

· 论著 ·

羧甲基壳聚糖络合碘复合材料的合成和止血活性评价

李冬冬^{1,2}, 吴岳林^{1,3}, 缪震元³, 张万年³, 华万森¹, 张火俊² (1. 南京理工大学化工学院, 江苏 南京 210094; 2. 第二军医大学附属长海医院, 上海 200433; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烷基吡咯烷酮络合碘材料的止血活性。方法 在偶氮二异丁腈引发下,以丙烯酸钠、N-乙烷基吡咯烷酮、羧甲基壳聚糖和 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺为原料制备羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烷基吡咯烷酮。然后与碘络合生成羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烷基吡咯烷酮络合碘材料,同时进行止血活性测试。结果 合成的材料具有很强的吸水性能,平均吸水倍率为 103 g/g,并且具有很好的耳静脉和股静脉止血效果。结论 合成材料的止血效果优于止血海绵和 Quikclot。

[关键词] 羧甲基壳聚糖;络合碘;止血活性

[中图分类号] R916

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)02-0125-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.008

Synthesis and hemostasis activity of iodine complex with carboxymethyl chitosan

LI Dongdong^{1,2}, WU Yuejin^{1,2}, MIAO Zhenyuan², ZHANG Wannian², HUA Wansen¹, ZHANG Huojun³ (1. School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China; 2. Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the hemostasis activity of iodine complex with carboxymethyl chitosan. **Methods** The polymers were prepared with azodiisobutyronitrile as the initiating agent and sodium acrylate, N-vinylpyrrolidone, carboxymethyl chitosan and N,N'-methylene diacrylamide as the raw materials. It was then complexed with iodine to generate iodine complex with carboxymethyl chitosan, and the hemostasis activity was tested at the same time. **Results** The polymers could absorb water with the value of 103g/g and showed potent hemostasis activity for auricular veins and femoral veins. **Conclusion** The results showed that hemostatic effect of polymers was better than that of hemostatic sponge and Quikclot.

[Key words] carboxymethyl chitosan; iodine complex; hemostasis activity

失血和伤部感染是突发性事故中导致人员伤亡的主要原因之一,失血可致伤员疼痛、昏迷、休克甚至死亡。因此,急救止血向来受到世界各国医务工作者的重视。近年来,止血性的医用材料发展迅速,各种新型医用材料不断出现^[1,2],其中壳聚糖类止血材料因其具有较好的生物相容性成为国内外研究热点之一。壳聚糖是一类天然聚氨基多糖类线性高分子化合物,自身具有广谱抗菌性,并且对人体无毒副作用,可与其他一种或多种高分子材料复合增强止血效果,因而具有广阔的开发前景^[3-6]。目前,临床应用比较广泛的止血材料包括止血海绵、止血绑

带以及美国研究开发的高分子沸石止血剂 Quikclot 等,前两者止血能力较弱,后者止血效果很强,但缺点是止血的同时产生大量放热导致二次灼烧。本研究的羧甲基壳聚糖络合碘复合材料(iodine complex with carboxymethyl chitosan, ICC)的设计思路主要有两点,一是将聚丙烯酸钠/乙烷基吡咯烷酮接枝到羧甲基壳聚糖,增强其止血效果;二是将碘与乙烷基吡咯烷酮络合,使得复合材料在通过快速吸收血浆中的水分子时放出的热量促进碘分子的释放从而起到抗菌作用。因此,新设计的复合材料同时具有止血和杀菌功能,并且降低了大量放热的副作用。

1 仪器与试剂

所用仪器为 Bruker 红外光谱仪;所用化学试剂(分析纯)均为市售品;Quikclot,美国 Z-medica 公司生产。实验动物为大耳白兔(第二军医大学实验动

[基金项目] 第二军医大学医学专项资助(2011JS14)

[作者简介] 李冬冬,硕士研究生. E-mail:dbllessy@163.com

[通讯作者] 华万森,硕士生导师.研究方向:有机合成和生物医用材料研究. Tel: (025)84315519; E-mail: huaw@s@mail.njust.edu.cn

物中心),体重 2.5~3 kg,雌、雄各 8 只。

2 方法和结果

2.1 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料的制备

2.1.1 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮的制备 参考文献[7]的制备方法,将 4.1 g 羧甲基壳聚糖加入到 120 ml 蒸馏水中,在氮气保护下 70 °C 搅拌 30 min。然后加入 1.0 g 偶氮二异丁腈,继续搅拌 30 min 后降温至 50 °C。依次加入丙烯酸钠水溶液 80 ml(含 33.0 g 丙烯酸钠)、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺 1.0 g、N-乙烯基吡咯烷酮 14.1 g,升温至 70 °C 继续搅拌 5 h。冷却到室温后加入乙醇 200 ml 作沉淀剂,室温搅拌过夜。过滤,所得固体为羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮粗制品。将粗品用 200 ml 乙醇充分搅拌洗涤 3 次,再在 200 ml 80% 乙醇溶液中浸泡 24 h,过滤,真空干燥后粉碎,即得羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮粉末。

2.1.2 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮络合碘复合材料的制备 首先将 0.5 g 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮加入到 30 ml 饱和碘乙醇溶液中,氮气保护下 60 °C 搅拌反应 12 h。冷却至室温,过滤,所得固体用 30 ml 正己烷浸泡 24 h 除去游离的碘,过滤,真空干燥,得红棕色羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮络合碘粉末。

2.2 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料吸水强度的测定 分别将 0.5 g 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮络合碘置于 2 个 1 000 ml 的烧杯中,加入 500 ml 蒸馏水,室温静置 6 h,吸水达到饱和后用的确良布滤去蒸馏水,称取质量,计算吸水率,结果见表 1。

表 1 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料的吸水强度

序号	样品 (m/g)	吸水量 (m/g)	吸水率 (g/g)	平均吸水率 (g/g)
1	0.5	50	100	103
2	0.5	53	106	

2.3 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料碘含量的测定 分别将 0.2 g 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮络合碘置于 250 ml 锥形瓶中,加入 100 ml 蒸馏水充分搅拌 1 h 后,加入淀粉指示剂 1 ml,以 0.098 3 mol/L 硫代硫酸钠标准溶液进行滴定,结果见表 2。

表 2 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料中碘含量测定结果

序号	样品 (m/g)	蒸馏水 (V/ml)	淀粉指示剂 (V/ml)	Na ₂ S ₂ O ₃ (V/ml)	碘含量 (%)
1	0.2	100	1	0.4	2.5
2	0.2	100	1	0.4	2.5

2.4 羧甲基壳聚糖络合碘复合材料止血活性评价

2.4.1 兔耳静脉止血实验 将大耳白兔随机分为 4 组,即空白对照组、Quikclot 组、止血海绵组、ICCC 组,每组 2 只。将大耳白兔麻醉后固定在手术台上,手术暴露兔耳静脉并横向切断,令其自由出血 10 s 后,除空白对照组(纱布挤压止血)外,其余 3 组分别用等量止血材料对创口进行止血,分别观察止血时间和止血后创面有无烫伤,结果见表 3。

表 3 各组兔耳静脉止血效果的比较

组别	药品使用量 (m/g)	止血时间 (t/s)
空白对照组	—	145
Quikclot 组	0.2	111
止血海绵组	0.2	165
ICCC 组	0.2	90

2.4.2 兔股静脉止血实验 将大耳白兔随机分为 4 组,即空白对照组、Quikclot 组、止血海绵组、ICCC 组,每组 2 只。将大耳白兔麻醉后固定在手术台上,手术暴露股静脉并横向切断,令其自由喷血 10 s 后,除空白对照组(纱布挤压止血)外,其余 3 组分别用等量止血材料对创口进行止血,分别观察止血时间和止血后创面有无烫伤,结果见表 4。

表 4 各组兔股静脉止血效果的比较

组别	药品使用量 (m/g)	止血时间 (t/s)
空白对照组	—	85
Quikclot 组	1.0	33
止血海绵组	1.0	71
ICCC 组	1.0	26

3 讨论

采用溴化钾压片法观察 ICCC 的红外表征,发现在 2 927、1 650、1 666、1 584、1 592、1 441、1 290、1 325 cm⁻¹ 等处分别出现 C—H 伸缩振动、PVP 链段单元中 C=O 伸缩振动、酰胺 I 带中 C=O 伸缩振动、N—H 弯曲振动、—COO—的不对称伸缩振动、—COO—对称伸缩振动、C—O 伸缩振动、C—N 键

(下转第 178 页)

应用处方审核系统对门诊处方进行收费前审核后,保证了药师在处方审核环节进行处方干预,药师为保障患者用药“安全、有效、经济、适宜”发挥积极作用。系统可完整记录审核未通过处方,提供客观的数据统计和分析结果。提高处方质量需药学部门与医院职能部门通力配合,为降低未通过审核处方的比例,减少医生再次修改处方情况的发生,药师每月分析总结未通过审核的处方,并联合门诊部向每位处方医生进行问题反馈。由表1可知,2012年12月至2013年6月我院未通过审核处方比例从6.98%降至1.42%,取得明显效果。

3.3 处方事前干预有效保障患者用药安全 处方事前干预可使处方存在的问题关口前移,明显提高医生的合理用药水平和处方的合理性,保障患者用药的安全、合理,减少因不合理用药产生的医疗纠纷^[2]。我院运用处方审核系统实现了处方收费前审核,药师及时审核医生开具的处方,发现问题后通过消息框与医生实时沟通,减少患者在医院内往返奔波,简化就医流程,提高患者满意度。

3.4 处方收费前审核与回顾性处方点评有效结合 很多医院通过回顾性处方点评进行处方干预,但目前处方点评尚在试行阶段,缺乏成熟的模式,尚需进一步探索建立处方质量管理的技术标准与规

范^[3]。回顾性处方点评存在滞后性,且受抽样数量限制,存在局限性。我院应用处方审核系统对门诊处方进行收费前审核,直接干预医生开出的不合格处方,再结合回顾性处方点评,可有效提高门诊处方合格率。

3.5 存在问题 由于药师专业知识水平不同,导致审核结果存在差异,因此需要定期分析、总结处方审核情况,完善审核标准,将处方审核工作标准化、规范化。药师审核重点除处方及药品管理相关规定外,应更多关注用药合理性、配伍禁忌等内容。药师在工作中需提升个人专业素质,做到处方审核专业、准确、高效。医院将继续探讨在处方审核系统中嵌入功能完善的合理用药软件,以协助药师提高处方审核水平,真正做到为患者的用药安全把关。

【参考文献】

- [1] 卫生部.处方管理办法[S].中华人民共和国卫生部令第53号.2007,8.
- [2] 林万龙,陈瑶.门诊不合理处方事前干预汇总分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(5):382-384.
- [3] 高燕菁,赵春梅.我院门诊药房加强处方干预的措施及体会[J].中国药房,2012,23(1):92-93.

[收稿日期] 2014-04-14 [修回日期] 2014-09-19
[本文编辑] 李睿旻

(上接第126页)

伸缩振动及弯曲振动的吸收峰或增强的吸收峰,可确定制备的样品为ICCC。

从表1可以看出,ICCC具有较强的吸水能力,平均吸水率为103 g/g,说明碘络合后没有影响其吸水能力。为进一步研究络合碘的释放能力,笔者进行了ICCC吸水后碘含量的测定,发现ICCC遇水后能快速释放游离碘,在1 h后水中碘含量达到2.5%,说明其具有广谱杀菌活性(表2)。

研究组选择大耳白兔模型评价ICCC的止血效果,发现其止血效果显著。从表3、表4可以看出,无论在兔耳静脉或股静脉,ICCC组的止血时间远低于止血海绵组,并且ICCC的止血效果也优于市售的Quikclot止血剂。此外,止血过程中,Quikclot组创面出现轻度烫伤,而止血海绵组和ICCC组未出现创面烫伤,表明ICCC止血时释放的热量较低,不会造成二次损伤。

上述实验表明,ICCC具有优秀的止血效果,并且止血时因能释放出游离碘而具有广谱抗菌活性。此外,ICCC在止血时还具有低放热的优点,不会造

成创面的二次损伤。

【参考文献】

- [1] Uitte de Willige S, Miedzak M, Carter AM, et al. Oteolytic and genetic variation of the alpha-2-antiplasmin C-terminus in myocardial infarction[J]. Blood, 2011, 117(24): 6694-6701.
- [2] 李钊,田丰,刘长军,等.急救止血材料的研究进展[J].材料导报A:综述篇,2013,27(2):70-73.
- [3] 石凉,汪涛,吴大洋.壳聚糖止血材料及最新研究进展[J].蚕业科学,2009,35(4):929-933.
- [4] 李保强,黄雁鸣,张宇,等.壳聚糖复合止血膜的制备及性能评价[J].中国修复重建外科杂志,2010,24(3):340-343.
- [5] 尹刚,候春林,刘万顺,等.新型壳聚糖止血粉止血作用的实验研究[J].中国修复重建外科杂志,2009,23(11):1347-1349.
- [6] 方哲,周玉杰,史冬梅,等.壳聚糖止血敷料止血装置在经桡动脉冠状动脉介入治疗术后的临床应用[J].临床内科杂志,2013,30(9):624-626.
- [7] 陈煜,陆铭,唐弈,等.羧甲基壳聚糖接枝丙烯酸钠/乙烯基吡咯烷酮高吸水性树脂的合成[J].石油化工,2004,33(12):1137-1141.

[收稿日期] 2014-05-01 [修回日期] 2014-08-25
[本文编辑] 李睿旻