

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 第七届华东地区优秀期刊



## 透皮制剂专栏：

用于经皮给药系统研究的皮肤模型与关键质量控制

皮肤局部外用制剂Q3等同性研究技术要点解析

流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展

改良型透皮给药系统的开发要点阐述

妥洛特罗透皮贴剂的国内外研究进展

皮肤局部给药中新载体技术的研究与应用



微信号 : cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

5

2022年5月

第53卷

Vol.53 No.5

ISSN 1001-8255



9 771001 825220

0 5>

中国医药工业杂志

二〇二二年

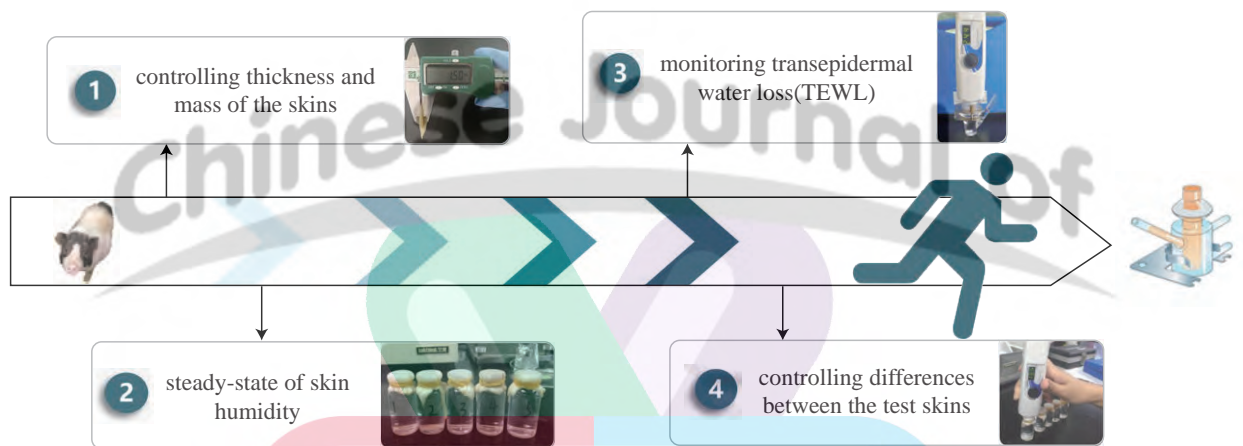
第五十三卷

第五期

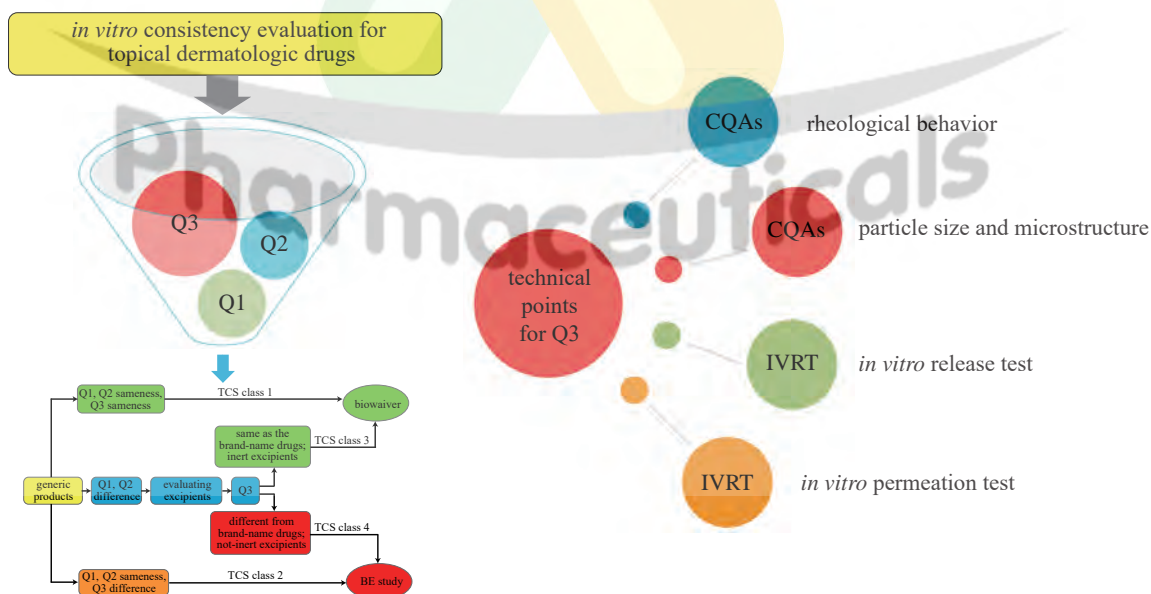
第591-762页

## · 透皮制剂专栏 (Special Column of Transdermal Preparations) ·

- 592** 用于经皮给药系统研究的皮肤模型与关键质量控制.....  
 .....朱慧勇, 武余波, 卢望丁, 杨晓钰, 胡阳阳, 罗华菲\*  
 Skin Models and Critical Quality Control for the Studies of Transdermal Drug Delivery Systems  
 .....ZHU H Y, WU Y B, LU W D, YANG X Y, HU Y Y, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.001

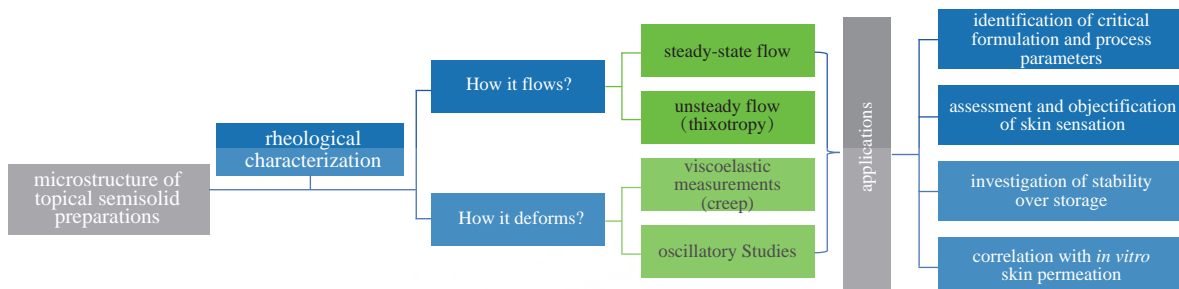


- 601** 皮肤局部外用制剂 Q3 等同性研究技术要点解析.....  
 .....武余波, 黄乐乐, 卢望丁, 朱慧勇, 马晋隆, 罗华菲\*, 倪睿\*  
 Analysis of Technical Points on Topical Dermatologic Drugs for Q3 Equivalence Study.....  
 .....WU Y B, HUANG L L, LU W D, ZHU H Y, MA J L, LUO H F\*, NI R\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.002

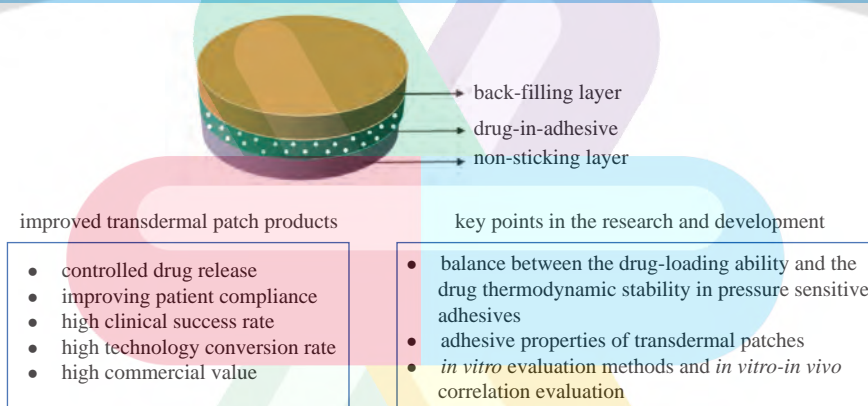




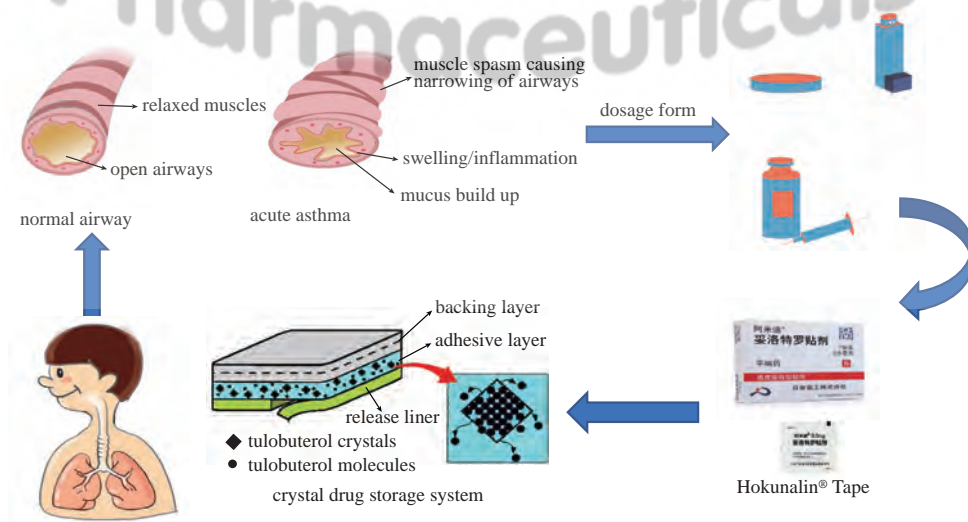
- 611 流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展.....  
 .....黄乐乐, 马晋隆, 王嘉明, 徐 驿, 徐盛超, 朱慧勇, 史家骏, 倪 睿\*, 罗华菲\*  
 Progress in Application of Rheological Evaluation in Formulation Development of Semisolid Preparations for Topical Skin Use.....  
 .....HUANG L L, MA J L, WANG J M, XU Y, XU S C, ZHU H Y, SHI J J, NI R\*, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.003



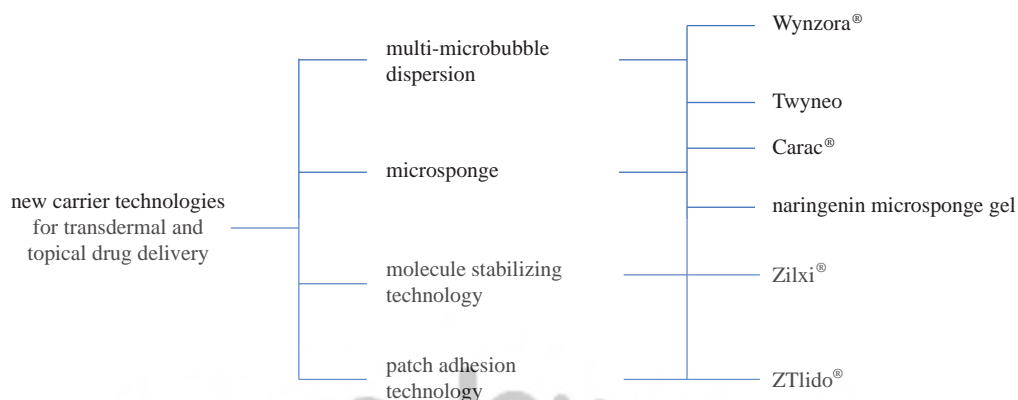
- 621 改良型透皮给药系统的开发要点阐述.....  
 .....卢望丁, 朱慧勇, 黄 英, 杨晓钰, 胡阳阳, 罗华菲\*  
 Key Points in Research and Development of Improved Transdermal Drug Delivery System.....  
 .....LU W D, ZHU H Y, HUANG Y, YANG X Y, HU Y Y, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.004



- 629 妥洛特罗透皮贴剂的国内外研究进展.....  
 .....于彩霞, 杨丽娜, 滕健皓, 罗华菲, 张福利, 林丽娅\*  
 Domestic and Overseas Research Progress of Transdermal Tulobuterol Patches.....  
 .....YU C X, YANG L N, TENG J H, LUO H F, ZHANG F L, LIN L Y\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.005

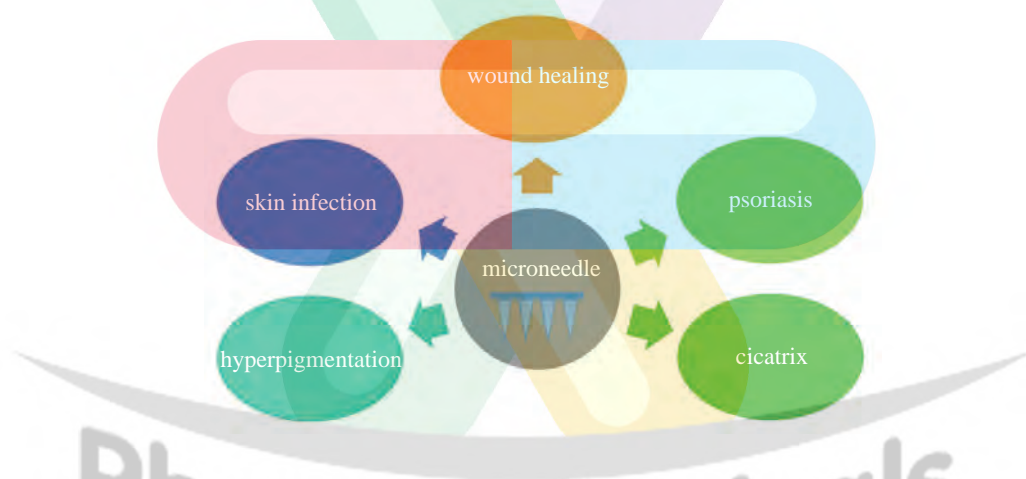


- 639 皮肤局部给药中新载体技术的研究与应用.....杨晓钰, 罗华菲\*  
Research and Application of New Carrier Technology in Transdermal and Topical Drug Delivery  
.....YANG X Y, LUO H F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.006

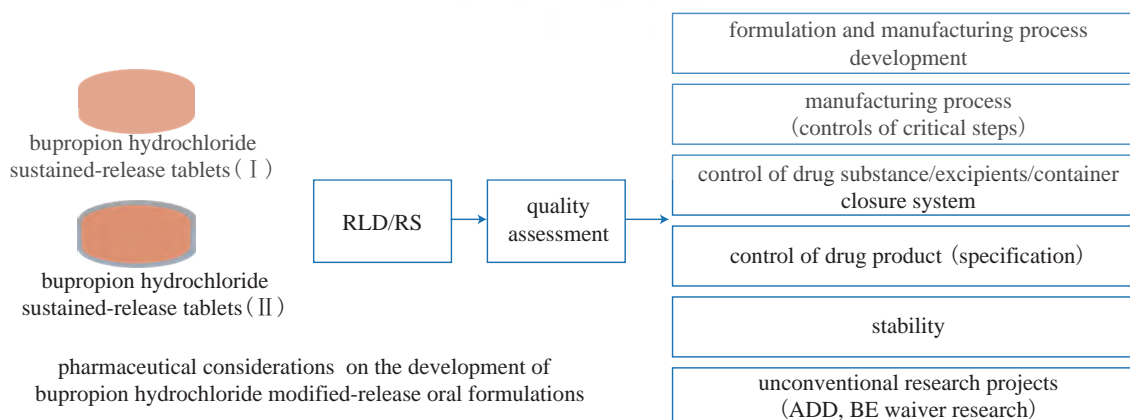


· 综述 (Review) ·

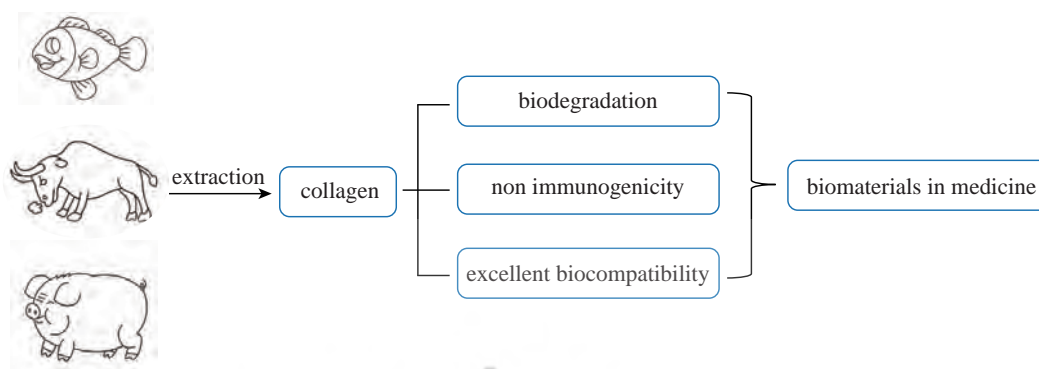
- 645 微针递药系统治疗多种皮肤病的研究进展.....魏 微, 赵 锋\*, 马银玲, 鲍亚然, 杜 青\*  
Research Progress of Microneedle Drug Delivery Systems in Treatment of Various Skin Diseases  
.....WEI W, ZHAO F\*, MA Y L, BAO Y R, DU Q\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.007



- 652 盐酸安非他酮口服调释制剂仿制药开发中药学研究的一般考虑...司晓菲, 张仲恒, 姜典卓\*  
General Considerations on Pharmaceutical Development of Generic Oral Modified-release Formulations of Bupropion Hydrochloride.....SI X F, ZHANG Z H, JIANG D Z\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.008

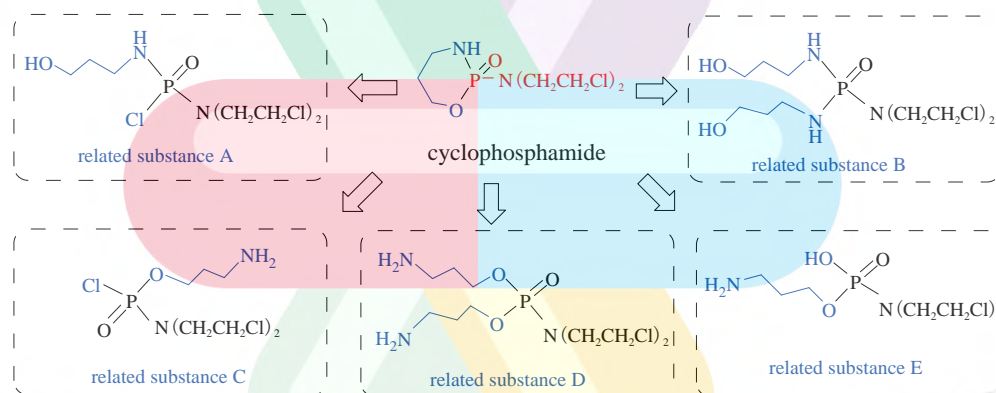


- 658 胶原基医用敷料的生物学性能及应用现状……孙亚茹, 蒋慧兰, 江燕, 段蕊\*, 吕高奇  
Biological Properties and Application Status of Collagen-based Medical Dressings……  
SUN Y R, JIANG H L, JIANG Y, DUAN R\*, LYU G Q  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.009

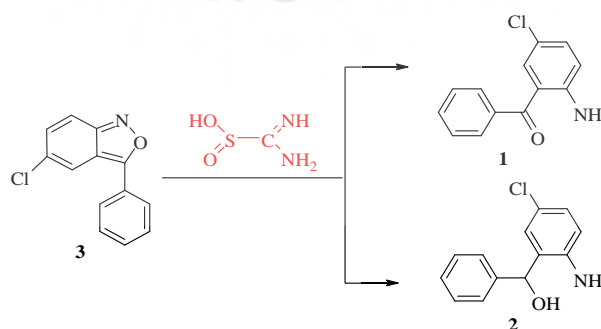


## · 研究论文(Paper) ·

- 665 环磷酰胺有关物质的合成……陈成, 仲金璐, 程天星, 李响, 程青芳\*  
Synthesis of Related Substances of Cyclophosphamide……  
CHEN C, ZHONG J L, CHENG T X, LI X, CHENG Q F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.010

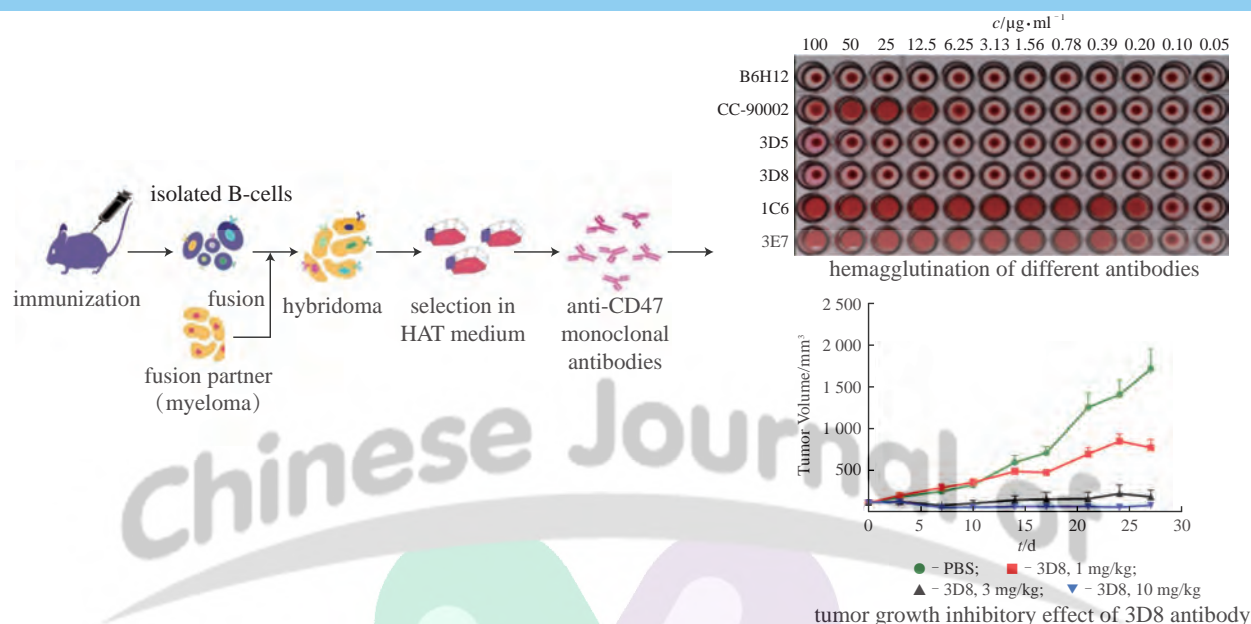


- 669 二氧化硫脲还原5-氯-3-苯基-苯并异噁唑的新工艺……荆晓荣, 崔建兰\*, 高彦红, 刘梦鸽  
A New Process for Reduction of 5-Chloro-3-phenylbenzoxazole by Thiourea Dioxide……  
JING X R, CUI J L\*, GAO Y H, LIU M G  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.011

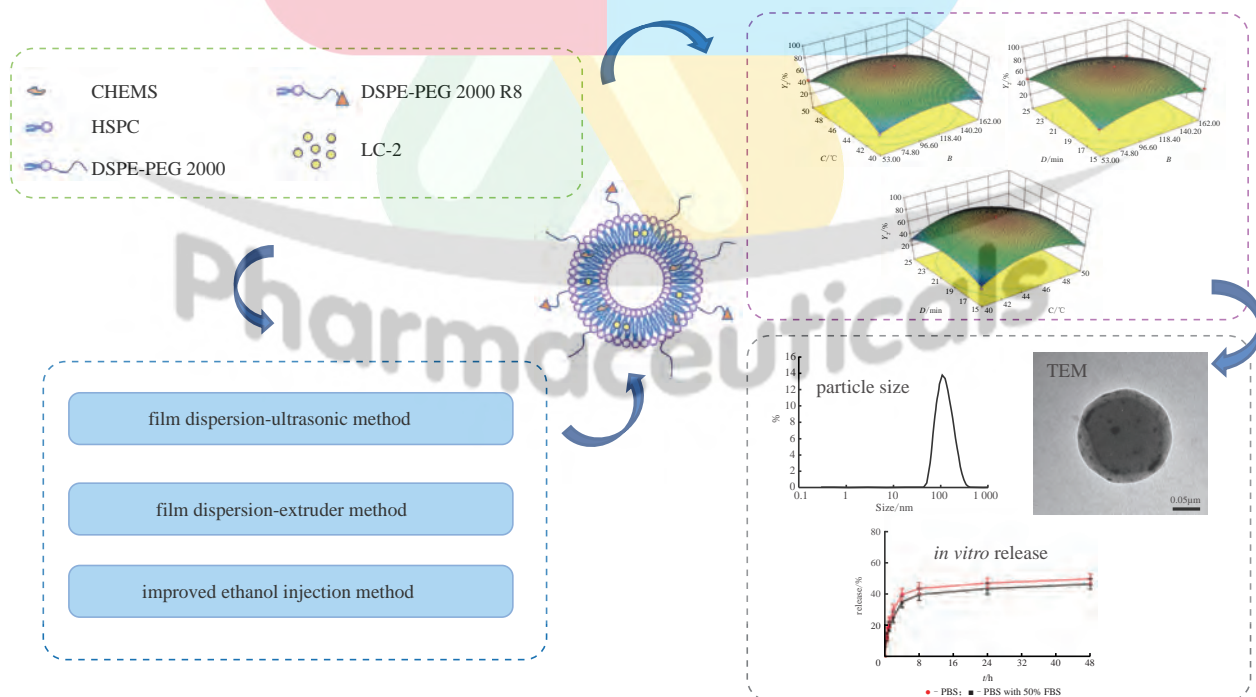


This process was easy to operate, and two materials (compounds 1 and 2) were synthesized respectively from compound 3 in this paper.

- 672 鼠源抗 CD47 单克隆抗体的筛选及活性评价·····朱中松, 赵丽丽, 张贵民, 曹 宇, 刘 忠\*  
 Screening and Activity Evaluation of Mouse-derived Anti-CD47 Monoclonal Antibody·····  
 ······ZHU Z S, ZHAO L L, ZHANG G M, CAO Y, LIU Z\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.012

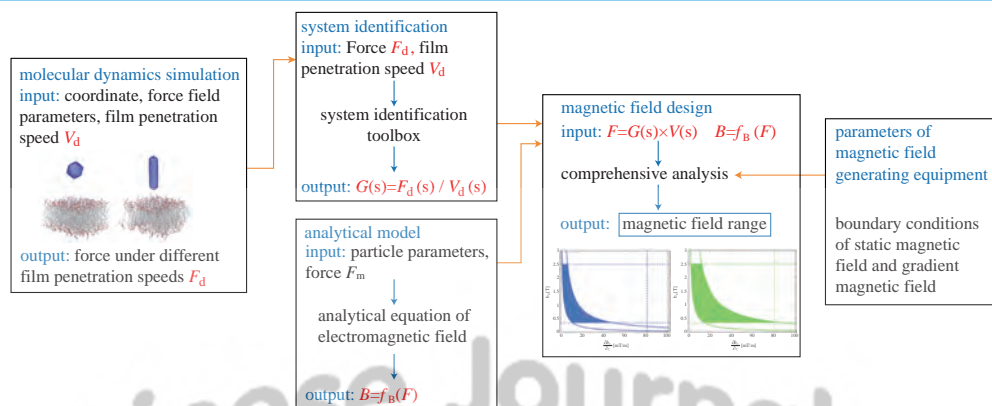


- 679 新型蛋白降解靶向嵌合体 LC-2 脂质体的制备和表征·····苏林豫, 朱效素, 张 蓬, 刘 沙, 孙考祥\*  
 Preparation and Characterization of Novel Proteolysis Targeting Chimeras LC-2 Liposomes·····  
 ······SU L Y, ZHU X S, ZHANG P, LIU S, SUN K X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.013

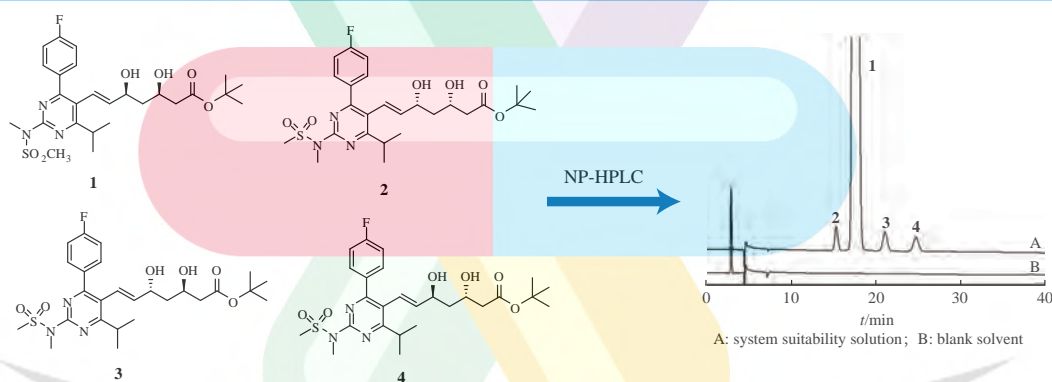




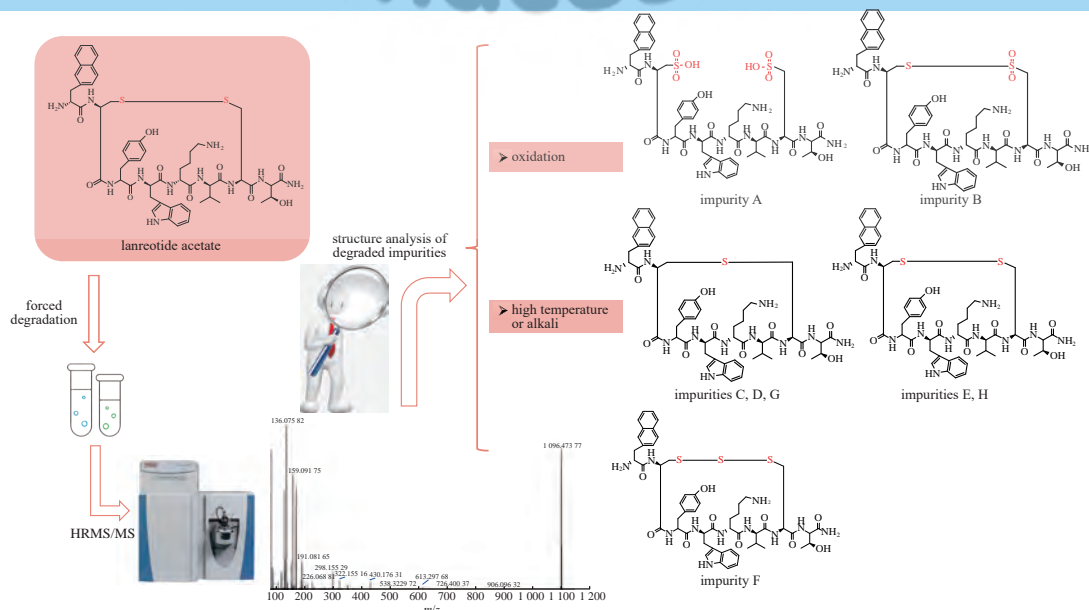
- 688 磁性纳米胶囊穿越血脑屏障的分子动力学及驱动磁场的仿真研究.....耿跃华, 王欣瑜, 董 策, 张 欣  
Simulation Study on the Molecular Dynamics and Driving Magnetic Field of Magnetic Nanocapsules Crossing the Blood-brain Barrier.....GENG Y H, WANG X Y, DONG C, ZHANG X  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.014



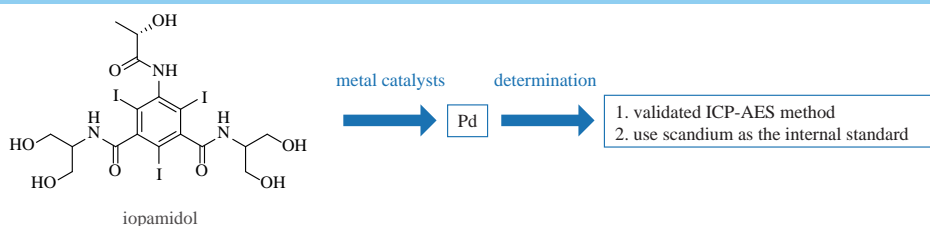
- 698 正相高效液相色谱法同时测定瑞舒伐他汀叔丁酯中的对映异构体和非对映异构体.....曲喜龙, 李铁健, 刘治军, 魏瑞霞, 张贵民\*  
Simultaneous Determination of the Enantiomer and Diastereomers in *tert*-Butyl Rosuvastatin by Normal Phase High Performance Liquid Chromatography.....QU X L, LI T J, LIU Z J, WEI R X, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.015



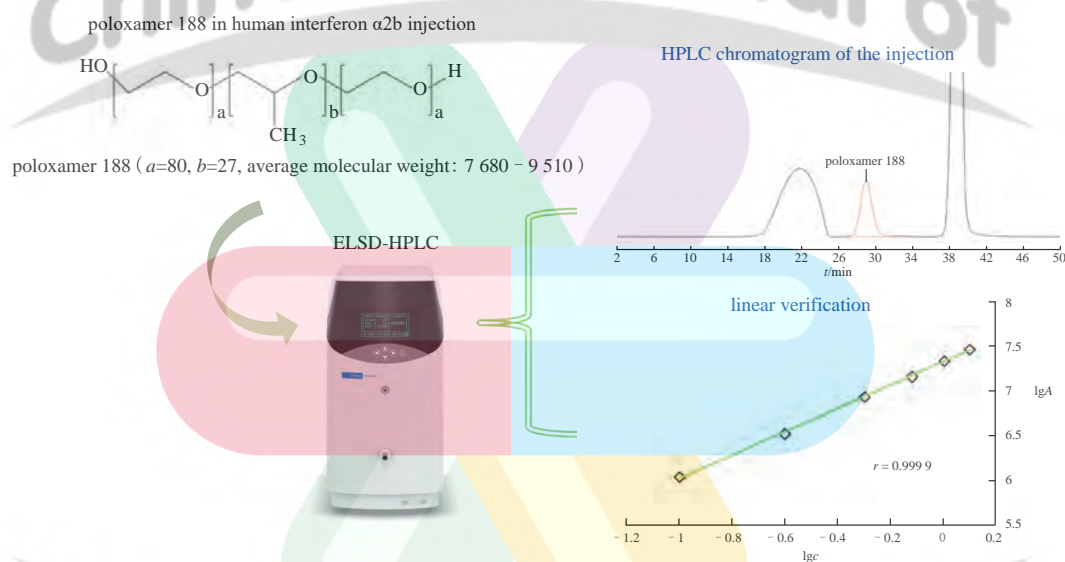
- 703 醋酸兰瑞肽强制降解杂质的质谱结构解析及降解机制研究.....温学美, 潘红娟\*, 李 悦, 陆 静  
Mass Spectrometry Analysis and Forced Degradation Mechanism of Degradation Impurities of Lanreotide Acetate.....WEN X M, PAN H J\*, LI Y, LU J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.016



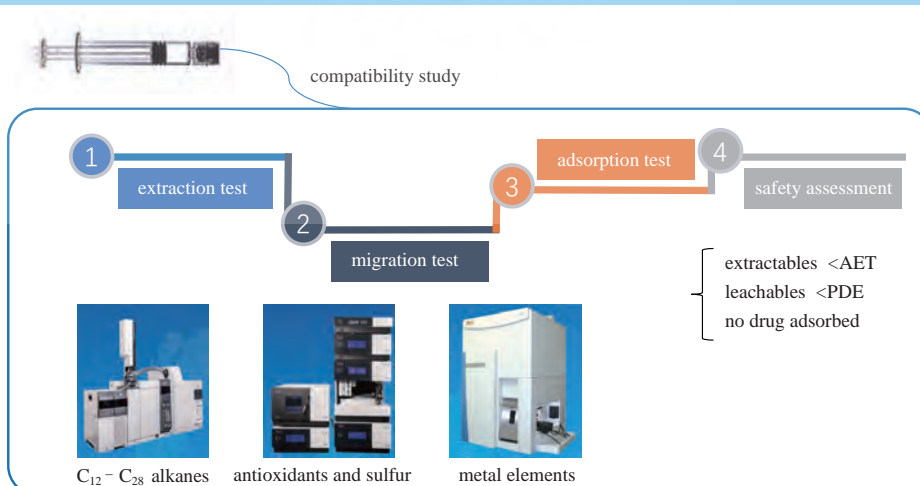
- 713 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定碘帕醇中钯的残留量.....张 叶, 宋冬梅, 陈 阳, 乐 健\*  
Determination of Palladium Residue in Iopamidol by Inductively Coupled Plasma-atomic Emission Spectroscopy.....ZHANG Y, SONG D M, CHEN Y, LE J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.017



- 716 ELSD-HPLC 法测定重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液中的泊洛沙姆188.....滕宝霞#, 俞 露#, 牟建平\*, 刘景会, 贺晓文  
Determination of Poloxamer 188 in Recombinant Human Interferon  $\alpha 2b$  Injection by ELSD-HPLC.....TENG B X#, YU L#, MU J P\*, LIU J H, HE X W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.018



- 720 0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器的相容性考察.....王点点, 李喜龙, 朱银华\*, 华一敏  
Investigation on Compatibility of 0.9% Sodium Chloride Injection and Pre-filled Flush Syringe.....WANG D D, LI X L, ZHU Y H\*, HUA Y M  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.019





- 728 化学合成原料药起始物料的选择原则.....王 云, 朱建伟\*  
Principles for Selection of Starting Materials for Chemical Synthetic API.....WANG Y, ZHU J W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.020

- 735 药品生产企业药物警戒系统建立中存在的问题与建议.....  
.....于 泳, 闫 军, 朱咏安, 陈柏杨, 胡舒霞, 徐一鸣  
Problems and Suggestions in the Establishment of Pharmacovigilance Systems in Pharmaceutical  
Enterprises.....YU Y, YAN J, ZHU YA, CHEN B Y, HU S X, XU Y M  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.021

- 740 胰岛素集采背景下中选生产企业扩产路径研究.....  
.....章 玲, 王雅男, 朱佳文, 邵 蓉, 蒋 蓉\*  
The Bidding Manufacturers' Production Expansion Path under the Background of Volume-based  
Procurement of Insulin.....ZHANG L, WANG Y N, ZHU J W, SHAO R, JIANG R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.022

- 747 新形势下我国疫苗批签发抽样模式现状分析及对策研究.....  
.....朱 价, 徐 涛, 王 承, 何凯伦, 陶巧凤\*  
Current States and Countermeasure Study on Sampling Mode of Lot Release for Vaccines in China  
under the New Situation.....ZHU J, XU T, WANG C, HE K L, TAO Q F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.023

- 754 基于熵值法的长三角地区生物医药产业集群竞争力分析.....张琪琦, 卜琳麟, 苏 红\*  
Competitiveness Analysis of Pharmaceutical Industry Cluster in the Yangtze River Delta Based  
on Entropy Method.....ZHANG Q Q, BU L L, SU H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.024

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》透皮制剂专栏引言 (591)

广告索引 (759)

基于医药工业发展的中医药抗肝纤维化的进展 张硕旭 (760)

基于专业应用的制药工程英语素质培养——评《制药专业英语》 张 艳, 齐艳英 (761)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2022年第53卷 第5期 5月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.53 No.5 May 10, 2022

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
期刊运营联系	周晓燕	Operation Manager	ZHOU Xiaoyan
广告发行联系			
电 话	021-62589200×736	Tel	021-62589200×736
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信作者, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*172\*zh\*P\*20.00\* \*24\*2022-05

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

ISSN 1001-8255



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy



微博: weibo.com/cjph

**《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**顾问 (CONSULTANT)**

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF)** (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张福利 (ZHANG Fuli)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao), 张丽冰 (ZHANG Libing)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

运营负责 (Operation Manager): 周晓燕 (ZHOU Xiaoyan), 徐 淳 (XU Chun)

发行负责 (Advertisement Manager): 李嘉欣 (LI Jiaxin), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## 胶原基医用敷料的生物学性能及应用现状

孙亚茹<sup>1</sup>, 蒋慧兰<sup>1</sup>, 江燕<sup>1</sup>, 段蕊<sup>1\*</sup>, 吕高奇<sup>2</sup>

(1. 江苏海洋大学食品科学与工程学院, 江苏连云港 222005; 2. 元测检测技术(江苏)股份有限公司, 江苏宿迁 223800)

**摘要:** 医用敷料作为伤口处的覆盖材料, 在愈合过程中, 具有止血功能, 同时可以作为物理屏障阻挡外部微生物、降低伤口感染的概率。随着科技发展, 医用敷料的发展逐渐趋于功能性、多样性。胶原具有低免疫原性、优良生物相容性与生物降解性等优点, 被广泛用作药学和医学领域的生物材料。以胶原为原料, 添加有效成分制备的复合胶原基敷料也逐渐应用于浅表皮肤创伤及烫伤、疤痕修复、妇用抗菌以及医美术后修复。本研究介绍了胶原的生物学性能与胶原基医用敷料的研究进展, 以期对医用敷料类产品的研发提供理论依据与新思路。

**关键词:** 胶原; 复合材料; 医用敷料

中图分类号: TQ460.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2022)05-0658-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.009

## Biological Properties and Application Status of Collagen-based Medical Dressings

SUN Yaru<sup>1</sup>, JIANG Huilan<sup>1</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, DUAN Rui<sup>1\*</sup>, LYU Gaoqi<sup>2</sup>

(1. College of Food Science and Engineering, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005;

2. Yuance Testing Technology (Jiangsu) Co., Ltd., Suqian 223800)

**ABSTRACT:** As a covering material for wounds, medical dressings can stop bleeding during the healing process, and can also act as a physical barrier against external microorganisms to reduce the probability of wound infection. With the development of science, medical dressings gradually trend to be functional and diversified. Collagen has the advantages of low immunogenicity, excellent biocompatibility and biodegradation, and it is used as a biological material in pharmaceutical and medical fields. Composite collagen-based dressings prepared with collagen as raw material and active ingredients have been gradually applied to superficial skin wounds and scalds, scar repair, antibacterial products for women, and repair after medical cosmetic surgery. This paper introduces the biological properties of collagen and the research progress of collagen-based medical dressings, which may provide a theoretical basis and new ideas for the research and development of medical dressings.

**Key Words:** collagen; compound material; medical dressing

传统敷料包括动物毛类和天然植物纤维, 如羊毛、脱脂棉卷、“邦迪”绷带、医用纱布等, 可使用外力挤压将以上材料黏附于创面, 防止创面渗液积聚<sup>[1]</sup>。然而, 传统敷料的功能较为局限, 存在无

保湿作用、在更换敷料时易造成二次伤害和外源感染的缺点。当前, 由生物材料、高分子材料、复合材料和人工合成材料为基质的保湿敷料, 如水胶体、水凝胶、泡沫、藻酸盐、生物膜等, 由于具有延展性好、黏附力强、保湿性好的优势成为了研究热点<sup>[2-3]</sup>。

胶原广泛存在于皮肤、肌腱和软骨中, 占细胞外基质的80%~90%, 在组织器官的发育或愈合过程中, 胶原参与控制细胞的黏附、增殖和分化等行为, 对细胞外基质的形成至关重要, 具有低免疫原性、优良生物降解性和生物相容性等优点, 被

收稿日期: 2021-08-26

基金项目: 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX20\_1318、SJCX20\_1305)

作者简介: 孙亚茹(1997—), 女, 硕士, 硕士研究生, 专业方向: 食品加工。

通信作者: 段蕊(1972—), 女, 博士, 教授, 从事水产品加工与综合利用的研究。

E-mail: HY203204@163.com

广泛用作药学和医学领域的生物材料、伤口愈合的敷料、药物传递的载体以及组织工程支架等<sup>[4-5]</sup>。本综述对胶原的生物学特性、胶原基医用敷料的种类及现有胶原基医用敷料产品进行了总结,以期胶原蛋白敷料的研究和应用提供参考。

1 胶原的生物学性能

1.1 低免疫原性

胶原的主要免疫原性位点是在分子的C、N尾端位置,由短的、非螺旋氨基酸序列组成<sup>[6]</sup>。虽然胶原属于大分子物质,但结构重复性大、免疫原性极低;尤其是纯胶原,低免疫原性的特点更加突出。胶原根据其在体内的分布、功能或结构特点可分为不同类型。其中,I型~IV型胶原的组织分布、特征及生物学性能如表1所示。研究表明,与III型、V型、VI型胶原相比,I型胶原的免疫原性低得多,而IV型胶原的免疫原性较强,因此I型胶原的应用较为广泛<sup>[6-7]</sup>。

1.2 生物相容性

I型胶原蛋白是可以用于人体植入的合适材料,只有少数人会对其产生体液免疫<sup>[8]</sup>。胶原因普遍存在于结缔组织中,故与细胞外基质有良好的生物相容性<sup>[9]</sup>,具有相互协调作用。作为细胞外基质的骨架,胶原具有特殊的三螺旋结构,可与其他成分按照一定的排列方式进行融合,在细胞外形成新的网络结构,为细胞增殖提供适宜的环境。

1.3 生物降解性

胶原基生物材料大多可生物降解。因具备三螺旋结构,大部分蛋白酶只能使胶原的侧链断裂,而胶原肽链的断裂需要用特定的蛋白酶酶解。胶原肽

链一旦断裂,胶原的螺旋结构就被破坏,此时胶原可被彻底水解为小分子多肽或氨基酸<sup>[10]</sup>。小分子物质可进入血液循环系统,被机体重新吸收或排出体外<sup>[11]</sup>。

1.4 凝血性

胶原作为一种天然的止血剂,作用于出血部位可生成由纤维蛋白多聚体构成的血凝块,再与血小板结合成血栓,以此控制失血量和止血所需时间<sup>[12]</sup>。胶原可增强血小板的活性以释放凝血因子,因而附着在破损血管处能快速止血。此外,胶原还能激活凝血系统,达到高效的局部止血作用<sup>[13]</sup>。在伤口愈合过程中,胶原与各种细胞和生长因子间存在特殊亲和力。凝血后,不仅可以促使组织再生,还能修复受损部位以避免再次出血<sup>[14-15]</sup>。

1.5 力学性能

天然胶原具有特殊的三螺旋结构和高强度的力学性能。在生物体中,胶原可以为结缔组织提供强大的支撑作用,因此可以满足机体高强度的机械要求<sup>[8]</sup>。

2 纯胶原与胶原基医用敷料的种类

2.1 纯胶原敷料

胶原是从动物组织中分离提纯得到的天然蛋白质,具有可生物降解性、生物相容性、低免疫原性及促进血小板凝聚等性能<sup>[16]</sup>。纯胶原作为敷料时可为表皮细胞的迁移、增殖提供支架,为上皮细胞的增殖修复提供营养,从而促进创面愈合<sup>[17]</sup>。

纯胶原敷料主要包括胶原膜敷料和胶原海绵。胶原海绵是由胶原溶液经冷冻干燥等特殊工艺制备的多孔海绵状物,孔隙率高且空隙适合细胞黏附生

表1 不同类型胶原蛋白的分布、特征及生物学性能

Tab.1 Distribution, Characteristics and Biological Properties of Different Types of Collagen

类型	分布	免疫原性	主要特征	生物学性能
I	骨、皮肤、肌腱等组织、韧带、角膜	最弱	由2条 $\alpha 1(I)$ 链和1条 $\alpha 2(I)$ 组成,是复杂机体中量最大的结构蛋白,2种 $\alpha$ 链均不含半胱氨酸,侧链含糖量约1%	可生物降解,低免疫原性;形成和保持骨架的完整性;维持细胞的完整性及传递细胞外信号
II	软骨、玻璃体、神经视网膜	较弱	由3条相同的 $\alpha 1(II)$ 链组成,羟赖氨酸的羟基几乎全和糖结合,含糖量约10%,通常为直径较小的带状纤维	维持软骨组织的完整性;刺激软骨细胞生长和再分化;诱导免疫耐受
III	心血管、胃肠道、脉管壁	较弱	由3条 $\alpha 1(III)$ 链组成,侧链含糖量少,含半胱氨酸及-S-S-交联,组氨酸较多	可通过与血小板结合而促进血小板凝集,起促凝血作用
IV	基底膜	较强	由2条 $\alpha 1(IV)$ 链和1条 $\alpha 2(IV)$ 链组成,羟赖氨酸多,含糖量高	肝硬化的指标

长, 在各类创面止血、促愈合敷料中得到了广泛的发展和应<sup>[8]</sup>。GAO 等利用酶法提取胶原, 盐析法制成胶原膜, 临床试验结果表明该敷料促创面修复的功能优于传统敷料, 试验过程未见任何伤口感染和不良反应<sup>[18]</sup>。YANG 制备了一种猪皮来源的胶原膜(称为 young collagenous wettable membrane, YCWM), 临床试验证明该膜使用方便, 可有效缓解疼痛, 对干燥烧伤及供皮区创面具有一定的治疗效果<sup>[19]</sup>。

## 2.2 胶原-壳聚糖复合敷料

壳聚糖是由甲壳素部分脱乙酰形成的一种天然生物聚合物, 存在于昆虫的外骨骼、甲壳类动物的外壳和真菌细胞壁中<sup>[20]</sup>, 具有生物可再生性、抗菌性、可生物降解和生物相容性, 且无毒性, 因而被广泛应用于伤口敷料和药物递送系统等多种生物医学领域。壳聚糖与胶原结合可更大程度地增强机械和生物性能, 目前已有由胶原和壳聚糖制备的支架用于血管、皮肤、肌腱和软骨等多种组织和器官的修复; 也有研究将其应用于口腔外科中。胶原海绵的成纤维构型能更好地聚集血小板、释放凝血因子、激发生理止血机制, 其疏松多孔的网状结构可以黏附在牙槽创面上, 进行二次压迫止血, 同时隔离了牙槽创面与口腔其他部位的接触, 降低了牙槽发炎的概率, 并能促进肉芽生长和伤口愈合<sup>[8]</sup>。

SARKAR 等通过静电纺丝技术制备了具有近乎天然细胞外基质结构和功能属性的胶原-壳聚糖支架, 能促进伤口部位角质形成、细胞的迁移和再上皮化, 有潜力克服全层伤口愈合和再生的持久性问题, 可应用于皮肤组织工程<sup>[21]</sup>。PENG 等利用冷冻干燥制备了多孔胶原-壳聚糖复合支架<sup>[22]</sup>。胶原的添加增加了该复合支架的溶胀能力和细胞相容性, 同时减小了平均孔径, 同时, 试验也证明了其应用于牙周组织的广阔前景。

## 2.3 胶原-透明质酸复合敷料

透明质酸是细胞外基质的成分之一, 在胎儿皮肤中大量存在, 参与细胞的迁移和分化, 是伤口愈合过程中首个出现在细胞外基质中的大分子<sup>[23-24]</sup>, 因具有高保水性和生物降解性而被用作化妆品和医

用黏弹性生物材料。胶原-透明质酸复合敷料中的透明质酸可作为信号传导分子, 通过与细胞外基质及细胞膜上的多种蛋白受体结合来参与细胞信号传导以及调控细胞的迁移、黏附、增殖和分化等, 从而起到调节机体生理功能的作用<sup>[13]</sup>。

YING 等设计开发了一种由 I 型胶原蛋白和透明质酸组成的可注射水凝胶, 通过细胞试验、炎症反应评估和全层皮肤创伤模型修复试验证明该胶原-透明质酸水凝胶有助于保水、气体交换、营养渗透和细胞生长, 将其用于处理伤口时对血管、上皮层和胶原纤维的自发形成具有积极作用, 可促进伤口愈合<sup>[25]</sup>。ALLEMANN 等制备了不同比例的胶原-透明质酸溶液, 经中和、冷冻干燥成海绵状后, 再经紫外照射交联<sup>[26]</sup>。体外试验表明, 胶原-透明质酸复合材料有利于软骨的形成, 同时具有良好的生物相容性和再现性。KIRK 等制备了交联胶原-透明质酸的创面敷料, 并通过体外、体内试验证明其生物相容性较好, 可用于慢性伤口愈合<sup>[27]</sup>。

## 2.4 胶原-纳米银复合敷料

银可通过干扰呼吸链中的细胞色素, 阻断微生物的呼吸链; 同时, 通过改变细胞膜电位而损伤微生物的细胞膜功能; 还可与微生物的 RNA 和 DNA 结合, 抑制其复制、转录、翻译过程<sup>[28]</sup>, 从而对包括细菌、病毒、真菌以及原生生物在内的各种微生物产生强大的杀伤作用。纳米银具有更大的比表面积, 因此抗菌活性更强<sup>[29]</sup>, 且对革兰阳性和革兰阴性菌均具有很强的抗菌作用<sup>[30]</sup>。此外, 阳离子纳米银颗粒可与细菌的负电表面产生强相互作用, 破坏局部内膜, 导致细菌死亡<sup>[31]</sup>。因此, 银被广泛用于具抗菌性敷料中, 以降低感染程度、加快愈合速度<sup>[32-33]</sup>。

RATH 等采用静电纺丝技术制备了胶原-纳米银创伤敷料<sup>[34]</sup>。体内试验表明, 与普通胶原纳米纤维相比, 复合纳米纤维垫能促使伤口愈合速度加快; 组织学分析结果显示, 复合胶原纳米纤维可加速再上皮化、胶原生成和更好的伤口收缩。YOU 等构建了胶原/壳聚糖-纳米银颗粒复合支架, 并研究其对伤口愈合的潜在影响<sup>[35]</sup>。结果显示, 胶



原/壳聚糖-纳米银颗粒复合支架可调节成纤维细胞的迁移和巨噬细胞的活化,具有杀菌、抗炎和促进伤口愈合的潜力,是一种理想的再生皮肤替代物。

### 2.5 胶原-海藻酸盐复合敷料

天然高分子材料海藻酸盐来源于褐藻,具有良好的吸湿性、凝胶特性和生物相容性<sup>[36]</sup>,能帮助伤口凝血、增进愈合。海藻酸盐可吸收自身体积20倍的液体,因而可吸收伤口渗出液,大幅度减少创伤处微生物的生长<sup>[37]</sup>。

JIN等设计了一种由羧甲基壳聚糖、胶原和海藻酸钠3种天然生物成分组成的复合微球,并对其体内止血性能、伤口愈合、血液相容性、组织相容性和生物降解性进行了评价<sup>[38]</sup>。结果表明,该材料具有止血和促进创面愈合的作用,可在体内降解,不会对生理、生化和组织产生重大影响。

### 2.6 胶原-硫酸软骨素复合敷料

硫酸软骨素是一种糖胺聚糖类生物高聚物,是软骨基质的一种结构成分,具有较高的负电荷密度和良好的生物活性<sup>[39]</sup>,被广泛用于生物医学工程领域,且获得了广泛认可<sup>[40]</sup>。硫酸软骨素在伤口愈合过程中能发挥多种功能,如维持细胞和纤维间水分、加速细胞代谢、促进伤口愈合等<sup>[41]</sup>。

文献报道利用静电纺丝和交联技术制备了胶原-硫酸软骨素-聚氨酯复合材料,并证明该复合材料具有良好的纤维形貌、亲水性、机械性能,有利于细胞增殖<sup>[41]</sup>。PIEPER等利用碳二亚胺交联胶原与硫酸软骨素,经过冷冻干燥工艺制备多孔基质,通过理化性质表征、生化分析、超微结构观察确定交联的II型胶原蛋白基质可为培养软骨细胞创造合适的环境<sup>[42]</sup>。

### 2.7 胶原-羟基磷灰石复合敷料

羟基磷灰石存在于人体和动物的牙齿和骨骼中。人工合成的羟基磷灰石与人体正常骨的磷灰石结构相似,生物相容性和活性较好,一旦植入人体可较快与组织结合,提供生理支架以促进新骨的沉积与再生<sup>[43]</sup>。研究表明,羟基磷灰石安全无毒、无致癌性、生物相容性和生物活性良好,可以引导骨的生长<sup>[44]</sup>。

曹晓涵将胶原和经调制矿化处理过的羟基磷灰石复合制成无细胞多孔材料,其物理性能、化学性能及生物相容性均符合要求,动物试验结果表明,该材料可明显促进骨缺损修复<sup>[44]</sup>。ITO等合成了具有骨状纳米结构的羟基磷灰石-胶原复合材料,具有骨移植材料的性能,与自体骨松质相同<sup>[45]</sup>。

## 3 胶原基医用敷料相关产品

目前国内外对于胶原基敷料的研究日渐深入,包含纯胶原蛋白敷料、含有抗菌因子的胶原蛋白敷料、与大分子物质复合的胶原蛋白敷料、改性胶原蛋白敷料等。纯胶原蛋白敷料多为胶原止血海绵,目前常用于临床急性出血、手术止血和残腔填充,止血效果优异。但海绵材料的孔径大小和孔径分布无法准确控制,小孔也容易与新生肉芽组织发生粘连,引发二次损伤<sup>[5]</sup>。

表2总结了国内外胶原蛋白医用敷料相关产品,目前应用较多的胶原蛋白医用敷料类型为I型胶原蛋白,大多来源于哺乳动物,原料获取便捷、经济成本较低、含量丰富,且免疫原性低。但因猪流感、口蹄疫等人畜共患病的蔓延,以及民族宗教信仰的问题,来源于陆生动物的胶原发展受到限制,安全性受到质疑。至今尚未见鱼类与人畜共患病的报道,且水生动物胶原结构与人体结构蛋白相似<sup>[7]</sup>,因此水生动物来源的胶原开发与利用具有较大潜力。纵观国内外胶原医用敷料产品的生产厂家,国内厂家对于胶原蛋白的利用存在较大弱势,且大多以改性胶原蛋白为原料,对于纯天然胶原蛋白的应用较少。胶原蛋白敷料产品丰富、适用范围广、市场需求高,但由于创面类型多样、环境复杂,为了更好地护理伤口、减轻患者痛苦,仍需不断发展和推进胶原蛋白敷料的相关研究,开发多功能性复合敷料以及应对不同恢复阶段的针对性敷料是今后研究和发展的趋势。

理想的胶原蛋白医用敷料应具有以下功能<sup>[46]</sup>:

- ①有良好的生物相容性、无毒性、低抗原性,能避免炎症反应;
- ②能为生长因子附着和细胞生长提供良好的环境,利于细胞迁移、黏附、增殖和分化;
- ③作为保护屏障,阻隔细菌等外界因素,降低感染

的风险；④提供和维护湿润的环境，具有透气性和隔热性；⑤更换时不会对创面产生二次损伤。

#### 4 展望

随着科技进步，创伤敷料逐渐呈现出功能化、多样化的发展趋势。敷料已不仅局限于保护创面，还应具备一定的功能，如保湿、抑菌、止血、促进愈合。且对于不同种类创伤及创伤愈合的不同阶段都应有针对性敷料，以加速伤口愈合，并在伤口愈合后，最大程度减小疤痕。胶原基敷料在伤口愈合

的止血、炎症、肉芽组织生成等多个动态过程中均发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。目前国内外胶原基敷料的发展差距较大，国外对天然胶原蛋白敷料的应用已较为成熟，而国内大多以改性胶原蛋白为原料。因此，以天然胶原蛋白为原料研发具有功能性的医用敷料是目前亟待解决的问题。

致谢：江苏海洋大学研究生科研与实践创新计划项目（KYCX2021-073）给予资助。

表 2 胶原基医用敷料产品汇总表  
Tab.2 Summary of Collagen-based Medical Dressings

类型	品牌	组成特点	性能	生产厂家
纯胶原蛋白敷料	Avitene™ Ultrafoam™ 胶原蛋白海绵	纯牛皮胶原蛋白	辅助止血 <sup>[47]</sup>	美国 Bard Davol 公司
	“可即邦”医用胶原蛋白海绵敷料	牛腱胶原蛋白	止血、修复	无锡贝迪生物工程股份有限公司
	BioPad™ 100%纯天然马 I 型胶原蛋白海绵	马 I 型胶原蛋白	利于伤口愈合 <sup>[48]</sup>	意大利 Angelini Pharma 公司
含有抗菌因子的胶原蛋白敷料	Genta-Coll resorb 胶原蛋白海绵	载庆大霉素	抑制微生物生长，大大降低感染概率 <sup>[49]</sup>	德国 Resorba 公司
	Biostep Ag 敷料	添加银离子	抑制细菌增殖，降低感染风险 <sup>[50]</sup>	美国 Smith & Nephew 公司
	Promogran Prisma™ 敷料	添加银离子	阻止创口感染，有效护理炎症性伤口 <sup>[51]</sup>	英国 Systagenix 公司
与大分子物质复合的胶原蛋白敷料	Prisma Matrix™ 敷料	与氧化再生纤维素复合	可消除伤口处的有害物质，保护生长因子 <sup>[50]</sup>	美国强生公司
	ColActive 多孔无菌片敷料	与海藻酸钠复合	可促进肉芽组织形成和上皮再生 <sup>[50]</sup>	美国 Smith & Nephew 公司
	Integra Bilayer Wound Matrix 敷料	糖胺聚糖基质及硅树脂层交联	为细胞提供生长支架 <sup>[52]</sup>	美国 Integra LifeSciences 公司
改性胶原蛋白敷料	医用皮肤胶原修复功能敷料	重组人源胶原蛋白	用于面部痤疮辅助治疗	山西锦波生物医药股份有限公司
	可复美® 类人胶原蛋白敷料	类人胶原蛋白	皮炎、痤疮、激光术后	陕西巨子生物技术有限公司

#### 参考文献：

- [1] 李 选. 胶原/壳聚糖复合抗菌敷料膜的制备与表征[D]. 上海: 东华大学硕士学位论文, 2017.
- [2] 赵 琳, 宋建星. 创面敷料的研究现状与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(9): 1724-1726.
- [3] 吕悦慈. 聚乳酸保湿医用敷料的研制和开发[D]. 天津: 天津工业大学硕士学位论文, 2007.
- [4] 仇雷雷. 水母胶原蛋白分离纯化及其止血与促愈合作用[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学硕士学位论文, 2020.
- [5] 曹剑锋, 王亚楠, 潘钰文, 等. 胶原组织工程产品在创面修复中的应用进展[J]. 广东化工, 2020, 47(6): 264-265.
- [6] 张自强, 张以河, 安 琪, 等. 去端肽 I 型胶原蛋白的免疫原性研究[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(22): 3542-3548.
- [7] 刘 寒. 利用黑线鳕和狭鳕加工副产品制备胶原的表征及其功能评价[D]. 青岛: 中国海洋大学硕士学位论文, 2011.
- [8] 王运智. 两种鱼皮胶原止血海绵理化性能研究与生物学评价[D]. 烟台: 烟台大学硕士学位论文, 2019.
- [9] 王德伟. 类人胶原蛋白的生物相容性研究[D]. 西安: 西北大学硕士学位论文, 2006.
- [10] 杨晓鹏, 姜明欣. 壳聚糖-胶原支架的降解性及生物相容性的研究[J]. 中国民康医学, 2019, 31(1): 1-4.
- [11] 王沥浩, 王文慧, 郭咏昕, 等. 胶原蛋白功能概述[J]. 黑龙江农业科学, 2014, (3): 150-156.
- [12] 刘郁倩, 但年华, 但卫华. 胶原止血性能的研究进展[J]. 西部皮革, 2013, 35(12): 21-25.
- [13] 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.
- [14] 温俊娜, 吕安林, 张荣庆, 等. 胶原海绵和温敏型 I 型胶原细胞相容性比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(10): 1831-1834.
- [15] ERIKSON A, ANDERSEN H N, NAESS S N, et al.

- Physical and chemical modifications of collagen gels: impact on diffusion [J]. *Biopolymers*, 2008, **89** (2): 135-143.
- [16] 王 碧, 叶 勇, 程 劲, 等. 胶原蛋白制备生物医学材料的特征及改性方法[J]. 化学世界, 2003, (11): 606-610.
- [17] 关 静, 武继民. 胶原蛋白的医疗应用[J]. 军事医学科学院院刊, 1997, **21** (4): 305-308.
- [18] GAO Z R, HAO Z Q, LI Y, *et al.* Porcine dermal collagen as a wound dressing for skin donor sites and deep partial skin thickness burns [J]. *Burns*, 1992, **18** (6): 492-496.
- [19] YANG J Y. Clinical application of collagen sheet, YCWM, as a burn wound dressing [J]. *Burns*, 1990, **16** (6): 457-461.
- [20] THONGCHAI K, CHUYSINUAN P, THANYACHAROEN T, *et al.* Integration of collagen into chitosan blend film composites: physicochemical property aspects for pharmaceutical materials [J]. *SN Appl Sci*, 2020, **2**: 255.
- [21] SARKAR S D, FARRUGIA B L, DARGAVILLE T R, *et al.* Chitosan-collagen scaffolds with nano/microfibrous architecture for skin tissue engineering [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, **101** (12): 3482-3492.
- [22] PENG L, ZHUO R X. Biological evaluation of porous chitosan/collagen scaffolds for periodontal tissue engineering [C]// International Conference on Bioinformatics & Biomedical Engineering. Shanghai: IEEE, 2008.
- [23] RUIZ-CARDONA L, SANZGIRI Y D, BENEDETTI L M, *et al.* Application of benzyl hyaluronate membranes as potential wound dressings: evaluation of water vapour and gas permeabilities [J]. *Biomaterials*, 1996, **17** (16): 1639-1643.
- [24] ALEXANDER S A, DONOFF R B. The glycosaminoglycans of open wounds [J]. *J Surg Res*, 1980, **29** (5): 422-429.
- [25] YING H Y, ZHOU J, WANG M Y, *et al.* In situ formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **101**: 487-498.
- [26] ALLEMANN F, MIZUNO A, EID K, *et al.* Effects of hyaluronan on engineered articular cartilage extracellular matrix gene expression in 3-dimensional collagen scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res*, 2001, **55** (1): 13-19.
- [27] KIRK J F, RITTER G, FINGER I, *et al.* Mechanical and biocompatible characterization of a cross-linked collagen-hyaluronic acid wound dressing [J]. *Biomatter*, 2013, **3** (4): e25633.
- [28] 解怡洁, 张 媛, 蒋琪霞. 含银敷料在伤口治疗中的作用研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, **25** (8): 889-892.
- [29] TIAN J. The effect of nano silver particles on cytokine expression and wound healing in an animal thermal injury model [J]. *Am Anthropol*, 2004, **115** (4): 656-657.
- [30] ATIYEH B S, COSTAGLIOLA M, HAYEK S N, *et al.* Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature [J]. *Burns*, 2007, **33** (2): 139-148.
- [31] GUPTA P, GARG T, TANMAY M, *et al.* Polymeric drug-delivery systems: role in P-gp efflux system inhibition [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2015, **32** (3): 247-275.
- [32] LU Z T, ZHANG X G, LI Z Y, *et al.* Composite copolymer hybrid silver nanoparticles: preparation and characterization of antibacterial activity and cytotoxicity [J]. *Polym Chem*, 2015, **6** (5): 772-779.
- [33] SUCHOMEL P, KVITEK L, PANACEK A, *et al.* Comparative study of antimicrobial activity of AgBr and Ag nanoparticles (NPs) [J]. *PLoS One*, 2015, **10** (3): e0119202.
- [34] RATH G, HUSSAIN T, CHAUHAN G, *et al.* Collagen nanofiber containing silver nanoparticles for improved wound-healing applications [J]. *J Drug Target*, 2015, **24** (6): 520-529.
- [35] YOU C G, LI Q, WANG X G, *et al.* Silver nanoparticle loaded collagen/chitosan scaffolds promote wound healing via regulating fibroblast migration and macrophage activation [J]. *Sci Rep*, 2017, **7** (1): 10489.
- [36] 宋文山, 王园园, 杜 芬, 等. 鱼皮胶原蛋白-壳聚糖复合海藻酸盐水凝胶敷料对烧烫伤创面的促愈合作用[J]. 中国海洋药物, 2019, **189** (3): 5-10.
- [37] 鞠学勇. 海藻酸钠/胶原蛋白共混纤维的制备及性能[D]. 青岛: 青岛大学硕士学位论文, 2010.
- [38] JIN J, JI Z X, XU M, *et al.* Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate, and collagen as a hemostatic agent in vivo [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4** (7): 2541-2551.
- [39] 代 聪. 硫酸软骨素基多功能水凝胶的制备及其作为生物粘合剂的研究[D]. 广州: 广东工业大学硕士学位论文, 2019.
- [40] LAUDER R M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems [J]. *Complement Ther Med*, 2009, **17** (1): 56-62.



- [41] 吴志谷, 盛志勇, 孙同柱, 等. 几种胶原型创伤敷料制作的实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 1999, **16**(2):147-150.
- [42] PIEPER J S, VAN DER KRAAN P M, HAFMANS T, *et al.* Crosslinked type II collagen matrices: preparation, characterization, and potential for cartilage engineering [J]. *Biomaterials*, 2002, **23**(15): 3183-3192.
- [43] 孙凯莹. 纳米羟基磷灰石-壳聚糖复合材料对细胞粘附行为的初步观察[D]. 南京: 南京医科大学硕士学位论文, 2007.
- [44] 曹晓涵. 胶原基仿生骨基质和纤维蛋白止血敷料的免疫安全性研究[D]. 成都: 四川农业大学硕士学位论文, 2010.
- [45] ITOH S, KIKUCHI M, KOYAMA Y, *et al.* Development of an artificial vertebral body using a novel biomaterial, hydroxyapatite/collagen composite [J]. *Biomaterials*, 2002, **23**(19): 3919-3926.
- [46] 纪 倩, 马梦瑶, 柳恒青, 等. 促创面修复胶原蛋白敷料的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2020, **36**(3): 283-288.
- [47] SORUSHANOVA A, DELGADO L M, WU Z N, *et al.* The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(1): e1801651.
- [48] TURNER N J, BADYLAK S F. The use of biologic scaffolds in the treatment of chronic nonhealing wounds [J]. *Adv Wound Care* (New Rochelle), 2015, **4**(8): 490-500.
- [49] SCHIMMER C, GROSS J, RAMM E, *et al.* Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery: a two-centre prospective randomized controlled study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, **51**(1): 67-72.
- [50] BRETT D. A review of collagen and collagen-based wound dressings [J]. *Wounds*, 2008, **20**(12): 347-356.
- [51] BOHM S, STRAUß C, STOIBER S, *et al.* Impact of source and manufacturing of collagen matrices on fibroblast cell growth and platelet aggregation [J]. *Materials* (Basel), 2017, **10**(9): 1086.
- [52] KIM P J, ATTINGER C E, STEINBERG J S, *et al.* Integra® bilayer wound matrix application for complex lower extremity soft tissue reconstruction [J]. *Surg Technol Int*, 2014, **24**: 65-73.