

·综述·生物材料在创面修复中的应用·

丝素蛋白生物材料在创面修复中的应用研究进展

丁召召 吕强

苏州大学现代丝绸国家工程实验室与苏州纳米科技协同创新中心, 苏州 215123

通信作者: 吕强, Email: lvqiang78@suda.edu.cn

【摘要】 丝素蛋白是一种天然纤维蛋白,具有生物相容性好、降解性能和力学性能可调、宿主炎症反应小、成本低、易制备等特性,是创面修复的理想基质材料。丝素蛋白可单独使用,也可将其同其他材料复合,制备成支架、水凝胶、膜、功能贴片和微针等不同材料,满足不同创面修复需求,调控创面修复过程,在皮肤组织工程中的应用研究急剧增加。同其他天然材料相比,丝素蛋白通过改善不同时期的细胞增殖、迁移和分化行为来促进组织再生和创面修复,表现出不同维度的独特优势。综合近年来丝素蛋白创面修复材料研究的进展,该文重点阐述丝素蛋白及其复合材料在创面修复中的作用机制和应用前景。

【关键词】 丝素蛋白; 皮肤; 生物敷料; 组织工程; 创面修复

基金项目:国家重点研发计划(2016YFE0204400)

Research advances on the application of silk fibroin biomaterials in wound repair

Ding Zhaozhao, Lyu Qiang

National Engineering Laboratory for Modern Silk & Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano Science and Technology, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Lyu Qiang, Email: lvqiang78@suda.edu.cn

【Abstract】 Silk fibroin, a natural fibrin, is a suitable matrix biomaterial for wound repair due to its unique properties such as good biocompatibility, tunable biodegradation and mechanical properties, low host inflammatory response, low cost, ease of fabrication, etc. Silk fibroin can be used alone or in combination with other materials to construct various dressings including scaffolds, hydrogels, films, smart mats, and microneedles, which can meet the needs of different wound repair and regulate the wound repair process. Thus, the application research of silk fibroin in skin tissue engineering has increased dramatically. Compared with other natural materials, silk fibroin promotes tissue regeneration and wound repair by improving cell proliferation, migration, and differentiation behavior at different stages, showing unique advantages in

different dimensions. Based on the development of silk fibroin wound repair materials in the recent years, this review focuses on the mechanism and application prospect of silk fibroin and its composite materials in wound repair.

【Key words】 Silk; Skin; Biological dressings; Tissue engineering; Wound repair

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFE0204400)

皮肤是人体抵御病毒、真菌和细菌的首要屏障,每年有数百万人因机械创伤、烧伤、其他疾病和外科手术等导致急性或慢性皮肤损伤^[1-2]。近年来,仿生生物敷料作为诱导皮肤再生的潜在替代物备受关注,可见大量关于海藻酸盐^[3]、胶原^[4]和壳聚糖^[5]等不同基质的创面敷料的报道;然而,这些敷料的临床应用效果仍需进一步改善。为增强创面修复质量,理想的创面修复敷料应具备如下特性:(1)良好的生物相容性,避免宿主局部或全身炎症或免疫反应;(2)适当的空间结构,以允许细胞最大限度地相互作用,为组织生长提供充足空间,同时,有利于氧气/养分输送;(3)同组织再生匹配的降解速率,在组织再生过程中推动皮肤修复细胞从人工基质向原生 ECM 的转换;(4)良好的保湿环境,具备可吸收渗液、透气、防水、防尘、抵御微生物、易于粘贴/涂抹和不粘连等特性。因此,设计能够模拟天然 ECM 的结构和生物学功能,并为调节细胞活性提供合适微环境的生物材料是创面修复研究的主要目标。为了满足上述需求,研究者们结合天然材料和合成材料的特点,通过制备工艺的融合和优化,设计构建出多种新型多功能创面修复敷料。

在创面修复研究中,作为组织的天然成分,蛋白质分子是设计创面修复材料的理想原料选择^[6]。丝素蛋白因具有生物相容性好、免疫原性低、制备过程温和等优势,在组织再生和药物输送等不同领域均表现出良好的应用潜力^[7],激发了研究者对该材料作为创面修复敷料的持续关注。本文简要介绍近年来丝素蛋白支架、水凝胶、膜、功能贴片和微针等材料在创面敷料中的应用和相关进展。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220602-00212

本文引用格式: 丁召召, 吕强. 丝素蛋白生物材料在创面修复中的应用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220602-00212.

Ding ZZ, Lyu Q. Research advances on the application of silk fibroin biomaterials in wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(10): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220602-00212.



1 丝素蛋白的来源及在创面愈合中的作用机制

1.1 丝素蛋白的来源和物理化学特征

目前生物材料中所用的丝素蛋白主要是从家蚕蚕丝中分离获得的,其在物理性质、化学组成和生物学性能方面具备显著优势^[7-8]。丝素蛋白的疏水性重复结构域中甘氨酸和丙氨酸含量占丝素蛋白总氨基酸含量的 50% 以上,赋予丝素蛋白较高的结晶度和优异力学特征^[8]。与聚乳酸^[9]和胶原蛋白^[4]等其他生物材料相比,天然丝素蛋白具有独特的超细纤维结构、特殊的机械强度、韧性和可塑性,可被设计成适用于不同类型创面(如烧伤创面、糖尿病慢性创面、感染创面、肿瘤切除创面)且兼具“诊疗一体化”性能的新型多功能敷料(如可穿戴柔性电子传感器)^[10-11]。

1.2 丝素蛋白在创面修复中的作用机制

基于上述独特的物理化学特征,丝素蛋白可被设计构建成支架^[12]、水凝胶^[13]、纳米纤维薄膜^[14]和微针^[15]等不同材料,且这些材料已被成功用于创面治疗。大量研究证实丝素蛋白创面修复材料因具备同天然皮肤 ECM 相似的纳米纤维结构^[16]和诱导胶原蛋白合成的能力^[17],从而表现出主动诱导创面愈合的性能。皮肤损伤后,丝素蛋白招募炎症细胞至创面部位,抑制炎症细胞因子(IL-1 α 和 IL-6)表达水平,调控 KC 和 Fb 的增殖和迁移,增强胶原基质沉积,从而促进组织再生和创面正常愈合^[18]。研究者利用大鼠全层皮肤缺损创面研究了丝素蛋白通过激活经典核因子 κ B 信号通路诱导创面愈合的作用,通过微阵列分析观察到核因子 κ B 信号通路调控基因在经丝素蛋白处理的小鼠胚胎 Fb NIH3T3 中被激活,表明丝素蛋白可通过经典核因子 κ B 信号通路调控小鼠胚胎 Fb NIH3T3 的细胞周期蛋白 D1、波形蛋白、纤维连接蛋白和 VEGF 表达,促进创面愈合^[19]。既往研究表明,细胞周期蛋白 D1、波形蛋白、纤维连接蛋白和 VEGF 在烧创伤等导致的多种创面修复过程中均有重要作用^[19-20]。由此推测,丝素蛋白是可适用于不同类型创面修复的有效基质材料。

2 不同丝素蛋白生物材料在创面愈合中的应用

2.1 丝素蛋白支架创面敷料

丝素蛋白支架是以丝素蛋白水溶液为原料,利用致孔剂、冷冻干燥、电场诱导和电纺丝等不同工艺制备出的具有一定尺寸结构,用作细胞、生长因子和药物载体的材料。丝素蛋白支架结合不同物理化学信号的引入和调控,协同促进细胞生长和组织再生。研究表明,丝素蛋白生物材料的微/纳米纤维结构可影响大鼠骨髓间充质干细胞和人脐静脉血管内皮细胞的生长行为;细胞在感知丝素蛋白生物材料的微/纳米纤维信号后,在材料上的黏附和增殖能力增强,并通过“接触引导”作用调控自身迁移行为,促进受损组织再生^[21]。研究者采用两步冷冻干燥工艺制备了一种包含纳米纤维的新型丝素蛋白支架,支架孔内形成仿 ECM 的纤维网状结构,不仅为细胞提供更多的物理附着位点,也为细胞的铺展、迁移和增殖提供三维空间结构,显著促进人真皮 Fb 和人脐静脉血管内皮细胞在丝素蛋白纤维支架上的生长。

将该丝素蛋白支架作为真皮替代物植入大鼠背侧全层皮肤缺损创面,可为体内 Fb 和血管内皮细胞的生长和迁移提供合适的诱导信号,也可促进真皮组织新生和胶原基质的形成^[12]。本研究团队将电场诱导和冷冻干燥工艺结合,获得各向异性的丝素蛋白纳米纤维取向支架,该支架的仿生层级结构可促进大鼠骨髓间充质干细胞和人脐静脉血管内皮细胞的附着、增殖和定向生长,有利于人真皮 Fb 和人脐静脉血管内皮细胞的渗透,从而加快创基的血管化和大鼠背侧全层皮肤缺损创面愈合^[16]。不同微结构和特定形貌的引入均可改善丝素蛋白支架诱导创面再生的能力,这为开发具有生物活性的丝素蛋白基生物材料提供了有效策略。

然而,上述具有理想多级结构的丝素蛋白支架力学性能较差,限制了其在创面修复领域的广泛应用。通过与其他聚合物混合或复配活性成分的方式改善丝素蛋白生物材料的物理化学性能和生物学性能,成为持续优化丝素蛋白创面修复材料设计的可行手段。研究者将不同比例天然抗氧化剂葫芦巴与丝素蛋白纳米纤维溶液混合,采用电纺丝技术获得具有抗氧化性能的丝素蛋白支架材料,葫芦巴的引入提高了丝素蛋白纳米纤维材料的热稳定性和力学性能,随葫芦巴浓度增加,材料抗氧化性能增强,可有效抵御创面微环境中高水平的活性氧自由基,缓解活性氧对创面微环境的不良影响,保护小鼠胚胎 Fb 使其免受氧化损伤,同时可刺激小鼠胚胎 Fb 分泌胶原蛋白和糖胺聚糖,促进创面愈合和新生皮肤组织重构^[22]。

2.2 丝素蛋白水凝胶创面敷料

丝素蛋白水凝胶是以丝素蛋白水溶液为原料,添加/不添加其他高分子材料、活性成分或无机盐,通过温度、剪切力、pH 值、离子、化学交联、物理交联等因素诱导后形成的高含水量的三维网络材料。同多孔支架相比,水凝胶具有可维持创面湿润环境、加速创面修复等独特优势,被认为是创面修复材料的理想选择^[23]。丝素蛋白不仅能诱导大鼠骨髓细胞附着、生长、增殖、迁移,刺激 ECM 分泌,还能提高其他天然聚合物凝胶的机械强度。有研究显示,丝素蛋白水凝胶可有效促进大鼠全层皮肤缺损创面愈合^[13]。本研究团队通过温度孵育诱导丝素蛋白自组装,形成丝素蛋白纳米纤维水凝胶,并将其作为组织修复的基质和活性成分的载体,分别添加具有促血管生成、调节炎症和抑制瘢痕形成作用的药物,获得一系列创面修复水凝胶敷料^[13,24]。例如,以丝素蛋白纳米纤维为载体,加载小分子药物去铁胺,形成的复合凝胶敷料血管化水平得到显著改善,在健康大鼠和糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面中均表现出良好的促血管化网络再生能力,显著加快了创面愈合速率并改善了创面愈合质量。上述研究证明丝素蛋白纳米纤维凝胶作为结构单元和载体可引入多重信号,通过不同信号的协同作用促进组织修复。

干细胞通过感知周围物理化学环境,以自分泌或旁分泌途径释放生长因子、细胞因子和外泌体等多种活性成分,调节免疫反应和血管化水平,促进细胞募集和组织重塑^[25]。然而,通常植入后的干细胞受创面环境中多重物理化学因素

(如创面 pH 值、炎症因子和蛋白酶等)的影响^[26],其活性难以长久维持,限制了其在创面修复中的应用。为维持植至创面部位的干细胞的长效活性,本研究团队受“微粒皮”皮肤修复策略的启发,结合电场诱导和物理破碎技术,制备了一种具有取向结构的丝素蛋白纳米纤维颗粒,随后将负载大鼠骨髓间充质干细胞的微颗粒均匀分散在可注射丝素蛋白纳米纤维水凝胶中,获得包含干细胞的复合凝胶体系。研究结果表明将该复合凝胶体系注射到大鼠全层皮肤缺损创面后,干细胞存活时间长达 1 周以上,并通过主动分泌多种活性因子为创面愈合营造良好微环境,促进组织修复和毛囊再生,实现皮肤的基本无瘢痕愈合^[27]。

富血小板血浆 (PRP) 中含有可促进创面愈合的外泌体、神经生长因子、血小板衍生生长因子等不同生物活性分子。然而,创面特别是糖尿病创面组织微环境中存在大量基质金属蛋白酶等蛋白酶,导致生物活性分子快速降解。因此,以具有生物相容性的凝胶为载体维持 PRP 中不同分子的生物活性,并在创面部位持续释放活性分子,可提升 PRP 的使用功效,改善糖尿病创面的愈合质量。研究者用壳聚糖、丝素蛋白和 PRP 通过席夫碱反应制备了一种物理化学性能稳定的可注射自愈复合凝胶,该凝胶具有耐酶解、可持续释放活性成分、增强人脐带血间充质干细胞的趋化性并诱导神经和血管生成的能力,适用于 2 型糖尿病大鼠皮肤缺损创面的修复^[28]。

2.3 丝素蛋白膜创面敷料

丝素蛋白膜是以丝素蛋白水溶液为原料,经自然干燥、热风干燥或冷冻干燥法形成的薄膜状物。丝素蛋白膜具有良好的力学性能、生物相容性和生物降解性,可促进创面的再上皮化和皮肤再生^[14]。研究者采用绿色化学方法制备了具有良好的透光性、保湿性、防水/防尘性能和创面渗液吸收性能的丝素蛋白膜。兔全层皮肤缺损创面研究显示,同商业化创面敷料相比,该丝素蛋白膜能有效缩短创面愈合时间,且皮肤再生效果更好;随后的大动物猪全层皮肤缺损创面研究证实了该丝素蛋白膜在创面治疗中的长期安全性和有效性;最后,随机单盲平行对照临床试验评估表明,该丝素蛋白膜可显著提高供区创面愈合速度,减少临床不良事件的发生。该丝素蛋白膜已被成功转化为丝素蛋白 III 类医疗器械产品,用于皮肤创面修复^[29]。

2.4 智能丝素蛋白创面敷料

智能丝素蛋白创面敷料通过引入具有特殊结构的无机/有机“指示剂”,使丝素蛋白创面敷料具备动态监测创面微环境变化的能力。创面的温度及其分泌物的 pH 值、炎症因子等多项指标与创面修复进程密切相关^[30],对如上指标的监测可实时了解创面愈合过程。开发能够实时监测创面关键指标的新型智能创面敷料,将为患者提供更优质的护理服务,以加速创面修复。与普通创面相比,慢性创面病程长,感染风险大,具备一个特殊的梯度升温范围(4~5 °C)。因此,通过测定皮肤温度可提示慢性创面炎症水平和感染情况^[31]。纳米金刚石具有负电荷的氮空位,具备光学检测的磁共振效

应,可作为纳米尺度的温度计,监测与感染或炎症相关的创面温度变化。研究者将纳米金刚石同丝素蛋白结合,并利用电纺丝技术开发了一种金刚石/丝素蛋白膜多功能生物敷料,可帮助临床医师无创检测创面温度,追踪创面愈合进程^[32]。

理想的柔性生物电子器件不仅可被用于疾病相关生理信号的长期监测,还能被用于慢性疾病的治疗。天然丝素蛋白具有独特的超细纤维结构,已被用于提高生物电子器件的力学性能和生物相容性^[33]。但丝素蛋白的绝缘特性使其难以直接被用于制备生物电子器件,对丝素蛋白超细纤维结构进行功能修饰是丰富其功能设计的关键。聚多巴胺的邻苯二酚基团作为多功能位点可通过合适的修饰方法赋予生物材料不同功能^[34]。聚 3,4-乙炔二氧噻吩是生物电子领域应用广泛的导电聚合物,综合了丝素蛋白超细纤维结构、聚 3,4-乙炔二氧噻吩和聚多巴胺各自的特点。研究者制备了一种导电丝素蛋白多功能贴片,在糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面研究中显示,该贴片具有抗氧化性,能清除活性氧自由基,缓解糖尿病慢性创面的炎症反应,下调基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的表达,从而减少组织的过度水解;此外,该贴片能够主动传递电生理信号,并具备高效的活性氧清除能力,可加速糖尿病慢性创面愈合^[35]。

2.5 丝素蛋白微针创面敷料

微针良好的渗透性和药物释放性,使其在创面给药应用中具有显著优势^[36]。以丝素蛋白为基质通过模板技术已成功制备不同结构的微针,并用于多种药物的透皮给药^[15]。而通过化学刻蚀光子晶体结构所获得的反蛋白石光子晶体结构是一种有序的三维多孔微结构,可以增强荧光信号,增加对液体中生物标志物的传感灵敏度^[37]。此外,微流控通道可以通过毛细血管引导组织液体流向创面检测区域,无须外部电源即可实现对液体中生物标志物的检测^[15]。综合丝素蛋白微针结构、反蛋白石光子晶体结构、微流控通道和微电路的优点,研究者构建了一种高度集成的多功能丝素蛋白微针结构敷料,其兼具智能药物释放、生物化学传感和对创面愈合过程实时监测能力,可在促进创面愈合的同时,监测创面恢复过程^[15]。研究者证明了丝素蛋白微针可通过抑制整合素-黏着斑激酶信号通路,下调 TGF- β_1 、 α 平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白和纤维连接蛋白的表达,为创面营造一种低应力微环境,从而减少瘢痕的形成;揭示了人真皮 Fb 对丝素蛋白微针干预的响应机制;阐明了丝素蛋白微针的力学治疗策略可有效促进兔耳增生性瘢痕创面的无瘢痕愈合^[38]。

3 总结与展望

丝素蛋白作为支架的基质材料已被广泛应用于创面修复研究。与其他材料相比,丝素蛋白在结构和性能设计方面具有显著优势,可被制备成支架、水凝胶、膜、功能贴片和微针等满足不同应用需求。虽然已有大量研究证明了丝素蛋白和功能化丝素蛋白生物材料(复合材料/混合物/衍生物)在创面愈合领域的应用潜力,但这些材料在加快创面愈合速

率,提升愈合质量方面仍然存在巨大挑战。例如,丝素蛋白通过促进细胞增殖、迁移和分化来增强组织再生和促进创面愈合已被多项研究证实,但愈合背后的分子信号调控机制仍不明晰。因此,未来仍需深入挖掘丝素蛋白在创面修复中的作用机制,开发新型丝素蛋白生物活性敷料,以满足不同创面的修复需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏亚婷,吴军. 创面修复中的皮肤组织再生研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2021,37(7): 670-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296.
- [2] Ding XT, Tang QH, Xu ZY, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac014 [2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35611318/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac014.
- [3] Zhang M, Zhao X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 1414-1428. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311.
- [4] Mbese Z, Alven S, Aderibigbe BA. Collagen-based nanofibers for skin regeneration and wound dressing applications[J]. Polymers (Basel), 2021, 13(24):4368. DOI:10.3390/polym13244368.
- [5] Moeini A, Pedram P, Makvandi P, et al. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: a review[J]. Carbohydr Polym, 2020, 233: 115839. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.115839.
- [6] Gomes S, Leonor IB, Mano JF, et al. Natural and genetically engineered proteins for tissue engineering[J]. Prog Polym Sci, 2012, 37(1): 1-17. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.07.003.
- [7] Sun WZ, Gregory DA, Tomeh MA, et al. Silk fibroin as a functional biomaterial for tissue engineering[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1499. DOI:10.3390/ijms22031499.
- [8] Holland C, Numata K, Rnjak-Kovacina J, et al. The biomedical use of silk: past, present, future[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(1): e1800465. DOI:10.1002/adhm.201800465.
- [9] Fan TY, Daniels R. Preparation and characterization of electrospun polylactic acid (PLA) fiber loaded with birch bark triterpene extract for wound dressing[J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22(6): 205. DOI: 10.1208/s12249-021-02081-z.
- [10] Liu JH, Yan LW, Yang W, et al. Controlled-release neurotensin-loaded silk fibroin dressings improve wound healing in diabetic rat model[J]. Bioact Mater, 2019, 4: 151-159. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2019.03.001.
- [11] Yin CJ, Han XS, Lu QY, et al. Rhein incorporated silk fibroin hydrogels with antibacterial and anti-inflammatory efficacy to promote healing of bacteria-infected burn wounds[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 201: 14-19. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.156.
- [12] Safonova L, Bobrova M, Efimov A, et al. Silk fibroin/spidroin electrospun scaffolds for full-thickness skin wound healing in rats[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1704. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101704.
- [13] Ding ZZ, Zhou ML, Zhou ZY, et al. Injectable silk nanofiber hydrogels for sustained release of small-molecule drugs and vascularization[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(8): 4077-4088. DOI: 10.1021/acsbomaterials.9b00621.
- [14] Liu J, Huang R, Li G, et al. Generation of nano-pores in silk fibroin films using silk nanoparticles for full-thickness wound healing[J]. Biomacromolecules, 2021, 22 (2): 546-556. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01411.
- [15] Gao BB, Guo MZ, Lyu K, et al. Intelligent silk fibroin based microneedle dressing (i-SMD)[J]. Adv Funct Mater, 2021, 31(3): 2006839. DOI: 10.1002/adfm.202006839.
- [16] Lu GZ, Ding ZZ, Wei YY, et al. Anisotropic biomimetic silk scaffolds for improved cell migration and healing of skin wounds [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(51): 44314-44323. DOI: 10.1021/acscami.8b18626.
- [17] Han HY, Ning HY, Liu SS, et al. Silk biomaterials with vascularization capacity[J]. Adv Funct Mater, 2016, 26(3): 421-436. DOI: 10.1002/adfm.201504160.
- [18] Farokhi M, Mottaghtalab F, Fatahi Y, et al. Overview of silk fibroin use in wound dressings[J]. Trends Biotechnol, 2018, 36(9): 907-922. DOI: 10.1016/j.tibtech.2018.04.004.
- [19] Park YR, Sultan MT, Park HJ, et al. NF- κ B signaling is key in the wound healing processes of silk fibroin[J]. Acta Biomater, 2018, 67:183-195. DOI:10.1016/j.actbio.2017.12.006.
- [20] Zhao X, Wu H, Guo BL, 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.011.
- [21] Lu XH, Ding ZZ, Xu FR, et al. Subtle regulation of scaffold stiffness for the optimized control of cell behavior [J]. ACS Appl Bio Mater, 2019, 2(7): 3108-3119. DOI: 10.1021/acscabm.9b00445.
- [22] Selvaraj S, Fathima NN. Fenugreek incorporated silk fibroin nanofibers-a potential antioxidant scaffold for enhanced wound healing[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(7): 5916-5926. DOI: 10.1021/acscami.6b16306.
- [23] Chen MM, Tian J, Liu Y, et al. Dynamic covalent constructed self-healing hydrogel for sequential delivery of antibacterial agent and growth factor in wound healing[J]. Chem Eng J, 2019, 373: 413-424. DOI: 10.1016/j.cej.2019.05.043.
- [24] Ding ZZ, Zhang YH, Guo P, et al. Injectable desferrioxamine-laden silk nanofiber hydrogels for accelerating diabetic wound healing[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(3): 1147-1158. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01502.
- [25] Tian MP, Zhang AD, Yao YX, et al. Mussel-inspired adhesive and polypeptide-based antibacterial thermo-sensitive hydroxybutyl chitosan hydrogel as BMSCs 3D culture matrix for wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2021, 261: 117878. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117878.
- [26] Ayuk SM, Abrahamse H, Hourelid NN. The role of matrix metalloproteinases in diabetic wound healing in relation to photobiomodulation[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 2897656. DOI: 10.1155/2016/2897656.
- [27] Zheng X, Ding ZZ, Cheng WN, et al. Microskin-inspired injectable MSC-laden hydrogels for scarless wound healing with hair follicles[J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(10): e2000041. DOI: 10.1002/adhm.202000041.
- [28] Qian ZY, Wang HP, Bai YT, et al. Improving chronic diabetic wound healing through an injectable and self-healing hydrogel with platelet-rich plasma release[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(50): 55659-55674. DOI: 10.1021/acscami.0c17142.
- [29] Zhang W, Chen LK, Chen JL, et al. Silk fibroin biomaterial shows safe and effective wound healing in animal models and a randomized controlled clinical trial[J]. Adv Healthc Mater, 2017, 6(10): 1700121. DOI: 10.1002/adhm.201700121.
- [30] Zhu YN, Zhang JM, Song JY, et al. A multifunctional

- pro-healing zwitterionic hydrogel for simultaneous optical monitoring of pH and glucose in diabetic wound treatment[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 30(6): 1905493. DOI: 10.1002/adfm.201905493.
- [31] Chanmugam A, Langemo D, Thomason K, et al. Relative temperature maximum in wound infection and inflammation as compared with a control subject using long-wave infrared thermography[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2017, 30(9): 406-414. DOI: 10.1097/01.ASW.0000522161.13573.62.
- [32] Khalid A, Bai DB, Abraham AN, et al. Electrospun nanodiamond-silk fibroin membranes: a multifunctional platform for biosensing and wound-healing applications[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(43): 48408-48419. DOI: 10.1021/acami.0c15612.
- [33] Ju J, Hu N, Cairns DM, et al. Photo-cross-linkable, insulating silk fibroin for bioelectronics with enhanced cell affinity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(27): 15482-15489. DOI: 10.1073/pnas.2003696117.
- [34] Liang YP, Zhao X, Hu TL, et al. Mussel-inspired, antibacterial, conductive, antioxidant, injectable composite hydrogel wound dressing to promote the regeneration of infected skin[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 556: 514-528. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.08.083.
- [35] Jia ZR, Gong JL, Zeng Y, et al. Bioinspired conductive silk microfiber integrated bioelectronic for diagnosis and wound healing in diabetes[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(19): 2010461. DOI: 10.1002/adfm.202010461.
- [36] Zhu JJ, Dong LY, Du HY, et al. 5-Aminolevulinic acid-loaded hyaluronic acid dissolving microneedles for effective photodynamic therapy of superficial tumors with enhanced long-term stability[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(22): e1900896. DOI: 10.1002/adhm.201900896.
- [37] He ZZ, Elbaz A, Gao BB, et al. Disposable morpho menelaus based flexible microfluidic and electronic sensor for the diagnosis of neurodegenerative disease[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(5): 1701306. DOI: 10.1002/adhm.201701306.
- [38] Zhang Q, Shi L, He H, et al. Down-regulating scar formation by microneedles directly via a mechanical communication pathway [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7):10163-10178. DOI: 10.1021/acsnano.1c11016.

(收稿日期:2022-06-02)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

创面护理中的止血材料

引用格式: Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab019 [2022-07-19]. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab019>. DOI:10.1093/burnst/tkab019.

在战场等紧急情况下,超过30%的创伤性死亡是由失血过多造成的,其中一半发生在院前阶段。过多失血可造成失血性休克、体温过低、低血压、MOF、酸中毒和感染等严重损害,高性能止血材料在院前治疗中对控制出血和降低病死率至关重要。加拿大曼尼托巴大学生物系统工程系 Wen Zhong 教授课题组在《Burns & Trauma》发表了一篇题为《Hemostatic materials in wound care》的综述,对人体固有的止血机制和现有的止血方法以及目前临床应用的止血材料进行了介绍。

血液在人体中起着重要作用,出血是造成军人和平民伤亡的一个重要原因。人体有自身固有的止血机制,但其过程复杂、效能有限。在战场等紧急情况下,当人体本身的止血机制无法有效止血时,就需要止血材料来挽救生命。该文综述了目前最常用的止血材料,包括纤维蛋白、胶原蛋白、沸石、明胶、海藻酸盐、壳聚糖、纤维素和氰基丙烯酸酯的止血机制和止血性能,以及以这些材料为基础的商用创面敷料。由于组织黏附不良、感染风险和放热反应等因素,这些材料的止血效果可能降低并造成继发性损伤等。因此,为了提高临床止血效率,研究人员致力于设计开发高性能止血材料。该文还综述了具有抗菌性能、超疏水性/超亲水性、超弹性、高孔隙率和仿生等性能的先进止血材料的研究进展,除此之外,还对止血材料的发展前景进行了展望。

卢毅飞,编译自《Burns Trauma》,2021,9:tkab019;罗高兴,审校