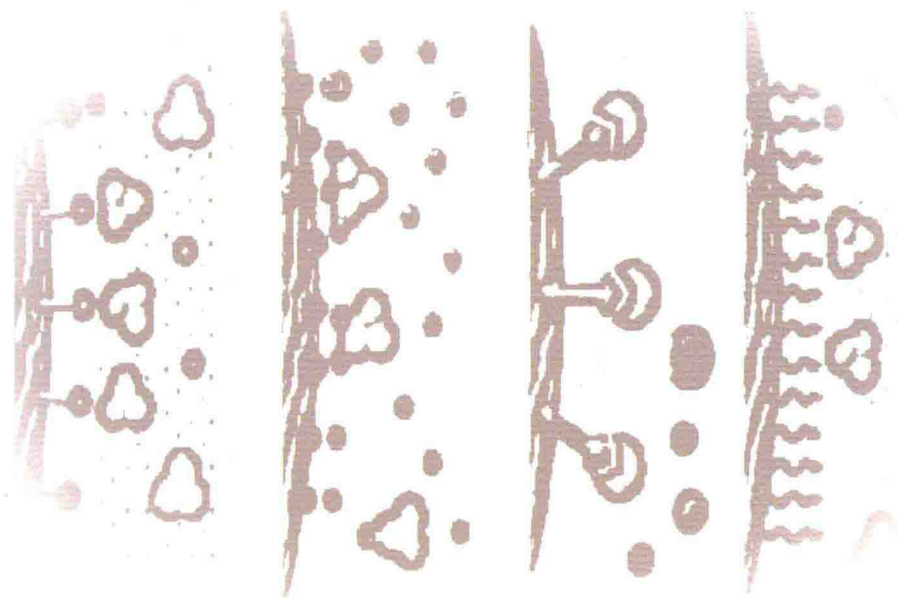


中国科协三峡科技出版资助计划

新型纤维素系 止血材料

李 杰 谭惠民 著



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

中国科协三峡科技出版资助计划

新型纤维素系 止血材料

李 杰 谭惠民 著

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

新型纤维素系止血材料/李杰, 谭惠民著. —北京: 中国科学技术出版社, 2014. 2
(中国科协三峡科技出版资助计划)

ISBN 978-7-5046-6487-7

I. ①新… II. ①李… ②谭… III. ①止血-生物材料 IV. ①R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 287527 号

总 策 划 沈爱民 林初学 刘兴平 孙志禹

责任编辑 史若晗

项目策划 杨书宣 赵崇海

责任校对 孟华英

编辑组组长 吕建华 赵 晖

印刷监制 李春利

责任印制 张建农

出 版 中国科学技术出版社

发 行 科学普及出版社发行部

地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号

邮 编 100081

发行电话 010-62103349

传 真 010-62103166

网 址 <http://www.cspbooks.com.cn>

开 本 787mm×1092mm 1/16

字 数 150 千字

印 张 7.25

版 次 2015 年 10 月第 1 版

印 次 2015 年 10 月第 1 次印刷

印 刷 北京盛通印刷股份有限公司

书 号 978-7-5046-6487-7/R·1697

定 价 36.00 元

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)

总 序

科技是人类智慧的伟大结晶，创新是文明进步的不竭动力。当今世界，科技日益深入影响经济社会发展和人们日常生活，科技创新发展水平深刻反映着一个国家的综合国力和核心竞争力。面对新形势、新要求，我们必须牢牢把握新的科技革命和产业变革机遇，大力实施科教兴国战略和人才强国战略，全面提高自主创新能力。

科技著作是科研成果和自主创新能力的体现形式。纵观世界科技发展历史，高水平学术论著的出版常常成为科技进步和科技创新的重要里程碑。1543年，哥白尼的《天体运行论》在他逝世前夕出版，标志着人类在宇宙认识论上的一次革命，新的科学思想得以传遍欧洲，科学革命的序幕由此拉开。1687年，牛顿的代表作《自然哲学的数学原理》问世，在物理学、数学、天文学和哲学等领域产生巨大影响，标志着牛顿力学三大定律和万有引力定律的诞生。1789年，拉瓦锡出版了他的划时代名著《化学纲要》，为使化学确立为一门真正独立的学科奠定了基础，标志着化学新纪元的开端。1873年，麦克斯韦出版的《论电和磁》标志着电磁场理论的创立，该理论将电学、磁学、光学统一起来，成为19世纪物理学发展的最光辉成果。

这些伟大的学术论著凝聚着科学巨匠们的伟大科学思想，标志着不同时代科学技术的革命性进展，成为支撑相应学科发展宽厚、坚实的奠基石。放眼全球，科技论著的出版数量和质量，集中体现了各国科技工作者的原始创新能力，一个国家拥有强大的自主创新能力，无一例外都反映到其出

版的科技论著数量、质量和影响力上。出版高水平、高质量的学术著作，成为科技工作者的奋斗目标和出版工作者的不懈追求。

中国科学技术协会是中国科技工作者的群众组织，是党和政府联系科技工作者的桥梁和纽带，在组织开展学术交流、科学普及、人才举荐、决策咨询等方面，具有独特的学科智力优势和组织网络优势。中国长江三峡集团公司是中国特大型国有独资企业，是推动我国经济发展、社会进步、民生改善、科技创新和国家安全的重要力量。2011年12月，中国科学技术协会和中国长江三峡集团公司签订战略合作协议，联合设立“中国科协三峡科技出版资助计划”，资助全国从事基础研究、应用基础研究或技术开发、改造和产品研发的科技工作者出版高水平的科技学术著作，并向45岁以下青年科技工作者、中国青年科技奖获得者和全国百篇优秀博士论文奖获得者倾斜，重点资助科技人员出版首部学术专著。

由衷地希望，“中国科协三峡科技出版资助计划”的实施，对更好地聚集原创科研成果，推动国家科技创新和学科发展，促进科技工作者学术成长，繁荣科技出版，打造中国科学技术出版社学术出版品牌，产生积极的、重要的作用。

是为序。

目 录

总 序

| | |
|----------------------------|----|
| 第 1 章 绪 论 | 1 |
| 1.1 国内外医用止血材料发展现状 | 1 |
| 1.2 新型止血材料的研究意义 | 3 |
| 1.3 纤维素系止血材料及其合成 | 3 |
| 1.4 纤维素系止血材料的结构与止血机理 | 7 |
| 1.5 纤维素系止血材料生物学评价 | 9 |
| 1.6 纤维素系止血材料止血性能评价 | 11 |
| 第 2 章 纤维素系止血材料 1 的制备 | 14 |
| 2.1 反应机理 | 14 |
| 2.2 制备方法 | 15 |
| 2.3 结构与性能 | 16 |
| 第 3 章 纤维素系止血材料 2 的制备 | 43 |
| 3.1 反应机理 | 43 |
| 3.2 制备方法 | 44 |
| 3.3 结构与性能 | 44 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| 第4章 止血材料的提纯及低分子残留量的测定 | 60 |
| 4.1 概述 | 60 |
| 4.2 提纯方法 | 60 |
| 4.3 纤维素系止血材料1 残留量的测定 | 61 |
| 4.4 反应条件对丙烯酸残留量的影响 | 63 |
| 4.5 纤维素系止血材料2 残留量的测定 | 65 |
| 第5章 止血材料的生物学评价 | 67 |
| 5.1 概述 | 67 |
| 5.2 细胞毒性评价试验 | 68 |
| 5.3 刺激评价试验 | 77 |
| 5.4 致敏评价试验 | 81 |
| 5.5 溶血评价试验 | 89 |
| 5.6 全身急性毒性评价试验 | 91 |
| 5.7 热原评价试验 | 95 |
| 第6章 止血材料的止血性能研究 | 100 |
| 6.1 概述 | 100 |
| 6.2 兔股动脉损伤止血实验 | 101 |
| 6.3 止血机理分析 | 104 |
| 6.4 止血材料应用设计 | 105 |
| 索 引 | 108 |

第1章 绪 论

1.1 国内外医用止血材料发展现状

出血是创伤后的主要并发症，也是创伤救治和外科手术中威胁伤病员生命安全的难题。创伤、手术或某些疾病并发症导致的出血可以引起有效血液循环量减少、组织灌流不足、细胞缺氧、代谢障碍及重要脏器功能损害。一个成年人如果急性出血超过血容量的15%（约800mL）就会引起昏迷、休克^[1]，如果出血量达到总血容量的40%时，可能立即导致伤员的死亡。据统计，现代战争中80%的外伤性死亡是由于没有及时得到有效止血，还有部分伤员因为用止血带时间过长而导致肢体坏死。世界卫生组织对以往战争的统计结果表明，战争伤亡人员有75%是由于抢救不及时造成的二次死亡^[2]；美国军方进行了一项调查发现，阵亡的将士中有90%死在送到医院之前，其中一半死于大出血，1/4在负伤5~10min之内丧生；阿富汗反恐战争中第一位牺牲的士兵就是死于流血过多。因此，战场急救中如果能采取快速有效的止血措施，可以挽救很多战士的生命^[2]。在非战争环境下，随着工农业生产尤其是交通运输、建筑施工等行业的迅速发展，意外创伤事故的发生率日趋上升。以交通事故为例，我国每年交通事故死亡人数在5万人以上，近年来迅猛增加，绝对数位居世界最高^[3]，其中许多是由于失血过多而导致死亡的。因此，如何有效地进行止血是急救和临床研究工作的重点^[4]。

传统的医用止血类药物主要有两类：一类是外用型的止血材料，以普通纱布为主，但普通纱布的止血效果不好，而且还有可能导致损伤组织坏死。我国传统的中药止血外用药物也很多，如云南白药、生血灵、十灰散、止血散、白芨等。近年来，各种止血材料的研究和应用为创伤外科止血提供了更多的方法。目前新研究及应用的止血材料主要品种有胶原纤维、胶原海绵、微晶纤维、氧化再生纤维素、海藻酸、壳聚糖止血海绵等^[5]，这些止血材料的出现使局部止血剂及止血敷料的开发研究有了新的飞跃，

可以有效治疗表皮创伤面微细血管或内脏的出血，但也有不令人满意之处。如明胶海绵置于体内，有加重手术粘连的可能^[6]，而且对于动静脉这类中重度出血，这些材料还不能有效地止血，此类问题迄今仍是世界性难题。另一类是内用止血药物，如酶性止血制剂、麻黄素等，主要是通过促进血管收缩或凝血过程达到止血目的^[7]，我国1989年从德国引进生产的立止血（Reptilase），目前应用例次已逾200万，其使用主要是通过注射法，一般在临床进行实施^[8]。

开发新型止血材料一直是国内外研究的热点课题。如哈尔滨医科大学张妍等人用壳聚糖和牛跟腱等多种材料按一定比例混合研制成一种新型海绵止血材料——舒宁可溶性止血材料，用于腹腔止血，效果较好^[9]。在机械止血方面我国也有新的突破性研究，2001年广州军区武汉总医院经过二十多年的研究，研制出一种急救用“血管内止血带”，引起了国内外同行的关注，这种止血带可以救治邻近躯干的大血管损伤^[10]。

日本科学家研究了一种由明胶和多聚L-谷氨酸（PLGA）组成的胶状止血物质，在临床手术中，这种材料能够在短时间内吸收水份，然后贴敷于器官表面通过一定的压力来止住流血，而且这种物质可以生物降解，不会引起严重的发炎等反应^[11]。据美国化学协会杂志《纳米通信》报道^[12]，美国弗吉尼亚大学（University of Virginia）研制出了一种新的四肢伤口止血材料，它是一种从人体血液中提取出来的纤维蛋白原制成的纳米止血绷带。这种新型纯天然止血绷带不仅能快速止血，而且在止血之后还能促进伤口自然愈合，据称该止血绷带小到剃须刀划破的口子，大到战场上的枪伤，都有望一贴见效。另外，由美国Medafor公司生产的TraumaDEX牌系列止血药，是由马铃薯淀粉为基质制成的止血材料。这种海绵状材料可以在出血点吸收血液中的大量水分，促使血小板和血蛋白的加速凝结，从而达到止血目的。这种止血药可以制成药膏，也可以制成海绵状，还可以制成粉末状，它可明显加速皮肤伤口的血栓形成，可以在大约30s内形成一个止血块，阻止血液的外流^[13]。

在美伊战争中，美军尝试使用了多种新开发的快速止血敷料。如2001年，美国陆军“医疗研究与材料司令部”投资40万美元，委托一家公司研制一种新型绷带，经过多次尝试，该公司的研究小组终于在虾壳中成功提取出一种名为“脱乙酰壳聚糖”的蛋白质。这种蛋白质可以吸收自身体重1400倍的液体，研究小组以它为填料制成了绷带，这种新型绷带一接触到血或液体就变得极有附着力，使伤口表面迅速封闭而且不会形成血栓。陆军先后用这种绷带在猪身上进行了脾裂、肝裂、主动脉切开等多种出血试验，结果令人十分满意。在严重外伤试验中，新型绷带在1~5min之内即可止血，且使用起来也非常方便，像“邦迪”创可贴一样简单，只需从密封的消毒袋里把它拿出，压在伤口上即可。这种新型绷带的成本约几十美元。2003年，这种新型绷带获得美国食品及药物管理局（FDA）的批准可以批量生产，五角大楼第一批购买了1万份，全部应用于海湾战争^[14]。美国康涅狄克州一家叫兹梅迪卡（Z-Medica）研究开发的快

速止血剂 (Quick Clot) 是将沸石或与沸石类似的天然或人工硅酸盐中提取的分子筛物质经脱水、消毒后制成的一种强力吸收剂, 它可以在数秒钟内吸干伤口流出血液中的水分, 而不吸收红细胞、血小板及其他凝血因子, 使凝血因子浓缩并立即发挥止血作用, 这种敷料已通过 FDA 认证, 该项研究成果被权威人士评为 2002 年十大医学技术突破之一。

麻省理工学院和香港大学 2003 年报道了一种自组装多肽止血材料。它可在 15s 内止住伤口的流血。该材料主要由缩氨酸多肽组成, 当它被施加到流血的伤口时, 缩氨酸就会迅速聚集形成一种胶状体, 以达到止血效果^[16]。

1.2 新型止血材料的研究意义

人体中重度出血, 尤其是动静脉大量出血的止血问题仍是目前外科领域面临的难题。目前我国装备单兵的急救止血用品主要有止血带、纱布和云南白药, 因此, 研究和开发新一代止血材料, 使其对广泛渗血或大量出血的创面能进行有效止血, 对提高开战时伤员的救治水平具有重要意义^[4]。

本书提出将吸水类树脂用于止血材料, 并合成出了两种以天然纤维素的衍生物羧甲基纤维素为基体的吸水材料作为止血材料, 经过生物学评价和止血性能研究, 证明新型止血材料具有很好的生物相容性和优异的止血性能, 尤其是止血性能达到国际先进水平。研究成果具有重要的意义。

1.3 纤维素系止血材料及其合成

本书介绍的新型止血材料以纤维素系吸水树脂为主体, 而制备纤维素系吸水树脂的原料主要有纤维素、丙烯酸、吡咯烷酮等。

1.3.1 原料

1.3.1.1 纤维素

纤维素是植物进行光合作用的产物, 在自然界中分布广泛, 资源异常丰富。它是构成植物细胞的基本成分, 存在于所有植物当中, 从高等植物, 如针叶树和阔叶树, 到海藻类等都含有纤维素, 大量地存在于植物的木质部中, 其重量约占整个植物界物质的 1/3。迄今为止, 纤维素是人们研究的最早、最多、与人类关系最密切的天然高分子聚合物之一。

纤维素大分子是由许多 β -D 葡萄糖基通过 1, 4 苷键连接起来的线形高分子化合

物。其结构如下：

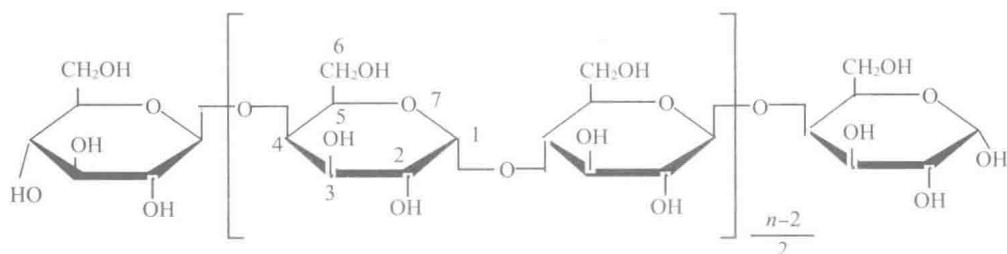


图 1.1 纤维素链（在一个葡萄糖单元内碳原子标号从 1~6）

纤维素中每个葡萄糖基环均具有 3 个羟基，3 个羟基分别处于葡萄糖基环的 2、3、6 位，其中，在第 6 位碳原子 C_6 上的羟基为伯醇羟基，而 C_2 、 C_3 上的羟基为仲醇羟基，这些羟基的存在直接影响着纤维素的化学性质。纤维素的化学反应主要分为两大类：一是纤维素链的降解反应，二是与羟基有关的衍生化反应。前者指纤维素的氧化、酸解、碱解、机械降解、光解、离子辐射和生物降解等；而后者包括纤维素的醚化、酯化、亲核取代、接枝共聚和交联等化学反应，从而形成各种纤维素衍生物和其他反应产物^[17]。

纤维素主要包括天然纤维素和人造纤维素（或称纤维素衍生物）两类。纤维素衍生物又主要有甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素等。其中，羧甲基纤维素是一种非常重要的水溶性纤维素衍生物，由于酸式的水溶性较差，因此通常销售的产品为羧甲基纤维素钠盐，简称 CMC。羧甲基纤维素最早于 1918 年在德国制得，目前是纤维素醚产品中产量最大、发展最快、规格最多的产品。

一般来说，纤维素的活化较淀粉困难，其吸水性能也较淀粉系吸水树脂稍低，但它具有吸水后形成的凝胶强度高、不易溶解损失、保水能力强、使用寿命长、不损伤人体组织等优点。因此，纤维素作为医用材料越来越受到重视，而且与生理液接触时纤维素系吸水树脂会变得柔软且具有弹性，这也是我们选用纤维素系吸水树脂作为止血材料的重要原因之一。

未经改性的天然纤维素经接枝共聚制得的产物吸收能力并不高，这主要是因为纤维素的溶胀、溶解性差，聚合反应为非均相反应，且主要发生在纤维素的无定形区，接枝产物仍保留一定的结晶度。而羧甲基纤维素是在纤维素上引入体积大的取代基（ $-\text{CH}_2\text{COONa}$ ），不但在取代点破坏了氢键，而且相邻键间因取代基的楔入而破坏了链间的氢键，因此，羧甲基纤维素与纤维素相比处于一种高度溶胀的开放状态，增加了引发剂和共聚单体扩散进入纤维素内部的机会，可以容易地进行水溶液接枝聚合，保证了聚合反应的均匀性，可以得到吸水性较高的共聚物^[18]。因此，本研究选用羧甲基

纤维素作为止血材料的基质材料。

1.3.1.2 丙烯酸

与纤维素接枝的单体一般为含有亲水基团的烯类单体，目前选择较多的是丙烯酰胺、丙烯腈等。但丙烯酰胺、丙烯腈单体对人体毒性较大，它们的 LD_{50} 值（ LD_{50} 即染毒动物半数死亡的剂量或浓度，此值是将动物实验所得的数据统计处理而得，本研究所列数值除特殊注明外均为大鼠经口值）分别为 $150 \sim 180\text{mg/kg}$ 和 $78 \sim 98\text{mg/kg}$ （兔经皮）^[19]。本研究目的是制备医用止血材料，为保证得到的止血材料具有良好的生物相容性且低毒，选择了丙烯酸作为接枝单体之一，丙烯酸单体含有亲水基团（ $-\text{COOH}$ ）并具有可以聚合反应的双键， LD_{50} 值为 2520mg/kg ^[19]，属于低毒物。

1.3.1.3 吡咯烷酮

羧甲基纤维素接枝丙烯酸属离子型吸水树脂，其吸水能力受盐的影响较大。由于本研究产物将作为止血材料，是利用其能够迅速吸收血液及组织液中含有离子溶液的性能进行止血，因此，提高产物的耐盐性是十分必要的。

提高离子型吸水树脂耐盐性常见的方法有：

（1）亲水基团多样化

非离子型吸水树脂吸水能力受盐的影响较小，因而将一些非离子型的亲水基团，如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 引入到离子型吸水树脂中，可降低树脂对盐的敏感性，从而使其耐盐性显著提高。如何培新^[20]等人采用反相悬浮法合成了高吸水性丙烯酸钠-丙烯酰胺二元共聚物及丙烯酸钠-丙烯酰胺-甲基丙烯酸羟丙酯三元共聚物，其耐盐性较好，最高可吸收生理盐水 133g/g ，吸收去离子水也达 2000g/g 。

（2）引入疏水基团

在聚合物中引入疏水基团，由于疏水作用，非极性基团形成强的分子间或分子内缔合作用，减弱了溶液中离子对聚合物分子链上极性基团的同离子效应，从而提高聚合物的抗电解质能力。当然，由于疏水作用会使吸水树脂的吸水能力有所下降，所以疏水单体用量不能太多。王进^[21]等人在丙烯酸中加入共聚单体甲基丙烯酸十八醇酯，所得共聚物吸收自来水量为 420g/g ，吸收生理盐水为 150g/g 。

（3）合成两性吸水树脂

路建美^[22]等以甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和丙烯酸为单体，利用微波辐射进行水溶液聚合，制得两亲性吸水树脂，通过测定发现当共聚物中丙烯酸含量为 50% 时，聚合物屏蔽正负离子的静电吸引力最好，表现为吸液率最高，吸水率为 1060g/g ，吸收生理盐水为 170g/g ，表明两性聚合物抗电解质能力很好。

N-乙基吡咯烷酮（简称 NVP），使共聚后的产物同时具有离子和非离子亲水基

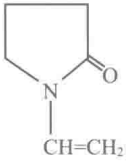


图 1.2 N-乙烯基吡咯烷酮
化学结构式

团, NVP 的化学结构式如图 1.2。

NVP 分子是一个含有 N 原子的五元环, 属内酰胺类化合物。由于 NVP 独特的化学结构, 赋予了它一些特殊的化学性质, 其中, 最重要的就是聚合性和易水解性。NVP 可以在不同的反应条件下, 发生均聚反应, 产物为聚乙烯基吡咯烷酮 (简称 PVP), 或与具有乙烯基结构的不饱和化合物发生共聚, 可以与一种或两种不饱和单体共聚, 得到二元

或三元共聚物, 还有可能发生自交联聚合反应, 其产物简称为 PPVP。

NVP 和 PVP 具有优异的溶解性、吸水性、相容性、化学稳定性、络合性、生理安全性等特点^[23], 自 1938 年德国化学家首次合成出 NVP 和 PVP 以来, 一直倍受国内外研究者的关注。20 世纪 60 年代末, PVP 在医药方面发挥了极其重要的作用。PVP 被用于人造血浆增溶剂, PVP 与 I₂ 结合形成的 PVP-I 是优良的杀菌消毒剂, 还可以用 PVP 制造人造角膜和隐形眼镜。另外, PVP 和纤维素类衍生物、丙烯酸类化合物一起被国际上认为是当今三大主要药物敷料, 用作药物及药物制剂中的粘合剂、增稠剂、增溶剂、分散剂、成膜剂等, PVP 水凝胶还可以用做烧伤涂敷凝胶材料, 具有一定的柔软性和机械强度, 能够透过空气, 但能屏蔽细菌^[24]。

PVP 与纤维素两者均具有良好的生物性能及各自的独特特点, 在相关领域对它们的研究颇多, 也有将两者进行共混或共聚, 研究和开发出新的性能, 开拓更广泛的应用领域。如 M. Paillet^[25] 等人将纤维素与 PVP 进行了共混, 研究了共混物作为药物载体的力学性能; 对共聚反应, 因反应条件所限, 实现起来有一定难度, 相关报道较少, M. Lourdes Leza 等人^[26] 用硝酸铈铵 (CAN) 做引发剂成功地将 NVP 接枝到了羧甲基纤维素上, 并研究了各种因素对产物接枝率、转化率的影响。国内相关报道有将 NVP 与磺酸甜菜碱共聚^[27], 或与丙烯酸-聚乙二醇制成互穿网络结构等^[28]。

NVP 自聚合后经轻度交联的产物是一种非离子型吸水性材料, 其吸水倍率为数十倍; 而且 NVP 的 LD₅₀ 为 1470mg/kg, 属低毒物质^[29]。因此, 如能将 NVP 和丙烯酸共同接枝到羧甲基纤维素上, 一方面可以制备同时含有离子、非离子多种亲水基团的吸水树脂, 使产物的亲水基团多样化, 提高产物的耐盐性, 另一方面也可以使最终产物具有较好的生物相容性和生理安全性。在羧甲基纤维素上同时引入 NVP 与丙烯酸进行接枝共聚, 虽然在机理上可行, 但目前未见过相关报道。其实施的难度首先在于 NVP 易发生水解, 尤其是在酸性或盐类存在的条件下很容易水解, 生成乙醛和吡咯烷酮; 其次, 由于 NVP 的均聚和 PVP 的自交联反应温度条件相近, 约 70℃ 左右, 因此, 要尽可能控制发生均聚; 另外, 丙烯酸的反应活性较 NVP 高, 因此, 如何保证两者均同时接枝到羧甲基纤维素上是关键性问题。

1.3.2 合成方法

在合成方法的选择上,虽然反相悬浮聚合法具有体系稳定、产物颗粒均匀、吸水能力高等优点^[7-11],但这种方法需进行溶剂的分离,工艺复杂,成本较高,且不易提纯,从而影响止血材料的生物相容性。而水溶液聚合法的特点是体系粘度低,混合和传热比较均匀,粘度容易控制,不易产生局部过热,引发剂分散比较均匀,缺点是单体浓度低,聚合速度慢。根据本研究的应用要求,止血材料中残留的低分子等杂质要尽可能少,止血材料应具有较高的纯度,故在合成方法上选择水溶液聚合法。

合成反应为自由基引发聚合,引发剂选择过硫酸铵,交联剂选择N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)。

1.4 纤维素系止血材料的结构与止血机理

1.4.1 纤维素系止血材料的结构

纤维素系止血材料属吸水树脂,它除具有一般高分子化合物的特点,如结构复杂、多为无定型,也有其独特的性能特点,如生物相容性好等。

纤维素系吸水树脂主链或接枝侧链上含有-OH, -COOH, -CONH-等强亲水性基团,这些亲水基团与水的亲和作用是其具有吸水性的主要原因。另外,其结构为轻度交联的网络结构。

吸水树脂必须具备两种功能:一是吸水功能,二是保水功能。其中吸水有三个原动力:水湿润、毛细管效应和渗透压,吸水能力主要由这三方面因素决定。水湿润是所有物质吸水的必要条件,树脂要对水有较大的亲和力,必须含有多个亲水基(如-OH, -COONa, -COOH);毛细管效应的作用则是让水容易迅速地扩散到材料中去;渗透压可以使水通过毛细管扩散,渗透到树脂内部,或者说渗透压可以使水连续向稀释树脂固有的电解质浓度的方向移动^[30]。

现在一般认为水主要是通过毛细管和扩散作用在吸水树脂中迁移的。当水最初与吸水树脂接触时,主要是通过毛细管进入吸水树脂的内部。水被吸入吸水树脂体系的速率主要取决于交联密度及分布、颗粒大小、表面能、颗粒的多孔性和树脂的极性。如果没有毛细管将水运到吸水树脂内部,而只通过水的扩散作用,吸水树脂吸水后颗粒迅速软化,表面将形成一种凝胶层,这一凝胶层将阻碍水进一步进入吸水树脂内部,这样就降低了吸水树脂的吸水能力。这一现象称为凝胶阻碍。

影响水分子扩散的主要因素是树脂交联密度。扩散系数随交联密度的减小而增加。当交联密度很大时,高分子网络中孔的尺寸小于或等于水分子的大小,此时,水分子

必须先“溶解”于高分子链中，然后在高分子链中移动，称为溶解—扩散机理。当交联密度减小至高分子网络中孔的尺寸比水分子略大时，扩散速率取决于孔径与水分子大小的比率，处于由溶解—扩散机理向孔流机理的转变。当交联度很小时（如小于0.4%时），高分子网络中的孔径远大于水分子直径，此时水分子能在孔中自由扩散，称为孔流扩散。

刘廷栋^[31]等人从网络结构方面对吸水机理进行了分析，认为吸水树脂是由化学交联和树脂分子链间的相互缠绕物理交联构成的。吸水前，高分子长链相互靠拢缠在一起，彼此交联成网状结构，未电离成离子对。遇水后，亲水基和水分子的水合作用，使高分子网束伸展，产生网内外离子浓度差，高分子网结构中含有一定数量的亲水离子，网结构内外产生渗透压，水分子因渗透压作用向网结构内渗透。由此可见，高分子网络中亲水基离子是不可缺少的，它起到张网作用，同时导致产生渗透压。亲水离子对是吸水树脂完成吸水全过程的动力因素，高分子网状结构持有大量亲水离子是吸水树脂提高吸水能力、加快吸水速度的另一个因素。

Flory^[32]在研究交联高聚物在水中的膨胀时，对吸水倍率提出了下列公式：

$$Q_{eq}^{5/3} = \left[\left(\frac{i}{2V_u S^{1/2}} \right)^2 + \left(\frac{1}{2} - x_1 \right) / \bar{V}_1 \right] / (V_e/V_0). \quad (1.1)$$

式中， Q ——吸水性；

i ——每个结构单元所具有的电荷数；

V_u ——重复单元的摩尔体积；

S ——外部溶液的离子强度；

x_1 ——吸水树脂与水相互作用参数；

V_1 ——水的摩尔体积；

V_e/V_0 ——交联密度。

式(1.1)中第一项 $\left[\left(\frac{i}{2V_u S^{1/2}} \right)^2 \right]$ 表示渗透压，第二项 $\left(\frac{1}{2} - x_1 \right) / \bar{V}_1$ 表示与水的亲和力，此两项之和表示吸水能力。由式(1.1)可知吸水倍率与渗透压、树脂与水的亲和力成正比，与交联密度成反比。

吸水树脂属于弹性凝胶，它的吸液膨胀动力学遵循弹性凝胶化动力学的一般规律。田中丰一^[33]等科学家在Flory研究的基础上，详细研究了高分子凝胶的相转移理论及凝胶体积的变化动力学。凝胶溶胀和收缩的特征时间 t 与凝胶的特征线性尺寸 L 的平方成正比，与聚合物网络的集体扩散系数 D 成反比。而聚合物网络的扩散系数 D 为网络的弹性率 K 和网络与溶剂的黏性系数 fr 之比：

$$t \propto L^2/D. \quad (1.2)$$

$$D = K/fr. \quad (1.3)$$

式(1.2)和(1.3)是凝胶在溶剂中膨胀和收缩体积变化的动力学方程式,也是吸水树脂吸收水溶液膨胀和放出水收缩遵循的体积变化动力学方程式。

吸水树脂是三维网状结构。它的网络弹性率 K 越大,网络与水的黏性系数 f_r 越小,则吸水树脂的网络扩散系数 D 就越大,膨胀速度就越快。这说明吸水树脂的吸水速率与交联结构有关,所以,一切可能影响吸水树脂的交联结构的因素,如聚合支链的含量、反应温度、中和度、交联剂用量及引发剂用量等都将影响吸水速率。

1.4.2 纤维素系止血材料的止血机理

对国外研制的新型止血材料分析表明,高效、快速的止血材料多采用吸收能力强的无机材料或高分子聚合物制成,其止血机理可推测为:由于血液的组成中81%~86%为水分,通过快速吸收血液中的水分,可降低血液流速,加速血小板聚集,在伤口处形成血液凝块,从而达到快速止血的目的。根据这一止血机理,本研究提出制备具有如下性能优良且与生物体具有良好相容性的纤维素系吸水树脂用于制作新型止血材料:

- 1) 具有良好的吸水能力。
- 2) 吸液后形成的凝胶强度高。
- 3) 具有良好的生物相容性。
- 4) 具有良好的化学稳定性。

因为吸水树脂不但吸水能力强,能够迅速地吸收血液中的水分,而且其加压保水能力也特别强,吸收血液后能够形成较强的凝胶,产生一定的压力和阻力,堵住血管,达到止血的目的。根据吸水树脂的止血机理和作为医用材料的基本要求,对于作为止血材料的吸水树脂应具备以下特点:①因为纤维素系吸水树脂虽然吸水性能不及合成树脂类吸水树脂,但由于纤维素为天然材料,本身具有良好的生物相容性,因此,纤维素吸水树脂与生理液接触时会变得柔软且具有弹性,不损伤人体组织;②纤维素吸水树脂吸水后形成的凝胶强度高,可溶解成分少,保水能力强;③纤维素系吸水树脂化学稳定性好,可避免淀粉系吸水树脂因淀粉链断裂易受微生物侵蚀分解而失去吸水能力的缺点。

1.5 纤维素系止血材料生物学评价

止血材料属于医用材料类,根据国家药品监督管理局《医疗器械分类目录》(国药监械[2002]302号),止血材料/辅料按Ⅱ类医疗器械管理,对于新研制的纤维素系止血材料,为保证临床使用的安全性,须进行生物学评价。

1.5.1 生物学评价意义

与人体相接触或植入体内的生物材料都存在一定的风险,其间接或直接与人体的

组织和血液相接触，对宿主人体的影响是一个非常复杂的过程，主要发生四种生物反应：组织反应、血液反应、免疫反应和全身反应。以上这些生物学反应在临床上常会导致一些并发症，如感染、钙化、血栓栓塞等，对人体健康危害很大。因此，对生物材料的监督管理与药品相似，是由国家对这类产品实行注册审批制度，而且必须在正式投入生产前对其进行安全性评价和临床研究，以确保其临床使用时的安全^[34]。

1.5.2 生物学评价的主要内容

为保证生物材料的安全性，在产品设计中预先考虑可能出现的各种危害，并在设计上保证使其造成的危害减至最低程度。生物材料的安全性评价程序为：物理和化学评价→生物学评价→临床研究，其中生物学评价是安全性评价的一个关键环节。图 1.3 是一个与人体接触的生物材料产品正式投产的全过程^[34]。

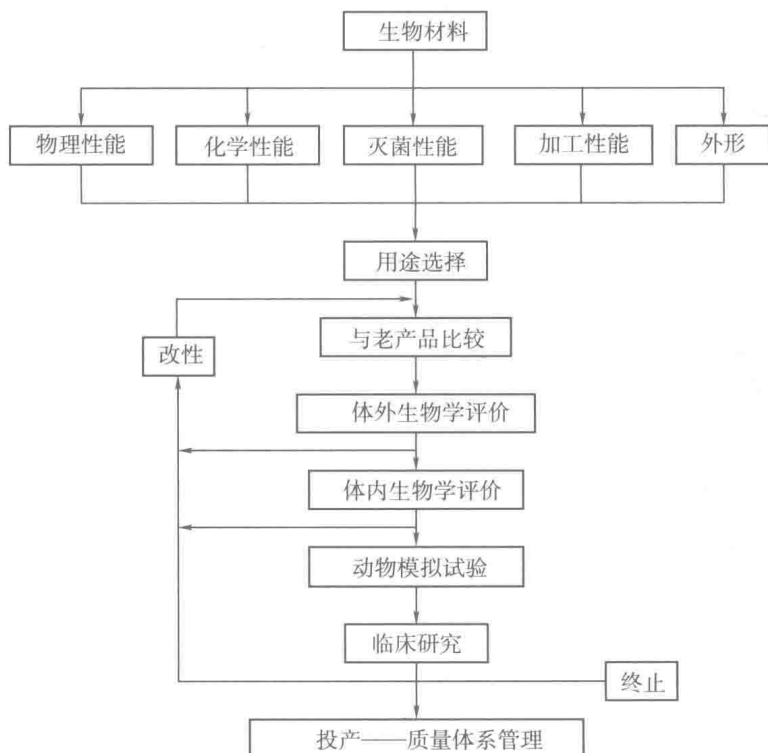


图 1.3 与人体接触的生物材料产品正式投产的全过程

材料的物理性能主要指材料的强度、耐疲劳性、透明性、激光能量、电气性能等。材料的化学性能，如材料化学成分、残留单体、有害金属元素、各种添加剂等是生物学评价前极其重要的环节，对保证材料的持续可靠性起关键的作用。为了确保生物材