

石墨烯基海绵在止血领域的研究进展

杜芳林#, 吴冰昕#, 刘娇, 徐聪聪, 李国锋*, 王兴*

(北京化工大学生命科学与技术学院, 北京朝阳 100029)

摘要 石墨烯基海绵是一类新型的外伤止血材料, 由二维纳米片层构筑形成, 具有多级孔结构、快速液体吸收能力、易于表面功能化等特性, 可作为平台式载体实现多功能复合, 在外伤止血领域表现出巨大的应用潜力. 本文对石墨烯基海绵的外伤止血应用与机制研究进行了综述, 并对其发展前景进行了展望.

关键词 石墨烯; 止血海绵; 止血机制; 快速止血

中图分类号

失血是创伤性死亡的主要原因^[1, 2], 会造成 30-40% 患者死亡, 在战场上相关死亡率占比高达 50%^[3]. 尽管人体具有自发凝血机制, 可以在一系列凝血因子的作用下促发凝血, 但在面对严重的创伤性出血时, 人体自身凝血系统无法应对, 若不及时进行止血干预, 会因大量失血造成失血性休克、器官衰竭等严重后果, 甚至直接导致死亡^[4]. 因此, 使用止血材料实现快速、高效止血, 对于挽救患者生命具有非常重要的意义.

按照凝血机制, 止血材料主要分为三类^[5-7]: 第一类是被动止血材料, 例如氧化再生纤维素和淀粉等, 它们可以快速吸收血液中的血浆, 使得血液中的蛋白质、血小板和红细胞等富集在伤口表面形成凝血初塞, 加速自身凝血机制的激活, 达到止血目的^[8-10]; 第二类是主动止血材料, 例如壳聚糖和蒙脱石等, 这些止血材料能直接激活血小板和凝血因子, 激活内源性凝血级联反应, 从而加速凝血^[11, 12]; 第三类是复合止血材料, 例如凝血酶/纤维蛋白原复合材料、复合矿物止血材料等^[13, 14], 通过对现有止血材料改性增效或者结合多种止血成分等方式, 将主动止血与被动止血机制相复合, 弥补了单一止血材料的不足, 提高了止血效率和安全性^[15-17].

石墨烯(Graphene)是一种二维碳纳米材料^[18-21], 由于其具有优良的光、电、热、力学性能, 且易于功能化^[22-24], 被广泛应用于生物医学领域, 如药物递送^[25, 26]、生物传感^[27, 28]、生

收稿日期: . 网络出版日期: .

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助(批准号: 2018M641162).

联系人简介: 李国锋, 男, 博士, 讲师, 主要从止血材料研究. E-mail: chase.lg@163.com

王兴, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医用材料研究. E-mail: wangxing@mail.buct.edu.cn

#: 杜芳林、吴冰昕为并列第一作者

物成像^[29, 30]、癌症治疗^[31, 32]及组织工程^[33, 34]等。上述研究工作主要利用微观尺寸石墨烯及其衍生物，以掺杂或复合的形式实现材料改性和性能提升^[35-38]；而对宏观石墨烯基材料的应用报道较少。近年来，研究发现石墨烯基海绵可用于外伤止血，主要有以下三方面因素：第一，石墨烯基海绵与水超亲和，能够在毫秒级时间内快速吸收液体^[8, 39-41]，具备被动止血材料的固有属性；第二，石墨烯具有独特的二维片层结构且表面易于功能化，可实现多功能复合，有利于发挥协同止血作用；第三，石墨烯基海绵独特的理化性能符合美国陆军外科研究院提出的完美止血剂七项标准，包括2分钟内止血、立即使用、使用方便、超轻便携、性质稳定、生物安全、价格低廉^[42]。可见，石墨烯基海绵具有创伤应急处理潜力，将是一类新型的外伤止血材料。

研究者们以交联策略构建石墨烯基止血海绵为基础，通过优化交联分子、复合有机凝血因子及无机粘土粒子等方法，不断提升石墨烯基海绵的止血性能，挖掘石墨烯在外伤止血领域的应用潜力。基于现有研究工作，本文对石墨烯基海绵在外伤止血领域的应用进行综述，按照凝血机制对研究进展进行了归纳和总结(图 1)，进而对其发展方向和前景进行了设想和展望。

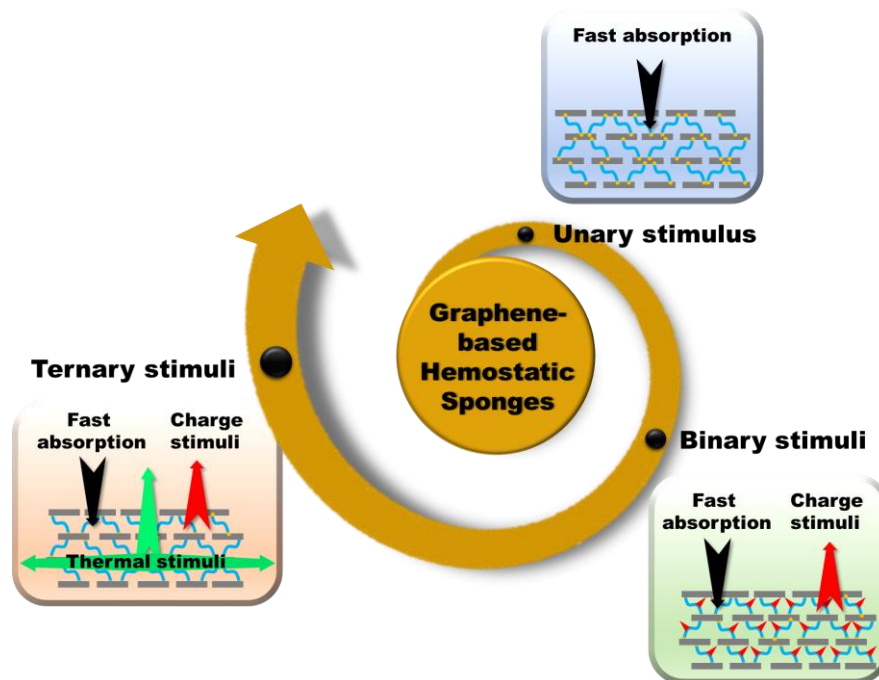


Fig.1 A general outline of this review.

1 利用石墨烯基海绵快速液体吸收特性实现止血

率先报道的石墨烯基止血材料是交联石墨烯海绵(CGS)，通过快速液体吸收特性实现快

速凝血^[8]. Quan 等以乙二胺(EDA)为交联剂, 利用 EDA 与 GO 表面环氧基团的开环反应实现对 GO 交联, 随后通过微波膨化、冻干等得到 CGS(图 2A). 微波膨化处理使 CGS 形成大量多级孔道结构, 极大增加了材料比表面积(图 2B). 石墨烯超亲水特性赋予了 CGS 优异的液体吸收能力, 在 40 ms 内完整吸收一滴液滴, 并可吸收比自身重量重 112 倍的液体(图 2C, 2D), 拥有被动止血材料的特性.

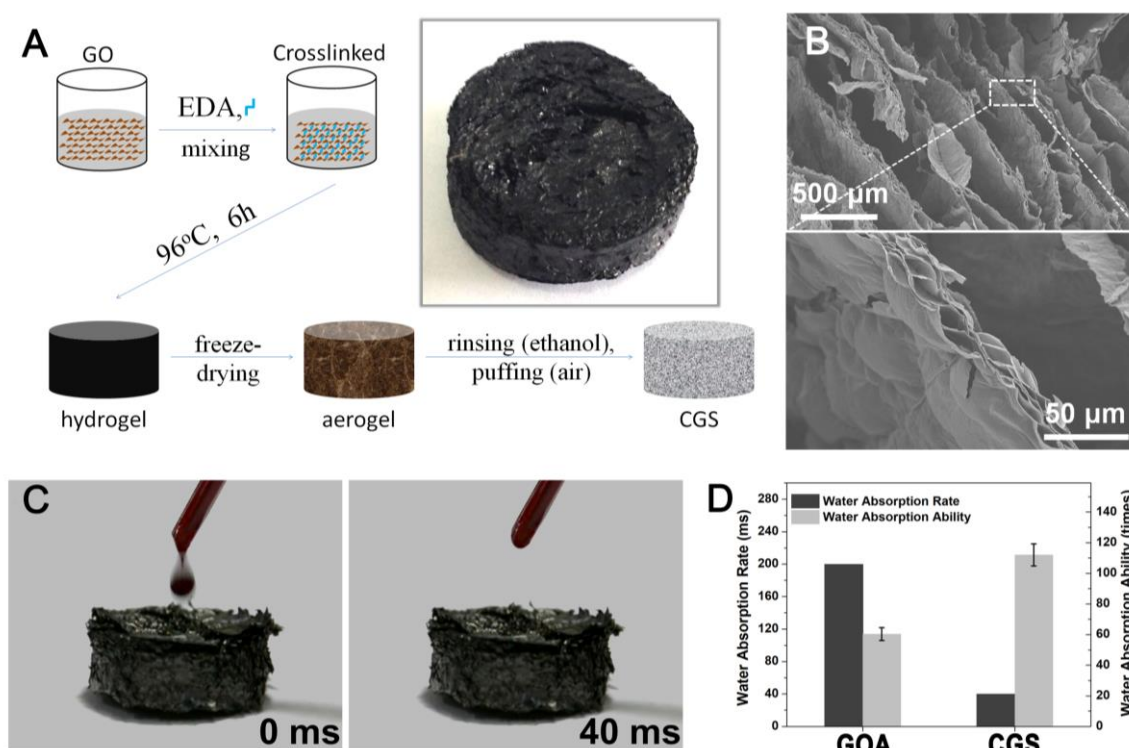


Fig.2 (A) Schematic preparation processes of CGS; The inset is the optical photo of CGS. (B) SEM image of CGS. (C) Photographs of the blood absorption process on the CGS sample. (D) Water absorption rate and capability of CGS and GOA^[8]

Copyright 2015, Elsevier.

止血机制研究发现, CGS 经微波处理导致还原, 并不会刺激、激活血细胞和血小板(图 3A). 在止血过程中, CGS 主要通过快速吸收血浆, 富集血细胞和血小板形成细胞初塞, 加快血液凝固, 从而实现快速止血(图 3B). 体外动态凝血实验表明 CGS 具有良好的止血性能, 在 60 s 内迅速凝结血液(图 3C). 动物止血评价进一步证实 CGS 稳定的止血性能, 在 2-4 min 内实现 SD 大鼠尾动脉止血(图 3D). 与传统的止血材料相比, CGS 具有制备简单、成本低廉、吸收能力强、可长期保存等优点^[43]. 上述研究工作论证了宏观石墨烯基海绵用于体外止血的

可行性，为高性能止血材料的研究与开发提供了新材料。



Fig.3 (A) SEM images of blood cells and platelets adhered on CGS. (B) Hemostatic mechanism of CGS. (C) In vitro dynamic whole-blood clotting evaluation and (D) in vivo hemostatic performance of CGS [8]

Copyright 2015, Elsevier.

2 快速吸收与电荷刺激二元协同提升止血性能

CGS 凝血机制单一，止血效率不足。为进一步提升 CGS 止血性能，在保持 CGS 快速吸收液体特性前提下，后续研究工作利用石墨烯二维片层结构及表面易于功能化特性，通过有机/无机复合及添加活性因子等策略引入电荷刺激，在快速吸收与电荷刺激二元协同作用下，增强石墨烯基海绵凝血刺激，提升材料止血性能^[44-47]。

2.1 优化交联策略引入电荷刺激

已有研究指出界面刺激能促发凝血级联反应加速血液凝结^[48, 49]；而石墨烯易于功能化，通过化学修饰引入特定官能团是增强石墨烯基海绵表面电荷强度、产生界面刺激(电荷刺激)的有效方法。Quan 等^[9]基于 CGS 的制备方法，使用 2,3-二氨基丙酸(DapA)代替 EDA 作为交联剂，成功制备 DapA 增强的石墨烯基海绵(DCGS)。相比于 EDA，DapA 的羧基官能团提高了 DCGS 氧化度，增强了表面电负势，使 DCGS 在保留 CGS 快速液体吸收特性的同时，对红细胞和血小板产生电荷刺激，促发凝血级联系统(图 4)。ζ-电势检测证实 DCGS 表面电负势从 -18.7 mV(CGS)提高至-24.2 mV。在负电荷作用下，DCGS 表现出较强的凝血刺激作用，诱导

红细胞和血小板发生明显的形态变化,使它们由原来圆滑形态变为具有伪足的不规则形态,并紧密结合材料,表明血细胞和血小板处于激活状态,凝血通路被打开.最终,在快速吸收和电荷刺激二元作用下,DCGS在166 s内实现了快速凝血,止血时间比CGS缩短了35 s.此外,研究小组还探究了DapA手性对DCGS性能的影响.研究发现DapA手性能够调控血细胞和血小板的粘附行为,导致材料与血痂的结合力差异,进而影响受试动物出血量评价;而在止血过程中,血液被动与材料接触,DapA手性对DCGS止血时间并没有显著影响.DCGS止血效率的提升主要得益于羧基基团对血小板、血细胞的电荷刺激作用.该研究工作论证了提升电负性可增强石墨烯基海绵电荷刺激作用,快速液体吸收和电荷刺激的共同作用能有效提升石墨烯基海绵止血性能.

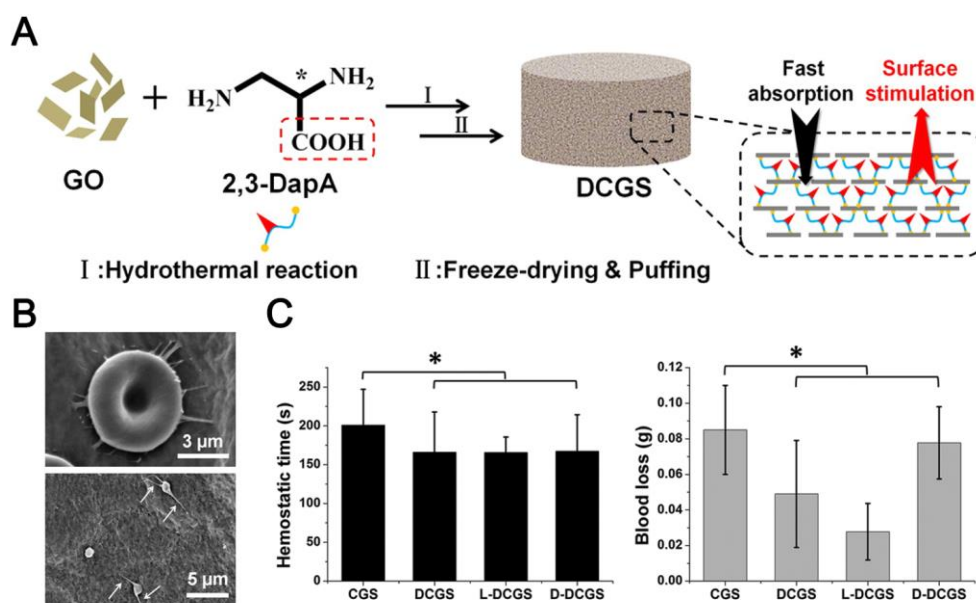


Fig.4 (A) Schematic representation of the preparation route and the hemostatic mechanism of DCGS. (B) SEM images of interfacial interaction between blood cells, platelets and DCGS. (C) Hemostasis time and blood loss of DCGS^[9]

Copyright 2016, American Chemical Society.

GO含有丰富的含氧基团,电负势高达 -40.4 mV,远高于DCGS(-24.2 mV).然而在CGS和DCGS的制备过程中,高温水热反应和微波处理使GO被还原,丢失了大量含氧基团而失去电荷刺激作用.为了进一步增强石墨烯基海绵电荷刺激,Li等^[50]采用温和的交联策略制备了聚多巴胺(PDA)交联石墨烯基海绵(DCGO).首先,将GO溶液冷冻干燥形成自主装海绵

(GOA), 加入多巴胺溶液并在碱性条件下诱导其自聚合形成 PDA 网络, PDA 与 GOA 相交联得到 DCGO (图 5A). 相比于 CGS 和 DCGS 的制备方法, 多巴胺自聚合交联法操作条件温和, 避免了高温反应和微波膨化对 GO 的还原作用. 因此, DCGO 有效保留了 GO 丰富的含氧官能团, 电负性高达 -31.3 mV (图 5B). 在电荷刺激作用下, DCGO 表现出更强的血小板激活作用, 活化能力与 10 U 凝血酶相当 (图 5C). DCGO 可促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白并形成纤维蛋白网络 (图 5D), 增强血痂强度, 加快凝血过程. 最终, DCGO 的止血时间缩短至 105 s . 此外, PDA 网络提高了 DCGO 机械强度, 使海绵在吸收大量液体时维持原有结构, 以保障有效的血液吸收能力. 研究证实, 进一步增强电负性能有效提高石墨烯基海绵的止血性能.

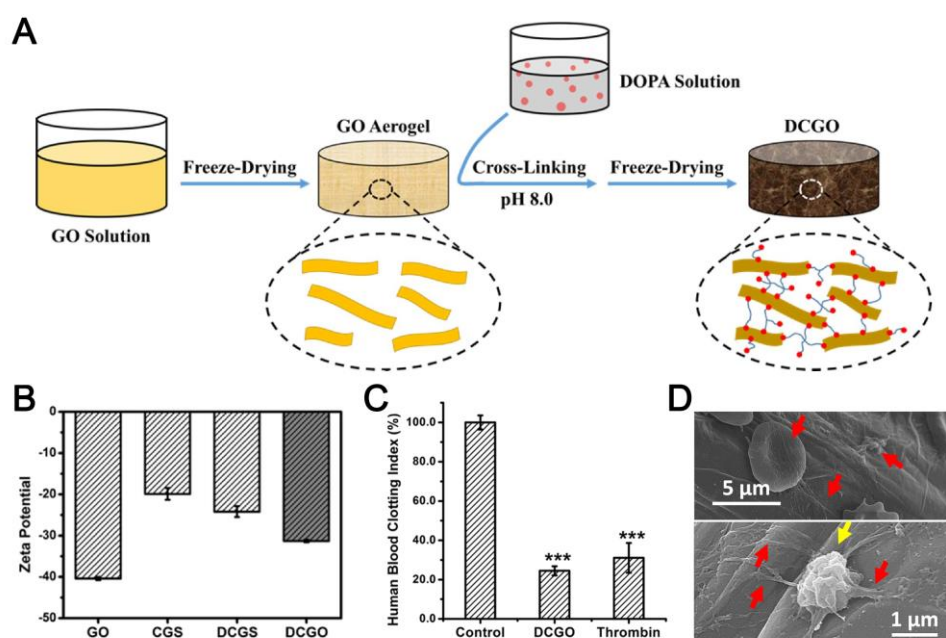


Fig.5 (A) Schematic of the preparation of DCGO. (B) Zeta potential tests of DCGO. (C) Human blood clotting index of DCGO and 10 U thrombin. (D) Selective adsorption of rat blood cells and platelets^[50]

Copyright 2019, Elsevier.

2.2 复合无机粘土引入电荷刺激

无机黏土是最早被开发的高效外伤止血材料, 如沸石(Zeolite)、蒙脱土(MMT)、高岭土(Kaolin)等^[51-53]. 无机粘土中, MMT 由于具有可膨胀特性和较强的电荷刺激能力, 被认为是最有效的无机止血材料^[52, 54]. 但也因为过强的电荷刺激作用, MMT 会导致血管内形成血栓, 且造成严重细胞毒性, 危及患者生命^[55, 56]. 为避免 MMT 的毒副作用, 同时发挥其高效凝血

刺激, Li 等^[57]巧妙地利用石墨烯二维片层结构固定 MMT 颗粒, 制备得到石墨烯/MMT 复合海绵(GMCS). MMT 的层状硅酸盐结构具有负电荷表面, 晶体边缘因不饱和键带有正电荷^[58]; 而 CGS 由于其表面上氨基(EDA)具有正电荷, 边缘羧基带有负电荷, 这与 MMT 的电荷分布完美匹配, 使得石墨烯片层能通过静电相互作用和氢键紧密包裹 MMT. 因此, 两者复合并通过交联剂固定, 能够有效防止 MMT 颗粒游离进入血管内, 保障了材料安全性(图 6A, B). 在止血过程中, GMCS 快速吸收血浆, 使得血细胞和血小板等被浓缩富集在材料与创口界面, 加快了血痂的形成. 与此同时, GMCS 海绵内部的 MMT 会结合并激活随血浆进入海绵内部的凝血因子 FXII, 随后释放激活态凝血因子 FXIIa, 促发凝血级联反应, 加速形成纤维蛋白网络, 加固血痂, 实现快速止血^[59]. 在石墨烯海绵快速液体吸收特性和 MMT 凝血刺激的共同作用下, GMCS 表现出优异的止血性能, 在 85 s 内可实现兔腹股沟大动脉止血, 血管断层扫描显示止血后的血管内没有血栓或血块形成(图 6C), 兔存活率达到 100%. 可见, 石墨烯海绵消除了 MMT 的毒副作用, 为 MMT 重新应用于止血领域提供了可能.

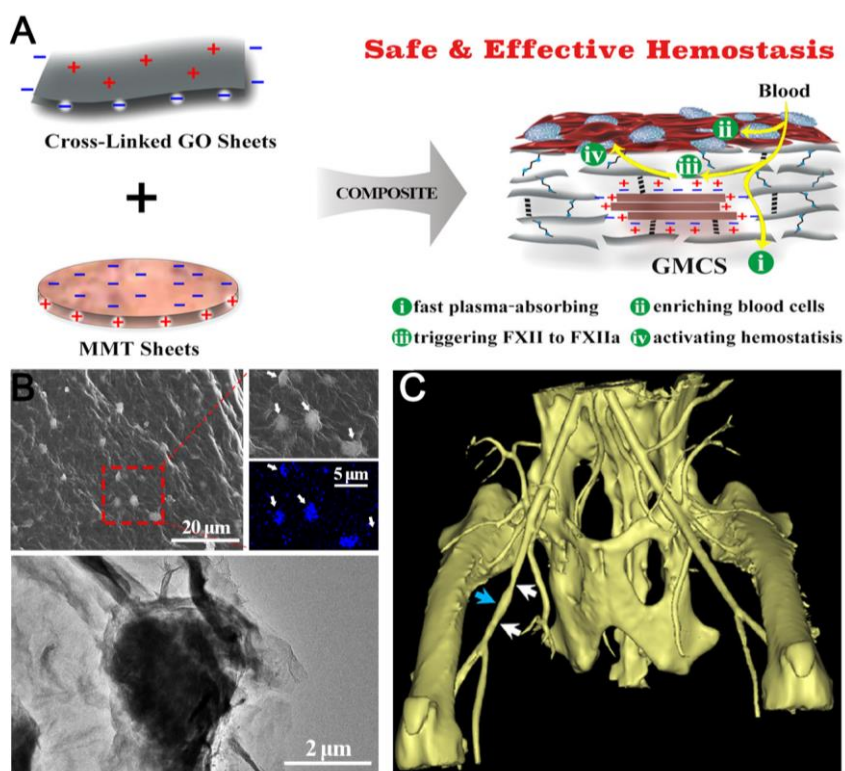


Fig.6 (A) Diagram of MMT incorporation in GMCS and its hemostatic mechanism. (B) SEM image and TEM image of GMCS. (C) CT image of blood flow through the femoral artery of experimental rabbit^[57]

虽然 GMCS 复合止血海绵解决了游离 MMT 引起血管栓塞的问题，但是对 MMT 潜在风险的担忧依然存在。为了消除上述风险，并进一步提高复合石墨烯海绵的止血性能，高岭土被筛选用于构建石墨烯/高岭土复合止血海绵(GKCS)(图 7)^[60]。在快速吸收和电荷刺激的二元作用下，GKCS 在 73 s 时间内实现了快速止血。此外，GKCS 具有良好的血液相容性，并有效抑制炎症基因 IL-1 和 IFN- γ 的表达，保障创口组织不被感染。

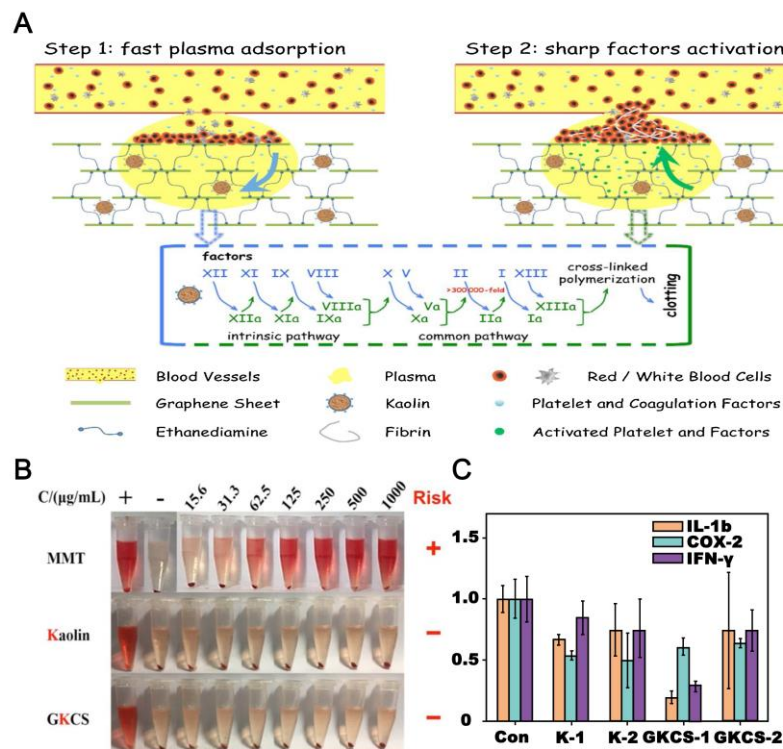


Fig.7 (A) Schematic representation of the hemostatic mechanism for GKCS. (B) Hemolysis assays for MMT, Kaolin and GKCS. (C) The gene expression level of IL-1, NF-kB (COX-2, IFN- γ) for GKCS^[60]

Copyright 2018, Elsevier.

2.3 搭载生物分子引入凝血刺激

凝血酶(Thrombin)是一种经典的止血药剂，能够将可溶性纤维蛋白原转化为不溶性纤维蛋白实现快速止血^[61]。Li 等^[62]以 CGS 为载体，采用物理喷淋方式将凝血酶固定在 CGS 表面，形成 CGS/凝血酶复合海绵(TCGS) (图 8A)，并以此为模型材料深入研究二元协同止血机制。研究发现，在 CGS 快速液体吸收作用和凝血酶凝血刺激共同作用下，TCGS 在 100 s 内实现了快速止血，性能优于凝血酶或 CGS(图 8B)。然而，凝血酶添加量(即酶活 U)与 TCGS 止血性

能呈现非线性关系：当凝血酶含量低于 25 U 时，随着凝血酶添加量的增加，TCGS 止血性能逐渐提升；而当凝血酶含量高于 25 U 时，TCGS 止血性能随凝血酶添加量增加而下降(图 8C)。这主要是由于石墨烯海绵液体吸附性能和凝血酶刺激作用存在平衡关系：在不影响海绵液体吸附能力前提下，增加凝血酶含量，提高酶活能够加快纤维蛋白网络形成，加速凝血；但添加过多凝血酶会堵塞海绵孔道，削弱海绵液体吸附能力，TCGS 止血性能也随之减弱(图 8A, D)。因此，石墨烯海绵的液体吸附能力和凝血因子的凝血刺激作用既统一又对立，当两者处于协同作用下，才能最大限度发挥石墨烯复合海绵止血性能。

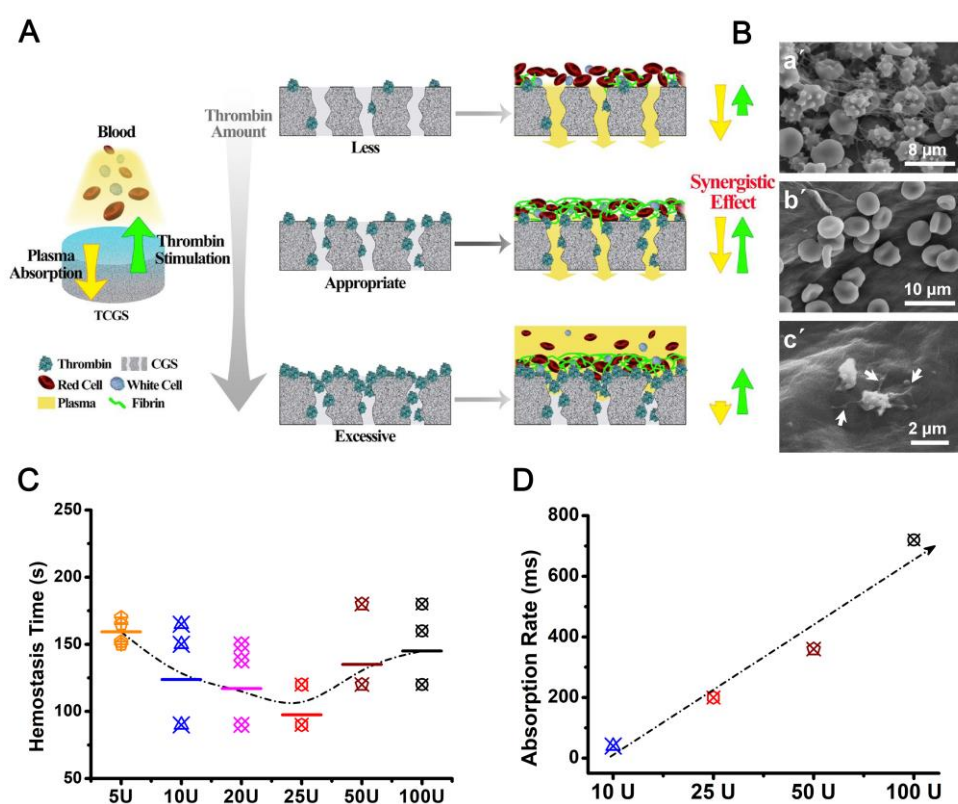


Fig.8 (A) Schematic representation of TCGS constructions and the synergy effect for hemostasis. (B) SEM images of blood cells and platelet adhesion on TCGS surface. (C) Hemostatic time and (D) the absorption rate of TCGS with different added amounts of thrombin (10, 25, 50, 100 U)^[62]

Copyright 2018, Elsevier.

在上述研究基础上，Mellado 等^[63]将葡萄籽提取物，原花青素(PA)作为活性因子添加到 GO/聚乙烯醇复合气凝胶中，通过提高凝胶电负势和液体吸收能力增强其止血性能，同时 PA

的引入还赋予凝胶促伤口愈合的能力。Chen 等^[64]利用天然止血药白芨多糖(Bsp)与 GO 的氢键相互作用力对 GO 进行交联改性,得到的 BGCS 海绵具有较高电负势(-27.3 mV)和快速液体吸收作用,能在 50 s 内实现鼠尾动脉的高效止血。

3 快速吸收、电荷与热刺激三元作用提升止血性能

上述研究工作采用有机/无机复合,直接添加凝血刺激因子等方式实现二元凝血刺激作用;而石墨烯本身具有极佳的热传导效应^[65],可利用其导热性能平衡热刺激,实现多元凝血刺激共同作用。

沸石具有较强的液体吸附能力和丰富的表面电荷,作为第一代 QuikClot 止血敷料,被广泛应用于止血领域^[66]。但是由于沸石在吸收液体后会释放大量热量,导致伤口温度高达 70 °C,会对伤口组织造成严重灼伤,沸石逐渐被其他材料取代^[67-69]。然而,沸石适当的热释放有利于激活凝血级联反应,加速凝血^[70, 71]。因此,如何平衡沸石热刺激和热损伤是一个具有挑战性的难题。基于上述石墨烯基海绵二元协同止血研究,结合石墨烯材料优异的热传导性能,Liang 等^[72]设计构建了一种沸石/交联石墨烯海绵(Z-CGS)。Z-CGS 中石墨烯二维片层结构完美包覆沸石,避免了沸石与伤口直接接触。Z-CGS 吸水后具有温和的放热过程和良好的导热特性(图 9),可以有效防止沸石放热产生的局部高温对伤口造成二次伤害。

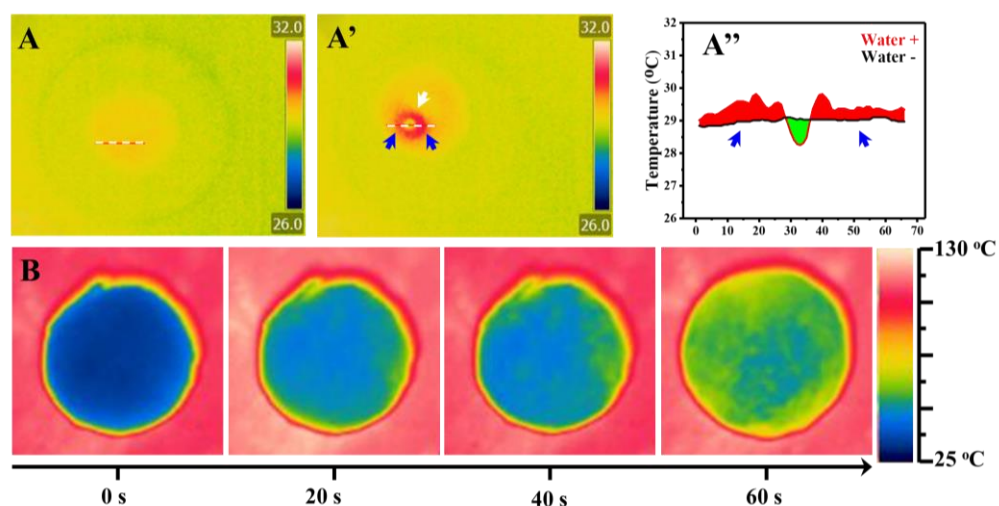


Fig.9 (A) IR image of Z-CGS before or after liquid absorption. (B) Thermal conductivity of Z-CGS^[72]

复合策略使 Z-CGS 具有 CGS 的物理吸附作用、沸石的热刺激和电荷刺激，在三元凝血刺激共同作用下，Z-CGS 表现出更为出色的止血性能，血液凝固指数 BCI 降低至 40%，数值远低于其他含一元或二元凝血刺激作用的石墨烯基海绵(图 10A)。体内止血评价进一步证实，Z-CGS 能在 69 s 内停止大鼠大动脉出血，性能优于商售止血产品 QuikClot Combat(图 10B)。跟踪止血过程中材料的放热情况发现(图 10C-E)，沸石组会在 1 min 内升温至 70 °C，并持续高温将近 9 min，严重灼伤伤口组织。然而，Z-CGS 并不会引起明显的局部高温，在整个止血过程中，Z-CGS 表现出温和的放热反应，伤口组织温度不超过 42 °C，这有利于激活凝血因子加速止血而不会对伤口造成灼伤。

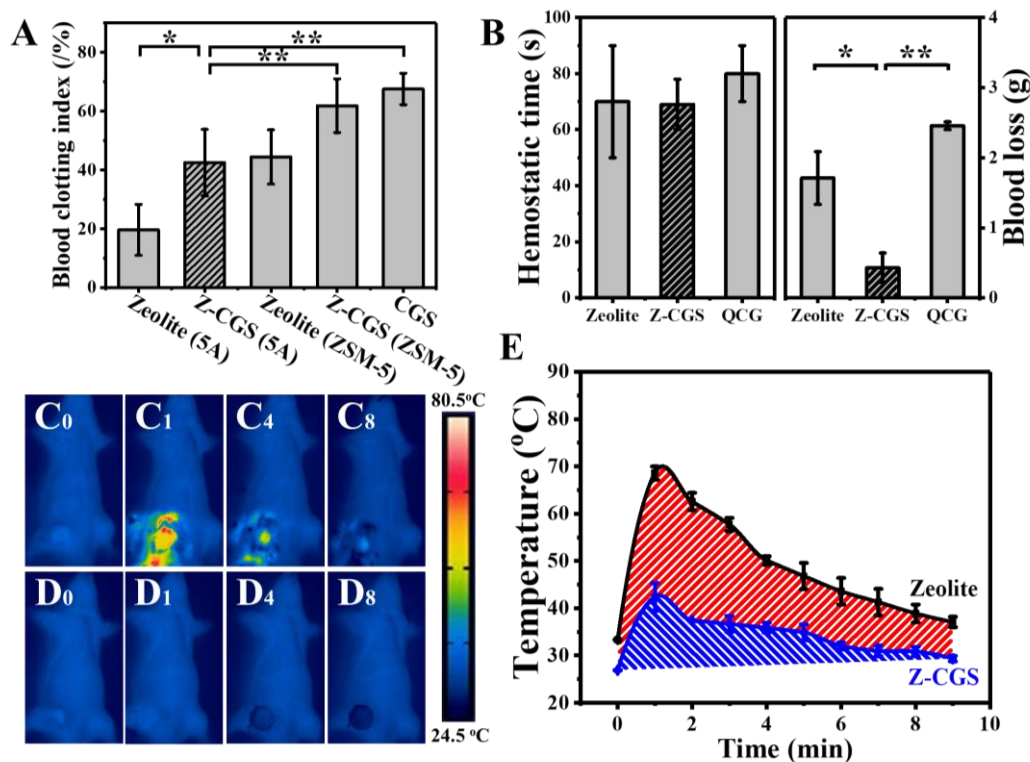


Fig.10 (A) In vitro and (B) in vivo hemostatic performance of Z-CGS. IR images of hemostatic process in the SD rat artery injury model: (C) zeolite and (D) Z-CGS. The subscripts show the time (minute) since the hemostat was applied to the wound. (E) Temperature curve of wound tissue after application of different hemostats^[72]

Copyright 2019, American Chemical Society.

基于以上结果，Liang 等深入分析了 Z-CGS 三元凝血刺激共同作用促进止血的过程。首

先，血液被 Z-CGS 快速吸收，血细胞及血小板富集在材料与伤口界面形成细胞初塞；血浆被快速吸收进入材料内部，血浆中的凝血因子被沸石电荷刺激作用激活，促发凝血级联反应。与此同时，沸石吸收血浆并放出热量，热量经石墨烯快速传导至周围和界面处，激活血小板，增强血痂强度并进一步强化凝血级联反应。因此，在三元凝血刺激共同作用下，Z-CGS 实现了安全、高效止血。可见，多元凝血刺激共同作用能够有效提升石墨烯基海绵止血性能；石墨烯的导热性为沸石安全高效地应用于止血领域开辟了一条新途径。

4 总结与展望

石墨烯基海绵是一种具有发展潜力的新型止血材料，在创伤应急方面具有潜力和优势。本文根据止血机制，对石墨烯基止血海绵的研究工作进行了归纳和总结：第一，石墨烯与水超亲和，宏观石墨烯基海绵能够在毫秒级时间内吸收血浆，富集血细胞、血小板实现止血；第二，利用石墨烯二维片层结构和表面易于功能化的特性，采用有机/无机复合，直接添加活性因子等策略，在石墨烯基海绵基础上引入电荷刺激，协同海绵快速吸收作用，提升了石墨烯基复合海绵的止血性能；第三，基于二元凝血刺激并结合石墨烯导热性能，实现了快速吸收、电荷刺激以及热刺激的三元刺激凝血作用，进一步提升了石墨烯基海绵的止血性能。

石墨烯基海绵在外伤止血领域具有独特的优越性，显示出积极的发展态势：

第一，多机制协同增效。实现石墨烯基海绵安全、高效止血。上述研究工作论证了多元凝血刺激复合策略是提升石墨烯基止血海绵性能的切实可行的方法，为高性能石墨烯基止血材料的研究与发展指明了方向，奠定了理论基础。但多机制协同增效的内在机理目前仍需要深入挖掘，对于即统一又对立的多元凝血刺激作用该如何平衡与调节，发挥它们最大的促凝血作用是值得探讨和挖掘的关键科学问题。此外，石墨烯基海绵快速吸收作用与凝血刺激存在动态平衡关系，单纯通过添加多种凝血刺激客体分子会牺牲海绵快速吸收作用，难以实现有效的多机制协同作用。因此，利用石墨烯基材料独特的物理化学特性，如光学性能、导电、导热性能等，在保障石墨烯基海绵快速液体吸收作用的前提下，发掘更多的凝血刺激作用，实现多机制协同止血并阐明多机制协同内在机理，对发展高性能石墨烯基止血海绵具有重要的意义。

第二，多功能复合提升石墨烯基海绵的综合性能。高性能止血海绵开发的根本指标在于高效止血，但与此同时，其他性能如复杂伤口适应性、促伤口愈合性及抗感染性等在实际应用中也不可或缺。石墨烯基海绵是一种优异的平台化载体材料，利用其独特的二维片层结构

可有效搭载功能性客体分子, 实现多功能复合. 因此, 复合策略实现石墨烯基海绵多功能化, 用于应对复杂伤口、避免伤口感染、加速伤口愈合等是石墨烯基止血海绵发展的另一个重要方向和趋势. 在保障石墨烯止血海绵快速止血性能前提下, 如何同时实现抑菌、促愈合等多功能具有重要的研究价值.

总而言之, 石墨烯基海绵是一类新兴的外伤止血材料, 由二维石墨烯纳米片层构筑形成, 具有多级孔结构、快速液体吸收能力、易于表面功能化等特性, 可作为平台式载体实现多凝血机制协同及多功能复合, 性能有望优于美国陆军外科研究院提出的完美止血剂七项标准, 在外伤止血具体领域发挥不可替代的作用. 相信, 石墨烯基止血海绵的不断发展, 不仅拓展了石墨烯在生物医学领域的应用, 而且为军民医疗和应急救护提供了一种使用便捷且安全高效的新型止血材料, 也为高性能外伤止血材料的理论研究提供了新见解.

Supported by the China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (No. 2018M641162).

参考文献

- [1] Chan L. W., Wang X., Wei H., Pozzo L. D., White N. J., Pun S. H., *Sci. Transl. Med.*, **2015**, 7(277), 277ra229
- [2] Behrens A. M., Sikorski M. J., Kofinas P., *J. Biomed. Mater. RES. A*, **2014**, 102(11), 4182–4194
- [3] Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T. J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., Filipescu D., Hunt B. J., Komadina R., Nardi G., *Crit. care*, **2016**, 20(1), 100
- [4] Hangge P., Stone J., Albadawi H., Zhang Y. S., Khademosseini A., Oklu R., *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, **2017**, 7(Suppl 3), S267–S275
- [5] Emilia M., Luca S., Francesca B., Luca B., Paolo S., Giuseppe F., Gianbattista B., Carmela M., Luigi M., Mauro L., *Transfus. Apher. Sci.*, **2011**, 45(3), 305–311
- [6] Bennett B. L., Littlejohn L., *Mil. Med.*, **2014**, 179(5), 497–514
- [7] Hickman D. A., Pawlowski C. L., Sekhon U. D., Marks J., Gupta A. S., *Adv. Mater.*, **2018**, 30(4), 1700859
- [8] Quan K. C., Li G. F., Luan D., Yuan Q. P., Tao L., Wang X., *Colloids Surf. B*, **2015**, 132, 27–33
- [9] Quan K. C., Li G. F., Tao L., Xie Q., Yuan Q. P., Wang X., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8(12), 7666–7673
- [10] Zhang S. H., Li J. W., Chen S. J., Zhang X. Y., Ma J. W., He J. M., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 230, 115585
- [11] Shi X. Y., Fang Q., Ding M., Wu J., Ye F., Lv Z. B., Jin J., *J. Biomater. Appl.*, **2016**, 30(7), 1092–1102
- [12] Chen Z. Z., Li F., Liu C. J., Guan J., Hu X., Du G., Yao X. P., Wu J. M., Tian F., *J. Mater. Chem. B*, **2016**, 4(44), 7146–7154
- [13] Shi Z. H., Lan G. Q., Hu E. L., Lu F., Qian P., Liu J. W., Dai F. Y., Xie R. Q., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 232, 115814
- [14] Yu L. S., Shang X. Q., Chen H., Xiao L. P., Zhu Y. H., Fan J., *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1), 1–9

-
- [15] Chen Y., Qian J. Q., Zhao C. Y., Yang L. C., Ding J., Guo H., *Eur. Polym. J.*, **2019**, *118*, 17–26
- [16] Fan X. L., Li Y.J., Li X. M., Wu Y. H., Tang K. Y., Liu J., Zheng X. J., Wan G. M., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, *154*, 1185–1193
- [17] Li Q., Lu F., Shang S. M., Ye H. L., Yu K., Lu B., Xiao Y., Dai F. Y., Lan G. Q., *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2019**, *7*(10), 9121–9132
- [18] Rao C. N. R., Sood A. K., Subrahmanyam K. S., Govindaraj A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*(42), 7752–7777
- [19] Geim A. K., Novoselov K. S., *Nanosci. Technol.*, **2010**, *6*, 11–19.
- [20] Cao X. B., Qi D. P., Yin S.Y., Bu J., Li F. J., Goh C. F., Zhang S., Chen X. D., *Adv. Mater.*, **2013**, *25*(21), 2957–2962
- [21] Zhang D., Peng L., Shi N. E., Yu Y. H., Min Y. G. Epstein A. J., *J. Mater. Sci. Technol.*, **2017**, *52*(13), 7698–7708
- [22] Peng M. W., Wen Z., Xie L. J., Cheng J., Jia Z., Shi D. L., Zeng H. J., Zhao B., Liang Z. Q., Li T., Jiang L., *Adv. Mater.*, **2019**, *31*(35), 1902930
- [23] Fu L. H., Shi Y. G., Wang K., Zhou P., Liu M. Y., Wan Q., Tao L., Zhang X. Y., Wei Y., *New J. Chem.*, **2015**, *39*(10), 8172–8178
- [24] Shi Y. G., Liu M. Y., Wang K., Deng F. J., Wan Q., Huang Q., Fu L. H., Zhang X. Y., Wei Y., *Polym. Chem.*, **2015**, *6*(32), 5876–5883
- [25] Sun X. M., Liu Z., Welsher K., Robinson J. T., Goodwin A., Zaric S., Dai H. J., *Nano Res.*, **2008**, *1*(3), 203–212
- [26] Zhang L. M., Xia J. G., Zhao Q. H., Liu L. W., Zhang Z. J., *small*, **2010**, *6*(4), 537–544
- [27] Pumera M., *Mater. Today*, **2011**, *14*(7-8), 308–315
- [28] Zhu B. W., Niu Z. Q., Wang H., Leow W. R., Wang H., Li Y. G., Zheng L. Y., Wei J., Huo F. W., Chen X. D., *Small*, **2014**, *10*(18), 3625–3631
- [29] Lin J., Huang Y., Huang P., *Biomedical Applications of Functionalized Nanomaterials*, Amsterdam, Elsevier Press, 2018, 247–287.
- [30] Du Y.Guo S. J., *Nanoscale*, **2016**, *8*(5), 2532–2543
- [31] Yin S., Wu Y. L., Hu B., Wang Y., Cai P., Tan C. K., Qi D., Zheng L., Leow W. R., Tan N. S., *Adv. Mater. Interfaces*, **2014**, *1*(1), 1300043
- [32] Bai L. Z., Zhao D. L., Xu Y., Zhang J. M., Gao Y. L., Zhao L. Y., Tang J. T., *Mater. Lett.*, **2012**, *68*, 399–401
- [33] Goenka S., Sant V., Sant S., *J. Control. Release*, **2014**, *173*, 75–88
- [34] Bai R. G., Ninan N., Muthoosamy K., Manickam S., *Prog. Mater. Sci.*, **2018**, *91*, 24–69
- [35] Kumar S., Chatterjee K., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*(40), 26431–26457
- [36] Nurunnabi M., Khatun Z., Nafiujjaman M., Lee D. g., Lee Y. k., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, *5*(16), 8246–8253
- [37] Kumar S., Raj S., Kolanthai E., Sood A., Sampath S., Chatterjee K., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, *7*(5), 3237–3252
- [38] Mo S., Peng L., Yuan C. Q., Zhao C. Y., Tang W., Ma C. L., Shen J. X., Yang W. B., Yu Y. H., Min Y., Epstein A. J., *RSC Adv.*, **2015**, *5*(118), 97738–97745
- [39] Zhang Y., Guan J., Wu J. M., Ding S., Yang J., Zhang J. H., Dong A., Deng L. D., *Carbohydr. Polym.*, **2019**, *219*, 405–413
- [40] Wang Y. S., Wang C., Qiao L. X., Feng J. X., Zheng Y. D., Chao Y., He W., Xie Y., Shuai W. J., Li M. L., *Appl. Mater. Today*, **2018**, *13*, 228–241

-
- [41] Nair R., Wu H., Jayaram P., Grigorieva I., Geim A., *Science*, **2012**, 335(6067), 442–444
- [42] Pusateri A. E., McCarthy S. J., Gregory K. W., Harris R. A., Cardenas L., McManus A. T., Goodwin Jr C. W., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **2003**, 54(1), 177–182
- [43] Liao K. H., Lin Y. S., Macosko C. W., Haynes C. L., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2011**, 3(7), 2607–2615
- [44] Madni A., Noreen S., Maqbool I., Rehman F., Batool A., Kashif P. M., Rehman M., Tahir N., Khan M. I., *J. Drug Target.*, **2018**, 26(10), 858–883
- [45] Shareena T. P. D., McShan D., Dasmahapatra A. K., Tchounwou P. B., *Micro Nano Lett.*, **2018**, 10(3), 53
- [46] Peng W. J., Li H. Q., Liu Y. Y., Song S. X., *J. Mol. Liq.*, **2017**, 230, 496–504
- [47] Khan D. M., Kausar A., Salman S. M., *Polym. Plast. Technol. Eng.*, **2016**, 55(7), 744–768
- [48] Ostomel T. A., Shi Q., Stoimenov P. K., Stucky G. D., *Langmuir*, **2007**, 23(22), 11233–11238
- [49] Dobrovolskaia M. A., Patri A. K., Simak J., Hall J. B., Semberova J., De Paoli Lacerda S. H., McNeil S. E., *Mol. Pharmacol.*, **2012**, 9(3), 382–393
- [50] Li G. F., Liang Y. P., Xu C. C., Sun H., Tao L., Wei Y., Wang X., *Colloids Surf. B*, **2019**, 174, 35–41
- [51] Pourshahrestani S., Zeimaran E., Djordjevic I., Kadri N. A., Towler M. R., *Mat. Sci. Eng. C*, **2016**, 58, 1255–1268
- [52] Baker S. E., Sawvel A. M., Zheng N., Stucky G. D., *Chem. Mater.*, **2007**, 19(18), 4390–4392
- [53] Granville-Chapman J., Jacobs N., Midwinter M., *Injury*, **2011**, 42(5), 447–459
- [54] Manias E., Touny A., Wu L., Strawhecker K., Lu B., Chung T., *Chem. Mater.*, **2001**, 13(10), 3516–3523
- [55] Kheirabadi B. S., Mace J. E., Terrazas I. B., Fedyk C. G., Estep J. S., Dubick M. A., Blackbourne L. H., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **2010**, 68(2), 269–278
- [56] Bowman P. D., Wang X., Meledeo M. A., Dubick M. A., Kheirabadi B. S., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **2011**, 71(3), 727–732
- [57] Li G. F., Quan K. C., Liang Y. P., Li T., Yuan Q., Tao L., Xie Q., Wang X., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8(51), 35071–35080
- [58] Dawson J. I., Oreffo R. O., *Adv. Mater.*, **2013**, 25(30), 4069–4086
- [59] Griffin J. H., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, 75(4), 1998–2002
- [60] Liang Y. P., Xu C. C., Li G. F., Liu T., Liang J. F., Wang X., *Colloids Surf. B*, **2018**, 169, 168–175
- [61] Di Cera E., *Mol. Aspects Med.*, **2008**, 29(4), 203–254
- [62] Li G. F., Quan K. C., Xu C. C., Deng B., Wang X., *Colloids Surf. B*, **2018**, 161, 27–34
- [63] Mellado C., Figueroa T., Báez R., Castillo R., Melendrez M., Schulz B., Fernández K., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(9), 7717–7729
- [64] Chen J., Lv L. Y., Li Y., Ren X. D., Luo H., Gao Y. P., Yan H. X., Li Y. F., Qu Y. X., Yang L., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, 130, 827–835
- [65] Zhang Q. Q., Hao M. L., Xu X., Xiong G. P., Li H., Fisher T. S., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9(16), 14232–14241
- [66] Hursey F. X., Dechene F. J., *Method of Treating Wounds*, US 4822349[P], 1989-04-18
- [67] Rhee P., Brown C., Martin M., Salim A., Plurad D., Green D., Chambers L., Demetriades D., Velmahos G., Alam H., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **2008**, 64(4), 1093–1099
- [68] Ahuja N., Ostomel T. A., Rhee P., Stucky G. D., Conran R., Chen Z., Al-Mubarak G. A., Velmahos G., DeMoya M., Alam H. B., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **2006**, 61(6), 1312–1320
- [69] Kontori E., Perraki T., Tsvivilis S., Kakali G., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2009**, 96(3), 993–998

-
- [70] Gader A., Al-Mashhadani S., Al-Harthy S., *Br. J. Haematol.*, **1990**, 74(1), 86–92
- [71] Keatinge W. R., Coleshaw S. R., Easton J. C., Cotter F., Mattock M. B., Chelliah R., *Am. J. Med.*, **1986**, 81(5), 795–800
- [72] Liang Y. P., Xu C. C., Liu F., Du S. Y., Li G. F., Wang X., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(27), 23848–23857

Research progress of graphene-based hemostatic sponges

DU Fanglin#, WU Bingxin #, LIU Jiao , XU Congcong, LI Guofeng*, WANG Xing*
(*Beijing Laboratory of Biomedical Materials, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, PR China*)

Abstract Graphene-based sponge, constructed by two-dimensional carbon nanosheets, is a new type of trauma hemostatic material. It has features of hierarchical porous structures, ultrafast liquid absorption capacity, and versatile surface functionalization. Therefore, it has been used as a platform to achieve multifunctional composites, showing the great applications in the field of trauma hemostasis. This review summaries the research progress focusing on the applications and mechanism researches of graphene-based hemostatic sponges, and suggests its prospects for its development.

Keywords Graphene; Hemostatic sponge; Hemostatic mechanism; Rapid hemostasis