

载药水凝胶敷料在创面中的应用

周润华 柴益民

摘要 水凝胶是以水为分散介质的凝胶,因理化性质独特、生物相容性良好及对生理环境敏感等特性正逐渐成为医用创面敷料的研究新热点。载药水凝胶是以水凝胶为载体,结合有治疗作用的药物。如此既可保留水凝胶本身特性,又能控制药物释放速度,克服了传统用药方式的缺陷。大量基础及临床研究显示,载药水凝胶在糖尿病创面和感染性创面等复杂难愈性创面修复中发挥着良好作用。该文就近年载药水凝胶发展历程、创面修复应用及促创面愈合机制的研究进展作一综述。

关键词 水凝胶敷料;药物载体;细胞因子;抗生素;难愈性创面;创面修复

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7083. 2018. 02. 007

创面延迟愈合和不愈合历来是骨科难题,不仅给患者身心带来巨大压力,还加重了社会医疗资源负担^[1]。水凝胶是可溶性或亲水性聚合物通过化学或物理交联形成的高分子网络结构,亲水性极强,与水分子牢固结合后还使其具备一定的柔韧性。水凝胶凭借独特的理化特性、良好的生物相容性及对生理环境敏感等优点成为理想的敷料材料。相较于传统敷料,水凝胶能减轻患者疼痛、改善创面环境、抗感染及促进创面愈合^[2]。载药水凝胶更是在促进创面修复及抗感染的基础研究与临床应用上取得喜人成果,为糖尿病和慢性溃疡等难愈性创面的治疗提供了新的选择。

1 载药水凝胶发展历程

1960 年,Wichterle 和 Lim 通过交联甲基丙烯酸-2-羟基乙酯制备水凝胶,开启了水凝胶在生物医学领域应用的大门^[3]。随后,Yannas 等^[4]成功利用天然高分子合成水凝胶,发掘出水凝胶作为新型创面敷料的潜力,吸引了学者们的广泛关注。上世纪

70 年代,数种以壳聚糖为原料合成的水凝胶始用于临床实践。水凝胶亲水性极强,吸附创面渗血和渗液的同时还能保持创面湿润,且稳定性与生物相容性均良好,因而更适用于创面护理^[5]。但对严重感染性和难愈性创面,水凝胶促创面愈合作用不佳,壳聚糖等部分水凝胶材料本身抗菌能力有限,载药水凝胶由此应运而生,成为创面修复研究的新热点^[6-7]。近年,随着新型抗生素和创面应用药物的出现及水凝胶制作工艺的进步,载药水凝胶得到长足发展^[8]。有研究将白细胞介素(IL)-8 与巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-3 α 载于辣根过氧化物酶催化的明胶凝胶,发现其能促进局部趋化反应,在糖尿病慢性创面治疗中取得良好效果^[9]。Zhang 等^[10]利用琥珀酸羧基改性的聚乙烯醇交联壳聚糖制成的水凝胶负载庆大霉素,发现水凝胶的高分子网络结构可控制庆大霉素的释放速度以产生持续抗菌能力。水凝胶、载药水凝胶与传统敷料的优缺点见表 1。

表 1 传统敷料、普通水凝胶及载药水凝胶的优缺点

	传统敷料	普通水凝胶	载药水凝胶
优点	创面持续引流;透气性好;成本低;制作简便	创面持续引流;保持湿润;易与组织分离;促创面愈合,减轻疼痛及炎症反应;一定程度抗感染;组织相容性良好;成本及制作难度相对较低	兼具普通水凝胶优点;针对性治疗;药物载体;局部控释、缓释;维持药物活性,提高生物利用率;环境敏感性高;可长期使用
缺点	对感染无益;无促进创面愈合作用;无保湿作用;易与组织粘连,不易更换;易污染,需勤换药	对空气及水蒸气半渗透;隔菌作用不强;粘性小,需辅助外固定;机械强度低;易污染,需勤换药	对空气及水蒸气半渗透;粘性小,需辅助外固定;机械强度低;工艺更复杂,成本更高

基金项目: 国家自然科学基金(81572122)
作者单位: 200233, 上海交通大学附属第六人民医院骨科
通信作者: 柴益民 E-mail: ymchai@sjtu.edu.cn

2 水凝胶促创面修复作用

2.1 负载细胞或细胞因子的水凝胶

创伤发生后,多种细胞被激活,进入增殖和分化阶段,相关细胞因子的合成与分泌也随之上调,在创面修复中参与炎症反应调控、蛋白合成、肉芽组织形成及毛细血管生成等过程^[11]。多项研究表明,负载细胞或细胞因子的水凝胶更有利于创面愈合和组织重建。Kaisang 等^[12]将 F-127 水凝胶与脂肪干细胞结合应用于大鼠的糖尿病创面模型,发现水凝胶不仅能促进脂肪干细胞迁移,还有助于脂肪干细胞更好地发挥作用以有效促进糖尿病创面愈合。Xu 等^[13]研究发现,利用蚕丝蛋白及脂质体制备的水凝胶能稳定负载碱性成纤维细胞生长因子(bFGF);后续实验证实,该载药水凝胶较 bFGF 单独应用更能促进毛细血管生成和创面愈合。Kumar 等^[14]将 bFGF 加入羟丙基壳聚糖乙酰化后溶液中,冻干后制得的载 bFGF 水凝胶可加速糖尿病小鼠的创面愈合。富血小板血浆(PRP)因含有大量细胞因子,在糖尿病及慢性溃疡等难愈性创面治疗中独具优势,故 PRP 与水凝胶的结合将为创面修复研究提供新思路^[15]。Chen 等^[16]将血小板凝胶应用于软组织损伤修复,在临床上取得良好疗效。有研究表明,丙交酯与聚乙二醇聚合的温敏水凝胶加载 PRP 生长因子后,既能保持生长因子活性,又能稳定控制药物释放速度,且可显著促进内皮细胞增殖和迁移^[8]。Mori 等^[17]以壳聚糖和丝胶为原料制备水凝胶,负载 PRP 后发现,壳聚糖和丝胶与 PRP 可协同修复慢性皮肤溃疡。

2.2 负载抗菌剂的水凝胶

感染是创面不愈合的重要因素,严重感染会造成肢体坏死,甚至危及患者生命。全身应用抗生素会因创面局部血供不足而效果不佳,且不良反应多见^[6]。大量研究表明,负载抗菌剂的水凝胶可提高抗菌效果,并能避免全身用药的不良反应。Mekkawy 等^[18]将纳米银载于水凝胶,实验证实该水凝胶对革兰阳性菌[如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)]及革兰阴性菌(如大肠杆菌)均有显著抗菌作用;后续实验将载有纳米银的羟甲基纤维素钠(NaCMC)水凝胶应用于小鼠 MRSA 感染创面模型中,结果显示,实验组的抗菌性、创面愈合速度、创面外观及局部毛发生长情况均优于单纯给药组,且药物对机体毒性更低,小鼠表现出更强的耐受力。有

研究者将纳米氧化锌载于水凝胶^[19],此水凝胶对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌及 MRSA 等抗菌能力极强。体内实验表明,该水凝胶较单纯纳米氧化锌毒性更低^[20]。除抗菌纳米颗粒外,抗生素也是水凝胶常用负载药物。一般以氨基糖苷类、喹诺酮类及氯霉素等广谱抗生素为主,针对皮肤黏膜的莫匹罗星类抗生素也可使用。严重感染时,万古霉素等强力抗生素则成为可选药物。Cheng 等^[21-22]将环丙沙星分子载于壳聚糖基纳米纤维膜,其缓释性和抗菌性均良好;前期实验中将莫匹罗星载于海藻酸钠水凝胶,在体内外抗菌实验中均取得显著性差异。Gustafson 等^[23]合成聚延胡索酸酯(OPF)/甲基丙烯酸钠(SMA)水凝胶,1 mg 水凝胶可负载 500 μ g 万古霉素,凝胶基质与万古霉素的电荷吸附作用可使抗生素缓慢释放,且抗菌效果也达到临床标准。Jankaew 等^[24]合成新型“智能”羧甲基壳聚糖水凝胶。该水凝胶兼具温度和 pH 敏感性,有助于提高药物控释性能,且水凝胶本身无毒性,壳聚糖成分更是具备一定的抗菌性。

2.3 负载其他药物的水凝胶

近年,研究者们尝试在水凝胶中负载 1 种或多种药物(包括中药材),以达到止血、抗炎、消肿和减缓疼痛的目的。这些尝试在临床上已取得满意疗效^[25]。Xu 等^[26]合成的巯基化海藻酸钠水凝胶在 SD 大鼠实验中获得良好止血效果。Fazli 等^[27]将激素类药物氢化可的松负载于壳聚糖-聚氧乙烯氧化锌纳米纤维凝胶敷料,氢化可的松的缓释性能得到提高,抗炎效果显著。Flores 等^[28]将茶树油纳米颗粒载入水凝胶,在动物实验中取得显著的消肿与创面愈合效果。此外,松萝酸、姜黄素及蜂胶等动植物提取物和产物与水凝胶结合也可起到止血、减轻炎症反应及抗菌等多重治疗作用,应用前景广大^[29]。

3 载药水凝胶促创面修复机制

创面愈合过程可分为出血、炎症、肉芽组织生成及组织塑形 4 个阶段。在内在与外界因素干扰下,愈合进程易被破坏,导致创面延迟愈合甚至不愈合^[30]。其中,过度的炎症反应和感染是导致创面不愈合的两大重要因素。炎症反应是机体正常的防御反应,但过度反应会导致局部组织细胞坏死。炎性渗出物过多会使周围正常皮肤浸泡变软,影响创面愈合^[31]。创面感染会加重局部炎症反应,进而影响肉芽组织生成,且病原体大量繁殖及其分泌的有害

物质也会阻碍创面愈合^[32-33]。

水凝胶具有隔离、保湿、引流、抗炎及减轻疼痛等优点^[34],药物载入后,可借助水凝胶的特殊结构控制药物释放速度,进而有利于创面愈合。细胞及细胞因子类药物通过缓释与控释既可直接参与创面修复,又可激活多条细胞信号转导通路,间接调控炎症反应、蛋白合成、毛细血管新生及肉芽组织形成等^[35-36]。Chen等^[37]将骨髓间充质干细胞(BMSC)载于水凝胶后发现,水凝胶为BMSC提供适宜微环境的同时还能促进转化生长因子(TGF)- β 1和bFGF分泌,并抑制促炎细胞(M1型巨噬细胞)高表达;后续针对小鼠糖尿病创面的动物实验中,该载药水凝胶能明显促进创面肉芽组织和局部微血管形成,并有利于创面收缩和再上皮化。抗菌类药物的局部缓释与控释,不仅能有效提高创面局部药物浓度,还可根据不同创面环境释放相应药物剂量,使药物抗菌作用更具针对性。如此既可取得良好的抗菌效果,又避免了全身用药的不良反^[38]。其他类药物也是如此。

水凝胶生物相容性良好,可保护药物活性、延长药物作用时间及维持创面局部的有效药物浓度,从而改善药物半衰期短、需反复给药、价格高昂及因高浓度而产生不良反应的缺点^[11]。Kim等^[39]将夫西地酸钠载于水凝胶,发现其能附着于创面长期起效,显著促进感染性创面愈合,且稳定性较强,能在45℃高温下存放6个月。而Wu等^[40]研究发现,载有不同比例酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)与bFGF的水凝胶在促进创面愈合方面存在差异;这提示,目前对负载药物的生物学特性研究仍未透彻,水凝胶对药物释放速度的控制也尚未尽如人意。

4 结语

载药水凝胶种类多,适用范围广,在体内外实验及临床运用中均取得较好效果。但载药凝胶敷料在材料力学性能和生物学性能上仍有缺陷,工艺配方略显繁杂,对药物的缓释控制及生物利用仍显不足,且缺乏全面高效的敷料以应对复杂难愈性创面。目前,载药水凝胶敷料研究已越来越广泛且深入,敷料材料、结构及负载药物均被纳入研究范围。载药水凝胶将成为创面敷料未来发展的新方向之一,新型载药水凝胶敷料的出现与普及可为饱受创面之苦的患者带去福音。

参 考 文 献

[1] Salamone JC, Salamone AB, Swindle-Reilly K, et al. Grand

challenge in biomaterials-wound healing[J]. Regen Biomater, 2016, 3(2): 127-128.

[2] Kamoun EA, Kenawy ES, Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings[J]. J Adv Res, 2017, 8(3): 217-233.

[3] Gibas I, Janik H. Review: synthetic polymer hydrogels for biomedical applications[J]. Chem Chem Tech, 2010, 4(4): 297-304.

[4] Yannas IV, Gordon PL, Huang C, et al. Crosslinked collagen-mucopolysaccharide composite materials: US, 4280954[P/OL]. 1979-04-16[1981-07-28]. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&P=1&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsrchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1=4280954.PN.&OS=PN/4280954&RS=PN/4280954>.

[5] Gupta B, Agarwal R, Alam MS. Textile-based smart wound dressings[J]. Indian J Fibre Textile Res, 2010, 35: 174-187.

[6] 李文甜,涂计,高飞,等.凝胶敷料用于骨外露创面的修复:创新与发展[J].中国组织工程研究,2017,21(10):1617-1622.

[7] 杨欣,杜田.壳聚糖在伤口敷料中的应用研究进展[J].精细与专用化学品,2017,25(3):42-45.

[8] 邵杰,郭代红.近年新型载药敷料的特点及发展趋势[J].临床合理用药,2017,10(4A):163-165.

[9] Yoon DS, Lee Y, Ryu HA, et al. Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing[J]. Acta Biomater, 2016, 38: 59-68.

[10] Zhang D, Zhou W, Wei B, et al. Carboxyl-modified poly(vinyl alcohol)-crosslinked chitosan hydrogel films for potential wound dressing[J]. Carbohydr Polym, 2015, 125: 189-199.

[11] 张宏武,刘文忠.细胞因子在皮肤创面修复中作用研究进展[J].内蒙古医学杂志,2011(S7):40-43.

[12] Kaisang L, Siyu W, Lijun F, et al. Adipose-derived stem cells seeded in Pluronic F-127 hydrogel promotes diabetic wound healing[J]. J Surg Res, 2017, 217: 63-74.

[13] Xu HL, Chen PP, ZhuGe DL, et al. Liposomes with silk fibroin hydrogel core to stabilize bFGF and promote the wound healing of mice with deep second-degree scald[J]. Adv Health Mater, 2017, 6(19), [Epub ahead of print].

[14] Kumar MN, Muzzarelli RA, Muzzarelli C, et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives[J]. Chem Rev, 2004, 104(12): 6017-6084.

[15] 李立,柴益民.富血小板血浆在糖尿病溃疡创面的应用[J].国际骨科学杂志,2016,37(3):174-178.

[16] Chen TM, Tsai JC, Burnouf T. A novel technique combining platelet gel, skin graft, and fibrin glue for healing recalcitrant lower extremity ulcers[J]. Dermatol Surg, 2010, 36(4): 453-460.

- [17] Mori M, Rossi S, Ferrari F, et al. Sponge-like dressings based on the association of chitosan and sericin for the treatment of chronic skin ulcers. I : design of experiments-assisted development[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(3): 1180-1187.
- [18] Mekkiawy AI, El-Mokhtar MA, Nafady NA, et al. In vitro and in vivo evaluation of biologically synthesized silver nanoparticles for topical applications: effect of surface coating and loading into hydrogels[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 759-777.
- [19] Kumar PT, Lakshmanan VK, Biswas R, et al. Synthesis and biological evaluation of chitin hydrogel/nano ZnO composite bandage as antibacterial wound dressing[J]. J Biomed Nanotechnol, 2012, 8(6): 891-900.
- [20] Mohandas A, Kumar P T S, Raja B, et al. Exploration of alginate hydrogel/nano Zinc oxide composite bandages for infected wounds[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10 (Suppl 1): 53-66.
- [21] Cheng F, Gao J, Stan L, et al. Aluminum plasmonic metamaterials for structural color printing[J]. Opt Express, 2015, 23(11): 14552-14560.
- [22] Sakai S, Khanmohammadi M, Khoshfetrat AB. Horseradish peroxidase-catalyzed formation of hydrogels from chitosan and poly (vinyl alcohol) derivatives both possessing phenolic hydroxyl groups[J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 404-409.
- [23] Gustafson CT, Boakye-Agyeman F, Brinkman CL, et al. Controlled delivery of vancomycin via charged hydrogels[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146401.
- [24] Jankaew R, Rodkate N, Lamlerththong S, et al. "Smart" carboxymethylchitosan hydrogels crosslinked with poly (N-isopropylacrylamide) and poly(acrylic acid) for controlled drug release[J]. Polym Test, 2015, 42: 26-36.
- [25] 李萍, 陈俭波, 沃红霞, 等. 三黄湿敷水凝胶治疗糖尿病足溃疡创面临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(12): 18-19.
- [26] Xu G, Cheng L, Zhang Q, et al. In situ thiolated alginate hydrogel: Instant formation and its application in hemostasis[J]. J Biomater Appl, 2016, 31(5): 721-729.
- [27] Fazli Y, Shariatnia Z, Kohsari I, et al. A novel chitosan-polyethylene oxide nanofibrous mat designed for controlled co-release of hydrocortisone and imipenem/cilastatin drugs[J]. Int J Pharm, 2016, 513(1/2): 636-647.
- [28] Flores FC, De Lima JA, Da Silva CR, et al. Hydrogels containing nanocapsules and nanoemulsions of tea tree oil provide antiedematogenic effect and improved skin wound healing[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(1): 800-809.
- [29] Momin M, Kurhade S, Khanekar P, et al. Novel biodegradable hydrogel sponge containing curcumin and honey for wound healing[J]. J Wound Care, 2016, 25(6): 364-372.
- [30] Pereira RF, Barrias CC, Granja PL, et al. Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair[J]. Nanomedicine (Lond), 2013, 8(4): 603-621.
- [31] 张笑天, 柴益民. 微小 RNA 介导慢性创面愈合机制研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(6): 393-400.
- [32] Biswas S, Roy S, Banerjee J, et al. Hypoxia inducible microRNA 210 attenuates keratinocyte proliferation and impairs closure in a murine model of ischemic wounds[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(15): 6976-6981.
- [33] Fisher TK, Wolcott R, Wolk DM, et al. Diabetic foot infections: a need for innovative assessments[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2010, 9(1): 31-36.
- [34] Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2014, 3(8): 511-529.
- [35] Hodge A, Lourensz D, Vaghjiani V, et al. Soluble factors derived from human amniotic epithelial cells suppress collagen production in human hepatic stellate cells[J]. Cytotherapy, 2014, 16(8): 1132-1144.
- [36] Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, et al. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25476-25501.
- [37] Chen S, Shi J, Zhang M, et al. Mesenchymal stem cell-laden anti-inflammatory hydrogel enhances diabetic wound healing [J]. Sci Rep, 2015, 5: 18104.
- [38] 伍芳, 何静, 吴尧, 等. 载银水凝胶或载抗生素壳聚糖水凝胶在抑菌性能和细胞毒性方面的研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(5): 1-4.
- [39] Kim DW, Kim KS, Seo YG, et al. Novel Sodium fusidate-loaded film-forming hydrogel with easy application and excellent wound healing[J]. Int J Pharm, 2015, 495(1): 67-74.
- [40] Wu J, Zhu J, He C, et al. Comparative study of Heparin-Poloxamer hydrogel modified bFGF and aFGF for in vivo wound healing efficiency[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(29): 18710-18721.

(收稿:2017-10-17;修回:2018-02-02)

(本文编辑:王妮)