

医用聚氨酯敷料研究进展

李淑琪^{1,2}, 马晓振^{2,3}, 钟银燕^{2,4}, 张彩霞¹, 熊道陵¹, 陈景²

(1. 江西理工大学 材料冶金化学学部, 江西 赣州 341000)

(2. 中国科学院宁波材料技术与工程研究所, 浙江 宁波 315201)

(3. 中国科学院大学, 北京 100049)

(4. 东北电力大学, 吉林 吉林 132012)

摘要: 医用聚氨酯材料具有细胞毒性低、生物相容性好、力学性能优异等特性, 已经成为药物、抗菌剂、抗炎剂等的良好载体。然而, 传统的聚氨酯材料对石油资源的依赖程度较高, 合成路线不利于绿色可持续发展。聚氨酯材料由于缺乏固有的抗菌活性和适宜的湿润性, 在伤口敷料的应用中容易出现伤口感染、伤口过度润湿等问题。此外, 多数研究者对伤口敷料作用效果的评估局限于小型动物模型(小鼠、兔子等), 对该材料性能的研究不够深入。主要围绕医用聚氨酯材料在创面敷料方面的发展现状和问题进行了讨论与总结, 并针对不同形态的聚氨酯如纳米纤维、薄膜、水凝胶、海绵及泡沫等展开了分析。提出了关于医用聚氨酯敷料的多个发展方向, 包括生物质聚氨酯、多功能性聚氨酯、双层结构敷料等, 期望为聚氨酯材料在医学领域中的发展提供理论依据。

关键词: 聚氨酯; 伤口敷料; 纳米纤维; 薄膜; 水凝胶; 海绵; 泡沫

中图分类号: R318.08; TQ323.8; TS106.6⁺7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)08-0640-09

引用格式: 李淑琪, 马晓振, 钟银燕, 等. 医用聚氨酯敷料研究进展[J]. 中国材料进展, 2023, 42(8): 640-648.

LI S Q, MA X Z, ZHONG Y Y, *et al.* Research Progress of Medical Polyurethane Dressings[J]. Materials China, 2023, 42(8): 640-648.

Research Progress of Medical Polyurethane Dressings

LI Shuqi^{1,2}, MA Xiaozhen^{2,3}, ZHONG Yinyan^{2,4}, ZHANG Caixia¹,
XIONG Daoling¹, CHEN Jing²

(1. Faculty of Materials Metallurgy and Chemistry, Jiangxi University of Science and Technology, Ganzhou 341000, China)

(2. Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, China)

(3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(4. Northeast Electric Power University, Jilin 132012, China)

Abstract: Medical polyurethane material has become an outstanding carrier of drugs, antibacterial agents, and anti-inflammatory agents, due to its low cytotoxicity, good biocompatibility, excellent mechanical properties, and other excellent characteristics. However, traditional polyurethane materials are highly dependent on petroleum resources, and their synthetic route is unfavorable for green and sustainable development. Due to the lack of inherent antibacterial activity and appropriate wettability, polyurethane materials are prone to wound infection and excessive wetting in wound dressing applications. In addition, most researchers' wound evaluation is limited to small animal models (mice, rabbits, *etc.*), which hinders further research on material properties. In this paper, the development status and existing problems of medical polyurethane materials in wound dressings, are discussed and summarized, and different forms of polyurethane such as nanofibers, films, hydrogels, sponges, and foams are analyzed. Moreover, some development directions of medical polyurethane dressings are proposed, including biomass polyurethane, multi-functional polyurethane and bilayer scaffold, *etc.* This paper is expected to provide theoretical foundation for the development of polyurethane materials in the medical field.

Key words: polyurethane; wound dressing; nanofiber; film; hydrogel; sponge; foam

收稿日期: 2021-09-20 修回日期: 2021-12-02

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFE0102300); 国家自然科学基金项目(51503218)

第一作者: 李淑琪, 女, 1996 年生, 硕士

通讯作者: 陈景, 女, 1979 年生, 研究员, 博士生导师,

Email: chenjing@nimte.ac.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202109024

1 前言

皮肤是人体面积最大的器官,具有分泌排泄、调节体温、屏障等功能。生活中,当人们受到机械性或非机械性损伤^[1]时,皮肤组织遭到破坏,伤口创面由此产生。皮肤伤口,特别是慢性伤口^[2],愈合周期往往长达数月甚至数年,创面处理不当还存在细菌感染的风险。据调查显示^[3],全球每年有数百万人遭受细菌感染的折磨,并且累计要为此花费上百亿美元进行治疗。特别是慢性伤口感染,很可能会延迟伤口愈合过程,伤口并发症风险增大^[4-8]。因此,发展促进伤口愈合的创面敷料材料意义重大。聚氨酯材料具有细胞毒性低、生物相容性好、力学性能优异等特性,已经广泛应用于生物医用领域。本文从医用聚氨酯材料的发展、合成及应用方面展开讨论,图 1 重点对聚氨酯纳米纤维^[9, 10]、薄膜^[11, 12]、水凝胶^[13, 14]、海绵及泡沫^[15, 16]等材料在伤口敷料方面的研究进行分析,并指出它们在实际应用过程中存在的问题及未来的发展趋势。

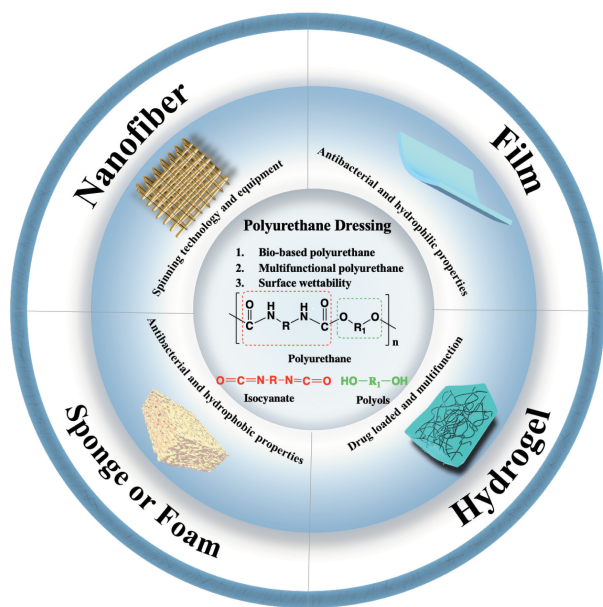


图 1 聚氨酯材料在伤口敷料领域中的研究

Fig. 1 Study on the application of polyurethane in wound dressing

2 医用聚氨酯材料的发展

20 世纪 30 年代,奥托·拜耳(Otto Bayer)及同事在德国法本公司实验室首次进行了聚氨酯的实验^[17]。最初,聚氨酯的发展局限于纤维和泡沫类材料,而后第二次世界大战爆发以及由此引起的材料短缺,推动了聚氨酯材料的发展。直至 20 世纪 50 年代,人们逐渐开发聚氨酯并用作商业用途,该时期首次将聚氨酯材料应用于

生物医学领域;50 年代末,聚氨酯材料用于修补骨骼裂缝;80 年代初,聚氨酯弹性体用于制作人工心脏并成功进行了移植手术,使聚氨酯材料在生物医学中的应用得到进一步发展^[17]。20 世纪 90 年代掀起智能材料的热潮,智能聚氨酯医用材料也随之不断发展。迄今为止,聚氨酯材料已经不断地渗透到医学领域的各个方向,包括人造器官^[18, 19]、伤口敷料^[20, 21]、组织工程^[22-25]、智能药物传递系统^[26, 27]等。目前,关于医用聚氨酯材料的研究仍然非常活跃,主要包括新材料的开发、性能完善及应用等。

3 聚氨酯的合成及应用

聚氨酯合成的基本反应是多异氰酸酯与多元醇生成氨基甲酸酯,属于典型的多嵌段共聚物。其中,多元醇部分作为软段,多异氰酸酯与小分子扩链剂反应而成的部分作为硬段。传统的聚氨酯合成原料主要依赖于石油资源,如聚酯多元醇、聚酯多元醇、二苯基甲烷二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯等,这造成了大量的石油资源浪费和巨大的环境负担。针对此问题,生物基材料以及相关的绿色实验方案受到了全世界的关注。如今,已经有研究表明,生物质聚氨酯材料可通过生物质多元醇、生物质扩链剂以及无异氰酸酯等来实现^[28]。例如,基于天然生物质材料的纤维素^[29, 30]、木质素^[31, 32]、壳聚糖^[33]、海藻酸盐^[34]聚氨酯材料已经被开发出来并用于生物医学领域。Claudio-Rizo 等^[35]设计了一种藻酸盐聚氨酯水凝胶,在水性介质中形成了由藻酸盐-聚氨酯组成的互穿网络,其中,水性聚氨酯分散体浓度高达 35%(质量分数,下同)且不会改变藻酸盐的天然生物相容性。较高的吸水能力、改善的血液相容性和抑菌能力使该水凝胶成为良好的潜在伤口敷料。为了设计基于天然聚合物的聚氨酯材料,巴基斯坦费萨拉巴德政府学院大学 Zia 研究组^[36]将海藻酸盐和壳聚糖的混合物作为扩链剂,参与聚氨酯的合成并研究其对聚氨酯网络结构的影响,结果得到了生物相容性良好的复合材料。2021 年, González-Torres 等^[37]采用 γ 射线将甲基丙烯酸 2-氨基乙基酯盐酸盐(AEMA)接枝到不溶性壳聚糖的骨架上,而后将它作为扩链剂参与了聚氨酯的合成,该聚氨酯支架的高微孔隙率有利于吸收更多的水和伤口渗出物,胺基数量的增加还可以促进提升聚氨酯泡沫的止血特性和生物活性。

聚氨酯材料的应用范围十分广泛,为了使之在医学方面的应用更有针对性,人们制备了如聚氨酯纳米纤维、聚氨酯薄膜、聚氨酯水凝胶、聚氨酯海绵及泡沫等不同类型的聚氨酯材料。这些材料的结构与性能有所不同,

从而满足了医学上不同的需求。按照材料是否可以植入人体^[38], 医用聚氨酯材料可以分为 2 类, 可植入人体的软骨、肌肉、血管、骨组织支架等人造器官材料和不可植入人体的伤口敷料、医用口罩等医用材料。其中, 医用聚氨酯敷料是本文研究的重点内容。皮肤是保护人体器官免受外部伤害最重要的屏障, 当皮肤受损时, 伤口的愈合情况很大程度上取决于伤口的类型、深度、感染情况以及患者的病情(如糖尿病、癌症)等多种条件, 故皮肤修复的时间往往至少需要几天甚至长达几个月。理想的伤口敷料不仅能够预防伤口感染, 而且可以提供适宜的环境以促进伤口愈合。聚氨酯材料因其优异的生物相容性、力学性能以及低细胞毒性, 得到了生物医学领域的广泛关注。下文将对近年来医用聚氨酯材料在创面愈合方面的研究进展进行重点阐述, 提出其发展过程中存在的一些问题, 最后对该类材料未来发展趋势作出展望。

4 医用聚氨酯材料应用于伤口敷料

近年来, 国内外研究人员对医用聚氨酯材料在创面敷料方面的研究主要分为 3 个部分。

第一, 关于生物质聚氨酯材料的研究日益增多。资源的回收利用和能量转化是可持续化学的核心理念, 由于合成聚氨酯的多元醇主要来源于石油, 故开发可再生资源以替代石化资源越来越受到全世界的关注。据调查显示, 目前可再生的聚氨酯材料仍然处于小众市场。全球每年生产的约 2000 万吨聚氨酯中, 可再生的聚氨酯占比仅有 0.1%^[39], 并且其中不到 3%^[40]用于生物医学领域。因此, 基于生物质的医用聚氨酯材料成为当前研究的热点之一。

第二, 关于聚氨酯敷料的抗菌性能研究颇多。2015 年 10 月 22 日, 世界卫生组织(WHO)启动了全球抗微生物监测系统(GLASS), 抗生素耐药性问题已经成为全球性挑战^[41]。大肠埃希氏杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等一些常见的耐药性细菌^[42-45]致病性较强, 由上述细菌引起的伤口感染容易出现伤口红肿、化脓、长期不愈等症状, 甚至会危及人类生命。因此, 抗菌性能对聚氨酯敷料来说十分重要。

第三, 关于聚氨酯材料湿润性对伤口愈合的影响备受关注。一方面, 亲水性会利于细菌粘附在材料表面并与抗菌剂相接触, 还会影响伤口敷料的吸水能力。另一方面, 伤口过度润湿^[46]容易导致伤口周围边缘正常皮肤组织中的细胞发生浸渍、水肿和功能受损, 影响伤口的正常愈合, 而材料的不对称湿润性将有望解决此类问题。

目前, 医用聚氨酯敷料正朝着抗菌、抗炎、抗氧化、止血等多功能性的方向发展, 这将为消除炎症、防止细菌感染、促进伤口愈合提供有价值的参考。聚氨酯材料在伤口敷料方面的应用形式多样, 如纳米纤维、薄膜、水凝胶、海绵及泡沫等, 它们作为药物^[47, 48]、抗菌剂^[49-52]、抗炎试剂^[53]、抗氧化试剂^[54]等载体具有巨大的应用前景。

4.1 聚氨酯纳米纤维敷料

纳米纤维型敷料具有高的表面积与体积比, 可提供大量的细胞结合位点, 而且单根纤维之间的空间小, 能够有效防止微生物渗透。利用静电纺丝技术生产聚氨酯材料, 得到的纤维直径从微米到纳米不等, 其微孔结构还可以起到促进氧气渗透、防止液体聚集等作用。已经有研究表明, 在聚氨酯基质中添加氧化石墨烯、碳纳米管、银纳米颗粒等可以有效改善聚氨酯纳米纤维的抗菌性能^[42]。伊朗阿扎德大学 Sadeghianmaryan 等^[55]将质量分数为 0~2% 的氧化石墨烯掺入聚氨酯中, 得到了抗菌性、生物相容性以及力学性能提升的复合材料, 其纤维直径由原来的 600~900 nm 减小到 20~180 nm, 大大增加了表面积。此外, 由于氧化石墨烯结构中的羧基和羟基官能团, 该复合材料的亲水性随氧化石墨烯含量的增加而增强。材料的亲水性有利于细菌粘附于该材料表面并与氧化石墨烯相接触, 从而增强其抗菌性。为此, Esmaeili 等^[56]将疏水聚氨酯与亲水醋酸纤维素相结合以期改善聚氨酯材料的湿润性, 同时利用还原氧化石墨烯作为稳定剂以防止纳米银的团聚, 合成了还原氧化石墨烯/银纳米复合材料(rGO/Ag), 而后利用电纺丝法制备了包含 rGO/Ag 和姜黄素的醋酸纤维素/聚氨酯纳米纤维垫, 该复合材料不仅能有效抑制革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的生长, 而且显著提高了伤口愈合的效率。

利用传统的静电纺丝法制备的纤维膜, 表现出力学性能优异、孔隙率高、透气性优异、比表面积大, 同时也存在装置体积大、质量大、在高压电场下危险等问题, 更不能针对特定伤口表面“定制”纤维膜的大小和形状, 材料不具备与人体皮肤相匹配的力学性能和透湿性, 导致其舒适性差。为解决此问题, 东华大学印霞团队^[57]设计了一款小于 250 g 的便携式枪状静电纺丝装置, 并利用该装置将天然抗菌化合物百里酚掺入氟化聚氨酯/醇溶性聚氨酯纳米纤维膜中, 在赋予复合材料抗菌性的同时提高了其力学性能, 拉伸强度可达 1.83 MPa, 断裂伸长率为 453%, 还表现出结构均匀、防水性强和透气性优异等特性。此外, 现有的静电纺丝、拉纺、吹纺、熔纺等纺丝技术仍存在能源消耗高、溶剂使用量大等问题。目前, 微流控技术^[58]能够模拟蜘蛛纺丝, 不

仅可以对微通道中的流体进行精准控制,而且所制备的纤维表面积接近于细胞,这将有利于进一步改善医用纤维类材料的生物相容性。东南大学赵远锦等^[59]设计了一种新型的医用纤维类聚氨酯材料并将之作为医用贴片应用于伤口渗出物的医疗引流。该团队利用微流控技术连续纺制,将液体石蜡注入到多孔的聚氨酯纤维中并进行三维打印,得到了光滑的超细立体织物,与真空引流法结合时可以达到提高渗出物引流效率的效果。

4.2 聚氨酯薄膜敷料

聚氨酯薄膜敷料表现为良好的透气性、柔软性、防水性,但缺乏良好的抗菌性能。安徽大学刘久逸等^[60]选择一种耐久且长期稳定的卤胺试剂 2-氨基-5-(2-羟基乙基)-6-甲基-1H-嘧啶-4-酮,同时作为扩链剂和抗菌剂加入到聚氨酯中并经过氯化处理,得到了热稳定性、力学性能和抗菌活性均有所改善的复合薄膜,该复合薄膜依靠释放强氧化性游离卤素阳离子干扰细胞酶的活性和代谢过程而实现抑菌。2018年,第三军医大学罗高兴团队^[61]针对缺乏多孔结构和抗菌性的热塑性聚氨酯薄膜进行研究,采用浸渍沉淀和粒子沥滤法,将聚多巴胺涂层和纳米银添加到聚氨酯薄膜上,该复合材料作为敷料具有较强的机械强度和良好的柔韧性,对铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌均表现出良好的抗菌活性,且对哺乳动物细胞无明显毒性。2020年,该团队^[62]为了寻找适合聚六亚甲基胍盐酸盐(PHMG)的载体并探索其在医用敷料方面的应用而展开工作。PHMG是一种低成本的广谱的阳离子型抗菌剂,由于胍基的活性很高,与呈电负性的细菌和病毒呈相反的电性,从而起到抑制细菌和病毒的分裂和生殖的作用。研究中,该团队选择氧化石墨烯作为载体,将PHMG接枝的氧化石墨烯加入到聚氨酯中,所得复合多孔膜不仅表现出优异的抗菌活性,而且有效促进了伤口愈合过程中的再上皮化。

相比单一的抗菌聚氨酯薄膜敷料,多功能性抗菌聚氨酯材料是未来发展的趋势之一。华南理工大学杨东杰等^[63]采用水热法合成了分散性好、抑菌活性增强的荔枝状季胺化木质素/ZnO 纳米复合物(QLS/ZnO NCs),其抗菌机制见图2,依靠带正电荷的季胺化木质素与带负电荷的细菌表面形成静电相互作用,同时利用ZnO的光致特性发生化学反应并产生活性氧(ROS)。该团队将QLS/ZnO NCs 掺入聚氨酯薄膜中,大肠杆菌和金黄色葡萄球菌在其作用下的存活率仅为2.65%和39.52%。此外,该复合薄膜还表现出较强的拉伸强度和增强的紫外线阻隔性能,抗拉强度相比纯聚氨酯薄膜提高了50%,能够阻挡几乎100%的紫外线(波长小于362 nm)。

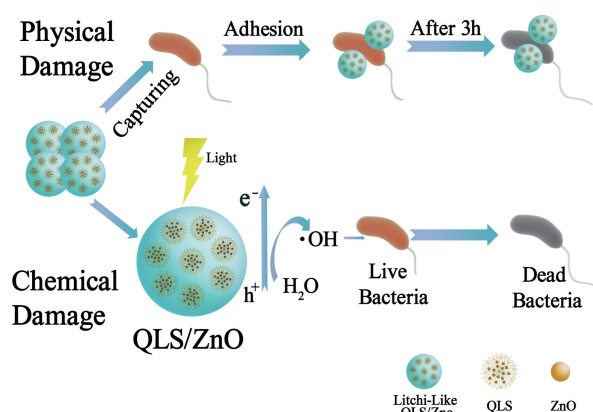


图2 荔枝状的季胺化木质素/ZnO 复合物的抑菌机理^[63]

Fig. 2 Antibacterial mechanism of the litchi-like lignin/zinc oxide composites^[63]

鉴于大多数细菌(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等)在生理盐水的条件下是亲水的,表面亲水的材料将会有利于细菌粘附在其表面并与抗菌剂相接触。为此,伊朗塞姆南大学 Salekdeh 等^[64]同时赋予了聚氨酯薄膜良好的抗菌活性和适宜的湿润性,通过简单的浸涂法,利用超分子离子相互作用在阳离子聚氨酯的表面沉积了含叔胺基的阴离子海藻酸三丁铵。接触角实验结果表明,改性后复合材料的亲水性和吸水能力明显提高;大鼠全层创面的体内研究证明,术后4周,透明的海藻酸三丁铵盐表面改性的阳离子聚氨酯伤口敷料能够改善再上皮化和胶原沉积,并促进成熟血管的形成;此外,与 Tegaderm 商用敷料相比,该复合材料对感染创面的伤口收缩和愈合效果更好。

此外,围绕环境的可持续性^[65]、人类的生命健康等热点话题,近期有研究人员制备了生物质聚氨酯薄膜并将其应用于生物医学领域。伊朗聚合物和石化研究所 Yeganeh 团队^[11]以碳酸化豆油为原料,采用非异氰酸酯路线合成了一种新型大豆油基多元醇,并与异佛尔酮二异氰酸酯反应得到聚氨酯伤口敷料。通过大鼠的全层皮肤伤口模型评估其伤口愈合的能力,与覆盖非抗菌(50%)和棉纱布(40%)敷料相比,该抗菌聚氨酯敷料在伤口第21天时,愈合效果达到了正常健康皮肤的80%左右。Gholami 等^[66]从环氧化合物出发,利用CO₂与其反应产生环碳酸酯,制备了一种非异氰酸酯并将其用于聚氨酯的合成。同时,他们还对壳聚糖进行改性并加入到聚氨酯基体中,得到了力学性能、热稳定性和抗菌性能均得到改善的生物质聚氨酯复合膜,解决了环状碳酸酯衍生的聚氨酯可能存在的力学性能差和对酸碱水溶液的耐化学性差等问题。

4.3 聚氨酯水凝胶敷料

水凝胶类敷料由于柔软性、高含水量、生物相容性、与生物组织的物理相似性而引起了生物医学领域研究人员的极大关注,尤其在药物输送系统方面。众所周知,在负载疏水性药物的亲水性水凝胶中,药物的数量和均匀性可能受限。根据肽化聚氨酯与芳香族药物之间存在潜在的双重相互作用^[67, 68],2019年,四川大学王云兵等^[69]提出了一种通过肽/药物共组装的交联方法,将疏水性药物与自组装肽形成 π - π 堆积和氢键,以期期望封装均质、高含量、可缓释的药物。其中,FK4肽作为自组装肽混合在聚氨酯水凝胶中,姜黄素作为共组装药物通过 π - π 堆积被封装在该材料中,见图3,结果表明,姜黄素的负载量显著增大到3.3%且具有缓释作用,其抗氧化作用赋予了该复合材料抑制炎症反应的能力,有效改善了大鼠全层皮肤损伤模型的皮肤伤口愈合情况。2020年,该校的谭鸿团队^[70]采用简单的原位共聚法,将姜黄素直接加入到聚氨酯预聚物中,见图4,姜黄素作为交联剂和扩链剂同时起到了物理混合和化学键合的作用。此外,基于姜黄素的光化学活性,在光动力疗法(PDT)的处理下,负载姜黄素的水凝胶降解产物对细菌(最大抑菌率达80%)和癌细胞有明显的抑制作用。

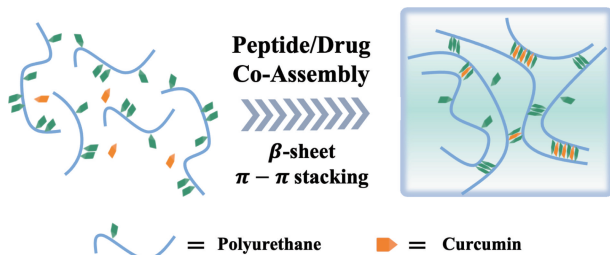


图3 混合聚氨酯水凝胶的肽/药物定向自组装示意图^[69]

Fig. 3 Schematic of the peptide-/drug-directed self-assembly of hybrid polyurethane hydrogels^[69]

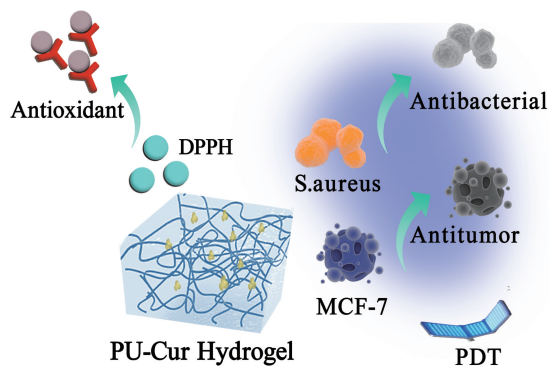


图4 具有抗氧化、抗菌和抗肿瘤特性的聚氨酯-姜黄素复合水凝胶^[70]

Fig. 4 Polyurethane-curcumin composited hydrogel with antioxidant, antibacterial and antitumor properties^[70]

水凝胶高度亲水的三维网络结构与性质能够在外部刺激(如pH值^[71-73]、温度^[74, 75]、磁场^[76, 77]等)下发生改变,即特定的刺激会触发水凝胶释放载荷。近期,Laurano等^[78]以特殊合成的两性亲水聚醚聚氨酯(CHP407)为原料,制备了一种多羧基的热响应和pH值响应聚氨酯水凝胶(P-CHP407)。与CHP407相比,P-CHP407的初始凝胶温度由14.6降低至12.1℃,在37℃磷酸盐缓冲液条件下孵育的前5 min,ΔpH值由1.32增加到3.76。此外,该水凝胶还能够负载和释放药物布洛芬,与酸性介质相比,在碱性介质中释放的布洛芬量略高,适用于慢性伤口(渗出液呈碱性)的治疗。制备主客体复合物是在水凝胶中负载药物的一种有效策略。Boffito团队^[79]设计了一种机械响应的超分子水凝胶,是利用聚醚氨基甲酸酯与 α -环糊精自发组装而成。结果表明,该水凝胶显示出高达20 kPa的储能模量,循环破裂后30 s内恢复超过80%的自愈性能,并在水中表现出长达5 d的稳定性和高响应性,以及作为姜黄素载体表现出长达4 d的可控和渐进释放性。

4.4 聚氨酯海绵及泡沫敷料

考虑到水凝胶敷料在吸水 and 保湿方面表现不佳,并不适用于临床急性或慢性渗出创面,吸收性聚氨酯海绵或泡沫类材料则更胜一筹。目前,制备性能优异的聚氨酯海绵及泡沫敷料主要通过3种方式实现:①在聚氨酯基体中直接添加多功能试剂;②改变聚氨酯的化学结构;③同时改变聚氨酯的抗菌性和湿润性。

伤口愈合是一个复杂的生理过程^[80],在止血、炎症、增殖和重塑4个阶段中,炎症过多会导致伤口长期不愈,尤其在许多外周血管疾病和Ⅱ型糖尿病患者中表现得更加明显,增殖过多还会导致疤痕形成,影响美观。实际上,外用伤口敷料对早期炎症的治疗仍未得到满足,并没有解决与细菌感染相关的过度炎症(延迟愈合、红斑、疼痛)。Puthia团队^[81]针对细菌感染和伴随的炎症反应,在涂有硅胶层的亲水性聚氨酯泡沫敷料上涂覆了一种凝血酶衍生的抗菌肽TCP-25,证明了当该肽从聚氨酯敷料中释放时,可作为一种“双重功能”的局部抗感染药物。TCP-25在内毒素相互作用下保持其诱导螺旋构象的能力,抑制了THP-1细胞中产生核转录因子(NF- κ B)的活化,减少了炎症细胞的积累和白介素(IL-6)、坏死因子(TNF- α)的释放,在小鼠和猪局部感染-炎症模型中表现出联合抗菌和抗炎的作用。革兰氏阴性菌含有一种促炎和致热物质内毒素,可引起败血症、感染性休克等症状。为了去除内毒素,复旦大学中山医院诸杜明团队^[82]通过改变聚氨酯的化学结构以改善其性能,合成了一系列具有抗菌性能的咪唑型聚氨酯泡沫,结果不仅能

够有效抑制大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的生长,而且能够阻止内毒素的释放。

一方面,根据水分平衡理论,维持伤口的湿度平衡环境对伤口愈合至关重要^[83],原始聚氨酯泡沫因疏水性且无抗菌性,在伤口敷料的应用中存在局限,为此,de Oliveira 团队^[84]制备了一种新型负载松香酸的聚苯胺/聚氨酯泡沫敷料,其中,松萝酸作为天然抗微生物分子,赋予了该复合泡沫良好的抗菌性,对大肠杆菌的抑制率达到 94%,对金黄色葡萄球菌的抑制率为 90.22%;聚苯胺作为一种本征导电聚合物,通过调整其氧化态和聚合条件来实现材料的亲水性。然而,目前鲜有关于适合伤口愈合的湿度报导,如何在湿性愈合和预防感染之间找到平衡点已经成为当前伤口敷料发展的一大瓶颈。近期,罗高兴团队^[85]利用多巴胺的物理吸附,将溶菌酶负载在聚氨酯泡沫上,而后经过吸水保湿性测试,以及不同湿度复合泡沫对伤口愈合的影响等研究,明确了 25% 的敷料湿度是最合适伤口愈合的(敷料湿度是指其含水率,当敷料含水率为 0 时,其湿度为 0%,当敷料水分饱和时,其湿度为 100%)。另一方面,近几年具有独特结构的具有各向异性润湿性的 Janus 膜成为人们研究的热点之一,单向生物流体运输可以有效促进伤口愈合^[86]。东南大学赵远锦团队^[87]设计了一种新型的具有各向异性润湿性的 Janus 膜(图 5),首先对聚氨酯海绵表面进行氧等离子体处理得到一层超亲水的表面,然后在聚多巴胺的帮助下固定二氧化硅,最后采用十七氟癸基三乙氧基硅烷对其进行超疏水改性,得到了具有特定湿润性的聚氨酯敷料。结果表明,该材料有望解决伤口过度润湿的问题,保持伤口相对干燥,降低伤口感染的风险,从而加快伤口愈合的速度。

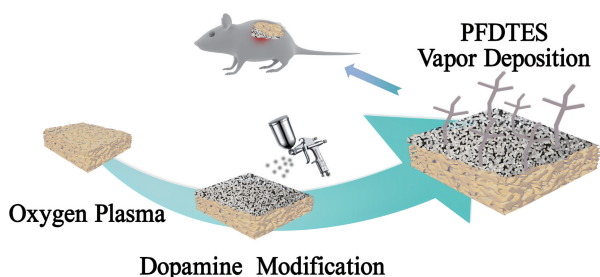


图5 具有各向异性润湿性的 Janus 医用海绵敷料^[87]

Fig. 5 Janus medical sponge dressings with anisotropic wettability^[87]

4.5 其他聚氨酯敷料

冷冻凝胶材料具有良好的弹性和机械稳定性,相互连接的大孔结构赋予其优异的液体吸收能力,这将有利益于避免伤口渗出液的积聚。Hsu 等^[88]提出了一种壳聚糖-聚氨酯冷冻凝胶材料,其孔隙率为 $86.5\% \pm 1.6\%$,

吸水率达到 $\sim (2730\% \pm 400\%)$ (约为其他冷冻凝胶材料的 27 倍)。Kumar 等^[89]制备了一种抗氧化聚氨酯冷冻凝胶材料(OxOBand),与未经治疗的糖尿病伤口作对照,OxOBand 在 2 周内可以促进糖尿病患者伤口闭合、增加胶原沉积和新血管形成、加快上皮再形成、减少氧化应激反应,说明该敷料具备促进糖尿病患者的创面愈合和皮肤再生的能力。此外,近年来,研究人员在纳米液体敷料(图 6)^[90]、水凝胶纤维敷料^[91]、冷冻凝胶与静电纺丝相结合的双层结构敷料^[92]、水凝胶与薄膜相结合的水胶体泡沫状敷料等方面的研究取得了一定的进展,为新型医用聚氨酯敷料的设计与制备提供了有效参考。

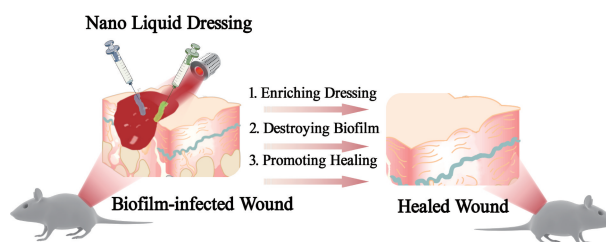


图6 纳米液体敷料治疗伤口^[90]

Fig. 6 Treat the wound with a nanoliquid dressing^[90]

5 医用聚氨酯敷料发展存在的问题

现如今,随着研究的不断深入,医用聚氨酯敷料的结构与性能进一步优化,但制约其发展的问題仍未得到解决。最根本的是,聚氨酯材料的生产制备依赖于不可再生的石油资源。其次,制备新型多功能改性医用聚氨酯敷料面临巨大挑战,理想伤口敷料的道路依旧漫长。再者,现阶段用于伤口愈合评估的动物模型集中于小型动物(如小鼠、兔子等),极大地限制了对材料性能的分析,也难以进行深入研究。最后,不同类型的医用聚氨酯敷料也存在着许多不足,如聚氨酯纳米纤维类敷料受限于传统静电纺丝技术能耗高和设备体积大等问题,水凝胶类敷料的疏水性药物负载问题,薄膜类、海绵及泡沫类敷料的研究大多集中在抗菌性能,对其抗炎、抗氧化等性能的研究较少。

6 结 语

综上所述,近年来国内外学者对医用聚氨酯敷料的研究日益增加,并且为了满足理想伤口敷料的性能要求而采取了多种改性方式,如利用共混、接枝、涂层等手段,将一些功能化试剂掺入聚氨酯中。此外,本文对医用聚氨酯敷料的发展趋势进行了 4 点总结。

(1) 聚氨酯的合成主要依靠石油产品,寻找理想的

石油替代产品并减少石油的消耗是当务之急,相比之下,生物质医用聚氨酯敷料是一种非常有前途的材料。

(2) 提供适宜的愈合环境湿度对伤口敷料来说至关重要,而目前对医用聚氨酯敷料的研究集中于抗菌、抗炎等性能的完善,针对其湿润性方面的探索相对较少,故特定湿润性和不对称湿润性将成为医用聚氨酯敷料的另一大发展方向。

(3) 对聚氨酯敷料伤口愈合效果的评估目前多是局限于小型动物新生肉芽组织、胶原沉积、再上皮化等浅层分析^[93],缺乏深入的机理研究,所以寻找合适的动物模型进行测试并进行深层研究是十分有必要的。

(4) 制备医用聚氨酯敷料的相关技术与设备有待改进,如亲水性材料中负载疏水性药物的数量和均匀性受限、传统的静电纺丝设备需要高能量或使用大量溶剂等问题仍然存在,因此,多肽-药物共组装方式、微流控技术、便携式纺丝装置等新型技术与设备是未来医用聚氨酯敷料发展的趋势。

参考文献 References

- [1] 孟昭刚, 张子璇. 解放军预防医学杂志[J], 2020, 38(3): 88-89+93.
MENG Z G, ZHANG Z X. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army[J], 2020, 38(3): 88-89+93.
- [2] MORTON L M, PHILLIPS T J. Journal of the American Academy of Dermatology[J], 2016, 74(4): 589-605.
- [3] ZHANG Z, XIE J, XING J, *et al.* Advanced Healthcare Materials[J], 2023, 12: 2201565.
- [4] FALCONE M, ANGELIS B D, PEA F, *et al.* Journal of Global Antimicrobial Resistance[J], 2021, 26: 140-147.
- [5] FARAHANI M, SHAFIEE A. Advanced Healthcare Materials[J], 2021, 10: 2100477.
- [6] MORENO-TORRES V, de MENDOZA C, de la FUENTE S, *et al.* Internal and Emergency Medicine[J], 2022, 17: 431-438.
- [7] FARRELL J M, ZHAO C Y, TARQUINIO K M, *et al.* Frontiers in Microbiology[J], 2021, 12: 682571.
- [8] VIIAY S, BANSAL N, RAO B K, *et al.* Infection and Drug Resistance[J], 2021, 14: 1893-1903.
- [9] KUCINSKA-LIPKA J, GUBANSKA I, JANIK H, *et al.* Materials Science & Engineering: C-Materials for Biogical Applications[J], 2015, 46: 166-176.
- [10] TAN L, HU J, HUANG H, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2015, 79: 469-476.
- [11] GHOLAMI H, YEGANEH H. Biomedical Materials[J], 2020, 15(4): 045001.
- [12] BAHRAMI N, NOURI KHORASANI S, MAHDAVI H, *et al.* Journal of Applied Polymer Science[J], 2019, 136(21): 47567.
- [13] YANG Y, ZHAO X, YU J, *et al.* Bioactive Materials[J], 2021, 6(11): 3962-3975.
- [14] CLAUDIO-RIZO J A, GONZALEZ-LARA I A, FLORES-GUIA T E, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2020, 156(1): 27-39.
- [15] SINGHAL P, SMALL W, COSGRIFF-HERNANDEZ E, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2014, 10(1): 67-76.
- [16] JANIK H, MARZEC M. Materials Science & Engineering: C[J], 2015, 48: 586-591.
- [17] 杨建军, 聚氨酯医用材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 36-48.
YANG J J. Polyurethane Medical Materials[M]. Beijing: Chemical Industrial Press, 2008: 36-48.
- [18] HUANG Y, HE K, WANG X. Materials Science & Engineering: C[J], 2013, 33(6): 3220-3229.
- [19] FIROOZI N, REZAYAN A H, REZAEI S J T, *et al.* International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials[J], 2017, 66(16): 805-811.
- [20] LIU X, NIU Y, CHEN K, *et al.* Materials Science & Engineering: C[J], 2017, 71: 289-297.
- [21] SHEIKHOLESLAM M, WRIGHT M E E, CHENG N, *et al.* ACS Biomaterials Science & Engineering[J], 2020, 6(1): 505-516.
- [22] GUELCHER S A. Tissue Engineering Part B: Reviews[J], 2008, 14(1): 3-17.
- [23] ADIPURNAMA I, YANG M C, CIACH T, *et al.* Biomaterials Science[J], 2016, 5(1): 22-37.
- [24] MARZEC M, KUCIŃSKA-LIPKA J, KALASZCZYŃSKA I, *et al.* Materials Science and Engineering C[J], 2017, 80: 736-747.
- [25] SINGH A, SHIEKH P A, DAS M, *et al.* Biomacromolecules[J], 2019, 20(2): 662-673.
- [26] MAHANTA A K, MITTAL V, SINGH N, *et al.* Macromolecules[J], 2015, 48(8): 2654-2666.
- [27] ALURI R, JAVAKANNAN M. Biomacromolecules[J], 2017, 18(1): 189-200.
- [28] 马晓振, 罗清, 秦冬冬, 等. 化学进展[J], 2020, 241(5): 123-132.
MA X Z, LUO Q, QIN D D, *et al.* Progress in Chemistry[J], 2020, 241(5): 123-132.
- [29] COCCIA F, GRYSHCHUK L, MOIMARE P, *et al.* Polymers[J], 2021, 13(15): 2556.
- [30] ANGHEL N, DINU V M, VERESTIUC L, *et al.* Polymers[J], 2021, 13(11): 1845.
- [31] JEONG J, KIM W S, MIN W L, *et al.* ACS Omega[J], 2021, 6(16): 10745-10751.
- [32] GONDALIYA A, NEIAD M. Molecules[J], 2021, 26(8): 2302.
- [33] REN L, TANG Z, DU J, *et al.* Journal of Hazardous Materials[J], 2021, 417(1-3): 126130.
- [34] WANG S, ZHANG Y, YANG L, *et al.* Polymers[J], 2020, 12(5): 1135.
- [35] CLAUDIO-RIZO J A, ESCOBEDO-ESTRADA N, CARRILLO-CORTES

- S L, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2021, 32(6): 70.
- [36] MUHAMMAD R, ZIA M K, ASIF J M, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2021, 180(1): 324–331.
- [37] GONZALEZ-TORRES M, SERRANO-AGUILAR I H, CABRERA-WROOMAN A, *et al.* Carbohydrate Polymers[J], 2021, 270(15): 117916.
- [38] WENDELS S, AVEROUS L. Bioactive Materials[J], 2021, 6(4): 1083–1106.
- [39] AUSTIN A, HICKS D. PU Magazine[J], 2016, 13: 442–452.
- [40] AKINDOVO J, BEG M D, GHAZALI S, *et al.* RSC Advances[J], 2016, 6(115): 114453–114482.
- [41] TORNIMBENE B, EREMIN S, ESCHER M, *et al.* The Lancet Infectious Diseases[J], 2018, 18(3): 241–242.
- [42] FISHER R A, GOLLAN B, HELAINE S. Nature Reviews Microbiology[J], 2017, 15(8): 453–464.
- [43] BRAZ V S, MELCHIOR K, MOREIRA C G. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology[J], 2020, 10: 548492.
- [44] GUO Y L, SONG G H, SUN M L, *et al.* Frontiers in Cellular and Infection Microbiology[J], 2020, 10: 00107.
- [45] MARTIN R M, BACHMAN M A. Frontiers in Cellular & Infection Microbiology[J], 2018, 8: 4.
- [46] DUAN H, HE Y, ZHANG H, *et al.* Journal of Wound Care[J], 2020, 29(9): 510–517.
- [47] SUBHAMOY D, BAKER A B. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology[J], 2016, 4: 82.
- [48] GRADINARU L M, BERCEA M, LUPU A, *et al.* Polymers[J], 2023, 15(7): 1697.
- [49] RAFI R, ZULFIQAR S, ASAD M, *et al.* Materials Today Communications[J], 2023, 35: 105914.
- [50] FOULADIAN P, JIN Q, ARAFAT M, *et al.* Pharmaceuticals[J], 2021, 14(4): 311.
- [51] KUANG Z P, DAI G M, WAN R J, *et al.* Genes & Diseases[J], 2019, 8(2): 193–202.
- [52] KAPUKAYA R, CILOGLU O. International Wound Journal[J], 2020, 17(5): 1159–1165.
- [53] MALONE-POVOLNY M J, BRADSHAW T M, MERRICKS E P, *et al.* ACS Biomaterials Science and Engineering[J], 2021, 7(6): 2444–2452.
- [54] SHIN S R, LIANG J Y, RYU H, *et al.* Molecules[J], 2019, 24(7): 1347.
- [55] SADEGHIANMARYAN A, SARDROUD H A, ALLAFASGHARI S, *et al.* Journal of Biomaterials Applications[J], 2020, 35(1): 135–145.
- [56] ESMAEILI E, ESLAMI-ARSHAGHI T, HOSSEINZADEH S, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2020, 152: 418–427.
- [57] YUE Y, GONG X, JIAO W, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science[J], 2021, 529(15): 310–318.
- [58] HUANG Q, HE F, YU J, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2021, 9(11): 2727–2735.
- [59] ZHANG H, CHEN G, YU Y, *et al.* Advanced Science[J], 2020, 7(16): 2000789.
- [60] PENG P, YANG J, WU Q, *et al.* e-Polymers[J], 2021, 21(1): 047–056.
- [61] LIU M, LIU T, CHEN X, *et al.* Journal of Nanobiotechnology[J], 2018, 16: 89.
- [62] JIAN Z, WANG H, LIU M, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2020, 111: 110833.
- [63] WANG Y, WANG H, LI Z, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science[J], 2021, 594(15): 316–325.
- [64] SALEKDEH S S H, DAEMI H, ZARE-GACHI M, *et al.* ACS Applied Materials and Interfaces[J], 2020, 12(3): 3393–3406.
- [65] 卢江琴, 刘斐, 黄骏成等. 中国材料进展[J/OL], 2023, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1473.TG.20230119.1720.002.html>.
- LU J Q, LIU F, HUANG J C, *et al.* Materials China[J/OL], 2023, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1473.TG.20230119.1720.002.html>.
- [66] GHOLAMI H, YEGANEH H. European Polymer Journal[J], 2020, 142: 110142.
- [67] SHEN W, CHEN X, LUAN J, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2017, 9(46): 40031–40046.
- [68] SHI Y, van der MEEL R, THEEK B, *et al.* ACS Nano[J], 2015, 9(4): 3740–3752.
- [69] ZHANG F, CHENG H, KONG Q, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2019, 11(40): 37147–37155.
- [70] FENG Y, XIAO K, HE Y, *et al.* Materials Science and Engineering C[J], 2020, 121: 111820.
- [71] MOLLA M R, RANGADURAI P, PAVAN G M, *et al.* Nanoscale[J], 2015, 7(9): 3817–3837.
- [72] HUYNH T, PADOIS K, SONVICO F, *et al.* European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics[J], 2010, 74(2): 255–264.
- [73] KIM S, CHEN Y, HO E A, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2017, 47: 100–112.
- [74] KASHYAP S, SINGH N, SURNAR B, *et al.* Biomacromolecules[J], 2015, 17(1): 384–398.
- [75] WANG M, ZHAN J, XU L, *et al.* Journal of Biomaterials Science Polymer Edition[J], 2020, 32(5): 613–634.
- [76] SHAHROUSVAND M, HOSEINIAN M S, GHOLLASI M, *et al.* Materials Science & Engineering[J], 2017, 74(1): 556–567.
- [77] ITO A, TAKIZAWA Y, HONDA H, *et al.* Tissue Engineering[J], 2004, 10(5): 833–840.
- [78] LAURANO R, BOFFITO M, ABRAMI M, *et al.* Bioactive Materials[J], 2021, 6(9): 3013–3024.
- [79] TORCHIO A, CASSINO C, LAVELLA M, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2021, 127: 112194.
- [80] CERUSICO N A, AYBAR J P, LOPEZ S A, *et al.* Analyst[J], 2018, 143: 1583–1592.
- [81] STROMDAHL A C, IGNATOWICZ L, PETRUK G, *et al.* Acta Bio-

- materialia[J], 2021, 128(1): 314–331.
- [82] DING Y, SUN Z, SHI R, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2018, 11(3): 2860–2869.
- [83] GONZALEZ-TORRES M, SERRANO-AGUILAR I H, CABRERA-WROOMAN A, *et al.* Carbohydrate Polymers[J], 2021, 270(15): 117916.
- [84] dos SANTOS M R, ALCARAZ-ESPINOZA J J, da COSTA M M, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2018, 89(1): 33–40.
- [85] XIAO L, NI W, ZHAO X, *et al.* Soft Matter[J], 2021, 17(11): 3162–3173.
- [86] XU B, LI A, WANG R, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2021, 31(14): 2105265.
- [87] ZHANG H, CHEN C, ZHANG H, *et al.* Applied Materials Today[J], 2021, 23: 101068.
- [88] FU C Y, CHUANG W T, HSU S H. ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(8): 9702–9713.
- [89] SHIEKH A P A, SINGH A A, KUMAR A. Biomaterials[J], 2020, 249: 120020.
- [90] ZHOU Y, FENG H, JIANG Y, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(16): 18443–18453.
- [91] LI Y, WANG J, WANG Y, *et al.* Composites Part B: Engineering [J], 2021, 223(15): 109101.
- [92] ANDRABI S M, SINGH P, MAJUMDER S, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2021, 423(5): 130219.
- [93] LIANG Y, HE J, GUO B. ACS Nano[J], 2021, 15 (8): 12687–12722.

(编辑 张雨明)