

功能性水凝胶伤口敷料的辐射制备及其研究进展

刘坤^{1,2} 唐冬旭^{1,3} 付婵丽^{1,2} 王智俊^{1,3} 陈黄琴² 李月生^{3,4}

¹(湖北科技学院药学院 咸宁 437100)

²(湖北科技学院口腔与眼视光医学院 咸宁 437100)

³(湖北科技学院辐射化学与功能材料湖北省重点实验室 咸宁 437100)

⁴(湖北智慧康养产业技术研究院 咸宁 437100)

摘要 水凝胶伤口敷料是一种新型的医用材料,具有止血抗菌、缩短伤口愈合进程、减轻患者伤口疼痛等作用。在水凝胶伤口敷料的制备方法中,辐射技术是不可或缺的手段之一,与其他制备水凝胶的方法相比,辐射法无需额外添加交联剂,操作简单,无污染。此外,通过控制辐射吸收剂量和条件,可以确保产品的稳定性和一致性。利用辐照技术制备水凝胶伤口敷料可以一步实现产品的制备和灭菌,降低生产成本,同时也确保了产品的安全性。本文主要总结了辐射技术制备水凝胶伤口敷料的分类、特点及其研究进展。同时,总结了水凝胶伤口敷料的应用,对未来水凝胶伤口敷料的发展以及更好地运用于临床进行展望。

关键词 辐射,水凝胶,伤口敷料,抗菌,止血

中图分类号 TL13

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2024-0020

引用该文:

刘坤,唐冬旭,付婵丽,等.功能性水凝胶伤口敷料的辐射制备及其研究进展[J].辐射研究与辐射工艺学报,2024,42(5):050101. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2024-0020.

LIU Kun, TANG Dongxu, FU Lili, *et al.* Radiation preparation and research progress of functional hydrogel wound dressings[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2024, 42(5): 050101. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2024-0020.



Radiation preparation and research progress of functional hydrogel wound dressings

LIU Kun^{1,2} TANG Dongxu^{1,3} FU Lili^{1,2} WANG Zhijun^{1,3} CHEN Huangqin² LI Yuesheng^{3,4}

¹(School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China)

²(School of Stomatology and Optometry, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China)

基金资助:湖北省科技厅科技重点研发计划(2022BCE026)、湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队项目(T2020022)、咸宁市科技研究与开发(高新类研发重点专项)项目(2021GXYP021)和湖北科技学院科学发展基金(2020TD01、2022FH09)资助
第一作者:刘坤,男,1998年出生,2021年毕业于皖南医学院,现为硕士研究生;共同第一作者:唐冬旭,男,1996年出生,2021年毕业于合肥师范学院,现为硕士研究生

通信作者:李月生,教授, E-mail: frank78929@163.com; 陈黄琴,教授, E-mail: chenhuangqin@163.com

收稿日期:初稿 2024-03-06; 修回 2024-06-05

Supported by the Key R&D Plan of Hubei Provincial Department of Science and Technology (2022BCE026), the Hubei Provincial Colleges and Universities Outstanding Young and Middle-aged Technological Innovation Team Project (T2020022), Xianning City Key Program of Science & Technology (2021GXYP021), and the Science Development Foundation of Hubei University of Science & Technology (2020TD01, 2022FH09)

First author: LIU Kun (male) was born in 1998, graduated from Wannan Medical College in 2021, and now he is a graduate student; Co-first author: TANG Dongxu (male) was born in 1996, graduated from Hefei Normal University in 2021, and now he is a graduate student

Corresponding author: LI Yuesheng, professor, E-mail: frank78929@163.com; CHEN Huangqin, professor, E-mail: chenhuangqin@163.com

Received 06 March 2024; accepted 05 June 2024

³(Hubei Key Laboratory of Radiation Chemistry and Functional Materials, Hubei University of
Science and Technology, Xianning 437100, China)

⁴(Hubei Smart Healthcare Industry Technology Research Institute, Hubei University of
Science and Technology, Xianning 437100, China)

ABSTRACT Wound hydrogel dressings are a novel type of medical material known for their hemostatic and antibacterial effects, which expedite wound healing and alleviate patient discomfort. Radiation technology plays an indispensable role in their preparation. Unlike other methods, radiation does not require additional crosslinking agents, simplifying the process and minimizing pollution. Moreover, product stability and consistency can be ensured by controlling absorbed radiation dose and conditions. Using radiation technology for hydrogel dressing preparation integrates sterilization into production, reducing costs and enhancing safety. This review categorizes, outlines characteristics, and surveys recent advances in radiation-prepared hydrogel wound dressings. Additionally, it summarizes their applications and forecasts their future development and expanded clinical utilization.

KEYWORDS Radiation, Hydrogel, Wound dressing, Antibacterial, Hemostasis

CLC TL13

伤口愈合是一个复杂的过程,包括止血、炎症、增殖和组织重塑4个阶段^[1]。伤口愈合的过程受到多种因素的影响,其中止血和抗菌尤为关键。在伤口的止血完成后,大量渗出的组织液会使伤口成为细菌繁殖的场所,具有感染的风险。因此,需要加快伤口止血愈合的速度,以降低感染风险^[2]。传统的伤口敷料(如止血带、绷带等)虽然制作简单,价格便宜,但其副作用明显,如:容易滋生细菌造成感染、创面与纱布粘连导致换药时会造成伤口撕裂,引起患者遭受二次伤害^[3]。医院常用的生物制品敷料虽具有良好止血、修复的效果,但价格昂贵,对储存条件要求较高,难以满足居民日常备用、医院急诊等需求。无机类止血材料会产生热量,并在体内聚集,造成机体的二次伤害,如组织和神经损伤^[4]。

水凝胶伤口敷料如今已被广泛研究,在接触血液、体液等人体组织及器官时展现了良好的生物相容性。辐射制备水凝胶的方法更加便捷、高效、绿色、环保、安全,可以用于快速止血,促进伤口部位组织愈合,并能控制药物的缓释,实现持续、长效、可控的治疗效果^[5]。辐射制备的水凝胶伤口敷料具有以下优点:(1)生物相容性好,不产生毒性和炎症反应;(2)具有抗细菌感染、抗病毒、止痛的效果;(3)可以促进伤口止血,吸收渗出物,稳定地贴合在伤口上促进细胞修复;(4)具有很好的机械强度,不易破损,保证了其使用过程中的完整性;(5)保湿性好,能保持创面湿润

的环境。

1 水凝胶伤口敷料的制备方法

水凝胶伤口敷料的制备可以分为物理交联法、化学交联法、辐射交联法。物理交联的水凝胶稳定性和机械强度较差;化学交联的水凝胶成分较为复杂,其中交联剂的残留可能对生物体具有毒性或刺激性,限制了水凝胶在生物医学领域的应用;辐射法无需额外添加交联剂,制备的水凝胶敷料机械性能稳定,更安全。

2 辐射制备水凝胶伤口敷料的方法

辐照技术在环境^[6]、农业^[7]、医学^[8]等领域已经得到广泛地应用。辐射法(表1)在伤口敷料的制备中主要分为 γ 射线辐射^[9]、电子束辐射^[10]、光辐射^[11]。辐射法可以使水辐解产生自由基($\cdot\text{H}$ 、 $\cdot\text{OH}$)并夺取单体或聚合物分子上的氢,产生大分子自由基,引发单体间的聚合反应,使单体连接成大分子链;使单体和聚合物会产生接枝反应;使聚合物分子间产生交联反应,形成三维网络结构(图1)。这种交联结构赋予水凝胶材料良好的机械性能和稳定性,使其具有较高的吸附性能、保湿性能、透气性和生物相容性。辐照可以消灭水凝胶中的致病性微生物,实现对水凝胶的消毒、灭菌。企业可以根据水凝胶的厚度调节电子束穿透深度,包装后再辐照,在常温下实现水凝胶的辐射交联灭菌。

表1 用于水凝胶辐射技术的分类
Table 1 Classification of hydrogel radiation techniques used

辐射种类	机理	特点	文献
Radiation type	Mechanism	Peculiarity	Ref.
γ射线辐射 Gamma-ray radiation	γ射线通过电离作用使水分子产生自由基,这些自由基可以夺取大分子链上的氢,从而使大分子链交联形成三维网络结构 Gamma rays cause water molecules to produce free radicals through ionization, and these free radicals can seize the hydrogen on the macromolecular chain, so that the macromolecular chain cross-linked to form a three-dimensional network structure	穿透力强,可以穿透物质并深入样品内部,辐射效率高 Strong penetration, can penetrate the material and deep inside the sample, high radiation efficiency	[9]
电子束辐射 Electron beam radiation	电子束辐射产生的高能电子通过电离和激发作用使聚合物溶液形成自由基,从而引发交联反应 The high energy electrons produced by the electron beam radiation can form free radicals in the polymer solution through ionization and excitation, thus triggering the cross-linking reaction	对射线利用率高、吸收剂量均匀、无污染 High utilization of rays, uniform absorption dose, no pollution	[10]
光辐射 Light radiation	光敏剂在特定波长的光照射下产生自由基,使聚合物分子之间产生交联反应,形成三维网络结构 The photosensitizer produces free radicals under the irradiation of specific wavelengths of light, which causes the cross-linking reaction between polymer molecules to form a three-dimensional network structure	环保、安全、操作简便 Environmental protection, safety, easy to operate	[11]

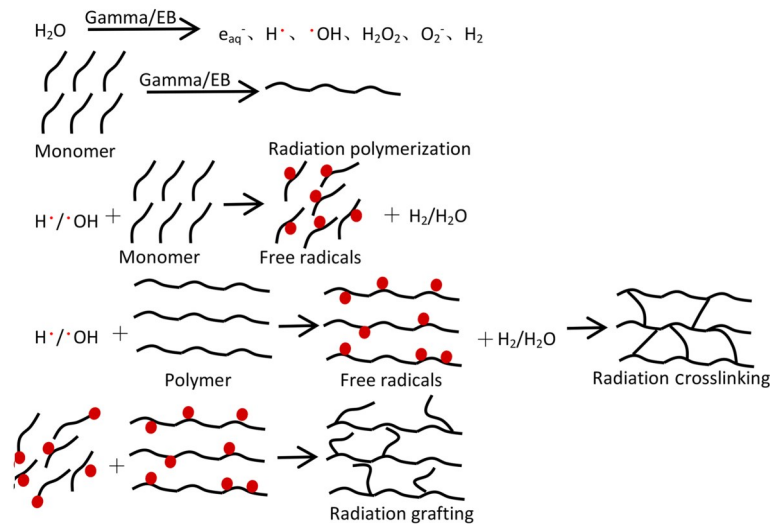


图1 辐射制备水凝胶敷料机理图
Fig.1 Mechanism diagram of preparation of hydrogel dressing by radiation

3 辐射制备水凝胶伤口敷料的类型

3.1 止血型水凝胶

伤口愈合的第一步是止血。壳聚糖(CS)是自然界中唯一的带正电荷的碱性多糖,可以吸引带负电荷的血细胞,从而诱导血小板聚集,同时刺激血小板释放凝血因子,促进和加速血液凝固^[12]。凝血指数(BCI)是用于评估血液凝固能力的一个指标,BCI指数越低,材料的促凝血效果越好^[13]。

Fan等^[14]把CS、明胶按不同的质量比加入5%(w/v)PVA混合均匀,在γ射线(⁶⁰Co)辐射下制得水凝胶,CS与明胶质量比为1:1时,水凝胶溶胀率为2900%,凝胶分数为68%,测定BCI在5min时达到最低值0.032(图2)。这表明了该水凝胶敷料可以及时有效地止血并大量地吸收伤口渗出物。Hattori等^[15]用紫外光交联法制备了CS/海藻酸钠水凝胶,并在大鼠的股动脉和静脉出血模型中使大鼠存活率提高到75%。

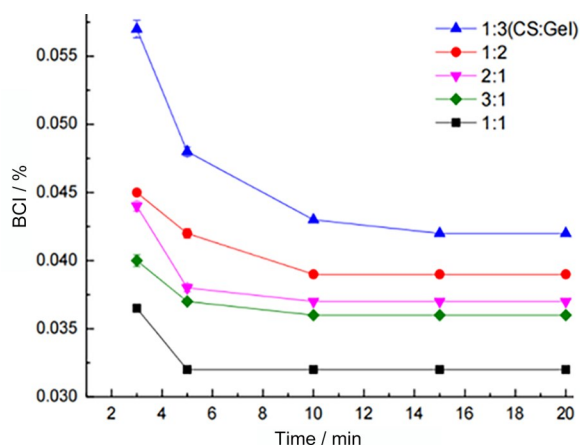


图2 壳聚糖/凝胶在不同比例下对凝血性能的影响^[14]
Fig.2 Effect of different ratio of CS/Gel on coagulation performance^[14]

3.1.1 负载无机材料的水凝胶

目前,用于止血的无机材料主要有无机多磷酸盐、硅酸盐矿物、沸石、高岭土、蒙脱石、二氧化硅等^[16]。与其他材料相比,无机材料物理、化学稳定,易于生产和运输,不需要特殊的储存条件,不含人类或动物来源的蛋白质。然而,大量的无机材料通常难以在伤口部位降解,一些无机止血剂吸水后的放热反应会导致严重的烧伤,会对患者造成二次伤害。无机材料与水凝胶结合,会充分发挥二者的优势,在及时有效的止血基础上,降低材料对人体的伤害。Okawa等^[17]把无机多磷酸盐与透明质酸相结合,制备出了新型水凝胶止血材料。该材料的止血效果优于单独水凝胶

的止血效果,这也表明了该复合材料的优异性。无机类材料与水凝胶结合制备的止血材料已被广泛研究,但通过辐射技术制备的此种止血材料却寥寥无几。光响应性甲基丙烯酸酐化明胶(GelMA)与二氧化硅可以通过紫外光照交联固化,得到的水凝胶可以牢牢地黏附在创面上,吸收创面出血,快速止血,并促进血管再生^[18]。

3.1.2 负载凝血酶的水凝胶

为了进一步增强水凝胶伤口敷料的血液促凝效果,可以将纤维蛋白原、凝血酶等促凝材料引入水凝胶中,增强其止血性能。血液凝固是一个复杂的过程,凝血酶直接作用于血液凝固的最后阶段,将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,促进血凝块形成^[19]。凝血酶是一种生物活性物质,其活性取决于特定的分子结构和化学键。在强辐射下,这些分子结构和化学键可能会受到破坏,导致凝血酶的活性降低或失活。可以采取吸附的方式或采用光辐射制备方法来保证凝血酶的稳定性。Wang等^[20]通过紫外光照射的方法,将游离凝血酶(Th)和负载Th的脂体(Th-Lipo)加入20%(w/w) GelMA和1%的光引发剂Irgacure 2959,制备凝血酶水凝胶,实现了释放Th用于血液凝固和持久释放以激活后期伤口愈合过程。磷脂双分子层和凝胶聚合物链之间的氢键有助于延长Th的释放时间,提高水凝胶的机械性能。Th介导Smad3磷酸化,促进I型胶原蛋白和 α -SMA的分泌,进而使创面收缩、修复(图3)。

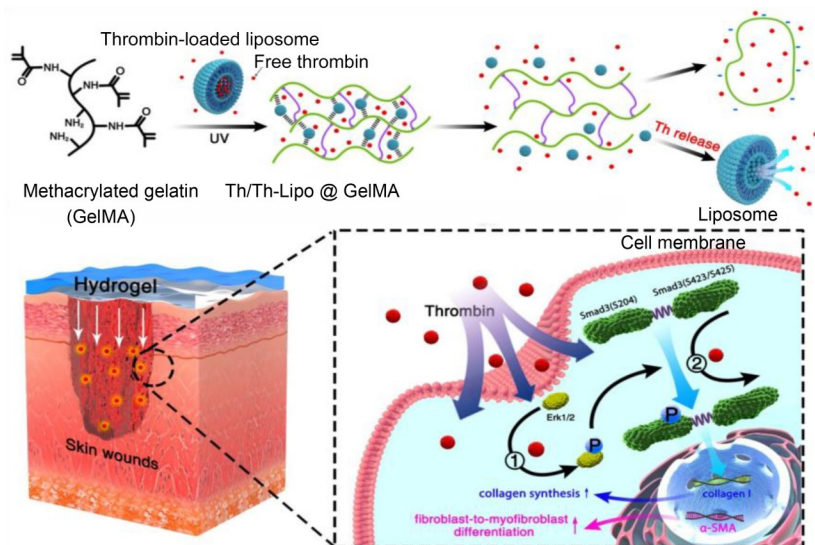


图3 负载Th及Th-Lipo的GelMA凝胶修复糖尿病皮肤缺损的示意图及分子机制^[20]

Fig.3 Schematic illustration and molecular mechanism of thrombin and thrombin-liposome loaded GelMA hydrogel for the repair of diabetic skin defects^[20]

3.2 抗菌型水凝胶

壳聚糖分子表面有大量具有阳离子性质的 $-NH_2$ ，可以与带负电的细菌细胞壁结合，破坏细胞膜，从而达到抗菌效果^[12]。Mozalewska等^[21]把0.5%(w/v)CS、10%(w/v)聚乙烯吡咯烷酮和1%(w/v)琼脂均匀混合形成聚合物溶液，采用电子束辐射技术使聚合物交联形成抗菌水凝胶，结果表明，CS的存在提高了水凝胶的吸水性，同时对革兰氏阳性菌具有很好的抑制效果。CS不溶于中性和碱性水溶液，改性的CS(如季铵盐壳聚糖^[22]、羧甲基壳聚糖^[23])易溶于水，在用于制备水凝胶伤口敷料时，对细菌的抑菌性能显著加强。为了进一步增强水凝胶伤口敷料的抗菌性，可以通过辐射技术，将抗菌药物、纳米银、纳米氧化锌等^[24-25]引入水凝胶中，使其具有更好的抗菌效果。

3.2.1 负载抗菌药物水凝胶

抗菌药物作为抗菌的有效手段，可以有效地抑制细菌的生长和繁殖。葡萄糖酸氯己定(CHG)是一种广谱抗菌药，可以破坏细菌的细胞壁，达到消灭细菌的效果。Kapanya等^[26]把CHG浸泡在

紫外辐射法制备的水凝胶中，结果表明，该水凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均具有抑制效果。纳米颗粒(NPs)具有非常大的相对表面积，可以有效负载更多的抗菌药物，提高了杀灭细菌和杀灭真菌的能力^[27]。Choipang等^[28]制备了负载盐酸环丙沙星(CIP)的聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)纳米颗粒，并与聚乙烯醇(PVA)混合，通过 γ 射线辐射交联、灭菌，制备了凝胶分数为 $(90.48 \pm 0.75)\%$ 、溶胀率为247.10%的水凝胶敷料。结果表明，CIP释放特性随着CIP负载含量而增加，初始时会产生大量释放，再持续保持较长时间的CIP释放，达到长效抗菌效果。庆大霉素可以阻断细菌蛋白质的合成，具有很强的稳定性，即使在50 kGy的 γ 射线辐射下也会保持抗菌的稳定性^[29]。庆大霉素与黄芪胶、金合欢胶等结合后制备的水凝胶敷料具有抗氧化、抗菌的效果，可以有效促进伤口愈合^[30]。

3.2.2 负载纳米金属水凝胶

抗生素的滥用会不断产生新的耐药菌株。因此，寻找更好的方法来控制和消除伤口中的细菌变得尤为重要。众多的金属纳米颗粒展现出良好的抗菌性能，抗菌原理如图4所示^[24]。

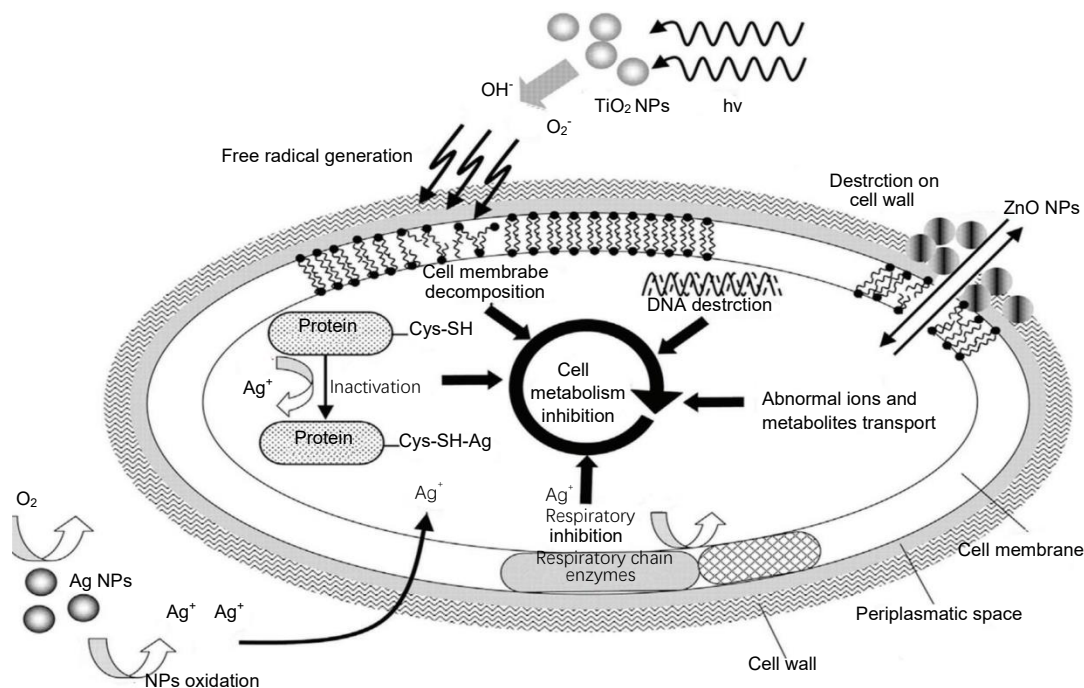


图4 金属和金属氧化物纳米颗粒的抗菌机制^[24]
Fig.4 Antibacterial mechanisms of metal and metallic oxide nanoparticles^[24]

Nasef等^[31]在3.3%(w/v)CS和16.7%(w/v)丙烯酸胺聚合物中加入AuCl₃溶液，通过 γ 射线辐射的方法，使丙烯酸胺中的 $-C=C-$ 断开，接枝到了CS的 $-NH_2$ 中并交联成水凝胶，Au³⁺还原成Au单

质，同时在水凝胶中引入银纳米(Ag-NPs)，得到的水凝胶通过与金纳米颗粒(Au-NPs)结合增强抗菌活性并降低水凝胶中Ag-NPs的细胞毒性。Au-NPs成本较高，应用有局限性。铜纳米颗粒(Cu-

NPs)凭借稳定的性质、低廉的价格被广泛应用于抗菌材料。Tao等^[32]使用N,N-双(丙烯酰)脒胺(BACA)包埋Cu-NPs,加入0.5 g甲基丙烯酸酐化明胶(GelMA)和0.05% (w/v)光引发剂Irgacure 2959,在紫外光辐射下制备了Cu-NPs水凝胶,通过近红外光热疗法,使Cu-NPs产生活性氧,可以有效地杀死金黄色葡萄球菌和大肠杆菌,这为金属纳米颗粒结合水凝胶实现抗菌提供了新的思路。

在金属纳米结构中,Ag-NPs表面活性高,可以与细菌的细胞壁和细胞膜结合,导致细胞质渗漏,破坏细菌的呼吸和代谢功能,抑制细菌生长,从而达到抗菌效果,常用于烧伤的治疗^[33]。有研究表明,Ag-NPs通过调节细胞因子支持伤口愈合,也通过调节角质形成细胞和成纤维细胞支持伤口的再上皮化和闭合^[34]。采用辐射方法不仅可以使聚合物溶液交联,还可以激发Ag⁺中的电子,使其跃迁至高能级轨道,然后再返回到低能级轨道时释放出能量,从而将Ag⁺还原为原子态的Ag,原子态的Ag聚集形成Ag-NPs^[35]。Singh等^[36]把0.01% (w/v) AgNO₃、15% (w/v) PVP和2.5% (w/v) 卡拉胶均匀混合,通过 γ 射线吸收剂量为25 kGy,制备出了Ag-NPs水凝胶。结果表明,该Ag-NPs水凝胶对铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和白念珠菌等均具有很强抗菌效果。随着Ag-NPs含量增加,水凝胶对大肠杆菌的抑菌率增强,但Ag-NPs含量的增加会使水凝胶的凝胶分数和机械强度略有降低,这也表明Ag-NPs对聚合物溶液的辐射交联有一定的干扰^[37]。

3.2.3 负载纳米金属氧化物的水凝胶

纳米金属氧化物如MgO、TiO₂、ZnO、CaO具有广泛的抗菌活性,这些金属氧化物纳米颗粒可以通过多种机制发挥抗菌作用,包括氧化应激、表面电荷作用、光催化作用等,破坏细菌膜和细菌内的分子结构,从而杀死细菌^[38]。Albalwi等^[39]把5% (w/v) MgO-NPs、20% (v/v) 丙烯酸、3% (w/v) PVA通过 γ 射线辐射的方法,使聚合物之间交联,制备了抗菌型MgO-NPs水凝胶,溶胀率达到800%,MgO-NPs水凝胶会破坏细菌细胞膜,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有很强的抑制效果。TiO₂是一种具有光敏性的金属氧化物,在光照条件下,TiO₂表面产生的光生空穴能够对细菌具有杀菌作用^[40]。Li等^[41]以TiO₂、羧甲基壳聚糖、PVA为原料,利用电子束辐射制备了具有光敏抗菌性的水凝胶。结果表明,TiO₂的引入不仅增强了

水凝胶的力学性能,还增强了水凝胶的抗菌性能。有研究表明,高浓度的Ag-NPs可能对人体细胞产生一定的毒性^[33],相比之下,ZnO-NPs的安全性相对较高且价格便宜。ZnO-NPs可以增加水凝胶伤口敷料的溶胀性和抗菌性^[42]。Raafat等^[43]把黄原胶(Xan)、PVA以一定比例制备聚合物溶液,加入质量分数0.5%~5%的ZnO-NPs,利用 γ 射线辐射交联、灭菌,合成了(Xan-PVA)/ZnO-NPs水凝胶伤口敷料。实验表明,该水凝胶伤口敷料的溶胀率高达1 052%,且对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等均具有抑制效果。随着ZnO-NPs含量的增加,水凝胶溶血率也从5.3%降低至0.44%,这也表明了其良好的血液相容性。

3.3 促进伤口愈合型水凝胶

伤口愈合是一个缓慢且长期的过程,水凝胶敷料可作用于伤口愈合的整个阶段。天然高分子多糖(如壳聚糖(CS)、海藻酸钠(SA)、黄芪胶(TG)等)具有良好的生物活性,已被广泛应用于伤口敷料。在辐射条件下,天然高分子多糖溶液的交联反应和降解反应同时发生,当吸收剂量达到一定量时,交联反应和降解反应会出现稳定的动态平衡,这时凝胶分数则会达到平稳的饱和状态^[21]。在 γ 射线辐射下,低分子壳聚糖(M_w : 50 000~190 000)在与PVA和明胶形成的水凝胶膜更有利于细胞生长,从而改善细胞形态和细胞骨架组织^[44]。SA与丙烯酸在 γ 射线辐射接枝交联下制备的水凝胶具有很强的吸水性^[45]。Singh等^[46]采用 γ 射线辐射法制备了以3.5% (w/v) TG、5% (w/v) PVA和3.125% (w/v) SA为原料的无菌水凝胶创面敷料,溶胀率达280%,该水凝胶不仅具有生物相容性和对微生物不渗透性,还能维持最佳伤口愈合环境,加快伤口愈合进程的能力。有研究显示, γ 射线辐射制备的PVA/羧甲基化壳聚糖/蜂蜜水凝胶敷料中,蜂蜜占比越高,伤口恢复性能越强^[47]。

为了能更快速有效地愈合伤口,Yao等^[48]将15% (v/v) 丙烯酸(AAc)、15% (v/v) 甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)接枝到质量百分比2%的壳聚糖溶液中,通过紫外辐射法制备了CS-PAA-pHEMA水凝胶,将其浸泡在表皮生长因子(EGF)溶液中,其主链上的-COO⁻可以吸引并固定EGF,并可以在7 d内缓慢释放。在大鼠全层皮肤缺损模型修复中可以观察到含有EGF的水凝胶对大鼠伤口愈合效果最好(图5)。

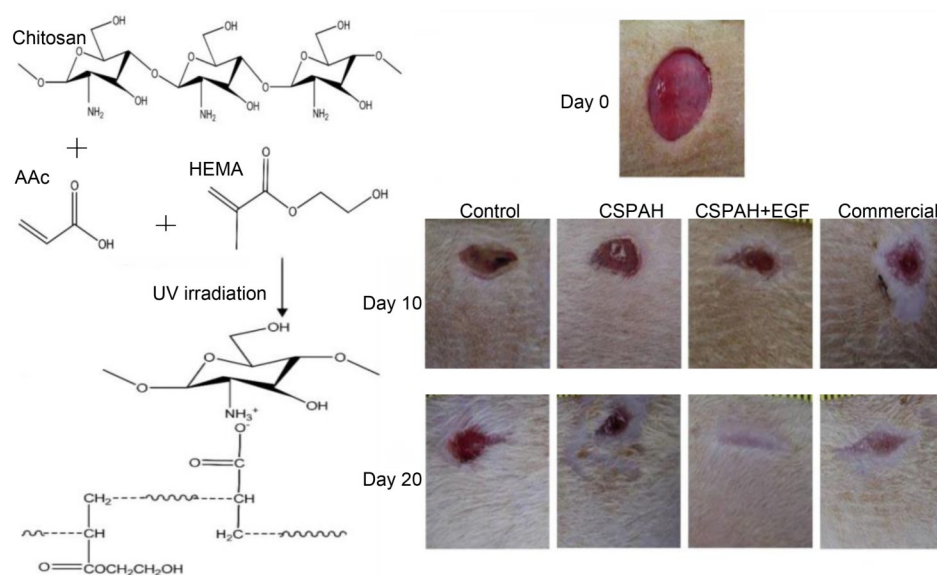


图5 CS-PAA-pHEMA水凝胶的制备机理及伤口修复图^[48]
Fig.5 Preparation mechanism and wound repair diagram of CS-PAA-pHEMA hydrogel^[48]

3.4 止痛型水凝胶

伤口止痛并不能直接促进伤口愈合的过程，但可以改善患者心理状态等，间接地促进伤口愈合。水凝胶与止痛药物结合，可以控制药物的释放速率和时间，从而实现持续、缓慢释放药物的效果，保护药物免受生物降解的影响，提高药物稳定性^[49]。Singh等^[50]在27.3 kGy的 γ 射线辐射吸收剂量下合成了4%(w/v)TG、6%(w/v)PVA、6%(w/v)PVP水凝胶敷料，溶胀率达到了440%，对庆大霉素和利多卡因的包封率分别为63.98%、40.96%。药物释放动力学模型分别是Hixson-Crowell模型、Kosmeyer-Peppas模型，不仅可以长时间缓解伤口疼痛，而且还可以提供长时间的感

染保护，从而可以使伤口更好地愈合。

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是目前用于术后疼痛管理的最常用的非阿片类镇痛药。NSAIDs可以抑制前列腺素的合成，直接作用于伤害性感受器，阻止致痛物质的形成和释放，从而达到机体止痛的效果。脊髓小胶质细胞激活量与术后疼痛指数呈正相关，Araki等^[51]将非甾体类抗炎药酮洛芬(ketoprofen)与明胶(gel)结合，通过抗OX-42和磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶抗体评估脊髓小胶质细胞激活量(图6)，表明酮洛芬水凝胶阻断了与术后脊髓疼痛相关的小胶质细胞激活，这表明植入NSAIDs浸润明胶水凝胶可作为术后患者长期缓解疼痛的有效镇痛方法。

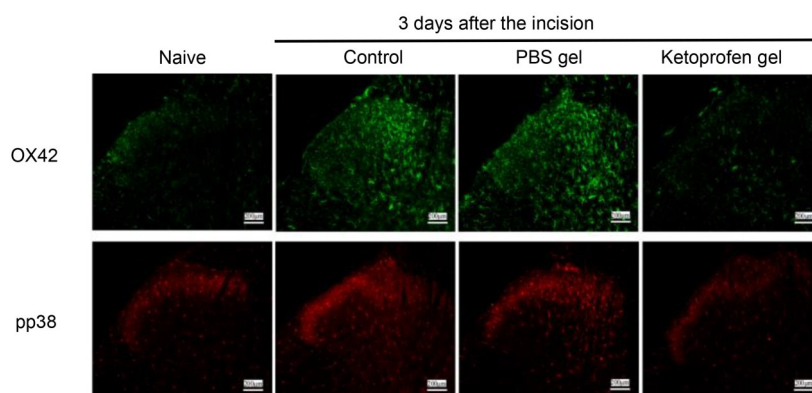


图6 脊髓小胶质细胞的抗OX-42和抗pp38抗体免疫染色^[51]
Fig.6 Immunostaining of microglia in the spinal cord with anti-OX-42 and anti-pp38 antibodies^[51]

4 应用现状

4.1 水凝胶伤口敷料的应用

水凝胶伤口敷料作为一种新型的伤口修复材料，在医疗领域中得到了广泛应用。辐照制备的水凝胶伤口敷料可以用作创伤外科、烧伤科、康复医学等领域。它适用于各类伤口，如慢性伤口、手术切口、烧伤创面、慢性溃疡、褥疮等^[52-53]。辐射法制备水凝胶可以实现制备和灭菌同时进行，简化了制备流程，节约了整体成本。经过实验和临床研究表明，水凝胶伤口敷料可以应用于急性伤口的快速止血，慢性溃疡的长期抗菌，烧伤创面的有效抗菌止痛，减少伤口的换药次数，避免伤口二次伤害。同时，对于伤口愈合、组织再生都具有良好的促进效果。水凝胶伤口敷料的可调湿性和渗透性，可以根据伤口的愈合阶段和情况进行个性化的治疗，提高治疗效果(图7)^[54-55]。

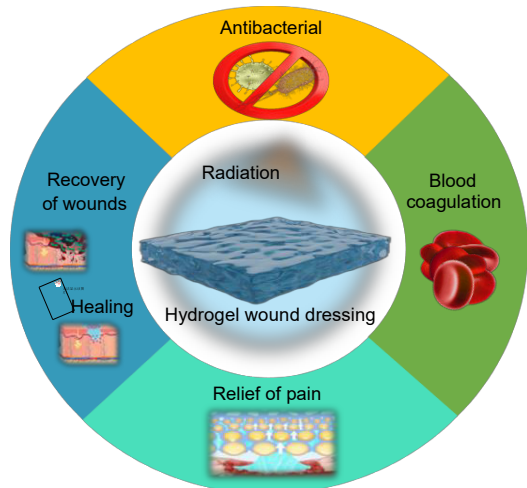


图7 水凝胶伤口敷料的应用^[54-55]
Fig.7 Application of hydrogels wound dressings^[54-55]

4.2 市场现状

目前，市场上辐照加工的水凝胶伤口敷料产品有很多，见表2。

表2 辐照加工水凝胶伤口敷料市场现状
Table 2 The market status of irradiation-processed hydrogel wound dressings

品牌	商品名称(注册证号)	销售产品	来源
Brand	Product (registration number)	Sell productst	Source
优格(法国)	水胶体敷料(国械注进20163145060)	安普贴	http://www.urgo.cn/
Urgo (France)	The hydrocolloid dressing (GXZJ 20163145060)	UrgoAmp	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
保赫曼(德国)	水凝胶伤口敷料(国械注进20163145049)	HydroTac®	https://www.hartmann.info/zh-cn/
Paul Hartmann (Germany)	Hydrogel wound dressings (GXZJ 20163145049)	transparent (MDR)	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
康维德(英国)	水胶体敷料(国械注进20163145002)	多爱肤	https://www.hartmann.info/zh-cn/
Convatec (Britain)	Hydrocolloid dressing (GXZJ 20163145002)	DuoDERM	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
长春吉原生物	医用水凝胶创伤敷料(吉械注准20212140003)	冷宁康	http://www.jat.net.cn/index.html
Changchun JA Biotech	Medical hydrogel wound dressings (JXZN 20212140003)	Leng Ningkang	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
惠州华阳医疗	医用水凝胶敷料(粤械注准20152140232)	罗敷康	http://www.foryoumedical.com/Home.html ; https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
Huizhou Foryou Medical	Medical hydrogel dressings(YXZN 20152140232)	LUOFUCON	
威海洁瑞	水胶体敷料(鲁械注准20172140050)	洁瑞水胶体敷料	https://www.wegojierui.com/
Weihai Jierui Medical	Hydrocolloid dressing (LXZN 20172140050)	Jierui Hydrocolloid dressing	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
南京荣岩医疗器械有限公司	壳聚糖水凝胶伤口敷料(苏械注准20152141106)	无	https://www.nmpa.gov.cn/datasetearch/search-result.html
Nanjing Gelfeel Medical Devices Co., Ltd.	Chitosan hydrogel wound dressing (SXZN 20152141106)	Without	

进口的水凝胶敷料类品牌主要有法国优格、德国保赫曼、英国 Convatec 等，这些品牌都充分利用了辐照技术，制备了性能优异的水凝胶敷料，占据了中国市场的很大份额。目前国内有关辐照制备水凝胶敷料的专利有很多，但大部分专利由于各种原因未被授权或取消授权，到目前为止，真正被授权的发明专利很少，而这些授权专利中真正实现产业化的屈指可数。企业采用化学交联法制备的水凝胶敷料中的交联剂残留物可能会存有毒性。此外，制备的水凝胶敷料还需要进一步高温灭菌或辐照灭菌，这也增加了商品的成本。国内制备水凝胶敷料产品的厂家主要有长春吉原、华阳医疗、威海洁瑞等。其中，长春吉原采用自屏蔽式电子加速器，功率为 1 kW，能量为 2.0 MeV，占地面积小，能够在运行过程中实现自我屏蔽，防止辐射泄漏，确保操作安全。把水凝胶前驱液密封包装，放入电子加速器传送带中，在常温下就可以实现交联和灭菌，简化了生产流程，降低了生产成本。

5 结论和展望

水凝胶伤口敷料在未来的伤口治疗中必不可少。水凝胶敷料可以结合凝血因子、药物、金属和金属氧化物纳米颗粒、生长因子等，从而更适用于临床中不同需求。由于天然多糖的辐照降解性，利用辐照技术制备含有天然多糖的水凝胶敷料时，需要进一步探讨多糖的改性和辐照剂量等。酶类、生长因子等易变性的蛋白类物质在与聚合物溶液结合时不适宜用 γ 射线或电子束直接辐射制备，但可以通过辐照技术制备出水凝胶敷料，再经过吸附的方式把酶类、生长因子等与水凝胶有效地结合，也可以通过引入光敏剂进行光辐射制备，以减少蛋白质的变性。利用辐照技术制备的水凝胶敷料已经广泛应用于临床，相关技术专利数量虽多，但是，授权专利产品转化仍有很大的提升空间。企业充分利用辐照加工技术可以降低生产成本，并在同类型的水凝胶产品中展现出更好的品质和价格优势。

辐照技术制备的水凝胶伤口敷料依然存在很大的难点与挑战，需要满足国家的相关要求，以确保产品的安全性。随着辐射技术的不断完善，生物医学和纳米技术的不断进步，有望开发出更为先进和高效的水凝胶伤口敷料。未来，水凝胶敷料可能会结合更多的生物活性成分，以实现更

快速和更完全的伤口愈合。此外，纳米材料技术的发展可能会为水凝胶敷料的制备和应用带来新的突破，这些都将成为水凝胶伤口敷料的功能提升提供新的可能。然而，科研工作者仍然面临着以下挑战：(1)如何确保生物活性成分的稳定性和活性；(2)如何避免纳米材料的潜在细胞毒性；(3)如何避免抗生素滥用导致细菌的耐药性增强；(4)如何在材料和制备方法上进行创新。同时科研人员也要协助企业共同完成研究成果的商业化，这样才能不断探索新技术、研究新产品。

作者贡献声明 李月生提出了论文的书写思路；刘坤完成了论文的撰写工作，以及文章中图片的绘制和修改；唐冬旭完成了辐射技术原理的描述和市场现状的检索调查；王智俊负责水凝胶敷料止血、抗菌部分的总结；付婵丽负责止痛型、伤口修复型水凝胶敷料的总结；陈黄琴完成了对文章的内容、格式的修改审核工作。所有作者均已阅读并认可该论文最终版的所有内容。

参考文献

- 1 da Silva L P, Reis R L, Correlo V M, *et al.* Hydrogel-based strategies to advance therapies for chronic skin wounds[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2019, **21**: 145-169. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-060418-052422.
- 2 Bal- Öztürk A, Özkahraman B, Özbaş Z, *et al.* Advancements and future directions in the antibacterial wound dressings — a review[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2020, **109**(5): 703-716. DOI: 10.1002/jbm.b.34736.
- 3 Chang C T. The hemostatic effect and wound healing of novel collagen-containing polyester dressing[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2023, **34**(15): 2124-2143. DOI: 10.1080/09205063.2023.2230842.
- 4 Guo B L, Dong R N, Liang Y P, *et al.* Haemostatic materials for wound healing applications[J]. *Nature Reviews Chemistry*, 2021, **5**(11): 773-791. DOI: 10.1038/s41570-021-00323-z.
- 5 Li Y, Hao D F, Feng G, *et al.* A hydrogel wound dressing ideally designed for chronic wound care[J]. *Matter*, 2023, **6**(4): 1060-1062. DOI: 10.1016/j.matt.2023.03.006.
- 6 Gu Y, Zhang B W, Guo Z, *et al.* Radiation-induced cross-linking: a novel avenue to permanent 3D modification of polymeric membranes[J]. *Nuclear Science and Techniques*, 2021, **32**(7): 70. DOI: 10.1007/s41365-021-00905-y.

- 7 高杨, 冯鑫鑫, 李林繁, 等. 辐射法制备淀粉基超级吸水材料及其性能[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2023, **41** (1): 010204. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0112.
GAO Yang, FENG Xinxin, LI Linfan, *et al.* Preparation of a starch-based superabsorbent polymer by γ -ray irradiation and investigation of its properties[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2023, **41** (1): 010204. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0112.
- 8 Changotra R, Guin J P, Khader S A, *et al.* Radiolytic degradation of ornidazole in aqueous solutions by electron beam irradiation: implications to parameters, kinetics, toxicity and cost evaluation[J]. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2020, **8**(5): 104423. DOI: 10.1016/j.jece.2020.104423.
- 9 Afroz S, Afrose F, Alam A K M M, *et al.* Synthesis and characterization of polyethylene oxide (PEO) —N, N-dimethylacrylamide (DMA) hydrogel by gamma radiation [J]. Advanced Composites and Hybrid Materials, 2019, **2** (1): 133-141. DOI: 10.1007/s42114-018-0058-x.
- 10 Hafezi Moghaddam R, Dadfarnia S, Shabani A M H, *et al.* Electron beam irradiation synthesis of porous and non-porous pectin based hydrogels for a tetracycline drug delivery system[J]. Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications, 2019, **102**: 391-404. DOI: 10.1016/j.msec.2019.04.071.
- 11 Wang Y T, Zhang S, Wang J. Photo-crosslinkable hydrogel and its biological applications[J]. Chinese Chemical Letters, 2021, **32**(5): 1603-1614. DOI: 10.1016/j.cclet.2020.11.073.
- 12 Zhang S X, Lei X X, Lyu Y L, *et al.* Recent advances of chitosan as a hemostatic material: hemostatic mechanism, material design and prospective application[J]. Carbohydrate Polymers, 2024, **327**: 121673. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121673.
- 13 Zhao P W, Guo Z D, Wang H, *et al.* A multi-crosslinking strategy of organic and inorganic compound bio-adhesive polysaccharide-based hydrogel for wound hemostasis[J]. Biomaterials Advances, 2023, **152**: 213481. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213481.
- 14 Fan L H, Yang H, Yang J, *et al.* Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, **146**: 427-434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002.
- 15 Hattori H, Amano Y, Nogami Y, *et al.* Hemostasis for severe hemorrhage with photocrosslinkable chitosan hydrogel and calcium alginate[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2010, **38**(12): 3724-3732. DOI: 10.1007/s10439-010-0121-4.
- 16 Li X F, Lu P P, Jia H R, *et al.* Emerging materials for hemostasis[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2023, **475**: 214823. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214823.
- 17 Okawa M, Sakoda M, Ohta S, *et al.* The balance between the hemostatic effect and immune response of hyaluronan conjugated with different chain lengths of inorganic polyphosphate[J]. Biomacromolecules, 2020, **21**(7): 2695-2704. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00390.
- 18 Chen Y X, Xing Y, Han J H, *et al.* Multifunctional MMP9-responsive silicasomes-GelMA hydrogels with bacteria-targeting capability and tissue restoration function for chronic wound infection[J]. Chemical Engineering Journal, 2023, **475**: 146246. DOI: 10.1016/j.cej.2023.146246.
- 19 Zhang Q D, Duan Q Y, Tu J, *et al.* Thrombin and thrombin-incorporated biomaterials for disease treatments [J]. Advanced Healthcare Materials, 2024, **13**(5): e2302209. DOI: 10.1002/adhm.202302209.
- 20 Wang C Y, Wu T Y, Liu G W, *et al.* Promoting coagulation and activating SMAD3 phosphorylation in wound healing via a dual-release thrombin-hydrogel[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, **397**: 125414. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125414.
- 21 Mozalewska W, Czechowska-Biskup R, Olejnik A K, *et al.* Chitosan-containing hydrogel wound dressings prepared by radiation technique[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2017, **134**: 1-7. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2017.01.003.
- 22 Liu F S, Zhang X W, Xiao X L, *et al.* Improved hydrophobicity, antibacterial and mechanical properties of polyvinyl alcohol/quaternary chitosan composite films for antibacterial packaging[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, **312**: 120755. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.120755.
- 23 Zhao L, Mitomo H, Zhai M L, *et al.* Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation[J]. Carbohydrate Polymers, 2003, **53**(4): 439-446. DOI: 10.1016/s0144-8617(03)00103-6.
- 24 Moritz M, Geszke-Moritz M. The newest achievements in synthesis, immobilization and practical applications of antibacterial nanoparticles[J]. Chemical Engineering Journal, 2013, **228**: 596-613. DOI: 10.1016/j.cej.2013.05.046.
- 25 Li S Q, Dong S J, Xu W G, *et al.* Antibacterial hydrogels [J]. Advanced Science, 2018, **5**(5): 1700527. DOI: 10.1002/advs.201700527.
- 26 Kapanya A, Somsunan R, Molloy R, *et al.* Synthesis of polymeric hydrogels incorporating chlorhexidine

- gluconate as antibacterial wound dressings[J]. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 2020, **31**(7): 895-909. DOI: 10.1080/09205063.2020.1725862.
- 27 Rai M K, Deshmukh S D, Ingle A P, *et al.* Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria[J]. Journal of Applied Microbiology, 2012, **112**(5): 841-852. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x.
- 28 Choipang C, Chuysinuan P, Suwantong O, *et al.* Hydrogel wound dressings loaded with PLGA/ciprofloxacin hydrochloride nanoparticles for use on pressure ulcers[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018, **47**: 106-114. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.06.025.
- 29 Bozdag S, Weyenberg W, Adriaens E, *et al.* *In vitro* evaluation of gentamicin- and vancomycin-containing minitablets as a replacement for fortified eye drops[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010, **36** (11): 1259-1270. DOI: 10.3109/03639041003718030.
- 30 Singh B, Rajneesh. Gamma radiation synthesis and characterization of gentamicin loaded polysaccharide gum based hydrogel wound dressings[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018, **47**: 200-208. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.07.014.
- 31 Nasef S M, Khozemy E E, Mahmoud G A. pH-responsive chitosan/acrylamide/gold/nanocomposite supported with silver nanoparticles for controlled release of anticancer drug[J]. Scientific Reports, 2023, **13**(1): 7818. DOI: 10.1038/s41598-023-34870-w.
- 32 Tao B L, Lin C C, Deng Y M, *et al.* Copper-nanoparticle-embedded hydrogel for killing bacteria and promoting wound healing with photothermal therapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2019, **7**(15): 2534-2548. DOI: 10.1039/c8tb03272f.
- 33 Ovais M, Ahmad I, Khalil A T, *et al.* Wound healing applications of biogenic colloidal silver and gold nanoparticles: recent trends and future prospects[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2018, **102**(10): 4305-4318. DOI: 10.1007/s00253-018-8939-z.
- 34 Liu X L, Lee P Y, Ho C M, *et al.* Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing[J]. ChemMedChem, 2010, **5**(3): 468-475. DOI: 10.1002/cmdc.200900502.
- 35 Wang S J, Zhang Y W, Ma H L, *et al.* Ionic-liquid-assisted facile synthesis of silver nanoparticle-reduced graphene oxide hybrids by gamma irradiation[J]. Carbon, 2013, **55**: 245-252. DOI: 10.1016/j.carbon.2012.12.033.
- 36 Singh D, Singh A, Singh R. Polyvinyl pyrrolidone/carrageenan blend hydrogels with nanosilver prepared by gamma radiation for use as an antimicrobial wound dressing[J]. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 2015, **26**(17): 1269-1285. DOI: 10.1080/09205063.2015.1087366.
- 37 Zhou Y, Zhao Y H, Wang L, *et al.* Radiation synthesis and characterization of nanosilver/gelatin/carboxymethyl chitosan hydrogel[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2012, **81**(5): 553-560. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2012.01.014.
- 38 Abou El Fadl F I, Hegazy D E, Maziad N A, *et al.* Effect of nano-metal oxides (TiO₂, MgO, CaO, and ZnO) on antibacterial property of (PEO/PEC-co-AAm) hydrogel synthesized by gamma irradiation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, **250**: 126248. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126248.
- 39 Albalwi H, Abou El Fadl F I, Ibrahim M M, *et al.* Antibacterial impact of acrylic acid/polyvinyl alcohol/MgO various nanocomposite hydrogels prepared by gamma radiation[J]. Polymer Bulletin, 2022, **79**(9): 7697-7709. DOI: 10.1007/s00289-021-03866-9.
- 40 Yang J Y, Liu D L, Li Y S, *et al.* Radiation construction and excellent performances of Ag NPs/TiO₂/PEG/PVP multifunctional aerogel: adsorption-photocatalytic degradation, photosensitive antibacterial and cytotoxicity [J]. Journal of Materiomics, 2024, **10**(3): 585-593. DOI: 10.1016/j.jmat.2023.08.008.
- 41 Li Y S, Han Y, Qin J T, *et al.* Photosensitive antibacterial and cytotoxicity performances of a TiO₂/carboxymethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) nanocomposite hydrogel by *in situ* radiation construction[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2016, **133**(44): e44150. DOI: 10.1002/app.44150.
- 42 Arab M, Jallab M, Ghaffari M, *et al.* Synthesis, rheological characterization, and antibacterial activity of polyvinyl alcohol (PVA)/zinc oxide nanoparticles wound dressing, achieved under electron beam irradiation[J]. Iranian Polymer Journal, 2021, **30**(10): 1019-1028. DOI: 10.1007/s13726-021-00952-7.
- 43 Raafat A I, El-Sawy N M, Badawy N A, *et al.* Radiation fabrication of Xanthan-based wound dressing hydrogels embedded ZnO nanoparticles: *in vitro* evaluation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, **118**: 1892-1902. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.031.
- 44 Casimiro M H, Pereira A, Leal J P, *et al.* Chitosan/PVA based membranes processed by gamma radiation as

- scaffolding materials for skin regeneration[J]. Membranes, 2021, **11**(8): 561. DOI: 10.3390/membranes11080561.
- 45 叶枫, 谷雨, 韩斐, 等. 辐射接枝交联制备海藻酸钠系高吸水树脂[J]. 核技术, 2020, **43**(12): 120301. DOI: 10.11889/j.0253-3219.2020.hjs.43.120301.
YE Feng, GU Yu, HAN Fei, *et al.* Preparation of sodium alginate-based super absorbent polymer by radiation grafting and crosslinking[J]. Nuclear Techniques, 2020, **43**(12): 120301. DOI: 10.11889/j. 0253-3219.2020. hjs. 43.120301.
- 46 Singh B, Varshney L, Francis S, *et al.* Designing tragacanth gum based sterile hydrogel by radiation method for use in drug delivery and wound dressing applications[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, **88**: 586-602. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.03.051.
- 47 Afshari M J, Sheikh N, Afarideh H. PVA/CM-chitosan/honey hydrogels prepared by using the combined technique of irradiation followed by freeze-thawing[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2015, **113**: 28-35. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2015.04.023.
- 48 Yao H Y, Lin H R, Sue G P, *et al.* Chitosan-based hydrogels prepared by UV polymerization for wound dressing[J]. Polymers and Polymer Composites, 2019, **27** (3): 155-167. DOI: 10.1177/0967391118820477.
- 49 Hu B, Gao M Z, Boakye-Yiadom K O, *et al.* An intrinsically bioactive hydrogel with on-demand drug release behaviors for diabetic wound healing[J]. Bioactive Materials, 2021, **6**(12): 4592-4606. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.040.
- 50 Singh B, Varshney L, Francis S, *et al.* Synthesis and characterization of tragacanth gum based hydrogels by radiation method for use in wound dressing application [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2017, **135**: 94-105. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2017.01.044.
- 51 Araki Y, Kaibori M, Matsumura S, *et al.* Novel strategy for the control of postoperative pain: long-lasting effect of an implanted analgesic hydrogel in a rat model of postoperative pain[J]. Anesthesia and Analgesia, 2012, **114**(6): 1338-1345. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824b26a2.
- 52 Dong Y N, Li Y X, Fan B R, *et al.* Long-term antibacterial, antioxidative, and bioadhesive hydrogel wound dressing for infected wound healing applications [J]. Biomaterials Science, 2023, **11**(6): 2080-2090. DOI: 10.1039/d2bm01981g.
- 53 Cui R W, Zhang L H, Ou R Y, *et al.* Polysaccharide-based hydrogels for wound dressing: design considerations and clinical applications[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2022, **10**: 845735. DOI: 10.3389/fbioe.2022.845735.
- 54 Zhou C, Sheng C J, Chen J J, *et al.* Gradual hydrogel degradation for programable repairing full-thickness skin defect wound[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, **450**: 138200. DOI: 10.1016/j.cej.2022.138200.
- 55 Lan J Z, Shi L X, Xiao W Y, *et al.* A rapid self-pumping organohydrogel dressing with hydrophilic fractal microchannels to promote burn wound healing[J]. Advanced Materials, 2023, **35**(38): e2301765. DOI: 10.1002/adma.202301765.