

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-003

• 综 述 •
• REVIEW •

壳聚糖及其衍生物促进伤口愈合的研究进展

姚训文 陈博 肖炜 谢文斌 桂暮睿 龚震宇

(桂林医学院附属医院烧伤创面修复整形外科/医学美容外科 桂林 541001)

摘要 近年来,为了促进伤口愈合,预防瘢痕增生一直是研究的热点和难题。创面愈合是由多种生长因子、炎症细胞、修复细胞共同参与的过程,是一个复杂且程序化的过程。为了针对这一创面修复的过程,诞生许多为了修复创面的新型合成敷料。天然聚合物壳聚糖是临床上新型合成敷料应用最广泛的原料之一,其制作成本低,有着资源的可再生性,在生物医学领域尤其在伤口敷料领域表现出良好的生物相容性和生物降解性,现在可以通过改性获得壳聚糖的衍生物,其衍生物在继承原本壳聚糖的优点之外,还具有更好的抗菌活性、生物相容性以及降解性。壳聚糖衍生物与不同种类的新型合成敷料结合,针对不同的创面提供良好的愈合环境,促进伤口的愈合。本文就以壳聚糖及其衍生物促进伤口愈合的研究进展进行综述。

关键词: 新型合成敷料; 壳聚糖; 壳聚糖衍生物; 伤口愈合

中图分类号: R641

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024) 05-0016-07

Research progress of chitosan and its derivatives in promoting wound healing

YAO Xunwen, CHEN Bo, XIAO Wei, XIE Wenbin, GUI Morui, GONG Zhenyu

(Burn Wound Repair Plastic Surgery/Medical Cosmetic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract In recent years, preventing scar hyperplasia to promote wound healing has been a challenging and popular area of research. Wound healing is a complex, programmed process involving various growth factors, inflammatory cells, and repair cells. To enhance the wound repair process, new synthetic dressings have been developed, with natural polymer chitosan as one of the most widely used raw materials due to its low production cost and renewable resources. In the biomedical field, chitosan-based wound dressings exhibit good biocompatibility and biodegradability. Now, modified chitosan derivatives, which retain the

基金项目: 教育部科技发展中心产学研创新基金项目(2021JB017); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2023103); 桂林市科学研究与技术看计划项目(20220116-1, 2020011204-2)。

第一作者: 姚训文, 硕士研究生, 研究方向为烧伤整形外科; 陈博, 硕士研究生, 研究方向为烧伤整形外科。

通信作者: 龚震宇, 52519349@qq.com。

benefits of the original while offering improved antibacterial activity, biocompatibility, and degradability, are available. Chitosan derivatives are combined with various types of new synthetic dressings to create an optimal healing environment for different wounds and promote wound healing. This paper discusses the development and application of new synthetic dressings made from chitosan derivatives for wound healing.

Keywords: new synthetic dressings; chitosan; chitosan derivatives; wound healing

人体中皮肤是面积最大的器官,是保护人体皮肤重要的屏障,可以阻挡外界环境对皮肤的伤害。虽然人类皮肤具有很高的自我再生潜力,但是外界环境对皮肤造成大范围的皮肤缺损时,皮肤的愈合时间变长甚至不会自行愈合,需要进行皮肤移植才能达到良好的愈合效果^[1]。创面愈合的过程复杂但又具有程序化,分为3个阶段,包括炎症、增殖和重塑。这3个阶段可以被认为是3个不同的过程,但是在整个愈合过程中,这3个阶段又相互重叠^[2]。伤口愈合的过程如图1所示。

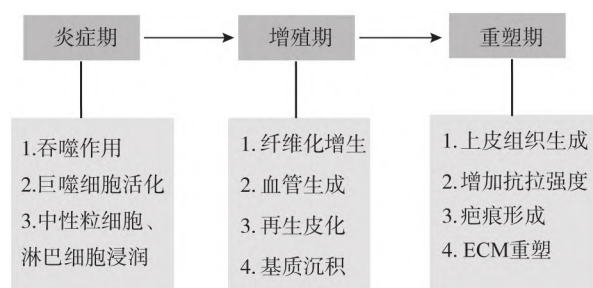


图1 伤口愈合的过程

伤口大小对皮肤修复效率至关重要。一般来说,与较小的创面愈合相比,较大的皮肤缺损修复需要较长的肉芽组织形成和成熟来填充,这涉及一系列的生物分子反应。创面愈合是一个由多因子调控复杂的过程,如巨噬细胞在炎症期的活化吞噬作用,血液中血小板源性生长因子、成纤维生长因子等都能促进伤口的愈合,所以创伤引起的病理过程叫作创面愈合的过程^[3]。影响创面愈合的因素会使创面愈合处于一个停滞不前的状态,主要有:①组织缺血;②伤口异物;③感染;④全身性的系统疾病^[4]。这些因素都会导致伤口愈合的各个阶段反应过程失调,从而导致伤口难愈性的瘢痕形成。

一个干净、湿润的环境可以加速伤口的愈合,减少炎症的产生。一个理想的伤口敷料有保持湿度、清除多余的伤口渗液、隔热、允许气体交换、紧贴创面、抗菌等多种特点^[5]。随着人们对创面愈合的美观需求越来越高,传统敷料功能或许太过于单一,因此新型合成敷料应运而生,用来弥补传统敷料的缺陷。本文综述基于壳聚糖衍生物的新型合成敷料在临床中的应用进展。

1 壳聚糖的概述

壳聚糖是一种天然阳离子多糖,是几丁质部分完全去乙酰化的产物,是甲壳素的衍生物。甲壳素的来源有许多地方,如甲壳类动物的外壳、真菌和藻类的细胞壁、昆虫的外骨骼和软体动物的根茎。因此,壳聚糖的来源非常的广泛,资源量多^[6]。壳聚糖还具有生物相容性和生物降解性、低毒抗菌性、抗氧化性。壳聚糖可被加工制作成纤维、多孔支架和凝胶等产品,由于其具有良好的生物相容性、无毒性、生物可降解性的特点,使得其在医疗方面具有抗癌、抗菌以及对外部刺激具有一定免疫作用等优点,这些优点可以用来促进伤口愈合^[7]。壳聚糖及其衍生物还有着更强的抗菌、抗氧化等作用,因此可作为医学领域广泛使用的原料之一。目前,壳聚糖在生物医学上的应用主要有:基于壳聚糖的纳米材料治疗烧伤创面^[8],把壳聚糖衍生物与海藻酸钙结合制成医用敷料。正因为壳聚糖具有以上许多可贵的特性,它也被广泛应用在医药、食品加工和农业、化妆品生产和废弃物处置等领域中^[9]。

2 新型合成敷料

新型合成敷料是现代促进伤口愈合不可或缺的医疗产物。新型合成敷料市场迅速增长带来许多市

场机遇,由于现代材料学和工业学的发展,临床上的医用敷料也出现划时代的进步。多种新型合成敷料的诞生,在临床治疗伤口愈合上起着非常重要的作用。在对伤口愈合有利因素的研究及探讨中,发现湿润的环境对伤口愈合有着重要的影响,由于干性敷料缺少这一优势,传统性的干性敷料已经在向新型合成敷料进行转变。新型合成敷料相比于传统敷料具有更明显的优势,一个理想的医用敷料,应在成本上、资源上、外形上、储存方式上、对皮肤的致敏性上有着显著的优势。

传统的干性敷料只能提供物理保护,对伤口的愈合和预防感染的作用具有局限性,干性敷料的二次分离会导致皮肤的二次损伤。新型合成敷料与传统敷料相比具有更多的优点:①隔水性;②隔绝微生物保护创面;③与外界进行气体交换;④吸收伤口过多的分泌物;⑤维持创面适宜的湿度。新型合成敷料的优点如图2所示。

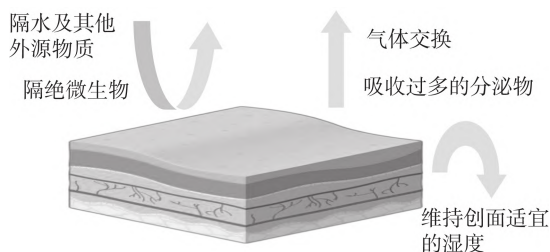


图2 新型合成敷料的优点

3 基于壳聚糖的新型合成敷料形态

3.1 基于壳聚糖的纤维形态

基于壳聚糖的纳米纤维在制备敷料的组织工程学中有着许多特点,如: 有较高的空隙率,良好的渗透性,还有非常合适的表面积和体积比,与人体皮肤的细胞外基质的结构高度相似性。特别是最后一点,由于与人体皮肤结构的高相似度,可以促进伤口修复时的细胞黏附和增殖,有促进伤口愈合的效果。制备的方法也相对于其他敷料形态简单,包括分离法、自组装法、电纺丝法等。该敷料形态具有生物相容性好的特性,用于止痛、抗炎、促进伤口愈合的作用^[10]。

3.2 基于壳聚糖的液体形态

液体敷料的主要成分是丙烯酸盐共聚物,其主要特点是在创面上形成物理屏障,保持伤口的湿性环境^[11],再基于壳聚糖材料的特点,使得其具有抗菌、抗过敏的作用。这种敷料形态使用起来方便,没有刺激性,在喷洒前为液体状态,喷洒在创面和创面周围只需要几分钟的时间就能形成一个干燥的膜形态。SCHUREN等^[12]通过9项随机对照实验总结液体敷料的优点:①便于观察创面情况;②减少创面过敏;③减轻患者疼痛;④提高患者舒适度。与壳聚糖的特性结合,不仅可以在湿性环境中促进伤口的愈合,还能提供抗炎、防止瘢痕增生的作用。

3.3 基于壳聚糖的水凝胶形态

水凝胶由高分子材料组成,其结构中含有许多的亲水基团,因此可以吸收自身质量数十倍甚至数百倍的水量,由于水凝胶有较高的含水量,伤口可以被它冷却,减少与炎症组织相关的温觉。水凝胶还有良好的细胞黏附性,可以直接跟伤口接触,减少液体的流失,防止继发性感染损伤,可以局部使用以帮助伤口的愈合。与壳聚糖相结合形成的高分子水凝胶由于其具有良好的生物相容性特点,以及在资源加工、力学性能的可控性,使其在医用敷料领域非常热门^[13]。李丽等^[14]对120例患者进行回顾性分析,其中对照组采用磺胺嘧啶银凝胶治疗烫伤伤口,实验组采用水凝胶治疗烫伤伤口,研究结果表明,实验组可以明显缓解创面的疼痛感并且可以促进创面的愈合,缩短创面愈合的时间。

3.4 基于壳聚糖的水胶体形态

水胶体的主要制作材料包括:①羧甲基纤维素钠;②明胶;③果胶;④黏合剂。水凝胶是一种具有半透性、可吸收性特点的敷料,其优势是吸收少量或中量的创面渗出液,可以保持创面愈合的湿润,与水凝胶敷料相比,其限制性更为明显。水胶体敷料的使用在选择性上极为重要,如果在干燥的创面使用,可能会与伤口完全黏附,难以取下,导致皮肤的损伤,如果在高度渗出的创面使用,则会导致创面周围完全浸渍。VIGANI等^[15]研究结果表明,只有在创

面湿润的环境下才有助于创面的愈合,并建议使用亲水性敷料覆盖创面。这种水胶体敷料与壳聚糖结合后,依然可以保持壳聚糖原有的特性,其主要包括良好的生物相容性、促进皮肤愈合等特点。

3.5 基于壳聚糖的海绵形态

相关研究^[16]结果表明,海绵形态的敷料物理化学性能与其他形态敷料有着明显区别,其特点主要包括:①吸水性;②保水性;③孔隙率。海绵形态的敷料与壳聚糖结合,可以明显地展现壳聚糖的止血、良好生物相容性的特性。相关研究^[17]结果表明,通过与壳聚糖衍生物季铵化壳聚糖和羧基化纤维素纳结合,制作一种具有微通道的止血海绵。该海绵与壳聚糖结合具有低密度和高孔隙率的特点,在液体吸收测试和体外止血实验中有明显的疗效。通过实验总结该敷料的特点:①表面光滑;②孔隙大小数量均匀;③柔韧度可观;④促进伤口愈合能力强。

3.6 基于壳聚糖的新型合成敷料形态选择

由于皮肤伤口愈合是一个复杂且具有动态性的过程,不同的敷料有着不同的优势和局限性,针对不同的伤口使用不同的敷料,使其达到适配性。因此,不同的新型合成敷料对不同的伤口类型和阶段有着不同的选择性。如水凝胶形态的新型合成敷料,由于可以保持伤口湿润以及清除伤口外的坏死组织特性,并且可以实时检测pH和糖尿病水平,使其更适配于压疮、外伤、烧伤、糖尿病、放射性伤口等。水胶体形态的新型合成敷料,由于具有对少量和中量渗液可吸收性的特点,与浅表性溃疡和少量至中量渗液的伤口具有可适配性。海绵形态的新型合成敷料,具有很强的吸水性和孔隙率,在治疗高渗性伤口上有着显著的优势。液体形态的新型合成敷料,具有方便观察伤口,减少伤口疼痛,减少创面周围过敏和浸渍的特点,在皮肤浅表外伤伤口上提高患者的舒适性,具有很好的适配性。纤维形态的新型合成敷料,具有抗炎、减少伤口疼痛等特点,与水胶体形态的新型合成敷料相似,主要治疗烧伤、感染性伤口等。伤口敷料的临床选择如图3所示。

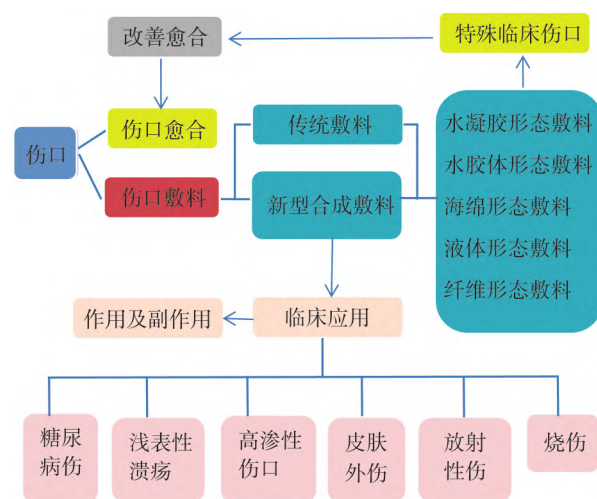


图3 伤口敷料的临床选择

4 壳聚糖衍生物在伤口愈合中的应用

壳聚糖是甲壳素的去乙酰化产物,在大自然里大量存在,资源丰富,但是壳聚糖不溶于水和大部分溶剂,这使其在许多领域上的广泛应用有着局限性。壳聚糖结构中的许多官能团可以在化学修饰的反应中得到更多的衍生物,壳聚糖分子中的-OH和-NH₂具有很强的活性,可以被改性成衍生物,使其具有更良好的理化性能^[18]。化学的改性可以让其理化性能更为良好,甚至能够保存壳聚糖原有的理化性能优势,通过这一类改性,可使其壳聚糖在医学各个领域得到广泛的应用,改性后的壳聚糖衍生物具有更好的生物相容性、可降解性、无毒、抗菌、止血的性能。止血性能是其通过改性,促使血小板的活化和激活补体系统以及诱导红细胞的聚集得到,但这个特性并不是来自于壳聚糖本身而是来自于壳聚糖的衍生物^[19]。

虽然壳聚糖在许多领域具有很广泛的应用,但是在医学领域中也有一定的局限性。分析原因是壳聚糖的分子结构,其分子结构中的氢键的结晶度太高,几乎不溶于水,在临床上因为高渗性伤口的渗出量很多,所以提高壳聚糖的水溶性很重要。提高壳聚糖水溶性的方法一般有3种:①甲壳素脱乙酰化;②化学修饰,在壳聚糖分子中引入亲水性基团,破坏其氢键的结晶度;③通过酶的降解成小分子,使其溶于水^[20]。

4.1 烷基化壳聚糖在伤口愈合中的应用

通过减弱壳聚糖的氢键来提高其水溶性,可以通过引入烷基来实现。烷基是一个疏水性的基团,烷基链的长度越长,壳聚糖衍生物的水溶性越低,故可通过缩短烷基链的长度来提高壳聚糖衍生物的水溶性^[21]。在壳聚糖分子结构中 C_2-NH_2 、 C_6-OH 的基团中各引入1个烷基,但是得出的烷基化反应不同, C_6-OH 基团容易发生O-烷基化,因为 C_2-NH_2 基团有强亲核孤对电子,所以该衍生物发生n-烷基化则更加容易^[22]。DOWLING 等^[23]观察到n-烷基化溶液与血液在高剪切作用下可形成黏稠凝胶,并提出疏水链与血细胞膜结合的机制。这一研究也证实烷基化壳聚糖具有止血、抗菌等特性,在医学领域中可以作为医用敷料的制备,与现在新型合成敷料结合,在促进伤口愈合上有着重要的作用。

4.2 羧酸盐壳聚糖在伤口愈合中的应用

羧酸盐壳聚糖主要是由壳聚糖进行羧化反应制得,通过利用乙醛酸与壳聚糖分子中的 C_6-OH 基团反应,形成 $-COOH$ 基团^[24]。羧酸盐壳聚糖拥有更好的成膜、保温、揉捏功能,使其在工业、农业、医疗、卫生等领域有着比壳聚糖更广泛的应用。羧酸盐壳聚糖因其具有止血、抗菌的作用在临床中被作为医用敷料的原料^[25-26]。

4.3 季铵盐壳聚糖在伤口愈合中的应用

在壳聚糖的改性方法中,引入亲水基团使壳聚糖的水溶性提高,从而提高其在医学领域的应用。季铵盐是一种亲水基团,带正电,将季铵盐基团引入,可以提高其水溶性,还可使其带正电。季铵化的方法一般分为3种:①季铵取代法;②n-烷基化法;③环氧衍生物开环法^[27]。

N,N,N-三甲基壳聚糖(TMC)是一种常见的季铵壳聚糖,TMC一般由两种方法制得,一种是直接季铵取代,另一种则是n-烷基化法^[28-29]。TMC在促进伤口愈合方面研究比较少,GUO等^[30]将TMC作为猪模型烧伤创面的DNA传递载体,通过该研究证实,TMC有助于全层缺损的皮肤得以再生。

季铵盐可以增加电荷强度,由于其可以减弱氢键,所以可以提升其水溶性,除此之外,在水溶性高

的情况下,其电位也会增高。季铵盐壳聚糖还具有无毒性、良好的生物相容性、良好的抗菌性、生物可降解性等特点。此类生物特性使其在医学上得到了广泛的应用,特别是在医学敷料中作为非常重要的制备原料^[31-32]。

5 壳聚糖衍生物在伤口敷料中的应用前景

壳聚糖在纤维膜、海绵、水凝胶等多种形态的伤口敷料中广泛使用,其最主要的原因是其良好的生物相容性、可降解性、抗菌性等生物特性。由于对伤口愈合的要求越来越高,单纯的壳聚糖已经不能满足对伤口愈合的要求。与壳聚糖相比,壳聚糖衍生物具有更强的生物特性,如季铵化壳聚糖衍生物具有更高的抗菌活性、更宽的活性谱^[33-34]。现通过研究制备壳聚糖季铵盐衍生物,在制备材料上、表征显示、细胞毒性检测、抗菌检测、机械性能等方面得出结论:通过2,3-环氧丙基三甲基氯化铵与壳聚糖纤维在不同反应条件下进行开环反应,成功制备壳聚糖季铵化纤维,对其进行各种检测,证明壳聚糖季铵盐有良好的抑菌活性、无毒性,可作为皮肤再生材料^[35]。季铵化壳聚糖的研究再一次证明,壳聚糖衍生物作为现在新型合成敷料原料在治疗伤口愈合上的优势。

6 总结与展望

随着医疗技术的演变,人们对伤口愈合的预后要求越来越高,而伤口愈合又是一个极其复杂的过程,影响伤口的局部因素多种多样。新型合成敷料的目的不仅仅是覆盖伤口和保护伤口,其最主要的作用是促进伤口的愈合,使伤口达到一个理想的美容效果。水凝胶和水胶体敷料能够提供良好的水合环境,但其中的局限性也是显而易见的。液体敷料也同样有不可避免的局限性,如需要干性敷料的覆盖,但制备理想的液体敷料仍面临着巨大的挑战。壳聚糖是现在大量新型合成敷料中最广泛应用的原料之一,其制备的成本低、资源可再生和生物相容性好等优良性能备受关注。随着对壳聚糖的深入研

究,其衍生物可克服壳聚糖原本的局限性,更能展现更多的抗菌活性、止血、止痛的效果,能够更广泛地应用于临床上的伤口治疗。因此,基于壳聚糖衍生物的新型合成敷料在促进伤口愈合上有着良好的应用前景。

参考文献

- [1] TAVAKOLI S, KLAR A S. Advanced hydrogels as wound dressings[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1169.
- [2] BERMAN B, MADERAL A, RAPHAEL B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(Suppl 1): S3-S18.
- [3] WILKINSON H N, HARDMAN M J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. *Open Biol*, 2020, 10(9): 200223.
- [4] KOLANTHAI E, FU Y F, KUMAR U, et al. Nanoparticle mediated RNA delivery for wound healing[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(2): e1741.
- [5] TAVAKOLIAN M, MUNGUIA-LOPEZ J G, VALIEI A, et al. Highly absorbent antibacterial and biofilm-disrupting hydrogels from cellulose for wound dressing applications[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(36): 39991-40001.
- [6] KOU S G, PETERS L M, MUCALO M R. Chitosan: a review of sources and preparation methods[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 169: 85-94.
- [7] WANG X Y, SONG R J, JOHNSON M, et al. Chitosan-based hydrogels for infected wound treatment[J]. *Macromol Biosci*, 2023, 23(9): 2300094.
- [8] AL-AKAYLEH F, JABER N, AL-REMAWI M, et al. Chitosan-biotin topical film: preparation and evaluation of burn wound healing activity[J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27(4): 479-489.
- [9] BANO I, ARSHAD M, YASIN T, et al. Chitosan: a potential biopolymer for wound management[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 102: 380-383.
- [10] IBRAHIM M A, ALHALAFI M H, EMAM E M, et al. A review of chitosan and chitosan nanofiber: preparation, characterization, and its potential applications[J]. *Polymers*, 2023, 15(13): 2820.
- [11] BODKHE R B, SHRESTHA S B, UNERTL K, et al. Comparing the physical performance of liquid barrier films[J]. *Skin Res Technol*, 2021, 27(5): 891-895.
- [12] SCHUREN J, BECKER A, SIBBALD R G. A liquid film-forming acrylate for peri-wound protection: a systematic review and meta-analysis (3M Cavilon no-sting barrier film)[J]. *Int Wound J*, 2005, 2(3): 230-238.
- [13] LIU J, JIANG W Q, XU Q Y, et al. Progress in antibacterial hydrogel dressing[J]. *Gels*, 2022, 8(8): 503.
- [14] 李丽, 武彬. 小面积烫伤创面早期外用 HD 系列医用水凝胶创伤敷料的临床研究[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2018, 13(5): 376-377.
- [15] VIGANI B, ROSSI S, SANDRI G, et al. Hyaluronic acid and chitosan-based nanosystems: a new dressing generation for wound care[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(7): 715-740.
- [16] ZHANG K C, LI J, WANG Y N, et al. Hydroxybutyl chitosan/diatom-biosilica composite sponge for hemorrhage control[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116051.
- [17] CHEN J, ZHAO L J, LING J H, 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.
- [18] ABD EL-HACK M E, EL-SAADONY M T, SHAFI M E, et al. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 2726-2744.
- [19] BRAZ E M A, SILVA S C C C, SOUSA BRITO C A R, et al. Spectroscopic, thermal characterizations and bacteria inhibition of chemically modified chitosan with phthalic anhydride[J]. *Mater Chem Phys*, 2020, 240: 122053.
- [20] WANG W Q, MENG Q Y, LI Q, et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 487.
- [21] AKOPOVA T A, DEMINA T S, KHAVPACHEV M A, et al. Hydrophobic modification of chitosan via reactive solvent-free extrusion[J]. *Polymers*, 2021, 13(16): 2807.
- [22] BURR S J, WILLIAMS P A, RATCLIFFE I. Synthesis of cationic alkylated chitosans and an investigation of their rheological properties and interaction with anionic surfactant[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 615-623.

- [23] DOWLING M B , KUMAR R , KEIBLER M A , et al. A self-assembling hydrophobically modified chitosan capable of reversible hemostatic action [J]. *Biomaterials* , 2011 , 32(13) : 3351–3357.
- [24] MOHAMMADI E , DARAEI H , GHANBARI R , et al. Synthesis of carboxylated chitosan modified with ferromagnetic nanoparticles for adsorptive removal of fluoride , nitrate , and phosphate anions from aqueous solutions [J]. *J Mol Liq* , 2019 , 273: 116–124.
- [25] KURNIASIH M , Purwati , CAHYATI T , et al. Carboxymethyl chitosan as an antifungal agent on gauze [J]. *Int J Biol Macromol* , 2018 , 119: 166–171.
- [26] ZHANG A S , ZHANG Y , PAN G Y , et al. In situ formation of copper nanoparticles in carboxylated chitosan layer: preparation and characterization of surface modified TFC membrane with protein fouling resistance and long-lasting antibacterial properties [J]. *Sep Purif Technol* , 2017 , 176: 164–172.
- [27] CHEN K H , GUO B Z , LUO J W. Quaternized carboxymethyl chitosan/organic montmorillonite nanocomposite as a novel cosmetic ingredient against skin aging [J]. *Carbohydr Polym* , 2017 , 173: 100–106.
- [28] ZHANG J J , TAN W Q , WANG G , et al. Synthesis , characterization , and the antioxidant activity of N , N , N-trimethyl chitosan salts [J]. *Int J Biol Macromol* , 2018 , 118 (PtA) : 9–14.
- [29] KULKARNI A D , PATEL H M , SURANA S J , et al. N , N , N-Trimethyl chitosan: an advanced polymer with myriad of opportunities in nanomedicine [J]. *Carbohydr Polym* , 2017 , 157: 875–902.
- [30] GUO R , XU S J , MA L , et al. The healing of full-thickness burns treated by using plasmid DNA encoding VEGF-165 activated collagen-chitosan dermal equivalents [J]. *Biomaterials* , 2011 , 32(4) : 1019–1031.
- [31] KIM Y H , YOON K S , LEE S J , et al. Synthesis of fully deacetylated quaternized chitosan with enhanced antimicrobial activity and low cytotoxicity [J]. *Antibiotics (Basel)* , 2022 , 11(11) : 1644.
- [32] LIU W X , QIN Y K , LIU S , et al. Synthesis , characterization and antifungal efficacy of chitosan derivatives with triple quaternary ammonium groups [J]. *Int J Biol Macromol* , 2018 , 114: 942–949.
- [33] LUO B C , CAI J H , XIONG Y T , et al. Quaternized chitosan coated copper sulfide nanozyme with peroxidase-like activity for synergistic antibacteria and promoting infected wound healing [J]. *Int J Biol Macromol* , 2023 , 246: 125651.
- [34] ANRAKU M , GEBICKI J M , IOHARA D , et al. Antioxidant activities of chitosans and its derivatives in in vitro and in vivo studies [J]. *Carbohydr Polym* , 2018 , 199: 141–149.
- [35] PATHAK K , MISRA S K , SEHGAL A , et al. Biomedical applications of quaternized chitosan [J]. *Polymers* , 2021 , 13(15) : 2514.

[收稿日期: 2024-03-20]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 张勇]