

可注射水凝胶在伤口敷料中的研究进展

王瑞环 贾伟娜 纪宽 闫雪峰*

(中国海洋大学化学化工学院 海洋化学理论与工程技术教育部重点实验室 青岛 266100)

摘要 目前,在伤口治疗中对伤口敷料的选择越来越严格。传统的伤口敷料如纱布、绷带、海绵等在伤口愈合过程中容易诱发细菌感染,延缓伤口愈合,甚至引发慢性并发症。可注射水凝胶具备良好的生物相容性,能够适应伤口的形状以填充伤口,且具备一定的抗菌活性,从而避免伤口感染,相比传统的水凝胶伤口敷料更具备医疗优势,因此在生物医药领域得到广泛关注。本文对天然型可注射水凝胶和复合型可注射水凝胶在伤口愈合中的研究进展进行了综述;也对可注射水凝胶的未来发展趋势进行了展望。

关键词 伤口敷料 天然材料 可注射水凝胶 抗菌活性 生物相容性

Research Progress in Injectable Hydrogels for Wound Dressings

Wang Ruihuan, Jia Weina, Ji Kuan, Yan Xuefeng*

(Key Laboratory of Marine Chemical Theory and Engineering Technology, Ministry of Education, Ocean University of China, Qingdao, 266100; College of Chemistry and Chemical Engineering, Ocean University of China, Qingdao, 266100)

Abstract At present, the choice of wound dressing in wound treatment is becoming more and more strict. Traditional wound dressings such as gauze, bandages, sponges, etc. are easy to induce bacterial infection during wound healing, delay wound healing, and even lead to chronic complications. Injectable hydrogels have good biocompatibility, can adapt to the shape of the wound for filling, and have certain antibacterial activity to avoid wound infection. Compared with traditional hydrogel wound dressings, they have more medical advantages, so they have been widely concerned in the field of biomedicine. The research progress of natural injectable hydrogels and compound injectable hydrogels in wound healing is reviewed in this paper. The future development trend of injectable hydrogels is also prospected.

Keywords Wound dressing, Natural material, Injectable hydrogel, Antibacterial activity, Biocompatibility

皮肤是人体表皮系统中最大的器官,是人体的保护屏障,可以保护内部组织免受环境的伤害。但当皮肤发生损伤时,细菌会在伤口感染部位引起持续性的炎症反应,导致伤口愈合的时间变长;也可能会引发如败血症^[1]等多种并发症,甚至严重的可能会导致死亡。因此,开发一种能够杀死致病微生物同时又能加快伤口修复的伤口敷料是非常有必要的。

水凝胶在伤口愈合中表现出独特的优势^[2]。这是由于通过物理或化学交联的水凝胶呈现三维网络结构^[3],具有高吸水溶胀能力和高透氧性^[4],可为皮肤伤口提供良好的湿润环境,并且

可以为伤口提供暂时性的保护屏障,降低细菌感染的机率。但实际的伤口形状往往是不规则的,深度也不同,传统的皮肤伤口敷料只能粘附在伤口表面,对于不规则伤口或深度伤口的治疗效果不佳。可注射水凝胶敷料因其具有形状适应性和柔软性,可以用于填充不规则伤口,同时能够通过注射器注入体内,因而受到越来越多的关注。本文对近几年来可注射水凝胶在皮肤伤口敷料中的研究进展进行了综述。

1 可注射水凝胶

一种新的可通过针管注射填充不规则部位的

* 联系人,闫雪峰 男,博士,副教授,主要从事环境友好型海洋防污材料及其关键技术的研究,E-mail: yanxuefeng@ouc.edu.cn

国家重点研发计划项目(2019YFC0312101)资助

2023-07-15 收稿,2023-09-08 接受

自修复水凝胶迅速出现,通常被称为可注射水凝胶。可注射水凝胶主要是一类溶胶-凝胶状态可以相互转变的高分子化合物,一般其粘度低于 $10000\text{mPa}\cdot\text{s}$,呈现液体形态,但在受到物理或化学作用时可以转变为固态凝胶,同时能够恢复其原始的机械性能^[5]。为了满足自愈性和可注射性的要求,可注射水凝胶在分子设计时需要具备一定的动态化学键,如脰键^[6]、席夫碱键^[7]、二硫键^[8]、Diels-Alder 可逆共价键^[9]等,这些动态化学键可以通过物理或化学方法引入到水凝胶体系中;可注射水凝胶通常能够在红外辐射、紫外照射、温度、pH 或剪切力等特定条件下发生动态化学键的断裂和重构^[10],从而实现溶胶-凝胶状态转化,且动态化学键的能量约为 $1\sim 100\text{kT}$ ^[11];Liu 等^[12]通过光热共轭聚合物与环糊精设计出了可注射水凝胶,在光照射驱动下实现了水凝胶的可注射性,为可注射水凝胶的固化方式提供了支持。

近年来,研究者们开发了多种水凝胶类的皮肤伤口敷料,特别是可注射性水凝胶在促进伤口愈合中具有独特优势,成为伤口敷料的竞争候选者^[13]。可注射水凝胶在用于皮肤伤口修复时除了具备与传统水凝胶相似的三维网络结构、高吸水性和保水性、高孔隙率等特点外,还应该符合以下要求:(1)可以通过狭窄的注射器以局部靶向或微创的方式使用,而无需进行侵入性外科手术^[14];(2)可以在受限的空间中符合所需形状,用于填充不规则伤口^[15];(3)具有良好的生物相容性、抗菌活性和最小的细胞毒性^[16];(4)具有良好的止血效果和促进组织再生作用^[17]。但水凝胶类伤口敷料在临床应用中的一个致命弱点是抗菌能力较差以及由于渗出液吸收不足而引起伤口处细菌感染^[18]。因此,开发具有高渗出液吸收能力和有效抗菌活性的水凝胶伤口敷料仍然是一个巨大的挑战。

2 天然型可注射水凝胶

天然生物材料如海藻酸盐^[19]、壳聚糖^[20]、透明质酸^[21]、胶原蛋白^[22]等,具有低价易得、无毒、性能稳定等优点,已广泛应用于生物医用水凝胶和组织修复工程^[23]。下面对天然基可注射水凝胶在伤口敷料中的研究进展进行介绍。

2.1 海藻酸盐可注射水凝胶

海藻酸盐是一类来自褐藻类海产品的阴离子天然多糖高分子聚合物^[24],其离子之间相互交联

可以形成凝胶。此类凝胶具有稳定的机械性能和较高的生物相容性,是一种优良的止血材料^[25],被广泛应用于生物医药领域^[26]。

2.1.1 天然海藻酸盐类可注射水凝胶

海藻酸钙与水接触便能形成凝胶,此类凝胶在用作伤口敷料时能够提供湿润的环境。Cai 等^[27]通过微流体纺丝技术制备了可注射性海藻酸钙-聚乙二醇(Ca-Alg-PEGDA)纤维水凝胶。研究表明可注射的 Ca-Alg-PEGDA 纤维水凝胶具有三维网络结构,可用于包扎深部伤口,比传统二维医用伤口敷料具有更好的填充效果、更好的透气性和更高的比表面积,为进一步加快伤口愈合提供了可能。同时证实了无序的短纤维在注射时因受到剪切力的作用会沿着水凝胶的流动方向运动,这一特性可以促进细胞迁移,有助于加速伤口愈合。此研究着重探讨了 Ca-Alg-PEGDA 水凝胶的可注射性能,为可注射水凝胶在组织修复中的发展提供了支持。但并未对 Ca-Alg-PEGDA 可注射水凝胶进行抗菌、生物细胞毒性等一系列体内外生物相容性评价,这将成为其未来的研究重点。因此,有研究者将可注射水凝胶的研究重点放在了生物相容性上。Hu 等^[28]研究出一种新型的可注射水凝胶敷料(GA@AgNPs-SA),此种水凝胶将海藻酸钠与没食子酸修饰的银纳米粒子通过钙离子交联,形成三维网络;实验证实了其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的杀菌率均达到100%,具有优异的杀菌效果。此外,溶血率为3.47%低于生物材料允许的5%的极限,表明此类可注射水凝胶具有优异的血液相容性;对L929细胞进行了体外细胞毒性研究,水凝胶和细胞孵育24h和72h后存活率均>95%,进一步证实了海藻酸盐类水凝胶优异的生物相容性,是潜在的皮肤伤口敷料。Hu 等应用了一套比较完善的生物相容性评价体系,为继续研究用于皮肤伤口敷料的可注射水凝胶提供了一定的参考价值。

2.1.2 氧化海藻酸盐类可注射水凝胶

海藻酸盐虽然低价无毒,但这种生物材料在体内难以降解^[29],许多研究证实了可以将海藻酸盐部分氧化提高其在体内的生物降解性能^[30,31]。Xu 等^[32]用高碘酸钠将海藻酸盐部分氧化使其产生带有醛基官能团的醛藻酸盐,通过简单的混合与妥布霉素原位形成水凝胶(Tob/A-Alg)。实验证实了当妥布霉素的添加量为3.36(wt)%,Tob/

A-Alg 水凝胶几乎能杀死所有的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌,抑菌效果较好。此外采用 MTT 比色法评价 Tob/A-Alg 水凝胶的细胞毒性,结果表明此种水凝胶对 NIH-3T3 和 L929 细胞的活力均在 95% 以上,证实了 Tob/A-Alg 水凝胶具有良好的细胞相容性。有趣的是, Tob/A-Alg 水凝胶具有良好的自修复能力,在没有外力或愈合剂的情况下人为破坏的水凝胶可以在 10min 内恢复原形(图 1)。以上的结果表明所得的 Tob/A-Alg 水凝胶是一种很有前途的伤口敷料候选材料,但妥布霉素属于一种抗生素,作为伤口敷料广泛使用容易产生耐药性^[33]。

银纳米粒子(AgNPs)是一种优良的杀菌剂,并且已经应用于伤口敷料、导管、绷带等医用设备中^[35];可注射水凝胶可以作为装载抗菌剂的药用载体用于治疗细菌感染型伤口,从而避免了抗生素的滥用。Ma 等^[34]以氧化海藻酸盐(ADA)和邻苯二酚修饰的明胶(Gel-Cat)通过席夫碱键原位交联形成水凝胶,将聚多巴胺修饰的银纳米粒子

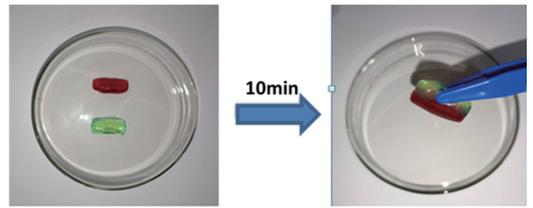


图 1 用不同的染料(甲基橙红、甲基绿)染色两片,轻轻按压 10min 后合并成一片^[32]

Fig. 1 Two pieces were dyed with different dyes (methyl orange red, methyl green green) and merged into one piece after gently pressing for 10min^[32]

(PDA@AgNPs)负载在水凝胶主链中,形成一种新型可注射水凝胶(GFA/PDA@AgNPs)(图 2)。采用抑菌圈实验评价 GFA/PDA@AgNPs 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌活性,结果现实其抑菌圈直径分别可达 15.32 ± 2.24 mm 和 13.73 ± 1.57 mm,明显大于不负载 AgNPs。此外,溶血和 L929-TK 细胞体外毒性测试结果表明水凝胶具有良好的生物相容性、血液相容性、无细胞毒性,对伤口愈合表现出促进作用。

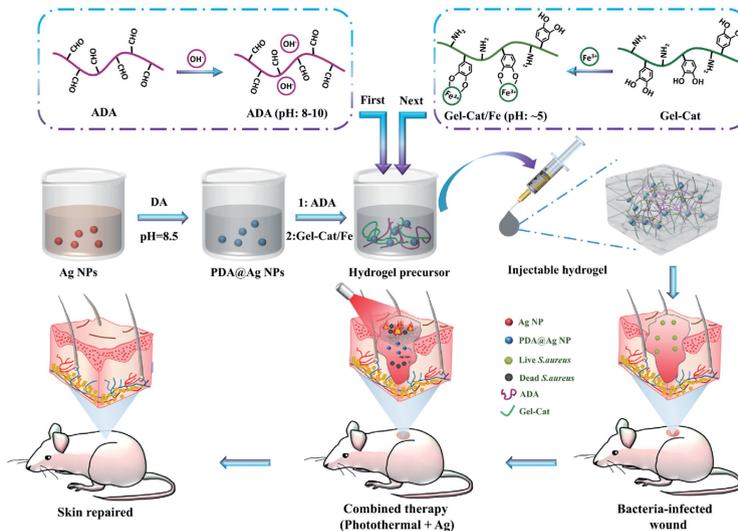


图 2 GFA/PDA@Ag NPs 水凝胶的制备及其在感染创面敷料中的应用示意图^[34]

Fig. 2 Preparation of GFA/PDA@AgNPs hydrogel and its application in dressing of infected wound^[34]

2.2 壳聚糖基可注射水凝胶

壳聚糖(CTS)是一种带正电的天然线性多糖聚合物,可以通过脱乙酰作用从甲壳类动物(如螃蟹、虾)的外骨骼中提取^[35]。因 CTS 可以吸收带负电的红细胞,是一种良好的止血材料^[36]。此外,CTS 的 NH_3^+ 可以与细菌磷脂层静电相互作用^[37],具有显著的杀菌效果和良好的生物相容性,可用作止血材料和抗菌伤口敷料^[38]。

2.2.1 天然壳聚糖可注射水凝胶

Deng 等^[39]将 CTS 和腺嘌呤采用简单的物理交联方法合成了一种具有可注射性和自我修复能力的壳聚糖基水凝胶(AC)。AC 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和 MRSA 均表现出优异的抗菌活性,抑制率分别可以达到 $98.2 \pm 0.3\%$ 、 $99.7 \pm 0.1\%$ 、 100% 和 $99.2 \pm 0.1\%$ 。特别是,苏木精-伊红(H&E)染色和 Masson 三色染色组织学分析结果表明(见图 3),在用 AC 水凝胶

处理皮肤伤口时,炎症细胞减少,血管、胶原蛋白和上皮组织的再生加速,进一步证实了 AC 水凝胶可以促进皮肤切口的伤口愈合。AC 水凝胶具有制造简单、多孔结构、低溶胀性、机械性能可调以及优异的自愈和可注射性等优点,作为伤口敷料具有很大的临床应用潜力。

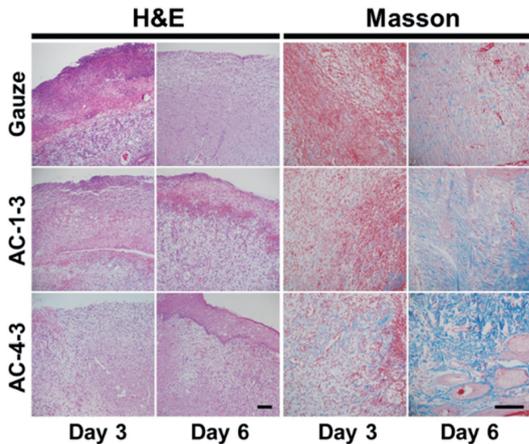


图 3 伤口的 H&E 和 Masson 三色染色的代表性图像 (比尺为 $100\mu\text{m}$)^[39]

Fig. 3 Representative images of H&E and Masson trichromatic staining of wounds (scale $100\mu\text{m}$)^[39]

2.2.2 季铵化壳聚糖类可注射水凝胶

CTS 在水溶液中的溶解度较差,需要对其进行化学修饰来提高溶解度。研究表明季铵化可以改善 CTS 的溶解度,增强其正电荷强度^[40],表现良好的水溶性、生物相容性和较强的杀菌活性^[41]。

Nie 等^[42]采用氯化缩水甘油基三甲基铵 (GTMAC) 将 CTS 转化为季铵化壳聚糖 (QCS),通过 QCS 的氨基和醛基葡聚糖 (ODex) 的醛基之间形成席夫碱键,成功制备了具有快速原位凝胶 ($<70\text{s}$) 的自修复可注射水凝胶 (QCS-ODex)。QCS-ODex 水凝胶具有稳定的储能模量和损耗模量,多孔结构 ($300\sim 350\mu\text{m}$),合适的溶胀能力 (CTS 的 2.465 倍),良好的自愈性,固有的抗菌性能 (针对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌) 和生物相容性。负载黄芩素水凝胶 QCS-ODex 为促进自由基清除和抗菌生物活性提供了新思路。

在此基础上, Han 等^[43]也采用 GTMAC 处理 CTS 得到 QCS,之后再结合单宁酸和氧化透明质酸设计出一种全天然材料的抗菌水凝胶。此种水凝胶中含有更加丰富的酰胺键、氢键等多重动态键以及静电相互作用,从而具有一定的可注射性和自愈的能力。H&E 染色结果证实了此种水凝胶具有促进伤口愈合,加快血管生成以及促使

肉芽组织再生的能力 (见图 4)。更重要的是其具有生物降解能力,可以避免敷料去除时造成的二次伤害,此外可以很容易地通过内窥镜或针头注射到体内,为微创治疗和定点原位伤口敷料开辟了新途径^[44]。

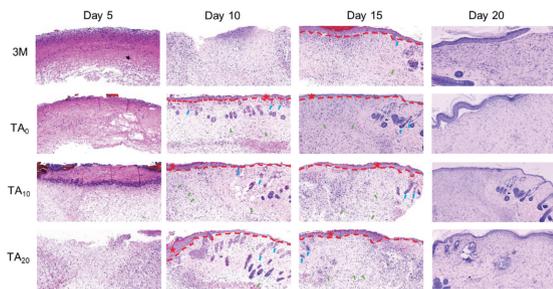


图 4 不同处理组皮肤组织 H&E 染色图像 (血管:绿色箭头,毛囊:橙色箭头,上皮和真皮边界:红色线条,完整上皮,表皮和真皮:红色五角形)^[43]

Fig. 4 H&E staining images of skin tissue in different treatment groups (Blood vessels: green arrows, hair follicles: orange arrows, epithelial and dermal boundaries: red lines, intact epithelium, epidermis and dermis: red pentagons)^[43]

2.3 透明质酸基可注射水凝胶

透明质酸 (HA) 是一类天然生物大分子,属于非磺化糖胺聚合物的多糖,是细胞外基质 (ECM) 的主要成分^[45]。最近,据报道 HA 可以刺激细胞迁移、减少炎症反应,具有良好的生物相容性、可生物降解性和伤口愈合功能,被广泛应用于生物医药领域,也是制备水凝胶伤口敷料的常用材料^[46]。

Ying 等^[47]利用辣根过氧化物酶 (HRP) 将胶原 I-羟基苯甲酸 (COL-P) 和透明质酸酪胺 (HA-Tyr) 的酚段通过原位偶联合成了一种具有自愈能力的可注射水凝胶 (COL-HA)。COL-HA 呈现多孔结构,可以进行气体和营养物质的交换;在该水凝胶中培养的人体微血管内皮细胞 (HMEC) 和成纤维细胞 (COS-7) 表现出明显的增殖行为。更重要的是,在 HMEC 培养的水凝胶中观察到一定水平的血管内皮生长因子 (VEGF),这使得血管再生成为可能,是一种潜在的伤口敷料材料,可用于创面修复。

但天然生物材料的抗菌效果有一定的局限性,作为医用敷料使用受到限制,可以通过负载有效的抗菌剂达到理想的性能。Long 等^[48]制备了一种基于多巴胺修饰的透明质酸 (HA-DA) 和苯基硼酸修饰的甲基纤维素 (OMC-PBA) 的可注射多功能水凝胶 (图 5),在此种水凝胶上负载具有

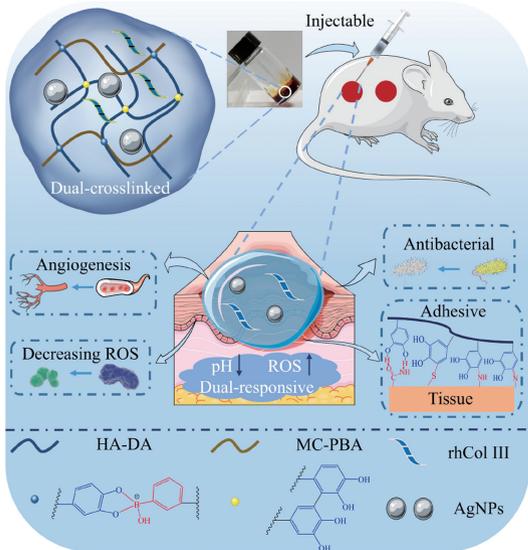


图5 可注射多功能水凝胶的制备及功能示意图^[48]

Fig. 5 Preparation and functional diagram of injectable multifunctional hydrogel^[48]

抗菌活性的 Ag 纳米粒和与细胞具有高亲和力的重组人源型胶原蛋白形成新型水凝胶 (H-Ag/III), H-Ag/III 水凝胶在伤口部位的酸性环境和高活性氧条件下表现出药物释放能力, 并且能够促进细胞增殖, 为设计 pH/H₂O₂ 响应型可注射水凝胶提供了支撑。图 6 为糖尿病大鼠全层皮肤创面模型的创面闭合照片, 从图中可以看出治疗 14d 后, H-Ag/III 处理的伤口完全闭合, 表皮组织再生, 变得光滑, 甚至部分大鼠出现毛发覆盖, 明显优于空白组。此外, 组织形态学检查和免疫荧光染色实验进一步证实了这种多功能水凝胶对慢性创面修复具有良好的促进作用。

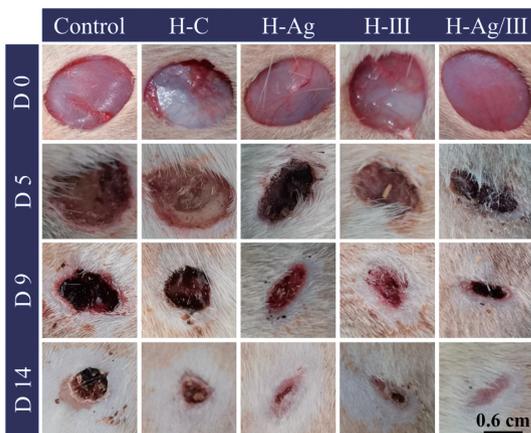


图6 用不同样品处理的伤口代表性照片^[48]

Fig. 6 Representative photos of wounds treated with different samples^[48]

然而, 越来越多的临床证据证明含 Ag 纳米

粒敷料具有潜在的皮肤染色和累积沉积相关的毒副作用^[49], 预示着其应用前景黯淡。作为 Ag 的有效替代品, Cu²⁺ 因具有良好的生物安全性、能够促进血管生成和独特的活性氧 (ROS) 响应活性^[50] 而引起了研究学者对负载 Cu²⁺ 伤口敷料的极大兴趣。Qian 等^[51] 利用 Cu²⁺ 和 HA 通过脂肪族酰肼-金属配位的方法制备了透明质酸-金属水凝胶 (HA-Cu)。HA-Cu 水凝胶可以实现 Cu²⁺ 和 HA 的协同抗菌和促愈合作用, 显著加速全层大鼠皮肤伤口的愈合, 有效的预防细菌感染; 此外还证实了 HA-Cu 能促进新生血管生成、促进肉芽组织形成和胶原蛋白沉积、提高 VEGF 表达。HA-Cu 水凝胶在伤口愈合应用中具有巨大的临床转化潜力, 为生物材料的应用提供了更多的机会。

2.4 其他天然基可注射水凝胶

角蛋白是一组富含半胱氨酸的天然结构蛋白, 大量存在于头发、羽毛、羊毛中^[52], 由于其独特的肽序列的存在, 能够促进细胞生长和细胞迁移^[53], 在止血和伤口愈合方面具有巨大的应用潜力。Tang 等^[54] 利用还原法提取纯化出角蛋白, 之后结合 Au (III) 盐形成含有 Au-S 动态键的可注射水凝胶。此种水凝胶可以通过内径 260 μm 的针头注射, 当 pH < 6 时, 凝胶发生固化呈现固态水凝胶。凝血实验证实了可注射水凝胶注入后在 90 s 内实现闭塞性凝血, 且在 30s 内失血量可以减少 56.8%, 具有快速凝血止血作用。同时此种可注射水凝胶具有较高的亲水性, 可以覆盖并粘附在出血部位并形成稳定的物理屏障。此外, 研究表明, 这种角蛋白可注射水凝胶负载去铁胺 (DFO) 后可以促进皮肤组织再生中的血管化, 被用作制备载药可注射水凝胶的药物模型。但此项研究中并未对此种水凝胶的抗菌能力进行评估, 具有广阔的研究前景。

Yu 等^[55] 将包含有姜黄素的丙烯酰-β-环糊精和丝素蛋白形成天然聚合物水凝胶 (SF/Ac-CD/Cur)。由于 SF 和 CD 之间的动态相互作用, SF/Ac-CD 水凝胶可以通过注射器注射, 具有可注射性和自愈性。SF 是一种天然聚合物, 可以调节力学性能以及赋予生物组织所需的弹性^[56]。研究证实 SF 基水凝胶可促进细胞粘附和增殖^[57], 特别是能够激活 NF-κB 信号, 在促进伤口愈合过程中具有优异的性能^[58], 进一步丰富了 SF 基自修复生物材料的应用前景。

3 复合型可注射水凝胶

虽然天然型可注射水凝胶低价无毒、具有优异的生物相容性,但此类水凝胶的机械性能较差,用于伤口敷料具有一定的局限性。复合型可注射水凝胶结构和性能更加稳定可控,同样具有良好的生物相容性,可以很好的解决天然材料的不足,可用于伤口愈合。

聚乙烯醇(PVA)是一种水溶性聚合物,在组织工程和药物控释等生物医学领域有着广泛的应用^[59]。由于PVA具有高极性,易于形成分子间和分子外氢键,因此可以形成高分子聚合物^[60]。在席夫碱反应的基础上,Yang等^[61]以ODex为交联剂,以 ϵ -聚赖氨酸-改性聚乙烯醇(CPVA-g-EPL)和CTS为原料合成可注射水凝胶。CPVA-g-EPL/CTS可注射水凝胶具有大孔结构,在干燥状态下孔径为50~100 μm ,在PBS溶液中具有较高的溶胀率(34~55 $\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),有助于伤口渗出液的吸收。然而,纯PVA不具有任何抗菌性能。在此基础上,Yang团队将AgNPs引入体系中,赋予CPVA-g-EPL/CTS抗菌活性。同时在小鼠皮肤缺损模型创面愈合实验中证实了CPVA-g-EPL/CS/AgNPs可注射水凝胶可以显著加速伤口组织的再上皮化,是治疗各种不规则和慢性伤口的良好候选伤口敷料。

除了向PVA基水凝胶体系中引入抗菌剂外,Ni等^[62]利用聚磷腈中阳离子- π 结构的静电相互作用实现水凝胶PPBA-PVA具有长期的抗菌性能(抗菌率99.6 \pm 0.2%)。其中,PPBA-PVA中的氢键、 π - π 键堆叠和阳离子- π 结构使水凝胶在破坏后能够快速愈合,赋予水凝胶可注射性,且能够稳定地粘附在创伤组织表面(粘附强度为45kPa)。体内实验表明,水凝胶可缩短出血时间,减少约88%出血量,显著加快创面愈合速度。

同样,聚乙二醇(PEG)也具有优异的生物相容性。An等^[63]研究合成了一种具有活性氧物种(ROS)响应的可注射水凝胶(PEG-TK),并将其用于表皮生长因子(EGF)的递送。研究证实PEG-TK水凝胶的可注射性和粘附性使其能够适应不均匀的伤口部位,并与伤口组织紧密结合;EGF可以刺激角质形成细胞增殖、成纤维细胞功能、血管生成和胶原酶活性,因此EGF@PEG-TK水凝胶促进肉芽组织形成,进一步增强愈合效果。此外,体外和体内实验验证了可注射水凝胶的

ROS清除能力,可以消除组织再生过程中过量的ROS,为防止细胞老化提供合适的微环境,减少炎症反应,并与释放的功能分子协同促进伤口愈合,在生物医学领域具有广阔的应用前景。

4 结语

本文综述了近几年天然和复合型可注射水凝胶在皮肤伤口愈合中的研究进展。新型可注射水凝胶在急需抗感染和止血的皮肤伤口治疗中具有广泛的应用价值。天然和复合型可注射水凝胶敷料不仅具有稳定的机械性能、有效的渗透液吸收能力以及良好的生物相容性,还具有止血凝血、促进细胞组织再生等更高的性能。但是,目前对于可注射水凝胶敷料在皮肤伤口愈合过程中的研究还处于实验阶段,在实际应用中存在着潜在的风险。需进一步探索性能稳定、低价无毒、具有优异生物相容性、适应人体皮肤组织再生的伤口敷料,以达到更好的治疗效果。综上所述,可注射水凝胶在伤口愈合中具有良好的研究前景,对于水凝胶材料在生物医药领域的发展具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Liang Y, He J, Guo B. ACS Nano, 2021, 15(8): 12687~12722.
- [2] Ao S, Xinye H, Lang L, et al. NPG Asia Mater., 2020, 12(1): 25.
- [3] Cha G D, Lee W H, Sunwoo S, et al. ACS Nano, 2022, 16(1): 554~567.
- [4] Zheng B, Ye J, Yang Y, et al. Carbohydr. Polym., 2022, 275: 118770.
- [5] Ashammakhi N, Hoque A E, Caterson E J. J. Craniofac. Surg., 2020, 32(3): 819~820.
- [6] 白啸. 硫酸软骨素基可注射水凝胶的制备及其作为骨修复支架的研究. 兰州大学博士学位论文, 2017.
- [7] 唐会程. 基于动态共价键自愈水凝胶的构筑、愈合机理及应用研究. 山东理工大学硕士学位论文, 2022.
- [8] 秦泽昭. 高强度可注射水凝胶的设计与制备. 中国科学技术大学博士学位论文, 2019.
- [9] Chao Q, Tingbin Z, Joel G, et al. Int. J. Biol. Macromol., 2019, 123: 140~148.
- [10] Yang R, Liu X, Ren Y, et al. Acta Biomater., 2021, 127: 102~115.
- [11] 陈俊楠. 凝胶微粒组装的水凝胶敷料用于湿组织修复. 电子科技大学硕士学位论文, 2022.
- [12] Liu C, Guo X, Ruan C, et al. Acta Biomater., 2019, 96(C): 281~294.
- [13] Yun E J, Yon B, Joo M K, et al. Biomacromolecules, 2012, 13(4): 1106~1111.
- [14] Loebel C, Rodell C B, Chen M H, et al. Nat. Protoc.,

- 2017, 12(8): 1521~1541.
- [15] 高歌,李鑫,王守艳,等. 粘接, 2023, 50(04): 105~108.
- [16] 张润婧,陈玉洁,蔡超,等. 中国材料进展, 2021, 40(05): 374~383.
- [17] Schotman M J G, Dankers P Y W. *Adv. Mater. Interf.*, 2022, 9(7): 2100942.
- [18] Huang Y, Mu L, Zhao X, et al. *ACS Nano*, 2022, 16(8): 13022~13036.
- [19] Oveysi M, Zaker M A, Peregrino G, et al. *Microfluid. Nanofluid.*, 2023, 27(7): 45.
- [20] Bogdan C C, Anca N C, Marcel P, et al. *Mater. Sci. Eng. C*, 2014, 43: 383~391.
- [21] 董泉彬. 基于杂化交联策略的可注射抗菌透明质酸水凝胶的构建及其预防 CIED 囊袋感染的研究. 南昌大学博士学位论文, 2021.
- [22] 莫春香. pH 响应性可注射水凝胶的制备、性能及其负载胶原高亲性蛋白的研究. 南华大学硕士学位论文, 2022.
- [23] Li Q, Niu Y, Xing P, et al. *Chin. Med-UK*, 2018, 13(1): 1~11.
- [24] 候冰娜, 郑泽邻, 赵梓年, 等. *材料工程*, 2020, 48(12): 60~67.
- [25] Kumar A, Sah D K, Khanna K, et al. *Carbohydr. Polym.*, 2023, 299: 120186.
- [26] Afewerki S, Sheikhi A, Kannan S, et al. *Bioeng. Transl. Med.*, 2019, 4(1): 96~115.
- [27] Cai J, Ye D, Wu Y, et al. *Compos. Commun.*, 2019, 15: 1~5.
- [28] Hu Q, Nie Y, Xiang J, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, 234: 123691.
- [29] 张润婧,陈玉洁,蔡超,等. 中国材料进展, 2021, 40(05): 374~383.
- [30] 马蓉蓉. 海藻酸钙微球在伤口敷料和污水处理中的应用. 重庆大学硕士学位论文, 2021.
- [31] 曲景成,曲景双,丁伟. *化工科技*, 2022, 30(04): 12~20.
- [32] Xu K, Shan W, Hu N, et al. *Colloid. Surf. B*, 2022, 218: 112756.
- [33] Javanbakht S, Nabi M, Shadi M, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, 188: 811~819.
- [34] Ma W, Dong W, Zhao S, et al. *Biomater. Adv.*, 2022, 134: 112584.
- [35] Deng P, Chen J, Yao L, et al. *Carbohydr. Polym.*, 2021, 257:117630.
- [36] Du X, Wu L, Yan H, et al. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1): 4733.
- [37] Hui L, Yumin D, Xiaohui W, et al. *Int. J. Food Microbiol.*, 2004, 95(2): 147~155.
- [38] Sun M, Peng S, Zhao C, et al. *Adv. Funct. Mater.*, 2022, 32(34): 2204291.
- [39] Deng P, Yao L, Chen J, et al. *Carbohydr. Polym.*, 2022, 276(15): 118718.
- [40] Zhou J, Cha R, Wu Z, et al. *Nano Today*, 2023, 49: 101801.
- [41] Cao J, Yang Z, Xiong W, et al. *Chem. Eng. J.*, 2022, 427: 130830.
- [42] Nie L, Wei Q, Sun M, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, 233: 123494.
- [43] Han W, Chen C, Yang K, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, 227: 273~283.
- [44] Jin Q, Xin Z, Yongping L, et al. *Chem. Eng. J.*, 2019, 362: 548~560.
- [45] Pérez L A, Hernández R, Alonso J M, et al. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1113.
- [46] Zhao X, Wang L, Gao J, et al. *Biomater. Sci.*, 2020, 8(6): 1702~1710.
- [47] Ying H, Zhou J, Wang M, et al. *Mater. Sci. Eng. C*, 2019, 101: 487~498.
- [48] Long L, Hu C, Liu W, et al. *Carbohydr. Polym.*, 2022, 289: 119456.
- [49] Tong C, Zhong X, Yang Y, et al. *Biomaterials*, 2020, 243: 119936.
- [50] Babatunde O O, Shilei N, Burak D, et al. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30(14): 1906205.
- [51] Qian J, Ji L, Xu W, et al. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2022, 14(14): 16018~16031.
- [52] 柯越,张筱岚,马艳霞,等. *口腔生物医学*, 2023, 14(02): 105~112.
- [53] 王晗. 重组角蛋白相关蛋白的自组装及创面修复性能研究. 重庆大学硕士学位论文, 2022.
- [54] Tang A, Li Y, Yao Y, et al. *Biomater. Sci.*, 2021, 9: 4169~4177.
- [55] Yu R, Yang Y, He J, et al. *Chem. Eng. J.*, 2020, 417: 128278.
- [56] 管彤,张锋. *丝绸*, 2023, 60(02): 35~41.
- [57] Aytemiz D G, Kambe Y, Hirata M, et al. *Bio-med. Mater. Eng.*, 2022, 34(2): 183~193.
- [58] Kavousi H M, Pourmadadi M, Yazdian F, et al. *Biotechnol. Prog.*, 2023, 39(3): 3331.
- [59] Mohammad T K, Alireza J, Armaghan M, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018, 114: 1203~1215.
- [60] 孟霄. 抗菌抗耐药性碳量子点双网络水凝胶的制备及基础研究. 西北大学硕士学位论文, 2022.
- [61] Yang X, Wang B, Sha D, et al. *Polymer*, 2020, 212: 123155.
- [62] Ni Z, Yu H, Wang L, et al. *Adv. Healthc. Mater.*, 2022, 11(1): 2101421.
- [63] An Z, Zhang L, Liu Y, et al. *Biomater. Sci.*, 2021, 10(1): 100~113.