

综述

天然多糖基复合止血海绵的应用研究进展

贾梦真, 王来朔, 胡莹, 刘珺豪, 孙琪*

蚌埠医科大学研究生院, 安徽蚌埠 233030

[中图分类号] R605.972

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1220.2025.0805

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 贾梦真, 王来朔, 胡莹, 等. 天然多糖基复合止血海绵的应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 777-786.

[收稿日期] 2024-08-08

[录用日期] 2025-02-21

[上线日期] 2025-08-05

[摘要] 出血是创伤和手术最常见的并发症之一, 过量失血可导致死亡风险增加。生理性止血是机体控制出血的重要机制, 该过程涉及凝血因子和蛋白质的级联反应, 最终通过形成血凝块实现止血。然而, 在手术和紧急情况下, 仅依靠生理性止血不足以控制出血, 此时需要借助止血材料来促进止血过程。目前临床上尚无兼顾止血效率、生物相容性、制备成本的理想止血材料。因此, 开发安全、有效、方便的止血材料具有重要的临床意义。止血海绵因其独特的多孔结构而具有较强的液体吸收能力, 可有效浓缩凝血成分、红细胞和血小板, 促进血凝块的形成, 是止血材料领域重要的研究方向。尤其是天然多糖复合止血海绵, 具备止血性能的同时还兼具优异的生物相容性, 已成为开发理想止血材料的研究热点。但单一多糖成分的止血海绵很难达到最佳止血效果, 因而当前的研究趋势为利用多糖大分子作为基质材料, 并结合其他天然聚合物、合成聚合物、无机材料或含金属材料, 以制备具有更佳止血性能和生物相容性的多功能止血海绵, 同时赋予止血海绵新的特性, 如抗菌和促进伤口愈合等。本文总结不同天然多糖复合海绵的制备方法及其在止血方面的应用效果, 并展望其应用前景。

[关键词] 天然多糖; 战场救护; 止血; 止血海绵

Research progress in the application of natural polysaccharide-based composite hemostatic sponges

Jia Meng-Zhen, Wang Lai-Shuo, Hu Ying, Liu Jun-Hao, Sun Qi*

Graduate School of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233030, China

*Corresponding author, E-mail: 2020001@bbmc.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32000822), the Anhui Province University Scientific Research Project (2023AH051923), and the Postgraduate Innovation Fund Projects of Bengbu Medical University (Byycx23077)

[Abstract] Hemorrhage is one of the most common complications in trauma and surgery, where excessive blood loss can increase mortality risk. Physiological hemostasis – a critical biological mechanism for hemorrhage control – involves cascade reactions of coagulation factors and proteins that ultimately form blood clots to achieve hemostasis. However, during surgery and emergencies, physiological hemostasis alone proves insufficient for hemorrhage control, necessitating auxiliary hemostatic materials to accelerate the process. Currently, no ideal clinical hemostatic material can simultaneously balance hemostatic efficiency, biocompatibility, and production cost. Consequently, developing safe, effective, and convenient hemostatic materials holds significant clinical significance. Hemostatic sponges, characterized by unique porous structures, exhibit strong fluid absorption capacity that effectively concentrates coagulation components, red blood cells, and platelets to promote blood clot formation, representing a vital research direction in hemostatic materials. Particularly, natural polysaccharide composite hemostatic sponges have become a research focus due to their dual advantages of hemostatic performance and excellent biocompatibility. Nevertheless, single-component polysaccharide sponges rarely achieve optimal hemostatic efficacy. Current research therefore focuses on utilizing polysaccharide macromolecules as matrix materials combined with other natural polymers, synthetic polymers, inorganic materials, or metal-containing materials. This

[基金项目] 国家自然科学基金(32000822); 安徽省高校科学研究项目(2023AH051923); 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx23077)

[作者简介] 贾梦真, 硕士研究生, 主要从事天然生物多糖在止血应用方面的研究

[通信作者] 孙琪, E-mail: 2020001@bbmc.edu.cn

approach was used to develop multifunctional hemostatic sponges with enhanced hemostatic capability and biocompatibility while endowing them with additional properties like antibacterial effects and wound healing promotion. This review summarizes preparation methods and hemostatic applications of various natural polysaccharide composite sponges and discusses their future prospects.

[Key words] natural polysaccharides; battlefield rescue; hemostasis; hemostatic sponges

出血是创伤和手术最常见的并发症之一, 过量失血可导致患者死亡风险增高^[1-4]。生理性止血包括血管收缩、血小板聚集和凝血因子级联反应3个主要阶段^[5], 但在严重创伤或手术中, 需借助止血材料辅助止血。目前临床常用的止血材料包括无机材料(沸石、介孔二氧化硅、石墨烯)、含金属(Ag^+ 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 等)材料、合成聚合物[聚乙烯醇(PVA)、聚氨酯]及天然聚合物(生物多糖、蛋白质)等, 但单一成分的止血材料存在易引发毛细血管血栓、生物相容性不足、制备成本高、放热易造成组织灼伤、机械性能差、易引入含有细胞毒性的官能团等问题^[6-9]。近年来止血材料的研究重点为开发止血性能好、具有优异性能的止血材料。止血海绵凭借高吸收性和良好透气性已用于治疗不同情况下的出血^[10]。其中天然多糖基止血海绵因其高孔隙率、生物相容性及可降解性成为研究热点^[11], 其可吸收血液中的水分, 使血液浓度和黏度增加成为黏稠胶体, 堵塞毛细血管从而进行止血^[12]。然而, 单一多糖成分难以兼顾止血效率与功能多样性, 复合化成为新趋势。通过复合天然/合成聚合物、无机材料或金属离子, 可赋予海绵抗菌、促进伤口愈合等特性^[13]。本文综述各类天然多糖复合止血海绵的制备方法、止血机制及最新临床应用进展, 以期为未来提供发展方向。

1 壳聚糖(chitosan, CS)

CS是通过酶或化学处理将甲壳素部分去乙酰化后得到的衍生物, 其结构中的氨基可与血液中的红细胞、血小板相互作用, 促进凝血。CS整体带正电荷, 也可通过吸附带负电荷的凝血因子达到止血的目的, 然而较弱的机械性能限制了其应用^[14]。

1.1 CS复合天然聚合物止血海绵 Ranjbar等^[15]通过冷冻干燥技术开发了含氧化纤维素的CS/明胶复合止血海绵(CG)。结果显示, 氧化纤维素的引入可使海绵溶胀率显著提高, 在大鼠肝损伤模型中, 其出血量由纯CG组的 (0.0055 ± 0.0009) g降至 (0.0033 ± 0.0001) g, 证实氧化纤维素可增强凝血性能。同样, Lan等^[16]利用单宁酸作为交联剂将CS与明胶交联, 构建多孔CS/CG海绵, 在兔耳动脉和肝出血模型中分别实现 (46.8 ± 3.1) s和 (39.3 ± 2.5) s的快速止血, 失血量也明显少于对照组。Zhang等^[17]将CS纳米纤维与

氧化纤维素纳米纤维复合, 制得一种新型的纳米纤维止血海绵。此海绵具有出色的形状记忆性和快速止血能力, 适用于伤口深或不规则的出血。在大鼠股动脉穿刺模型中, 与空白对照组 $[(2859.6 \pm 344.9)$ mg]和商业海绵组 $[(1601.5 \pm 228.0)$ mg]相比, 此海绵的失血量最少 $[(766.8 \pm 187.8)$ mg]; 止血时间 $[(49.7 \pm 5.7)$ s]也明显短于空白对照组 $[(164.0 \pm 15.1)$ s]。此外, Ding等^[18]将CS和季铵化明胶(QGE)复合, 成功制备了QGE/CS止血海绵。在兔鼻中隔黏膜创伤模型中, 与市售鼻腔填塞海绵相比, QGE/CS海绵组动物的出血时间缩短了180 s, 出血量也减少了63.4 mg, 提示QGE/CS海绵表现出了优异的止血性能。Yan等^[19]研制出孔隙率达 $90.12\% \pm 2.17\%$ 的角蛋白/CS海绵, 在大鼠肝损伤模型中, 其止血时间 $[(157.3 \pm 27.63)$ s]和失血量 $[(55.13 \pm 7.22)$ mg]明显优于纱布组 $[(277.0 \pm 48.5)$ s; (330.2 ± 30.4) mg]、CS组 $[(238.7 \pm 30.38)$ s; (209.9 ± 14.0) mg]及明胶组 $[(172.0 \pm 27.53)$ s; (120.4 ± 15.3) mg]。

1.2 CS复合合成聚合物止血海绵 聚乙二醇(PEG)和PVA等合成聚合物凭借高黏附力、高吸水性和良好的组织相容性, 常被用作皮肤物理屏障。Shakiba-Marani等^[20]将CS/PVA与碳点(CDs)联和, 成功制备CS/PVA/CDs复合海绵, 在大鼠肝脏出血、腿部动脉出血和断尾出血模型中, CS/PVA/CDs复合海绵组失血量分别为3.8 g、4.6 g和1.3 g, 明显低于纱布组的78.0 g、 >11.0 g和 >4.0 g。与纱布组相比, 此复合海绵在减少失血量方面表现出巨大的潜力。针对纯CS海绵稳定性差、交联剂毒性等问题, Zhang等^[21]通过引入聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和玉米醇溶蛋白(Zein)构建多孔复合海绵(CS/PVP/Zein), 其中PVP增强了海绵的亲水性, 使吸水膨胀速率提高, Zein与CS的协同作用则增强了止血海绵结构的稳定性。该止血海绵在大鼠股动脉损伤中止血成功率为100.0%(纱布组仅33.3%); 电镜观察证实, 其粗糙多孔的表面能高效黏附血细胞并促进纤维蛋白生成, 从而加速凝血进程。

1.3 CS复合矿物材料的止血海绵 针对氧化石墨烯(GO)毒性及N-烷基化壳聚糖(AC)机械性能不足的问题, Zhang等^[22]开发了AC-GO复合海绵(ACGS)。在兔股动静脉出血模型中, ACGS组止血时间较医用纱布组明显缩短 $[(134.64 \pm 17.10)$ s vs. (338.29 ± 35.90) s]。

另有研究将碳纳米管(JWCNT)与羟丁基壳聚糖(HBC)复合构建三维海绵, JWCNT可增加机械强度, HBC可提升亲水性^[23], 在大鼠肝出血模型中, 商业明胶海绵组的内部结构发生坍塌和收缩, 而JWCNT/HBC海绵在吸收血液后仍保持原有的形状, 这可归因于其强大的机械强度和良好的回弹性, 以承受高血压和大量的血液负荷。此外, 介孔二氧化硅纳米颗粒是一种多孔的固体材料, 具有优异的抗菌性能, 可杀死99.80%的金黄色葡萄球菌和99.94%的大肠杆菌^[24]; Sun等^[25]则将AC与硅藻生物硅(DB)结合成功制备AC-DB海绵, 其体外凝血时间较对照组缩短78%, 溶血率<5%; 诱导红细胞和血小板的活化、变形和聚集, 通过激活内源性凝血途径从而达到加速凝血的目的。

1.4 CS复合金属材料的止血海绵 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 等金属离子具有广谱抗菌性能、优异的耐热性、良好的分散性和低耐药性, 被广泛用于开发各种生物材料和医疗器械, 包括止血领域。Huang等^[26]将CS与胺化MXene复合 Cu^{2+} 制备CMN-Cu海绵, 其独特的拓扑结构兼具柔韧性及高吸血性能。在小鼠肝出血模型中, 该材料止血时间(47 s)较纯CS海绵缩短33%, 失血量(104 mg)较空白组(230 mg)减少55%; Cu^{2+} 的引入使其对金黄色葡萄球菌/大肠杆菌的抑制率达99%以上。Wang等^[27]则开发了 Zn^{2+} 缓释型SPCP/Zn海绵, 在大鼠肝出血模型中, 与商用明胶海绵组[(187.9±7.9) s; (397.2±14.4) mg]比较, SPCP/Zn海绵组表现出更短的止血时间[(27.3±6.1) s]和更少的失血量[(35.3±6.6) mg], 且SPCP/Zn海绵组大鼠2 h后全部存活, 而商用明胶海绵组均死亡。值得注意的是, SPCP/Zn海绵实现了 Zn^{2+} 的持续释放, 能够增加止血海绵的抗菌性和抗氧化活性。

2 淀粉(starch, ST)

ST是一种天然、可生物降解、廉价、水溶性且生物相容的物质, 由通过 α -1,4和 α -1,6糖苷键连接的葡萄糖单元组成^[28]。由于良好的生物相容性和可降解性, ST在医学和其他领域应用广泛。人体内的酶可将ST快速分解成低聚糖、麦芽糖和葡萄糖, 然后被组织吸收^[29-30]。然而, 单纯淀粉基止血剂无法控制严重出血^[31], 因此通常需要将一种或多种物质与ST复合以提高海绵的止血性能。

2.1 ST复合天然聚合物止血海绵 Huang等^[32]开发了一种基于改性ST和明胶的形状记忆海绵(SQG)。明胶的加入提高了海绵的机械强度和细胞相容性。在兔肝穿透伤口模型中, SQG组在(69±20) s内无需任何压迫即可完全控制出血, 出血时间较明胶海绵组缩短50%。此外, SQG组的失血量为(334±138)

mg, 明显少于明胶海绵组[(1065±248) mg]。Lee等^[33]将ST与丝蛋白(SF)共混, 并使用甘油作为交联剂, 冷冻干燥后得到具有互连孔隙的海绵(SF/ST), 当血液成分与海绵接触后, 通过内在途径激活血小板启动凝血。在小鼠肝出血模型中, 使用止血海绵后血液凝固时间为(2.5±0.5) min, 明显短于商业止血海绵组[(3.0±0.4) min], 此外, SF/ST海绵组的出血量也少于商业止血海绵组。

2.2 ST复合合成聚合物止血海绵 Yang等^[34]将受体激动剂肽(TRAP)附着到ST/PEG海绵上, 制备了一种用于治疗不可压缩性出血的TRAP-Sp海绵。在大鼠肝出血模型中, TRAP-Sp海绵组的止血时间明显短于明胶海绵组[(33±2) s vs. (163±12) s], 由此可见TRAP-Sp海绵具有优异的止血性能。分析TRAP-Sp的止血机制发现, 海绵的高吸水能力有助于吸收血浆、浓缩血细胞、增强血液凝固。同时吸水后, TRAP-Sp海绵具有足够的机械强度和高回弹力, 可迅速膨胀并向伤口施加压力, 实现局部止血, 可用于治疗不受控制和不可压缩的出血。Yang等^[35]也开发了一种由ST和PEG聚合而成的, 并加入抗菌肽KR12以增加抗菌性的大孔KR-Sps海绵。使用商业海绵控制大鼠肝损伤出血大约需要32 s, 而使用KR-Sps海绵后止血时间可缩短至(25±5) s。体外和体内实验结果表明, KR-Sps海绵可诱导血栓形成, 缩短凝血时间, 减少出血量。此外, 通过调节ST与PEG的比例或两者混合溶液的浓度, 可以微调海绵的孔隙率、液体吸收能力和可降解性等性能。

3 纤维素(cellulose, Cel)

Cel是全球含量最丰富的多糖聚合物, 构成了植物细胞壁的大部分结构。Cel由数千个通过 β -1,4糖苷键连接的D-葡萄糖亚基组成, 具有优异的物理机械性能、可降解性、低毒性风险和生物相容性^[36-38]。由于分子内部存在氢键, Cel不溶于水, 但溶于有机溶剂和强酸强碱, 这些溶剂可导致Cel被侵蚀^[39]。氧化纤维素、羧甲基纤维素、氧化微晶纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素都是Cel的主要衍生物, 它们具有不同的合成方法、性质和应用。但Cel的促炎特性限制了其应用^[40]。

Fan等^[41]在大鼠腿部动脉损伤模型中测试了CS/Cel海绵, 发现海绵组止血时间为34 s, 明显短于纱布对照组(486 s)。该海绵在吸水或吸血后10 s内恢复原状, 适合处理严重穿透性或深部伤口, 并具有良好的柔韧性和伤口黏附力。Chen等^[42]利用单宁酸和 Cu^{2+} 络合物交联季铵化壳聚糖(QCS)和羧化纤维素纳米纤维(CCNF), 制备了具有微通道的CQTC止血海绵。该海绵密度低、孔隙率高、可降解, 并具有优

异的抗菌活性。在小鼠断尾、肝撕裂和股动脉止血模型中,与对照组比较,CQTC组海绵的出血量少、止血时间短,且表现出优异的组织黏附能力。羧化纤维素纳米纤维的加入可增强海绵的力学性能和止血效果。Pinyakit等^[43]开发了一种由氧化细菌纤维素(OBC)、低酰基结冷胶(LG)和透明质酸(hyaluronic acid, HA)组成的多糖基复合海绵(OBC/LG/HA),此海绵可有效促进血液凝固。通过测定全血凝固时间评价止血材料的体外止血能力。结果显示:与对照组相比,OBC/LG/HA海绵组的凝血时间最短(<2 min),而其他组均>2 min。同时通过生物相容性和可降解性测试,表明OBC/LG/HA海绵安全无毒,且具有随时间自然降解的潜力。

4 HA

HA是一种由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺组成的糖胺聚糖^[44]。HA主要来源于动物(如鸡冠、玻璃体和关节液),近年来,从微生物中获取HA的技术也逐渐成熟^[45]。HA是细胞外基质的组成部分,具有良好的生物相容性、阴离子特性,以及负载水和离子的能力,因此目前已开发出许多基于HA的止血材料^[46]。研究表明,HA海绵能够通过物理压迫创面止血、吸收伤口渗出液、增加血液中的凝血成分,从而减少失血量并缩短凝血时间^[47],然而,昂贵的价格和机械性能不足极大地限制了其发展^[48]。

4.1 HA复合天然聚合物止血海绵 Liu等^[49]将HA与海绵中的聚丙烯酸(PAA)进行酯化交联,所得的海绵体系具有广泛互连的大孔,具备较强的流体吸收能力、优异的形状记忆性能和坚固的机械弹性。与商业明胶海绵(GS)相比,HA海绵表现出显著的止血性能。此外,HE染色结果显示,植入海绵28 d后大鼠种植部位周围皮肤组织未出现明显的炎症反应,表明此海绵具有优异的生物相容性。Liu等^[50]受自发血栓形成过程的启发,通过物理静电交联和冷冻干燥技术制备了腺苷5'-二磷酸修饰的促凝透明质酸(HA-ADP)与增强了抗菌活性的十一醛修饰壳聚糖(UCS)的HA-ADP/UCS水凝胶海绵。由于UCS的疏水性,HA-ADP/UCS水凝胶海绵具有优异的多孔结构和良好的吸水能力。在大鼠股动脉损伤实验中,HA-ADP/UCS海绵组止血时间最短(59 s),失血量为170 mg,显著优于商业止血海绵(止血时间>100 s;失血量>1000 mg)。

4.2 HA复合合成聚合物止血海绵 Feng等^[51]制备了天冬酸(cRGD)修饰HA并交联聚(乙稀-b-L-Phe)(PEBP)的天冬氨酸/HA(SPN)海绵。疏水性PEBP的加入改善了HA海绵的过度吸水性,减少了出血量,同时SPN海绵可高度活化血小板,促进凝血。在大

鼠急性肝出血模型中,SPN4海绵(HA:PEBP:cRGD=54.9:44.8:0.3)止血效果最佳,提示cRGD修饰提升了止血性能。此外,PEBP赋予海绵优异的防粘连特性,能够抑制成纤维细胞过度增殖,减轻术后粘连。Ito等^[52]通过将PAA膜浸入含HA的PVP溶液中,制备了PAA/PVP/HA水凝胶,经冷冻干燥后得到柔软海绵。该海绵具有高溶胀率、强吸水能力和快速组织黏附力。在患者血液透析后止血时,将PAA/PVP/HA海绵片置于出血部位周围湿润的皮肤上,按压60 s后结果显示无血液渗出,轻轻剥离确认完全止血。海绵吸收血液形成凝胶,牢固黏附于出血部位。HA的加入改善了海绵的机械性能,展现了其在临床止血中的巨大潜力。Huang等^[53]将HA与蚕丝纳米纤维(MA-SNF)结合,通过冷冻干燥后获得多孔MA-SNF/HA海绵。MA-SNF/HA海绵具有优异的血液相容性[溶血率<5%,血凝指标(BCI)<35%]。体外止血结果显示,MA-SNF/HA海绵与血液接触后几乎立即吸收液体,在30 s内达到平衡,而商业明胶海绵则需要超过5 min,表明MA-SNF/HA海绵拥有优异的止血能力以及在紧急止血应用中的巨大潜力。

在临床试验中,储金红等^[54]将透明质酸钠复合ST止血海绵应用于患者腰椎间盘突出镜下髓核摘除手术中(每组30例)。结果显示,海绵组的即刻止血率(93.33%)明显高于对照组(66.67%),而手术创口并发症发生率(6.67%)明显低于对照组(16.67%),表明透明质酸钠复合ST止血海绵不仅具有良好的吸收能力,还能有效促进手术创口的恢复,显著减少并发症。

5 海藻酸盐

海藻酸盐是一种源自褐藻细胞壁的阴离子多糖,是由通过 α -1,4-糖苷键连接的 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸组成的长链线性分子^[55]。海藻酸盐具有可生物降解性、高吸水率且无毒等特点^[56]。海藻酸盐海绵的高吸水率可增加血小板和凝血因子的浓度,同时可吸收大量伤口渗出物,有助于阻止伤口额外出血^[57],有望成为优良的止血材料之一^[58]。然而,纯海藻酸盐机械强度、热稳定性差等缺点限制了其应用^[59],因此有必要对其进行改性或与其他材料复合,以拓宽其应用范围。

5.1 海藻酸盐复合天然聚合物止血海绵 Ngece等^[60]将生物聚合物海藻酸钠(SA)和阿拉伯树胶与不同含量的羧乙烯聚合物(Carbopol)组合,通过与CaCl₂交联制备SA-阿拉伯树胶海绵,并负载氨基西林和诺氟沙星以提高其抗菌活性。该海绵还对pH敏感,在模拟伤口渗出物pH=5.5的条件下,表现出1022%~2419%的吸收能力;在模拟血液pH=7.4的条

件下, 海绵的吸收率能够达到2268%~5042%, 表明SA-阿拉伯树胶海绵在治疗高渗出伤口方面具有潜在的应用价值^[60]。其中, 阿拉伯树胶的加入可有效促进血液凝固、增加海绵的生物相容性和生物可降解性。

Wang等^[61]采用乳化/交联法制备海藻酸钙多孔微球(Alg), 利用水提醇沉的方法从块茎中提取白及多糖(*bletilla striata polysaccharide*, BSP), 将Alg与CS溶液混合, 冻干形成CS/Alg复合海绵; 将Alg和BSP与CS溶液混合冻干形成CS/Alg/BSP复合海绵。在兔耳动脉出血实验中观察到, 当复合海绵与血液接触时, 其表面被大量血液浸湿, 很快完成伤口止血, 随后在伤口和海绵表面形成血凝块。结果显示, CS/Alg海绵组的出血时间为68.82 s, 失血量为0.03 g, 止血效果优于单纯的CS海绵(出血时间>150 s; 失血量>0.04 g)。同样, 在兔耳动脉出血模型中, 三者复合的CS/Alg/BSP海绵止血效果(出血时间56.28 s; 失血量0.023 g)优于CS/Alg海绵, 表明Alg和BSP的引入显著提高了复合海绵的止血性能。

5.2 海藻酸盐(AG)合成聚合物止血海绵 Wang等^[62]通过静电相互作用、Ca²⁺交联以及冻干方法制备了AG/季铵化壳聚糖(QCS)/硅藻土(Di)多功能海藻酸钠(CA)/Qch/Di海绵(CQD), 用于拔牙后的止血。此海绵在宏观/微观和纳米层面上表现出高度互连和分层的多孔结构, 具有出色的抗菌、止血和成骨性能。通过体外凝固试验验证海绵的止血能力, 结果显示, CQD海绵的冲洗水颜色较浅, 证实复合海绵具有更强的凝血能力; CQD海绵上聚集并黏附了更多的红细胞, 表明CQD海绵具有优越的凝血性能。复合Di的CQD海绵可显著促进纤维蛋白网络的生成, 这可能是由于Si离子的释放可招募更多的血细胞。

5.3 AG复合矿物材料止血海绵 Song等^[55]将高岭土(K)掺入羧甲基壳聚糖(CMCS)/SA中, 通过离子交联、聚电解质作用和冷冻干燥等方法的组合, 开发了新型快速止血CMCS/SA-K复合海绵。该海绵具有多孔结构和良好的吸水能力, 同时表现出优异的力学性能、生物降解性和生物相容性。在大鼠断尾、股静脉和肝损伤出血模型中, CMCS/SA-K60止血海绵(K与CMCS的质量比为3:2)组的止血时间较市售明胶海绵分别缩短45.28%、65.73%和60.48%, 表明CMCS/SA-K复合海绵的止血能力优于市售止血材料, 在快速止血方面显示出巨大的应用前景。

6 BSP

白及早在2000多年前即被记载于《神农本草经》中, 现已被《药典》收载。白及中含有大量的

黏稠物质, 新鲜的白及可粘合并修复伤口, 这归功于其含有的多糖—BSP^[63]。BSP具有天然凝胶性、凝血作用、内皮细胞生长刺激剂和炎症介质等一系列生物活性, 促进了其广泛应用。研究发现, BSP通过激活二磷酸腺苷受体信号通路中的嘌呤能G蛋白偶联受体P2Y家族成员1(P2Y1)、嘌呤能G蛋白偶联受体P2Y家族成员12(P2Y12)和蛋白激酶C(PKC)受体, 可加速血小板聚集和形态改变^[64-65]。此外, BSP还通过下调糖尿病小鼠体内的肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 β , 增强血管内皮生长因子和表皮生长因子的表达, 诱导人脐血管内皮细胞的增殖和迁移^[66-67]。

受传统中医的启发, Li等^[68]将BSP和黄连中的季胺生物碱(QA)通过简单的自组装方法制备了一种具有分层多孔结构的BSP/季胺生物碱(BC-S)止血海绵用于治疗出血。BSP的螺旋结构中包裹着理想的阳离子供体, 通过静电斥力的作用扩大了海绵的层间空间, 加快了血液吸收速度, 同时将血小板和红细胞捕捉在网状结构中并被挤压变形、活化, 随后纤维蛋白网络形成并加固内部多层网状结构, 阻止血液流出。在大鼠断尾模型中, 与明胶止血海绵组[(200.21 $\pm$ 108.96) mg]和空白组[(831 $\pm$ 190.66) mg]相比, BC-S止血海绵失血量最少, 为(149.36 $\pm$ 71.78) mg。在肝出血模型中也发现了显著的止血效果, BC-S海绵止血时间[(140.00 $\pm$ 30.99) s]和止血量[(100.22 $\pm$ 69.89) mg]均明显短于或少于阳性对照组[(170.00 $\pm$ 59.00) s、(245.96 $\pm$ 156.22) mg]和空白对照组[(221.67 $\pm$ 27.14) s、(1450.67 $\pm$ 220.74) mg]。QA可缓慢地从海绵骨架中释放, 能提供长期的抗菌活性。此外, BC-S海绵能在14 d内完全降解。因此, BC-S海绵因性能优越, 可用于治疗严重出血。

单GO由于其潜在的血栓形成、溶血和细胞毒性, 在应用中存在各种限制。Chen等^[69]提出了一种简单、快速、低成本的方法, 将GO与天然多糖通过氢键结合, 制备了BSP/GO复合BSP/氧化石墨烯(BGCS)止血海绵, 解决了纯GO的应用局限。BGCS止血海绵无需抗凝剂即可在30 s内促进血液凝固, 其表面具有(-27.3 $\pm$ 0.9) mV的高电荷, 对血小板有较强的刺激作用。BGCS海绵还能诱导红细胞聚集, 加速纤维蛋白形成, 从而加速血液凝固。在大鼠断尾模型中, BGCS海绵能在50 s内止血。由于GO表面含有丰富的羟基和环氧基团, GO和BSP混合时通过氢键均匀紧密地连接, 其高孔隙率海绵结构可快速吸收血液。综上, BGCS止血海绵为GO在创伤止血领域的安全应用提供了新的视角。

7 总结与展望

与其他止血海绵材料相比, 多糖止血海绵在具

备良好止血性能的同时，还具有优异的生物相容性，且来源广泛、种类丰富，具有巨大的优势。本文通过对近年发表的相关研究进行整合分析，发现多糖基止血海绵在不同出血程度和不同出血部位，以及在生物相容性和高效止血方面具有潜在应用价值(表1、2)。但目前对多糖类止血海绵的安全性研究仅限于短期研究，如对细胞的细胞毒性实验周期仅需3~7 d，缺乏长期生物相容性的相关评价。此外，虽然多糖复合天然聚合物、合成聚合物、无机材料、含金属材料复合止血海绵比单一成分表现出更优异的止血性能，并可赋予止血海绵新的性能特性，但

多糖基复合止血海绵中添加的交联剂、改性物质等小分子成分也存在生物安全隐患。止血过程是短暂的，但失血处的伤口愈合是一个相对长期的过程，未来期望在使用多糖复合止血海绵后，可使用对伤口友好、发挥止血性能后能够自行降解或在一定时间内被人体组织吸收，不需要二次手术清创取出的新型止血海绵，这不仅可减少清创时对伤口的二次破坏，还能够加速伤口的愈合。最后，出血还会引起一系列并发症和后遗症，因此未来需从多角度考虑多糖复合止血海绵的设计问题，设计安全、高效的多糖基止血海绵材料势在必行。

表1 天然多糖单一成分止血海绵简介

Tab.1 Brief introduction of natural polysaccharide hemostatic sponge					
多糖类型	止血原理	优点	缺点	适用性	参考文献
壳聚糖	氨基与血液中的红细胞、血小板相互作用，促进凝血；通过正电荷吸附负电荷的凝血因子	生物相容性好、可降解、抗菌性强、止血速度快	机械强度较差、需与其他材料复合以提高稳定性	浅表伤口、轻度至中度出血(如皮肤创伤、外科手术止血)	[14-15]
淀粉(ST)	吸水膨胀后浓缩血液成分，增加血液黏度和凝血因子浓度，促进血凝块形成	来源广泛、成本低廉、生物相容性好、可快速降解	单一成分止血效果较差，需与合成聚合物或金属材料复合以增强性能	轻度出血(如慢性伤口、术后渗出液控制)	[31-33]
纤维素	高吸水性和多孔结构浓缩凝血成分；纤维素表面官能团(如羟基)促进血小板黏附	高吸水率、机械强度高、来源广泛、可化学修饰	降解速度较慢，可能引发异物反应；部分衍生物(如氧化纤维素)可能产生酸性环境，影响伤口愈合	中度至重度出血(如手术创面、创伤性出血)	[39-42]
透明质酸	物理压迫创面止血；吸收渗出液增加凝血因子浓度；促进血管生成和细胞迁移加速伤口愈合	优异的生物相容性、促进组织修复、减少瘢痕形成	价格昂贵、机械性能不足、易被透明质酸酶降解	手术止血(如眼科、整形外科手术)、慢性伤口(如糖尿病溃疡)	[46-48]
海藻酸盐	钙离子释放激活凝血因子；高吸水性形成凝胶封闭创面，促进血小板聚集	高吸水性、生物相容性好、可负载抗菌剂或药物	机械强度差、热稳定性不足；需与其他材料复合以提高性能	高渗出伤口(如烧伤、拔牙后创面)、慢性溃疡	[57-59]
白及多糖(BSP)	BSP通过激活二磷酸腺苷受体信号通路中的嘌呤能G蛋白偶联受体P2Y家族成员1(P2Y1)、P2Y12和蛋白激酶C(PKC)受体，加速血小板聚集和形态改变	抗炎、抗纤维化、抗氧化、优异的生物相容性、生物安全性	显著的细胞毒性	消化道黏膜损伤、溃疡、瘀伤和烧伤的治疗	[65-67,69]

表2 天然多糖复合天然聚合物止血、合成聚合物、矿物材料和金属材料海绵简介

Tab.2 Introduction of natural polysaccharide composite natural polymer hemostasis, synthetic polymer, mineral material, metal material sponge						
多糖类型	复合物类型	优点	溶胀率	孔隙率	生物学评价	参考文献
壳聚糖(CS)	明胶、氧化纤维素	增加海绵化学稳定性，并提高机械性能	735%±7%	—	大鼠肝损伤模型出血量减少至(0.0033±0.0001) g	[15]
CS	明胶	增加海绵孔隙，提高机械性能	—	—	在兔肝出血模型中，海绵组的止血时间为(39.3±2.5) s，失血量为(4.7±0.2) g	[16]
CS	氧化纤维素	优异的形状记忆和抗菌性能，适用于较深、不规则的伤口	7142.10%±461.83%	>85%	大鼠肝脏穿刺出血模型中，止血时间为(49.7±5.7) s，失血量为(186.3±59.6) mg	[17]
CS	季铵化明胶	较高的吸液能力和良好的压缩强度，具有优异的降解率	232.3%	—	兔鼻中隔黏膜创伤模型中的止血时间为400 s，出血量为30.8 mg	[18]

(续 表)

多糖类型	复合物类型	优点	溶胀率	孔隙率	生物学评价	参考文献
CS	角蛋白	提高止血性能、黏附能力，并激活血小板	—	90.12%±2.17%	大鼠肝损伤止血时间为(157.3±27.63) s	[19]
CS	聚乙烯醇、碳点(CDs)	PVA 的加入增加了海绵的力学特性，包括延展性和柔韧性	2103.13%~2893.00%	149%	在大鼠断尾、肝脏出血和股动脉出血的体内止血实验表明，该海绵具有较高的止血效率	[20]
CS	PVP、玉米醇溶蛋白	增加吸水性、广谱抗菌活性	2100%~3300%	—	大鼠股动脉损伤模型中，海绵组均成功止血，但纱布止血成功率为 1/3	[21]
烷基化 CS	GO	增加海绵的机械强度，减轻 GO 的毒性	—	75.82%±1.53%	兔股动脉出血止血时间为(134.64±17.1) s	[22]
羟丁基 CS	碳纳米管	增强血液相容性和抗菌性	(87.94±5.92)倍	75.66%~97.32%	大鼠肝出血模型止血时间为(110±15.49) s	[23]
烷基化 CS	硅藻土-生物二氧化硅	诱导红细胞和血小板的活化、变形和聚集，激活内源性凝血途径	—	85%	大鼠断尾模型止血时间为 106.2 s，失血量为 328.475 mg	[25]
CS	胺化 MXene、Cu ²⁺	增加血液富集能力和抗菌能力	4073%	—	小鼠肝出血止血时间为 47 s，失血量为 104 mg	[26]
CS 衍生物	锌基金属有机骨架、海藻酸钠、普鲁兰多糖	增加抗菌性和抗氧化活性	2549%±100%	—	大鼠肝脏出血模型止血时间为(27.3±6.1) s，且大鼠在实验后 2 h 仍然存活	[27]
淀粉(ST)	明胶	具有形状记忆性、增强血液的吸收、促进红细胞和血小板的黏附、增加抗菌性	1178.72%±12.18%	95.94%±4.10%	兔肝脏 5 mm 穿透伤口模型中，实验组海绵在(69±20) s 内完全控制出血而没有任何压迫，较明胶海绵组[(134±27) s]缩短了近 50%，失血量为(334±138) mg，明显少于明胶海绵组[(1065±248) mg]	[32]
ST	丝素蛋白	增高溶胀率	802.6%±91.4%	—	小鼠肝脏出血模型止血时间为(2.5±0.5) min，伤口部位未见再出血	[33]
ST	凝血酶-受体-激动剂-肽、PEG	增大海绵的孔径、增加机械性能	—	92.4%±1.2%	大鼠肝出血模型出血时间短于 50 s，失血量少于 0.1 g。具有足够的机械强度和较高的回弹性，可迅速膨胀并对伤口施加压力	[34]
ST	PEG、抗菌肽 KR12	诱导血栓形成，缩短凝血时间	1800%±96%	91.95%±1.9%	大鼠肝脏出血模型止血时间为(25.0±5) s	[35]
纤维素	CS	增加海绵化学稳定性	2796%~3121%	79.3%~95.9%	小鼠断尾、大鼠肝损伤和大鼠腿动脉损伤模型的止血时间分别为 29 s、20 s 和 34 s	[41]
氧化纤维素	季铵化壳聚糖	优异的液体吸收和止血能力同时增加了抗菌活性	—	>99%	大鼠断尾、肝撕裂止血和股动脉止血模型的止血时间分别为 81.71 s、40.29 s 和 206.14 s	[42]
再生纤维素	PAA、HA	降低溶血率	105.1%±10.6%	—	止血性能优异，接枝 PAA 后可以抑制海绵的毒性，易于降解	[43]
透明质酸(HA)	PAA	血液相容性好，溶血率较低	>1000%	>70.0%	实验组溶血率<0.5%，具有良好的血液相容性	[49]
HA	十一醛修饰的壳聚糖	增加吸收性	553.94%	—	大鼠股动脉损伤止血时间为 59 s，失血量为 170 g	[50]
HA	聚(乙烯-b-L-Phe)	促进伤口愈合并防止粘连	>1000%	—	大鼠急性肝出血中表现出优异的止血性能；兔上颌窦黏膜损伤模型中，术后黏膜的慢性渗出得到有效控制	[51]

(续 表)

多糖类型	复合物类型	优点	溶胀率	孔隙率	生物学评价	参考文献
HA	PAA、PVP	增加黏附性、改善海绵的机械性	—	—	在血液透析后止血的临床研究显示,在透析结束后取出针头,将海绵片轻轻按压60 s。治疗过程中未观察到血液通过海绵片渗出,轻轻剥离海绵,确认已完全止血	[52]
HA	丝素纳米纤维	良好血液相容性和生物相容性	2232.84%±141.69%	—	血凝指标BCI在60 s内下降到40 %以下	[53]
透明质酸钠	碳化二亚胺	提供一种有效、快速、局部止血的方法	—	—	在腰椎间盘突出症术后即刻止血率达到93.33%	[54]
海藻酸钠	羧甲基壳聚糖、高岭土	增强海绵的止血能力、增加多孔结构和吸水性能	5531.34%±1348.23%	>90%	大鼠断尾模型止血时间为(96.66±5.77) s	[55]
海藻酸盐	阿拉伯树胶	增加凝血能力	2268%~5042%	39%~60%	阿拉伯胶由于其阴离子特性使其具有止血性能,并诱导血液凝固	[60]
藻酸盐多孔微球	CS、白及多糖(BSP)	提高吸水率,加速血液凝固	—	97.12%	兔耳动脉出血模型止血时间为68.82 s,出血量仅为0.03 g	[61]
海藻酸钠	Ca ²⁺ 、季铵化壳聚糖、硅藻土	增加孔隙率,并促进成骨	1606.3%±86.9%	91.62%	体外凝血测试中扫描电子显微镜下可见,红细胞聚集并黏附在海绵上,表明此海绵具有优异的凝血性能	[62]
BSP	季胺生物碱	加快吸收血液的分流速度	—	97.95%±0.75%	大鼠断尾出血模型失血量为(149.36±71.78) mg	[68]
BSP	GO	促进凝血	5239.86%±129.65%	95.3%±0.49%	大鼠断尾出血模型止血时间为(45.9±4.6) s	[69]

“—” 示无数据。PVP. 聚乙烯吡咯烷酮; PVA. 聚乙烯醇; PEG. 聚乙二醇; GO. 氧化石墨烯; PAA. 聚丙烯酸; MXene. 胺化二维过渡金属碳(氮)化合物; BCI. 凝血指数

【参考文献】

[1] Dong R, Zhang H, Guo B. Emerging hemostatic materials for non-compressible hemorrhage control[J]. *Natl Sci Rev*, 2022, 9(11): nwac162.

[2] Blackburne LH, Baer DG, Eastridge BJ, *et al*. Military medical revolution: prehospital combat casualty care[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(6): S372-S377.

[3] Mabry R, McManus JG. Prehospital advances in the management of severe penetrating trauma[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(7): S258-S266.

[4] Li XF, Lu P, Jia HR, *et al*. Emerging materials for hemostasis[J]. *Coord Chem Rev*, 2023, 475: 214823.

[5] Wang HY, Zhang Y, Zhang M, *et al*. Functional modification of silk fibroin from silkworms and its application to medical biomaterials: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 259(Pt 1): 129099.

[6] Wang C, Shi C, Huang J, *et al*. Synergistic procoagulant mechanism and application of kaolin-zeolite composite hemostat for effective hemorrhage control[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(37): 49186-49196.

[7] Lin X, Feng Y, He Y, *et al*. Engineering design of asymmetric halloysite/chitosan/collagen sponge with hydrophobic coating for high-performance hemostasis dressing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 237: 124148.

[8] Li S, Jiang M, Zhang Y, *et al*. Multi-functional carboxymethyl chitosan/sericin protein/halloysite composite sponge with efficient

[9] Zhou F, Cui C, Sun S, *et al*. Electrospun ZnO-loaded chitosan/PCL bilayer membranes with spatially designed structure for accelerated wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 282: 119131.

[10] Fang Y, Guo W, Ni P, *et al*. Recent research advances in polysaccharide-based hemostatic materials: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 271(Pt 2): 132559.

[11] Zhang D, Hu Z, Hao R, *et al*. Fabrication and hemostasis evaluation of a carboxymethyl chitosan/sodium alginate/resina draconis composite sponge[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274(Pt 1): 133265.

[12] Wardhono EY, Pinem MP, Susilo S, *et al*. Modification of physio-mechanical properties of chitosan-based films *via* physical treatment approach[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(23): 5216.

[13] Zou CY, Han C, Xing F, *et al*. Smart design in biopolymer-based hemostatic sponges: From hemostasis to multiple functions[J]. *Bioact Mater*, 2024, 45: 459-478.

[14] Wei X, Ding S, Liu S, *et al*. Polysaccharides-modified chitosan as improved and rapid hemostasis foam sponges[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 118028.

[15] Ranjbar J, Koosha M, Chi H, *et al*. Novel chitosan/gelatin/oxidized cellulose sponges as absorbable hemostatic agents[J]. *Cellulose*, 2021, 28(6): 3663-3675.

[16] Lan G, Lu B, Wang T, *et al*. Chitosan/gelatin composite sponge is

antibacterial and hemostatic properties for accelerating wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234:123357.

- an absorbable surgical hemostatic agent[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136: 1026-1034.
- [17] Zhang Z, Lin Z, Yu C, *et al.* Chitosan/oxidized cellulose composite nanofiber sponges: a rapid and effective hemostasis strategy for non-compressible hemorrhage[J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 361: 123655.
- [18] Ding K, Cao X, Liu Y, *et al.* Quaternized gelatin/chitosan based biodegradable sponges with rapid hemostasis and effective antibacterial capability for nasal packing[J]. *Appl Polym Sci*, 2025, 142(25): e57056.
- [19] Yan RR, Xue D, Su C, *et al.* A keratin/chitosan sponge with excellent hemostatic performance for uncontrolled bleeding[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 218: 112770.
- [20] Shakiba-Marani R, Ehtesabi H. A flexible and hemostatic chitosan, polyvinyl alcohol, carbon dot nanocomposite sponge for wound dressing application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224:831-839.
- [21] Zhang YB, Wang HJ, Raza A, *et al.* Preparation and evaluation of chitosan/polyvinylpyrrolidone/zein composite hemostatic sponges [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205: 110-117.
- [22] Zhang Y, Guan J, Wu J, *et al.* N-alkylated chitosan/graphene oxide porous sponge for rapid and effective hemostasis in emergency situations[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 219: 405-413.
- [23] Zhang W, Zhao L, Gao C, *et al.* Highly resilient, biocompatible, and antibacterial carbon nanotube/hydroxybutyl chitosan sponge dressing for rapid and effective hemostasis[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(47): 9754-9763.
- [24] Jafari S, Derakhshankhah H, Alaei L, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1100-1111.
- [25] Sun X, Li J, Shao K, *et al.* A composite sponge based on alkylated chitosan and diatom-biosilica for rapid hemostasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 2097-2107.
- [26] Huang Y, Wang X, Luo B, *et al.* MXene-NH₂/chitosan hemostatic sponges for rapid wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 260 (Pt 1):129489.
- [27] Wang Q, Han Q, Xu X, *et al.* Bioinspired Zn-MOF doped radial porous chitosan-based sponge with antibacterial and antioxidant properties for rapid hemostasis and wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 259(Pt 2): 128960.
- [28] Apriyanto A, Compart J, Fetteke J. A review of starch, a unique biopolymer - structure, metabolism and in planta modifications[J]. *Plant Sci*, 2022, 318: 111223.
- [29] Punia Bangar S, Ashogbon AO, Singh A, *et al.* Enzymatic modification of starch: a green approach for starch applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 287: 119265.
- [30] Huang X, Zheng Y, Ming J, *et al.* Natural polymer-based bioadhesives as hemostatic platforms for wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256(Pt 1): 128275.
- [31] Pacheco A, Evangelista-Osorio A, Muchaypiña-Flores KG, *et al.* Polymeric materials obtained by extrusion and injection molding from lignocellulosic agroindustrial biomass[J]. *Polymers(Basel)*, 2023, 15(20): 4046.
- [32] Huang Z, Wu J, Zhao Y, *et al.* Starch-based shape memory sponge for rapid hemostasis in penetrating wounds[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(4): 852-864.
- [33] Lee J, Choi HN, Cha HJ, *et al.* Microporous hemostatic sponge based on silk fibroin and starch with increased structural retentivity for contact activation of the coagulation cascade[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(4): 1763-1773.
- [34] Yang X, Liu W, Shi Y, *et al.* Peptide-immobilized starch/PEG sponge with rapid shape recovery and dualfunction for both uncontrolled and noncompressible hemorrhage[J]. *Acta Biomater*, 2019, 99: 220-235.
- [35] Yang X, Liu W, Xi G, *et al.* Fabricating antimicrobial peptide-immobilized starch sponges for hemorrhage control and antibacterial treatment[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 222: 115012.
- [36] Bian J, Ma MG, Yuan Q. Advances in biomedical application of nanocellulose-based materials: a review[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(40): 8275-8295.
- [37] Chu Y, Sun Y, Wu W, *et al.* Dispersion properties of nanocellulose: a reviewcarbohydr polym[J]. 2020, 250: 116892.
- [38] Mohamed E, Wang Y, Crispin PJ, *et al.* Superior hemostatic and wound-healing properties of gel and sponge forms of nonoxidized cellulose nanofibers: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(10): 2200222.
- [39] Yang J, Wang S. Polysaccharide-based multifunctional hydrogel bio-adhesives for wound healing: a review[J]. *Gels*, 2023, 9(2): 138.
- [40] Wang X, Chang CH, Jiang J, *et al.* The crystallinity and aspect ratio of cellulose nanomaterials determine their pro-inflammatory and immune adjuvant effects *in vitro* and *in vivo*[J]. *Small*, 2019, 15(42): e1901642.
- [41] Fan X, Li Y, Li N, *et al.* Rapid hemostatic chitosan/cellulose composite sponge by alkali/urea method for massive haemorrhage[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 2769-2778.
- [42] Chen J, Zhao L, Ling J, *et al.* A quaternized chitosan and carboxylated cellulose nanofiber-based sponge with a microchannel structure for rapid hemostasis and wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 233: 123631.
- [43] Pinyakit Y, Trachoo V, Suwanwong Y, *et al.* Shape adaptive bacterial cellulose-based sponge for hemostasis applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 306: 141694.
- [44] Wang Y, Liu G, Wu L, *et al.* Rational design of porous starch/hyaluronic acid composites for hemostasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 1319-1329.
- [45] Huang G, Chen J. Preparation and applications of hyaluronic acid and its derivatives[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 478-484.
- [46] Dovedytis M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review[J]. *Eng Reg*, 2020, 1: 102-113.
- [47] Jin J, Ji Z, Xu M, *et al.* Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate, and collagen as a hemostatic agent *in vivo*[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(7): 2541-2551.
- [48] Li H, Qi Z, Zheng S, *et al.* The application of hyaluronic acid-based hydrogels in bone and cartilage tissue engineering[J]. *Adv Mater Sci Eng*, 2019, 2019(1): 3027303.
- [49] Liu C, Li Z, Shi Z, *et al.* Thermo-assisted fabrication of a novel shape-memory hyaluronic acid sponge for non-compressible hemorrhage control[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275(Pt 2): 133657.
- [50] Liu Y, Niu H, Wang C, *et al.* Bio-inspired, bio-degradable adenosine 5'-diphosphate-modified hyaluronic acid coordinated hydrophobic undecanal-modified chitosan for hemostasis and wound healing[J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 162-177.
- [51] Feng C, Huang C, Huang J, *et al.* Preparation of healing-promoting and fibrosis-inhibiting asymmetric poly (ethylene glycol-b-L-phenylalanine)/cRGD-modified hyaluronate sponges and their

- applications in hemorrhage and nasal mucosa repair[J]. *Int J Biol Markers*, 2024, 258(Pt 1): 128911.
- [52] Ito T, Yamaguchi S, Soga D, *et al*. Water-absorbing bioadhesive poly (acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone complex sponge for hemostatic agents[J]. *Bioengineering*, 2022, 9(12): 755.
- [53] Huang T, Ma Y, Chen H, *et al*. A silk nanofiber and hyaluronic acid composite hemostatic sponge for compressible hemostasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307: 142262.
- [54] 储金红, 丁昆, 操电群. 透明质酸钠/碳化二亚胺改性配比优化试验及粘附止血效果[J]. *粘接*, 2023, 50(5): 87-90.
- [55] Song Y, Li S, Chen H, *et al*. Kaolin-loaded carboxymethyl chitosan/sodium alginate composite sponges for rapid hemostasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 233: 123532.
- [56] Rosiak P, Latanska I, Paul P, *et al*. Modification of alginates to modulate their physic-chemical properties and obtain biomaterials with different functional properties[J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7264.
- [57] Dowling MB, Chaturvedi A, MacIntire IC, *et al*. Determination of efficacy of a novel alginate dressing in a lethal arterial injury model in swine[J]. *Injury*, 2016, 47(10): 2105-2109.
- [58] Nepal A, Tran HDN, Nguyen NT, *et al*. Advances in haemostatic sponges: characteristics and the underlying mechanisms for rapid haemostasis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 231-256.
- [59] Liu S, Li Y, Li L. Enhanced stability and mechanical strength of sodium alginate composite films[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 160: 62-70.
- [60] Ngece K, Aderibigbe BA, Ndinteh DT, *et al*. Alginate-gum acacia based sponges as potential wound dressings for exuding and bleeding wounds[J]. *Int J Biol Markers*, 2021, 172: 350-359.
- [61] Wang C, Luo W, Li P, *et al*. Preparation and evaluation of chitosan/alginate porous microspheres/bletilla striata polysaccharide composite hemostatic sponges[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 174: 432-442.
- [62] Wang D, Sun Y, Zhang D, *et al*. Root-shaped antibacterial alginate sponges with enhanced hemostasis and osteogenesis for the prevention of dry socket[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 299: 120184.
- [63] Zhang Q, Qi C, Wang H, *et al*. Biocompatible and degradable bletilla striata polysaccharide hemostasis sponges constructed from natural medicinal herb bletilla striata[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 226: 115304.
- [64] Bai L, Wang T, Deng Q, *et al*. Dual properties of pharmacological activities and preparation excipient: bletilla striata polysaccharides[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254: 127643.
- [65] He X, Wang X, Fang J, *et al*. Bletilla striata: medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 20-38.
- [66] Zhao Y, Wang Q, Yan S, *et al*. Bletilla striata polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659215.
- [67] Chen HY, Lin TC, Chiang CY, *et al*. Antifibrotic effect of bletilla striata polysaccharide-resveratrol-impregnated dual-layer carboxymethyl cellulose-based sponge for the prevention of epidural fibrosis after laminectomy[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13 (13): 2129.
- [68] Li N, Zhang G, Liu Y, *et al*. A natural self-assembled gel-sponge with hierarchical porous structure for rapid hemostasis and antibacterial[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12(28): e2301465.
- [69] Chen J, Lv L, Li Y, *et al*. Preparation and evaluation of bletilla striata polysaccharide/graphene oxide composite hemostatic sponge[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 130: 827-835.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®