

原位成形可注射水凝胶特性及其促创面愈合作用研究进展

周紫萱 姜耀男 肖仕初

海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 中国医学科学院烧伤暨烧创复合伤救治关键技术创新单元, 上海 200433

通信作者: 肖仕初, Email: huangzhuoxiao4@hotmail.com

【摘要】 原位诱导修复再生是一个多学科交叉的研究领域, 对大面积深度烧伤创面以及糖尿病性皮肤病溃疡等慢性创面的治疗均具有重要的潜在价值。近年来研究者对原位成形可注射水凝胶, 即在创面局部应用可在生理条件下自发凝胶化的水凝胶类生物材料进行了探索。该类生物材料含有细胞外基质成分, 可以根据需求添加促进创面修复的细胞, 还能作为生长因子等活性肽的控释载体, 模拟创面局部微环境, 从而诱导修复再生。本文对原位成形可注射水凝胶的原位凝胶化特性及促进创面修复再生的作用进行综述, 包括其材料种类、作用机制、优势及存在的问题等。

【关键词】 水凝胶类; 伤口愈合; 皮肤, 人工; 原位成形

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFA0110503); 国家自然科学基金 (81871559、81571897、81701905)

Research advances on the characteristics and wound healing promoting effect of in-situ forming injectable hydrogels

Zhou Zixuan, Jiang Yaonan, Xiao Shichu

Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Research Unit of Key Techniques for Treatment of Burns and Combined Burns and Trauma Injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xiao Shichu, Email: huangzhuoxiao4@hotmail.com

【Abstract】 Research of in-situ induced repair and regeneration is a multi- and inter-disciplinary field, which is of important potentials in the treatment of both large-area deep burns and chronic wounds such as diabetic skin ulcers. In-situ forming injectable hydrogels which are hydrogel-like biomaterials that can spontaneously gelatinize in physiological condition when applied in local wounds have been explored in recent years. This

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200428-00243

本文引用格式: 周紫萱, 姜耀男, 肖仕初. 原位成形可注射水凝胶特性及其促进创面愈合作用研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37 (1): 82-85. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200428-00243.

Zhou ZX, Jiang YN, Xiao SC. Research advances on the characteristics and wound healing promoting effect of in-situ forming injectable hydrogels [J]. Chin J Burns, 2021, 37 (1): 82-85. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200428-00243.

kind of biomaterials contain extracellular matrix, in which cells promoting wound repairing can be added if required, and can work as release-controlled carriers for active peptides such as growth factors to simulate local wound microenvironment and induce the repair and regeneration. Herein, characteristics and function of promoting wound repair and regeneration about in-situ forming injectable hydrogels were reviewed, including material types and their relevant working mechanisms, advantages, existing problems, etc.

【Key words】 Hydrogels; Wound healing; Skin, artificial; In-situ forming

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFA0110503); National Natural Science Foundation of China (81871559, 81571897, 81701905)

为了治疗大面积深度烧伤和慢性糖尿病性溃疡等临床常见的皮肤缺损, 组织工程皮肤经历了从简单的敷料到加载药物以及模拟部分皮肤结构的真皮替代物的研究历程, 支架材料的选择以及制备加工方法也在不断完善创新。目前的真皮替代物主要包括异体或异种 ADM、高分子聚合物编织的真皮支架、含海绵状胶原膜的双层人工真皮等。这些商品化的皮肤类产品大多是固体干燥支架, 在临床上得到了有效应用, 但实际上创面通常具有不规则的边界和不同的深度, 固体状的真皮替代物难以与创面密切贴附适形, 易形成无效腔, 不利于充分血管化、神经侵入生长等, 存在皮肤替代物脱落的风险^[1]。因此, 理想的真皮替代物应该是既能解决组织支架和细胞缺乏的问题, 又能够与创面无缝整合。

Wichterle 和 Lim^[2]了解到水凝胶作为一种新型生物材料, 可用于多种生物医学方面。该材料由于具有高含水量和与 ECM 的相似性, 近年已被广泛应用于皮肤组织修复领域。水凝胶提供的湿润环境在组织修复中起到了重要作用^[3], 其形成的特殊三维亲水性聚合物网络, 可以诱导修复细胞的迁移、黏附、增殖和分化, 同时吸收创面渗液, 减少微生物感染, 加速创面愈合^[4-5]。在过去 15~20 年, 水凝胶在创面修复领域的研究方向已经从水凝胶植入物转移到能够在注射部位自发凝胶化的聚合物^[6-7]。因此本文对原位成形可注射水凝胶的原位凝胶化特性及其促创面愈合作用的进展进行综述。

1 原位成形可注射水凝胶的优势

相较于其他凝胶类敷料或固体皮肤替代物, 原位成形可注射水凝胶具有以下独特优势。(1) 它可以适用于各种不

规则的皮肤缺损,满足其大小、形状和深度的需求,做到与创面无缝整合且不发生粘连^[8-9]。(2)在日常生活中皮肤不是静止的,皮肤形状和位置随着四肢、关节、肌肉的运动而变化,具有出色顺应性和界面黏合力的原位成形可注射水凝胶可以轻松适应并黏附于不同条件下的创面。(3)这类水凝胶在注射前可通过简单混合来嵌入治疗性生物活性因子、小分子药物或干细胞^[10],凝胶成形后又能作为控释载体,保护细胞和活性因子免受有害环境的损害,促进细胞增殖,降低炎症反应并减少瘢痕形成^[11-13]。

2 原位成形可注射水凝胶的主要类型

原位成形可注射水凝胶相对于其他凝胶类敷料的显著优点是,该凝胶系统可适应于不规则形状的皮肤缺损。这要求前体溶液必须是可注射的,然后在适当条件下在体表凝胶化。目前有多种聚合物可响应于特定刺激原位凝胶化,根据响应刺激的类型,这些聚合物可被分为温敏性水凝胶、光敏性水凝胶、pH 值响应性水凝胶和酶响应性水凝胶等,这种可响应于特定刺激而凝胶化的智能行为使其在创面治疗领域具有广泛的前景。下文介绍 2 种最常见的原位成形可注射水凝胶,包括其刺激响应类型、凝胶化机制、材料来源及在创面修复领域的应用。

2.1 温敏性水凝胶

温敏性水凝胶是研究最为深入的刺激响应性聚合物,由于不需要额外的有潜在细胞毒性的有机溶剂、共聚剂或凝胶引发剂,在人体温度下即可发生凝胶化,因此在皮肤替代物领域已获得广泛关注。这类水凝胶的标志性特征是临界溶解温度,在临界溶解温度以下,聚合物可溶;而在临界溶解温度以上,聚合物则变为疏水和不可溶,导致凝胶形成^[14],这是将温敏性水凝胶应用于创面的关键。具有温敏性的聚合物主要有纤维素衍生物^[15]、壳聚糖、明胶^[16]以及人工合成的聚 N-异丙基丙烯酰胺共聚物^[16-17]等,其中壳聚糖、明胶、纤维素等天然聚合物能够同时显示出温敏性和 pH 值响应性。

壳聚糖是一种具有凝胶化能力的亲水性线性多糖^[7],具有良好的生物相容性和生物可降解性,在创面修复再生领域得到较广泛应用,可止血、抑菌,并能作为药物控释载体预防瘢痕形成,加速创面愈合^[18]。这些特性使壳聚糖被广泛用于制造原位成形可注射水凝胶和作为药物控释系统载体,有效治疗急性和慢性创面,如烧伤、压疮和糖尿病性溃疡。壳聚糖可响应于 pH 值和温度变化,当 pH 值增加到 7.2 时,壳聚糖溶液在人体温度下出现凝胶化。基于壳聚糖的温敏性水凝胶被广泛研究,因为壳聚糖自身机械性能较差且柔韧性不足,研究者通常将壳聚糖与其他聚合物共混以开发各方面性能更加优越的新材料。Miguel 等^[19]使用壳聚糖和琼脂糖制备温敏性水凝胶,体外实验和大鼠全层皮肤缺损模型表明,含有 188 g/mL 壳聚糖的水凝胶不仅具有杀菌活性而且可促进创面愈合,此外,未导致反应性或肉芽肿性炎症反应。Pham 等^[20]在壳聚糖温敏性水凝胶中添加了明胶和姜黄素,体外研究表明该杂化水凝胶能以稳定速率持续释放姜黄素;结合小鼠模型,证明该水凝胶突出了明胶和姜黄素在智能支架系统中的双重协同作用,促进了受损皮肤(如烧伤或皮肤癌)的结构再生和屏障功能恢复。

基于壳聚糖的温敏性水凝胶可提供良好的创面愈合微环境,有潜力作为“理想”的创面敷料。将其他 ECM 成分或生长和分化因子添加到壳聚糖中,已被证明可进一步改善壳聚糖的理化与生物学特性,促进真皮再生。但仍有局限性影响壳聚糖温敏性水凝胶的临床应用,如壳聚糖降解速率缓慢且无法控制;创面床的 pH 值或氧化应激变化可能导致治疗效果减弱;温度梯度,尤其是与外部环境接触的材料温度梯度可能会减弱水凝胶与组织的结合并影响其理化性能等。因此,不应将温敏性水凝胶视为烧伤受损皮肤组织的完美治疗手段,而应更多更好地了解材料特性以改善治疗方案。

2.2 光敏性水凝胶

光也是控制水凝胶原位凝胶化的一类刺激,它是一种远程刺激,可以在空间和时间上非常方便地对其进行控制^[21]。光敏性水凝胶通常由聚合物网络和光敏部分组成,通常将光致变色发色团作为功能部分。首先由光致变色分子捕获光信号,接着感光体中的发色团通过光反应(例如异构化、裂解和二聚化)将光信号转换为化学信号,后者的信号被转移到水凝胶的功能部分并控制其凝胶化。光引发的原位凝胶化具有许多独特的优点,通常被认为是控制水凝胶性能的理想外部控制技术。这些优点包括:通过打开和关闭光来轻松控制刺激;以特定波长的方式,实现对各种生物过程的独立时间或空间控制;可精确调节光的剂量,以获得功能上的持久性;在用户定义的时间段,将光引导到特定的位置;在光学组织窗口中,调节体内的各种细胞过程。

研究者开发了一系列通过光凝胶化的原位成形可注射水凝胶材料。Garnica-Palafox 等^[22]将壳聚糖与聚乙烯精油交联的聚乙烯醇结合并填充多壁碳纳米管制成光敏膜,观察到该水凝胶增强了人类皮肤 Fb 的黏附和增殖,且无细胞毒性作用。Huang 等^[23]开发了基于聚乙二醇二丙烯酸酯和壳聚糖或聚乙二醇二丙烯酸酯和硫酸化壳聚糖的紫外光敏性水凝胶。配方中聚乙二醇二丙烯酸酯质量分数为 15%、壳聚糖或硫酸化壳聚糖质量分数为 2% 的样品显示出最佳的机械强度和黏合性,抗菌肽和质粒 DNA 以稳定速率持续释放,在小鼠全层皮肤缺损模型中可显著加速愈合过程,有效减少炎症反应并促进血管生成。光敏性水凝胶在创面修复领域展现出巨大潜能,但是这类水凝胶的应用受限于复杂的有机合成反应,且该技术不适合厚或不透明的水凝胶样品;而且紫外线会诱导 DNA 和组织损伤^[24],影响细胞的代谢活性,并在照射部位抑制体内免疫系统,这极大限制了光敏性水凝胶在临床的应用。因此仍需研究开发更多可见光引发的原位成形可注射水凝胶,以消除与紫外线相关的生物安全问题。

3 原位成形可注射水凝胶负载活性因子或细胞

基于干细胞和生长因子的疗法在创面修复领域已获得广泛关注,然而,较低的细胞植入率和外源性生长因子的不稳定性极大限制了它们的临床应用^[25]。通常采用局部注射的方法应用以上疗法,然而注射过程中的剪切应力会导致细胞活力降低,加上病原性烧伤创面微环境,不利于细胞生长,可在短时间内导致大量细胞凋亡和生长因子的水解^[26]。此外,从实用的角度来看,对于大面积烧伤的患者,多次移植注

射可能会增加痛苦且难以实施。为了应对这些挑战,亟须开发可负载生长因子或细胞的载体以运输并保护细胞。原位成形可注射水凝胶很好地满足了上述要求,可保护生长因子和移植细胞不受病理性环境损伤,增加存活率;并为干细胞的更新和分泌提供有利环境,保持其活性;且与生长因子和细胞混合的方法简单可行,将这些细胞和生长因子输送至创面,既充当物理屏障又起到了控释载体的作用。

3.1 负载生长因子

生长因子是控制细胞生长、分化和代谢并调节组织修复过程的多肽。尽管它们的量很少,但对创面修复过程产生了较大的影响。在原位成形可注射水凝胶中添加生长因子加速创面愈合并用于治疗难愈性创面具有非常广阔的前景。几种肽生长因子,例如 EGF、FGF、血小板衍生生长因子和 TGF- β 已被证明可促进细胞增殖、组织再生和 ECM 合成^[18, 27-28]。Zhao 等^[29]开发了一种利用超分子多糖透明质酸水凝胶调节 EGF 的递送系统,在紫外线作用下,水凝胶可以迅速释放 EGF。体内评估表明,从超分子多糖透明质酸水凝胶中释放的 EGF 在肉芽组织形成、生长因子释放和血管生成方面表现出明显的促进作用,显著加快了全层皮肤缺损创面的愈合。Feng 等^[30]设计了一种可以增强内源性生长因子促血管生成能力的原位成形可注射水凝胶,以魔芋葡甘露聚糖作为凝胶支架的构建基块;小鼠皮下模型证明,其具有激活巨噬细胞/单核细胞分泌促血管生成生长因子的能力,可在不添加任何外源性蛋白质的情况下刺激内源性生长因子的产生并利用内源性生长因子在体内诱导血管形成。

3.2 负载细胞

ECM 和细胞是创面愈合所不可或缺的 2 个部分。在可注射水凝胶中添加促进创面愈合细胞的策略也被广泛研究。典型的基于细胞水凝胶的皮肤替代品包括在胶原蛋白水凝胶上逐层培养 Fb/KC,例如 Kempf 等^[31]筛选出大孔牛电纺 I 型胶原作为人 KC 和 Fb 的支架材料,但制作该支架的方法耗时(约 14 d)且费力(约 6 个步骤)。许多研究者现已使用间充质干细胞合成具有干细胞功能的仿生 ECM 结构和皮肤再生剂^[32-33]。间充质干细胞可通过旁分泌作用分泌多种活性因子如 KC 生长因子、FGF、胰岛素样生长因子等促进组织修复;同时可通过分泌巨噬细胞炎症蛋白 1(MIP-1)、MIP-2、单核细胞趋化蛋白-5、基质细胞衍生因子等,选择性募集单核细胞、内皮祖细胞等到创面局部,保持 ECM 内环境平衡;甚至通过多向分化能力分化为 KC、内皮细胞、皮脂腺细胞、汗腺细胞参与组织修复再生^[34]。Forbes 等^[35]研究了基于胶原蛋白-糖胺聚糖的温敏性水凝胶,并添加了脂肪来源的间充质干细胞;小鼠全层皮肤缺损创面模型表明,该水凝胶可加速深层创面愈合,添加的脂肪来源的间充质干细胞可以改善已愈合创面的质量。Chen 等^[32]开发了一种温敏性水凝胶以递送骨髓间充质干细胞,用于改善创面局部慢性炎症微环境。体外研究表明,该水凝胶适用于骨髓间充质干细胞封装,增加了 TGF- β 和碱性 FGF 的分泌,有效促进了肉芽组织形成、血管生成、ECM 分泌和创面收缩。

4 小结与展望

在促进创面修复的各种策略中,原位成形可注射水凝胶

介导的输送疗法特别适用于改善创面愈合。载有细胞和生长因子的原位成形可注射水凝胶可以进一步发挥细胞治疗和工程的力量,对于修复大面积皮肤缺损特别有利。然而,这类水凝胶作为皮肤替代物还存在以下局限性。(1)由于水凝胶敷料具有自粘性,去除水胶体敷料时不当的操作会造成创面皮肤撕裂,引发二次伤害。(2)水凝胶的高含水量可用于软化结痂促进愈合,但吸收性较差,所以仅适用于低到中度渗出创面,且应用时必须行外层包扎固定,以预防感染。(3)当前的水凝胶支架材料主要是藻酸盐、胶原蛋白、纤维蛋白或其混合物,这些天然聚合物仍然存在机械性弱、降解速率慢、免疫原性不易控制等问题。(4)由于负载的细胞和生物活性因子来源不充足,生产运输成本高和监管审批过程冗长,除最简单的聚合物外,几乎所有水凝胶系统的临床可用性均受到限制。

为了开发出广泛适用的原位成形可注射水凝胶,必须满足以下条件。首先,无论是负载的生物活性分子还是水凝胶材料本身,其梯度都必须实现三维化,以满足不同患者和组织类型之间的 ECM 变化。其次,合成的水凝胶除了要促进组织细胞黏附,还需要有足够的延展性和机械强度,在大量细胞渗透之后仍能保持结构的完整性。最后,生长因子、干细胞和小分子药物的递送必须以动态但可控制的方式发生,以便精确地诱导并控制有序的细胞反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hartwell R, Poormasjedi-Meibod MS, Chavez-Munoz C, et al. An in-situ forming skin substitute improves healing outcome in a hypertrophic scar model [J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21 (5/6): 1085-1094. DOI:10.1089/ten. TEA. 2014. 0271.
- [2] Wichterle O, Lim D. Hydrophilic gels for biological use [J]. *Nature*, 1960, 185:117-118. DOI: 10.1038/185117a0.
- [3] Li J, Yu F, Chen G, et al. Moist-retaining, self-recoverable, bioadhesive, and transparent in situ forming hydrogels to accelerate wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (2): 2023-2038. DOI:10.1021/acsami.9b17180.
- [4] Li ZY, Zhou F, Li ZY, et al. Hydrogel cross-linked with dynamic covalent bonding and micellization for promoting burn wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10 (30): 25194-25202. DOI:10.1021/acsami.8b08165.
- [5] Zhai MC, Xu YC, Zhou B, et al. Keratin-chitosan/n-ZnO nanocomposite hydrogel for antimicrobial treatment of burn wound healing: characterization and biomedical application [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 180: 253-258. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.02.018.
- [6] Dimatteo R, Darling NJ, Segura T. In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 167-184. DOI:10.1016/j.addr.2018.03.007.
- [7] Ahmed EM. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review [J]. *J Adv Res*, 2015, 6(2): 105-121. DOI: 10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [8] Chouhan D, Lohe TU, Samudrala PK, et al. In situ forming injectable silk fibroin hydrogel promotes skin regeneration in full thickness burn wounds [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(24): e1801092. DOI:10.1002/adhm.201801092.
- [9] Liang YP, Zhao X, Hu TL, et al. Adhesive hemostatic conducting injectable composite hydrogels with sustained drug release

- and photothermal antibacterial activity to promote full-thickness skin regeneration during wound healing [J]. *Small*, 2019, 15 (12): e1900046. DOI:10.1002/smll.201900046.
- [10] Qiao BB, Pang Q, Yuan PQ, et al. Smart wound dressing for infection monitoring and NIR-triggered antibacterial treatment [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8 (6): 1649-1657. DOI: 10.1039/c9bm02060h.
- [11] Koehler J, Wallmeyer L, Hedtrich S, et al. pH-modulating poly (ethylene glycol)/alginate hydrogel dressings for the treatment of chronic wounds [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(5). DOI:10.1002/mabi.201600369.
- [12] Koetting MC, Peters JT, Steichen SD, et al. Stimulus-responsive hydrogels: theory, modern advances, and applications [J]. *Mater Sci Eng R Rep*, 2015, 93: 1-49. DOI:10.1016/j.mser.2015.04.001.
- [13] Dong YX, Cui MH, Qu J, et al. Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury [J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 56-66. DOI:10.1016/j.actbio.2020.03.040.
- [14] Gharakhanian EG, Deming TJ. Role of side-chain molecular features in tuning lower critical solution temperatures (LCSTs) of oligoethylene glycol modified polypeptides [J]. *J Phys Chem B*, 2016, 120 (26): 6096-6101. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b02065.
- [15] Huang WJ, Wang YX, Huang ZQ, et al. On-demand dissolvable self-healing hydrogel based on carboxymethyl chitosan and cellulose nanocrystal for deep partial thickness burn wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10 (48): 41076-41088. DOI:10.1021/acsami.8b14526.
- [16] Fan LH, Yang H, Yang J, et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 146: 427-434. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.03.002.
- [17] Lin WC, Lien CC, Yeh HJ, et al. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-chitosan membranes for wound dressing applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 94 (1): 603-611. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.01.076.
- [18] Su ZC, Ma H, Wu ZZ, et al. Enhancement of skin wound healing with decellularized scaffolds loaded with hyaluronic acid and epidermal growth factor [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 44: 440-448. DOI:10.1016/j.msec.2014.07.039.
- [19] Miguel SP, Ribeiro MP, Brancal H, et al. Thermoresponsive chitosan-agarose hydrogel for skin regeneration [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 111: 366-373. DOI:10.1016/j.carbpol.2014.04.093.
- [20] Pham L, Dang LH, Truong MD, et al. A dual synergistic of curcumin and gelatin on thermal-responsive hydrogel based on chitosan-P123 in wound healing application [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109183. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109183.
- [21] Kim HS, Sun XY, Lee JH, et al. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 209-239. DOI:10.1016/j.addr.2018.12.014.
- [22] Garnica-Palafox IM, Estrella-Monroy HO, Vázquez-Torres NA, et al. Influence of multi-walled carbon nanotubes on the physicochemical and biological responses of chitosan-based hybrid hydrogels [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 115971. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.115971.
- [23] Huang L, Zhu ZY, Wu DW, et al. Antibacterial poly (ethylene glycol) diacrylate/chitosan hydrogels enhance mechanical adhesiveness and promote skin regeneration [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 225: 115110. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115110.
- [24] Saquilabon Cruz GM, Kong XD, Silva BA, et al. Femtosecond near-infrared laser microirradiation reveals a crucial role for PARP signaling on factor assemblies at DNA damage sites [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (3): e27. DOI: 10.1093/nar/gkv976.
- [25] 刘彤, 李海航, 盛嘉隽, 等. 促进创面愈合的生长因子及其基因的递呈系统的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34 (8): 566-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.08.018.
- [26] Aguado BA, Mulyasmita W, Su J, et al. Improving viability of stem cells during syringe needle flow through the design of hydrogel cell carriers [J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(7/8): 806-815. DOI:10.1089/ten.TEA.2011.0391.
- [27] Choi JK, Jang JH, Jang WH, et al. The effect of epidermal growth factor (EGF) conjugated with low-molecular-weight protamine (LMWP) on wound healing of the skin [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8579-8590. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.07.061.
- [28] 刘洋, 张宜澜, 黄亚兰, 等. 人工真皮联合碱性成纤维细胞生长因子在瘢痕和皮肤深度创面整复中的临床应用 [J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(4): 198-203. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.04.003.
- [29] Zhao WY, Li Y, Zhang X, et al. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing [J]. *J Control Release*, 2020, 323: 24-35. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.04.014.
- [30] Feng YX, Li Q, Wu D, et al. A macrophage-activating, injectable hydrogel to sequester endogenous growth factors for in situ angiogenesis [J]. *Biomaterials*, 2017, 134: 128-142. DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.04.042.
- [31] Kempf M, Miyamura Y, Liu PY, et al. A denatured collagen microfibrillar scaffold seeded with human fibroblasts and keratinocytes for skin grafting [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4782-4792. DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.03.023.
- [32] Chen SX, Shi JB, Zhang M, et al. Mesenchymal stem cell-laden anti-inflammatory hydrogel enhances diabetic wound healing [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18104. DOI:10.1038/srep18104.
- [33] Kao HH, Kuo CY, Chen KS, et al. Preparation of gelatin and gelatin/hyaluronic acid cryogel scaffolds for the 3D culture of mesothelial cells and mesothelium tissue regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4527. DOI:10.3390/ijms20184527.
- [34] Burdick JA, Mauck RL, Gerecht S. To serve and protect: hydrogels to improve stem cell-based therapies [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(1): 13-15. DOI:10.1016/j.stem.2015.12.004.
- [35] Forbes D, Russ B, Kilani R, et al. Liquid dermal scaffold with adipose-derived stem cells improve tissue quality in a murine model of impaired wound healing [J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(5): 550-557. DOI:10.1093/jbcr/irz099.

(收稿日期:2020-04-28)