

# 生物大分子敷料在慢性创面修复中的应用进展

周娟, 赖佳惠, 方诗莹, 杨陈, 王攀琛, 曾以妍, 陈敬华\*

(江南大学药学院, 江苏无锡 214122)

**摘要:** 慢性创面具有发病机制复杂、容易复发、治疗时间长、难度大、费用高、致残率较高等特点, 对患者的生活质量有严重的负面影响, 关于慢性创面的治疗是当今创伤治疗的难题之一。伤口敷料在做创面处理时起关键作用, 其中以生物大分子为基质成分的功能敷料尤为引人注目。生物大分子因其良好的生物相容性、可生物降解性、低毒性等生物特性, 可以制成针对慢性创面修复的多种形式的生物敷料, 并可通过改性或复合的方法, 增强其作为敷料的性能。通过对生物大分子相关性质和生物大分子敷料在慢性创面修复中的应用研究进展予以综述, 说明了生物大分子敷料在慢性创面修复中有着很大的应用前景, 为生物大分子敷料的临床研究提供思路和帮助。

**关键词:** 生物大分子; 慢性创面; 功能性敷料; 伤口愈合

中图分类号: Q 819 文章编号: 1673-1689(2021)04-0001-08 DOI: 10.3969/j.issn.1673-1689.2021.04.001

## Research Progress on Biomacromolecules Applied in Chronic Wound Repair

ZHOU Juan, LAI Jiahui, FANG Shiyong, YANG Chen, WANG Panchen, ZENG Yiyan, CHEN Jinghua\*

(School of Pharmaceutical Sciences, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract:** Chronic wounds are characterized by complicated pathogenesis, easy recurrence, long treatment time, great difficulty, high cost and high disability rate which have serious negative impacts on the life quality of patients. The treatment of chronic wounds is one of the difficult problems of wound treatment today. Wound dressings play a key role in wound treatment, especially the functional dressings with biomacromolecules as matrix components. Because of good biocompatibility, biodegradability, low toxicity and other biological characteristics, biomacromolecules can be made into various biological dressings for chronic wound repair, and can be modified or compounded with enhanced performance as a dressing. This article reviewed the research progresses of biomacromolecule-related properties and the applications of biomacromolecule dressings in chronic wound repair. It indicates that biomacromolecule dressings have great application prospects in chronic wound repair, providing ideas and help for clinical research of biomacromolecule dressings.

**Keywords:** biomacromolecules, chronic wounds, functional dressing, wound healing

收稿日期: 2019-12-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(21574059); 江苏省自然科学基金项目(BK20170203)。

作者简介: 周娟(1986—), 女, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 主要从事生物医药材料研究。E-mail: juanzhou@jiangnan.edu.cn

\* 通信作者: 陈敬华(1971—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事糖药理学及生物材料方面的基础和应用研究。

E-mail: chenjinghua@jiangnan.edu.cn

皮肤伤口愈合是非常复杂的过程,主要依靠高度调控的生长因子之间复杂的相互作用和协同工作,使受伤的皮肤恢复屏障的功能<sup>[1-2]</sup>。当伤口愈合由于慢性疾病或感染等不能正常进行时,就可能会导致慢性创面。具体来说,慢性创面是指机体正常皮肤及组织损伤后,由于外因或内因的作用,接受4周或以上的正规治疗,无法通过及时、有序、正常的修复程序达到功能完整的创面,也无明显愈合倾向的创面<sup>[3-4]</sup>。慢性创面具有发病机制复杂,覆盖多学科,病情迁延、容易复发,治疗时间长、难度大、费用高,致残率较高等特点,对患者有着极大的影响。

慢性创面的治疗虽然异常艰难,但近年来应用功能性敷料的治疗方法已经取得了较大进展。功能性敷料治疗能为创面提供快速愈合的环境。功能性敷料作为创面处的覆盖物,在创面愈合过程中,可以替代受损的皮肤起到暂时性屏障作用,避免或控制创面感染,提供有利于创面愈合的环境。临床有效的创面敷料应具有以下条件:1)能为创面提供湿润的环境并能促进生长因子释放,促进成纤维细胞、血管内皮细胞、角质细胞等生长;2)可以与创面良好贴服;3)有效防止水分和体液从创面逸出并吸收从创面流出的渗出液;4)能有效防止外界微生物的入侵;5)无毒无菌,对人体无害;6)体感好,具有一定的柔韧性和强度;7)能提供理想的生物相容性,有利于新皮肤的生长。

为了满足以上要求,目前国内外聚焦开发以生物大分子为基质成分的功能敷料,其中以蛋白质、多糖及天然高分子为主。这些生物大分子具有有效修复创面所必要的生物特性,譬如生物相容性,生物可降解性等。以此开发出的敷料能够为皮肤创面愈合建立优化的生理微环境<sup>[5]</sup>。作者将主要论述以蛋白质、多糖及天然高分子为主要成分制成的功能敷料及其特点,并对创面敷料现状及近年来的研究进展进行阐述,探索其进一步的发展方向。

## 1 蛋白质

### 1.1 胶原蛋白

胶原蛋白是人体内最丰富的蛋白质,占总蛋白的25%,占皮肤(干质量)的70%~80%。它具有低免疫原性、良好的生物相容性和生物降解安全性<sup>[6]</sup>。另外,人们逐渐发现胶原蛋白和胶原衍生的片段调控着许多细胞功能,包括细胞形状维持,细胞分化、迁

移和许多蛋白质的合成<sup>[7]</sup>,在伤口愈合级联的所有阶段(止血、炎症、增殖和重建)都起着重要作用,例如胶原蛋白可以保存白细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和上皮细胞,并同时刺激细胞活性,进而吸引细胞定向迁移到伤口部位来促进新的胶原基质的沉积<sup>[6]</sup>。在慢性创面重建阶段,基质金属蛋白酶(MMP)活性过度表达、转化生长因子失衡(数量下降、无法被利用或分布异常)等因素会造成基质蛋白过度生成和纤维化。胶原蛋白可以有效吸收伤口渗出液,并且结合和保护伤口渗出液携带的生长因子,还可以使伤口渗出液中过度活化的MMP失活,从而促进伤口愈合。

近几年基于胶原蛋白研制出的治疗慢性创面的功能敷料通常以水凝胶、海绵、薄膜、聚合物和糊状物等形式存在。这些敷料一般是将胶原蛋白与其他功能分子交联或复配,实现抑菌抗炎、缓释药物、清洁伤口等功能<sup>[8-9]</sup>。例如,本课题组设计制备了一种由胶原蛋白和透明质酸组成的注射水凝胶,用来模拟血管细胞生长的细胞外基质,从而促进伤口愈合。水凝胶是通过胶原-羟苯甲酸(COL-P)和透明质酸-酪胺(HA-Tyr)在辣根过氧化物酶(HRP)催化下原位偶联实现。该水凝胶具有多孔结构,有利于气体、介质和营养物质的交换。在其中培养的人微血管内皮细胞(HMEC)和成纤维细胞(COS-7)表现出明显的增殖行为,尤其在HMEC培养的水凝胶中发现了一定水平的血管内皮生长因子(VEGF),这为血管再生提供了可能。另外,该凝胶处理过的全层创面的愈合率和有效性高于商用药物<sup>[10]</sup>。另外,随着近几年各类生长因子产品的出现,很多学者开始使用生长因子和胶原蛋白联合治疗慢性创面,并取得了很好的疗效。陈柏秋等<sup>[11]</sup>联合应用胶原贴敷料和表皮细胞生长因子(EGF)凝胶治疗创面,即先用胶原贴敷料敷于创面,时间约半小时,取下胶原贴敷料后,取重组人表皮生长因子凝胶适量,均匀涂于患处。其研究表明表皮生长因子和胶原蛋白的联合使用可有效减轻创面疼痛,提高创面愈合率。

### 1.2 明胶

明胶是通过胶原蛋白水解得到的一类变性蛋白质<sup>[12]</sup>,具有良好的生物相容性、生物降解性、水溶性、络合性和稳定性等,相比于胶原具有更弱的抗原性,且可以活化巨噬细胞从而达到止血的作用<sup>[13]</sup>。明胶分子链中含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

(RGD)序列,可与11种整合素特异性结合,有效促进细胞对生物材料的黏附<sup>[14]</sup>。除此之外,明胶分子结构中含有大量如 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 等的亲水基团,这使明胶在一定浓度和温度下能够通过分子间氢键相互作用形成凝胶。明胶由于以上优良特性,成为一种比较理想的用于慢性创面修复的敷料材料。Donald等<sup>[15]</sup>将阿拉伯木聚糖阿魏酸盐(AXF)和明胶(GEL)按不同的质量比电纺成复合纤维敷料,用于修复糖尿病慢性创面。该纤维通过Eosin-Y/PEG-DA交联,结构稳定性、生物相容性和抗菌性能都显著提高。此外GEL-AXF复合纤维能调节药物释放,是理想的创面敷料。Garcia-Orue等<sup>[16]</sup>用明胶制备了一种双层创面敷料。他们采用乳糖介导的明胶交联法制备了一种耐降解的敷料上层,为整体敷料提供了机械支撑和保护。敷料下层是通过明胶与柠檬酸交联形成的多孔基质,具有良好溶胀能力。在保持机械完整性的前提下,该敷料能够膨胀 $284.2\% \pm 57.2\%$ ,其水蒸气透过率在商业敷料范围内,并且具有良好的生物相容性,是优良的用于伤口愈合的新型明胶基双层创面敷料。

### 1.3 丝蛋白

蚕丝蛋白是蚕茧的主要成分,主要由丝素蛋白和丝胶蛋白两部分组成,其中丝素蛋白约占总丝蛋白的70%~80%。丝素蛋白是一种两亲性的天然高分子聚合物<sup>[17]</sup>,它的分子链是由高度重复的氨基酸序列组成。在其分子链的初级结构中,疏水性结构的短侧链氨基酸占了主导结构,所以其分子链的构型一般为反平行 $\beta$ 折叠( $\beta$ -sheet)结构<sup>[18]</sup>。丝素蛋白具有优异的机械性能和热稳定性,良好的生物相容性及生物降解性,其最终降解产物无毒且可被机体吸收。与胶原蛋白等生物材料相比,丝素蛋白成本低廉、来源广泛且易于获得。再者,由于丝素蛋白能够增强人体表皮细胞和成纤维细胞的分化和繁殖,从而促进伤口愈合,所以丝素蛋白可制备成敷料应用于慢性创面<sup>[19]</sup>。

丝素蛋白的可加工性良好,经常被加工成薄膜、水凝胶、微球或海绵等生物医用材料,Sugihara等<sup>[20]</sup>研究制备出丝素蛋白薄膜并将其应用于全层皮肤缺损的鼠模型,观察其对全层皮肤创面表层修复的影响,结果显示丝素蛋白薄膜可以加快创口皮肤的再生。除此之外,丝素蛋白还可通过接枝共聚、交联和互穿网络等方式与其他材料进行复合,从而在

保留原有功能特性的基础上赋予材料新的功能。例如,丝素蛋白具有独特的机械性能和可调节的生物降解性,而裸藻淀粉是一种 $\beta$ -葡聚糖,具有广泛的生物活性,可增强免疫反应,Arthe等<sup>[21]</sup>通过溶液浇铸的方法制备了丝素/裸藻淀粉共混膜,该共混膜是一种新型生物活性膜,无毒且具有良好的血液相容性,可模拟细胞外基质为伤口愈合提供物理框架和调节信号。Pei等<sup>[22]</sup>将纳米银与丝素蛋白(SF)和羧甲基壳聚糖(CMC)共混,制得载银SF/CMC复合海绵材料,复合海绵有良好的吸水性和透气性,对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌具有良好的抗菌作用,是一种可以预防伤口感染并促进伤口愈合的抗菌功能性敷料。

除了上述3种常见的蛋白质,贻贝蛋白和人血白蛋白等蛋白质在制备慢性创面敷料领域也有着很好的应用,见表1。比如殷雨林等<sup>[23]</sup>研制了一种贻贝蛋白纤维素敷料,据临床研究结果显示,其针对慢性溃疡的愈合率普遍在90%以上,且效果稳定;马雪琪等<sup>[24]</sup>通过研究证明了人血白蛋白湿性敷料在压疮护理中作用极大,能有效地促进伤口愈合,减轻患者痛楚。

## 2 多糖

### 2.1 壳聚糖

壳聚糖又称脱乙酰甲壳素,是由自然界广泛存在的几丁质经过脱乙酰作用得到。一般而言, $N$ -乙酰基脱去55%以上的就可称之为壳聚糖。其来源广泛且易得,可以从虾壳、蟹壳中大量提取。壳聚糖除了本身拥有抗菌、黏附和止血的特性<sup>[25]</sup>,它还能通过使封闭蛋白-4(CLDN-4)重新分布以及激活血清磷酸肌酸激酶(CPK)的方式打开上皮细胞的紧密连接,使其他具有抗菌止血功能的生物大分子穿过上皮组织,达到病患处。《第二军医大学学报》刊登过壳聚糖涂层膜对血管内表皮细胞影响的实验,该细胞在24h内增殖率可达88.8%,证明了壳聚糖生物相容性好和毒性低的特点。基于这些良好的生物特性,壳聚糖被广泛应用于生物材料领域和药物释放系统领域,尤其是在治疗慢性创面领域。

壳聚糖带有正电荷,在一定条件下可与带负电荷的聚合物相结合,使物质从溶液转变为胶体,这种溶液-凝胶转换的特性能用于制备可注射型凝胶。布拉奇曼等<sup>[30]</sup>基于壳聚糖的上述特性将其与负

表 1 治疗慢性创面的其他蛋白质类材料的应用

Table 1 Applications of other proteinaceous materials for the treatment of chronic wounds

蛋白质种类	应用	效果及优势	参考文献
胶原蛋白	ADSCs 联合胶原蛋白生物工程支架移植	上调慢性难愈合创面血管内皮生长因子表达,促进难愈合创面的愈合。	[25]
胶原蛋白	改性胶原蛋白凝胶敷料(MCG)	MCG 能够帮助建立强大的炎症反应防御系统,及时控制炎症,促使组织增生重构及血管生成,从而使创面达到愈合。	[26]
明胶	明胶/白芨胶-三七多孔材料	对糖尿病溃疡创面中 Wnt 通路中的下游蛋白质 $\beta$ -catenin、RSPO-3 具有促进合成或者抑制其降解作用,对 GSK-3 $\beta$ 具有抑制其合成或加速其降解作用。	[27]
丝素蛋白	SF/PVA 水凝胶敷料	可以随意改变负载药物的含量而始终保持相同的释放规律;同时具有 pH 响应释放,在酸性环境下释放的药物量增加,这将使敷料在慢性创面愈合初期释放更多的药物以帮助创面愈合。	[28]
丝素蛋白	SF/HTCC/PVA 共混泡沫敷料	其营造的湿性愈合环境以及这种敷料降解释放出的物质对皮肤再生有利,可以帮助慢性创面更好地生长。	[28]

电荷聚电解质复配制备了一种水凝胶,这种水凝胶具有蜂窝多孔的特性,可以更有效地装载药物,且具有良好的稳定性以及缓释机制,可以长效治疗慢性创面,增强治疗效果。

在壳聚糖中引入其他的功能性物质制成各种类型的水凝胶一直是生物材料领域热门方向。尤其在近几年,许多研究人员希望在壳聚糖凝胶网络中引入其他的超分子制成超级水凝胶,使其在控释药物方面有更加突出的优势,从而更好地治疗慢性创面。杨光等<sup>[31]</sup>将活化的  $\beta$ -环糊精羧基化衍生物通过酰胺基团接枝到壳聚糖上,再与明胶通过主客体相互作用制得了一种超分子水凝胶,其具有剪切稀化和自愈特性,能用于可注射的细胞和药物载体。章勇望等<sup>[32]</sup>则利用壳聚糖和聚乙二醇,采用席夫碱反应及  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  还原氢化的方法将醛的 mPEG 接枝到壳聚糖主链上而获得具有温敏性的水凝胶。该水凝胶中的壳聚糖能够增强巨噬细胞活性,提高免疫力,更好地促进慢性创面的愈合。

## 2.2 纤维素

纤维素是由  $\beta$ -D-吡喃葡萄糖通过  $\beta$ -1,4-糖苷键连接而成的大分子直链聚合物<sup>[33]</sup>,具有良好的生物降解性、生物活性、生物适应性等生物性能和高结晶度、高纯度、高持水性、超细纳米纤维网络、高抗张强度和弹性模量等机械性能<sup>[34-35]</sup>。基于上述纤维素的优异性能,其在生物医用材料领域及创面愈合方面具有广泛的应用前景。

目前医学领域常用的纤维素敷料主要有乙酸纤维素敷料、贻贝蛋白纤维素敷料、氧化纤维素敷料、羧甲基纤维素钠敷料和细菌纤维素敷料。其中细菌纤维素作为一种新型天然纳米生物材料,具备

超细纤维特性、良好的机械性能、乳化性和凝胶性。此外,它的生产工艺简单,生产费用相对低廉,不含毒性物质,能够促进组织再生和创面愈合,符合现代创伤愈合理论,是一种极具潜力的“理想”的慢性创面修复材料,现已成为国际研究热点。Clark 等<sup>[36]</sup>通过比较细菌纤维素创面敷料和塞罗仿凡士林纱布治疗糖尿病足溃疡(DFU)的创面愈合率,指出细菌纤维素可缩短伤口的愈合时间并减少外界细菌的污染。温晓晓等<sup>[37]</sup>制备了纳米银/氧化细菌纤维素复合抑菌材料,不仅能抑制细菌的生长,同时不影响表皮细胞的正常增殖和分化,也充分证实了此复合材料是一种潜在的创伤修复材料。

## 2.3 海藻酸盐

海藻酸盐是一种从褐藻中提取出的天然线性多糖,由  $\beta$ -D-甘露糖醛酸(M 单元)和  $\alpha$ -L-古罗糖醛酸(G 单元)残基通过 1,4 糖苷键形成。不同的褐藻中提取的海藻酸盐,其 G、M、GG、MM 和 MG/GM 的含量在很大程度上影响了海藻酸盐的性能<sup>[38]</sup>。因其具有高吸湿性、凝胶特性、止血功能、促进伤口愈合功能和良好的生物相容性而被国内外广泛应用于慢性创面或创面的治疗<sup>[39]</sup>。

早在 20 世纪 80 年代,海藻酸盐纤维敷料就已用于伤口护理。但是海藻酸盐纤维敷料加工流程较长、成本较高,且不能用于干燥、结痂伤口的护理。针对这一问题,国内外研究人员开发出一系列新型海藻酸盐类敷料:水胶体、海绵、水凝胶等<sup>[40]</sup>。通过在纺丝过程中,添加某些特殊金属离子( $\text{Ag}^+$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等)或其它功能性物质,可制备各种功能特性的海藻酸盐纤维敷料。相对于传统纱布敷料,海藻酸盐类敷料具有诸多优势,用在伤口表面,能快速吸收

水分并维持润湿密封环境,促进新生肉芽组织生长,避免神经末梢直接暴露于空气中,达到止痛效果;且能起到自溶清创作用,避免伤口感染发炎,加速创面愈合,并取得较好的临床效果。本课题组制备了一种银纳米粒子掺杂的胶原-海藻酸钠凝胶,该凝胶可以有效地抑制大肠杆菌及金黄色葡萄球菌,并能有效促进伤口愈合<sup>[39]</sup>。夏腊梅等<sup>[41]</sup>报道将海藻酸盐敷料作为糖尿病足伤口的填充物,治疗溃烂伤口。Saarai等<sup>[42]</sup>将海藻酸钠和明胶以不同的浓度混合,加入聚乙二醇、丙三醇和氯化钠制备水凝胶,该水凝胶呈现了高度的弹性,具有类似于人类皮肤的滞弹性反应。

多糖中淀粉、透明质酸和琼脂糖等物质也常作为敷料的基质物质。比如高凤苑等<sup>[43]</sup>以木薯淀粉为骨架,并接枝了丙烯酰胺,制备出了一种可用于慢性创面的pH和温度双敏感型水凝胶;叶旭等<sup>[44]</sup>将聚丙烯酰胺(PAA)和氧化透明质酸通过席夫碱反应制备出了具有缓释机制的水凝胶。除此之外,多糖中的肝素有良好的抗凝血功能,常常作为功能因子引入到敷料中,可以有效提升敷料的性能。周晓东等<sup>[45]</sup>制备了一种细菌纤维素/肝素复合膜,具有良好的力学性能,且能更有效地加快伤口的愈合。治疗慢性创面的其他多糖类材料的应用见表2。

表2 治疗慢性创面的其他多糖类材料的应用

Table 2 Applications of other polysaccharide materials for treating chronic wounds

多糖种类	应用	效果及优势	参考文献
壳聚糖	壳聚糖复合藻酸钙敷料	壳聚糖复合藻酸钙敷料用于糖尿病足慢性溃疡感染治疗,能够有效控制创面感染,促进创面愈合,减轻疼痛。	[46]
纤维素	细菌纤维素木质素复合水凝胶	以敷料的形式出现的伤口愈合剂,能更快地修复皮肤,减少患者痛苦,且有抑制或杀菌的作用。	[47]
海藻酸盐	载纳米银海藻酸钙凝胶	采用纳米银这一非抗生素抗菌剂,在保证高效抑菌性能的同时避免了使用抗生素,且对于创面的愈合有促进作用。	[48]
海藻酸盐	载四环素海藻酸钠/去甲基壳聚糖凝胶	通过装载盐酸四环素加强了凝胶抗菌性能和机械性能,可以更好地应用于慢性创面。	[49]
透明质酸	透明质酸锌凝胶	透明质酸锌凝胶制剂适合于小面积浅二度和深二度创面的外用以及较小溃疡创面。能起到保护创面和促进创面愈合的作用。	[50]

### 3 高分子聚合物

#### 3.1 聚乙烯醇(PVA)

聚乙烯醇(PVA)是由聚醋酸乙烯酯水解而成的一种聚合物,分子链上含有大量的羟基,羟基间易形成氢键,因此具有很好的成膜性和黏结性<sup>[28]</sup>。聚乙烯醇没有毒性,有良好的生物相容性、生物降解性和高机械强度,所以在伤口敷料、药物传送装置、人工器官、抗菌、皮肤护理系统、蛋白质吸附和蛋白质控制释放等领域得到了广泛的应用<sup>[51]</sup>。此外,PVA还具有具有良好的亲水性能,因而由其制得的水凝胶可用于制作治疗慢性创面的医学敷料,在生物医学领域有广泛前景<sup>[52]</sup>。李小盟<sup>[28]</sup>利用聚乙烯醇、丝素蛋白和季铵化壳聚糖制成的创伤敷料,有良好的亲水性,适用于有较多渗出液的湿性环境的慢性创面。叶原丰等<sup>[53]</sup>采用静电纺丝方法,制备了PVA/墨烯超细纤维敷料,其具有良好的缓释药物性能,能显著提

高慢性创面修复效率。黄占华等<sup>[54]</sup>利用海藻酸钠、PVA和氧化石墨烯制备的高孔隙度载药伤口敷料,对各种致病菌有很好的抑制性,氧化石墨烯的加入也使该敷料具有了更好的物理性能。

#### 3.2 聚乙二醇(PEG)

聚乙二醇是一种水溶性聚醚型高分子化合物,它具有亲水性、生物相容性、弹性和非免疫原性,无毒且抗蛋白质吸附,因此被大量运用于制成治疗慢性创面的敷料<sup>[55]</sup>。聚乙二醇可以与其他聚合物共混,如壳聚糖、聚乳酸-乙醇酸和聚富马酸等,以提高其固有的溶解度、侵蚀力、结晶度、黏度、热性能和力学性能。此外,因为这种类型的水凝胶可促进皮肤细胞增殖、增强胶原蛋白沉积和减少瘢痕形成,所以对于糖尿病足等慢性创面具有非常好的治疗效果<sup>[56]</sup>。

Xu等<sup>[57]</sup>成功地将亲水性抗生素药物盐酸四环素(TCH)加入到电纺PEG-PLA纳米纤维膜中,得到了具有抗菌性的慢性创面纤维膜。纳米纤维可以

有效保护药物,使其不失去生物活性,并且药物能得到缓释,有利于创面的抗感染。马列等<sup>[58]</sup>将小分子抗生素通过对紫外光敏感的苜硝基分子修饰到末端带双键的聚乙二醇大分子链,得到具有抗菌性的慢性创面水凝胶敷料,抗生素得到较好的控释,有优异的抗菌效果,适用于创面的抗感染。

除了本文提到的 PEG 和 PVA 外,还有很多生物相容性好的高分子聚合物被应用于慢性创面修复材料的研究中。李学川等<sup>[59]</sup>通过研究证实了异型聚氨酯(PU)泡沫敷料对于烧伤创面及慢性创面都有着良好的疗效;金伟伟等<sup>[60]</sup>将非极性链段(单体为苯乙烯-乙烯、苯乙烯-丁二烯、苯乙烯-乙烯-丁二烯段、丁二烯、丙烯-丁二烯、乙烯-丙烯中的 1 种或 2 种以上)和极性链段(马来酸酐、富马酸、4-乙烯基苯磺酸、4-乙烯基苯胺中的 1 种或 2 种以上)组成的嵌段聚合物分散到混合溶剂中制得了一种高分子聚合物敷料,其具有高透湿性及长效抗菌性,对于治疗慢性创面有着良好的效果。

## 4 展望

随着社会人口老龄化,形成慢性创面伤口的几率大大增加,因此对高性能的针对慢性创面的敷料

需求将不断增长。作用于慢性创面的敷料不再仅限于保护创面,还应该具有促进伤口愈合的功效。此外,在研究高性能敷料的同时,也应注意敷料的质量。制作敷料时应格外注意敷料中的残留物(如抑菌剂、交联剂、赋性剂、残留单体等)、杂质(如重金属、杂蛋白等)、病毒(动物性来源)、降解产物和药物性敷料中的药物释放等。这些指标如果控制不当,都将影响敷料最终使用的安全性和有效性,在使用中不但起不到治疗的作用,还会造成感染、伤口恶化、炎症、致敏反应甚至死亡的严重后果。

作者介绍了蛋白质、多糖、高分子聚合物三大类用于慢性创面的功能性材料,并对这些材料进行了详细的介绍和对比,明确了各种材料的适用范围。蛋白质类材料生物相容性和生物降解安全性更好;多糖类材料相较于其他材料有着更好的吸湿性,可以吸收伤口渗液;高分子聚合物材料相对来说制备简单,可以用多种物质改性,得到不同的水凝胶。

目前慢性创面敷料的研究方向是通过改性或复合的方法,改善现有材料的不足,增强其作为敷料的性能,本文为探索研究理想的针对慢性创面的功能性材料提供了参考意见。

## 参考文献:

- [ 1 ] DARIO A, ANNARITA S, MONICA D, et al. An intimate relationship between thyroid hormone and skin: regulation of gene expression[J]. **Frontiers in Endocrinology**, 2013, 4: 104.
- [ 2 ] XU R, LUO G X, XIAH S, et al. Novel bilayer wound dressing composed of silicone rubber with particular micropores enhanced wound re-epithelialization and contraction[J]. **Biomaterials**, 2015, 40: 1-11.
- [ 3 ] MENKE N B, WARD K R, WITTEN T M, et al. Impaired wound healing[J]. **Clinics in Dermatology**, 2007, 25(1): 19-25.
- [ 4 ] CLINTON A, CARTER T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies[J]. **Laboratory Medicine**, 2015, 46(4): 277-284.
- [ 5 ] ZHAO X, WU H, GUOB L, et al. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing[J]. **Biomaterials**, 2017, 122: 34-47.
- [ 6 ] WERKMEISTER J, PETERS D, RAMSHAW J. Development of monoclonal antibodies to collagens for assessing host-implant interactions[J]. **Journal of Biomedical Material Research**, 1989, 23(3): 273-283.
- [ 7 ] BRETT D. A review of collagen and collagen-based wound dressings[J]. **Wounds**, 2008, 20(12): 347-356.
- [ 8 ] TRONCI G. The application of collagen in advanced wound dressings[M]//RAJENDRAN S. *Advanced Textiles for Wound Care*. Duxford: Elsevier, 2019: 363-389.
- [ 9 ] MEDLINE I, Inc.. Wound dressing containing polysaccharide and collagen; Europe, EP20140845223[P]. 2017-05-24.
- [ 10 ] YING H Y, ZHOU J, WANG M Y, et al. *In situ* formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing[J]. **Materials Science and Engineering**, 2019, 101: 487-498.
- [ 11 ] 陈柏秋, 彭文要, 余继超, 等. 联合表皮生长因子(EGF)凝胶和胶原贴敷料治疗面部深 II 度烧伤创面的作用研究[J]. *临床医*

- 学工程,2013,20(9):1127-1128.
- [12] YOUNG S,WONG M,TABATA Y,et al. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules[J]. **Journal of Controlled Release**,2005,109(1-3):256-274.
- [13] ELZOGHBY A O,SAMY W M,ELGINDY N A. Protein-based nanocarriers as promising drug and gene delivery systems[J]. **Journal of Controlled Release**,2012,161(1):38-49.
- [14] WANG H,BOERMAN O C,SARIIBRAHIMOGLU K,et al. Comparison of micro-vs nanostructured colloidal gelatin gels for sustained delivery of osteogenic proteins:bone morphogenetic protein-2 and alkaline phosphatase [J]. **Biomaterials**,2012,33(33):8695-8703.
- [15] DONALD C,ADUBA J R,SEON-SOOK A,et al. Electrospun gelatin-arabinoxylanferulate composite fibers for diabetic chronic wound dressing application[J]. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**,2019,68(11):660-668.
- [16] GARCIA-ORUE I,SANTOS-VIZCAINO E,ETXABIDE A,et al. Development of bioinspired gelatin and gelatin/chitosan bilayer hydrofilms for wound healing[J]. **Pharmaceutics**,2019,11(7):314-332.
- [17] KUNDU B,RAJKHOWA R,KUNDU S C,et al. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations[J]. **Advanced Drug Delivery Reviews**,2013,65(4):457-470.
- [18] VEPARI C,KAPLAN D L. Silk as a biomaterial[J]. **Progress in Polymer Science**,2007,32(8-9):991-1007.
- [19] YAMADA H,IGARASHI Y,TAKASU Y,et al. Identification of fibroin-derived peptides enhancing the proliferation of cultured human skin fibroblasts[J]. **Biomaterials**,2004,25(3):467-472.
- [20] SUGIHARA A,SUGIURA K,MORITA H,et al. Promotive effects of a silk film on epidermal recovery from full-thickness skin wounds[J]. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**,2000,225(1):58-64.
- [21] ARTHE R,ARIVUOLI D,VENKATRAMAN R. Preparation and characterization of bioactive silk fibroin/paramylon blend films for chronic wound healing[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**,2019,154:1324-1331.
- [22] PEI Z J,SUN Q,SUN X,et al. Preparation and characterization of silver nanoparticles on silk fibroin/carboxymethylchitosan composite sponge as anti-bacterial wound dressing[J]. **Biomedical Materials and Engineering**,2015,26(1):111-118.
- [23] 殷雨林,邓建华,王小磊. 贻贝粘蛋白纤维素敷料用于慢性溃疡临床观察[J]. 智慧健康,2017,3(10):79-80.
- [24] 马雪琪,王国英. 人血白蛋白联合湿性敷料在压疮护理中的应用[J]. 皮肤病与性病,2018,40(2):294-295.
- [25] 庄兢,杨宇,丁力,等. 脂肪来源干细胞联合胶原蛋白生物工程支架移植干预大鼠慢性难愈合性创面血管内皮生长因子的表达[J]. 中国组织工程研究,2018,22(33):5274-5280.
- [26] ELGHARABLY H,GANESH K,DICKERSON J,et al. A modified collagen gel dressing promote angiogenesis in a preclinical swine model of chronic ischemic wounds[J]. **Wound Repair and Regeneration**,2014,22(6):720-729.
- [27] 雷霆,余金文,周军,等. 明胶/白芨胶-三七多孔材料对糖尿病溃疡大鼠创面修复及  $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、RSPO-3 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(19):2057-2062.
- [28] 李小盟. 丝素基复合创面敷料的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2014.
- [29] MHEIMBUCK A,RPRIDDY-ARRINGTON T,JSAWYER B,et al. Effects of post-processing methods on chitosan-genipin hydrogel properties[J]. **Materials Science & Engineering C**,2018,98(5):612-618.
- [30] 里尔大学,国家科学研究中心,法国国家健康医学研究院,等. 制备基于壳聚糖和负电荷聚电解质水凝胶的方法以及由该水凝胶得到的蜂窝多孔材料:中国,CN201680050794.X[P].2018-04-20.
- [31] 华中科技大学. 一种壳聚糖和明胶的超分子水凝胶及其制备方法与应用:中国,CN201810601686.8[P].2018-08-31.
- [32] 章永望. 壳聚糖基可注射温敏水凝胶的合成以及性能研究[D]. 北京:北京化工大学,2007.
- [33] 谭玉静,洪枫,邵志宇. 细菌纤维素在生物医学材料中的应用[J]. 中国生物工程杂志,2007,27(4):126-131.
- [34] LIMA M,BORSALI R. Rodlike cellulose microcrystals:structure,properties,and applications [J]. **Macromolecular Rapid Communication**,2004,25(7):771-787.
- [35] MARIN H,ORLANDOL,ROJAS,et al. Cellulosichanocomposites:a review[J]. **Bio Resources**,2008,3(3):929.
- [36] SOLWAY D R,CLARK W A,LEVINSON D J. A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. **International Wound Journal**,2011,8(1):69-73.
- [37] 温晓晓,郑裕东,吴健,等. 纳米银/氧化细菌纤维素复合抑菌材料的制备和表征[J]. 稀有金属材料与工程,2014,43(1):

220-224.

- [38] 秦益民. 海藻酸[M]. 北京:中国轻工业出版社,2008:161.
- [39] ZHANG H J, PENG M X, CHENG T, et al. Silver nanoparticles-doped collagen-alginate antimicrobial biocomposite as potential wound dressing[J]. *Journal of Materials Science*, 2018, 53(21):14944-14952.
- [40] 王琰. 海藻酸盐医用敷料的研究进展[J]. 中国海洋药物, 2015, 34(4):110-114.
- [41] 夏腊梅, 余利娜. 藻酸盐敷料在1例糖尿病足溃疡并严重感染伤口中的应用及护理[J]. 中国医药指南, 2013, 35(35):537-538.
- [42] PEREIRA R, CARVALHO A, VAZ D C, et al. Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications[J]. *International Journal Biological Macromolecules*, 2013, 52(52):221-230.
- [43] 高凤苑, 韦东来, 张鑫, 等. 木薯淀粉水凝胶的制备及表征[J]. 食品工业科技, 2019, 40(6):49-53.
- [44] 叶旭, 盛雪英, 李娴, 等. 氧化透明质酸/聚丙烯酰胺水凝胶的制备及性能[J]. 精细化工, 2018, 35(4):591-596.
- [45] 周晓东, 张雅琴, 陈袁曦. 一种细菌纤维素/肝素复合膜的制备及改性方法:中国, CN201810119377.7[P]. 2019-08-13.
- [46] 王瑞淑, 左庆选, 李新丽, 等. 壳聚糖复合藻酸钙敷料治疗糖尿病足溃疡慢性感染的临床研究[J]. 感染、炎症、修复, 2018, 19(3):136-139.
- [47] ZMEJKOSKI D, SPASOJEVIC D, ORLOVSKA I, et al. Bacterial cellulose-lignin composite hydrogel as a promising agent in chronic wound healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules; Structure, Function and Interactions*, 2018, 118:494-503.
- [48] 林志群. 载纳米银海藻酸钙制备、抗菌性能、促创面愈合及生物相容性的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2016.
- [49] 陈会男. 抗菌医用水凝胶敷料的制备及性能研究[D]. 南京:南京理工大学, 2017.
- [50] 乔亮, 杨惠忠, 黄晓琴, 等. 使用透明质酸锌凝胶在急、慢性创面愈合过程中的临床研究[C]//中华医学会烧伤外科学分会第11届学术会议(2010年)暨国际烧伤研讨会论文集. 上海:中华医学会, 2010:395-397.
- [51] 韩颖, 徐玉茵, 田林奇, 等. 聚乙烯醇基水凝胶敷料的研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(6):437-439.
- [52] CASCONI M G, MALTINTI S, BARBANI N. Effect of chitosan and dextran on the properties of poly (vinyl alcohol) hydrogels [J]. *Journal of Materials Science*, 1999, 10(7):431-435.
- [53] 叶原丰, 庞娟, 周小杰, 等. PVA/石墨烯载药敷料的电纺研究[J]. 化工新型材料, 2017, 45(4):38-40.
- [54] 黄占华, 马荣秀, 戚后娟, 等. 一种高孔隙度载药伤口敷料的制备方法:中国, CN201811310522.6[P]. 2019-03-01.
- [55] 王冰洋, 牛广明, 杜华, 等. 不同敷料在糖尿病足溃疡伤口治疗中的研究与应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(34):5155-5162.
- [56] HAMED S, ULLMANN Y, MASOUD M, et al. Topical erythropoietin promotes wound repair in diabetic rats[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010, 130(1):287-294.
- [57] XU X L, WEN Z, SHU F Z, et al. Electrospun PEG-PLA nanofibrous membrane for sustained release of hydrophilic antibiotics[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 118(1):588-595.
- [58] 马列, 庞倩, 高长有. 一种光敏性聚乙二醇基抗菌水凝胶敷料及其制备方法:中国, CN108976758A[P]. 2018-12-11.
- [59] 李学川, 滕培敏, 原博, 等. 异型聚氨酯泡沫敷料促进大面积烧伤患者头皮供皮区愈合的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5):514-517.
- [60] 金伟伟, 徐意, 王鹏飞, 等. 一种自粘性创伤敷料的制备方法:中国, CN109200325A[P]. 2019-01-15.