

口腔内伤口敷料的研究进展

丁雨棠 王剑

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院修复科 成都 610041

[摘要] 口腔作为人体的门户，其黏膜完整性常因各种理化及生物因素作用而遭到破坏，影响患者的日常生活。多种具有黏附、止血、载药、抗菌等功效的伤口敷料已被研发，并应用于口腔伤口的治疗。这些新型的敷料材料与传统的治疗手段相比具有诸多优点，例如使用方便、能减轻患者痛苦、缩短伤口愈合时间等。本文对现有的口腔内伤口敷料的种类及应用场景作一综述，讨论了口腔内伤口敷料的设计特点及挑战，并对未来口腔伤口敷料的发展方向作出展望。

[关键词] 生物材料；伤口敷料；口腔黏膜；伤口愈合

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024038



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on intraoral wound dressings

Ding Yutang, Wang Jian

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Prosthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Correspondence: Wang Jian, Email: ferowang@hotmail.com

[Abstract] As the gate of the human body, the oral cavity tends to be exposed to physiochemical and biological factors that damage mucosal integrity, bringing inconvenience to patients' daily lives. A variety of wound dressings with adhesion, hemostasis, drug loading, and antibacterial functions have been developed and applied for oral wound treatment. These novel dressing materials are superior to traditional treatments in terms of use, pain relief, and wound healing. This review summarizes the types and application scenarios of existing intraoral wound dressings. The design features and challenges have been discussed, and some future study directions are suggested.

[Key words] biomaterial; wound dressing; oral mucosa; wound healing

口腔发挥着重要的摄食和语言功能，并且经常暴露于多样的机械刺激。由于外伤、牙拔除、溃疡、手术等形成的口腔内伤口和缺损，常对患者的正常生活造成影响，降低生活质量。临床上治疗口腔伤口常用的方法是清创、止血、缝合，但这些传统的治疗手段尚存局限性，无法隔绝伤口与口腔内多变的环境，且对于缺损较大的创面可能无法达到一期闭合。

为了寻求更佳解决方案，多种生物材料制备的伤口敷料已被研发并应用于口腔内伤口的治

疗，以保护创面、止血止痛、预防感染、促进愈合。丰富的证据表明，使用生物材料覆盖伤口，感染的发生率和瘢痕挛缩率会降低^[1]。因此，合适的伤口敷料对于口腔内伤口的迅速愈合和避免相关并发症是必要的。

1 口腔伤口敷料的特点

口腔黏膜伤口愈合与皮肤伤口愈合均会经历4个阶段，即止血、炎症、增殖和重塑，但口腔固有的生理特点使其伤口愈合具有独特的优势。研究表明，唾液中含有多种促愈合肽和生长因子，口内潮湿温暖的环境有利于伤口快速愈合，且具有无瘢痕愈合的潜力^[2]，这使口腔伤口被誉为最理

[收稿日期] 2023-08-20; [修回日期] 2023-11-09

[作者简介] 丁雨棠，博士，Email: dingyutang00@163.com

[通信作者] 王剑，教授，博士，Email: ferowang@hotmail.com

想的伤口愈合模型^[3-4]。但口腔的这些特点也给口腔敷料的研制带来了挑战。由于饮食和唾液分泌,口腔内长期处于湿润状态,并存在大量微生物,未闭合的伤口容易被污染,从而发生感染、伤口收缩和瘢痕形成。颊和舌较大的动度,颌骨必要的咀嚼运动,以及可能存在的口腔卫生问题,也会对敷料的局部黏附和作用造成很大的影响。

针对口腔环境的特点,理想的口腔内用伤口敷料应符合以下要求:1)良好的生物相容性;2)良好的封闭性,可重建黏膜屏障,隔绝外界刺激;3)与口腔组织匹配的机械性能,薄而有弹性,能顺应组织运动而发生相应形变;4)在湿润环境下仍有良好的组织黏附性,能长时间在伤口处停留;5)强大的稳定性,在环境温度及pH等变化时仍能发挥其功能;6)一定的隔绝微生物的能力,防止病原和细菌进入伤口床;7)能促进伤口愈合;8)易于去除,不对伤口造成二次损伤;9)临床使用方便、舒适。

2 常用口腔伤口敷料

2.1 动物源性敷料

2.1.1 人羊膜 (human amniotic membrane, hAM) hAM是位于胎膜最内层的半透明薄膜,由单层上皮细胞、基底膜和含有羊膜间充质干细胞的无血管基质组成^[5-6]。羊膜含有丰富的胶原蛋白,能表达多种生长因子和细胞因子,促进再上皮化并加速伤口愈合,其层粘连蛋白结构与口腔黏膜组织几乎相同,很容易适应口内伤口,在口腔外科领域得到了诸多关注^[7-9]。

hAM从剖宫产捐赠者处获得,使用时可为新鲜获取或经过冷冻等方法保存^[10]。作为异体移植材料,在使用前需对其进行妥善的处理。脱细胞是一种常见的羊膜处理方式,能消除其免疫原性,暴露细胞外基质蛋白,从而改善其生物学特性^[10-11]。为了临床应用的安全与便利,已有研究优化了羊膜的灭菌与保存。Arai等^[12]研制了一种超干羊膜 (hyperdry AM),用远红外线和微波处理,并使用 γ 射线灭菌,能在室温下长时间干燥储存,并在水合后恢复新鲜羊膜的结构。

羊膜较薄且易撕裂,在口腔内降解速度快。为改善其生物力学特性,Zhang等^[13]将脱细胞人羊膜颗粒 (decellularized human amniotic particles, dHAP)添加到甲基丙烯酸化明胶 (methacrylated

gelatin, GelMA)中,制备了具有三维多孔结构的GelMA-dHAP复合支架,其力学性能与dHAP相比得到了显著的提升,在体内口腔黏膜修复实验中展现出良好的上皮愈合和细胞形成能力。

2.1.2 中国大鲵 (*Andrias davidianus*) 皮肤分泌物 中国大鲵是我国特有物种,俗称“娃娃鱼”。位于其皮肤真皮层的腺体的分泌物含有多种生物活性分子,具有防御、保湿、促进皮肤呼吸等作用^[14]。大鲵皮肤分泌物 (skin secretion of *Andrias davidianus*, SSAD)有优良的药用价值和营养价值,表现出良好的抗菌活性、促伤口愈合特性和止血性能,能通过吸收血液形成物理黏附屏障和发挥促凝血活性协同止血^[15-16]。SSAD含有大量生长因子,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)等,能促进细胞增殖和迁移,加速细胞黏附、胶原蛋白沉积和细胞外基质生成,是一种有应用前景的软组织再生敷料^[17]。

干燥的SSAD表现出强大的水下即时黏附性能,因此其在口腔领域的应用也得到了探索。Zhang等^[18]将SSAD冻干并研磨后制备成粉末,能方便地用于任何形状的伤口,表现出良好的抗菌性、黏附性、强降解性和生物相容性。应用于止血部位后,SSAD止血粉会得到快速润湿并形成多孔性质的水凝胶,使血液快速脱水,加速血小板聚集,形成胶状黏合剂,在大鼠腭黏骨膜伤口模型中发挥良好的促愈合作用,并比对照组有更少的炎细胞浸润和更轻微的免疫反应。Liu等^[17]将不同粒径的SSAD粉末直接制备成水凝胶并负载药物,应用于腭黏膜缺损模型,验证了SSAD递送药物和促进伤口愈合的双重功能。

2.2 天然聚合物材料

天然聚合物材料来源广泛,与细胞外基质结构相似,可被分为多糖和多肽及蛋白质两大类。天然材料具有良好的生物相容性和可降解性,在体内表现出优异的生物活性,但机械性能相对较差,可用数量受材料来源的限制,且不同来源和批次的产品间存在差异。其固有结构使其在体内更快地发生降解,可能会缩短敷料的存留时间。此外,来源于异种生物的天然材料存在较高的抗原性,可能有携带病原体的问题。

2.2.1 多糖类 1) 纤维素。纤维素是自然界中最

为丰富的一种多糖，由细菌或植物所产生，其中细菌纤维素 (bacterial cellulose, BC) 是一种天然的吸湿性聚合物，在水合达到饱和时仍能保持材料性质不变，展现出优异的亲水性、渗透性和抗拉强度，使其成为比植物纤维素更受关注的伤口敷料材料^[19-20]。

近年来，Singh等^[21]对BC作为口腔内敷料的应用进行了深入的研究。为制备出在湿润柔软的黏膜表面能长时间黏附的材料，他们将具有可自我调节吸水能力的BC与光激活的生物黏合剂聚酰胺胺-g-双吡丙啶[poly(amido amine)-g-diazirine, PDz]相结合，制备了按需黏附的层状BC_PDz贴片。由于BC的自我调节吸水特性，复合材料膨胀达到稳定，在干燥和湿润条件下均表现出远高于常规黏膜黏合剂的黏附强度，在剪切应力下能保持黏附2~7 d，且易于移除。

在上述研究的基础上，为避免高PDz浓度造成渗透失衡和细胞毒性，Singh等^[22]研制了纤丝化BC与PDz复合水凝胶[BC_PDz(h)]，能以液体形式被应用于不规则表面，并通过紫外光照即时固化，拓宽了BC_PDz复合材料的适用性。他们还将上述2种材料进一步优化，把溶解于有机溶剂中的PDz溶液沉积在干燥的BC膜上，溶剂蒸发后得到渗透PDz的BC复合贴片，在制备、储存和应用上更方便，能直接从湿组织表面再水化，并同时保留光固化和按需黏附的性质^[23]。

尽管有诸多优势，BC缺乏抗微生物活性，阻碍了其广泛应用。许多研究已对BC进行改性，研制了多种基于BC的抗菌纳米复合材料，如BC-银(Ag)、BC-二氧化钛(TiO₂)、BC-壳聚糖等^[24]。

2) 透明质酸 (hyaluronic acid, HA)。HA是一种天然的糖胺聚糖，也是细胞外基质的主要组成部分，具有抗炎性和黏膜黏附性，参与血管生成和组织再生^[25-26]。作为自然界中最具吸湿性的分子之一，HA能在水溶液中形成氢键，维持构象刚性并保留水，还具有黏弹性，可减少微生物向组织中的渗透^[27]。HA还被证明是CD44受体的主要配体，其配体-受体反应参与许多细胞间相互作用^[28]。基于其丰富的生物功能，HA生物材料已在各种口腔疾病的研究中得到了应用。

HA已被用于黏膜疾病的治疗。Lee等^[29]将0.2% HA凝胶 (Gengigel®) 应用于白塞病或复发性阿弗他溃疡患者，改善了溃疡数量、愈合周期、疼痛、炎症体征等参数。Guo等^[30]制备了含有倍他

米松的可溶性HA微针贴剂 (BSP-BDP@HAMN) 并用于治疗口腔溃疡，该贴剂能无痛地穿透大鼠舌腹，HA微针在进入黏膜3 min内溶解并释放药物至溃疡基底，发挥促愈合和抗炎作用，从而提高口腔溃疡治疗的舒适度和疗效。

也有研究者将HA材料用于拔牙术后的创口。冯广智等^[31]将明胶海绵沾满HA凝胶后置于拔牙窝处，发现拔牙术后出血、感染和肿胀的发生率明显降低。Gocmen等^[32]在下颌第三磨牙拔除术后即刻应用0.8% HA凝胶 (Gengigel®)，证实HA能减少白细胞浸润并增加血管生成。Ibraheem等^[33]则分别研究了0.2% HA凝胶和0.01% HA喷雾在拔牙创应用的治疗效果，均展现出比对照组更高的伤口愈合率，且凝胶组的效果更优，但二者的疗效差异无统计学意义。

在诸多优点之外，HA也有机械性能较弱、膨胀性高、表面光滑且不抗酶解等缺陷，限制了其广泛应用，需进行必要的化学改性，如与其他生物材料进行复合^[26]。

3) 壳聚糖 (chitosan, CS)。CS常从甲壳类动物和真菌细胞壁中获得，由几丁质经去乙酰化后得到，因含有氨基而带正电荷，是自然界中唯一带正电荷的碱性多糖。CS具有出色的抗菌性、止血性、可降解性和生物相容性，并能容易地被加工成水凝胶、膜、海绵等形态^[25]。CS还能启动成纤维细胞增殖、阻断神经末梢、促使胶原有序沉积，有助于加速伤口愈合和减少瘢痕^[34]。

已有学者研究了CS对黏膜伤口的治疗效果。谭荣等^[35]将壳聚糖抗菌膜喷于口腔黏膜创伤患者的创面，观察到良好的止血、止痛和促进愈合的效果。Kılıç等^[36]制备了含有CS的圆片，应用于家兔口腔黏膜创面，检测到伤口的一氧化氮水平降低、炎症浸润减少。

CS在口腔黏膜溃疡的应用也得到了广泛的探索。Luo等^[37]研制了一种可注射的热凝胶化壳聚糖系统，能通过注射应用于口腔溃疡部位，并在生理温度下可逆地形成半固体凝胶，有效促进大鼠牙龈溃疡愈合，其机制可能源于材料的抗菌活性和对人牙龈成纤维细胞的增殖促进作用。Zheng等^[38]也报告了类似的结果。Mohammed等^[39]将纳米壳聚糖凝胶应用于大鼠唇黏膜溃疡创面，同样展现出了良好的临床和组织学愈合。

CS还被用作拔牙创敷料。Madrazo-Jiménez等^[40]将由CS、0.2%氯己定、尿囊素和右泛醇组成

的凝胶用于下颌阻生第三磨牙拔除术后,伤口愈合得到改善。Pippi等^[41]研究了基于CS的商用牙科敷料HemCon[®]对接受抗血小板治疗的患者拔牙术后伤口的治疗效果,观察到了与普通止血海绵相比明显更快、更好的愈合。

CS的抗菌性、高黏附性和成膜性使其非常适合在口腔的特殊环境内使用。现已有多种壳聚糖基纤维、水凝胶、膜、支架等材料被开发和应用于皮肤伤口,而CS材料在口腔内伤口敷料领域的更广泛应用还有待进一步探索。

2.2.2 蛋白及多肽类 1) 胶原蛋白(collagen)。胶原蛋白是哺乳动物体内最丰富的蛋白质之一,广泛存在于动物的肌腱、韧带、软骨、皮肤等结缔组织中,是伤口护理和再生医学领域最具吸引力的聚合物之一^[42]。胶原蛋白参与了伤口愈合的所有重要阶段,能与血小板结合启动凝血级联反应,趋化成纤维细胞,促进血管生成,并能作为胶原酶的竞争底物减少组织酶解^[43]。胶原蛋白良好的柔韧性、弹性、止血性和模仿周围组织的敷料能力使其成为一种优秀的口腔内伤口敷料^[44]。

口腔手术,如肿瘤切除后,常在口内遗留较大缺损。自体黏膜移植是闭合创面的理想方法,但黏膜供体区域有限,且可能对供体部位造成损伤。牛源性胶原蛋白膜是一种具有代表性的自体移植物替代品,容易获取且足够坚韧,能良好地贴合黏膜表面,抵抗咀嚼力、保护创面,并能通过激活血小板,促进血小板黏附、聚集和释放来止血^[45-46]。一些学者^[1,47]在口腔内手术后继发性缺损创面应用牛源性胶原蛋白膜作为伤口敷料,均观察到良好的止血、止痛和愈合效果,且未发现过敏等不良反应。de Santis等^[48]在种植手术中应用猪源性胶原蛋白基质覆盖术后伤口,同样促进了伤口愈合,但也观察到了胶原膜从口腔伤口部位脱落的情况。

为寻找替代缝合的固定伤口敷料的方法,Birkelbach等^[49]将激光组织焊接技术(laser tissue soldering, LTS)引入敷料中,开发了一种基于温度传感器和激光固定的透明胶原膜。使用激光照射后,材料受热成为黏合剂,可与口腔组织的成分(如胶原纤维或黏多糖)形成相互交叉的基质,从而立即密封伤口,并能立即承受比缝合所能承受的较高的泄漏压力。这项研究为口腔内敷料的固定提供了一种新的思路。

虽然现有研究表明牛和猪源性胶原膜在人口

腔中表现出良好的生物相容性,但作为异种材料,其免疫原性仍是一个令人担忧的问题。已有研究者^[50-52]制备了重组胶原蛋白,与戊二醛或硫酸铬等鞣剂交联,能提高抗拉强度,减慢再吸收速度,并显著降低抗原性。许多研究已将纯化的牛重组胶原蛋白膜用于覆盖口腔术后创面,验证了其在黏附、止血、止痛、肉芽组织形成和上皮化等方面的有效性。

2) 丝蛋白。丝及丝状蛋白由自然界中的多种生物,如蜘蛛、蚕、蜂等纺成,因其氨基酸序列、纺丝条件和层次结构的差异而表现出不同的物理和生物学特性^[53]。

蚕丝由外层的丝胶蛋白(silk sericin, SS)和其包裹的内层的丝素蛋白(silk fibroin, SF)组成,其中丝素蛋白约占70%~80%^[54]。SF具有优异的机械强度、水蒸气渗透性、可加工性和轻微的杀菌性能,其独特的三维结构能诱导细胞生长,SS则具有强大的抗氧化活性、保湿性和促有丝分裂作用,二者均能促进人体表皮细胞和成纤维细胞分化增殖^[54-56],是性能优良的伤口敷料材料。然而,目前为止SF和SS作为口腔内敷料的研究非常有限。

Ge等^[57]将多孔SF支架和交联膜应用于大鼠颊黏膜缺损,观察到白细胞浸润和伤口收缩减少,黏膜上皮细胞生长加快。Tang等^[58]也制备了一种SF电纺纳米纤维支架,表现出良好的组织再生、促血管生成性能和强大的抑制伤口收缩的能力。

为避免口腔多菌环境影响伤口愈合,Schäfer等^[59]将银纳米粒子和庆大霉素2种抗菌剂加入SF和SS膜中,两种功能化方法均抑制了常见口腔微生物的生长,在无菌口腔伤口愈合领域具有应用潜力。值得一提的是,有研究^[60-61]表明SS和SF具有固有的抗菌特性,但Schäfer等^[59]的研究结果显示未功能化的SF和SS膜均未表现出抗菌活性。

2.3 合成聚合物材料

如前所述,天然生物材料在应用上固然有许多优点,但也存在不可忽视的缺陷。与天然聚合物材料相对的是合成聚合物材料,也称为人造聚合物。其优点是易于制备,具有可控的理化性质、良好的机械性能、持久的耐用性和最小的细菌污染风险。多种聚合物已被用于伤口敷料的制备,例如聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、聚乙二醇(poly ethylene glycol, PEG)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)、聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)、聚氨酯(polyurethane, PU)、聚多巴胺

(polydopamine, PDA)、聚乙烯亚胺 (polyethyleneimine, PEI)、聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 等, 其中部分材料也被用于口腔内敷料的研究。

PGA具有强吸收性, 能在体内通过水解缓慢降解。PGA片常与纤维蛋白胶联合应用于口腔外科的开放创面, 二者共用能产生较强的黏膜粘接力。一些学者^[62-63]用PGA片覆盖口腔癌切除术后创面, 并于其上喷涂纤维蛋白胶混合物, 观察到PGA片在术后1~2周开始脱落, 并有再生上皮从伤口边缘生长, 展现出良好的创面愈合。另一些学者^[63-64]的研究也得到了相似的结论, 表明PGA片可用于广泛的口腔缺损。Rokutanda等^[65]还将PGA片用于口腔肿瘤切除后暴露的骨表面, 进一步证实了其对骨面重建上皮化的促进作用。

PU被广泛应用于各种口腔颌面外科手术。Watcharajittanont等^[66]采用静电纺丝的方法制备了二氧化钛 (TiO₂) /羟磷灰石/聚氨酯膜, 添加TiO₂和羟磷灰石的PU膜具有更高的机械强度, 能增强新骨形成并促进骨整合。

聚乳酸-羟基乙酸 (polylactic-glycolic acid, PLGA) 共聚物有良好的生物相容性和可降解性, 并具有成囊和成膜的性能。Wen等^[67]将负载亲水性大豆卵磷脂 (soybean lecithin, SL) 和白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 复合物的PLGA微球悬浮于GelMA溶液中, 构建了具有黏膜黏附特性的免疫微球工程水凝胶膜 (G/P/S/IL-4)。该膜的弹性模量接近正常黏膜组织, 能在体外上调血小板源性生长因子的表达, 并允许巨噬细胞发生稳定重编程, 局部应用能有效抑制创面炎症, 促进血管生成, 实现口腔黏膜组织的快速修复。

许多研究也将多种合成聚合物材料相结合以发挥特殊的功效。例如, 三嵌段聚合物PLGA-PEG-PLGA (PPP) 是一种温度敏感性聚合物, 因其良好的生物相容性和生物降解性被广泛用作水凝胶形成材料, 但黏附性较低。Shao等^[68]以PPP为骨架聚合物, 以表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 为黏附增强剂, 结合赖氨酸-脯氨酸-缬氨酸 (lysine-proline-valine, KPV) 作为模型药物, 制备了KPV@PPP_E水凝胶, 可明显抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子, 缩小牙龈溃疡创面, 加速再上皮化, 对口腔溃疡的修复有积极作用。Chang等^[69]制备了一种含有盐酸利多卡因的聚乙烯亚胺-

聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP) 水凝胶, 研究了其在狗拔牙创愈合中的疗效, 结果显示: PEI-PVP水凝胶能够吸收拔牙创处残留的血液和渗出液并发生膨胀, 通过产生压力止血, 且2 d内能在拔牙创内达到良好的固位。

合成聚合物在生物学上是惰性的, 如上述PEI-PVP水凝胶对其植入部位的牙龈成纤维细胞就造成了一定程度的毒性。尽管研究者们在设计材料时试图用各种方法降低合成聚合物的毒性, 其与细胞相容性相关的问题仍是一个巨大的挑战^[55]。

2.4 复合型伤口敷料

天然材料和合成材料都有其各自的优缺点, 在生物医学研究中, 为获得具有理想性能的材料, 将不同的材料相复合是一种常用的策略。已有大量研究将合成聚合物与天然聚合物相结合, 以制造出更通用或功能性更强的产品, 表现出优异的特性, 如改善的机械性能和生物相容性、良好的柔韧性、高吸附能力等。

设计复合材料的一种思路是集合不同材料的优势性能于同一产品中。An等^[70]以贻贝的生物黏附为灵感, 设计了一种Janus结构的明胶-聚多巴胺-纳米黏土 (gelatin-polydopamine-nano-clay, GPC) 水凝胶敷料, 其中聚多巴胺提供黏附性, 结合明胶形成稳定的网络结构, 并添加纳米黏土以提高机械强度, 使最终的GPC水凝胶显示出良好的刚性、柔韧性和可拉伸性能。有学者使用天然成分明胶和合成成分PCL制备了无纺明胶/聚己内酯膜 (nonwoven-based gelatin/polycaprolactone membrane, NBM), 用于治疗口腔软组织缺损。PCL的掺入大大提高了材料的机械稳定性, 同时能够保持天然成分明胶提供的生物相容性和生物降解性。

另一种思路是利用材料彼此之间互补的结构。有学者开发了一种CS- γ -聚谷氨酸复合水凝胶 (chitosan- γ -PGA polyelectrolyte complex hydrogel, C-PGA), 其中CS是阳离子多糖, 而 γ -聚谷氨酸 [poly(γ -glutamic acid), γ -PGA] 是一种天然的阴离子化合物, 二者能在生物适宜的pH环境中形成聚电解质复合物水凝胶, 在大鼠拔牙创模型中使用C-PGA治疗能明显加速伤口愈合。该研究即利用了CS和 γ -PGA带相反电荷并发生离子相互作用的性质, 使复合材料表现出比单组分材料更好的治疗效果。

除了上述复合策略, 还有研究者构建了模拟

天然组织结构的复合材料,以增强材料的适用性。绝大多数现有的水凝胶在生理条件下均易溶胀,导致体积增加、机械性能减弱,用于口内会导致伤口压迫、舌运动受限,甚至窒息。有学者即针对这一问题设计了一种模拟细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构的水凝胶屏障敷料(ECM-mimicking hydrogel, EMH),用于拔牙窝愈合。ECM由坚固且不溶于水的纤维蛋白及软性亲水蛋白多糖互穿基质组成。他们制备了坚固的大分子纤维骨架来模拟ECM中的蛋白质网状结构,并将具有高含水量和高延展性的长链水凝胶单体渗透到骨架中,原位形成聚合物水凝胶网络。其中纤维结构提供机械支撑并限制聚合长链水凝胶的膨胀,使EMH敷料具有与ECM相似的低溶胀率,同时表现出与颊黏膜相匹配的力学性能,是一种非常适用于口腔黏膜的修复敷料。由此可见,制备功能更丰富、适用性更高的复合型伤口敷料是未来研究发展的必然趋势。

3 小结

本文对用于制备口腔内伤口敷料的各种材料做出综述,介绍了目前已应用于口腔内的各种伤口敷料。与皮肤相比,目前对口腔内伤口敷料的研究较为有限,并且口腔内伤口敷料的研发面临着许多特殊的挑战和严格的要求,如湿性粘接、稳定的黏附力、良好的屏障性能等。本文中提到的部分新型敷料已克服了这些困难,但其实际应用还存在一定的局限性。在生产环节,与传统的缝合相比,伤口敷料的制备工艺较为复杂,成本也更高。在保存和运输过程中,许多敷料均有特殊的储存要求,降低了使用的便利性。在临床应用时,由于口腔内多动和湿润的环境,敷料多需配合缝合固定,或仅能短时间黏附在口腔黏膜上。敷料与口腔黏膜的适应性以及患者的主观舒适性也有待提高。因此,未来的研究应着眼于研发成本更低、黏附性更强、更适应口腔环境、使用更加方便和舒适的个性化伤口敷料,并推进伤口敷料的临床转化,促进其实际应用,从而造福患者。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Movaniya PN, Makwana TR, Desai NN, et al. Efficacy of collagen membrane graft in intraoral surgery—an evaluative study[J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2021, 11(1): 42-48.
- [2] Pereira D, Sequeira I. A scarless healing tale: comparing homeostasis and wound healing of oral mucosa with skin and oesophagus[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 682143.
- [3] Overmiller AM, Sawaya AP, Hope ED, et al. Intrinsic networks regulating tissue repair: comparative studies of oral and skin wound healing[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(11): a041244.
- [4] Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(451): eaap8798.
- [5] Odet S, Solecki L, Meyer C, et al. Human amniotic membrane application in oral surgery—an *ex vivo* pilot study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 968346.
- [6] Odet S, Louvrier A, Meyer C, et al. Surgical application of human amniotic membrane and amnion-chorion membrane in the oral cavity and efficacy evaluation: corollary with ophthalmological and wound healing experiences[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 685128.
- [7] Mohan R, Bajaj A, Gundappa M. Human amnion membrane: potential applications in oral and periodontal field[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2017, 7(1): 15-21.
- [8] 文道源,袁进,陈家祺.羊膜的应用与生物学改良[J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42(4): 361-364.
Wen DY, Yuan J, Chen JQ. The application and biological improvement of amniotic membrane[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2006, 42(4): 361-364.
- [9] 江敏君,张菊,赖旦辉.人羊膜敷料在伤口治疗中的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(34): 26-30.
Jiang MJ, Zhang J, Lai DH. Research progress of human amniotic membrane dressing in wound treatment[J]. *China Mod Med*, 2021, 28(34): 26-30.
- [10] Riau AK, Beuerman RW, Lim LS, et al. Preservation, sterilization and de-epithelialization of human amniotic membrane for use in ocular surface reconstruction[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(2): 216-225.
- [11] Gholipourmalekabadi M, Mozafari M, Salehi M, et

- al. Development of a cost-effective and simple protocol for decellularization and preservation of human amniotic membrane as a soft tissue replacement and delivery system for bone marrow stromal cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(6): 918-926.
- [12] Arai N, Tsuno H, Okabe M, et al. Clinical application of a hyperdry amniotic membrane on surgical defects of the oral mucosa[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(9): 2221-2228.
- [13] Zhang Q, Qian CY, Xiao WS, et al. Development of a visible light, cross-linked GelMA hydrogel containing decellularized human amniotic particles as a soft tissue replacement for oral mucosa repair[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(32): 18344-18352.
- [14] 徐伟良, 陈德经, 刘宇, 等. 大鲵皮肤黏液糖蛋白的提取纯化及抗肺癌活性研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(8): 44-47.
Xu WL, Chen DJ, Liu Y, et al. Extraction and purification of giant salamander skin mucous glycoprotein and study its anti-cancer activity of lung cancer [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015, 35(8): 44-47.
- [15] 黄林艳, 黄晓, 张婉清, 等. 中国大鲵皮肤分泌物的研究现状[J]. *河北渔业*, 2018(5): 57-60.
Huang LY, Huang X, Zhang WQ, et al. Research status on the skin secretion of Chinese giant salamander[J]. *Hebei Fish*, 2018(5): 57-60.
- [16] Liu YQ, Li YH, Shang HT, et al. Underwater instant adhesion mechanism of self-assembled amphiphilic hemostatic granular hydrogel from *Andrias davidianus* skin secretion[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105106.
- [17] Liu X, Mao X, Ye G, et al. Bioinspired *Andrias davidianus*-derived wound dressings for localized drug-elution[J]. *Bioact Mater*, 2022, 15: 482-494.
- [18] Zhang XM, Jiang L, Li X, et al. A bioinspired hemostatic powder derived from the skin secretion of *Andrias davidianus* for rapid hemostasis and intraoral wound healing[J]. *Small*, 2022, 18(3): e2101699.
- [19] Naseri-Nosar M, Ziora ZM. Wound dressings from naturally-occurring polymers: a review on homopolysaccharide-based composites[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 189: 379-398.
- [20] Trovatti E, Silva NH, Duarte IF, et al. Biocellulose membranes as supports for dermal release of lidocaine[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(11): 4162-4168.
- [21] Singh J, Tan NCS, Mahadevaswamy UR, et al. Bacterial cellulose adhesive composites for oral cavity applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 274: 1184-03.
- [22] Singh J, Steele TWJ, Lim S. Fibrillated bacterial cellulose liquid carbene bioadhesives for mimicking and bonding oral cavity surfaces[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(14): 2570-2583.
- [23] Singh J, Steele TWJ, Lim S. Bacterial cellulose adhesive patches designed for soft mucosal interfaces [J]. *Biomater Adv*, 2023, 144: 213174.
- [24] de Oliveira Barud HG, da Silva RR, da Silva Barud H, et al. A multipurpose natural and renewable polymer in medical applications: bacterial cellulose[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 153: 406-420.
- [25] Yang ZJ, Liu WW, Liu HM, et al. The applications of polysaccharides in dentistry[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 970041.
- [26] 张堃, 简军, 张政朴. 透明质酸的结构、性能、改性和应用研究进展[J]. *高分子通报*, 2015(9): 217-226.
Zhang K, Jian J, Zhang ZP. Review of hyaluronan: its structure, properties, modifications and applications[J]. *Polym Bull*, 2015(9): 217-226.
- [27] Casale M, Moffa A, Vella P, et al. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. A systematic review[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4): 572-582.
- [28] Catalfamo L, Belli E, Nava C, et al. Bioengineering in the oral cavity: our experience[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 3883-3886.
- [29] Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(5): 590-595.
- [30] Guo XL, Zhu TT, Yu XX, et al. Betamethasone-loaded dissolvable microneedle patch for oral ulcer treatment[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 222: 113100.
- [31] 冯广智, 杨雪瑾, 庄润涛, 等. 透明质酸在预防微创拔牙术后并发症的临床观察[J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(5): 755-757.
Feng GZ, Yang XJ, Zhuang RT, et al. The clinical ef-

- fects of hyaluronic acid in the prevention of postoperative complications after minimally invasive tooth extraction[J]. *J Pract Stomatol*, 2019, 35(5): 755-757.
- [32] Gocmen G, Gonul O, Oktay NS, et al. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(7): 1033-1037.
- [33] Ibraheem W, Jedaiba WH, Alnami AM, et al. Efficacy of hyaluronic acid gel and spray in healing of extraction wound: a randomized controlled study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(10): 3444-3449.
- [34] Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, et al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2011, 29(3): 322-337.
- [35] 谭荣, 江燕军, 刘剑. 壳聚糖抗菌膜用于治疗口腔黏膜创伤的临床疗效观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(6): 879-881.
- Tan R, Jiang YJ, Liu J. Clinical effect of chitosan cervical antibacterial film for injury of oral cavity mucous membrane[J]. *Chin J Coal Ind Med*, 2014, 17(6): 879-881.
- [36] Kılıç C, Güleç Peker EG, Acartürk F, et al. Investigation of the effects of local glutathione and chitosan administration on incisional oral mucosal wound healing in rabbits[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 112: 499-507.
- [37] Luo Z, Xue K, Zhang XK, et al. Thermogelling chitosan-based polymers for the treatment of oral mucosa ulcers[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(5): 1364-1379.
- [38] Zheng YF, Ke LJ, Lu Y, et al. Enhanced healing and antimicrobial efficacy of chitosan-g-polyacrylamide in a rat model of gingival ulcers[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 273.
- [39] Mohammed E, Aboulkhair AG, Tawifq MM. Effect of nano-chitosan and nano-doxycycline gel on healing of induced oral ulcer in rat model: histological and immunohistochemical study[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3): 3109-3118.
- [40] Madrazo-Jiménez M, Rodríguez-Caballero Á, Serre-ra-Figallo MÁ, et al. The effects of a topical gel containing chitosan, 0, 2% chlorhexidine, allantoin and despanthenol on the wound healing process subsequent to impacted lower third molar extraction[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, 21(6): e696-e702.
- [41] Pippi R, Santoro M, Cafolla A. The use of a chitosan-derived hemostatic agent for postextraction bleeding control in patients on antiplatelet treatment [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(6): 1118-1123.
- [42] Mbese Z, Alven S, Aderibigbe BA. Collagen-based nanofibers for skin regeneration and wound dressing applications[J]. *Polymers*, 2021, 13(24): 4368.
- [43] Pallaske F, Pallaske A, Herklotz K, et al. The significance of collagen dressings in wound management: a review[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(10): 692-702.
- [44] Abou Neel EA, Bozec L, Knowles JC, et al. Collagen: emerging collagen based therapies hit the patient[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(4): 429-456.
- [45] Evans BE, Irving SP, Aledort LM. Use of microcrystalline collagen for hemostasis after oral surgery in a hemophiliac[J]. *J Oral Surg*, 1979, 37(2): 126-128.
- [46] Alexander JM, Rabinowitz JL. Microfibrillar collagen (Avitene) as a hemostatic agent in experimental oral wounds[J]. *J Oral Surg*, 1978, 36(3): 202-205.
- [47] Ahmad F, Lata J. Collagen matrix membrane as a biological dressing in defects of the oral mucosa[J]. *Natl J Maxillofac Surg*, 2021, 12(2): 199-205.
- [48] de Santis D, Gelpi F, Castellani R, et al. Bi-layered collagen nano-structured membrane prototype collagen matrix CM-10826 for oral soft tissue regeneration: an *in vivo* ultrastructural study on 13 patients [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(1 Suppl. 1): 29-41.
- [49] Birkelbach MA, Smeets R, Fiedler I, et al. *In vitro* feasibility analysis of a new sutureless wound-closure system based on a temperature-regulated laser and a transparent collagen membrane for laser tissue soldering (LTS)[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7104.
- [50] Rastogi S, Modi M, Sathian B. The efficacy of collagen membrane as a biodegradable wound dressing material for surgical defects of oral mucosa: a prospective study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(8): 1600-1606.
- [51] Shanmugam D, Dominic N. Evaluation of bovine-

- derived collagen membrane in oral surgical mucosal defects[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2019, 18(3): 466-473.
- [52] Sowjanya NP, Rao N, Bhushan NV, et al. Versatility of the use of collagen membrane in oral cavity[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(2): ZC30-ZC33.
- [53] Holland C, Numata K, Rnjak-Kovacina J, et al. The biomedical use of silk: past, present, future[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(1): e1800465.
- [54] 周娟, 赖佳惠, 方诗莹, 等. 生物大分子敷料在慢性创面修复中的应用进展[J]. *食品与生物技术学报*, 2021, 40(4): 1-8.
- Zhou J, Lai JH, Fang SY, et al. Research progress on biomacromolecules applied in chronic wound repair[J]. *J Food Sci Biotechnol*, 2021, 40(4): 1-8.
- [55] Patil PP, Reagan MR, Bohara RA. Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 4613-4627.
- [56] Lamboni L, Gauthier M, Yang G, et al. Silk sericin: a versatile material for tissue engineering and drug delivery[J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(8): 1855-1867.
- [57] Ge Z, Yang Q, Xiang X, et al. Assessment of silk fibroin for the repair of buccal mucosa in a rat model[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(5): 673-680.
- [58] Tang J, Han YJ, Zhang F, et al. Buccal mucosa repair with electrospun silk fibroin matrix in a rat model[J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(2): 105-112.
- [59] Schäfer S, Smeets R, Köpf M, et al. Antibacterial properties of functionalized silk fibroin and sericin membranes for wound healing applications in oral and maxillofacial surgery[J]. *Biomater Adv*, 2022, 135: 212740.
- [60] Zhang W, Chen LK, Chen JL, et al. Silk fibroin biomaterial shows safe and effective wound healing in animal models and a randomized controlled clinical trial[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(10). doi: 10.1002/adhm.201700121.
- [61] Xue R, Liu YL, Zhang QS, et al. Shape changes and interaction mechanism of escherichia coli cells treated with sericin and use of a sericin-based hydrogel for wound healing[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(15): 4663-4672.
- [62] Kouketsu A, Nogami S, Fujiwara M, et al. Clinical evaluations of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheets as oral surgical wound coverings after partial glossectomy[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(8): 964-968.
- [63] Takeuchi J, Suzuki H, Murata M, et al. Clinical evaluation of application of polyglycolic acid sheet and fibrin glue spray for partial glossectomy[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(2): e126-e131.
- [64] Yonezawa H, Yamada S, Yanamoto S, et al. Effect of polyglycolic acid sheets with fibrin glue (MCFP technique) on the healing of wounds after partial resection of the border of the tongue in rabbits: a preliminary study[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 50(5): 459-463.
- [65] Rokutanda S, Yanamoto S, Yamada S, et al. Application of polyglycolic acid sheets and fibrin glue spray to bone surfaces during oral surgery: a case series[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(5): 1017. e1-1017.e6.
- [66] Watcharajittanont N, Tabrizian M, Putson C, et al. Osseointegrated membranes based on electro-spun TiO₂/hydroxyapatite/polyurethane for oral maxillofacial surgery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 108: 110479.
- [67] Wen X, Xi K, Tang Y, et al. Immunized microspheres engineered hydrogel membrane for reprogramming macrophage and mucosal repair[J]. *Small*, 2023, 19(15): e2207030.
- [68] Shao WF, Chen R, Lin GL, et al. *In situ* mucoadhesive hydrogel capturing tripeptide KPV: the anti-inflammatory, antibacterial and repairing effect on chemotherapy-induced oral mucositis[J]. *Biomater Sci*, 2021, 10(1): 227-242.
- [69] Chang CW, Ho HO, Lo YJ, et al. Development of swellable local implants of a polyethyleneimine-poly(vinyl pyrrolidone) (PEI-PVP) hydrogel as a socket filler[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, 23(17): 2171-2184.
- [70] An H, Gu Z, Zhou LP, et al. Janus mucosal dressing with a tough and adhesive hydrogel based on synergistic effects of gelatin, polydopamine, and nanoclay[J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 126-138.