DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230313

·生物新技术·

基于天然衍生多糖和蛋白质的促伤口愈合水凝胶

胡惠群[1]，徐峰[1,2]*，夏靖燕[1]*

（1.浙江大学医学院附属第二医院，浙江 杭州 310009；
2.浙江大学滨江研究院，浙江 杭州 310053）

【摘要】伤口愈合是一种常见的生理过程，在组织病变开始后，一系列分子和细胞事件发生以重建身体和外部环境之间的屏障。水凝胶在伤口治疗中具有显著优势，它们能够对伤口愈合过程进行时空控制，有效促进受损组织在水合环境下愈合。多糖和蛋白质的各种突出特征可用做制备仿生多功能水凝胶的有效伤口敷料。结合生物小分子和支持细胞，水凝胶可以进一步发挥更快和更好的愈合功能。本综述主要讨论了天然衍生多糖和蛋白质水凝胶伤口敷料对创面病理生理学的影响，及其理想特性、交联机制和制造技术。

【关键词】伤口愈合；水凝胶；生物小分子；多糖；蛋白质；伤口敷料

中图分类号：R982　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）03-0086-11

Hydrogels based on naturally derived polysaccharides and proteins for wound healing

Hu Huiqun[1], Xu Feng[1, 2]*, Xia Jingyan[1]*

(1. The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;
2. Binjiang Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China)

【Abstract】Wound healing is a common physiological process in which a series of molecular and cellular events occur after tissue lesions begin to rebuild the barrier between the body and the external environment. Hydrogels have significant advantages in wound treatment. They can control the wound healing process in time and space, and effectively promote the healing of damaged tissues in the hydration environment. The prominent characteristics of polysaccharides and proteins can be used as effective wound dressings for preparing bionic multifunctional hydrogels. Combining biological molecules and supporting cells, hydrogels can further perform faster and better healing functions. This review mainly discusses the effects of natural derived polysaccharide and protein hydrogel wound dressings on wound pathophysiology, and their ideal characteristics, cross-linking mechanism and manufacturing technology.

【Keywords】Wound healing; Hydrogel; Biological small molecules; Polysaccharides; Protein; Wound dressing

收稿日期：2023-08-02；**修回日期：**2023-08-13

基金项目：国家自然科学基金项目（82272222；82241046）

通信作者：夏靖燕（1979-），女，江苏靖江人，主任医师，主要从事放疗后肺损伤的发病机制及防治研究。E-mail：xiajingyan2018@zju.edu.cn
徐　峰（1974-），男，浙江衢县人，教授，主要从事肺部感染的发病机制及防治研究。E-mail：xufeng99@zju.edu.cn

0 引言

由外伤、烧伤、手术和慢性疾病造成的伤口导致数百万患者遭受痛苦，严重的情况下甚至会导致残疾[1]。由于肥胖和糖尿病发病率的增加，慢性伤口的经济负担也在日益增加[2]。仅在美国，无法愈合的伤口每年需花费约500亿美元，手术切口和外伤造成的瘢痕需花费近120亿美元，烧伤需花费约75亿美元的医疗保健费用[3,4]。因此，简单有效的伤口治疗仍然是一个难题，对医疗系统也是一个重大的挑战。

伤口组织修复，特别是慢性伤口愈合，是一个复杂的多阶段生物学过程。目前，手术清创和皮肤移植等多种方法可用于促进伤口愈合[5]。然而侵入性手术治疗有出血或组织损伤的风险，术后需要卧床休息和恢复，且医疗费用高昂。而水凝胶与软组织的3D结构类似；注射后可以原位形成固体凝胶；可以靶向递送药物、蛋白质或细胞，上述优点使得水凝胶敷料在无创治疗中显示出巨大潜力[6]。水凝胶是由小分子或大分子聚合物自组装形成的三维网络多孔结构，通常由前体分子的共价、非共价和/或物理交联形成[7]。它在生理条件下不溶于水，但可以吸收水或其他水溶液后膨胀[8]。水凝胶的吸水能力和溶胀度主要取决于聚合物链中的亲水基团（羧基、羟基、氨基等）[9]。基于这些特性，水凝胶被用做伤口敷料以促进肉芽生长、细胞分裂增殖和伤口愈合。此外，温和的加工条件和结合许多生物活性剂的能力使得水凝胶在制备伤口敷料方面具有巨大的优势。水凝胶可以通过精确的时间和空间控制来递送其内的生物活性分子，从而实现局部给药[10]。根据应用，水凝胶特性（即成分、对伤口刺激的敏感性等）可以进行定制，如杀菌剂可用于抵抗耐药菌；消炎药和抗氧化剂可以解决炎症、治疗慢性伤口。此外，水凝胶可用于传递生物活性分子和干细胞，以促进血管生成和再上皮化，以及新的细胞外基质的产生和成熟，最终加速伤口的愈合。到目前为止，已经开发出不同类别的生物材料水凝胶敷料用于伤口愈合，包括基于海藻酸钠、壳聚糖、透明质酸、葡聚糖、结冷胶、明胶、丝素蛋白和弹性蛋白等的水凝胶。全面了解水凝胶制造及其具体功能有利于实现最佳的伤口愈合。本综述将概述基于天然衍生的多糖和蛋白质设计的水凝胶制备策略、理化性质和伤口愈合能力等，并对水凝胶在伤口愈合应用方面的最新进展进行讨论。

1 基于多糖的水凝胶发展现状

1.1 海藻酸钠及其衍生物

海藻酸钠是一种线性天然多糖，存在于褐藻的细胞质中，因其良好的亲水性、生物相容性、生物降解性、低毒性和低廉的价格而备受关注[11]。基于海藻酸钠的水凝胶可以提高伤口的亲水性，为伤口创造所需的湿润环境，且具有吸收能力，可以帮助清除伤口渗出物，促进细胞增殖和组织肉芽化，从而加速伤口愈合[12]。此外，海藻酸钠对病原微生物具有很高的亲和力，有助于预防伤口感染[13]。海藻酸钠在与伤口渗出液接触的过程中会由于与生物流体的离子相互作用而轻微溶解，产生凝胶基质，有助于保护伤口免受微生物侵袭。

Oh等[14]采用H_2O_2诱导的接枝聚合法，联合海藻酸钠（Sodium Alginate，SA）和壳寡糖（Chitosan Oligosaccharide，COS）合成了COS-SA偶联物，并利用席夫碱反应，使用氧化藻（Oxidized Alginate，OA）和明胶制备了用于伤口愈合的水凝胶（OAGCS）。SA成功地接枝到COS主链上，提高了其抗氧化活性。OAGCS水凝胶可以促进胶原沉积，增加伤口愈合活性。在另一项研究中，Zhang等[15]通过将去铁胺（Deferoxamine，DFO）接枝到海藻酸钠/生物玻璃（Sodium Alginate/Bioglass，SA/BG）水凝胶上形成（G-DFO-SA/BG）以促进水凝胶的降解。DFO的接枝可以消耗SA分子的一些羧基来降低SA的交联密度，从而调节SA的降解。G-DFO-SA/BG水凝胶对细胞迁移具有较强的刺激作用。此外，DFO和BG都可以刺激内皮细胞的血管生成，当G-DFO-SA/BG水凝胶用于皮肤伤口愈合时，它甚至可以协同促进血管生成，在组织再生中具有很好的应用潜力。越来越多的研究发现水凝胶的纳米孔太小，细胞无法正常生长，新形成的组织无法渗透，这阻碍了组织再生。G-DFO-SA/BG水凝胶这一成果的出现可以使水凝胶实现更快的降解和更好的组织浸润。

超分子杂化水凝胶通常通过掺杂抗菌活性分子或固定碳点来实现。例如，Zhang等[16]通过将海藻酸钠与Ca^{2+}交联制备了一种可注射的水凝胶。之后，通过物理交联将血红蛋白（Hemoglobin，Hb）和荧光pH响应碳点（Carbon Quantum Dots，CQD）固定在水凝胶（SA@Hb@CQDs）中。结果表明，SA@Hb@CQDs水凝胶在低H_2O_2浓度下具有优异的类过氧化物酶催化活性和高抗菌活性，并为伤口愈合和表皮再生提供合适的条件。该水凝胶综合了

检测、止血和化学动力学疗法，一方面，掺杂的CQD根据伤口的pH变化表现出pH敏感性，从而反映伤口感染的情况。另一方面，SA基质水凝胶基质显示出良好的促进伤口止血的能力。更重要的是，在肿瘤内源性H_2O_2的作用下，Hb中的Fe^{2+}能够进行芬顿反应，产生毒性·OH，有效杀死残留的复发癌症细胞和感染细菌，这有望有效、安全地管理癌症术后治疗。之后，Tao等[17]以Ca^{2+}为交联剂，合成了丝胶-海藻酸钠可注射水凝胶（SA/Se-Ag）。SA/Se-Ag水凝胶对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌均有明显的抑制效果，它可以不可逆地破坏细菌膜结构，导致细菌裂解和死亡。Zhang等[18]使用SA、COS和氧化锌（Zinc Oxide，ZnO）纳米粒子制备了具有抗菌和促进愈合性能的复合水凝胶（SA-COS-ZnO）。SA-COS-ZnO具有多孔的3D结构，可以使得Zn^{2+}得以持续释放，并显示出良好的抗菌活性和生物相容性。该研究通过将ZnO纳米粒子掺入到复合水凝胶网络中，增强了其机械性能。此外，该水凝胶不需要对COS进行化学修饰，也不需要使用化学交联剂，这使得水凝胶更容易制备，更利于其在临床上的转化。

1.2 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖是一种天然存在的带正电荷多糖，链中带有游离氨基和羟基，因此可以很容易地进行化学修饰和适当交联[19]。正是由于这种带正电荷的壳聚糖更容易与带负电荷的细菌膜相互作用，导致细胞内蛋白质和其他成分的泄漏，因此壳聚糖表现出与生俱来的高抗菌活性[20]。此外，壳聚糖显示出良好的成膜潜力，还具有优异的生物降解性、生物相容性、低毒性、止血性、细胞亲和性、生物效应、促进组织再生等诸多独特性能[21]。壳聚糖可以在伤口的各个阶段促进愈合：在止血阶段，壳聚糖可以促进血小板和红细胞聚集，同时阻断纤维蛋白分解[22]；在伤口的炎症阶段，它们可以帮助清除伤口中的微生物[23]；促进肉芽组织的形成，有助于加速皮肤增殖。因此，壳聚糖被广泛用于制备伤口敷料以促进伤口愈合。

壳聚糖基水凝胶通常由壳聚糖与活性分子通过动态共价键反应（可逆席夫碱反应）形成，具有较高的化学反应选择性和较快的反应速度。Guo等[24]通过三价铁（Ferric Iron，Fe）、原儿茶醛（Protocatechualdehyde，PA），以及季铵化壳聚糖（Quaternized Chitosan，QCS）之间的双动态键（包括席夫碱键和邻苯二酚金属离子的配位键）交联设计了一系列抗菌和自愈水凝胶（QCS-PA@Fe）。这些QCS-PA@Fe水凝胶具有可注射性、良好的生物相容性和抗菌活性、多功能粘附性、止血性以及近红外响应性。该研究利用pH敏感配位键（邻苯二酚-Fe）和具有可逆断裂和再形成的动态席夫碱键的双动态键交联使水凝胶具有优异的自主愈合和按需溶解性能，在处理皮肤切口和感染性全身皮肤伤口方面的巨大潜力。Liang等[25]制备了基于甲基丙烯酸缩水甘油酯官能化季铵化壳聚糖（Glycidyl Methacrylate Functionalized Quaternized Chitosan，QCSG）、甲基丙烯酸明胶（Gelatin Methacrylate，GM）和氧化石墨烯（Graphene Oxide，GO）的可注射抗菌导电水凝胶，用于治疗感染性伤口愈合，增强了血管生成，抑制了细菌生长、菌落形成，并减少了瘢痕形成，对感染伤口中的感染性皮肤组织缺陷具有良好的伤口愈合潜力。该研究利用季铵化壳聚糖，克服了单纯壳聚糖溶解性差、机械强度低等缺点，进一步提升了水凝胶的性能。Wei等[26]设计了一系列以羧甲基壳聚糖接枝官能团（Carboxymethyl Chitosan Grafted with Functional Groups，CMCS）和光响应性聚乙烯（Polyethylene，PEG）为交联剂的粘性水凝胶。季铵和酚基团赋予水凝胶优秀的抗氧化和抗菌性能。在紫外线（365 nm）照射下，PEG衍生物中邻硝基苄基的光异构化产生的邻亚硝基苯甲醛可以通过席夫碱与组织界面上的氨基交联，使水凝胶具有良好的粘附性。体外研究表明，所制备的水凝胶具有良好的止血性能、吸附能力和细胞相容性。体内评估结果显示，多功能水凝胶具有显著的血管形成能力和胶原沉积能力，使这些水凝胶成为促进伤口愈合的有前途和有效的粘性伤口敷料材料[26]。

1.3 透明质酸及其衍生物

透明质酸（Hyaluronic Acid，HA）是一种天然存在的糖胺聚糖，是大多数结缔组织（如软骨、滑液、皮肤和人体玻璃体）的细胞间基质的主要大分子成分，被认为在人体组织再生过程中起到关键作用[27,28]。这种聚合物具有更好的吸水和润滑能力。HA是细胞外基质主要且非常重要的成分。它还与结缔组织的各种结构特征有关，并参与细胞通讯和信号传导[28]。HA在慢性和急性伤口修复中通过增强早期炎症、增加细胞浸润、加速肉芽组织基质发育和促进细胞轻松运动，在伤口愈合中发挥着不同的作用[29]。而且，HA可以防止细菌增殖，具有杀菌抗炎作用，可促进感染性伤口愈合[30]。然而，HA机械性能较弱，可通过氧化剂和酶快速降解。

HA水凝胶通过掺杂抗菌活性分子或形成超分

子抗菌纳米材料分为两种。目前，基于HA的可注射水凝胶主要是通过掺杂抗菌活性分子（如洗必泰、抗菌肽、抗生素、金属铁离子等）构建的。Dong等[31]用1,4-丁二醇二缩水甘油醚（1,4-Butanediol Diglycidyl Ether，BDDE）预交联HA支架，然后研磨形成HA微凝胶（HA microgel，CHA），再与抗菌剂洗必泰（Chlorhexidine，CHX）通过静电相互作用进一步交联，得到可注射的抗菌水凝胶（CHA/CHX）。这些水凝胶表现出剪切变薄/自恢复行为，便于注射到心血管植入式电子设备口袋（Cardiovascular Implantable Electronic Device，CIED）中，并且在没有额外空间要求的情况下与口袋形状良好匹配。CHA/CHX水凝胶释放带正电荷的CHX，可导致细菌细胞壁破裂，从而在体外有效杀死大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。此外，CHA/CHX水凝胶可以显著预防植入式电子设备在兔模型中央血管中的感染。上述这种基于HA的抗菌水凝胶具有优异的可注射性、可变形性和持续的非抗生素治疗特性，在预防CIED口袋感染方面具有重大潜力。最近，Suo等[32]使用抗菌肽（Antimicrobial Peptide，AMP）[KK(SLKL)3 KK]作为交联剂，通过席夫碱与HA反应形成复合水凝胶（AMP-HA）。在自组装过程中，由于氨基酸的疏水性和亲水性残基的交替排列，AMP采用了反平行的β-片二级结构。由于赖氨酸残基衍生的伯胺和氧化HA中的醛之间形成了席夫碱，AMP-HA复合水凝胶表现出可注射性、高生物稳定性和增强的机械强度。AMP-HA会在酸性条件下触发AMP释放（细菌感染伤口的病理环境，pH5.5～pH5.6），与AMP和对照组相比，AMP-HA水凝胶组在金黄色葡萄球菌感染的伤口治疗后的前5天发挥有效的抗菌活性，并表现出明显增强的伤口愈合能力。该项工作为制备不含抗生素的水凝胶基生物材料提供了一种有效的策略，未来有望于临床上治疗慢性细菌感染的伤口。受扇贝粘附行为的启发，Wang等[33]将盐酸多巴胺接枝到HA上制备了以辣根过氧化物酶和H_2O_2为触发剂的水凝胶。随着辣根过氧化物酶和H_2O_2浓度的增加，这些交联水凝胶的凝胶时间缩短到5 s左右；同时，机械强度和湿粘接强度提高。由于其优异的机械性能和湿润粘附性能，以及细胞水平上的生物相容性。在大鼠肝缺损和动脉缺损模型中，与对照组相比，酶活性透明质酸水凝胶的止血时间缩短，止血效果显著。在大鼠皮肤损伤模型中，也观察到胶原代谢和肉芽组织形成对皮肤伤口修复的促进作用。因此，受扇贝粘附行为启发的水凝胶在伤口愈合中具有替代缝合线的潜力。该研究利用了H_2O_2和辣根过氧化物酶显著改善了水凝胶的性能，例如提高湿粘合强度和机械强度，可以改善HA较弱的机械性能。

另一方面，可以通过形成超分子杂化水凝胶来构建基于HA的可注射水凝胶。最近，越来越多的研究人员利用玉米丝提取物、Pluronic® F127和纳米银构建了基于HA的超分子杂化水凝胶。例如，Makvandi等[34]合成了由β-磷酸三钙、HA和玉米丝提取物-纳米银组成的热敏可注射混合水凝胶（HCPAg）。当浓度≥1.17 μg/mL时，HCPAg水凝胶对所有被测细菌（包括革兰阳性：枯草芽胞杆菌和金黄色葡萄球菌，革兰阴性：铜绿假单胞菌和大肠杆菌）均具有优异的生长抑制作用。该研究在不使用有毒化学试剂的情况下，在玉米丝提取物的水性介质中生物合成银纳米粒子。采用可再生材料、避免危险化合物和非环境友好溶剂的纳米粒子的绿色合成使其更适合临床和生物医学应用。Liang等[35]使用辣根过氧化物酶系统制备基于HA-接枝-多巴胺和还原氧化石墨烯（Reduced Graphene Oxide，RGO）的可注射纳米混合水凝胶（HA-DA/RGO）。HA-DA/RGO表现出高溶胀性、可降解性、可调流变性以及与人类皮肤相似或优越的机械性能。聚多巴胺赋予了水凝胶抗氧化活性、组织粘附性和止血能力、自修复能力、导电性和近红外辐射增强的体内抗菌行为。此外，水凝胶敷料通过上调CD31的生长因子表达显著增强血管形成，并改善肉芽组织厚度和胶原沉积，以上作用均可促进伤口闭合，并有助于在小鼠全厚度伤口模型中比商业Tegaderm膜有更好的治疗效果。该研究表明[35]，具有多种功能的粘性导电止血水凝胶是药物缓释载体和伤口愈合敷料的理想候选者。

1.4 葡聚糖

葡聚糖是一种医学上无害的生物聚合物，由于其易于制造和高生物相容性，被广泛应用于各个领域。葡聚糖有助于清除伤口部位的渗出物、代谢废物和其他非有利元素，确保良好的愈合环境[36]，同时还能促进新血管生长并保护表皮免受缺血性损伤。葡聚糖作为一种生长于含蔗糖培养基上的细菌所合成的多糖，可被温和的高碘酸盐有效地氧化其1,2-二醇基团并引入醛基，氧化葡聚糖上的醛基与其他交联剂的氨基反应形成动态席夫碱和多个交联点，从而获得水凝胶[37]。氧化葡聚糖制成的水凝胶在消除细菌生物膜和治疗皮肤感染方面显示出巨大

的潜力。

Chen等[38]通过氧化葡聚糖（Oxidized Dextran，ODA）、胺化明胶（Aminated Gelatin，NGel）和己二酸二酰肼（Adipic Acid Dihydrazide，ADH）之间的动态席夫碱反应构建了可注射的自愈水凝胶（bFGF@PLGA/CHA）。bFGF@PLGA/CHA水凝胶的抗菌活性高于游离醋酸氯己定（Chlorhexidine Acetate，CHA），当局部应用于大鼠伤口皮肤时，由于CHA的快速释放，这些水凝胶可以有效预防早期细菌感染。水凝胶中的bFGF@PLGA微球可以持续释放碱性成纤维细胞生长因子（basic Fibroblast Growth Factor，bFGF），显著促进细胞增殖和伤口愈合。传统的可注射水凝胶作为伤口敷料材料经常会遇到细菌感染，并且缺乏自修复能力。此外，注射到不规则伤口部位的水凝胶很容易被外力破坏，从而进一步阻碍伤口愈合。而该研究开发了一种具有独特性能的新型水凝胶，包括基于动态共价的自修复、抗菌和连续药物释放。最近，Yang等[39]使用ε-聚（l-赖氨酸）碳点[ε-poly(L-lysine) Carbon Dot，PL-CD]和ODA制备了可注射的自修复碳点水凝胶（PL-CD@ODA）。具有显著抗菌活性的PL-CD可以作为节点交联ODA聚合物链，构建三维凝胶网络。通过调节PL-CD和ODA的比例，可以达到调节凝胶孔隙率和改善凝胶力学性能的目的。PL-CD@ODA水凝胶在受到严重损伤后可以在短时间内自我修复，并且这种恢复行为是可重复的。可注射性PL-CD@ODA水凝胶使它们能够完美地应用于任何形状的伤口，这使它们更容易使用。此外PL-CD上丰富的伯氨基使水凝胶对金黄色葡萄球菌具有较高的杀灭率。总之，碳点/氧化多糖水凝胶体系可能对水凝胶的发展有着重要的启示，值得进一步研究和开发。

1.5 结冷胶

结冷胶是由鞘氨醇单胞菌（*S. paucimobilis*）

表1 用于不同伤口类型的基于多糖的水凝胶的基质、活性物质、功能和特点

水凝胶基质	活性物质	水凝胶的功能和特点	临床应用	参考文献
SA-COS	OA，明胶	抗氧化，促胶原沉积	普通伤口	[14]
SA/BG	DFO	促进水凝胶降解，促进细胞迁移，刺激血管生成	普通伤口	[15]
SA	Hb，CQD	抗菌，监测伤口情况，止血	出血量大、感染性伤口	[16]
SA/Se	Ag	抗菌	感染性伤口	[17]
SA-COS	ZnO	抗菌，优越机械性能	感染性伤口	[18]
QCS	Fe，PA	抗菌，多功能粘附性，止血性，近红外响应性	出血量大、感染性伤口；粘附性敷料	[24]
QCSG	GM、GO	刺激血管生成，抗菌，减少瘢痕	感染性伤口	[25]
CMCS	PEG	抗氧化，抗菌，粘附性，止血，促胶原沉积，刺激血管生成	出血量大、感染性伤口	[26]
CHA	CHX	可注射，可变形性，抗菌	感染性伤口、活动度大处的伤口	[31]
HA	AMP	可注射，高生物稳定性，高机械强度，抗菌	感染性伤口、活动度大处的伤口	[32]
HA	盐酸多巴胺	高机械强度，湿粘接力，止血，促胶原沉积和肉芽生成	出血量大、感染性伤口；活动度大处的伤口；防水性敷料	[33]
HA	β-磷酸三钙, Ag	抗菌	感染性伤口	[34]
HA	DA，rGO	高溶胀性，可降解性，可调流变性，优越机械性能，抗氧化，组织粘附性，止血，自修复能力，导电性，抗菌，促胶原沉积和肉芽生成，刺激血管生成	出血量大、感染性伤口；活动度大处的伤口	[35]
ODA	CHA，bFGF	抗菌，促进细胞增殖	感染性伤口	[38]
ODA	PL-CD	可修复性，抗菌	感染性伤口	[39]
结冷胶	庆大霉素	抗菌	感染性伤口	[40]

产生的一种阴离子线性微生物多糖，是一种天然生物材料，在生物材料的应用中具有广阔的应用前景。结冷胶水凝胶中掺杂有庆大霉素、万古霉素、锌（Zn）或锶（Sr）来构建杂化水凝胶，从而达到抗菌效果。例如，Posadowska等[40]首先将庆大霉素嵌入水凝胶中的聚（丙交酯-乙交酯）纳米颗粒中，然后将其直接掺入结冷胶中以制备混合水凝胶（GG/GENT D+E）。抗菌试验表明，GG/GENT D+E对表皮葡萄球菌具有良好的抗菌活性且无明显细胞毒性。

近年来，人们在设计和开发含有多糖的水凝胶方面进行了各种研究（见表1），这些水凝胶在伤口愈合方面显示出巨大的潜力。尽管如此，基于多糖的水凝胶用于有效伤口愈合的实际转化方面仍存在一些挑战。这些具有高模量的水凝胶应该经过精心设计，以获得更好的临床结果。水凝胶制剂的免疫原性和不受控制的降解是配制智能水凝胶时需要考虑的。因此，为了克服这些问题，世界各地的研究人员需要提供更多改变基于多糖水凝胶的生物和结构活性的先进技术，选择合适的方法来制备这些水凝胶，进一步优化所需的性能，如合适的机械性能、具有可控药物释放的3D结构、良好的生物相容性等，这将会扩展基于多糖的水凝胶在伤口愈合中的应用。

2 基于蛋白质的水凝胶发展现状

2.1 明胶

明胶来源于胶原蛋白的部分水解，其作为一种有前途且有吸引力的聚合物骨架，可以在原位形成用于伤口愈合和组织再生的水凝胶，因此受到了广泛关注[41]。由于明胶具有理想的特性，例如生物活性、生物相容性、生物降解性、低抗原性以及成本效益，美国食品药物监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已批准将其用于生物医学应用[42]。传统上，明胶是从猪、牛或鱼皮胶原蛋白（主要是Ⅰ型）中提取的。明胶含有源自胶原蛋白的生物活性序列（例如RGD肽和MMP敏感降解位点）。此外，明胶中的各种官能团（例如伯胺、羧基和羟基）能够用各种交联剂或治疗剂对其进行改性，从而增加其作为伤口愈合和组织再生的通用材料的适用性[43]。

Xuan等[44]设计了一种两层柔性抗菌止血敷料，一层采用多巴胺（Dopamine，DA）/AMP修饰并与Ca^{2+}混合作为凝血因子来合成抗菌止血明胶（GDP@Ca^{2+}），发挥抗菌和止血性能，另一层由聚己内酯（Polycaprolactone，PCL）组成，提供机械强度。这种柔性纳米片表现出强大的机械强度、在潮湿条件下对不规则组织表面具有粘附能力以及血小板高粘附能力。此外，纳米片表现出4 min的显著缩短的血液凝固时间和近100%的高杀菌率。该工作表明，这种纳米片在治疗急性创伤的出血性软组织伤口方面有广阔的前景。Tang等[45]构建了一种具有抗菌和止血活性的三维网络水凝胶。该水凝胶由甲基丙烯酸透明质酸-聚丙烯酰胺（Methacrylated Hyaluronan-Polyacrylamide，MHA-PAAm）、银纳米颗粒和明胶组成。由于羧基和氨基之间的相互作用，明胶可以与水凝胶基质和宿主组织结合，具有组织粘接能力。此外，由于水凝胶的三维网络结构，银纳米颗粒可以被封装到它们的空隙中，持续释放银离子，具有广谱抗菌活性。该水凝胶还可以促进伤口肉芽组织形成、血管组织形成和胶原蛋白形成，并减轻大鼠伤口感染模型中的炎症反应，显示出优异的促进伤口愈合的能力。Yuk等[46]提出了一种干双面胶带（Double-Sided Tape，DST）形式的替代组织粘合剂，该粘合剂由生物聚合物（明胶或壳聚糖）和接枝有N-氢化琥珀酰亚胺酯的交联聚（丙烯酸）组合制成。这种DST的粘附机制依赖于从组织表面去除界面水，从而与组织表面的快速临时交联。随后与组织表面上的胺基团共价交联，进一步提高DST的粘附稳定性和强度。体外小鼠、体内大鼠和离体猪模型表明，DST可以在5 s内实现不同湿动态组织和工程固体之间的强粘附。DST可用作组织粘合剂和密封剂，并用于将可穿戴和可植入装置粘附到湿组织上。该研究中的DST比现有的组织粘合剂和密封剂具有优势，包括快速的粘合形成能力、坚固的粘合性能、灵活性以及易于储存和使用。DST还可能为生物支架、药物输送以及可穿戴和植入式设备提供新的粘合方式。这种用于湿表面粘附的干交联机制也可以应用于湿环境和水下环境的粘合剂的设计中。

2.2 丝素蛋白

丝素蛋白是一种从家蚕或非桑蚕茧中提纯的生物衍生蛋白质聚合物，具有优异机械性能，包括拉伸强度、断裂伸长率和弹性[47]。且其在盐水溶液中具有高溶解度，可以很容易地加工成各种结构，包括水凝胶[48]。基于丝素蛋白的水凝胶具有高生物相容性、良好的生物降解性、合适的机械强度、水和氧气的高吸收能力，以及药物输送等优异性能。

Bai等[49]模仿贻贝足蛋白的化学组成和分级纳米结构，将单宁酸（Tannic Acid，TA）引入丝素

蛋白（Silk Fibroin，SF）并开发了一种具有优异湿粘附性和即时止血性的止血水凝胶密封剂（SFT）。含有丰富酚类部分的TA的存在触发了SF从无规卷曲到β-片状的构象转变和纳米纤维结构的分级组装，赋予SFT高韧性。酚类部分与组织生物分子中的亲核分子具有很强的结合亲和力，即使在存在血液和强大的组织运动（如心脏出血）的情况下，SFT也能对湿组织表现出坚韧的粘附性，并表现出即时止血能力（30 s内），当用于封闭体内破裂出血组织时，复合水凝胶表现出快速有效的止血能力。同时，SFT具有良好的生物相容性和生物降解性，以及出色的抗菌活性。该研究中的SFT具有前所未有的强粘连性和即时稳态，它可以作为一种有前途的外科密封剂，在潮湿和动态的生物环境中无缝密封破裂的组织。同样的，Sen等[50]探索了由SF和聚氨酯（Polyurethane，PU）合成的水凝胶支架在糖尿病伤口愈合中的作用。研究者采用共混和固定化技术制备了PU/SF支架。在制造支架时，根据对伤口相关细菌菌株的最小抑制浓度来确定和掺入有效SF剂量。随后，通过混合和固定技术将皮肤成纤维细胞NIH3T3细胞接种在表皮生长因子（Epidermal Growth Factor，EGF）处理的PU/SF支架上。作为创面敷料，该复合材料可以吸收渗液、广谱抗菌、加快肉芽化、增强胶原化、促进上皮再形成、发挥抗炎作用，可显著促进慢性高血糖创面的愈合。Huang等[51]通过SA与SF乳化交联制备表面粗糙程度不同的止血微球，以加速血液凝固。与常见的多孔微球不同，当SA与SF的体积比调整为2:1（SF/SA2）时，微球的表面形态粗糙，增强了表面红细胞和血小板的粘附，有助于防止血细胞进入微球内部，具有最快的凝固速率和最强的凝固强度。此外，SF在一定条件下可以提高SA的吸水能力。体外和体内凝血实验表明，SF/SA2微球可以减少出血时间和出血量，提高止血效率，这表明SF/SA2是一种具有良好生物安全性的潜在止血剂。

2.3 弹性蛋白

弹性蛋白是血管、皮肤和肺等组织中细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM）的重要蛋白质成分。它曾经被认为是一种前景无量的生物材料来源。然而，弹性蛋白的不溶性和结构稳定性阻碍了其大规模生产和进一步研究。因此，可溶性原弹性蛋白以及弹性蛋白样多肽（Elastin-Like Polypeptides，ELP）已成为弹性蛋白的候选者[52,53]。

外科密封剂已用于密封或重新连接破裂的组织，但通常具有低粘附性、不适当的机械强度、细胞毒性问题以及在生物环境中的较差性能。为了应对这些挑战，Annabi等[54]通过光交联重组人蛋白原弹性蛋白获得甲基丙烯酸酯取代的弹性蛋白原水凝胶（MeTro），设计出了一种可调粘附性能的生物相容性高弹性水凝胶密封剂。通过在大鼠动脉封闭的切口模型中使用MeTro，所有动物在具有足够血液循环的外科手术中存活下来，在猪模型中进行的体内实验表明，在没有缝合线或缝合钉的情况下，严重渗漏的肺组织可以完全封闭。该研究中的MeTro密封剂具有优异的粘附性和机械性能，并且可以通过进一步优化降解率，以适应不同组织上所需的外科应用，具有很高的临床应用潜力。基于上述工作，Annabi等[55]使用两种ECM衍生的生物聚合物，明胶甲基丙烯酰基（Gelatin Methacryloyl，GelMA）和MeTro，通过可见光诱导交联形成MeTro/GelMA复合水凝胶粘合剂。此外，将抗微生物肽Tet213缀合到水凝胶上（MeTro/GelMA-Tet213），发挥对革兰阳性和阴性菌的抗微生物活性。水凝胶的物理性能（例如孔隙率、降解性、溶胀性、机械性能和粘合性能）可以通过改变MeTro/GelMA的比例和最终聚合物浓度来微调。该新型可喷雾、弹性和生物相容的复合水凝胶，具有广谱抗菌活性，可用于无缝合伤口的闭合，以防止感染并促进慢性伤口的愈合。

开发可在水下应用并形成牢固结合的粘合剂是材料工程面临的重大挑战。因此，Brennan等[56]制备了一种具有水下粘合力和“智能”环境响应行为的粘合剂。该粘合剂由来自大肠杆菌的ELP构成，并用3, 4-二羟基苯丙氨酸（3, 4-Dihydroxyphenylalanine，DOPA）进行了修饰，可响应温度、pH值和盐度等环境因素而凝聚。DOPA的改性增加了蛋白质对玻璃的吸附，并在高度潮湿的环境中提供中等的粘合强度。此外，该ELP表现出可调的相变行为，可以在生理条件下形成凝聚，为水下应用提供了便利。与市售的纤维蛋白胶相比，这种粘合剂在干燥、潮湿甚至水淹没的环境中都表现出更高的粘合强度。该研究提供了任何合理设计的蛋白质中最强的键，与天然粘合蛋白相比，其高产率使其更适合商业应用。总之，这种ELP显示出作为一种新型“智能”水下粘合剂的巨大潜力。Desai等[57]通过用多巴胺对ELP的化学修饰合成了柔性水凝胶（Cat-ELP），其中，多巴胺含有粘附性邻苯二酚部分。Cat-ELP在37°C的水性条件下表现出稳定的溶胀性、柔韧性和粘弹性。此外，对猪皮肤的拉伸拉断和搭接剪切测试揭示了柔性粘合剂的粘合强度。该

研究将重组蛋白工程和化学修饰相结合的策略将有助于产生理想的用于伤口闭合的生物粘合剂。为了克服水下环境中的粘附挑战，Narayanan等[58]制备了一种类似原弹性蛋白的非离子单组分自凝聚聚酯（HyPPos），它可以模拟贻贝粘附蛋白的自凝聚和环境稳定性并且在较宽的pH3～pH12和离子强度（0～1M NaCl）范围内凝聚，表现出低水下界面张力、低粘度和弱剪切力，这种智能材料展示了快速水下粘合应用的潜力。

近年来，人们对含有蛋白质的水凝胶方面进行了各种研究（见表2）。市售的止血材料，如猪源性纤维蛋白密封剂和明胶基质，已被批准用于临床应用，但粘附和机械缺陷，加上高成本和疾病传播风险，极大地限制了其临床应用，尤其是在急性或严重出血情况下。因此，现代医学迫切需要止血技术的革命，以解决与失血过多相关的众多医疗风险。来源于蛋白质的水凝胶具有生物相容性、生物可降解性、非免疫原性，并且可以通过促进、增强、补偿或模仿止血的自然机制来提供强大的止血能力。尽管基于蛋白质的水凝胶研究持续取得进展，但在将其转化为临床应用之前，仍有一些关键问题需要克服。挑战主要在于难以实现生物安全性、止血有效性和实际可行性之间的协调。进一步的研究有望通过多种方法提高湿表面粘附性、耐压强度和快速凝胶化能力，包括化学修饰、与功能化成分交联、先进的制备技术，从而促进生物材料从实验室研究向临床应用的转化。

3 结论和展望

大量研究表明，水凝胶是应用于生物医学领域的理想候选材料，可以很好地模拟天然细胞外基质的结构特征、机械特性和生物学特性。本综述介绍了用于制备自修复水凝胶的具有良好生物学特性的多糖和蛋白质水凝胶的形成机制（键合方式）及其在生物医学中的应用。在制备自愈水凝胶时，主要有共价、非共价的组合方法。在考虑水凝胶的自愈特性的同时，还应考虑其生物相容性、生物可降解性和非免疫原性等生物学特性。多糖一般来源于天然植物或动物，主要有海藻酸钠、壳聚糖和透明质酸等，其结构链中富含羟基、羧基/氨基。这些基团在可逆共价/非共价键的形成中起重要作用。在自修复水凝胶的开发中，通常通过改变聚合物的键合方式和引入牺牲键来实现自修复。基于蛋白质的生物材料因其高机械强度、生物相容性、生物降解性和结构导向力学的灵活性而在生物医学领域受到广泛关注。迄今为止，基于蛋白质的水凝胶已得到广泛开发，并被认为是止血和促进组织愈合治疗的理想候选者之一。明胶、丝素蛋白和弹性蛋白是用

表2 用于不同伤口类型的基于蛋白质的水凝胶的基质、活性物质、功能和特点

水凝胶基质	活性物质	水凝胶的功能和特点	适用伤口	参考文献
明胶	DA、AMP、Ca^{2+}	抗菌，止血，高机械强度，高粘附力	出血量大、感染性伤口	[44]
明胶	MHA-PAAm、Ag	抗菌，止血，组织粘接能力，促进伤口肉芽组织形成，血管组织形成和胶原蛋白形成，抗炎	出血量大、感染性伤口	[45]
明胶/壳聚糖	N-氢化琥珀酰亚胺酯	强粘附力，密封性强	活动度大处的伤口	[46]
SF	TA	优异湿粘附性，即时止血性，高韧性，抗菌，无缝密封	出血量大、感染性伤口；活动度大处的伤口；防水性敷料	[49]
SF	PU、EGF	吸收渗液，广谱抗菌，加快肉芽化，增强胶原化，促进上皮再形成，发挥抗炎作用	渗出量大的感染性伤口	[50]
SF	SA	粘附红细胞和血小板，止血	出血量大的伤口	[51]
MeTro	/	优异的粘附性和机械性能，优化降解率	活动度大处的伤口	[54]
MeTro	GelMA、Tet213	抗菌，可水下粘合	感染性伤口；防水性敷料	[55]
ELP	DOPA	强吸附力，高粘合强度	活动度大处的伤口	[56]
ELP	DA	稳定的溶胀性、柔韧性和粘弹性	活动度大处的伤口	[57]
HyPPos	/	在较宽的pH和离子强度范围内凝聚，低水下界面张力，低粘度，弱剪切力	防水性敷料	[58]

于制备基于蛋白质的止血生物材料的常见结构蛋白。智能水凝胶的发展也给了我们一些启发，在自愈水凝胶的设计中引入能够对光、热、电等外界因素作出反应的基团或化合物。水凝胶被赋予刺激响应后，可以通过改变环境条件来影响水凝胶的力学性能和自愈性能。总之，通过总结以往的临床前研究，我们从制备策略、理化性质、抗菌作用和促进伤口愈合等方面讨论了基于天然多糖（壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠、葡聚糖、结冷胶）和蛋白质（明胶、丝素蛋白、弹性蛋白）的促愈合水凝胶。这些材料有望彻底改变伤口愈合方案，提高治疗质量，并最终导致促愈合技术发生根本性变化。

感谢杭州市钱江特聘专家项目支持。

参考文献

[1] NIU Y M, LI Q, DING Y, et al. Engineered delivery strategies for enhanced control of growth factor activities in wound healing[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 146: 190-208.

[2] NUSSBAUM S R, CARTER M J, FIFE C E, et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds[J]. Value Health, 2018, 21(1): 27-32.

[3] FIFE C E, CARTER M J. Wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: data from the US wound registry[J]. Wounds, 2012, 24(1): 10-17.

[4] LEAVITT T, HU M S, MARSHALL C D, et al. Scarless wound healing: finding the right cells and signals[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3): 483-493.

[5] FARAHANI M, SHAFIEE A. Wound healing: from passive to smart dressings[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(16): e2100477.

[6] HARRIES R L, BOSANQUET D C, HARDING K G. Wound bed preparation: TIME for an update[J]. Int Wound J, 2016, 13(Suppl 3): 8-14.

[7] LI J, MOONEY D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery[J]. Nat Rev Mater, 2016, 1(12):16071.

[8] HENNINK W E, VAN NOSTRUM C F. Novel crosslinking methods to design hydrogels[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(1): 13-36.

[9] MERINO S, MARTÍN C, KOSTARELOS K, et al. Nanocomposite hydrogels: 3D polymer-nanoparticle synergies for on-demand drug delivery[J]. ACS Nano, 2015, 9(5): 4686-4697.

[10] RICE J J, MARTINO M M, DE LAPORTE L, et al. Engineering the regenerative microenvironment with biomaterials[J]. Adv Healthc Mater, 2013, 2(1): 57-71.

[11] UYEN N T T, HAMID Z A A, TRAM N X T, et al. Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 153: 1035-1046.

[12] HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ A C, TÉLLEZ-JURADO L, RODRíGUEZ-LORENZO L M. Alginate hydrogels for bone tissue engineering, from injectables to bioprinting: A review[J]. Carbohydr Polym, 2020, 229: 115514.

[13] AHMAD RAUS R, WAN NAWAWI W M F, NASARUDDIN R R. Alginate and alginate composites for biomedical applications[J]. Asian J Pharm Sci, 2021, 16(3): 280-306.

[14] OH G W, KIM S C, KIM T H, et al. Characterization of an oxidized alginate-gelatin hydrogel incorporating a COS-salicylic acid conjugate for wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2021, 252: 117145.

[15] ZHANG X, LI Y, MA Z J, et al. Modulating degradation of sodium alginate/bioglass hydrogel for improving tissue infiltration and promoting wound healing[J]. Bioact Mater, 2021, 6(11): 3692-3704.

[16] ZHANG Q C, LI Z Q, ZHANG M, et al. Injectable in situ self-cross-linking hydrogels based on hemoglobin, carbon quantum dots, and sodium alginate for real-time detection of wound bacterial infection and efficient postoperative prevention of tumor recurrence[J]. Langmuir, 2020, 36 (44): 13263-13273.

[17] TAO G, CAI R, WANG Y, et al. Fabrication of antibacterial sericin based hydrogel as an injectable and mouldable wound dressing[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 119: 111597.

[18] ZHANG M, QIAO X N, HAN W W, et al. Alginate-chitosan oligosaccharide-ZnO composite hydrogel for accelerating wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2021, 266: 118100.

[19] FABIANO A, BECONCINI D, MIGONE C, et al. Quaternary ammonium chitosans: the importance of the positive fixed charge of the drug delivery systems[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6617.

[20] RASHKI S, ASGARPOUR K, TARRAHIMOFRAD H, et al. Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections[J]. Carbohydr Polym, 2021, 251: 117108.

[21] KEAN T, THANOU M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62 (1): 3-11.

[22] LIU H, WANG C, LI C, et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing[J]. RSC Adv, 2018, 8(14): 7533-7549.

[23] MATICA M A, AACHMANN F L, TØNDERVIK A,

et al. Chitosan as a wound dressing starting material: antimicrobial properties and mode of action[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5889.

[24] LIANG Y, LI Z, HUANG Y, et al. Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing[J]. ACS Nano, 2021, 15(4): 7078-7093.

[25] LIANG Y, CHEN B, LI M, et al. Injectable antimicrobial conductive hydrogels for wound disinfection and infectious wound healing[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(5): 1841-1852.

[26] WEI Q, WANG Y, WANG H, et al. Photo-induced adhesive carboxymethyl chitosan-based hydrogels with antibacterial and antioxidant properties for accelerating wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2022, 278: 119000.

[27] DOSIO F, ARPICCO S, STELLA B, et al. Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 97: 204-236.

[28] GRAÇA M F P, MIGUEL S P, CABRAL C S D, et al. Hyaluronic acid-Based wound dressings: a review[J]. Carbohydr Polym, 2020, 241: 116364.

[29] LONGINOTTI C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review[J]. Burns Trauma, 2014, 2(4): 162-168.

[30] PARK J H, PARK E J, YI H S. Wound healing and anti-inflammatory effects of topical hyaluronic acid injection in surgical-site infection caused by staphylococcus aureus [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2017, 16(3): 202-207.

[31] DONG Q, ZHONG X, ZHANG Y, et al. Hyaluronic acid-based antibacterial hydrogels constructed by a hybrid crosslinking strategy for pacemaker pocket infection prevention[J]. Carbohydr Polym, 2020, 245: 116525.

[32] SUO H, HUSSAIN M, WANG H, et al. Injectable and pH-sensitive hyaluronic acid-based hydrogels with on-demand release of antimicrobial peptides for infected wound healing[J]. Biomacromolecules, 2021, 22(7): 3049-3059.

[33] WANG D, XU P, WANG S, et al. Rapidly curable hyaluronic acid-catechol hydrogels inspired by scallops as tissue adhesives for hemostasis and wound healing[J]. Eur Polym J, 2020, 134: 109763.

[34] MAKVANDI P, ALI G W, DELLA SALA F, et al. Hyaluronic acid/corn silk extract based injectable nanocomposite: A biomimetic antibacterial scaffold for bone tissue regeneration[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 107: 110195.

[35] LIANG Y, ZHAO X, HU T, 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.

[36] FU Y, ZHANG J, WANG Y, et al. Reduced polydopamine nanoparticles incorporated oxidized dextran/chitosan hybrid hydrogels with enhanced antioxidative and antibacterial properties for accelerated wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2021, 257: 117598.

[37] SUN G, ZHANG X, SHEN Y I, et al. Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(52): 20976-20981.

[38] CHEN M M, TIAN J, LIU Y, et al. Dynamic covalent constructed self-healing hydrogel for sequential delivery of antibacterial agent and growth factor in wound healing-ScienceDirect [J]. Chem Eng J, 2019, 373: 413-424.

[39] YANG X, LI P, TANG W, et al. A facile injectable carbon dot/oxidative polysaccharide hydrogel with potent self-healing and high antibacterial activity[J]. Carbohydr Polym, 2021, 251: 117040.

[40] POSADOWSKA U, BRZYCHCZY-WŁOCH M, DROŻDŻ A, et al. Injectable hybrid delivery system composed of gellan gum, nanoparticles and gentamicin for the localized treatment of bone infections[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(5): 613-620.

[41] BUIE T, MCCUNE J, COSGRIFF-HERNANDEZ E. Gelatin matrices for growth factor sequestration[J]. Trends Biotechnol, 2020, 38(5): 546-557.

[42] KLOTZ B J, GAWLITTA D, ROSENBERG A, et al. Gelatin-methacryloyl hydrogels: towards biofabrication-based tissue repair[J]. Trends Biotechnol, 2016, 34(5): 394-407.

[43] KIM M J, SHIN Y C, LEE J H, et al. Multiphoton imaging of myogenic differentiation in gelatin-based hydrogels as tissue engineering scaffolds[J]. Biomater Res, 2016, 20: 2.

[44] XUAN C, HAO L, LIU X, et al. Wet-adhesive, haemostatic and antimicrobial bilayered composite nanosheets for sealing and healing soft-tissue bleeding wounds[J]. Biomaterials, 2020, 252: 120018.

[45] TANG Q, CHEN C, JIANG Y, et al. Engineering an adhesive based on photosensitive polymer hydrogels and silver nanoparticles for wound healing[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(26): 5756-5764.

[46] YUK H, VARELA C E, NABZDYK C S, et al. Dry double-sided tape for adhesion of wet tissues and devices [J]. Nature, 2019, 575(7781): 169-174.

[47] LI G, HONG L, LI T D, et al. Surface modification and functionalization of silk fibroin fibers/fabric toward high

performance applications[J]. Mat Sci Eng C, 2012, 32(4): 627-636.

[48] MOTTAGHITALAB F, FAROKHI M, SHOKRGOZAR M A, et al. Silk fibroin nanoparticle as a novel drug delivery system[J]. J Control Release, 2015, 206: 161-176.

[49] BAI S, ZHANG X, CAI P, et al. A silk-based sealant with tough adhesion for instant hemostasis of bleeding tissues [J]. Nanoscale Horiz, 2019, 4(6): 1333-1341.

[50] SEN S, BASAK P, PRASAD SINHA B, et al. Anti-inflammatory effect of epidermal growth factor conjugated silk fibroin immobilized polyurethane ameliorates diabetic burn wound healing[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 143: 1009-1032.

[51] HUANG X, FU Q, DENG Y, et al. Surface roughness of silk fibroin/alginate microspheres for rapid hemostasis in vitro and in vivo[J]. Carbohydr Polym, 2021, 253: 117256.

[52] KOZEL B A, MECHAM R P. Elastic fiber ultrastructure and assembly[J]. Matrix Biol, 2019, 84: 31-40.

[53] REICHHELD S E, MUIZNIEKS L D, LU R, et al. Sequence variants of human tropoelastin affecting assembly, structural characteristics and functional properties of polymeric elastin in health and disease[J]. Matrix Biol, 2019, 84: 68-80.

[54] ANNABI N, ZHANG Y N, ASSMANN A, et al. Engineering a highly elastic human protein-based sealant for surgical applications[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(410): eaai7466.

[55] ANNABI N, RANA D, SHIRZAEI SANI E, et al. Engineering a sprayable and elastic hydrogel adhesive with antimicrobial properties for wound healing[J]. Biomaterials, 2017, 139: 229-243.

[56] BRENNAN M J, KILBRIDE B F, WILKER J J, et al. A bioinspired elastin-based protein for a cytocompatible underwater adhesive[J]. Biomaterials, 2017, 124: 116-125.

[57] DESAI M S, CHEN M, HONG F H J, et al. Catechol-functionalized elastin-like polypeptides as tissue adhesives[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(7): 2938-2948.

[58] NARAYANAN A, MENEFEE J R, LIU Q, et al. Lower critical solution temperature-driven self-coacervation of nonionic polyester underwater adhesives[J]. ACS Nano, 2020, 14(7): 8359-8367.

（上接第85页）

[7] NAGI K, PINEYRO G. Kir3 channel signaling complexes: focus on opioid receptor signaling[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 186.

[8] OSTROVSKAYA O, XIE K, MASUHO I, et al. RGS7/Gβ5/R7BP complex regulates synaptic plasticity and memory by modulating hippocampal GABABR-GIRK signaling[J]. Elife, 2014, 3: e02053.

[9] ZHAO Y, GAMEIRO-ROS I, GLAASER I W, et al. Advances in targeting girk channels in disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(3): 203-215.

[10] LÜSCHER C, SLESINGER P A. Emerging roles for G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in health and disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(5): 301-315.

[11] ROSSI H L, SEE L P, FOSTER W, et al. Evoked and spontaneous pain assessment during tooth pulp injury[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 1-12.

[12] SPERRY M M, YU Y H, WELCH R L, et al. Grading facial expression is a sensitive means to detect grimace differences in orofacial pain in a rat model[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 13894.

[13] GUPTA S, BANSAL R N, SINGH SODHI S P, et al. Animal models-mimicking the pain of trigeminal neuralgia[J]. Indian J Pharmacol, 2022, 54(2): 138-145.

[14] LIANG G, WOLFGANG C D, CHEN B P, et al. ATF3 gene: genomic organization, promoter, and regulation (*) [J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(3): 1695-1701.

[15] ZHANG Y, ZHAO Q, CHEN Q, et al. Transcriptional control of peripheral nerve regeneration[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(1): 329-341.

[16] TSUJINO H, KONDO E, FUKUOKA T, et al. Activating transcription factor 3 (ATF3) induction by axotomy in sensory and motoneurons: a novel neuronal marker of nerve injury[J]. Mol Cell Neurosci, 2000, 15(2): 170-182.

[17] LYU C, MULDER J, BARDE S, et al. G protein-gated inwardly rectifying potassium channel subunits 1 and 2 are down-regulated in rat dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy[J]. Mol Pain, 2015, 11: 44.

[18] DU X, GAMPER N. Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential[J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11(6): 621-640.