

·综述·生物材料在创面修复中的应用·

基于生物材料构建人工真皮支架的研究进展

陈继秋 朱世辉

海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 上海 200433

通信作者: 朱世辉, Email: doctorzhushihui@163.com

【摘要】 在创面修复领域中, 无瘢痕愈合以及完整重建皮肤功能是临床及基础研究面临的重大挑战。目前, 已有多种人工真皮支架被用于临床创面修复, 以解决组织缺损导致的皮肤结构失调等问题。皮肤组织工程研究中用于制作人工真皮支架的生物材料主要包括天然生物材料、生物合成材料以及有机高分子材料这 3 类。该文综述了生物材料的生物相容性、生物活性、可降解性及生物材料对创面愈合的作用, 并概述了基于生物材料、创面愈合细胞及相关细胞因子的人工真皮支架构建策略。

【关键词】 生物相容性材料; 组织支架; 组织工程; 皮肤; 创面修复; 细胞生物修饰; 生长因子修饰
基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0110603)

Research advances on the construction of artificial dermal scaffolds based on biomaterials

Chen Jiqiu, Zhu Shihui

Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Burn Institute of PLA, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhu Shihui, Email: doctorzhushihui@163.com

【Abstract】 In the field of wound repair, scarless healing and complete reconstruction of skin function are major challenges in clinical and basic research. At present, a variety of artificial dermal scaffolds have been used in the clinical repair of wounds to overcome the problems such as skin structural disorders caused by tissue defects. The biomaterials used to make artificial dermal scaffolds in skin and tissue engineering research mainly include three categories: natural biomaterials, biosynthetic materials, and organic polymer materials. This review summarizes the biocompatibility, bioactivity, and degradability of biomaterials and their effects on wound healing, and provides an overview of artificial dermal scaffold construction strategies based on biomaterials, wound healing cells, and associated cytokines.

【Key words】 Biocompatible materials; Tissue scaffolds; Tissue engineering; Skin; Wound repair; Cell

biological modification; Growth factor modification

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFA0110603)

创面修复和组织再生受多种因素的影响, 大多数小面积创面可以通过皮肤收缩以及上皮细胞的迁移与爬行完成愈合; 但当面临大面积深度烧伤、瘢痕畸形矫正后创面以及软组织严重缺损等情况时, 人体皮肤自身修复能力不能满足患者对于功能和外观的需求。近年来由于材料学和制造技术的进步, 多种基于生物材料制作的人工真皮支架, 已可实现加速创面愈合和显著改善创面修复质量的目标。本文主要就用于构建人工真皮支架的生物材料的相关特性以及基于这些生物材料的人工真皮支架构建策略的最新进展进行综述。

1 生物材料

当前应用于皮肤组织工程研究的生物材料主要分为以下 3 类: (1) 天然生物材料, 包括天然真皮基质——ADM、变性真皮基质和瘢痕真皮基质^[1]。(2) 生物合成材料, 包括胶原蛋白、纤维蛋白、明胶、弹性蛋白、壳聚糖、角蛋白、海藻酸盐、透明质酸等。(3) 有机高分子材料, 包括聚烯烃弹性体、聚乙二醇、聚 β-羟基丁酸酯、聚乙烯醇、聚己内酯等^[2]。这些生物材料在被用于构建人工真皮支架时, 各自的优点明显但也存在不足。总体而言, 用于构建人工真皮支架的生物材料, 应具备良好的生物相容性、生物活性和生物降解性这 3 个基本特性。

1.1 生物相容性

生物材料的生物相容性最新的定义是材料局部触发和引导宿主蛋白质和细胞进行非纤维化、血管化重建和功能性组织整合的能力^[3]。生物相容性材料是指在体内不引起不良宿主反应的材料, 在被植入体内后, 它们能与宿主组织有效整合且避免免疫排斥所致的炎症反应。免疫系统在支架植入过程中具有重要作用, 其一方面决定了材料的生物相容性, 另一方面对创面的再生起重要影响。有研究者开发了一种基于生物合成材料右旋糖酐的水凝胶, 将该水凝胶应用于

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220606-00221

本文引用格式: 陈继秋, 朱世辉. 基于生物材料构建人工真皮支架的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 968-972. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220606-00221.

Chen JQ, Zhu SH. Research advances on the construction of artificial dermal scaffolds based on biomaterials[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(10): 968-972. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220606-00221.



动物实验时炎症反应小,能促进巨噬细胞向 M2 表型极化,可以在小鼠 III 度烧伤创面愈合后形成的瘢痕上促进皮肤和毛发再生^[4]。

1.2 生物活性

生物材料的生物活性是指生物材料与生物体内微环境相互作用的能力,具体体现在生物材料力学性能、表面形态、三维多孔结构等特征对细胞的黏附、增殖、迁移等行为的影响^[5]。成分越接近宿主组织的生物材料往往表现出越好的生物活性,因此,在支架表面添加 ECM 成分(如胶原蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白和弹性蛋白)进行修饰可以构建类似于天然组织的仿生环境,调节细胞行为,提高支架的生物活性。天然 ECM 的组成成分相近,但成分的比例因组织类型或所处生理/病理状态而异^[6]。因此,用于皮肤再生的人工真皮支架中不同生物材料的比例也需要视具体情况而定。

生物材料的生物活性还包括促进血管化的能力。有研究者观察到如果细胞与最近的血管的距离超过 200 μm ,细胞就会死亡^[7]。因此,建立成熟的血管网络是组织工程中的关键环节。另外,生物活性也受到抗菌能力的影响,具有一定抗菌活性的生物材料不仅可以作为物理屏障保护创面从而减少感染,还可以进一步促进 Fb 的迁移和分化,这一点对于人工真皮支架的临床应用而言至关重要。目前大部分人工真皮支架仍需添加抗菌剂,如季铵类化合物、金属离子、纳米颗粒及抗菌肽等以预防感染。有国外学者采用电纺丝技术,将掺杂不同浓度银离子的羟基磷灰石与聚己内酯电纺丝纳米纤维组合,构建人工真皮支架,通过体外细菌培养实验观察到该含银离子支架对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌有抑制作用,且通过体外成骨细胞实验观察到与无银离子的支架相比,该含银离子支架可显著促进细胞的迁移和增殖^[8]。也有研究者将氧化葡聚糖、抗菌肽修饰透明质酸和富血小板血浆(PRP)混合形成水凝胶,并证实该水凝胶对培养的 3 种病原菌大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌菌株具有明显的抑制作用^[9]。

1.3 生物降解性

应用于组织工程的生物材料应具有可降解性,并且降解产物无毒易清除且不会破坏正常组织。支架降解过快或者过慢都会影响其支持细胞的功能,并可能诱导细胞坏死或炎症反应,因此生物降解速率可控的胶原蛋白在皮肤组织工程研究与应用中具有光明前景^[10]。脂肪族聚酯,比如聚乙烯醇、聚己内酯及其共聚物,因高机械强度、高柔韧性、易加工性和降解产物无毒,也在临床中被广泛应用。胶原蛋白及脂肪族聚酯这两类生物材料不仅可以作为黏附组织支架支持创面愈合过程,还可以作为生物反馈控制的药物输送系统增强组织再生过程。因此,具有药物输送潜力的可生物降解支架在皮肤组织工程中发挥着举足轻重的作用。然而,过度设计可降解结构可能会损害生物材料的机械性能。

随着生物材料学的进一步发展,研究者完全可以通过改变生物材料的成分、结构等,调整优化生物材料的特性,构建能够完全再生皮肤的真皮支架。

2 人工真皮支架的构建

皮肤组织工程研究中人工真皮支架的构建策略,从早期仅提供机械支撑结构,演变为目前基于生物材料的具有一定生物化学成分和空间构造、模拟目标组织中细胞自然生态的结构^[11]。目前这种人工真皮支架构建策略是诱导新生组织形成及实现新生组织的各项功能的必要条件。

生物材料是组织工程的基石。在使用生物材料构建人工真皮支架时,需要充分考虑材料的生物相容性、生物活性、生物降解性和人工真皮支架的临床应用可行性。为了满足这些要求,可以从生物材料成分、空间结构、支架修饰等方面着手人工真皮支架的构建。一方面,人工真皮支架空间结构应保持适当的孔隙率和纤维形态,同时提供细胞附着和组织生长所必需的高表面积体积比。另一方面,许多生物成分如蛋白质、细胞因子和生长因子等都能在皮肤再生和创面愈合的级联反应过程中起重要作用,且均可参与到人工真皮支架的构建修饰之中。理想的人工真皮支架应能模拟天然皮肤的 ECM 微环境并提供有效的结构支持,介导细胞功能行使,全面恢复皮肤功能的同时预防瘢痕。

2.1 空间结构

人工真皮支架可按空间结构分类,主要包括多孔支架、纤维支架、微粒支架和三维打印支架等。

2.1.1 多孔支架 海绵或泡沫形式的生物材料通常具有由随机分布的孔隙组成的互连结构,该结构对组织再生、血管化和 ECM 沉积具有重要作用。影响多孔支架性能的主要因素有孔隙大小、孔隙率、孔隙连通性和孔隙形态,这些参数的最佳范围往往取决于生物材料类型和应用部位。

当前主要有几种方法如反蛋白石水凝胶法^[12]、冷冻干燥法^[13]、高内相乳液法^[14]等,可以通过控制孔径参数来调控多孔支架的部分特性。有研究者使用冷冻干燥法,以重组人胶原蛋白和壳聚糖为材料,再与 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺交联,制备了一种孔隙率>90%的多孔支架。该研究团队通过体外研究观察到,可以通过适当增加重组人胶原蛋白浓度或引入壳聚糖来调整支架的膨胀能力、稳定性和机械性能,并在大鼠全层皮肤缺损创面模型上证实,这种支架能够通过促进 Fb 增殖和 ECM 在创面中的沉积来加速组织再生^[15]。有研究者制作并对比了具有小(孔径 200 μm)、中(孔径 302 μm)和大(孔径 382 μm)孔的明胶支架的性能,通过体外细胞实验研究证实,中孔的明胶支架比小孔或大孔的明胶支架更有利于细胞聚集,从而促进血管生成^[16]。另有研究者设计了孔径在 400~750 μm 的明胶支架,通过体外细胞实验研究观察到,与孔径较小的支架相比,孔径>580 μm 的支架更能促进人真皮 Fb(HDF)增殖^[17]。目前来看,虽然使多孔支架达到促进创面修复最佳效果的孔隙大小等一系列参数尚未明确,但可在仿生正常皮肤空间结构的基础上,根据所使用的生物材料加以改进。

2.1.2 纤维支架 由多种可降解聚合物制成的纤维支架具有理想的促进皮肤创面愈合潜力。纳米纤维支架的结构更接近创面微环境形态,该类支架可以提供支持细胞分化的

诱导结构^[18]及细胞附着条件^[19],且由于孔径小,因此对微生物的侵袭具有一定抵抗力^[20]。此外,纳米纤维结构能够诱导生物分子如蛋白质和 DNA 的快速扩散和细胞浸润。常用的纳米纤维支架的制造方法包括电纺丝^[21]、自组装^[22]等。目前,市面上的纤维支架主要包括不载细胞支架(Nevelia[®])和载细胞支架(Apligraf[®]和 Transcyte[®])^[23-24]。

在临床中应用时,纤维支架上细胞生长易分布不均,细胞浸润较差,造成创面愈合时间随支架厚度增加而显著延长^[25]。因此,有必要通过材料学方法对纤维支架进行表面基团修饰或者空间结构修饰,从而进一步改善纤维支架对细胞活性的支持作用。有研究者将聚己内酯电纺纳米纤维材料分别与聚乙二醇二丙烯酸酯(polyethylene glycol diacrylate, PEGDA)、海藻酸钠和 I 型胶原蛋白组装在一起开发出 3 种人工真皮支架,将这些支架分别命名为 PEGDA-聚己内酯支架、海藻酸钠-聚己内酯支架和 I 型胶原蛋白-聚己内酯支架。进一步使用 HDF 进行体外研究观察到,PEGDA-聚己内酯支架对 HDF 的黏附较另外 2 种支架好,且显示出良好的吸收和降解特性;海藻酸钠-聚己内酯支架上的 HDF 表现出较另外 2 种支架更强的活力;相比于另外 2 种支架, I 型胶原蛋白-聚己内酯支架作为皮肤移植具有更好的生物学和机械特性^[26]。另外有研究者从生蛋壳膜中提取和合成可溶性蛋壳蛋白(soluble eggshell protein, SEP),并使用电纺丝技术制成含有 3 层纳米纤维复合结构的人工真皮支架。该支架外层由聚乙烯醇、壳聚糖和提取的 SEP 组成,内层由聚环氧乙烷和凝胶组成,中间层掺入生物活性材料氧化锌纳米粒子。评估结果表明,该支架具有足够的稳定性、合适的力学性能和良好的吸水性,其中,SEP 和氧化锌纳米粒子可以增强支架的生物相容性。此外,该支架上培养的 Fb 的扫描电子显微镜照片显示细胞很好地附着在支架上并保持其自然的纺锤形。力学分析表明,与单层纳米纤维结构相比,该 3 层纳米纤维支架具有合适的抗拉强度和显著增加的断裂伸长率^[27]。

2.1.3 微粒支架 微粒支架也是当前临床应用中,尤其是在需要精确程度的位点特异性靶向和受控方式时,如递送特定药物和生长因子时,常用的人工真皮支架类型。通过一系列复杂的设计,微粒支架可以通过与生物分子的相互作用巧妙地激活和控制生物分子的释放。目前已有多种方法被用于制造微粒支架,包括溶剂蒸汽处理、溶剂/非溶剂烧结、水包油分散和选择性激光烧结^[28]。然而,微粒支架可能存在生物相容性问题,有证据表明其可能诱导炎症反应和阻碍人体创面再上皮化^[29]。

2.1.4 三维打印支架 三维打印支架可满足对材料空间参数的高精度要求,可以通过控制孔隙率和连通性,控制组织再生的方向,实现对微观形态的良好控制。此外,在通过磁共振成像或 CT 获取对应组织数据和通过数字照片或热图像直接获取创面成像数据后,可以利用计算机辅助设计个性化三维打印支架^[30]。目前制备三维打印支架主要采用的是增材制造技术,包括基于细胞和非细胞的三维打印技术。细

胞三维打印技术可以分为喷墨式打印、微挤出式打印、激光辅助式打印和立体光刻式打印^[31-32],非细胞三维打印技术包括选择性激光烧结、选择性激光熔化、电子束熔化、熔融沉积建模和熔融电纺丝^[33]。三维打印支架对材料要求很高,Shie 等^[34]研究并报告了质量分数 10% 和 15% 是采用甲基丙烯酸酐化明胶(GelMA)制造三维打印支架的最佳 GelMA 浓度。后有研究者在此基础上,利用质量分数 10% 的 GelMA 设计了一系列具有可调节结构和机械性能的三维打印 GelMA 支架,通过体外细胞实验研究观察到该系列支架可经增加 GelMA 刚度来增强纤维化相关基因和蛋白质表达,促进 HDF 活化,具有改善皮肤真皮愈合和抑制纤维化和瘢痕形成的潜力^[35]。

2.2 细胞生物修饰

细胞生物修饰是人工真皮支架构建中的重要内容,可以有效促进创面愈合和皮肤再生。间充质干细胞(MSC)是目前常用的细胞生物修饰选择对象,包括许多不同的细胞类型,其中脂肪来源的 MSC(ADSC)能够分化为 Fb 样表型,产生所有 ECM 成分,从而可能做到完全恢复真皮结构^[36]。有学者总结了 22 项研究,分析得出将人或鼠源性 ADSC 嵌入支架中能改善支架性能,增加支架材料的机械强度,将该类支架应用于鼠(包括大鼠、裸鼠等)全层皮肤缺损创面后,缩短了创面的愈合时间^[37]。有研究者将人源性 ADSC 接种在市售 ADM(Integra[®])支架上,使用 HE 染色、环境扫描电子显微镜和激光扫描共聚焦显微镜等证实 ADSC 能被有效地接种在 ADM 上,并完美融入支架孔隙;且接种了 ADSC 的 ADM 的胶原蛋白产量相对于单独的 ADM 显著提高^[38]。目前有更进一步的研究旨在将 MSC 和 ADM 与局部药物相结合,制成具有更好创面修复效果的人工真皮支架。例如,有研究者将噻吗洛尔与 MSC 嵌入市售 ADM(Integra[®])后应用于小鼠糖尿病创面模型中,对比单纯应用 MSC 或 ADM,复合支架能增强抗炎作用和促进血管生成,显著提升创面的愈合速度^[39]。

2.3 生长因子修饰

生长因子在创面愈合过程中能调节细胞行为,然而,由于在人体内半衰期短,其临床应用受限。通过将生长因子与适当的生物材料结合应用可解决此类问题,同时提升支架性能。生物材料可保护各类生物活性分子,同时可提供网络支架结构便于组织再生修复。富血小板血液制品也可提高生物材料的活性,促进组织细胞的增殖和迁移,两者结合相得益彰。如 PRP 包含高浓度血小板,其被激活后可以释放多种生长因子,包括 FGF、EGF、血小板衍生生长因子、VEGF、TGF- β 。国内有学者合成了一种负载 PRP 的多肽纳米纤维水凝胶,有效延长了 PRP 的作用时间,其缓释效果可以持续 4 d;进一步通过在大鼠全层皮肤缺损创面进行实验,对比分别接受单纯 PRP、单纯水凝胶以及负载 PRP 的水凝胶处理后创面中心区域的毛细血管数量、血流灌注量、细胞增殖情况,证实多肽纳米纤维水凝胶联合 PRP 可协同促进血管再生,加速创面愈合^[40]。

3 总结与展望

人工真皮支架已从以往单纯提供机械支撑发展至能模拟人部分皮肤结构的复合支架,但如何实现完整的皮肤再生仍需进一步研究。即使由于不同部位、不同层次皮肤在纤维蛋白排列、细胞类型、ECM 组成、含水量和机械性能方面都不尽相同,对于严重皮肤受损、供皮区稀缺和术后瘢痕等导致皮肤完全或部分功能丧失问题和美观问题,构建并使用合适的人工真皮支架仍是一个理想方案。本文简要讨论了可用于皮肤组织工程研究的生物材料在生物相容性、生物活性及生物降解性方面的具体要求,同时还对真皮支架构建的空间结构修饰策略、活性细胞和细胞因子修饰策略进行了讨论,明确了生物材料应具有良好的生物相容性,而特殊的空间拓扑结构及活性成分的修饰可为真皮支架提供更优的功能。随着组织工程学的进一步发展,未来有望根据实际临床应用所需,在一定生物材料的基础上通过设计合适的空间结构辅以细胞与细胞因子修饰,最终达成创面外观及功能的完全再生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国老年医学学会烧伤分会.天然真皮基质应用于创面修复的全国专家共识(2020 版)[J].中华烧伤杂志,2020,36(10):895-900.DOI:10.3760/ema.j.cn501120-20200308-00134.
- [2] Rahmani Del Bakhshayesh A,Annabi N,Khalilov R,et al.Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering[J].Artif Cells Nanomed Biotechnol,2018,46(4):691-705.DOI:10.1080/21691401.2017.1349778.
- [3] Crawford L,Wyatt M,Bryers J,et al.Biocompatibility evolves: phenomenology to toxicology to regeneration[J].Adv Healthc Mater,2021,10(11):e2002153.DOI:10.1002/adhm.202002153.
- [4] Sun G.Pro-regenerative hydrogel restores scarless skin during cutaneous wound healing[J].Adv Healthc Mater,2017,6(23):1700659.DOI:10.1002/adhm.201700659.
- [5] Li Y,Xiao Y,Liu C.The horizon of materiobiology: a perspective on material-guided cell behaviors and tissue engineering[J].Chem Rev,2017,117(5):4376-4421.DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00654.
- [6] Iorio V,Troughton LD,Hamill KJ.Laminins: roles and utility in wound repair[J].Adv Wound Care (New Rochelle),2015,4(4):250-263.DOI:10.1089/wound.2014.0533.
- [7] Kang HW, Lee SJ, Ko IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(3): 312-319. DOI: 10.1038/nbt.3413.
- [8] Hassan AA, Radwan HA, Abdelaal SA, et al. Polycaprolactone based electrospun matrices loaded with Ag/hydroxyapatite as wound dressings: morphology, cell adhesion, and antibacterial activity[J]. Int J Pharm, 2021, 593: 120143. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120143.
- [9] Wei S, Xu P, Yao Z, et al. A composite hydrogel with co-delivery of antimicrobial peptides and platelet-rich plasma to enhance healing of infected wounds in diabetes[J]. Acta Biomater, 2021, 124: 205-218. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.01.046.
- [10] 中国老年医学学会烧伤分会.胶原类创面材料临床应用全国专家共识(2018 版)[J].中华烧伤杂志,2018,34(11):766-769. DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2018.11.009.
- [11] Hosseini M, Mozafari M. Cerium oxide nanoparticles: recent advances in tissue engineering[J]. Materials (Basel), 2020, 13(14): 3072. DOI: 10.3390/ma13143072.
- [12] Fukano Y, Usui ML, Underwood RA, et al. Epidermal and dermal integration into sphere-templated porous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) implants in mice[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 94(4): 1172-1186. DOI: 10.1002/jbm.a.32798.
- [13] Shevchenko RV, Eeman M, Rowshanravan B, et al. The in vitro characterization of a gelatin scaffold, prepared by cryogelation and assessed in vivo as a dermal replacement in wound repair[J]. Acta Biomater, 2014, 10(7): 3156-3166. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.027.
- [14] Hu Y, Wang J, Li X, et al. Facile preparation of bioactive nanoparticle/poly(ϵ -caprolactone) hierarchical porous scaffolds via 3D printing of high internal phase Pickering emulsions[J]. J Colloid Interface Sci, 2019, 545: 104-115. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.03.024.
- [15] Yang Y, Ritchie AC, Everitt NM. Using type III recombinant human collagen to construct a series of highly porous scaffolds for tissue regeneration[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 208: 112139. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112139.
- [16] Qazi TH, Tytgat L, Dubruel P, et al. Extrusion printed scaffolds with varying pore size as modulators of MSC angiogenic paracrine effects[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(10): 5348-5358. DOI: 10.1021/acsbmaterials.9b00843.
- [17] Choi DJ, Park S, Gu KB, et al. Effect of the pore size in a 3D bioprinted gelatin scaffold on fibroblast proliferation[J]. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2018: S1226086X18303952. DOI: 10.1016/j.jiec.2018.07.013.
- [18] Xia H, Chen Q, Fang Y, et al. Directed neurite growth of rat dorsal root ganglion neurons and increased colocalization with Schwann cells on aligned poly(methyl methacrylate) electrospun nanofibers [J]. Brain Res, 2014, 1565: 18-27. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.04.002.
- [19] Hejazian LB, Esmaeilzade B, Moghanni Ghoroghi F, et al. The role of biodegradable engineered nanofiber scaffolds seeded with hair follicle stem cells for tissue engineering[J]. Iran Biomed J, 2012, 16(4): 193-201.
- [20] Feng B, Duan H, Fu W, et al. Effect of inhomogeneity of the electrospun fibrous scaffolds of gelatin/polycaprolactone hybrid on cell proliferation[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(2): 431-438. DOI: 10.1002/jbm.a.35184.
- [21] Tamayol A, Akbari M, Annabi N, et al. Fiber-based tissue engineering: progress, challenges, and opportunities[J]. Biotechnol Adv, 2013, 31(5): 669-687. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2012.11.007.
- [22] Freeman R, Han M, Álvarez Z, et al. Reversible self-assembly of superstructured networks[J]. Science, 2018, 362(6416): 808-813. DOI: 10.1126/science.aat6141.
- [23] Norouzi M, Boroujeni SM, Omidvarkordshouli N, et al. Advances in skin regeneration: application of electrospun scaffolds[J]. Adv Healthc Mater, 2015, 4(8): 1114-1133. DOI: 10.1002/adhm.20150001.
- [24] Shevchenko RV, Eeman M, Rowshanravan B, et al. The in vitro characterization of a gelatin scaffold, prepared by cryogelation and assessed in vivo as a dermal replacement in wound repair[J]. Acta Biomater, 2014, 10(7): 3156-3166. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.027.
- [25] Sampson SL, Saraiva L, Gustafsson K, et al. Cell electrospinning: an in vitro and in vivo study[J]. Small, 2014, 10(1): 78-82. DOI: 10.1002/smll.201300804.

- [26] Khandaker M, Nomhwange H, Proghi H, et al. Evaluation of polycaprolactone electrospun nanofiber-composites for artificial skin based on dermal fibroblast culture[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022,9(1):19.DOI:10.3390/bioengineering9010019.
- [27] Amirsadeghi A, Khorram M, Hashemi SS. Preparation of multilayer electrospun nanofibrous scaffolds containing soluble eggshell membrane as potential dermal substitute[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109(10): 1812-1827. DOI: 10.1002/jbm. a. 37174.
- [28] Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, et al. Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review[J]. *International Journal of Polymer Science*, 2011: 609-618. DOI: 10.1155/2011/290602.
- [29] Gilmartin DJ, Alexaline MM, Thrasivoulou C, et al. Integration of scaffolds into full-thickness skin wounds: the connexin response [J]. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2(8): 1151-1160. DOI: 10.1002/adhm.201200357.
- [30] Gleadall A, Visscher D, Yang J, et al. Review of additive manufactured tissue engineering scaffolds: relationship between geometry and performance[J/OL]. *Burns Trauma*, 2018, 6: 19[2022-06-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29988731/>. DOI:10.1186/s41038-018-0121-4.
- [31] 盛嘉隽,刘功成,李海航,等.皮肤三维打印的研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(1): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.01.007.
- [32] Shafiee A. Design and fabrication of three-dimensional printed scaffolds for cancer precision medicine[J]. *Tissue Eng Part A*, 2020,26(5/6):305-317.DOI:10.1089/ten.TEA.2019.0278.
- [33] Datta P, Dhawan A, Yu Y, et al. Bioprinting of osteochondral tissues: a perspective on current gaps and future trends[J]. *Int J Bioprint*, 2017,3(2):007.DOI:10.18063/IJB.2017.02.007.
- [34] Shie MY, Lee JJ, Ho CC, et al. Effects of gelatin methacrylate bio-ink concentration on mechano-physical properties and human dermal fibroblast behavior[J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12(9):1930.DOI:10.3390/polym12091930.
- [35] R Ibañez RI, do Amaral RJFC, Reis RL, et al. 3D-printed gelatin methacrylate scaffolds with controlled architecture and stiffness modulate the fibroblast phenotype towards dermal regeneration [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(15):2510. DOI: 10.3390/polym13152510.
- [36] Yuan X, Li L, Liu H, et al. Strategies for improving adipose-derived stem cells for tissue regeneration[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10:tkac028[2022-06-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35992369/>. DOI:10.1093/burnst/tkac028.
- [37] Mamsen FP, Munthe-Fog L, Kring MKM, et al. Differences of embedding adipose-derived stromal cells in natural and synthetic scaffolds for dermal and subcutaneous delivery[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 68. DOI: 10.1186/s13287-020-02132-5.
- [38] Paganelli A, Tarentini E, Benassi L, et al. Use of confocal microscopy imaging for in vitro assessment of adipose-derived mesenchymal stromal cells seeding on acellular dermal matrices: 3D reconstruction based on collagen autofluorescence[J]. *Skin Res Technol*, 2022,28(1):133-141.DOI:10.1111/srt.13103.
- [39] Yang HY, Fierro F, So M, et al. Combination product of dermal matrix, human mesenchymal stem cells, and timolol promotes diabetic wound healing in mice[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(11):1353-1364.DOI:10.1002/scrm.19-0380.
- [40] 张鹏.多肽纳米纤维水凝胶负载富血小板血浆促进创面修复的研究[D].苏州:苏州大学,2020. DOI: 10.27351/d.cnki.gszhu.2020.003423.

(收稿日期:2022-06-06)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

纳米疗法治疗烧伤创面的进展

引用格式: Huang R, Hu J, Qian W, et al. Recent advances in nanotherapeutics for the treatment of burn wounds[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab026[2022-07-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778468/>. DOI:10.1093/burnst/tkab026.

近年来纳米医学的巨大进展为研发有效预防感染和促进烧伤创面愈合的纳米疗法提供了机会,纳米药物治疗烧伤创面具有广谱抗菌、克服细菌耐药、缩短创面愈合时间和良好的生物相容性等突出优势。陆军军医大学基础医学院张定林教授课题组在《Burns & Trauma》发表了一篇题为《Recent advances in nanotherapeutics for the treatment of burn wounds》的综述,阐述了近年来各种纳米疗法治疗烧伤创面的研究进展及其作用机制,以及纳米技术在烧伤创面治疗中的应用。

中度或重度烧伤是潜在的破坏性伤害,甚至可能导致死亡。预防感染、抗炎、疼痛管理和生长因子的管理在烧伤创面的治疗中起着关键作用。纳米治疗剂等新研发的制剂,在烧伤创面治疗中有很好的应用前景。目前,纳米治疗剂,包括金属和聚合物纳米制剂,已被广泛开发用于处理各种类型的烧伤。临床试验和动物实验研究表明,纳米治疗剂在烧伤治疗中具有良好的生物相容性和有效性。

董兰岚,编译自《Burns Trauma》,2021,9:tkab026;罗高兴,审校