

壳聚糖季铵化衍生物的制备及其在感染性创面修复中的应用

胡克强¹ 孙芷薇¹ 综述, 周楚超² 杨艳清² 审校

[1. 武汉科技大学医学院 湖北 武汉 430062; 2. 武汉市第三医院(武汉大学同仁医院) 整形外科 湖北 武汉 430060]

[摘要] 壳聚糖源于甲壳素的脱乙酰化反应, 是一种自然界中储量丰富的天然多糖。然而, 其固有的溶解性差和分离困难等缺点, 极大地制约了该材料在更广泛领域的应用潜力。壳聚糖含有活性官能团, 通过对其进行化学修饰制备的壳聚糖衍生物具有丰富的性质, 比如良好的水溶性、pH敏感性、优异的抗菌性等。本文重点介绍季铵化修饰的壳聚糖, 讨论其近五年在创面修复中的应用现状和研究进展。

[关键词] 壳聚糖; 壳聚糖衍生物; 抗菌性; 季铵化修饰; 伤口敷料

[中图分类号] R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2025) 12-0194-04

Preparation of Quaternized Chitosan Derivatives and Their Application in the Infectious Wounds Healing

HU Keqiang¹, SUN Zhiwei¹, ZHOU Chuchao², YANG Yanqing²

[1. Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430062, Hubei, China; 2. Department of Plastic Surgery, Wuhan Third Hospital (Tongren Hospital of Wuhan University), Wuhan 430060, Hubei, China]

Abstract: Chitosan is a product of the deacetylation of chitin, which is widely found in nature. Chitosan has poor solubility and is difficult to separate, which seriously limits both its application scope and applicable fields. Chitosan contains active functional groups, and the chitosan derivatives prepared by chemical modification have rich properties, such as good water solubility, pH sensitivity, and excellent antibacterial activity. In this paper, quaternization modification of chitosan was introduced. Finally, the research progress of quaternized chitosan as wound dressing material in recent five years was discussed.

Key words: chitosan; chitosan derivative; antimicrobial properties; quaternary ammonium modification; wound dressing

感染性创面是一个临床难题, 随着医疗技术的提高, 感染性创面的修复越来越受到人们的重视。近年来, 天然多糖如壳聚糖因其低廉的成本、生物相容性好和可生物降解、分子间和分子内氢键等特点而受到越来越多的关注, 再加上其结构的多样性和形成的聚合物衍生物的不同类型, 已广泛应用于创面修复、抗菌等领域。但由于分子内氢键和大分子的空间构型, 其存在溶解度差、难以分离的缺点。季铵化修饰是提升天然多糖性能的关键策略之一。通过该方法改性后的壳聚糖, 其水溶性和理化特性得到显著优化。值得注意的是, 季铵化壳聚糖在获得增强的抗菌活性等新特性的同时, 依然完好地保留了其生物相容性、可降解性以及良好的成膜与絮凝能力等固有优势^[1]。目前, 壳聚糖衍生物已普遍应用于创面修复领域, 本文重点讨论具有高溶解性、优异的抗菌性、pH敏感性的壳聚糖衍生物的制备; 另外, 还从创面修复材料方面介绍了壳聚糖衍生物在医学上的应用, 研究了变换形态和复合不同材料后对壳聚糖衍生物性能的影响。

1 壳聚糖的修饰

壳聚糖分子上的官能团包括C₃-OH、C₆-OH、C₂-NH₂、乙酰氨基和糖苷键。其中, 乙酰氨基键与糖苷键一样稳定, 不易断裂。C₃-OH属于仲羟基, 不易反应。C₆-OH和C₂-NH₂的活性较强。因此, 为了拓展壳聚糖的应用边界并优化其性能, 研究人员通常采用酸化、酯化、接枝共聚等合成手段, 针对其分子上的活性官能团进行定向化学修饰^[2]。壳聚糖修饰示意图如下, 见图1。

1.1 提高壳聚糖的溶解度: 壳聚糖虽然用途广泛, 但其几乎不溶于水, 在一定程度上限制了其应用。因此, 提高壳聚糖的水溶性具有重要意义。目前, 一般认为提高壳聚糖溶解度的方法有3种: ①甲壳素脱乙酰化; ②化学修饰; ③壳聚糖在酶的作用下降解为水溶性小分子产物。我们常采用化学修饰的方法来提高壳聚糖的水溶性^[3]。

1.2 壳聚糖的季铵化改性: 壳聚糖的脱乙酰化程度直接影响其分子量、pKa、结晶度、亲水性、降解和生物活性。考虑到天然多糖良好的生物相容性, 学者们对其进行修饰并

基金项目: 1. 2022年湖北省中央引导地方科技发展专项(编号: 2022BGE264); 2. 2022年武汉市知识创新专项(编号: 2022020801010546)

通信作者: 杨艳清, 博士、主任医师; 研究方向为创面修复重建。E-mail: yangyq0106@163.com

第一作者: 胡克强, 硕士研究生; 研究方向为创面修复重建。E-mail: panamera2035@126.com

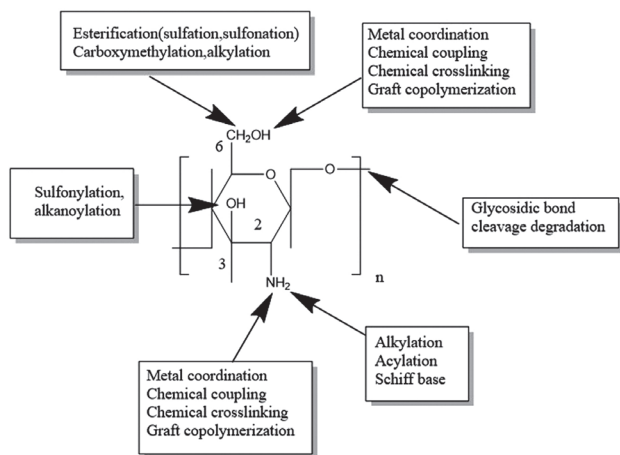


图1 壳聚糖修饰示意图

引入多功能基团。它提高了溶解度和理化性质，使其具有特定的功能。季铵化是天然多糖改性的常用方法。

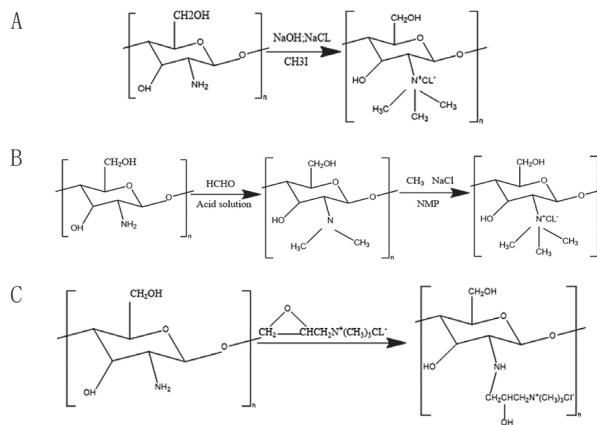
以壳聚糖的改性为例，主要是在壳聚糖的氨基上引入季铵（QA）基团，或者在氨基上结合低分子量的QA盐。季铵化剂主要有缩水甘油基三甲基氯化铵（GTA）、3-氯-2-羟丙基三甲基氯化铵（CTA）、卤代烷等^[4]。季铵基团是亲水基团，带正电荷。季铵盐基团的引入不仅提高了水溶性，还提高了带电性。季铵化发生在C₂-NH₂上。季铵化通常通过三种方法进行，即直接季铵取代法、N-烷基化法和环氧衍生物开环法。近年来，最常用的季铵盐是GTA（2,3-环氧丙基三甲基氯化铵）和CTA（3-氯-2-羟丙基三甲基）^[5]。

N, N, N-三甲基壳聚糖（TMC）是一种季铵基壳聚糖。TMC可以通过两种方法合成：一种方法是直接季铵盐法取代法（图2A），另一种方法是N-烷基化方法（图2B）。环氧衍生物的开环过程是C₂-NH₂与GTA或CTA在碱性条件下的反应。壳聚糖和环氧丙基三甲基氯化铵反应生成N-2-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖（N-2-HACC）。其反应方程式见图2C所示^[6-7]。

2 壳聚糖季铵化衍生物在感染性创面修复中的应用

皮肤是人体最大的器官，当存在伤口感染，全层伤口的修复通常需要很长时间。因此，人们对伤口敷料进行了大量研究。伤口敷料大致可分为四类：传统敷料、皮肤组织替代品、合成敷料和生物活性敷料。与传统敷料相比，生物活性敷料具有良好的生物活性和生物降解性，一直是伤口敷料研究的热点。

近年来，壳聚糖（CS）因其止血能力、生物相容性、生物可降解性、抗菌和抗感染性而被广泛研究，并被认为是具有前景的伤口敷料之一^[8]。将壳聚糖整合入伤口敷料中，能够构筑一道物理屏障以阻隔细菌，同时激活并促进皮肤组织的再生进程，从而有效缩短创面愈合周期。加上其良好的生物相容性、强度、柔韧性及生物可吸收特性，促进了壳聚糖作为外科缝线和伤口敷料的应用。为了改善壳聚糖在非酸性pH环境下有限的抗菌效果，合成了季铵化



注：A. N, N, N-三甲基壳聚糖（TMC）直接季铵盐取代法；B. TMC N-烷基化法；C. 壳聚糖2, 3-环氧丙基三甲基氯化铵（GTA）开环法

图2 壳聚糖的季铵化改性

壳聚糖（QCS），以获得更高的抗菌活性和更广的抗菌谱。基于QCS的伤口敷料具有与伤口愈合过程相关的特性，例如促进成纤维细胞增殖、加速胶原蛋白合成、改善炎症细胞功能等。季铵化壳聚糖基伤口敷料的应用包括膜、纳米纤维、水凝胶等^[9]。

2.1 基于季铵化壳聚糖的膜：壳聚糖基膜材料具有高渗透性，可以吸收更多的伤口渗漏，被认为是一种高效的抗菌和药物递送材料。通过改性，可以克服壳聚糖中少量醋酸接触身体受伤部位时引起皮肤刺激的缺点。

Ren L等^[10]将聚乳酸QCh复合于壳聚糖膜中，采用含聚乳酸QCh的立体复合晶体SC膜设计清洁伤口敷料。由于限制了丙酯链的迁移，SC膜的热力学性能得到了提高，它们具有更好的伤口愈合能力（15 d达到100%愈合），且具有抗氧化、抗菌、伤口愈合等多种功能。纳米银以其高抗菌活性和低毒性而闻名，是最适合生物研究和医学治疗的金属之一。Rahimi M等^[11]通过流延法制备了一种新型银纳米颗粒增强的季铵化壳聚糖薄膜。结果发现，纳米银负载的纳米复合材料对微生物菌株表现出优异的抗菌活性，包括大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和铜绿假单胞菌的多重耐药菌株。在纯季铵化壳聚糖膜的情况下结果仍然如此。然而，Ag NPs诱导的抗菌活性增加导致肿胀参数和凝血效果降低。此外，它们还对人体细胞表现出毒性，经过研究，含有<0.125% (w/w) Ag NPs的薄膜非常适合用于伤口敷料。

2.2 基于季铵化壳聚糖基纳米纤维：在用于伤口愈合的敷料中，由于纳米纤维具有高表面积比、微孔结构和柔韧性，可以针对不同的伤口进行定制，基于季铵化壳聚糖的纳米纤维成为目前的研究热点之一。此外，纳米纤维材料因其三维结构与天然的细胞外基质高度相似，能够引导成纤维细胞向真皮层迁移和富集，并刺激其分泌胶原蛋白、生长因子等关键的细胞外基质成分，最终加速受损组织的修复与重塑。

Bai B等^[12]制造了一种由季铵盐化壳聚糖聚合物 (HTCC) 和石墨烯同素异形体组成的电纺纳米纤维膜, HTCC对病原性非包膜猪细小病毒具有较强的吸附能力。石墨烯疏水性和HTCC的独特属性提高了该纳米纤维的功能效率(95%的病毒保留率)。通过采用低压技术,可显著去除病原体达到伤口抗菌目的。Santos VP等^[13]扩展了这项研究,用N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基胺壳聚糖(QCh)和聚己内酯(PCL)聚合物溶液的混合物制备了抗菌纳米纤维。制备的纳米纤维在酶降解、细胞黏附和对新生儿人真皮成纤维细胞的细胞毒性方面表现出更好的亲水性和组织相容性,具有优越的机械强度,制备的QCh/PCL纳米纤维具有伤口敷料所需的基本基准。Cheah WY等^[14]在酸性、中性和碱性条件下,利用季铵盐(缩水三甲基氯化铵)功能化壳聚糖对PAN纳米纤维(P-CN)进行了表面接枝,提高了季铵化壳聚糖的抗菌效率。研究了制备的水稳定型壳聚糖季铵盐纳米纤维膜(P-HTCC)对大肠杆菌的抗菌活性。微生物学测试结果表明,与中性和碱性培养基相比,在酸性培养基中培养的季铵盐壳聚糖纳米纤维具有更强的抗菌作用(对大肠杆菌的抑菌率为99.95%)。

伤口愈合过程中产生的自由基会导致组织损伤、感染并延长伤口愈合时间。为了解决这个问题,He JH等^[15]合成了壳聚糖接枝聚苯胺(QCSP),它具有联合抗菌性能、更好的细胞相容性和抗菌活性,具有良好的电活性,可以减少伤口处产生的过量自由基。他们将PCL良好的力学性能与QCSP的通用性相结合,制备了一系列不同直径的PCL/QCSP NFM纳米纤维膜。PCL/QCSP NFM表现出良好的电活性,可以调节电兴奋细胞的细胞活动,促进创面愈合。当浓度为8 mg/ml时,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)的清除率>80%。此外,由于聚苯胺和QCS的静电吸附灭菌作用,PCL/QCSP NFMs具有良好的灭菌效果。在体内伤口愈合试验中,经PCL/QCSP15 NFM(即15 wt% QCSP)处理后,创面炎症细胞浸润减少,成纤维细胞密度增加,肉芽组织厚度增加约225 nm,胶原沉积增加。PCL/QCSP15 NFM组通过减少TNF- α 的产生和上调血管内皮生长因子的表达,起到预防感染和促进伤口修复的作用。

2.3 基于季铵化壳聚糖的水凝胶:虽然已经开发出了各种伤口敷料,例如纳米纤维膜,但由于伤口形状不均匀,这些敷料往往无法完全黏附在伤口表面,这将削弱保护作用,甚至为细菌提供不必要的生长区域。因此,水凝胶材料在临床上常用于复杂伤口的治疗,有助于保持伤口湿润、吸收渗出物和减少微生物感染。

Wei S等^[16]研制出一种通过可逆加成-破碎链转移法合成了超支化聚[2-(二异丙胺)甲基丙烯酸乙酯]-b-[4-甲酰基-2-甲氧基苯基甲基丙烯酸酯-共聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸甲酯]纳米颗粒(HDEV),并将HDEV与基于QCS的可注射水凝胶结合,制备了一种新型的负载克林霉素双交联纳米复合水凝胶(QCS/HDEVGEL)。负载克林霉

素的QCS/HDEVGEL在酸性环境(pH 6.5)下,由于亚胺键的水解,克林霉素的释放速度大大加快。QCS/HDEVGEL具有良好的生物相容性(体外细胞存活率超过90%),对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有显著的抑菌活性。基于聚(d,L-丙交酯)-聚乙二醇-聚(d,L-丙交酯)(PLEL)的可注射热敏水凝胶在体内容易降解,是目前研究的热点之一。它表现出快速且可变的温度依赖性溶胶-凝胶转变,且适合覆盖不规则的伤口缺损。然而,组织黏附力弱阻碍了PLEL的临床应用。为了改善湿黏附性和力学性能,Zheng Z等^[17]率先通过功能化儿茶酚基团制备了儿茶酚季铵化壳聚糖(QCS-C),然后将QCS-C与PLEL水凝胶结合。将纳米生物活性玻璃(nBG)封装到水凝胶中,最终获得所需的产品PLEL-nBG-QCS-C。QCS-C制成的温敏水凝胶具有抗菌和湿组织粘合剂的双重功能,降低了水凝胶的溶胶-凝胶转变温度(32.6 $^{\circ}$ C),并使水凝胶易于凝胶。使用PLEL-nBG-QCS-C治疗缺损皮肤,第14天创面愈合率为99.4%。

一般来说,伤口愈合是一个特殊的生物过程,大致由止血、炎症、迁移、增殖和重建四个阶段组成。这就要求新型创面敷料应具有多功能特性,从多个阶段促进伤口愈合。在未来,合成多功能水凝胶具有很大的临床应用前景,根据创面变形的特点调节药物的释放,抑制细菌感染,促进伤口愈合。

3 小结

壳聚糖作为一种性能优异的生物可降解高分子材料,在医用领域有着广泛的应用。为了提高壳聚糖的水溶性,拓宽其应用范围和领域,通过化学反应合成了具有亲水性、生物黏附性、强抗菌性等优异性能的壳聚糖季铵化衍生物。相信随着研究的深入,未来将会在实现多功能的道路上开发更多的季铵化天然多糖,并在跨学科方面探索各种性质,最终将逐步走向产业化,具有非常广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1]陈琴,刘文帅,孙居锋,等.壳聚糖和季铵化壳聚糖的应用研究进展[J].山东化工,2015,44(12):50-52.
- [2]Wang J H, Wang L, Yu H J, et al. Recent progress on synthesis, property and application of modified chitosan: An overview[J]. Int J Biol Macromol, 2016,88:333-344.
- [3]刘源.壳聚糖季铵盐的制备及其在促进伤口愈合中的应用[D].广州:暨南大学,2015.
- [4]孙乙超,徐秋阳.壳聚糖季铵盐的主要应用方向研究[J].化工管理,2017,35:54-55.
- [5]Xue H, Hu L C, Xiong Y, et al. Quaternized chitosan-Matrigel-polyacrylamide hydrogels as wound dressing for wound repair and regeneration[J]. Carbohydr Polym, 2019,226:115302.
- [6]Guarnieri A, Triunfo M, Scieuzo C, et al. Antimicrobial properties of chitosan from different developmental stages of the bioconverter

- insect *Hermetia illucens*[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):8084.
- [7]Anitha A, Sowmya S, Kumar P, et al. Chitin and chitosan in selected biomedical applications[J]. *Prog Polym Sci*, 2014,39(9):1644-1667.
- [8]Yang Y, Xing R G, Liu S, et al. Hydroxypropyltrimethyl ammonium chloride chitosan activates RAW 264.7 macrophages through the MAPK and JAK-STAT signaling pathways[J]. *Carbohydr Polym*, 2019,205:401-409.
- [9]Li W J, Duan Y F, Huang J Y, et al. Synthesis, antioxidant and cathepsin D inhibition activity of quaternary ammonium chitosan derivatives[J]. *Carbohydr Polym*, 2016,136:884-891.
- [10]Ren L, Xu J, Zhang Y, et al., Preparation and characterization of porous chitosan microspheres and adsorption performance for hexavalent chromium[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019,135:898-906.
- [11]Rahimi M, Ahmadi R, Samadi Kafil H, et al. A novel bioactive quaternized chitosan and its silver-containing nanocomposites as a potent antimicrobial wound dressing: Structural and biological properties[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,101:360-369.
- [12]Bai B, Mi X, Xiang X, et al. Non-enveloped virus reduction with quaternized chitosan nanofibers containing graphene[J]. *Carbohydr Res*, 2013,380:137-142.
- [13]Santos V P, Marques N S S, Maia P C S V, et al. Seafood waste as attractive source of chitin and chitosan production and their applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(12):4290.
- [14]Cheah W Y, Show P L, Ng I S, et al. Antibacterial activity of quaternized chitosan modified nanofiber membrane[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019,126:569-577.
- [15]He J H, Liang Y P, Shi M T, et al. Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly(ϵ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing[J]. *Chem Eng J*, 2020,385:13.
- [16]Wei S, Liu X, Zhou J, et al. Dual-crosslinked nanocomposite hydrogels based on quaternized chitosan and clindamycin-loaded hyperbranched nanoparticles for potential antibacterial applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020,155:153-162.
- [17]Zheng Z, Bian S, Li Z, et al. Catechol modified quaternized chitosan enhanced wet adhesive and antibacterial properties of injectable thermo-sensitive hydrogel for wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2020,249:116826.

[收稿日期]2024-09-20

本文引用格式：胡克强, 孙芷薇, 周楚超, 等. 壳聚糖季铵化衍生物的制备及其在感染性创面修复中的应用[J]. 中国美容医学, 2025, 34(12):194-197.

文身的激光治疗及最新进展

朱子聪 综述, 王珊青 审校

(上海交通大学医学院附属瑞金医院皮肤科 上海 200025)

[摘要]随着文身的普及, 文身去除的临床需求逐渐增加。目前常用的文身去除激光设备包括翠绿宝石激光、Nd:YAG激光及红宝石激光, 不同波长可选择性清除蓝、黑、绿、红等色素, 但对黄色、橙色、紫色等色素的清除效果有限。术前详细评估及标准治疗流程的建立, 有助于提高手术安全性和治疗满意度。点阵激光与Q开关激光联合应用、单次多遍治疗、皮秒激光技术及新型可去除性染料墨水开发, 是文身激光治疗的发展方向。

[关键词]文身; 激光; 皮秒激光; Q开关激光; 治疗

[中图分类号]R751.05 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)12-0197-04

Laser Therapy for Tattoos and Its Latest Advances

ZHU Zicong, WANG Shanqing

(Department of Dermatology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Abstract: With the increasing prevalence of tattoos, the clinical demand for tattoo removal is rising. Commonly used laser systems include alexandrite, Nd:YAG, and ruby lasers. Different wavelengths selectively target blue, black, green, and red pigments, while the removal of yellow, orange, and purple pigments remains challenging. Comprehensive preoperative evaluation and standardized treatment protocols improve safety and patient satisfaction. The combined use of fractional and Q-switched lasers, multipass treatment strategies, picosecond laser technology, and the development of removable tattoo inks represent current advances in laser tattoo removal.

Key words: tattoo; laser; picosecond laser; Q-switched laser; treatment