

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.05.0652

战创伤急救止血技术的研究进展

王亚会¹, 赵家义^{2,3}, 刘轶清¹, 韩一平^{2,3*}

1. 解放军91528部队医院, 上海 200436
2. 第二军医大学长海医院全科医学教研室, 上海 200433
3. 第二军医大学长海医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

[摘要] 快速止血对战创伤急救至关重要,其中止血带止血一直作为战场救治的首选方式。随着战场损伤形式的改变和止血观念的发展,急救止血技术从物理止血向化学止血、生物止血转变,现已有多种新型止血材料和止血方法被研发出来并获得应用。新型急救止血技术以特殊止血物质为核心,具有迅速、方便、高效、不良反应小及预后好等特点,且适用于传统止血手段效果不佳的情况(如内出血、凝血障碍等)。本文就急救止血方式、新型止血剂和相关止血产品的研究进展进行综述。

[关键词] 止血技术;战创伤急救;止血药;止血理念

[中图分类号] R 826.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)05-0652-07

Advance in hemostatic technology for managing war trauma

WANG Ya-hui¹, ZHAO Jia-yi^{2,3}, LIU Yi-qing¹, HAN Yi-ping^{2,3*}

1. No. 91528 Hospital of PLA, Shanghai 200436, China
2. Department of General Practice, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Rapid hemostasis is critical for first-aid of war wound, and the application of tourniquet has always been the primary choice of combat casualties. With the change of battlefield injury form and development of hemostasis concept, the major technique for hemorrhage control has been changing from physical-aid to chemical-aid and bio-aid hemostasis, leading to the invention and application of various novel hemostatic materials and methods. The novel hemostatic techniques based on some special hemostatic agents are characterized by rapidity, convenience, high efficiency, less adverse event and good prognosis; in addition, they are particularly useful when the wounds can not be controlled by the traditional methods, such as internal hemorrhage and coagulopathy. This review summed the advance in hemostatic technology for first-aid of combat casualties, novel hemostatic agents and the related hemostatic products.

[Key words] hemostatic techniques; first-aid of combat casualties; hemostatics; hemostatic concept

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(5): 652-658]

现代战争中,战场上75%的伤亡事件由爆炸性碎片和枪伤造成,出血依然是战场创伤的主要死因^[1]。战创伤中有18%以上的死亡能够通过有效止血而避免^[2],因此美国2016版《战伤战术救治指南》(tactical combat casualty care, TCCC)依然把止血放在损伤控制的首位^[3]。现代战创伤中头颈部创伤居多,其中78%为爆炸所致,使得包括止血带在内的传统止血手段效果下降^[4]。两次现代战争的

1 000例尸检报告显示,可挽救性死亡中出血占85%,其中无法常规压迫性出血占69%^[5]。2016版TCCC规定,在适用部位首选止血带,其他部位出血推荐使用新型止血剂,并推荐了各种伤情下的适用产品^[3]。本文结合急救止血观念、方式的发展变化,对新兴战创伤急救止血剂以及世界各国研发的止血产品进行综述。

[收稿日期] 2016-09-12 **[接受日期]** 2017-02-20

[作者简介] 王亚会,硕士,住院医师。E-mail: wangyh_hy@hotmail.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161550, E-mail: yphan2006@163.com

1 急救止血观念

目前,现场止血在强调“紧急”的同时,开始注重“精准”和“高能”,致力于提高伤者生存能力甚至快速恢复正常工作能力^[6]。新的急救止血观念主要包括损伤控制、治疗凝血障碍、康复归队。(1)损伤控制。得益于紧急救治,战场阵亡逐渐减少,但后续损伤控制不佳导致的伤死(died of wound, DOW)却不断增多。研究表明,失血过多是战创伤后并发症多发的首要起因,包括近年颇受重视的致死三联征(低体温、酸中毒和创伤性凝血障碍)^[7]。据美军统计,两次对伊战争中有30%以上的DOW可避免(potentially survivable),有效控制失血是影响预后的关键^[8-9]。(2)治疗凝血障碍。战创伤导致大量失血的同时容易引起凝血功能障碍,增加出血控制难度^[10]。约38%的战创伤都有不同程度的急性凝血障碍且需要输血,平时创伤中也约有25%在后送前发生凝血障碍,而传统止血技术对此无法奏效^[11],能否治疗凝血障碍成为新型止血剂的重要评价因素^[12]。(3)康复归队。现代战争突出小作战单元的特点使得每名军人都有不可或缺性,降低战时减员和缩短战创伤愈合时间对失血控制提出了更高要求。康复归队观念致力于使轻伤士兵在自救后保持战位,止血效果不受运动影响,确保生存能力和战斗力^[13]。

2 急救止血方式

急救止血作用方式总体上可分为血管夹闭、血液凝固、直接加压^[14]。(1)血管夹闭。是指从上游封闭血管,截断远心端伤口血流实现止血,可分为近心端按压和止血带法。近心端按压主要适用于体表小血管出血,方便快捷,但后送过程中难以保持效果,易受环境干扰,且应用部位局限。止血带法主要适用于远心端肢体的止血,包括较深部出血,缺点是易致肢体缺血坏死。新设计的止血带能利用带式、旋压和点压方式止血,还能方便显示止血时间并提供止血时间的限时报警功能,止血效果明显并可避免止血时间过长造成的止血肢体坏死^[15]。研究表明止血带在四肢出血时为首选^[16],美军装备了可单手操作的SOF-TT型止血带,我国以卡式止血带为主。(2)血液凝固。是指利用血液凝固生理反应实

现止血,有适用部位广泛和止血效果不易受环境影响的优点,但产品成本较高^[17]。目前通过改变成分(如Celox)或改变物理性状(如纳米电纺)研制的新型止血剂大多以血液凝固反应为主要机制,但都需一定时间加压以保证止血效果。(3)直接加压。是指在出血处直接加压以抵抗血液的流体静压,阻止其流出。此类技术发展较慢,仍以传统的加压包扎和棉球填塞最为常见^[18]。新出现的X-stat和自驱动止血剂都可较精准地作用于出血口,前者可将存储于注射器内的特制海绵球注入伤口深部,后者则通过化学反应产生的气体将止血颗粒推送到血管破口处,实现深部止血。

3 战创伤急救止血剂

新型战创伤急救止血剂的研究主要针对血液凝固的止血方式,根据作用机制不同可分为致聚剂、促凝剂和黏附剂3类^[19]。其中致聚剂以浓缩血小板和凝血因子为主;促凝剂可快速启动内源性凝血途径;黏附剂通过交联黏附血细胞和周围组织,局部聚集成块填堵伤口。此外,天然植物止血剂也得到了国内外研究者的重视。

3.1 致聚剂

3.1.1 沸石 一种具有“分子筛”特性的天然硅铝酸盐矿石。作为致聚剂的代表,其特点是在伤口处可选择性地吸收血液中的水分子,而不吸收其他成分,致血小板和凝血因子浓缩;同时,吸水产热能增强血小板的凝聚速度和凝聚能力,释放的钙离子可作为凝血反应的辅助因子,显著提高大面积、严重战创伤者的生存率^[20]。以沸石为有效成分的止血剂最早用于伊拉克战场,其可应用于躯干、头颈等部位,挽救了大量战伤者生命。但是,沸石因其吸水大量放热,极易灼伤组织,且呈粉末状而难以用于大风环境^[21]。

3.1.2 蒙脱石颗粒 一种由颗粒极细的含水铝硅酸盐构成的层状矿物,具强力的吸水特性,除可浓缩凝血成分外,其所带负电荷也可激活内源性凝血途径促进凝血反应,兼具致聚和促凝作用。与沸石相比,蒙脱石颗粒具有产热量极小、不灼伤组织的优点,但实验显示其有血栓形成的风险^[22]。其代表产品为Woundstat,因其止血效果确切、作用迅速而被应用于战创伤;但因为存在形成血管内血栓的风险,

于2009年被暂时禁用,等待进一步的实验研究^[23]。

3.2 促凝剂

3.2.1 高岭土 一种分子带负电荷的铝硅酸矿物,极具黏性。高岭土以激活内源性凝血途径和加速血小板聚集为主,同时具有“分子筛”特性,能浓缩血小板和凝血因子,兼具促凝和致聚作用^[24]。由于以高岭土为主要成分的止血剂需要通过激活内源性凝血途径发挥作用,当大失血造成凝血因子丢失和稀释继而并发凝血功能障碍时,其止血效果大幅下降^[11,25]。

3.2.2 止血纤维素 以普通的脱脂纱布为基本原料,通过化学反应使其氧化或醚化,引入亲水性基团,改变其性状使成为羧甲基纤维素。止血纤维素为可自行降解的生物高分子材料,溶于水可形成水胶体并覆盖于伤口表面,显著促进血小板黏附和红细胞聚集,其带负电荷的胶体微粒还能激活内源性凝血途径^[26]。

3.2.3 自驱动止血剂 Baylis等^[27]将凝血酶微粒和质子化的凝血酸装入碳酸钙载体所制成的止血颗粒。自驱动止血剂接触伤口后,血液中的水分将使载体中的碳酸钙和凝血酸发生反应释放CO₂,止血颗粒会被气体推动而蔓延至伤口表面和深处,实现在血管破口处原位止血。动物实验证实了自驱动止血剂的有效性^[27]。该新型凝血系统能有效针对深部出血且无需按压处理,并可使凝固的创口更加稳定^[28]。Baylis等^[29]对无按压处置的出血动物模型分别应用质子化自驱动止血剂、同样成分(凝血酶和凝血酸)的非自驱动止血剂和战斗纱布(combat gauze,CG)进行止血,结果显示3h生存率分别为100%、25%和37.5%;此外,质子化自驱动止血剂还能减轻失血性休克的程度。

3.3 黏附剂

3.3.1 壳聚糖 即从虾贝类外壳中提取得到的可降解有机物,有良好的促伤口愈合和止血作用。Millner等^[30-31]通过动物实验证实,壳聚糖的止血机制主要为组织黏附性,其无内在的凝血活性。作为自然界唯一的阳离子碱性多糖,壳聚糖与细胞表面阴离子作用还可导致红细胞聚集,并最终黏附于组织封闭伤口。除止血作用外,壳聚糖与细胞黏多糖类基质的分子结构相近,可为组织再生提供有利微环境,兼具抑菌、保湿、镇痛等作用^[32]。研究表明,

壳聚糖在体内由溶酶体途径代谢,产物为氨基葡萄糖,生物安全性好,不影响深部血管再通^[33]。

3.3.2 纤维蛋白凝胶 由人血清提取制成,1998年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为术中止血剂。作为生理凝血的关键成分,纤维蛋白凝胶具有止血高效快速、不依赖凝血因子等特点,多项研究证实其对深部长时间止血最为安全有效^[34]。早期产品为DFSD,美军曾投入战场使用,效果确切,但由于制作困难及不易长期保存,价格十分昂贵,难以大范围配发应用。

3.4 天然植物止血剂 我国的云南白药已经过上百年的临床实践检验,是传统止血的验方,其主要有效成分为三七,可显著缩短凝血与止血的时间,主要用于小血管出血。研究表明,三七可能通过调控机体的新陈代谢进而参与机体的一系列凝血反应过程,如血小板释放相关的凝血因子、血小板因子Ⅲ、腺苷二磷酸和Ca²⁺,最终实现止血的功效^[35]。土耳其研制的Ankaferd Blood Stopper(ABS)止血剂由5种植物(百里香、光果甘草、葡萄、良姜、大荨麻)制成,其提取混合物通过形成蛋白质网、聚集红细胞等途径发挥效果,且对血管再生、细胞增殖有促进作用^[36]。

4 战创伤急救止血产品

4.1 CG QuikClot® CG是TCCC推荐的止血产品,适用于止血带无法应用的部位(如头颈)或止血带应用一段时间后需移除的情况。CG的有效成分是高岭土,一般与医用纱布配合使用,同时需保持3min以上的人工按压以确保止血效果。对巴以冲突中使用CG的调查研究显示,35例伤员中有14例使用CG(常规止血法无效时使用),有效率为79%,3例未起效是因CG无法直接作用而非止血剂本身失效^[37]。CG的作用机制决定了其止血效果依赖于凝血反应,Kheirabadi等^[11]的研究也表明其应用于有凝血障碍的战创伤出血时效果较差。

4.2 Celox 以壳聚糖为主效成分的止血制产品可分为3代。第1代产品为HemCon Bandage,对凝血障碍个体有效,但对动脉出血效果欠佳。第2代改为双面涂层,但效果并未显著提高。第3代包括Celox Gauze和Celox-A两种。Celox Gauze是在敷料中加入壳聚糖分子,使其在动脉出血时便于进行

加压,有利于加速壳聚糖发挥作用,同时克服了粉剂易受环境影响的缺点。Celox-A 为含有 6 g Celox 粉剂的一次性注射器,适用于深窄贯通伤,可安全方便地对伤口深部血管进行原位止血^[38]。对 Celox 和 QuikClot® CG 的比较研究显示,前者的 10 min 止血效果优于后者,同时长期存活率也更高(Celox 150 min 存活率约为 90%,CG 约为 60%)^[39-40]。Watters 等^[41]研究表明即使在模拟火线条件下使用 Celox(较少按压),其实验动物存活率仍显著高于 CG(75% vs 50%)。

4.3 Wrapclot 主要止血成分为纤维蛋白凝胶,是通过电纺技术将葡聚糖制成纳米级敷料载体,具有极高的比表率、孔隙率和吸液性,可容纳更多的止血剂。此辅料载体还具有一定的仿生功能,可为细胞的黏附、增殖和分化提供微环境;葡聚糖又能作为供能分子,在深部创伤止血后可自吸收。Wrapclot 选用三文鱼血清代替人类血清作为原材料,具有成本低廉、取材容易、保质期长、生物安全性好等优点^[42]。研究表明,对普通伤者使用 Wrapclot 的效果与 CG 相当,但对于凝血障碍伤者前者的即时效果显著优于后者;同时,前者的长期存活率亦高于后者(90% vs 50%)^[43]。此外,荧光显微镜下检查显示 Wrapclot 不会造成血管堵塞,有利于伤肢存活^[44]。

4.4 BloodSTOP iX Battle Matrix(BM) BM 主要由氧化再生纤维素制成。与血液接触时,BM 的再生纤维素发生分子结构变化,进而快速黏附伤口,启动凝血反应,并形成一层强力的凝胶保护伤口,有效防止感染和伤口破裂再出血。由于具有较好的水溶性和可吸收性,BM 能提供较舒适的使用体验并具有极低的血栓发生率。Li 等^[45]的研究表明,与 CG 相比,BM 的稳定止血率更高(100% vs 56%),稳定血凝块形成的时间更短[(4.8±2.5) min vs (58.0±20.1) min],止血效果更持久[(175.2±2.5) min vs (92.4±29.9) min]。此外,由于形成的凝块具有密封胶性质,BM 阻断的血管自行再通率高,BM (6.9 g)的质量也比 CG (20.2 g)更轻且便于携带,适用于平、战时急救止血。

4.5 Xstat 是由美军退伍战士和军医设计研发的便携止血系统。此装置是用聚碳酸酯材料制成的直径 3 cm 的注射器,止血海绵用天然木浆和壳聚糖制

成并存储于注射器内以节省空间。使用时将海绵丸注入伤口,止血海绵遇血会迅速膨胀产生足够压力,加上壳聚糖的黏附作用一起封闭伤口。每颗海绵丸进行荧光标记以免残留在伤者体内。美海军医学研究所的多项动物实验表明,与 CG 相比,Xstat 的止血起效时间更快(31 s vs 65 s),失血更少^[46]。2016 版 TCCC 已将 Xstat 列为战创伤止血推荐产品^[3]。

4.6 iTClamp 由医用级塑料和不锈钢针组成,形状似发夹,使用时可单手操作设备固定伤口周围组织,通过钢针和夹闭压力封闭伤口。其止血效果迅速确切,操作方便且安全性好,适于颈部、腋窝等复杂部位出血,是通过物理方式进行止血的便携急救设备。已有多项研究证实该设备止血效果确切,简单迅速,且不会增加伤处疼痛,iTClamp 止血控制系统于 2013 年经 FDA 批准上市,有效应用于大量事故创伤的止血^[47-50]。

4.7 ABS 是土耳其卫生部门批准的止血产品。ABS 由百里香(叶)、光果甘草(叶)、葡萄(叶)、良姜(叶)、大荨麻(根)等 5 种植物制成。这些草本植物的提取液可与损伤的血管内皮、血细胞等发生相互作用,其对血管再生、内皮细胞增殖和迁移均有不同程度的促进作用^[36]。Beyazit 等^[36]研究表明 ABS 能在人血浆中快速(<1 s)形成蛋白质网,从而使红细胞迅速聚集,并与纤维蛋白原相互作用,促进血液凝固。Abacioglu 等^[51]将 Celox 与 ABS 进行对比研究,结果发现两者具有相似的止血效果(4 min 止血率:90% vs 100%),而 ABS 由于兼具抑菌、抗炎和促增殖作用,促进伤口愈合的效果更佳,且对于有凝血障碍的病例有效。

4.8 国内止血产品 我国军事医学科学院研制的“速效止血粉”(血盾)以沸石为有效成分,动物实验和临床研究显示其平均止血时间为 30 s,其作用机制类似 QuikClot® CG,目前已正式列装^[52]。针对医用胶涂抹于伤口的给药方式会导致止血膜不均匀、易破裂而发生再出血的情况,Jiang 等^[53]设计了一种气流辅助原位静电纺丝装置,可将 α -氰基丙烯酸酯医用胶原位电纺成微纳米纤维,并在气流导向下精确、均匀地沉积到伤口表面形成致密薄膜,动物实验显示将其应用于小型创口可在短时间内(2~20 s)快速止血,大型创口可在 1~2 min 内止血。李云龙等^[54]研究了不同离子交换的沸石在蛋白质环

(protein corona)形成前后的凝血时间,结果表明钙离子交换的沸石具有较好的促凝血活性,其凝血时间约 110 s。当表面形成蛋白质环之后,材料的凝血时间进一步降低至 10 s 左右,说明蛋白质环的形成可以大大提高沸石的促凝活性。利用这一纳米材料-生物体系的相互作用,该团队改变沸石材料原本的纳米结构以及它的组成成分比例,研制成新型沸石止血剂,在提高止血效果的同时解决了沸石放热灼伤组织的问题。

5 小结和展望

战创伤急救止血对战场救治至关重要,美军将其列入 TCCC,要求所有参战人员熟练掌握。在止血理念向注重“精准”和“高能”转型的引导下,研究者在应用最新的生物、医学、工程技术研发止血剂和止血产品,或在通过融合高新物理、生物技术加强现有止血成分的效能和提纯新型有效止血成分等领域均取得了较大进展。此外,Anselmo 等^[55]通过基因工程向血小板注入外源 DNA,使其自身产生与止血有关的功能性蛋白质以实现止血目的,为止血研究提供了新的思路。土耳其学者对草药提取物、国内学者对天然植物(花蕊石)止血功能的研究,提示天然植物及其提取物也有可能成为止血剂的主效成分^[56]。

[参考文献]

- [1] EASTRIDGE B J, MABRY R L, SEGUIN P, CANTRELL J, TOPS T, URIBE P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73: 431-437.
- [2] OWENS B D, KRAGH J F Jr, WENKE J C, MACAITIS J, WADE C E, HOLCOMB J B. Combat wounds in operation Iraqi freedom and operation enduring freedom[J]. *J Trauma*, 2008, 64: 295-299.
- [3] SIMS K, MONTGOMERY H R, DITURO P, KHEIRABADI B S, BUTLER F K. Management of external hemorrhage in tactical combat casualty care; the adjunctive use of XStatTM compressed hemostatic sponges: TCCC Guidelines Change 15-03[J]. *J Spec Oper Med*, 2016, 16: 19-28.
- [4] BENNETT B L, LITTLEJOHN L F, KHEIRABADI B S, BUTLER F K, KOTWAL R S, DUBICK M A, et al. Management of external hemorrhage in tactical combat casualty care; chitosan-based hemostatic gauze dressings-TCCC Guidelines Change 13-05[J]. *J Spec Oper Med*, 2014, 14: 40-57.
- [5] BUTLER F K. Military history of increasing survival: the U. S. military experience with tourniquets and hemostatic dressings in the Afghanistan and Iraq conflicts[J]. *J Spec Oper Med*, 2015, 15: 149-152.
- [6] DREW B, BENNETT B L, LITTLEJOHN L. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part one, tourniquets and hemorrhage control adjuncts[J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26: 236-245.
- [7] KHEIRABADI B. Evaluation of topical hemostatic agents for combat wound treatment[J]. *US Army Med Dep J*, 2011(Apr-Jun): 25-37.
- [8] KELLY J F, RITENOUR A E, McLAUGHLIN D F, BAGG K A, APODACA A N, MALLAK C T, et al. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom; 2003-2004 versus 2006[J]. *J Trauma*, 2008, 64: S21-S27.
- [9] NILES S E, McLAUGHLIN D F, PERKINS J G, WADE C E, LI Y, SPINELLA P C, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties[J]. *J Trauma*, 2008, 64: 1459-1465.
- [10] 武岳,王冰,姚天明. 新型创伤急救止血材料的研究进展[J]. *中国临床实用医学*, 2014, 4: 78-80.
- [11] KHEIRABADI B S, MACE J E, TERRAZAS I B, FEDYK C G, VALDEZ K K, MACPHEE M J, et al. Clot-inducing minerals versus plasma protein dressing for topical treatment of external bleeding in the presence of coagulopathy[J]. *J Trauma*, 2010, 69: 1062-1073.
- [12] 谢霞,唐杰. 局部止血剂的临床研究新进展[J]. *中国药物应用与监测*, 2011, 8: 311-314.
- [13] NAIMER S A. A review of methods to control bleeding from life-threatening traumatic wounds[J]. *Health*, 2014, 6: 479-490.
- [14] BULGER E M, SNYDER D, SCHOELLES K, GOTSCHALL C, DAWSON D, LANG E, et al. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control; American college of surgeons committee on trauma[J]. *Prehosp Emerg Care*, 2014, 18: 163-173.
- [15] 米永巍,樊光辉,王强,张宜,刁波. 战伤急救止血带研究进展[J]. *中国医学装备*, 2016, 13: 129-131.
- [16] HOLCOMB J B, BUTLER F K, RHEE P. Hemorrhage control devices; tourniquets and hemostatic dressings[J]. *J Spec Oper Med*, 2015, 15:

- 153-156.
- [17] SHANDER A, KAPLAN L J, HARRIS M T, GROSS I, NAGARSHETH N P, NEMETH J, et al. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219: 570-579.
- [18] 陆海波, 卢强, 刘舒云, 郭全义, 危岩, 许文静, 等. 应用于现代战创伤的急救止血剂[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2012, 3: 258-261.
- [19] GRANVILLE-CHAPMAN J, JACOBS N, MIDWINTER M J. Prehospital hemostatic dressings: a systematic review[J]. *Injury*, 2011, 42: 447-459.
- [20] BUTLER F K Jr, HOLCOMB J B, GIEBNER S D, McSWAIN N E, BAGIAN J. Tactical combat casualty care 2007: evolving concepts [J]. *Mil Med*, 2007, 172: 1-19.
- [21] ARNAUD F, TOMORI T, SAITO R, McKEAGUE A, PRUSACZYK W K, McCARRON R M. Comparative efficacy of granular and bagged formulations of the hemostatic agent QuikClot[J]. *J Trauma*, 2007, 63: 775-782.
- [22] KHEIRABADI B S, MACE J E, TERRAZAS I B, FEDYK C G, ESTEP J S, DUBICK M A, et al. Safety evaluation of new hemostatic agents, smectite granules, and kaolin-coated gauze in a vascular injury wound model in swine[J]. *J Trauma*, 2010, 2: 269-278.
- [23] MOSKOWITZ K A, MANLY D, MACKMAN N. Effect of topical hemostatic agents on clotting times in a whole blood model of dilutional coagulopathy: PP-TH-678[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 1161.
- [24] BENNETT B L, LITTLEJOHN L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care [J]. *Mil Med*, 2014, 179: 497-514.
- [25] PENG H T, GRODECKI R, RIZOLI S, SHEK P N. A comparative study of tissue factor and kaolin on blood coagulation assays using rotational thromboelastometry and thromboelastography [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27: 31-41.
- [26] 王会敏. 全溶性止血纤维止血作用及其机制的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2006.
- [27] BAYLIS J R, CHAN K Y, KASTRUP C J. Halting hemorrhage with self-propelling particles and local drug delivery[J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 36-39.
- [28] BAYLIS J R, YEON J H, THOMSON M H, KAZEROONI A, WANG X, St JOHN A E, et al. Self-propelled particles that transport cargo through flowing blood and halt hemorrhage[J/OL]. *Sci Adv*, 2015, 1: e1500379. doi: 10.1126/sciadv.1500379.
- [29] BAYLIS J R, St JOHN A E, WANG X, LIM E B, STATZ M L, CHIEN D, et al. Self-propelled dressings containing thrombin and tranexamic acid improve short-term survival in a swine model of lethal junctional hemorrhage[J]. *Shock*, 2016, 46: 123-128.
- [30] MILLNER R, LOCKHART A S, MARR R. Chitosan arrests bleeding in major hepatic injuries with clotting dysfunction: an *in vivo* experimental study in a model of hepatic injury in the presence of moderate systemic heparinisation[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2010, 10: 559-561.
- [31] MILLNER R W, LOCKHART A S, MARR R, JONES K. Omni-Stat (Chitosan) arrests bleeding in heparinised subjects *in vivo*: an experimental study in a model of major peripheral vascular injury[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 1: 952-954.
- [32] DOWLING M B, SMITH W, BALOGH P, DUGGAN M J, MACINTIRE I C, HARRIS E, et al. Hydrophobically-modified chitosan foam: description and hemostatic efficacy[J]. *J Surg Res*, 2014, 193: 316-323.
- [33] ISHIHARA M, HATTORI H, NAKAMURA S. A review on biomedical applications of chitosan-based biomaterials[J]. *Int J Pharm Biol Sci*, 2015, 6: 162-178.
- [34] LEVY J, SZLAM F, TANAKA K A, SNIENCIENSKI R M. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114: 261-273.
- [35] 梁璐. 三七对血液系统药理活性的探讨[J]. *中国处方药*, 2016, 14: 22-23.
- [36] BEYAZIT Y, KURT M, KEKILLI M, GOKER H, HAZNEDAROGLU I C. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine [J]. *Altern Med Rev*, 2010, 12: 329-336.
- [37] SHINA A, LIPSKY A M, NADLER R, LEVI M, BENOVA A, RAN Y, et al. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: a case series of 122 patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79: 204-209.
- [38] OTROCKA-DOMAGAŁA I, JASTRZĘBSKI P, ADAMIAK Z, PAZDZIOR-CZAPULA K, GESEK M, MIKIEWICZ M, et al. Safety of the long-term application of QuikClot Combat Gauze, ChitoGauze PRO and Celox Gauze in a femoral artery injury model in swine—the preliminary study[J]. *Pol J Vet Sci*, 2016, 19: 337-343.
- [39] ARANAZ I, MENGÍBAR M, HARRIS R, PAÑOS I, MIRALLES B, ACOSTA N, et al. Functional

- characterization of chitin and chitosan[J]. *Curr Chem Biol*, 2009, 3: 203-230.
- [40] RALL J M, COX J M, SONGER A G, CESTERO R F, ROSS J D. Comparison of novel hemostatic dressings to QuikClot Combat Gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75: S150-S155.
- [41] WATTERS J M, VAN P Y, HAMILTON G J, SAMBASIVAN C, DIFFERDIN G J A, SCHREIBER M A. Advanced hemostatic dressings are not superior to gauze for care under fire scenarios[J]. *J Trauma*, 2011, 70: 1413-1418.
- [42] FLOYD C T, ROTHWELL S W, RISDAHL J, MARTIN R, OLSON C, ROSE N. Salmon thrombin-fibrinogen dressing allows greater survival and preserves distal blood flow compared to standard kaolin-coated gauze in coagulopathic swine with standardized lethal femoral artery injury[J]. *J Spec Operation Med*, 2011, 12: 16-26.
- [43] FLOYD C T, ROTHWELL S W, MARTIN R, RISDAHL J, OLSON C E. A salmon thrombin-fibrinogen dressing controls hemorrhage in a swine model compared to standard kaolin-coated gauze[J]. *Med J Armed Forces India*, 2012, 68: 49-55.
- [44] ROTHWELL S W, SETTLE T, WALLACE S, DORSEY J, SIMPSON D, BOWMAN J R, et al. Long term immunological response of swine after two exposures to a salmon thrombin and fibrinogen hemostatic bandage[J]. *Biologicals*, 2010, 38: 619-628.
- [45] LI H, WANG L, ALWAAL A, LEE Y C, REED-MALDONADO A, SPANGLER T A, et al. Comparison of topical hemostatic agents in a swine model of extremity arterial hemorrhage: BloodSTOP iX battle matrix vs. QuikClot combat gauze[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 545-557.
- [46] CESTERO R F, SONG B K. The effect of hemostatic dressings in a subclavian artery and vein transection porcine model [R/OL]. (2013 Fall) [2017-03-23]. http://www.med.navy.mil/sites/nmrc/documents/namru-sa_science_journal_fall_2013.pdf.
- [47] MOTTET K, FILIPS D, LOGSETTY S, ATKINSON I. Evaluation of the iTClamp 50 in a human cadaver model of severe compressible bleeding [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76: 791-797.
- [48] BARNUNG S, STEINMETZ J. A prehospital use of iTClamp for haemostatic control and fixation of a chest tube[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58: 251-253.
- [49] THOMPSON L. Application of the iTClamp in the clinical management of haemorrhage: a case study[J]. *J Paramedic Practice*, 2014, 5: 228-230.
- [50] St JOHN A E, WANG X, LIM E B, CHIEN D, STERN S A, WHITE N J. Effects of rapid wound sealing on survival and blood loss in a swine model of lethal junctional arterial hemorrhage [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79: 256-262.
- [51] ABACIOĞLU S, AYDIN K, BÜYÜKCAM F, KAYA U, IŞIK B, KARAKILIÇ M E. Comparison of the efficiencies of buffers containing ankaferd and chitosan on hemostasis in an experimental rat model with femoral artery bleeding [J]. *Turk J Haematol*, 2016, 33: 48-52.
- [52] 《生物学教学》编辑部. 我国科学家研制出速效外伤止血粉[J]. *生物学教学*, 2008, 5: 80.
- [53] JIANG K, LONG Y Z, CHEN Z J, LIU S L, HUANG Y Y, JIANG X, et al. Airflow-directed in situ electrospinning of a medical glue of cyanoacrylate for rapid hemostasis in liver resection[J]. *Nanoscale*, 2014, 6: 7792-7798.
- [54] 李云龙, 廖晓峰, 张晓夕, 左帅, 尚小强, 肖丽萍, 等. 沸石止血机理研究及高效沸石-血浆复合止血材料的开发 [C]//中国化学会第29届学术年会摘要集——第27分会: 多孔功能材料. [2016-12-25]. <http://cpfd.cnki.com.cn/Article/CPFDTOTAL-ZGHY201408019002.htm>.
- [55] ANSELMO A C, MODERY-PAWLOWSKI C L, MENEGATTI S, KUMAR S, VOGUS D R, TIAN L L, et al. Platelet-like nanoparticles: mimicking, shape, flexibility, and surface biology of platelets to target vascular injuries [J]. *ACS Nano*, 2014, 8: 11243-11253.
- [56] 李云龙. 止血材料开发及其表面功能蛋白研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.

[本文编辑] 惠朝阳