Varma P K, *et al*. Vasoconstrictor and coagulation activator entrapped chitosan based composite hydrogel for rapid bleeding control. Carbohydr Polym, 2021, **258**: 117634

[54] Tabata M, Shimoda T, Sugihara K, *et al*. Osteoconductive and hemostatic properties of apatite formed on/in agarose gel as a bone-grafting material. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2003, **67**(2):680-688

[55] Arimura S, Kawahara K, Biswas K K, *et al*. Hydroxyapatite formed on/in agarose gel induces activation of blood coagulation and platelets aggregation. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2010, **81**(2): 456-461

[56] Zhang Z, Wang X, Wang Y, *et al*. Rapid- forming and self-healing agarose-based hydrogels for tissue adhesives and potential wound dressings. Biomacromolecules, 2018, **19**(3): 980-988

[57] Hemshekhar M, Thushara R M, Chandranayaka S, *et al*. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine. Int J Biol Macromol, 2016, **86**(5): 917-928

[58] Luo J, Liu C, Wu J, *et al*. *In situ* injectable hyaluronic acid/gelatin hydrogel for hemorrhage control. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, **98**: 628-634

[59] Wang D, Xu P, Wang S, *et al*. Rapidly curable hyaluronic acid-catechol hydrogels inspired by scallops as tissue adhesives for hemostasis and wound healing. European Polymer Journal, 2020, **134**: 109763

[60] Liu S, Liu X, Ren Y, *et al*. Mussel-inspired dual-cross-linking hyaluronic acid/ε-poly lysine hydrogel with self-healing and antibacterial properties for wound healing. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, **12**(25): 27876-27888

Research Progress of Bio-derived Hemostatic Materials*

YU Le-Jun, LIU Chen-Guang**

(*College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao* 266001, China)

Abstract Bio-derived materials, such as collagen, gelatin, fibrinogen, cellulose, starch and chitosan *etc*, are attracting more and more attention for being used as hemostatic materials due to their excellent biocompatibility, biodegradability and procoagulant activity. This review discusses several types of hemostatic materials and the corresponding hemostatic mechanisms. Our focus is tailored towards the basic structure, hemostatic mechanism, commercial products and the latest scientific research progress of the above-mentioned bio-derived hemostatic materials. Finally, the tendencies of their development are prospected.

Key words wound, bio-derived, hemostatic materials, hemostatic mechanism

DOI：10.16476/j.pibb.2021.0094

---

* This work was supported by a grant from The National Key Research and Development Program of China（2018YFC0311102）.

** Corresponding author.

Tel：86-532-82032102，E-mail：liucg@ouc.edu.cn

Received：April 13，2021 Accepted：June 15，2021