

特约专栏

医用组织粘合剂的研究进展

朱浩方^{1,2}, 毛宏理^{1,2}, 顾忠伟^{1,2}

(1. 南京工业大学材料科学与工程学院, 江苏 南京 211816)

(2. 南京工业大学新材料研究院 生物材料研究所, 江苏 南京 211816)

摘要: 医用组织粘合剂因其具有操作简便、无创粘合、即时密封和止血作用、可有效缩短手术时间等显著优势, 获得了医疗领域的广泛关注, 并逐渐成为传统手术缝合线的有效辅助或替代手段。目前, 已有多种基于各类材料的商业化医用组织粘合剂被批准用于心脏、血管、肺等软组织的修复再生。然而, 现有的大多数市售医用组织粘合剂仍然面临着粘合强度不够、功能单一、原料昂贵、生物相容性欠佳、安全隐患等挑战, 临床上对于开发新型高效的多功能软组织粘合剂的需求极为迫切。在简要介绍各类软组织粘合剂的研究现状和粘合机制的基础上, 对当前医用软组织粘合剂的研究热点、面临挑战及其临床转化应用情况进行了阐述, 最后提出了未来的研究重点和发展趋势。

关键词: 医用软组织粘合剂; 商业化医用粘合剂; 研究进展; 临床转化

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2020)07-0535-16

Medical Tissue Adhesives: Research Progress

ZHU Haofang^{1,2}, MAO Hongli^{1,2}, GU Zhongwei^{1,2}

(1. College of Materials Science and Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

(2. Research Institute for Biomaterials, Tech Institute for Advanced Materials, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract: Medical tissue adhesives have gained wide attention because of their obvious advantages over conventional sutures such as easy operation, non-invasive sealing, and immediate hemostasis. At present, a variety of commercial medical tissue adhesives based on various materials have been developed to replace or assist sutures in the application of repair and regeneration of heart, blood vessels, lungs and other soft tissues. However, existing tissue adhesives are usually either cytotoxic, fragile, or lacking adhesive strength. Therefore, significant research endeavors have been focused on developing a safe and effective tissue adhesive to overcome these problems. In this review, we firstly introduce the basic research status and adhesion mechanism of various types of tissue adhesives. Then the current hotspots and recent progress of medical tissue adhesives, as well as their clinical translation applications are summarized in detail. Finally, the future research direction and the prospect of tissue adhesives are proposed.

Key words: soft tissue adhesive; commercial tissue adhesive; research progress; clinical translation

1 医用组织粘合剂概述

意外创伤和术后伤口的修复以及退化软组织的重建

收稿日期: 2020-06-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31771067, 31800803); 江苏省重点研发计划项目(BE2018010-3); 国家重点研发计划项目(2017YFC1103501); 南工人才启动经费项目(39803130, 39803129)

第一作者: 朱浩方, 女, 1992 年生, 博士

通讯作者: 顾忠伟, 男, 1949 年生, 教授, 博士生导师,

Email: zwgu1006@hotmail.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202006028

在临床医学中颇为常见, 目前主要采用手术缝合线、订书钉、铆钉、金属丝、医用胶带等进行机械固定治疗^[1,2]。这些机械紧固件必须将连接的创伤组织牢牢固定, 防止气体、血液和组织液的渗漏; 同时要求紧固件自身能够抵抗一定的机械拉伸载荷, 以达到伤口充分愈合并恢复其结构和功能的目的。尽管这些传统方法应用广泛, 但随着现代医学技术和治疗理念的不断发展, 它们由于自身一些明显的局限性已经逐渐不能满足越来越高的临床要求。例如, 精密复杂的缝合过程耗时较长, 不能实现对伤口的迅速闭合、即时止血, 屡次拆线换药给病人带来身体不适, 易引起术后感染和并发症, 且愈

合后易留下疤痕影响美观。对于血管密集的实质性软组织(例如肺、肝、肾脏、脾脏和胰腺),缝合过程容易对这些部位造成额外的损伤,导致气体泄露(例如肺切除)和液体渗漏(例如肠吻合和动脉血管吻合),阻碍组织功能复原,甚至危及患者生命。另外,对于一些位置隐蔽、操作空间狭小的组织部位,机械紧固件的定位精度非常难掌握,无法实现对伤口的有效闭合,甚至可能造成周围神经和血管的二次创伤(例如胰头和腹腔镜手术)。因此,开发更加高效安全的伤口闭合技术成为近年来国内外研究的热点^[3,4]。

医用组织粘合剂因具有操作简便、无创粘合、即时密封和止血、有效缩短手术时间等显著优势,获得了医疗领域的广泛关注,并逐渐成为传统手术缝合线的有效辅助或替代手段^[5]。医用组织粘合剂可以广义地定义为具有以下特征的任何物质:以单体、预聚物或非交联聚合物形式存在的天然/合成化学物质,在施加于生物组织表面时,发生原位聚合或交联反应,形成不溶性粘合物,使组织与组织粘合在一起,或使组织与非组织表面粘附在一起(例如假肢、心脏贴片和其他移植体),从而达到闭合伤口、控制出血、防止气体和液体泄露的效果^[6]。

根据不同的生物组织类型和应用场合,医用组织粘合剂需要符合不同的性能标准。总体而言,理想的医用组织粘合剂必须符合以下要求:① 安全无毒,不引起过敏或毒性反应;② 不引起局部感染或全身性炎症损伤;③ 临床使用前准备方便,易于储存;④ 具有优异的流动性,可以精确地涂抹在伤口区域;⑤ 生理条件下迅速粘合组织,实现即时封闭和止血;⑥ 在体内高湿态、高动态的环境下可实现持久、牢固的粘合;⑦ 具有良好的机械强度和韧性;⑧ 具有合适的溶胀系数;⑨ 具有与组织再生速率相匹配的(可控的)生物降解速率,降解产物无毒副作用;⑩ 成本低,价格合理。

2 医用组织粘合剂分类及研究现状

通常来说,用于制备医用组织粘合剂的原材料应具有生物相容性、生物可降解性、良好的机械强度和粘合强度^[7]。这些原材料根据其成分的来源可以分为天然材料和人工合成材料两大类。基于天然材料的医用组织粘合剂通常具备优异的生物相容性和生物可降解性,但其原料价格比较昂贵、储存不易、自身机械强度和粘合强度不高,并且存在潜在的促炎性和免疫原性,一定程度上限制了它们的广泛使用。而基于人工合成材料制备的医用组织粘合剂一般具有高度可控性,即可以根据应用场合精准调控其机械强度、粘合强度和降解速率以达到最佳的粘合效果。此外,人工合成材料粘合剂比天

然材料粘合剂具有更强的力学性能,但通常因为缺乏细胞感知和结合位点,导致它们的生物相容性较差,而且还可能存在细胞毒性、慢性炎症、在体内难以降解等问题。近年来,研究人员使用天然材料、合成材料或结合两者的复合材料开发了许多新型医用组织粘合剂,包括纤维蛋白类粘合剂、胶原蛋白类粘合剂、多糖类粘合剂、牛白蛋白和戊二醛类粘合剂、氰基丙烯酸酯类粘合剂、聚乙二醇类粘合剂、聚氨酯类粘合剂等。

2.1 天然类粘合剂

2.1.1 纤维蛋白粘合剂

基于纤维蛋白的粘合剂是最早用于外科手术中的医用组织粘合剂之一,也被称为纤维蛋白密封胶或纤维蛋白胶^[2,8]。纤维蛋白是一种存在于血浆中的可溶性糖蛋白,在血凝块的形成中起关键作用。通常情况下,纤维蛋白粘合剂由从人血浆中获得的血纤蛋白原(凝血因子 XIII 和血纤连蛋白)、凝血酶和氯化钙组成,其工作机制与血液凝固最后阶段的一系列生物反应相似^[9]。将配制成液体形式的纤维蛋白原和凝血酶混合在一起后涂抹于伤口部位,凝血酶激活纤维蛋白原并将其转化为纤维蛋白单体,然后与凝血因子 XIII 进一步交联形成不溶性血凝块;同时通过酰胺化反应,纤维蛋白单体与周围组织形成共价连接,实现伤口闭合和止血。由于钙离子可以促进这一系列生物反应,许多纤维蛋白粘合剂也含有少量钙离子以加速反应。

迄今为止,已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的纤维蛋白粘合剂包括 Tisseel (Baxter Inc.)、Evicel (Ethicon Inc.)、Crosseal (OMRIX Biopharmaceuticals Ltd.)、Hemaseel (Heamacure Corp.)等,它们通常联合传统缝合术应用于难以控制或出血剧烈的术后伤口部位,包括心血管、妇科、泌尿科和矫形等方面的手术等。例如, Saha 等^[10]历时 1 年进行了一项前瞻性随机对照研究。研究选取了 140 名进行人造外周血管移植术后出现缝合线针孔处渗血现象的患者,并将他们随机分为两组。其中,对实验组患者通过涂抹纤维蛋白粘合剂 Tisseel 进行止血,对对照组则采用人工手动按压方式进行止血。若使用 Tisseel 或手动按压 4 min 后针孔处不再渗血,则认为止血有效。统计发现, 62.9% 的实验组患者在使用 Tisseel 粘合剂 4 min 后实现有效止血,而在按压 4 min 后,仅有 31.4% 的对照组患者的伤口不再渗血。该研究表明, Tisseel 可以独立于患者自身的凝血系统,安全有效地用于人造外周血管移植术后止血,且其疗效明显优于手动按压。

尽管纤维蛋白粘合剂在临床上颇受欢迎,但仍有一些缺陷和安全隐患限制了它们的广泛应用。首先,它们

是从人血浆中提取制造的,因此成本比合成材料更昂贵;其次,与血液制品相关的潜在疾病的传播给其带来了严重安全隐患;更为重要的是,在充满血液和组织液的湿润生理环境中,纤维蛋白粘合剂存在粘合强度较差和本体机械强度不足等缺陷。因此,在很多外科手术中,纤维蛋白粘合剂仅能辅助缝合线或订书钉之类的传统伤口闭合方法使用^[11]。

2.1.2 明胶类粘合剂

明胶是一种天然蛋白质,来源于牛、猪的皮肤或骨骼的胶原蛋白,具有良好的生物相容性和生物可吸收性。但明胶在水溶液中不稳定,必须通过交联形成网络结构才能在生理环境下稳定使用。例如,明胶可以通过与醛反应生成交联网络,降低其溶解度并增加其内聚强度。

明胶-间苯二酚-甲醛-戊二醛粘合剂(GRF/GRFG胶)是基于明胶的医用组织粘合剂之一,最早于20世纪60年代在欧洲被开发出来,也被称为“法国胶”^[12]。GRF/GRFG胶由两部分组成,包括:①明胶/间苯二酚混合物;②甲醛或甲醛/戊二醛混合物。明胶链上的氨基通过与醛基发生缩聚反应而形成交联网络,间苯二酚分子也通过醛基彼此连接。同时,醛基与组织表面的氨基发生化学键合从而与组织牢固地结合在一起(图1)^[13]。

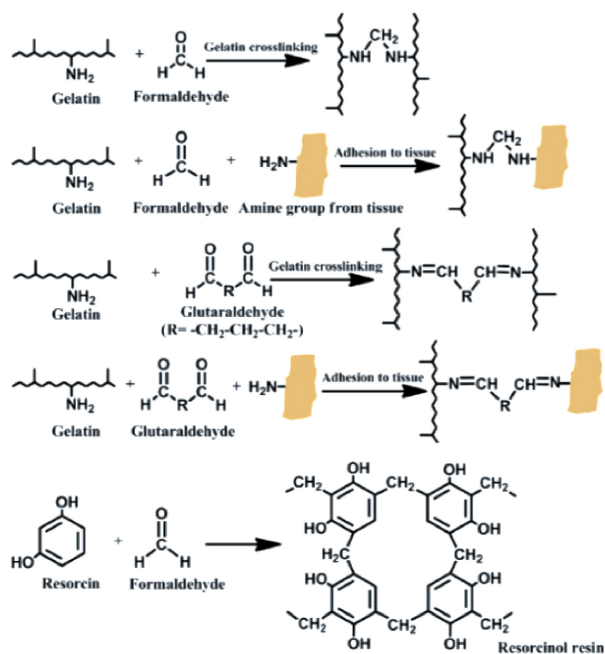


图1 GRF/GRFG 粘合剂的结构与交联机理示意图^[13]

Fig. 1 Schematic adhesion and crosslinking mechanisms of GRF/GRFG glue (gelatin resorcinol formaldehyde/glutaraldehyde)^[13]

GRF/GRFG 粘合剂在湿润的生理环境中仍表现出优异的粘合性能,已被大量尝试用于主动脉夹层手术^[14]、肝脏手术^[15]、胃肠道手术^[16]和泌尿科手术后的伤口闭

合^[17]。尽管如此,由于甲醛存在可能的诱变性和致癌性等安全问题,GRF/GRFG 胶至今仍未获得美国FDA批准正式进入临床应用。近些年陆续有一些研究致力于开发没有毒性或毒性较小的交联剂,如京尼平和N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)活性酯,用于开发新型明胶类医用组织粘合剂^[13, 18]。

2.1.3 白蛋白类粘合剂

白蛋白是动物血浆中最主要的蛋白质之一,能够维持机体营养与渗透压。目前,人们已经开发出了多种基于白蛋白的医用组织粘合剂,其粘合机制与GRF/GRFG胶类似。BioGlue(CryoLife Inc.)是一种获得FDA批准的白蛋白粘合剂,可用于大血管(如主动脉、股动脉和颈动脉)开放性手术中的血管损伤修复。Bioglue由牛血清白蛋白和戊二醛制成,实际应用中可以通过改变两组分的比例和浓度来优化粘合剂的粘合强度^[19]。同样,由于戊二醛的细胞毒性,近些年大部分研究已经开始使用无毒的聚乙二醇二琥珀酰亚胺基琥珀酸(PEG-(SS)₂)作为替代来制备生物相容性更好的白蛋白粘合剂。其中,基于人血清白蛋白和PEG-(SS)₂制备的商业化粘合剂Progel(Davol Inc.)已获得FDA批准,可用于肺部手术中的伤口密封,以防止其术后漏气^[20, 21]。

当Progel应用于组织表面后,白蛋白中的伯胺迅速与NHS基团反应形成交联网络结构。同时,NHS与生物组织表面的氨基发生化学键合从而与组织牢固地结合在一起,与图1中所示的反应机制相似。研究表明,Progel可以有效阻止胸膜漏气,其爆破压力为(10.3±2.5)kPa,显著高于纤维蛋白胶(4.1±2.0)kPa,并且能够在没有严重免疫反应的情况下相对较快地在体内降解。但是,由于白蛋白通常都是提取自动物,因此可能会引起一系列过敏反应和一些血源性疾病,具有潜在的安全隐患,限制了其广泛应用。

2.1.4 多糖类粘合剂

多糖是单糖分子通过O-糖苷键连接在一起形成的大分子,是生物医学工程应用中的重要材料之一^[22]。多糖水凝胶粘合剂的制备机理取决于所涉及多糖的化学结构,在没有化学修饰的情况下,分子间的氢键和离子间相互作用是其凝胶化的主要驱动力。合成化学大大拓宽了多糖水凝胶的制备途径,通过在多糖链上修饰不同的官能团,可以获得具有各种特定性能的水凝胶粘合剂(图2)^[2]。常见的多糖包括壳聚糖、葡聚糖、硫酸软骨素、透明质酸和纤维素。

2.1.4.1 壳聚糖类粘合剂

壳聚糖又称脱乙酰甲壳素,由自然界广泛存在的几丁质经过脱乙酰化得到。其因优异的抗菌性、止血性以

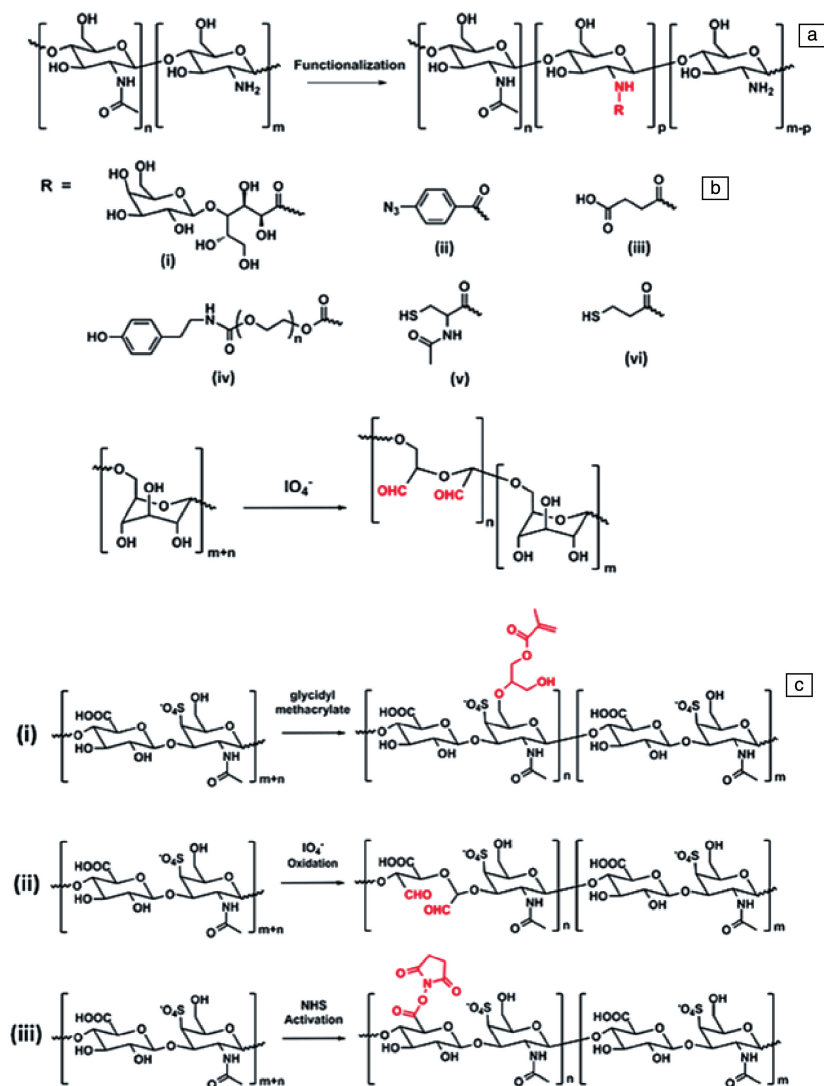


图2 多糖类粘合剂的代表性化学结构^[2]: (a)对壳聚糖进行化学修饰,以引入乳糖酸(i),叠氮苯甲酸(ii),琥珀酸酐(iii),聚乙二醇低聚物(iv),N-乙酰半胱氨酸(v)和3-巯基丙酸(vi);(b)对葡聚糖进行醛基修饰;(c)对硫酸软骨素进行化学修饰,以引入甲基丙烯酸酯(i),醛基(ii)和NHS活性酯(iii)

Fig. 2 Representative chemical structures of polysaccharide-based sealants^[2]: (a) chemical modification of chitosan to introduce lactobionic acid (i), 4-azidobenzoic acid (ii), succinic anhydride (iii), PEG oligomers (iv), N-acetylcysteine (v), and 3-mercaptopropionic acid at the amine site (vi); (b) Aldehyde-modified dextran; (c) chemical modification of chondroitin sulfate to introduce methacrylate groups via reacting with glycidyl methacrylate (i), aldehyde groups via the oxidation reaction by periodide (ii), and NHS-activated ester groups (iii)

及刺激细胞增殖的能力而被广泛用于生物医学领域,例如伤口辅料、组织工程和药物递送系统^[23-25]。Ishihara等^[26]以对叠氮基苯甲酸修饰的壳聚糖为原料(图2a),同时在壳聚糖主链上引入2%的乳糖基团以提高其在生理pH下的水溶性,制备了一种水凝胶粘合剂。紫外光照射下,叠氮基被还原为氮烯,与壳聚糖主链上的氨基发生反应,从而形成交联网络。同时氮烯基团与组织表面的蛋白质氨基发生化学键合,使壳聚糖水凝胶牢固地粘附在组织表面。通过调节紫外光强度,水凝胶粘合剂的形成时间可以控制在10~60 s之间。同时,该光交联壳聚

糖水凝胶的粘合强度随着聚合物浓度的增加而增加。实验证明该粘合剂能够对小鼠胸主动脉和肺气管切口实现良好的密封,爆破压力分别为 (30.0 ± 3.3) 和 (6.8 ± 1.5) kPa。体内外细胞毒性实验显示,这种壳聚糖水凝胶粘合剂的生物相容性良好,在小鼠皮下植入一个月后能够完全降解。此外,通过建立小鼠的体内伤口愈合模型,证明其能够在1~3 min内实现对伤口的完全止血,并有效增强伤口的收缩,促进肉芽组织和上皮组织的形成,加速伤口的愈合。

2.1.4.2 葡聚糖类粘合剂

葡聚糖又称为右旋糖酐,是另一种广泛用于水凝胶

医用组织粘合剂制备的多糖^[27, 28]。据报道, Artzi 等^[29]以葡聚糖醛(图 2b)与多臂聚乙二醇(PEG)聚合物为原料,通过席夫碱反应交联形成水凝胶。在猪的子宫伤口模型中,将两种凝胶化组分通过双管注射器直接涂抹在伤口表面,实验结果表明这种基于葡聚糖醛和 PEG 的水凝胶粘合剂可以在 30 s 内迅速固化,并牢固地粘附在组织表面,同时未显示出任何细胞毒性或可观察到的炎症反应。此外,该葡聚糖基粘合剂的爆破压力(20.0 ± 2.0) kPa 远高于商业化纤维蛋白粘合剂(4.1 ± 2.0) kPa,通过调节葡聚糖醛的氧化程度(醛基含量)和 PEG 的臂数与浓度,可以控制所得水凝胶粘合剂的机械强度和粘合强度。

2.1.4.3 硫酸软骨素类粘合剂

硫酸软骨素(CS)是一种硫酸化的聚葡萄糖胺,通常存在于软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或体内其它组织结构中。硫酸软骨素存在多个反应位点,可通过不同修饰策略向其主链引入不同官能团,研究人员以此开发了大量基于硫酸软骨素的医用组织粘合剂(图 2c)。Elisseff 等^[30]以 NHS 修饰的硫酸软骨素衍生物(CS-NHS)为原料,以六臂聚乙二醇胺(6 arm-PEG-NH₂)为交联剂,通过 NHS 与组织表面的蛋白质氨基共价键合,制备了硫酸软骨素-聚乙二醇(CS-PEG)水凝胶粘合剂。通过改变成胶前驱体溶液的 pH 值,可以控制粘合剂的刚度、溶胀性能和凝胶化时间,也可以通过改变材料的储能模量来改变其粘合强度。实验结果显示,该材料与软骨组织的粘合强度比纤维蛋白胶高 10 倍;大鼠皮下植入模型显示,其在生物体内引起的炎症反应极小,同时体外实验证明该硫酸软骨素粘合剂可以通过酶降解。

2.1.4.4 透明质酸类粘合剂

透明质酸(HA)是广泛分布在体内、唯一的非硫酸化聚葡萄糖胺,是 ECM 的重要组成部分,在伤口愈合、细胞运动、血管生成和细胞信号传导过程中起着重要作用^[31]。Shin 等^[32]使用邻苯二酚基团(CA)修饰 HA,通过氧化交联制备得到 HA-CA 医用组织粘合剂。该粘合剂具有很强的组织粘合性,可以包载细胞并将其移植到各种组织表面(例如肝脏和心脏)。与传统的光交联 HA 水凝胶相比,HA-CA 水凝胶的生物相容性显著提高,并可以明显增强人类脂肪干细胞和肝细胞功能。研究表明,使用 HA-CA 粘合剂为载体的微创干细胞疗法可以明显增加体内血管生成,从而改善缺血性疾病和体内移植肝细胞的肝功能。

2.1.4.5 纤维素类粘合剂

纤维素是自然界中分布最广、含量最多的多糖之一。羧甲基纤维素(CMC)是通过将纤维素结构中的伯醇和仲醇部分氧化转化为羧基,从而显著改善其物理化学和机

械性质^[33]。CMC 的酸性 pH 值和负电荷可以促进血小板活化与聚集,赋予其内在的止血性能、杀菌性能和生物相容性。早在第二次世界大战期间,就有报道称外科医生开始在手术中使用 CMC 作为止血敷料^[34]。Dan 等^[35]将 CA 接枝到 CMC 主链上,通过 CA 的氧化交联得到具备优异粘附性能的医用组织粘合剂 CMC-CA。实验结果表明,CA 的取代度越大,材料的粘合强度就越高,且 CA 的引入显著提升了 CMC 在湿润的生理环境中的粘附强度。同时,细胞毒性实验表明 CMC-CA 粘合剂具有良好的生物相容性。

2.2 合成类粘合剂

2.2.1 氰基丙烯酸酯类粘合剂

Coover 在 20 世纪中叶发明了基于氰基丙烯酸酯的医用组织粘合剂,也称为 Superglue,是目前粘合最牢固、用途最广泛的粘合剂之一。氰基丙烯酸酯是一种液态单体,在亲核物质(特别是氢氧根离子,包括水和血液)的存在下通过阴离子反应迅速聚合^[36]。基于氰基丙烯酸正辛酯的商业化粘合剂 Dermabond (Ethicon Inc.) 和 SurgiSeal (DHEZION Inc.)、基于正丁基-2-氰基丙烯酸正丁酯的商业化粘合剂 Indermill (Covidien Inc.) 和 Histoacryl (B. Braun Inc.) 等都已先后获得 FDA 批准,用于局部皮肤切口的粘合。

氰基丙烯酸酯类粘合剂在几秒内就能实现固化,并且使用方便、固化前粘度低(容易铺展且单位面积使用量少)、粘接强度高、固化后无色透明、收缩率小,已经被大量用于急诊室、皮肤科和整形外科。但是,氰基丙烯酸酯快速聚合时产生的聚合热易使组织受二次损伤,固化后的弹性和柔韧性较差,且储存期短、易发生凝固,这些缺点限制了氰基丙烯酸酯类粘合剂在临床医学中的广泛应用,尤其是体内软组织的修复^[37]。

2.2.2 聚乙二醇类粘合剂

基于 PEG 的医用组织粘合剂主要是由化学修饰的线性或支化 PEG 分子组成^[38, 39]。Coseal (Cohesion Technologies, Inc.) 是一种获 FDA 批准用于密封血管伤口的 PEG 类粘合剂,由两种化学修饰的四臂 PEG 组成,其中一种 PEG 端基由戊二酸-琥珀酰亚胺酯修饰,另一种 PEG 端基则由硫醇修饰。二者通过双管注射器混合后,巯基和琥珀酰亚胺基酯的羰基之间发生化学反应形成交联网络(图 3)^[40]。Duraseal (Covidien Inc.) 是另一种获 FDA 批准的 PEG 类粘合剂,由 PEG 酯和三赖氨酸胺溶液组成,常用于密封神经外科手术后的切口吻合以防止脑脊液泄露^[41]。

基于 PEG 的医用组织粘合剂具有固化速率快、能够牢固粘附于生物表面、生物相容性良好、几乎不会诱发炎症反应等优点,但它们的平衡溶胀率却很高(大于 400%),

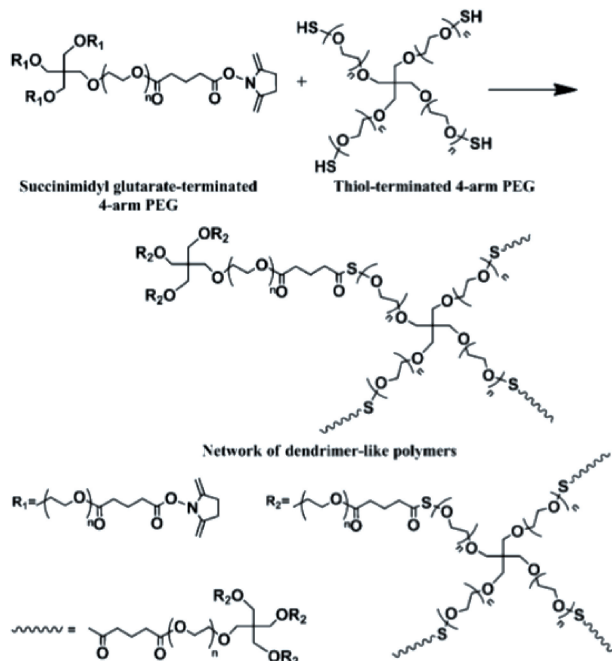


图 3 基于戊二酸-琥珀酰亚胺酯和硫醇封端的四臂 PEG 粘合剂^[40]
Fig. 3 Crosslinking and network formation of sealants based on dual-PEG comprising two 4-arm PEGs capped with succinimidyl glutarate and thiol^[40]

可能会对组织周围神经和血管造成严重压迫；同时过度溶胀后的水凝胶也会损失部分机械强度，在伤口修复后期可能无法保持自身的结构完整^[5, 42]。

2.2.3 聚氨酯

聚氨酯(PU)由于其高弹性以及与生物组织之间高强度的粘附作用，也被广泛用于制备医用组织粘合剂。在预聚物形式中，异氰酸酯可与组织蛋白质的氨基反应形

成脲键，从而与组织牢固结合在一起^[4]。Ferreira 等^[43]使用甲基丙烯酸异氰基乙酯(IEMA)改性聚己内酯(PCL)开发了一种可光交联的 PU 基医用组织粘合剂。该粘合剂粘附性能优异，但是具有轻微的溶血作用；而当用磷酸缓冲盐溶液(PBS)萃取材料时，溶血作用会立即停止。由三羟甲基丙烷与赖氨酸二异氰酸乙酯制备的 TissuGlu (Cohera Inc.) 是首款获得 FDA 批准可用于人体的 PU 基医用组织粘合剂。TissuGlu 可以将组织牢固粘合在一起，保证组织的自然愈合，且无任何毒副作用，常应用于腹部整形手术以避免血清肿的形成^[44]。

3 粘合机制

医用组织粘合剂通常是一种液体或半液体形式的材料，当将其施加到组织表面时，可以与组织之间形成牢固的界面相互作用，从而将两个基质表面紧密粘合在一起。其粘附机制主要包括化学交联、机械互锁、扩散作用和静电相互作用等^[45, 46]。实际粘附过程中，大多数医用组织粘合剂主要是利用化学交联，并结合其它类型的粘附机制共同作用从而实现伤口闭合和止血。

3.1 化学键合

化学键合是医用组织粘合剂与组织之间发生粘附作用的主要作用机制。粘合剂一旦与基质组织表面相接触，其界面上的分子之间即可以形成多种类型的化学键(例如共价键、离子键和金属键)，提供强粘合力。常见的界面化学键合包括活性酯 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、异氰酸酯和醛基等官能团修饰的粘合剂与生物组织表面的伯胺基团之间的交联反应(图 4a~4d)^[47-49]。邻苯二酚基团通过模拟贻贝黏附蛋白中的粘附性氨基酸 3,4-二羟基苯丙

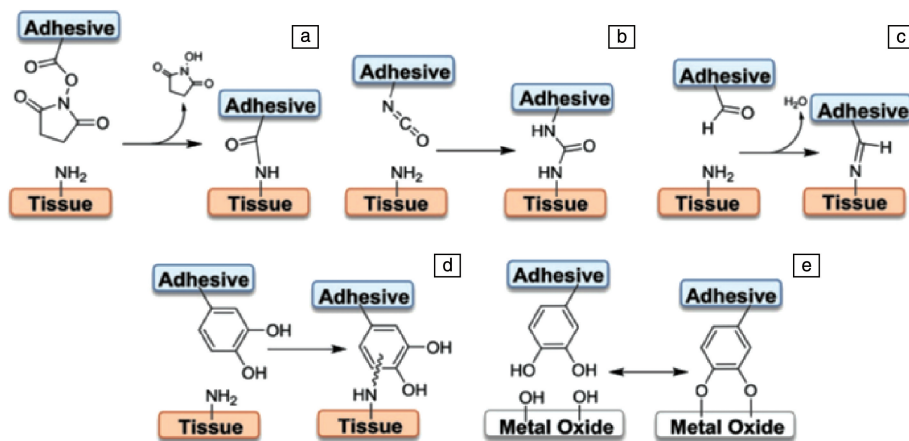


图 4 常见的医用组织粘合剂与软组织表面的粘合机制^[50]：(a~d) 活性酯 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、异氰酸酯、醛基和邻苯二酚基团修饰的粘合剂与生物组织表面的伯胺基团之间的交联反应；(e) 邻苯二酚基团与金属医疗器械表面的络合反应

Fig. 4 Crosslinking chemistries between adhesive and soft tissues^[50]：(a~d) interfacial crosslinking chemistries between adhesive functionalized using NHS-activated ester, isocyanate, aldehyde, and catechol with nucleophilic functional groups (e. g. NH_2 of lysine) found on soft tissues；(e) catechol can also form coordination bonds with metal oxide surfaces, which may be present on the surface of an implant or medical device

氨酸(DOPA)的结构,也具有高的反应活性,大量由其改性的医用组织粘合剂可以牢固粘附到各类高分子材料、金属材料和生物组织表面上(图 4e)^[50]。

3.2 机械互锁

通常来说,机械互锁是指粘合剂材料通过表面渗入,与基质材料表面的微观孔洞或不规则处发生机械互锁,从而形成粘合^[51, 52]。例如,在传统牙齿腔填充手术中,汞齐与预处理过的牙粗糙齿表面之间通过机械互锁牢固粘附在一起。自然界中,被称为刺头蠕虫的内寄生蠕虫使用长鼻穿透组织牢固附着在其宿主肠壁上。通过模拟

蠕虫长鼻的适应性形态, Yang 等^[53]开发了一种结构化双相微针(MN),通过可膨胀的微针尖与组织机械互锁形成牢固粘附(图 5)。在皮肤移植物的固定实验中,这种光滑的圆锥形针头可以在干燥(僵硬)状态下插入组织,使穿透组织所需的力最小化;与水接触后,针尖处发生溶胀,横截面积迅速增大,从而导致局部组织变形,随后发生机械互锁。这种受生物启发的 MN 医用组织粘合剂在动态环境中能与各类湿润组织(例如皮肤和肠组织)牢固粘附,与钉书钉相比,粘合强度提高了 3.5 倍。

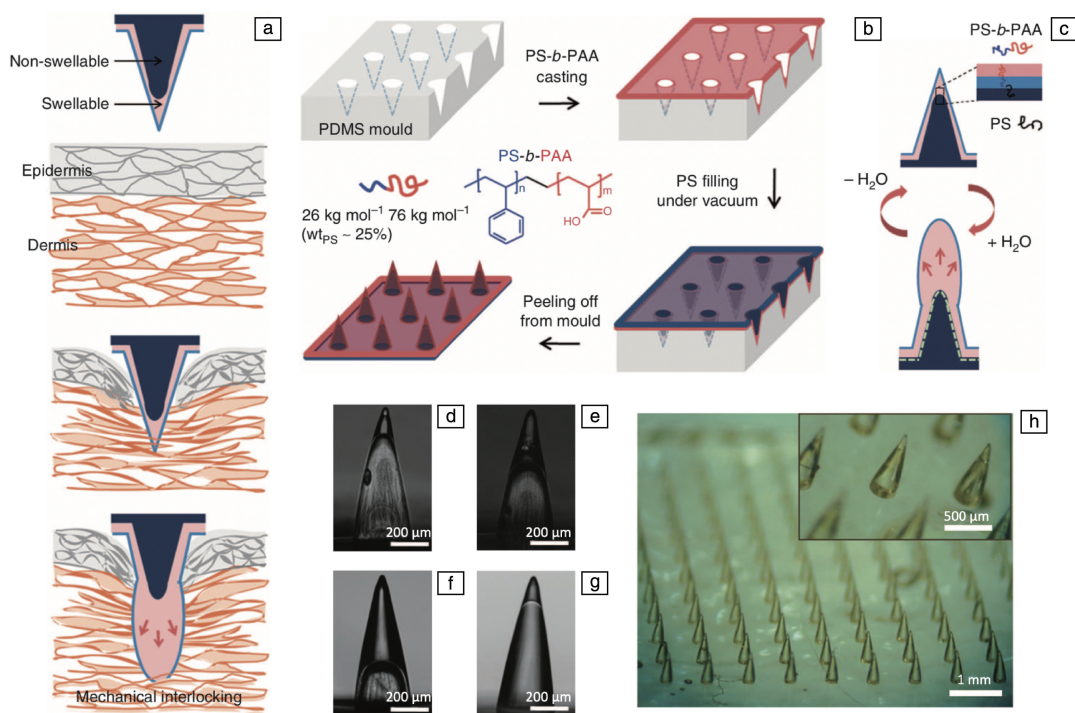


图 5 基于机械互锁机制的双相微针(MN)粘合剂^[53]

Fig. 5 Concept and fabrication of the bio-inspired microneedle (MN) adhesive^[53]

3.3 扩散作用

当粘合剂和基材表面互溶,并且它们的聚合物链有足够的迁移率时,聚合物网络就会在粘合界面上渗透、扩散和缠结^[54]。由于高水合条件有利于聚合物的扩散,所以扩散作用机制可能仅限于设计用于水分含量很高的环境下(例如血管或消化道)使用的生物粘合剂。Jiang 等^[55]开发了一种扩散性医用组织粘合剂(DAs),由水凝胶基质、预载的水溶性单体和交联剂三者组成。粘合剂与基材表面接触后,聚合物可以广泛扩散到富水的基材内部,然后引发单体的聚合和交联,形成桥接网络,将粘合剂和基质骨架互穿结合在一起,最大程度地增加了粘合剂与基材的接触面积(图 6)。这种粘合剂在没有共价键形成的情况下依然具有很高的强度和韧性,并且可以通过控制扩散曲线来精确调整粘合强度。

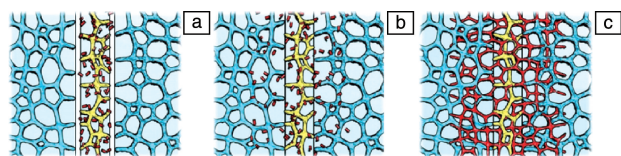


图 6 基于扩散作用机制的医用组织粘合剂^[55]

Fig. 6 Schematic illustrating the concept of diffusive adhesives (DAs) in action^[55]

3.4 静电作用

带正电荷或负电荷的离子粘合剂可以通过静电相互作用与带相反电荷的基质表面结合^[56, 57]。生物组织表面的分子构成本质上非常复杂,包括正电荷和负电荷,极性和非极性基团^[58]。如图 7 所示, Roy 等^[59]开发了一种聚两性电解质(PA)水凝胶粘合剂,可以通过静电相互作用

用与带有正电荷或负电荷的聚电解质(PE)水凝胶基质表面结合在一起。由于生物组织主要由 PE(例如细胞表面的多糖)和 PA(例如蛋白质)组成,因此这种 PA 水凝胶

粘合剂也可以与各类组织表面形成大量静电结合位点,表现出优异的生物学粘附性能。

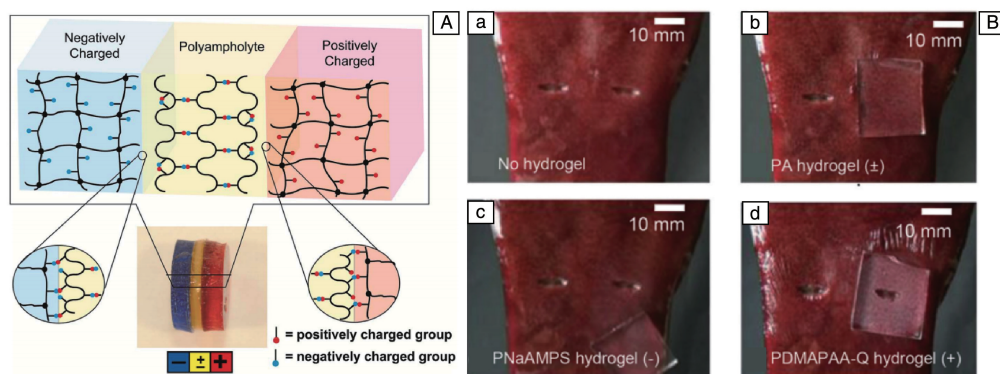


图 7 聚两性电解质(PA)水凝胶与带有正电荷或负电荷的聚电解质(PE)水凝胶之间的自调节粘附(A),以及 PA 水凝胶粘合剂在猪肝组织表面的粘附行为(B)^[59]

Fig. 7 The self adjustable adhesion of a charge-balanced polyampholyte (PA) to polyelectrolyte (PE) hydrogels (A); Adhesion behaviors of hydrogels with different charges to the surface of a piece of pork liver tissue(B)^[59]

4 研究热点及面临的主要挑战

综上所述,目前各类医用组织粘合剂,包括已经获得 FDA 批准的商业化粘合剂,都或多或少存在一些缺陷,例如粘合强度不够、粘合部位粘弹性较差、功能单一、有潜在的安全隐患等。目前临床应用及科学研究中面临的挑战主要包括:① 大多数商业化粘合剂功能单一,无法在实现伤口粘合的同时,提供更多的辅助治疗效果,限制了其在临床医学中的广泛应用;② 自身机械强度不够,亟需在保证高强度的界面粘附性的同时,提升粘合剂本体的弹性、韧性和抗形变能力,实现在高动态生理环境中的牢固粘附;③ 复杂生理环境中丰富的血液和组织液阻碍了粘合剂与生物组织快速、牢固、持久的粘附,粘合湿润的组织表面极其困难,因此粘合剂的湿粘强度尚需提高。在本章中将对医用组织粘合剂目前所面临的几个主要问题及其潜在解决方案进行详细的探讨。

4.1 多功能性

作为医用组织粘合剂,其最基本和关键的设计要素就是能够实现伤口的有效闭合,为创伤组织的修复和再生提供机械支撑。而目前市售的医用组织粘合剂由于功能单一,无法在实现伤口粘合的同时,提供更多的附加治疗效果,限制了其在临床手术中的广泛应用。因此,开发新型的多功能医用组织粘合剂迫在眉睫。

通常来说,多功能医用组织粘合剂不仅需要满足基本的粘合生物组织的要求,还要具有一些附加和辅助功能,以改善伤口的愈合过程和治疗效果。根据功能类型,可以

将其分为被动型多功能粘合剂和主动型多功能粘合剂。被动型多功能组织粘合剂由具备固有功能性(例如抗菌性能和止血性能)的成分组成^[60-63],并具有特定的结构设计(例如自愈能力)^[64-66]。而主动型多功能组织粘合剂会对外界环境变化和刺激(例如 pH 值、电、温度、光、生物分子浓度等)作出响应,从而触发粘合剂内部的化学组分或结构变化,从而启动粘合剂的附加功能^[67-70]。

4.1.1 抗菌性能

目前普遍使用的商业化医用组织粘合剂都不具有抗菌性能,使用后需要给病人额外服用抗生素来防止术后伤口的感染。但是由于抗生素的长期滥用,各类致病细菌逐渐产生了多药耐药性,导致新抗生素的研发速度大大减缓,如果这种情况持续恶化,将会对全人类的健康尤其是术后伤口的治疗与恢复产生极大的负面影响。因此,开发具备优异和广谱抗菌性能的多功能粘合剂,可以最大程度地减少伤口处微生物的粘附和生长,避免引发局部感染或全身性急性并发症。

研发具有抗菌特性的医用组织粘合剂的策略主要包括以下两种。

(1) 直接将抗菌药物分子掺入粘合剂网络中,例如负载环丙沙星的壳聚糖/聚(N-异丙基丙烯酰胺(poly(NIPAAm)))基粘合剂^[71]、负载姜黄素的多巴胺改性聚(α,β-天冬氨酸)基粘合剂^[72]、负载环丙沙星的聚乙二醇-多巴胺甲基丙烯酸酯(PEG-DMA)和聚乳酸-乙醇酸(PLGA)复合粘合剂等^[73]。这些抗菌性医用组织粘合剂的杀菌能力显示出对所负载抗菌药物浓度的依赖性行为。同时,受到粘合剂网络中可负载的抗菌药物浓度与数量的

限制, 这种策略可能不适用于需要长时间暴露于易感染微环境的应用场合(例如烧伤和免疫力低下的患者等)^[74]。

(2) 向粘合剂结构中引入杀菌纳米颗粒、阳离子官能团或阳离子聚合物, 以赋予其抗菌作用。例如, 通过将聚葡聚糖醛与阳离子聚乙烯亚胺交联, 制备出一种在生理 pH 值下含有大量质子化氨基的抗菌粘合剂(图 8)^[75]。这种粘合剂可以捕获表面带负电荷的细菌并与其发生相互作用, 导致其细胞膜破裂, 进而引发细菌凋亡。同样, 由 N-(2-羟丙基)-3-三甲基氯化铵改性的壳聚糖粘合剂可以有效杀死革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和其他耐药菌, 包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素的粪肠球菌(VRE)和耐 β -内酰胺的克雷伯菌^[63]。通过

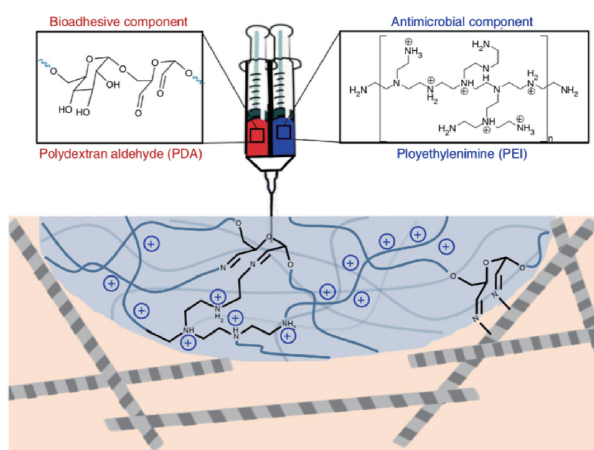


图 8 基于阳离子聚乙烯亚胺的抗菌粘合剂^[75]

Fig. 8 Design of injectable bioadhesives with antibacterial activity^[75]

掺入具有固有抗菌特性的金属离子, 例如银(Ag I, II)和锌(Zn II), 医用组织粘合剂也可以实现有效的抗菌性能^[62]。这些金属离子能与细菌表面的蛋白质大分子形成复合物, 干扰其功能, 从而抑制细菌活性^[76]。但是金属离子潜在的毒性和过敏反应阻碍了其在抗菌性医用组织粘合剂制备中的广泛应用^[77]。

先前研究表明, 基于赖氨酸的超支化多肽除了具有优异的生物相容性、水溶性、生物可降解性等性能之外, 还具有广谱的抗菌性, 其在生理 pH 值下具有大量的外围质子化胺, 可以捕获、抑制并杀死细菌^[78, 79]。因此, 基于赖氨酸的超支化多肽对于开发新型性能优异、高度可控的抗菌性医用组织粘合剂材料具有重要的研究意义。

4.1.2 自修复性能

自修复能力可以有效延长医用组织粘合剂在高动态生理环境中的使用寿命^[80]。制备具有自修复性能的医用组织粘合剂的策略主要包括:

(1) 通过向粘合剂体系中引入牢固、可逆的物理交联点, 例如静电相互作用、疏水缔合作用、氢键相互作用等, 制备具有自修复性能的医用组织粘合剂。这些非共价键可以被反复破坏再重新结合。例如, 由聚阳离子电解质(聚丙烯胺)和聚阴离子电解质(焦磷酸酯或三聚磷酸酯)制备的粘合剂表现出很强的湿态粘合性能和自修复性能^[81]。利用邻苯二酚与金属离子(Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 和 Ag^{+} 等)或硼酸之间的非共价络合作用也可以制备具有自愈性能的医用组织粘合剂(图 9)^[69, 82]。

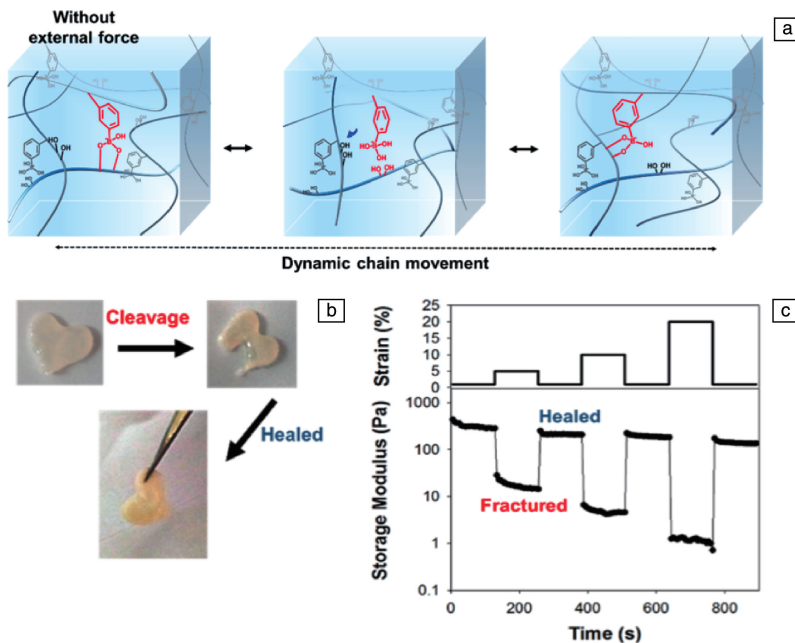


图 9 基于硼酸-邻苯二酚络合的自愈水凝胶粘合剂^[82]

Fig. 9 Schematic illustrations of the boronic acid-cis-diol bond dissociation followed by association via dynamic chain movement without external force^[82]

(2)通过 Diels-Alder(DA)点击化学反应或席夫碱反应形成的动态可逆共价键,制备自修复水凝胶粘合剂^[27]。Yu 等^[83]通过将呋喃修饰的透明质酸和二马来酰亚胺 PEG 结合在一起,制备出一种可注射、可自我修复的医用组织粘合剂,具有 100%的机械可逆性,在猪软骨组织表面具有很高的粘附强度。

4.1.3 止血性能

理想的医用组织粘合剂在生理条件下能迅速粘到组织表面,最大程度地减少出血时间,有效控制由手术或意外创伤引起的伤口出血^[84]。研究表明,羧甲基纤维素(CMC)的酸性 pH 值和负电荷可以促进血小板活化与聚集,赋予其内在的止血机能^[34]。此外,基于 CMC 的粘合剂在应用于伤口部位时可以立即吸收血液,引起蛋白质、血小板和红细胞在材料表面聚集,加速纤维蛋白血凝块的形成,且不会改变其生理凝结机理^[85]。因此,

选择 CMC 来制备多功能的止血性医用组织粘合剂具有很多天然优势,应用时可有效改善伤口出血量、减少输血需求并减轻病人的痛苦。

4.2 机械强度

除了与组织之间形成牢固的界面粘附外,粘合剂在整个使用寿命期间还必须保持足够的内聚强度,而目前市售的医用组织粘合剂都存在本体强度较差的问题。优异的粘附强度和坚韧的本体强度是增强医用组织粘合剂整体粘合性能的关键^[86]。构建耐久、坚韧并且可在大变形后保持结构完整性的医用组织粘合剂有以下两种方法(图 10)^[87]:①使用高对称的大分子为原料制备均匀的凝胶网络,减少材料中异质性的存在,受力时可以均匀地分布载荷,保持自身结构不被破坏;②向凝胶网络中引入一种或多种能量耗散策略,限制应力扩散。

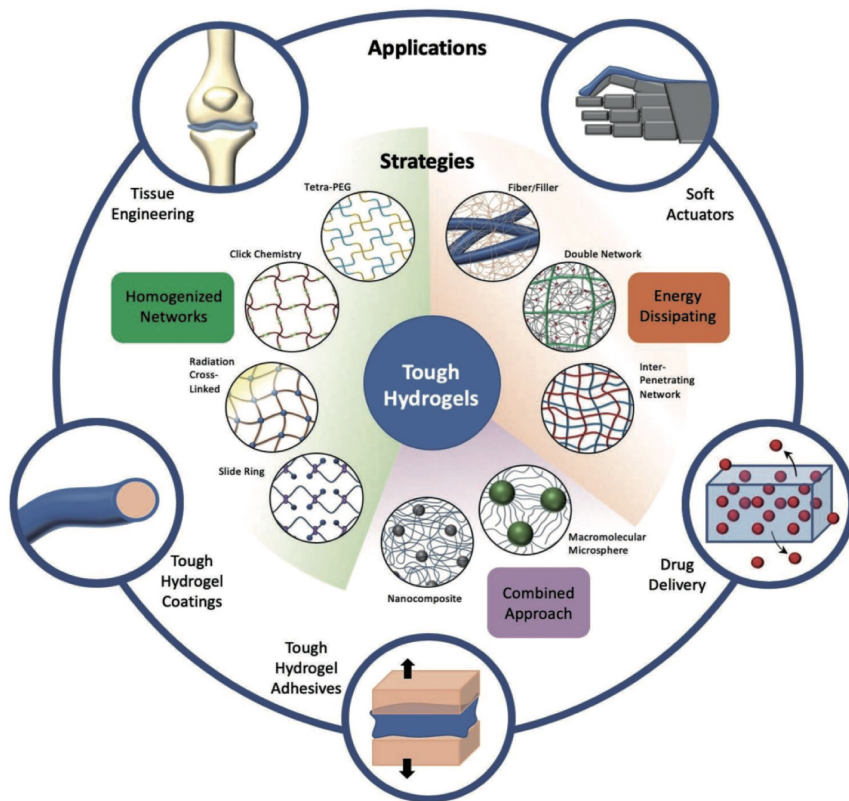


图 10 制备坚韧的高强度医用组织粘合剂的方法^[87]

Fig. 10 Schematic representation of strategies used to formulate tough hydrogels^[87]

4.2.1 基于高度对称大分子的均质网络

大多数大分子水凝胶粘合剂都是由不对称的大分子单体形成,其网络中存在各种微结构和缺陷,这些微观不均匀性导致水凝胶本体强度降低。Sakai 等^[88]制备了一种基于两个对称大分子单体(氨基封端的四臂 PEG(TAPEG)和 N-羟基琥珀酰亚胺基戊二酸酯封端的四臂

PEG(TNPEG))的 PEG 水凝胶,两种大分子预聚物均匀混合后发生交联反应,所制得的水凝胶具有极其均匀的三维网络结构,机械强度与人体软骨相当。当两种 PEG 大分子单体的摩尔比为 1:1 时,水凝胶的抗压强度为 2.5 MPa,压缩模量为 40 kPa。

近年来,基于树状大分子制备高强度医用组织粘合

剂逐渐成为国内外的研究热点^[89, 90]。树枝状聚合物也是一种具备高度对称结构的单分散性大分子,生产过程中可以精确控制其分子量、代数([Gn])和外围功能性端基的类型。同时,树状大分子独特的刚性树枝状结构可以大幅度降低其溶液粘度,可以在低聚合物浓度下形成高度交联的均质性凝胶网络结构,为粘合剂提供高强度机械性能的同时,还可以使其具备更好的流动性,避免了粘合剂前驱体溶液在注射器针管中的堵塞,进而能够更精确地涂抹在创伤区域^[91]。

Grinstaff 等^[92]于 2007 年报道了两种基于树状大分子的医用组织粘合剂,用于粘合和修复全层角膜撕裂伤口。其中一种粘合剂的成胶单元为甲基丙烯酸酯基团修饰的聚甘油-琥珀酸树状大分子和线型 PEG 的共聚物([G1] PGLSA-MA)2-PEG,在紫外光引发下交联形成水凝胶粘合剂;另一种粘合剂的成胶单元分别为外围半胱氨酸修饰的赖氨酸树状大分子([G2]-(Lys)3-Cys4)和两端醛基修饰的线型 PEG(PEG-DA),二者通过点击化学反应交联形成水凝胶粘合剂。通过建立体外人眼角膜切口模型,以尼龙缝合线作为对照,评估了这两种基于树状大分子水凝胶粘合剂的功效。实验结果显示,这两种粘合剂对伤口的粘合效果都很优异,平均爆破压力高达 14.6 kPa,而缝合线组的爆破压力仅为 10.5 kPa。此外,通过在活体鸡眼角膜上制造 4 mm 深的伤口,分别使用水凝胶粘合剂和缝合线处理伤口以评估其体内粘合性能,实验结果表明,树状大分子粘合剂具有良好的生物相容性,并能有效粘合活体组织伤口。在术后 28 d,组织学实验结果显

示,用树状大分子粘合剂密封的切口比使用手术线缝合恢复得更完整,并且前者角膜切口的上皮和基质层之间呈现更均匀的界面。

4.2.2 基于能量耗散机制的互穿网络结构

除了使聚合物网络均匀化以外,制备坚韧水凝胶的另一种方法是利用异质性产生能量耗散机制^[93]。向基于互穿网络的聚合物体系中同时引入物理相互作用和化学相互作用,聚合物网络中的长链与短链相互渗透。当受到外力载荷时,短链发生变形,造成物理键的断裂,从而扩散并转移了能量,而长网络链则通过化学键保持连接,维持了网络的弹性,从而使水凝胶“增韧”^[94]。Li 等^[95]制备了一种基于多种交联机制的坚韧粘合剂(TAs),这种粘合剂由耗散性基质(浅蓝色区域)和粘附性表面(浅绿色区域)组成(图 11)。其中耗散性基质为一层双网络水凝胶,由使用钙离子和海藻酸钠形成的离子网络(黑线与红点)与聚丙烯酰胺形成的共价网络(蓝线)共同组成。而含有伯胺的壳聚糖、聚丙烯胺(PAA)、聚乙烯亚胺、胶原蛋白和明胶可作为桥接聚合物(绿线),迅速渗透到水凝胶基质中,形成带正电的粘附性表面。伯胺基团与组织表面的羧酸基团发生大量的静电相互作用,使得粘合剂吸附到组织表面。如果组织基质表面可渗透,则桥接聚合物会渗入到组织深处,形成物理缠结并通过化学键固定粘合剂。TAs 可以在动态的潮湿组织表面上牢固粘附,粘附强度高达(83±31) kPa,远大于一般的商业化组织粘合剂(约为 10 kPa)。

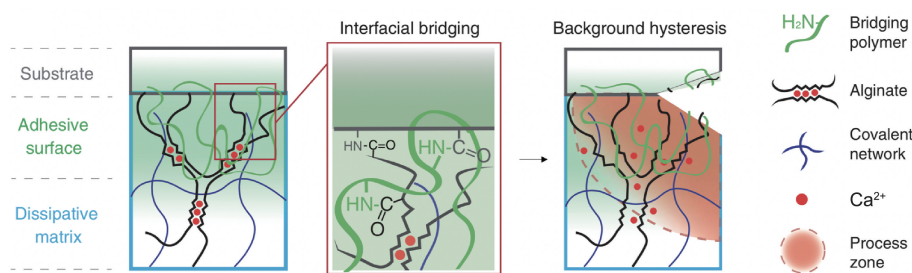


图 11 基于能量耗散机制的坚韧粘合剂^[95]

Fig. 11 Tough adhesives (TAs) based on energy dissipation^[95]

4.3 湿态粘合

自然界一直是人类开发新材料的重要灵感来源。通过对贻贝的足丝分泌物(mfps)进行结构分析,人们发现其中一种足丝蛋白 mfp-5,具有很高的粘能(约 14 mJ·m⁻²)^[96]。mfp-5 含有大量的 3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA, 30%)和赖氨酸(Lys, 17%)片段,这两种氨基酸残基的协同作用赋予了贻贝优异的湿粘性能(图 12a)^[78]。当贻贝足丝与湿态基质表面接触时,大量的赖氨酸残基(质子化的氨基)会置换组织表面的水合阳离子,于是 DOPA 中的邻苯

二酚基团与更加干燥的组织表面上的各种酰胺键、硫醇和伯胺发生化学键合,从而使其牢固地与组织结合在一起(图 12b)。同时,邻苯二酚基团与组织表面的各类物理相互作用,例如氢键、 π - π 相互作用等,也共同促进了这种强大的湿态粘合^[97]。

为解决生理环境下医用组织粘合剂湿态粘合性能不佳这一挑战,研究者通过仿生贻贝足丝蛋白,制备出了一系列可用于湿态粘合的医用组织粘合剂^[96, 98-100]。例如, Messersmith 等^[50]制备了一种基于末端修饰邻苯二酚

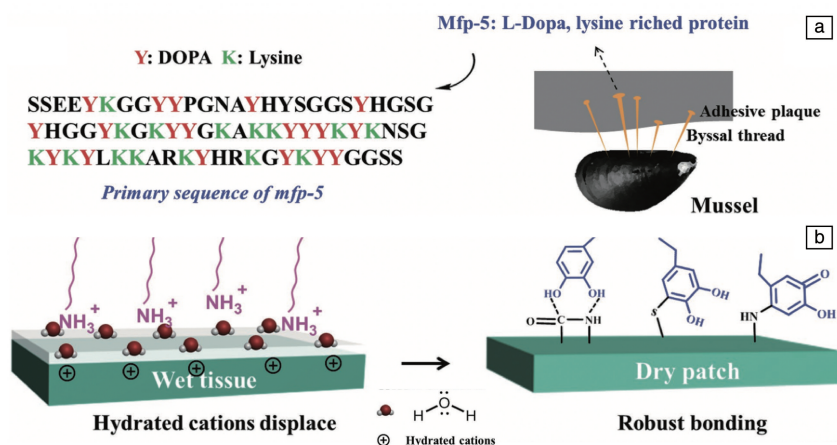


图 12 贻贝足丝蛋白 mfp-5 的主要氨基酸序列构成 (a) ; 邻苯二酚基团与赖氨酸之间的协同湿粘机制 (b) [78]

Fig. 12 Primary structure of mfp-5, DOPA, and Lysine, which are the primary amino acids in the sequence of mfp-5 (a) ; Catechol-Lys cooperation effect for enhancing the wet adhesion (b) [78]

的四臂 PEG(4-arm PEG-DOPA)的贻贝仿生医用组织粘合剂(图 13)。在生理条件下,使用高碘酸钠(NaIO_4)将邻苯二酚基团氧化为高活性的苯醌基团,体系中同时发生氢键作用、自由基反应、Micheal 加成反应和席夫碱反应等各种相互作用,形成水凝胶粘合剂。通过建立体外猪皮组织的剪切拉伸实验模型,评估了该贻贝仿生水凝胶的粘合强度,并使用商业化的纤维蛋白粘合剂作为对照。实验结果显示 4-arm PEG-DOPA 的粘合强度为 35 kPa,比纤维蛋白粘合剂高 5 倍。此外,通过建立小鼠肝外的胰岛移植固定模型,进一步评估了该粘合剂的体内粘附性能。组织学表征结果显示 4-arm PEG-DOPA 粘合剂基本不会诱导炎症反应、不影响胰岛的形态,且植入后一年胰岛组织仍然完整存在于肝脏表面,证明了其优异的湿粘性能。

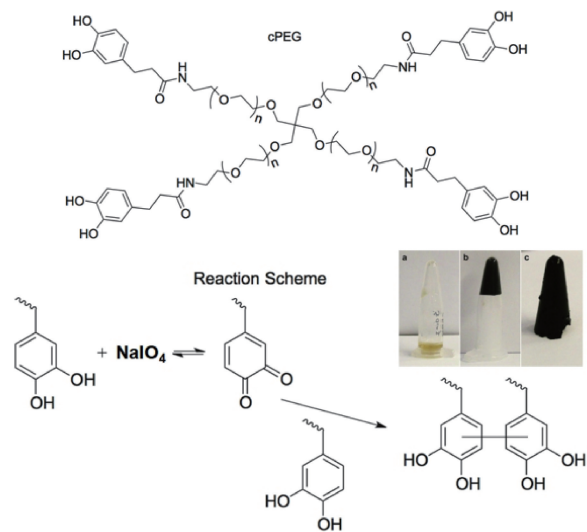


图 13 基于四臂 PEG 的贻贝仿生医用组织粘合剂 [50]

Fig. 13 Schematic representation of 4-arm PEG-DOPA adhesive [50]

4.4 快速高强度生物顺应性医用组织粘合剂

在综合评估各类医用组织粘合剂粘合机制的特点,以及基于各类材料的粘合剂的优缺点之后,研究人员意识到,现在迫切需要开发一种集各类材料之优势于一体且生物顺应性良好的医用组织粘合剂,以期实现在湿润生理条件下不同生物软组织间的高强度快速粘合、克服目前临床应用中所面临的各种关键问题。

大量前期研究发现,基于赖氨酸的树状多肽作为一种分子量、代数和外围功能性端基可精确调控的单分散大分子,具有独特的刚性结构和外围大量的氨基活性反应位点,可赋予粘合剂强大的多功能性、优异的本体强度、快速粘合、广谱抗菌性能、低溶胀率等特性 [79, 89, 101]。据此,作者团队设计构建了两种基于赖氨酸树状多肽的高强度快速医用组织粘合剂体系,并系统考察了粘合剂的各项理化性能、体内外组织粘合性能、止血性能、抗菌性能及相关机制。实验结果证明,基于赖氨酸树状多肽的医用组织粘合剂具有很好的应用前景,为多功能、高强度、快速医用组织粘合剂体系的设计与研发提供了新的思路和借鉴。

首先通过模拟细胞外基质的糖肽结构,选用结构高度可控且具有优异抗菌性的赖氨酸树状多肽(G3KP),结合具有内在止血性能的氧化羧甲基纤维素多糖(OCMC),成功制备出一种简单高效、具有良好生物相容性的多功能医用组织粘合剂 OCMC/G3KP(图 14) [102]。实验结果证明,OCMC/G3KP 粘合剂在生理条件下可以快速粘合组织,具有优异的广谱抗菌能力、即时体内止血功效、可控的降解速率和适宜的机械性能;其粘附强度(42.58 ± 1.25) kPa 比商业化 Coseal 粘合剂(8.22 ± 0.36) kPa 高 5 倍;通过建立大鼠背部皮肤切口模型,考察了 OCMC/

G3KP 粘合剂在生物体内的粘附性能, 实验结果证明, OCMC/G3KP 粘合剂与活体组织伤口之间优异的粘附性和优异的体内抗炎性能够有效促进伤口愈合。

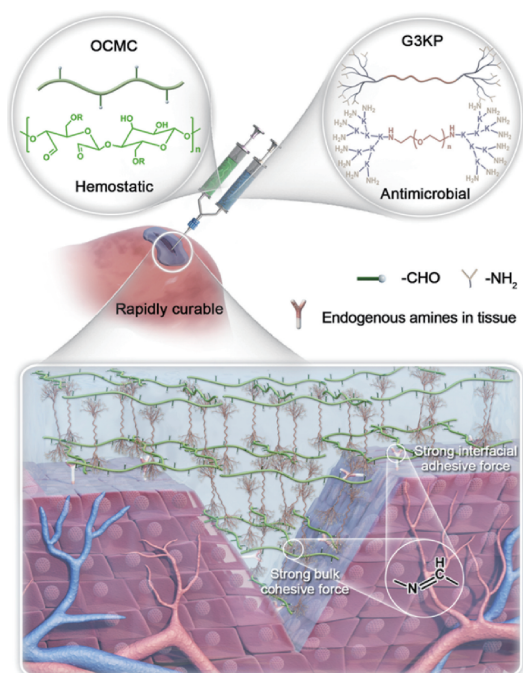


图 14 OCMC/G3KP 粘合剂的示意图^[102]

Fig. 14 Schematic illustration of OCMC/G3KP bioadhesives^[102]

同时, 为进一步提升粘合剂在高动态、高湿态生理环境中的湿粘性能和机械性能, 在双组份单网络结构的 OCMC/G3KP 粘合剂基础上, 作者团队选择邻苯二酚基团修饰的赖氨酸树状多肽 (G3KPCA)、带正电的壳聚糖 (Chitosan) 和带负电的羧甲基纤维素 (CMC) 为原料, 通过邻苯二酚基团之间的自聚和多糖分子链之间的静电相互作用, 制备出一种基于树状多肽的、同时结合贻贝仿生机制和能量耗散机制的三组分高强度快速医用组织粘合剂 G3KPCA@CC (图 15)。实验结果表明, 与各类商业化粘合剂相比, G3KPCA@CC 表现出优异的界面粘附性能和本体机械性能, 能够在湿润条件下非特异性地与多种生物组织 (包括猪皮、猪胃、猪心、动脉血管、猪肝和胰腺) 实现快速 (5 s 以内)、牢固 (粘合强度高达 $890 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$)、持久 (20 d 粘附强度降低量小于 25%) 的粘附。通过建立大鼠背部皮肤切口模型和兔股动脉创伤模型, 考察了 G3KPCA@CC 粘合剂在高动态、高湿态的生理环境中的组织粘附性能和止血性能, 结果表明 G3KPCA@CC 粘合剂具有理想的活体组织粘附性和优异的止血性能。这种基于树状多肽的、同时结合贻贝仿生机制和能量耗散机制的三组分粘合剂解决了双组份粘合剂体系的韧性和延展性较差, 以及传统粘合剂的界面键合 (如酰胺键) 遇水则弱等问题, 为医用组织粘合剂在湿态条件下的高强度粘合提供了新的研究思路。

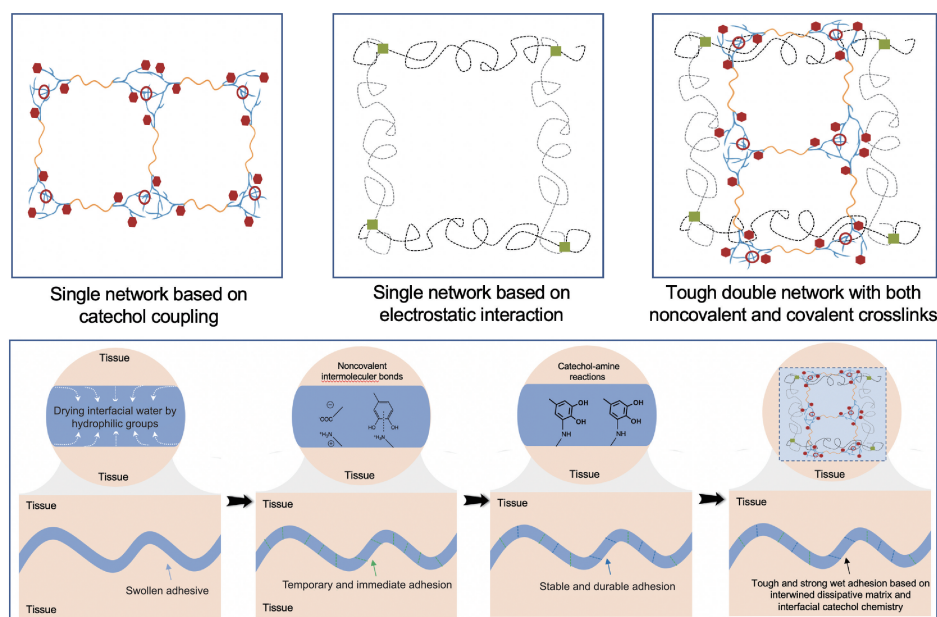


图 15 G3KPCA@CC 粘合剂的示意图

Fig. 15 Schematic illustration of G3KPCA@CC bioadhesives

5 结 语

医用组织粘合剂相对于传统伤口处理技术具有许多

优势, 例如操作简便、无创粘合、快速止血、有效缩短手术时间等。然而, 针对医用组织粘合剂的研发, 仍有许多挑战尚待解决。例如, 在很多外科手术中需要将两

种不同类型的材料粘合在一起,包括将肌腱粘合到骨骼表面、将假肢粘合到骨骼表面、将心脏贴片粘合到心脏表面等。由于二者表面属性差异很大,需要粘合剂具有渐变、过渡的结构组成和机械性能,以减少与接触变形相关的应力集中,并减轻对生物软组织的二次创伤。迄今为止,还没有研究报道过具备梯度组成和特性的医用组织粘合剂。此外,开发新型多功能医用组织粘合剂的最终目标之一是实现产品商业化。为此,针对特定的外科手术程序或应用需要开发具备特定性能的粘合剂,且应遵循标准化准则(即 ISO-10933: 医疗器械的生物学评估)以确保粘合剂的生物相容性,加快法规批准过程。因此,在设计开发新型医用组织粘合剂时,研究人员与临床医生之间需要有更加紧密的合作与交流,保证其研究成果具有实用性并满足临床需求。相信随着材料科学的不断发展和研究人员的不懈努力,医用组织粘合剂的各项性能将日臻完善,并获得越来越广泛的应用。

参考文献 References

- [1] ANNABI N, TAMAYOL A, SHIN S R, *et al.* Nano Today[J], 2014, 9(5): 574-589.
- [2] ANNABI N, YUE K, TAMAYOL A, *et al.* European Journal of Pharmacology & Biopharmacology[J], 2015, 95(A): 27-39.
- [3] DUARTE A P, COELHO J F, BORDADO J C, *et al.* Progress in Polymer Science[J], 2012, 37(8): 1031-1050.
- [4] MEHDIZADEH M, YANG J. Macromolecular Bioscience[J], 2013, 13(3): 271-288.
- [5] SPOTNITZ W D, BURKS S. Transfusion[J], 2008, 48(7): 1502.
- [6] FÜRST W, BANERJEE A. The Annals of Thoracic Surgery[J], 2005, 79(5): 1522-1528.
- [7] PENG H T, PANG N S. Expert Review of Medical Devices[J], 2014, 7(5): 639-659.
- [8] ALBALA D M. Cardiovascular Surgery[J], 2003, 11: 5-11.
- [9] ALVING B M, WEINSTEIN M J, FINLAYSON J S, *et al.* Transfusion[J], 1995, 35(9): 783-790.
- [10] SAHA S P, MULUK S, SCHENK W, *et al.* Journal of Vascular Surgery[J], 2012, 56(1): 134-141.
- [11] MANDELL S P, GIBRAN N S. Expert Opinion on Biological Therapy[J], 2014, 14(6): 821-830.
- [12] ALBES J M, KRETTEK C, HAUSEN B, *et al.* The Annals of Thoracic Surgery[J], 1993, 56(4): 910-915.
- [13] ELVIN C M, VUOCOLO T, BROWNLEE A G, *et al.* Biomaterials[J], 2010, 31(32): 8323-8331.
- [14] BACHET J, GOUDOT B, DREYFUS G, *et al.* Journal of Cardiac Surgery[J], 1997, 12(2): 243-253.
- [15] BRAUNWALD N S, TATOLES C J. Surgical Forum[J], 1965, 16(4): 345-346.
- [16] BONCHEK L I, BRAUNWALD N S. Annals of Surgery[J], 1967, 165(3): 420-424.
- [17] BONCHEK L I, FUCHS J C, BRAUNWALD N S. Surgery Gynecology & Obstetrics[J], 1968, 125(6): 1301-1306.
- [18] FAN C, FU J, ZHU W, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2016, 33: 51-63.
- [19] CHAO H H, TORCHIANA D F. Journal of Cardiac Surgery[J], 2003, 18(6): 500-503.
- [20] STEFANI A, FRANCESCHETTO A, NESCI J, *et al.* Journal of Cardiothoracic Surgery[J], 2013, 8(1): 223.
- [21] KOBAYASHI H, SEKINE T, NAKAMURA T, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research[J], 2001, 58(6): 658-665.
- [22] FRANCIS SUH J K, MATTHEW H W T. Biomaterials[J], 2000, 21(24): 2589-2598.
- [23] JAYAKUMAR R, PRABAHARAN M, SUDHEESH KUMAR P T, *et al.* Biotechnology Advances[J], 2011, 29(3): 322-337.
- [24] HE L, WANG C, CHEN L, *et al.* RSC Advances[J], 2018, 8(14): 7533-7549.
- [25] HU Y, ZHANG Z, LI Y, *et al.* Macromolecular Rapid Communications[J], 2018, 39(20): 1800069.
- [26] ONO K, SAITO Y, YURA H, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research[J], 2000, 49(2): 289-295.
- [27] LI S, CHEN N, LI X, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2020, 30(17): 2000130.
- [28] SUN G M, ZHANG X J, SHEN Y I, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America[J], 2011, 108(52): 20976-20981.
- [29] ARTZI N, SHAZLY T, CRESPO C, *et al.* Macromolecular Bioscience[J], 2009, 9(8): 754-765.
- [30] STREHIN I, NAHAS Z, ARORA K, *et al.* Biomaterials[J], 2010, 31(10): 2788-2797.
- [31] ALLISON D D, GRANDE-ALLEN K J. Tissue Engineering Part A[J], 2006, 12(8): 2131-2140.
- [32] SHIN J, LEE J S, LEE C, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2015, 25(25): 3814-3824.
- [33] LEWIS K M, SPAZIERER D, URBAN M D, *et al.* European Surgery Acta Chirurgica Austriaca[J], 2013, 45(4): 213-220.
- [34] YACKEL E C, KENYON W O. Journal of the American Chemical Society[J], 1941, 64(1): 292.
- [35] CHEN Y, CUI G, DAN N, *et al.* Sn Applied Sciences[J], 2019, 1(6): 609.
- [36] BEHRNS K E. Journal of Gastrointestinal Surgery[J], 2006, 10(8): 1185.
- [37] CANNATA A, TAGLIERI C, RUSSO C F, *et al.* The Annals of Thoracic Surgery[J], 2009, 87(6): 1956-1958.
- [38] CUI C, FAN C, WU Y, *et al.* Advanced Materials[J], 2019, 31(49): 201905761.
- [39] ZHANG Z, WANG X, WANG Y, *et al.* Biomacromolecules[J], 2018, 19(3): 980-988.
- [40] WALLACE D G, CRUISE G M, RHEE W M, *et al.* Journal of Bio-

- medical Materials Research[J], 2001, 58(5): 545-555.
- [41] TORCHIANA D F. Journal of Cardiac Surgery[J], 2003, 18(6): 504-506.
- [42] GHOBRIL C, GRINSTAFF M W. Chemical Society Reviews[J], 2015, 44(7): 1820-1835.
- [43] FERREIRA P, COELHO J F J, GIL M H. International Journal of Pharmaceutics[J], 2008, 352(1/2): 172-181.
- [44] GILBERT T W, BADYLAK S F, GUSENOFF J, *et al.* Plastic & Reconstructive Surgery[J], 2008, 122(1): 95-102.
- [45] KINLOCH A J. Adhesion and Adhesives[M], America: Chapman & Hall, 1987.
- [46] LENAERTS V M, GURNY R. Bioadhesive Drug Delivery Systems[M], America: CRC Press, 1990.
- [47] BOUTEN P J M, ZONJEE M, BENDER J, *et al.* Progress in Polymer Science[J], 2014, 39(7): 1375-1405.
- [48] TAN H, JIN D, QU X, *et al.* Biomaterials[J], 2019, 192: 392-404.
- [49] BU Y, ZHANG L, SUN G, *et al.* Advanced Materials[J], 2019, 31(28): 1901580.
- [50] FULLENKAMP D E, RIVERA J G, GONG Y K, *et al.* Biomaterials[J], 2012, 33(15): 3783-3791.
- [51] CUI C, WU T, GAO F, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2018, 28(42): 1804925.
- [52] DAVIDSON M D, BAN E, SCHOONEN A C M, *et al.* Advanced Materials[J], 2020, 32(8): 1905719.
- [53] YANG S Y, O'CEARBHAILL E D, SISK G C, *et al.* Nature Communications[J], 2013: 1702.
- [54] ANTHONY V F J. Adhesion and Cohesion[M], United Kingdom: International Journal of Dentistry, 2012: 1-8.
- [55] YANG S, XU W, TU M, *et al.* Chemistry-A European Journal[J], 2019, 25(34): 8085-8091.
- [56] RUFFATTO D, SHAH J, SPENKO M. Journal of Electrostatics[J], 2014, 72(2): 147-155.
- [57] FAN H, WANG J, TAO Z, *et al.* Nature Communications[J], 2019, 10(1): 5127.
- [58] PALACIO M L B, BHUSHAN B. Philosophical Transactions of the Royal Society A-Mathematical Physical and Engineering Sciences[J], 2012, 370(1967): 2321-2347.
- [59] ROY C K, GUO H L, SUN T L, *et al.* Advanced Materials[J], 2015, 27(45): 7344-7348.
- [60] HONG Y, ZHOU F, HUA Y, *et al.* Nature Communications[J], 2019, 10(1): 2060.
- [61] ZHANG D, XU Z, LI H, *et al.* Biomaterials Science[J], 2020, 8(5): 1455-1463.
- [62] GUO J, SUN W, KIM J P, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2018, 72: 35-44.
- [63] HOQUE J, PRAKASH R G, PARAMANANDHAM K, *et al.* Molecular Pharmaceutics[J], 2017, 14(4): 1218-1230.
- [64] LEI Z, WANG Q, SUN S, *et al.* Advanced Materials[J], 2017, 29(22): 1700321.
- [65] HAN L, YAN L, WANG K, *et al.* NPG Asia Materials[J], 2017, 9(4): e372.
- [66] JIN Q, XIN Z, LIANG Y P, *et al.* Biomaterials[J], 2018, 183: 185-199.
- [67] ZHAO X, LIANG Y, HUANG Y, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2020, 30(17): 1910748.
- [68] ZHU J, GUAN S, HU Q, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2016, 306: 953-960.
- [69] HONG S H, SHIN M, PARK E, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2019, 30(17): 1908497.
- [70] LI B, WHALEN J J, HUMAYUN M S, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2019, 30(5): 1907478.
- [71] RADHAKUMARY C, ANTONY M, SREENIVASAN K. Carbohydrate Polymers[J], 2011, 83(2): 705-713.
- [72] GONG C, SHAN M, LI B, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2017, 105(9): 2451-2460.
- [73] ZHANG Y, ZHANG J, CHEN M, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2016, 8(28): 18367-18374.
- [74] CHURCH D, ELSAYED S, REID O, *et al.* Clinical Microbiology Reviews[J], 2006, 19(2): 403-434.
- [75] GIANO M C, IBRAHIM Z, MEDINA S H, *et al.* Nature Communications[J], 2014, 5(5): 4095.
- [76] CLEMENT J L, JARRETT P S. Metal Based Drugs[J], 1994, 1(5/6): 467-482.
- [77] STENSBERG M C, MADANGOPAL R, YALE G, *et al.* Nanotoxicology[J], 2013: 833-842.
- [78] WANG R, LI J, CHEN W, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2017, 27(8): 1604894.
- [79] YE R S, XU H Y, WAN C X, *et al.* Biochemical & Biophysical Research Communications[J], 2013, 439(1): 148-153.
- [80] HOLTEN-ANDERSEN N, LEE B P, MESSERSMITH P B, *et al.* Biophysical Journal[J], 2010, 98(3): 604A.
- [81] HUANG Y, LAWRENCE P G, LAPITSKY Y. Langmuir[J], 2014, 30(26): 7771-7777.
- [82] SANG H H, KIM S, PARK J P, *et al.* Biomacromolecules[J], 2018, 19(6): 2053-2061.
- [83] YU F, CAO X D, DU J, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2015, 7(43): 24023-24031.
- [84] HICKMAN D A, PAWLOWSKI C L, SEKHON U, *et al.* Advanced Materials[J], 2017, 30(4): 1700859.
- [85] BARNARD J, MILLNER R. Annals of Thoracic Surgery[J], 2009, 88(4): 1377-1383.
- [86] TENG Z, YUK H, LIN S, *et al.* Acta Mechanica Sinica[J], 2017, 33(3): 1-12.
- [87] PINNARATIP R, BHUIYAN M S A, MEYERS K, *et al.* Advanced Healthcare Materials[J], 2019, 8(11): 1801568.
- [88] SAKAI T, MATSUNAGA T, YAMAMOTO Y, *et al.* Macromolecules[J], 2008, 41(14): 5379-5384.
- [89] GHOBRIL C, RODRIGUEZ E K, NAZARIAN A, *et al.* Biomacromol-

- ecules[J], 2016, 17(4): 1235.
- [90] KONIECZYNSKA M D, GRINSTAFF M W. Accounts of Chemical Research[J], 2017, 50(2): 151-160.
- [91] ZHU H, CAI X, WU L, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2017, 5(17): 3145-3153.
- [92] GRINSTAFF M W. Biomaterials[J], 2007, 28(35): 5205-5214.
- [93] ZHAO X. Soft Matter[J], 2014, 10(5): 672-687.
- [94] ALKA L, GARIMA S, SANKAR B S, *et al.* Journal of Drug Delivery [J], 2014, 2014: 583612.
- [95] LI J, CELIZ A D, YANG J, *et al.* Science [J], 2017, 357 (6349): 378.
- [96] GUO Q, CHEN J, WANG J, *et al.* Nanoscale [J], 2020, 12(3): 1307-1324.
- [97] SAIZ-POSEU J, MANCEBO-ARACIL J, NADOR F, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2019, 58(3): 696-714.
- [98] KIM S H, KIM K, KIM B S, *et al.* Biomaterials [J], 2020, 242: 119905.
- [99] ZHONG Y, WANG J, YUAN Z, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2019, 179: 462-469.
- [100] ZHANG C, XIANG L, ZHANG J, *et al.* Langmuir[J], 2019, 35(15): 5257-5263.
- [101] GRINSTAFF M W. Cheminform[J], 2002, 8(13): 2839-2846.
- [102] ZHU H, MEI X, HE Y, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2020, 12(4): 4241-4253.

(编辑 张雨明)