

## 季铵化壳聚糖紧急止血材料：合成、机制与应用

郭宇超<sup>1</sup>, 倪前伟<sup>2</sup>, 尹晨<sup>1</sup>, 吉格尔·赛义力汗<sup>1</sup>, 高瞻<sup>2</sup><https://doi.org/10.12307/2026.598>

投稿日期: 2024-12-31

采用日期: 2025-03-21

修回日期: 2025-05-10

在线日期: 2025-05-15

中图分类号:

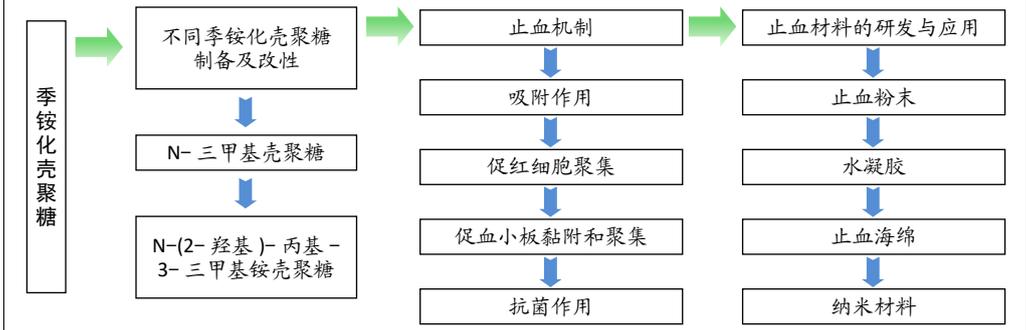
R459.9; R318.08; TB34

文章编号:

2095-4344(2026)08-02091-10

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 季铵化壳聚糖紧急止血材料的合成、机制和应用



## 文题释义:

**季铵化壳聚糖:** 是通过化学改性将季铵基团引入壳聚糖分子结构中制得的一种壳聚糖衍生物, 取代度通常在50%–98%之间。季铵化壳聚糖具有良好的水溶性、抗菌性、絮凝性等性能, 抗菌性能优于壳聚糖及其他壳聚糖衍生物, 被广泛应用于生物医用工程、制药及现代化工业领域。

**止血材料:** 指一类能够通过物理、化学或生物手段促进血液凝固、减少出血的物质。止血材料的核心功能在于能够快速、有效地在伤口处形成稳定的血栓或凝块, 从而达到止血的目的。

## 摘要

**背景:** 季铵化壳聚糖具有良好的凝血机制、水溶性及抗菌性, 在止血领域具有广阔的应用前景。

**目的:** 综述季铵化壳聚糖的合成方法、止血机制与应用研究进展。

**方法:** 采用计算机检索万方、PubMed、Web of science数据库中的相关文献, 中文检索词为“壳聚糖, 季铵化, 止血, 止血材料, 水凝胶, 纳米材料”; 英文检索词为“Chitosan, Quaternized chitosan, Hemostasis, Hemostasis material, Hydrogel, Nanostructures”。通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与文章主题不相关的文献, 最终纳入62篇文献进行综述。

**结果与结论:** 季铵化壳聚糖的阳离子特性、黏附能力和生物活性共同驱动多维度止血机制在紧急止血领域展现出独特的材料优势, 其效能不仅依赖于物理性吸附血液水分、浓缩凝血因子以加速血块形成(吸附作用), 还通过电荷诱导红细胞聚集、激活血小板黏附与活化通路协同增强凝血级联反应。季铵基团赋予壳聚糖的抗菌性能可进一步降低感染风险, 为创伤愈合提供双重保障。采用物理化学方法制备季铵化壳聚糖壳聚糖粉末、海绵、水凝胶和纳米复合材料, 可进一步提升材料的止血效能。季铵化壳聚糖止血材料在体外实验和动物模型中表现出良好的止血效果和生物相容性, 但目前缺乏足够的临床试验数据来验证其在人体中的安全性和有效性。

**关键词:** 壳聚糖; 季铵化壳聚糖; 止血; 止血粉末; 止血海绵; 水凝胶; 纳米材料

## Quaternized chitosan hemostatic materials: synthesis, mechanism, and application

Guo Yuchao<sup>1</sup>, Ni Qianwei<sup>2</sup>, Yin Chen<sup>1</sup>, Jigeer·Saiyilihan<sup>1</sup>, Gao Zhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Guo Yuchao, Master candidate, Physician, Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Gao Zhan, Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Quaternized chitosan has broad prospects in hemostasis owing to its excellent coagulation mechanism, water solubility, and antibacterial properties.

**OBJECTIVE:** To review the research progress on the synthesis, hemostatic mechanism and application of quaternized chitosan.

**METHODS:** A comprehensive literature search was conducted across the WanFang Data, PubMed, and Web of Science databases using Chinese and English search terms included “chitosan, quaternized chitosan, hemostasis, hemostasis material, hydrogel, nanostructures.” Initial screening was performed by reviewing article titles and abstracts to exclude publications unrelated to the research topic. A total of 62 articles were ultimately selected for systematic review.

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; <sup>2</sup>新疆军区总医院口腔颌面外科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

第一作者: 郭宇超, 男, 1997年生, 江苏省昆山市人, 汉族, 新疆医科大学硕士在读, 医师, 主要从事战创伤止血及颅颌面部防护研究。

通讯作者: 高瞻, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 新疆军区总医院口腔颌面外科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

<https://orcid.org/0009-0004-5658-791X>(郭宇超)

基金资助: 新疆军区总医院“喀喇昆仑”人才基金项目(2023JC05), 项目负责人: 倪前伟

引用本文: 郭宇超, 倪前伟, 尹晨, 吉格尔·赛义力汗, 高瞻. 季铵化壳聚糖紧急止血材料: 合成、机制与应用 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(8):2091-2100.



**RESULTS AND CONCLUSION:** The cationic properties, adhesion ability, and bioactivity of quaternized chitosan jointly drive the multi-dimensional hemostatic mechanism, showing unique material advantages in the field of emergency hemostasis. Its efficacy not only depends on the physical adsorption of blood water and the concentration of coagulation factors to accelerate blood clot formation (adsorption), but also synergistically enhances the coagulation cascade reaction by inducing red blood cell aggregation and activating platelet adhesion and activation pathways through charge. The antibacterial properties of chitosan given by quaternary ammonium groups can further reduce the risk of infection and provide double protection for wound healing. The quaternized chitosan powder, sponge, hydrogel, and nanocomposite materials were prepared by physical and chemical methods, which can further improve the hemostatic efficacy of the materials. Quaternized chitosan hemostatic materials showed good hemostatic effects and biocompatibility in the *in vitro* experiments and animal models, but there is currently a lack of sufficient clinical trial data to verify its safety and effectiveness in humans.

**Key words:** chitosan; quaternized chitosan; hemostasis; hemostatic power; hemostatic sponge; hydrogel; nanomaterial

**Funding:** Xinjiang Military Region General Hospital "Karakoram" Talent Fund Project, No. 2023JC05 (to NQW)

**How to cite this article:** GUO YC, NI QW, YIN C, SAIYILIHAN J, GAO Z. Quaternized chitosan hemostatic materials: synthesis, mechanism, and application. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2026;30(8):2091-2100.

## 0 引言 Introduction

无论是日常生活中的各种意外事故，还是自然灾害，亦或是武装战争，创伤性出血一直是人员死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>，如果在最初的几个小时内不能控制创伤性失血的来源，死亡风险便会显著增加。根据现有记录，民用医院中因严重出血导致的死亡比例为15%-20%，而军队医院中这一比例则高达50%<sup>[2]</sup>。止血机制可分为血管收缩、血小板血栓形成和凝血级联3个主要步骤，然而这种生理过程却不能有效控制严重创伤的大量出血，出血过多可导致体温过低、低血容量性休克、败血症和多器官损伤<sup>[3]</sup>，进而显著增加死亡率<sup>[4]</sup>。因此，在院前运输过程中对伤员使用止血剂加速血液凝固过程，对挽救生命和预防创伤患者的严重出血并发症具有重要意义。

理想的止血材料应具有以下特性<sup>[5]</sup>：粘连性、即时止血效果好、制备时间短、相对稳定、成本较低、运送灵活、易于保存和使用。当前止血材料根据材质可分为3类，分别是无机类止血材料、合成类止血材料以及生物衍生止血材料。壳聚糖(图1)是甲壳素的脱乙酰化衍生物，也是生物衍生止血材料中的一种，为天然多糖，

由于具有一定抗菌性能常作为一种可持续的绿色生物材料被广泛应用于生物医学领域<sup>[6]</sup>。然而，天然壳聚糖材料几乎不溶于水，与组织的黏附性能不足，在止血和抗感染性能方面通常达不到临床要求。为了提升壳聚糖的止血性能，需要通过化学修饰方法对壳聚糖进行改性，进而制备新型壳聚糖材料。

季铵化壳聚糖是通过使用季铵化试剂将壳聚糖羟基与/或氨基上的氢原子取代为季铵基团而获得的，相比于纯壳聚糖材料具有更好的抗菌、抗氧化、抗癌、抗真菌、生物黏附和渗透增强等特性<sup>[7]</sup>。季铵化壳聚糖具有巨大的发展潜力，在食品工业，季铵化壳聚糖可作为食品保鲜剂，通过抑制细菌、真菌等微生物的生长延长食品的保质期<sup>[8]</sup>；在现代工业，季铵化壳聚糖能够有效去除废水中的重金属离子和有机污染物<sup>[9]</sup>，也能吸附空气中的有害物质，改善空气质量<sup>[10]</sup>；在制药工程，季铵化壳聚糖能够提高药物的稳定性和生物利用度，可用于制备缓控释制剂、靶向制剂等新型药物制剂<sup>[11]</sup>；在医学领域，季铵化壳聚糖抗菌止血敷料可有效抑制伤口感染、促进伤口愈合<sup>[12]</sup>。近年来，随着季铵

化壳聚糖制备技术的不断进步及其止血机制研究的不断深入，季铵化壳聚糖止血材料有望在临床体内外止血领域得到更广泛应用。该文综述季铵化壳聚糖的合成方法、止血机制与应用研究进展。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者运用计算机在2025年2月进行检索。

1.1.2 文献检索时限 检索时限范围为2010年1月至2025年2月，同时纳入少数远期经典及特别相关文献。

1.1.3 检索数据库 Web of Science、PubMed、万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Chitosan, Quaternized chitosan, Hemostasis, Hemostasis material, Hydrogel, Nanostructures”，中文检索词为“壳聚糖，季铵化，止血，止血材料，水凝胶，纳米材料”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、述评、经验交流、Meta分析。

1.1.6 检索策略 PubMed数据库检索策略为例，见图2。

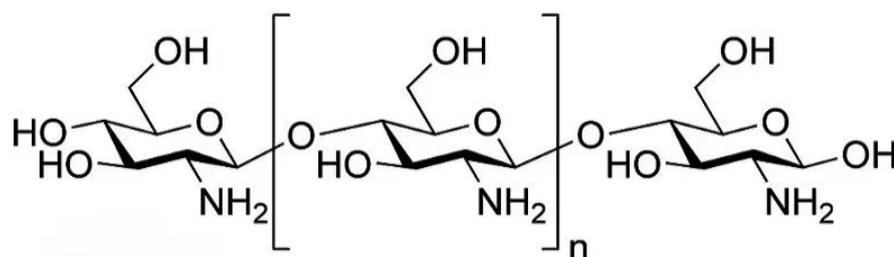


图1 | 壳聚糖的化学结构

PubMed 数据库
#1 Chitosan [Title/Abstract]
#2 Quaternized Chitosan [Title/Abstract]
#3 Hemostasis [Title/Abstract]
#4 Hemostasis material [Title/Abstract]
#5 Hydrogel [Title/Abstract]
#6 Nanostructures [Title/Abstract]
#7 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
#8 (#1 OR #2) AND (#5 OR #6)
#9 (#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)

图2 | PubMed数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 初步检索得到文献 65 953 篇, 包括英文文献 47 081 篇、中文文献 18 872 篇, 其中 Web of Science 数据库 20 396 篇、PubMed 数据库 26 685 篇、万方数据库 18 872 篇。

## 1.2 入组标准

纳入标准: ①研究内容与季铵化壳聚糖作为紧急止血材料的合成、机制及应用密切相关; ②文献质量、相关性、可靠性高, 或创新性较为突出的文献; ③优先选择最近 10 年内发表的高水平中英文文献。

排除标准: ①与研究主题无关的文献; ②重复性文献; ③观点陈旧或存在争议的文献。

1.3 文献质量评价和筛选 共检索到 65 953 篇文献, 初筛剔除重复文献后, 通过泛读对剩余文献的标题、摘要进行筛选, 无法判别时精读全文, 选取与主题更为相符的文献, 最终纳入符合要求的文献 62 篇, 包括英文文献 61 篇、中文文献 1 篇。文献筛选流程详见图 3。

## 2 结果 Results

2.1 季铵化壳聚糖的制备与改性 季铵化壳聚糖存在众多种类, 包括 N-三甲基壳聚糖和 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖等, 制备方式也不尽相同。

2.1.1 N-三甲基壳聚糖 季铵化壳聚糖衍生物中研究最多、形式最简单的是 N-三甲基壳聚糖(图 4)。相比于壳聚糖, N-三甲基壳聚糖在水溶液中具有更好的溶解性, 能够与阴离子凝胶或大分子形成复合物, 作为吸收促进剂、抗菌剂和基因载体被广泛

研究, 因此, N-三甲基壳聚糖比壳聚糖具有更多的应用前景和价值。KANG 等<sup>[13]</sup>采用改良两步法合成可控摩尔质量的 N-三甲基壳聚糖, 季铵化程度可达 70%-82%, 第一步反应是通过 Eschweiler-Clarke 甲基化反应将壳聚糖制备 N, N-二甲基壳聚糖; 第二步是将 N, N-二甲基壳聚糖与碘化甲酯在 N-甲基-2-吡咯烷酮中反应一定时间, 然后在 N-甲基-2-吡咯烷酮中加入等体积的二甲基亚砜作为反应介质, 延长反应时间后得到 N-三甲基壳聚糖。MAHAJANA 等<sup>[14]</sup>开发了一种高效、环保、安全的 N-三甲基壳聚糖合成方法, 以脂肪酶为生物催化剂、碳酸二甲酯为绿色甲基化剂, 在三元深共晶溶剂组成的反应介质中, 采用绿色方法合成 N-三甲基壳聚糖, 避免使用氢氧化钠和碘化甲酯等危险化学品, 使合成过程完全绿色环保。

2.1.2 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖拥有优秀的抗菌性、保湿性和吸湿性<sup>[15]</sup>, 同时具备良好的水溶性(图 5), 因而在紧急止血应用方面具有更大优势。N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖的合成已较成熟, DHLAMINI 等<sup>[16]</sup>调整以往方法, 在不断搅拌的壳聚糖醋酸溶液中加入缩水甘油基三甲基氯化铵, 产物在过量的丙酮中沉淀, 离心后洗涤干燥得到白色泡沫 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖; 还有以 1-烯丙基 3-甲基咪唑氯化物为均相绿色反应介质制备取代度高的 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖的方法<sup>[17]</sup>。通过上述方法合成的 N-(2-羟基)-丙

基-3-三甲基铵壳聚糖具有优异的生物活性。

2.1.3 其他季铵化壳聚糖 CHEN 等<sup>[18]</sup>以壳聚糖、苯甲醛和溴乙烷为原料合成了水溶性 N-苄基-N, N-二乙基季铵化壳聚糖(图 6), 与纤维素共混制备季铵化壳聚糖-纤维素膜, 不仅显著提高了纤维素膜的热稳定性、拉伸性能及抗菌性能, 还减缓了纤维素的热解燃烧速度。郭睿等<sup>[19]</sup>使用壳聚糖与 2-氯乙醇合成羟乙基壳聚糖, 随后与二甲基二烯丙基氯化铵反应合成了羟乙基壳聚糖季铵盐(图 7), 通过增加大量阳离子基团提高了季铵化壳聚糖的絮凝性能。

季铵化壳聚糖的合成路径见表 1。

2.2 季铵化壳聚糖在紧急止血中的机制 季铵化壳聚糖的阳离子特性、黏附能力和生物活性共同驱动多维度止血机制, 在紧急止血领域展现出独特的材料优势。季铵化壳聚糖的效能不仅依赖于物理性吸附血液水分、浓缩凝血因子以加速血块形成(吸附作用), 还通过电荷诱导红细胞聚集、激活血小板黏附与活化通路协同增强凝血级联反应。另外, 季铵基团赋予壳聚糖的抗菌性能进一步降低了感染风险, 为创伤愈合提供双重保障, 凸显季铵化壳聚糖在复杂创伤急救中的综合应用潜力。

### 2.2.1 季铵化壳聚糖的止血原理

(1) 吸附作用: 由于季铵基的引入, 季铵化壳聚糖表面带正电荷, 使得它在水溶液中具有较好的稳定性, 这种稳定性有助于保持突出的吸附性能, 能够与带负电荷的离子发生静电吸引, 从而实现离子的吸附和去除。

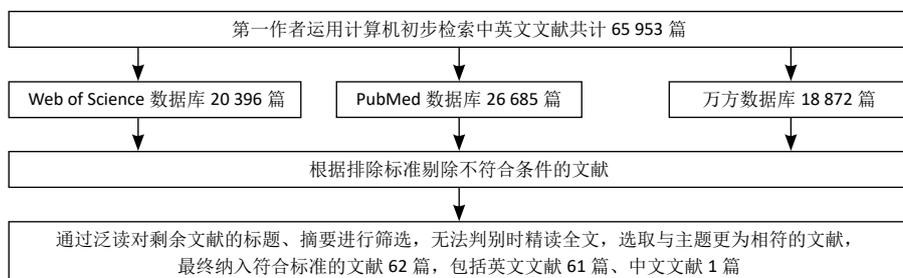


图 3 | 文献筛选流程图

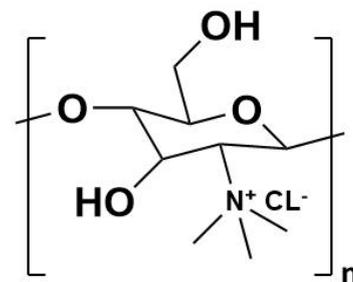


图 4 | N-三甲基壳聚糖的化学结构

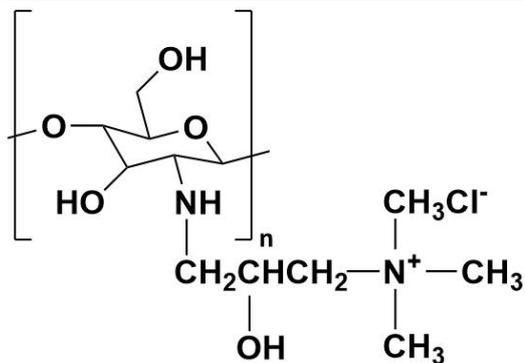


图5 | N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖的化学结构

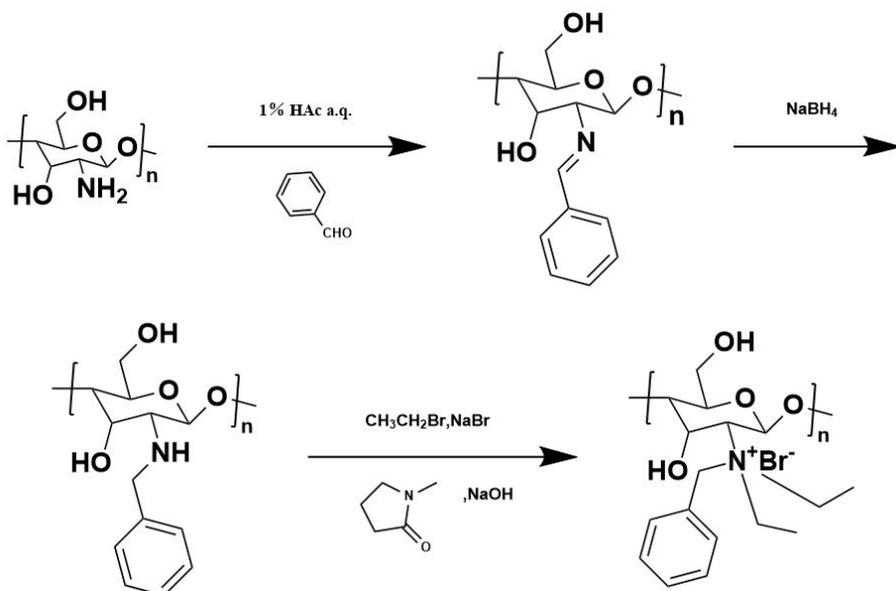


图6 | N-苄基-N,N-二乙基季铵化壳聚糖的化学结构及合成过程

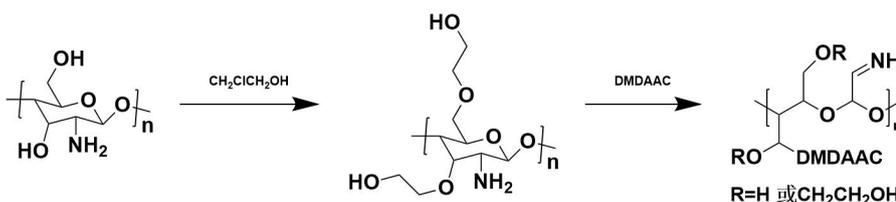


图7 | 羟乙基壳聚糖季铵盐的化学结构及合成过程

ANDREICA 等<sup>[20]</sup>将壳聚糖与 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖静电纺丝后按不同比例混合,发现 N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖含量越高,材料的吸湿性能越好;同时比较了溶菌酶培养基与伤口渗出液的 pH 值,发现二者的变换相似,纤维在第 16 天后完全降解,证明材料具有作为生物可吸收敷料的潜力。WANG 等<sup>[21]</sup>在棉制创面材料中添加季铵化壳聚糖后显著提升了棉制创面材料的吸湿性能,表现出较高的亲水性和压力下的保液率,相比原棉制材料及壳聚糖涂

层棉制材料更适合作为创面材料。

(2) 促进红细胞聚集:红细胞是血液中血细胞的主要成员,通过有效增加血液黏度促进血小板向血管壁转运,在生理性止血中发挥重要作用。在自然生理条件下,红细胞表面带负电荷的糖脂之间的静电斥力抑制了红细胞的聚集<sup>[22]</sup>。壳聚糖链上的正电荷可以与带负电荷的红细胞静电相互作用,导致红细胞在出血点周围聚集形成血凝块,季铵化壳聚糖经季铵化改性后的溶解性显著增强,所携带的正电荷数量增多,增强了静电作用,使

得红细胞更多的聚集。

FANG 等<sup>[23]</sup>研制了一种由季铵化壳聚糖和儿茶酚修饰的海藻酸盐组成的双组分止血粉末,该粉末中的亲水性颗粒能迅速吸收界面血液转化为可溶性链,使红细胞和血小板聚集,在静电相互作用和氢键作用下这些可溶性多糖链相互交联并编织成一个网络,捕获聚集的红细胞和血小板,形成稳定有力的血凝块。SINGH 等<sup>[24]</sup>将季铵化壳聚糖、磷酸化壳聚糖和单宁酸混合配置成新型止血水凝胶,通过季铵化壳聚糖聚集血细胞加速凝血级联反应的启动,而磷酸化壳聚糖模拟多磷酸盐,通过与血小板、因子 V 和因子 XI 结合来激活凝血级联反应,加速纤维蛋白网络的形成以凝固血液,从而减少凝血时间。

(3) 促进血小板黏附和聚集:在自然生理状态下,血小板处于静止状态,不黏附在内皮细胞上。当壳聚糖基材料接触血液时血小板在出血部位被激活,导致血小板黏附聚集,在生理止血过程中起着至关重要的作用<sup>[25]</sup>。季铵化壳聚糖料相关止血机制主要涉及以下方面:正电荷(季铵化壳聚糖的质子化氨基)与负电荷(带负电荷的磷脂表面)之间的静电相互作用<sup>[26]</sup>;糖蛋白 II b-III a 的表达升高,刺激血小板在血管壁上的活化、黏附和聚集<sup>[27]</sup>;显著增加血小板中的  $Ca^{2+}$  浓度、增强血小板膜 GP II b/III a 复合物表达,阻止  $Ca^{2+}$  进入血小板胞浆,大量  $Ca^{2+}$  加速血小板活化,增强黏附性和聚集性<sup>[28]</sup>。由于带正电的季铵化壳聚糖与带负电的血细胞(包括红细胞和血小板)之间的静电相互作用,季铵化壳聚糖材料的主要止血机制建立在血细胞聚集的基础上。事实上,没有必要严格区分两种止血机制(红细胞聚集和血小板黏附/聚集),因为它们通常是协同作用的,同时血细胞在出血部位的聚集和集中也促进了多种凝血因子的集中和活化,进一步促进了血凝块的快速形成。

一旦动脉血管受损和破裂,基于聚乙烯亚胺/聚丙烯酸/季铵化壳聚糖的止血粉末在原位水化后迅速转化

为粘接水凝胶，形成物理屏障<sup>[29]</sup>，黏附的水凝胶还聚集血小板和血细胞，增强止血性能。LI等<sup>[30]</sup>使用季铵化壳聚糖和聚多巴胺制备的组织粘接冷冻剂具有相互连接的大孔结构，在吸收血液的膨胀过程中可为血细胞和血小板提供过滤功能，通过血细胞和血小板在血液吸收过程中的黏附、富集和活化促进血液凝固。

季铵化壳聚糖的止血原理见表2<sup>[20, 25-28, 31-33]</sup>。

**2.2.2 季铵化壳聚糖抗菌性能在止血中的辅助作用** 分子结构中的氨基使季铵化壳聚糖在酸性环境中带有正电荷，许多微生物，尤其是细菌和真菌细胞表面通常带有负电荷，这种电荷差异导致季铵化壳聚糖与微生物细胞表面之间产生静电吸引，从而影响细胞膜或细胞壁的完整性，发挥抗菌性能。当季铵化壳聚糖与微生物细胞膜的脂质双层相互作用时会引发细胞死亡或生长抑制<sup>[31-32]</sup>，具体而言，季铵化壳聚糖能够插入脂质分子之间导致细胞膜的不稳定性，从而引起细胞成分的泄漏、重要功能的丧失，最终导致微生物的死亡。除此以外，季铵化壳聚糖能够直接与细菌、真菌和病毒等微生物细胞结合，这种结合阻碍了微生物在表面上的附着，从而降低了它们的定植能力和感染风险。通过与微生物的相互作用，季铵化壳聚糖还可以干扰微生物与宿主细胞的结合，防止疾病的发生。另外，季铵化壳聚糖具有免疫调节作用，能够增强机体防御微生物的免疫细胞活性、刺激抗菌肽和细胞因子的产生，从而加强对入侵病原体的免疫反应<sup>[33]</sup>。季铵化壳聚糖能够在止血过程中有效抑制细菌的生长、避免伤口感染，显著提升伤口愈合质量和效率。

KIM等<sup>[34]</sup>通过氯化缩水甘油三甲基铵和壳聚糖之间的反应制备了N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖，并将它用作棉花的抗菌添加剂，结果表明低浓度N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖能够有效抑制微生物的生长。SEONG等<sup>[35]</sup>对壳寡糖和N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵

表1 | 不同季铵化壳聚糖的制备

发表年份	第一作者	季铵化壳聚糖种类	制备方法	优点
2018	郭睿 <sup>[19]</sup>	羟乙基壳聚糖季铵盐	壳聚糖与2-氯乙醇合成羟乙基壳聚糖，随后与二甲基二烯丙基氯化铵反应合成羟乙基壳聚糖季铵盐	大量阳离子基团大幅提高壳聚糖的絮凝性能
2019	CHEN <sup>[18]</sup>	N-苄基-N,N-二乙基季铵化壳聚糖	壳聚糖、苯甲醛及硼氢化钠在一定条件下共混反应得到N-苄基壳聚糖衍生物，将得到的衍生物溶于N-甲基吡咯烷酮，加入催化剂及反应物，待反应完成后在溶液中滴加丙酮，过滤白色沉淀后得到N-苄基-N,N-二乙基季铵化壳聚糖	可作为原料与纤维素共混制备季铵化壳聚糖-纤维素膜，改善纤维素原有的物理化学性质
2020	ZHAO <sup>[17]</sup>	N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖	以1-烯丙基-3-甲基咪唑氯化物为均相绿色反应介质将壳聚糖制备为N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖	合成的N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖具有高取代度及更好的生物活性
2020	MAHAJANA <sup>[14]</sup>	N-三甲基壳聚糖	以脂肪酶为生物催化剂、碳酸二甲酯为绿色甲基化剂，在三元深共晶溶剂组成的反应介质中成N-三甲基壳聚糖	合成避免使用氢氧化钠和碘化甲酯等危险化学品，合成过程更安全、环保
2021	KANG <sup>[13]</sup>	N-三甲基壳聚糖	通过Eschweiler-Clarke甲基化反应将壳聚糖制备为N,N-二甲基壳聚糖，再将N,N-二甲基壳聚糖与碘化甲酯在N-甲基-2-吡咯烷酮中反应一定时间，然后在N-甲基-2-吡咯烷酮中加入等体积的二甲基亚砜作为反应介质，延长反应时间后得到N-三甲基壳聚糖	可控制所得N-三甲基壳聚糖的摩尔质量，并且季铵化程度高
2024	DHLAMINI <sup>[16]</sup>	N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖	在不断搅拌的壳聚糖醋酸溶液中加入缩水甘油基三甲基氯化铵，产物在过量的丙酮中沉淀，离心后洗涤干燥得到N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖	获得的N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖摩尔质量更高、季铵化程度高

表2 | 季铵化壳聚糖的止血原理

发表年份	第一作者	止血原理	结论
2010	LEVENTIS <sup>[26]</sup>	促红细胞及血小板聚集	正电荷(季铵化壳聚糖的质子化氨基)与负电荷(带负电荷的磷脂表面)之间的静电相互作用会加强相互作用
2018	HU <sup>[28]</sup>	促红细胞及血小板聚集	生物聚合物依赖包括表面链移动性、表面化学组成、氢键性质、电荷密度、疏水性/亲水性等性质触发血小板黏附和聚集
2021	HOEMANN <sup>[27]</sup>	促红细胞及血小板聚集	在无钙条件下，季铵化壳聚糖可诱导血小板快速黏附、聚集和GP II b/III a的表面表达增加，壳聚糖颗粒可以增强血小板α颗粒内容的释放
2022	CAO <sup>[25]</sup>	促红细胞及血小板聚集	当壳聚糖基材材料接触血液时血小板在出血部位被激活，导致血小板黏附聚集
2023	NIE <sup>[32]</sup>	抗菌作用	当季铵化壳聚糖与微生物细胞膜的脂质双层相互作用时会引发细胞死亡或生长抑制
2023	ANDREICA <sup>[20]</sup>	吸附作用	季铵化壳聚糖优化的纤维膜材料显示出可逆的水蒸气吸附/解吸，具有良好的透气性和吸湿量
2024	TANG <sup>[33]</sup>	抗菌作用	季铵化壳聚糖具有免疫调节作用，能够增强机体防御微生物的免疫细胞活性、刺激抗菌肽和细胞因子的产生，从而加强对入侵病原体的免疫反应
2024	WANG <sup>[31]</sup>	抗菌作用	增加壳聚糖衍生物间隔基团取代基的疏水性可以增强壳聚糖衍生物的抗菌和抗生物膜活性

壳聚糖的抗菌效果进行研究，发现壳寡糖和N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖的最低抑菌浓度(取代度为1.04)分别为400, 50 mg/mL，低浓度的N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖(0.2%)能够完全抑制细菌的生长(100%)，而壳寡糖则需要达到1.8%的浓度才能实现完全的抑制效果；通过模拟洗涤实验评估材料的耐洗性，并在一定的洗涤周期后进行抗菌测试，结果显示0.30%的N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖能够完全抑制细菌生长，而2.4%壳寡糖在经过50次洗涤循环后仅能杀死96%的细菌，

证实N-(2-羟基)-丙基-3-三甲基铵壳聚糖对受试微生物表现出更强的抑制作用。LUO等<sup>[36]</sup>将季铵化壳聚糖与光敏剂二氢卟吩e6共轭设计新型抗菌纳米胶束，通过激光照射和静电作用联合应用实现了快速且有效的靶向抗菌，在抑制生物膜形成及根除成熟生物膜方面展现出卓越效果，又能促进胶原蛋白沉积和上皮再生，显著加速感染伤口愈合，而不会对主要器官造成损害。

**2.3 季铵化壳聚糖止血材料的研发与应用** 随着对季铵化壳聚糖独特性能的深入认识，研究人员开发了多种不

同形态的季铵化壳聚糖止血材料,包括季铵化壳聚糖粉末、季铵化壳聚糖水凝胶、季铵化壳聚糖海绵和季铵化壳聚糖纳米材料。当前研究聚焦于材料形态-性能的协同优化,以期突破传统止血剂的局限。

**2.3.1 季铵化壳聚糖粉末** 形状灵活的止血粉末适合于复杂内出血的治疗,因为它们能够轻松进入深部伤口,有效接触隐藏的出血部位,填补复杂形状的空隙,并完全覆盖不规则伤口<sup>[37]</sup>。目前,基于多糖的止血粉末备受关注,特别是带正电荷的壳聚糖能够静电吸引带负电荷的红细胞和血小板,从而促进凝血。然而,值得注意的是,这类多糖粉末的止血机制主要依赖于物理堵塞,而非激活患者自身的凝血级联反应。另外,现有的止血粉通常存在凝胶化速度缓慢、机械强度不足以及黏附性不够的问题,这些因素增加了在高压血流下再次出血的风险。

为了解决止血粉机械强度和黏附力等问题,ZHOU等<sup>[38]</sup>使用微流控技术将聚丙烯酰胺、季铵化壳聚糖和聚多巴胺纳米颗粒组成复合材料,再通过冷冻干燥和机械研磨得到胶粘剂复合粉末材料PQPP,PQPP止血粉在吸收血液后自凝形成高度多孔的PQPP水凝胶,增强了材料的机械强度并抑制过度肿胀,同时促进血细胞和血红蛋白的黏附,达到有效止血的目的,这些优势使得PQPP止血粉能够应对心肌出血、动脉大出血等创伤性大出血;DU等<sup>[39]</sup>研制了能应用在非压迫止血和持续出血环境下的自凝凝胶粉末,他们将儿茶酚修饰季铵化壳聚糖和苯硼酸改性海藻酸钠使用硼酸酯交联以及物理结合制成止血粉末SBQCC,SBQCC能够迅速吸收渗出血液中的大量液体,导致凝血因子的浓缩,形成水凝胶型血凝块,随后凝血级联反应被启动并持续进行,促使纤维蛋白网络的生成和稳定的血凝块形成,同时SBQCC水凝胶优异的组织黏附性使血凝块能够牢固地附着在出血部位,实现稳定的止血效果。尽管季铵化壳聚糖止血粉末具有优异性能,

面对紧急伤口也能早期进行止血,但在复杂伤口的长期稳定性方面仍需进一步探索<sup>[40]</sup>。

**2.3.2 季铵化壳聚糖水凝胶** 水凝胶具有独特的性能,包括适应生理条件的能力、亲水性、与软组织相似的含水量以及良好的柔韧性,这使得水凝胶成为一种高度通用的材料<sup>[41]</sup>。水凝胶能够通过吸水或失水而可逆地膨胀和收缩,表现出对环境刺激的特定响应能力,能够通过维持有助于伤口愈合的湿润环境来促进皮肤组织的愈合。水凝胶材料的结构与细胞外基质相似,为细胞生长提供了良好的支持;此外,水凝胶可以嵌入活细胞,细胞分泌的各种生物标志物能够扩散至伤口区域,从而促进愈合过程<sup>[42]</sup>。水凝胶的优越弹性也显著降低了因撕裂造成的二次损伤风险,进而提高了患者舒适度和愈合效率。

尽管用于伤口的水凝胶黏合剂已取得显著进展,但在潮湿条件下这些黏合剂容易与伤口分离,这种分离现象主要由于水凝胶溶胀后的机械黏附性和组织黏附性显著降低,给伤口护理带来了挑战<sup>[43]</sup>。为了解决传统水凝胶胶粘剂的局限性,ZHANG等<sup>[44]</sup>开发了一种新型低溶胀增稠黏合剂敷料,这种水凝胶由普朗尼克F127二丙烯酸酯、季铵化壳聚糖二丙烯酸酯和丝素蛋白组成,单宁酸则作为植物基交联剂和辅助止血剂,单宁酸与季铵化壳聚糖之间的协同作用使得水凝胶胶粘剂具备显著的抗菌特性,单宁酸的抗氧化特性有效降低了受伤部位炎症分子的释放,从而加速了伤口愈合过程。TAN等<sup>[45]</sup>通过酰胺键将长链聚氨酯加入到希夫碱反应获得的短链氧化纤维素/季铵化壳聚糖网状结构内,开发出一种具有强大机械弹性的超分子水凝胶膜(PU/OC/QCS)作为流动出血伤口治疗的生物黏附性伤口敷料,可实现快速伤口止血并经历血液诱导的原位硬化,同时呈现高机械强度和韧性。LIU等<sup>[46]</sup>研制一种由季铵化壳聚糖、单宁酸和碘海醇组成的血液触发相变水凝胶,该水凝胶接触血液时会从柔软的水凝胶转变为稳定

的水凝胶,从而实现血管内栓塞,这种水凝胶在大动脉出血治疗中表现出良好的应用前景,能够根据不同病灶定制栓塞剂。

**2.3.3 季铵化壳聚糖海绵** 海绵因致密的多孔结构而具有优异的吸水性,这一特性可增加血小板浓度和凝血因子,促进血小板的黏附和聚集,形成止血血凝块。然而,海绵止血材料的机械性能较差,容易破损,特别是在接触血液时更为明显,因此不适合治疗深部和不规则的伤口<sup>[47]</sup>,严重者可能会引起疼痛并对神经造成局部压力。尽管如此,海绵止血材料的应用仍然十分广泛,治疗急性上消化道出血的复合海绵便是其中之一<sup>[48]</sup>。使用乙二醇二缩水甘油醚交联季铵化壳聚糖和大豆分离蛋白再冷冻干燥后得到多孔复合海绵,该复合海绵不仅能够向出血部位施加外部压力、密封血管破损末端,还能快速吸收大量血浆、浓缩红细胞和凝血因子与激活凝血途径,从而促进血液凝固;在止血的同时能抵抗消化酶保持材料的稳定及光谱的抗菌活性,应用于消化道急性出血中够快速止血,防止损伤进一步恶化。WANG等<sup>[49]</sup>将海藻酸盐、硅藻土、季铵化壳聚糖作为原材料,通过静电作用、Ca<sup>2+</sup>交联以及冷冻干燥制备CQD止血复合海绵用于临床拔牙后止血和预防干槽症的发生,CQD止血海绵可促进红细胞黏附与纤维蛋白网的产生,具有出色的止血性能;季铵化壳聚糖优异的抗菌性能合并硅藻土释放的硅离子介导成骨细胞分化,这些优点共同增强牙槽伤口的愈合。

**2.3.4 季铵化壳聚糖纳米材料** 近年来,纳米纤维材料在止血领域的应用逐渐增多。纳米材料具有独特特性,例如高纵横比、大表面积、良好的柔韧性,故能用于不同类型的伤口<sup>[50]</sup>。纳米纤维材料与天然纤维蛋白纤维相似的结构有助于包裹血细胞、血小板和其他凝血因子,从而提高止血效果<sup>[51]</sup>;此外,纳米纤维在形态上与细胞外基质相似,可将成纤维细胞吸引到真皮层使它们分泌细胞基质成分,如生长因子和胶原蛋白,加速受



从而可能提高其溶胀能力,但保持水分水平的平衡至关重要,因为过多的伤口液体会促进细菌定植并损害周围组织。季铵化壳聚糖冷冻凝胶虽然具有高孔隙率,但大孔结构会使压缩模量降低,导致其力学性能较差<sup>[58]</sup>,孔隙率与机械强度需平衡。制备季铵化壳聚糖纳米材料时,采用的静电纺丝存在一些技术问题<sup>[59]</sup>:纤维与收集器的高度粘连问题有时难以分离,这不仅影响了纤维的收集和后续处理,还可能导致纤维的损伤和性能下降;纺丝溶剂的选择受到季铵化壳聚糖溶剂要求的限制,这限制了溶剂的选择范围,可能影响纺丝过程的稳定性和纤维的质量;使用水溶性纺丝溶剂时,需要采用交联工艺来防止季铵化壳聚糖从纤维中泄漏,甚至防止其完全溶解。这一过程通常需要混合交联剂来将两种成分结合在一起,增加了制备的复杂性和难度,同时也可能引入新的化学物质,影响材料的生物相容性和安全性。季铵化壳聚糖纳米材料功能化修饰的工序较为繁琐,涉及多种物理化学变化,一定程度上也会增加生产成本和时间,制约规模化生产。尤为关键的是,季铵化壳聚糖止血材料在体外实验和动物模型中表现出良好的止血效果和生物相容性,但目前缺乏足够的临床试验数据来验证它在人体中的安全性和有效性。临床应用的复杂性和个体差异性要求更全面和深入的临床研究,以评估季铵化壳聚糖止血材料在不同出血类型、不同患者群体中的止血性能、生物相容性和潜在的不良反应,为临床应用提供可靠的依据。

在以往各种研究中观察到的积极结果突出了基于季铵化壳聚糖止血材料处理从轻伤到不规则贯通伤,甚至糖尿病伤口或高压出血环境等的巨大潜力。尤其是季铵化壳聚糖纳米止血材料,能够更快地与凝血因子结合促进血栓形成,从而有效止血,其颗粒大小和形态可以通过调控制备方法进行调整,以获得理想的表面形态及颗粒直径。季铵化壳聚糖在止血领域的进一步突破需聚焦于功能集成化、

治疗协同化及智能响应性的多维创新设计:一方面,通过推动纳米季铵化壳聚糖与药物治疗的深度融合<sup>[60]</sup>(如负载氨甲环酸、凝血酶等止血药物),构建兼具快速凝血与药物控释的双功能体系,在封闭创口的同时实现精准治疗分子递送,尤其适用于复杂创伤或凝血功能障碍患者的个性化干预;另一方面,探索季铵化壳聚糖与生物治疗的跨学科结合(如干细胞和基因治疗等),利用材料的高生物相容性与黏附性同步实现物理止血、组织再生调控及基因修复的协同增效,为糖尿病溃疡、战创伤等难愈性创面提供“止血-修复-再生”一体化解决方案。未来研究需进一步融合智能响应性设计以提升时空精准性,例如开发pH值响应性材料<sup>[61]</sup>,通过调控季铵基团与pH值敏感基团的协同作用,使季铵化壳聚糖在酸性创伤微环境中增强阳离子密度以提升血细胞富集效率,同时在中性环境中加速降解以降低炎症风险;或设计温度响应性体系<sup>[62]</sup>,室温下保持良好的流动性和可操作性,利用体温触发溶胶-凝胶相变实现深部创伤的物理封堵与化学促凝双重机制。另外,光/磁多重响应系统的构建可结合实时生物传感技术,实现按需激活的智能化止血,例如通过近红外光控释放药物或引导材料靶向富集。通过优化载药效率、靶向释放能力及生物活性成分相容性,推动止血材料从单一功能向“诊断-治疗-再生”多维功能跨越,为创伤急救和微创手术提供革新性解决方案。

总而言之,季铵化壳聚糖在紧急止血领域展现出广阔的应用前景,特别是季铵化壳聚糖纳米止血材料,只要将制备过程中交联工艺及调控颗粒形态的方法进行优化,探索更为简便、可控、高效的制备方案并研制更为方便的携带方式,将显著降低失血引起的风险、提高患者生存率,在紧急医疗及军事医疗方面具有重要意义。

作者贡献:文章设计者为郭宇超、倪前伟及高瞻,资料收集者为郭宇超及尹晨,数据分

析者为郭宇超及吉格尔·赛义力汗,郭宇超负责撰写论文,倪前伟及高瞻负责审核。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》PRISMA指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] CHENG F, LIU C, WEI X, et al. Preparation and Characterization of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)-Oxidized Cellulose Nanocrystal/Alginate Biodegradable Composite Dressing for Hemostasis Applications. *ACS Sustain Chem Eng.* 2017;5(5):3819-3828.
- [2] WANG C, ZHOU H, NIU H, et al. Tannic acid-loaded mesoporous silica for rapid hemostasis and antibacterial activity. *Biomater Sci.* 2018;6(12):3318-3331.
- [3] WATTS SA, SMITH JE, WOOLLEY T, et al. Resuscitation with whole blood or blood components improves survival and lessens the pathophysiological burden of trauma and haemorrhagic shock in a pre-clinical porcine model. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(1):227-239.
- [4] MALIK A, REHMAN FU, SHAH KU, et al. Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: A comprehensive update. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021; 109(10):1465-1477.
- [5] FORCILLO J, PERRAULT LP. Armentarium of topical hemostatic products in cardiovascular surgery: An update. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(1):26-31.
- [6] SEIDI F, KHODADADI YAZDI M, JOUYANDEH M, et al. Chitosan-based blends for biomedical applications. *Int J Biol Macromol.* 2021;183:1818-1850.
- [7] LÓPEZ-MALDONADO EA, MAVAEI M, DAN S, et al. Diverse applications of versatile quaternized chitosan salts: A review. *Int J Biol Macromol.* 2024;281:136276.

- [8] ANDREICA BI, ANISIEI A, ROSCA I, et al. Quaternized chitosan-based nanofibers with strong antibacterial and antioxidant activity designed as ecological active food packaging. *Food Packaging Shelf*. 2023;39:101157.
- [9] BAN W, YANG Q, HUANG W, et al. Mussel-Inspired Catechol-Grafted Quaternized Chitosan Flocculant for Efficiently Treating Suspended Particles and Refractory Soluble Organic Pollutants. *Ind Eng Chem Res*. 2023;62(2):1099-1111.
- [10] BEJAN A, ANISIEI A, ANDREICA BI, et al. Chitosan nanofibers encapsulating copper oxide nanoparticles: A new approach towards multifunctional ecological membranes with high antimicrobial and antioxidant efficiency. *Int J Biol Macromol*. 2024;260:129377.
- [11] PATHAK K, MISRA SK, SEHGAL A, et al. Biomedical Applications of Quaternized Chitosan. *Polymers (Basel)*. 2021;13(15):2514.
- [12] PIRAS AM, ESIN S, BENEDETTI A, et al. Antibacterial, Antibiofilm, and Antiadhesive Properties of Different Quaternized Chitosan Derivatives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6297.
- [13] KANG Y, LIU Z, LONG Y, et al. Synthesis and structural characterization of N, N, N-trimethyl chitosan. *J Appl Polym Sci*. 2021;138(48):51811.
- [14] MAHAJAN T, BANGDE P, DANDEKAR P, et al. Greener approach for synthesis of N,N,N-trimethyl chitosan (TMC) using ternary deep eutectic solvents (TDESs). *Carbohydr Res*. 2020;493:108033.
- [15] WANG C, FAN J, XU R, et al. Quaternary ammonium chitosan/polyvinyl alcohol composites prepared by electrospinning with high antibacterial properties and filtration efficiency. *J Mater Sci*. 2019;54(19):12522-12532.
- [16] DHLAMINI KS, SELEPE CT, RAMALAPA B, et al. Dual Antimicrobial Activity of HTCC and Its Nanoparticles: A Synergistic Approach for Antibacterial and Antiviral Applications Through Combined In Silico and In Vitro Studies. *Polymers (Basel)*. 2024;16(21):2999.
- [17] ZHAO J, LI J, JIANG Z, et al. Chitosan, N,N,N-trimethyl chitosan (TMC) and 2-hydroxypropyltrimethyl ammonium chloride chitosan (HTCC): The potential immune adjuvants and nano carriers. *Int J Biol Macromol*. 2020;154:339-348.
- [18] CHEN Q, XIAO S, SHI SQ, et al. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of N-substituted quaternized chitosan and its cellulose-based composite film. *BioResources*. 2019;15(1):415-428.
- [19] 郭睿, 郭煜, 马兰, 等. 羟乙基壳聚糖季铵盐的合成及絮凝性能 [J]. *现代化工*, 2018,38(3):147-150.
- [20] ANDREICA BI, ANISIEI A, ROSCA I, et al. Quaternized chitosan/chitosan nanofibrous mats: An approach toward bioactive materials for tissue engineering and regenerative medicine. *Carbohydr Res*. 2023;302:120431.
- [21] WANG Y, ZHANG M, HOU H, et al. Synthesis of quaternized chitosan and its application in cotton as wound-dressing material. *Surf Innov*. 2023;11(4):213-222.
- [22] NAVEED M, PHIL L, SOHAIL M, et al. Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. *Int J Biol Macromol*. 2019;129:827-843.
- [23] FANG Y, LIN Y, WANG L, et al. Gluing blood into adhesive gel by oppositely charged polysaccharide dry powder inspired by fibrin fibers coagulation mediator. *Carbohydr Res*. 2024;333:121998.
- [24] SINGH G, NAYAL A, MALHOTRA S, et al. Dual functionalized chitosan based composite hydrogel for haemostatic efficacy and adhesive property. *Carbohydr Res*. 2020;247:116757.
- [25] CAO S, XU G, LI Q, et al. Double crosslinking chitosan sponge with antibacterial and hemostatic properties for accelerating wound repair. *Compos Part B-Eng*. 2022;234:109746.
- [26] LEVENTIS PA, GRINSTEIN S. The Distribution and Function of Phosphatidylserine in Cellular Membranes. *Annu Rev Biophys*. 2010;39(1):407-427.
- [27] HOEMANN CD, RIVARD GE. Chitosan-Platelet Interactions. JAYAKUMAR R, PRABAHARAN M, eds.//Chitosan for Biomaterials III. Cham: Springer International Publishing, 2021:319-342.
- [28] HU Z, ZHANG DY, LU ST, et al. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Mar Drugs*. 2018;16(8):273.
- [29] PENG X, XU X, DENG Y, et al. Ultrafast Self-Gelling and Wet Adhesive Powder for Acute Hemostasis and Wound Healing. *Adv Funct Mater*. 2021;31(33):2102583.
- [30] LI M, ZHANG Z, LIANG Y, et al. Multifunctional Tissue-Adhesive Cryogel Wound Dressing for Rapid Nonpressing Surface Hemorrhage and Wound Repair. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(32):35856-35872.
- [31] WANG L, PANG Y, XIN M, et al. Effect of the structure of chitosan quaternary ammonium salts with different spacer groups on antibacterial and antibiofilm activities. *Int J Biol Macromol*. 2024;276:133777.
- [32] NIE L, WEI Q, SUN M, et al. Injectable, self-healing, transparent, and antibacterial hydrogels based on chitosan and dextran for wound dressings. *Int J Biol Macromol*. 2023;233:123494.
- [33] TANG X, ZHANG Q, AIKELAMU K, et al. Effect of quaternized chitosan magnetic nanoparticles carrying indocyanine green phototherapy on cervical cancer cells. *J Nanopart Res*. 2024;26(5):89.
- [34] KIM YH, YOON KS, LEE SJ, et al. Synthesis of Fully Deacetylated Quaternized Chitosan with Enhanced Antimicrobial Activity and Low Cytotoxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(11):1644.
- [35] SEONG HS, WHANG HS, KO SW. Synthesis of a quaternary ammonium derivative of chito-oligosaccharide as antimicrobial agent for cellulosic fibers. *J Appl Polym Sci*. 2000;76(14):2009-2015.
- [36] LUO H, XU H, ZHANG H, et al. Photodynamic therapy combined with quaternized chitosan antibacterial strategy for instant and prolonged bacterial infection treatment. *Carbohydr Res*. 2025;352:123147.
- [37] FANG Y, ZHANG L, CHEN Y, et al. Polysaccharides based rapid self-crosslinking and wet tissue adhesive hemostatic powders for effective hemostasis. *Carbohydr Res*. 2023;312:120819.
- [38] ZHOU H, KONG B, CHENG Y, et al. Ultrafast Self-Gelling, Adhesive, Anti-Bacterial Coacervate-Based Powders for Enhanced Hemostasis and Wound Healing. *Small*. 2024;21(3):2409164.
- [39] DU Y, CHEN X, LI L, et al. Benzeneboronic-alginate/quaternized chitosan-catechol powder with rapid self-gelation, wet adhesion, biodegradation and antibacterial activity for non-compressible hemorrhage control. *Carbohydr Res*. 2023;318:121049.
- [40] FANG Y, LIN Y, WANG L, et al. Cohering Plasma into Adhesive Gel by Natural Biopolymer-Nanoparticle Hybrid Powder for Efficient Hemostasis and Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(9):11263-11274.

- [41] YAZDI MK, VATANPOUR V, TAGHIZADEH A, et al. Hydrogel membranes: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;114:111023.
- [42] NILFOROUSHZADEH MA, KHODADADI YAZDI M, BARADARAN GHAVAMI S, et al. Mesenchymal Stem Cell Spheroids Embedded in an Injectable Thermosensitive Hydrogel: An In Situ Drug Formation Platform for Accelerated Wound Healing. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(9):5096-5109.
- [43] PEAK CW, WILKER JJ, SCHMIDT G. A review on tough and sticky hydrogels. *Colloid Polym Sci.* 2013;291(9):2031-2047.
- [44] ZHANG L, ZHANG Y, MA F, et al. A low-swelling and toughened adhesive hydrogel with anti-microbial and hemostatic capacities for wound healing. *J Mater Chem B.* 2022;10(6):915-926.
- [45] TAN L, HUYAN C, WANG Y, et al. Mechanically Robust Hemostatic Hydrogel Membranes with Programmable Strain-Adaptive Microdomain Entanglement for Wound Treatment in Dynamic Tissues. *ACS Nano.* 2024;18(11):8360-8382.
- [46] LIU M, SUN Y, ZHOU Y, et al. Blood-Triggering Phase Transformational Hydrogel for Endovascular Embolization. *Adv Funct Mater.* 2025;2420440.doi:10.1002/adfm.202420440
- [47] GUO Y, WANG M, LIU Q, et al. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics.* 2023;13(1):161-196.
- [48] WANG Z, KE M, HE L, et al. Biocompatible and antibacterial soy protein isolate/quaternized chitosan composite sponges for acute upper gastrointestinal hemostasis. *Regen Biomater.* 2021;8(4):rbab034.
- [49] WANG D, SUN Y, ZHANG D, et al. Root-shaped antibacterial alginate sponges with enhanced hemostasis and osteogenesis for the prevention of dry socket. *Carbohydr Res.* 2023;299:120184.
- [50] LI Y, LI M, ZHANG J, et al. Adsorption properties of the double-imprinted electrospun crosslinked chitosan nanofibers. *Chin Chem Lett.* 2019;30(3):762-766.
- [51] LU X, SI Y, ZHANG S, et al. In Situ Synthesis of Mechanically Robust, Transparent Nanofiber-Reinforced Hydrogels for Highly Sensitive Multiple Sensing. *Adv Funct Mater.* 2021;31(30):2103117.
- [52] AHN S, CHANTRE CO, GANNON AR, et al. Soy Protein/Cellulose Nanofiber Scaffolds Mimicking Skin Extracellular Matrix for Enhanced Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(9):1701175.
- [53] MARIN L, ANDREICA BI, ANISIEI A, et al. Quaternized chitosan (nano)fibers: A journey from preparation to high performance applications. *Int J Biol Macromol.* 2023;242:125136.
- [54] GAO Z, QI Q, LI R, et al. A nanofiber/sponge double-layered composite membrane capable of inhibiting infection and promoting blood coagulation during wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023; 224:113209.
- [55] HE J, LIANG Y, SHI M, et al. Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly( $\epsilon$ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing. *Chem Eng J.* 2020;385:123464.
- [56] LI M, PAN G, YANG Y, et al. Smart aligned multi-layered conductive cryogels with hemostasis and breathability for coagulopathy epistaxis, nasal mucosal repair and bleeding monitoring. *Nano Today.* 2023;48:101720.
- [57] XU J, FANG H, SU Y, et al. A 3D bioprinted decellularized extracellular matrix/gelatin/quaternized chitosan scaffold assembling with poly(ionic liquid)s for skin tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2022;220:1253-1266.
- [58] SAYLAN Y, DENIZLI A. Supermacroporous Composite Cryogels in Biomedical Applications. *Gels.* 2019;5(2):20.
- [59] 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. *Int J Biol Macromol.* 2023;233:123631.
- [60] SASMAL P, DATTA P. Tranexamic acid-loaded chitosan electrospun nanofibers as drug delivery system for hemorrhage control applications. *J Drug Deliv Sci Tec.* 2019;52:559-567.
- [61] LIU A, HUANG Z, CUI S, et al. Ionically assembled hemostatic powders with rapid self-gelation, strong acid resistance, and on-demand removability for upper gastrointestinal bleeding. *Mater Horiz.* 2024;11(23):5983-5996.
- [62] MOTTAGHITALAB F, KHODADADI YAZDI M, REZA SAEB M, et al. Green and sustainable hydrogels based on quaternized chitosan to enhance wound healing. *Chem Eng J.* 2024;492:152288.

(责任编辑: 关伟, 邱杨, 张楠)