

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.19.046

丝素蛋白在皮肤修复领域应用的研究进展

卢君逸, 黄龙, 陈美娟, 林琳

(江苏奥普莱医疗用品有限公司, 江苏 高邮 225600)

[摘要] 丝素蛋白(SF)是一种天然高分子蛋白质, 凭借其卓越的生物相容性、可控降解性、优秀的机械性能及多重生物学功能, 已成为皮肤修复领域重要生物材料之一。本文系统综述了SF的特性、应用剂型、修复机制的研究进展, 列举了几种SF应用形态, 包括水凝胶、海绵、薄膜、微球和微针, 并结合现存挑战提出未来发展方向, 为SF在皮肤修复领域的精准应用提供理论依据。

[关键词] 丝素蛋白; 皮肤修复; 再生医学; 生物材料

[中图分类号] R318.08

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2025)19-0183-04

Research Progress on the Application of Silk Fibroin in the Field of Skin Repair

LU Junyi, HUANG Long, CHEN Meijuan, LIN Lin

(Jiangsu Opera Medical Supplies Co., Ltd., Gaoyou 225600, Jiangsu, China)

[Abstract] Silk Fibroin (SF) is a natural macromolecular protein. With its excellent biocompatibility, controllable degradability, outstanding mechanical properties and multiple biological functions, it has become one of the important biomaterials in the field of skin repair. This paper systematically reviews the research progress on the characteristics, application formulations and repair mechanisms of SF, lists several application forms of SF, including hydrogels, sponges, films, microspheres and microneedles, and proposes future development directions combined with existing challenges, so as to provide a theoretical basis for the precise application of SF in the field of skin repair.

[Key words] Silk Fibroin; Skin repair; Regenerative medicine; Biomaterials

皮肤(skin)作为人体最大的器官, 对抵御外界物理、化学及生物性侵害至关重要, 而创伤、烧伤及衰老等病理生理过程常导致皮肤屏障完整性受损, 进而引发皮肤缺损、瘢痕形成及功能障碍。传统皮肤修复材料在免疫排斥反应、机械性能及功能多样性方面存在局限, 难以满足复杂皮肤缺损的修复需求。当前皮肤修复研究已从传统材料转向智能化、功能化和个性化方向, 重点解决免疫排斥、机械性能不足和功能单一等核心问题。丝素蛋白(silk fibroin, SF)作为一种性能优异的天然高分子蛋白质, 其研究必要性不仅体现在材料学优势, 更在于其能通过功能化设计解决临床修复中的核心问题: 免疫排斥、感染控

制、组织再生与瘢痕调控^[1]。随着精准医疗和再生医学的发展, SF有望成为下一代智能皮肤修复材料的核心基材。本文通过分类整合SF在皮肤修复领域应用最新研究内容, 展现SF材料开发进展及关键研究成果, 以期开发新型多功能皮肤修复材料提供理论基础和技术路线, 并为修复材料的发展提供前瞻性思考。

1 SF的特性

SF主要来源于家蚕蚕丝, 含有18种氨基酸, 其中丝氨酸、丙氨酸和甘氨酸的含量占比超过80%。作为一种天然高分子蛋白质, SF具有优异的生物相容性、可控的生物降解性、高韧性

第一作者: 卢君逸(1990.4-), 女, 江苏常州人, 硕士, 主要从事营养学及康复相关领域的项目研究

通讯作者: 林琳(1981.8-), 男, 江苏高邮人, 硕士, 高级工程师, 主要从事医美及再生医学、生物材料方面的研究与产业化

及高拉伸强度。在生物相容性方面, SF在体内和体外均表现出良好的生物相容性, 其低免疫原性和无细胞毒性的特点, 使其特别适合用于生物材料领域^[1]。在机械性能方面, SF展现出卓越的韧性 ($70\sim78\text{ MJ m}^{-3}$) 和极限拉伸强度 ($300\sim740\text{ MPa}$), 性能优于合成橡胶、棉花、羊毛等多种天然或合成材料, 并具备较大的断裂应变能力, 且可通过不同技术手段进行调控^[2]。在生物降解性方面, SF可被木瓜蛋白酶、蛋白酶K等多种酶水解为小分子肽, 最终转化为无毒且可被人体吸收的氨基酸^[3]。此外, 其可控的体内降解速率 (相对较慢) 使其较为适用于软组织填充, 如改善面部轮廓等医疗应用。

2 SF应用剂型的研究进展

SF能够以水凝胶、海绵、微球、薄膜和微针等多种形式应用于皮肤修复领域。随着SF材料功能特性的深入研究, 该类材料在皮肤修复方面的应用潜力也将进一步拓展。

2.1 SF水凝胶 SF水凝胶具有高吸水性结构, 能够吸收相当于自身质量数百倍的水分, 这有助于在伤口表面维持湿润环境并为皮肤补充水分。近年来, 通过对SF多尺度结构的分子水平设计和控制, 已经实现了具有高强度、可注射性、自修复能力、粘附性、导电性、环境刺激响应性、3D打印性等特性的SF水凝胶。这些功能在SF水凝胶中的存在延长了它们的使用寿命, 并提高了机械性能的可调性以及与人体的匹配程度, 从而实现了对外部刺激的智能响应^[3]。例如, 具备刺激葡萄糖反应能力的SF-硼酸水凝胶具有较高的交联度和孔隙率, 其能够在靶点部位实现有效的药物负载与可控释放^[4]。此外, 改性高水溶性SF衍生物与TA/ZnO制备的复合水凝胶^[5], 能够表现出良好的抗菌、抗氧化性能和优异的抗紫外线活性, 可减少创面感染风险, 为修复提供湿润环境。

2.2 SF海绵 SF海绵除了传统特性外, 通常还具有极高的孔隙率, 这有利于营养物质的交换和细胞浸润^[6]。与传统SF相比, 低温自组装技术使SF分子在冷冻条件下形成有序的三维网络结构, 从而制备出具有快速降解特性和高延伸性的SF海绵^[7]。SF海绵具有较快的降解速率, 其能够与创

面愈合进程同步, 避免传统材料因降解过快或过慢导致的修复效果不佳; 同时更高的延伸性使其能够适应皮肤动态拉伸, 从而减少瘢痕形成。该海绵不仅适用于创伤修复、烧伤治疗等皮肤缺损修复场景, 还可作为缓释载体, 用于递送生长因子、外泌体等生物活性分子, 促进皮肤组织再生。

2.3 SF微球 SF微球是使用水包油乳液溶剂蒸发等技术制备的球形颗粒, 其具有良好的生物相容性。水溶性较差的药物可以吸附于SF微球上或包埋于SF微球中, 以提高药物含量和溶解度, 从而实现缓慢、稳定的药物释放。例如将海藻酸钠掺入生产具有表面粗糙度的止血 (SF/海藻酸钠) 微球^[8], 可以阻止参与凝血的物质如血小板进入微球, 这有利于它们在表面以高浓度聚集, 从而有效促进止血。

2.4 SF膜 SF膜表现出较高的拉伸强度和柔韧性, 适合用作体内操作中的保护性覆盖材料。同时通过控制工艺条件改变SF膜的孔隙率、厚度、机械强度和其他特性, 能够满足应用要求。此外, SF膜也可以降解成小肽和氨基酸, 最终被人体吸收, 且不会引起毒性。其中, 一种多孔重组丝素蛋白 (RSF) 膜表现出显著提升的拉伸强度与断裂伸长率, 将其应用于大鼠全层皮肤缺损模型时, 该膜的多孔结构有助于提高透氧性, 从而增强促进伤口愈合的效果, 实验中也观察到伤口面积显著缩小^[9]。

2.5 SF微针 SF微针可有效抑制瘢痕形成并改善皮肤外观, 使其接近正常皮肤组织。SF和不同材料组合的微针贴片^[10], 表现出高粘合和机械强度以及强组织粘附水平, 能够最大限度减少插入皮肤时的形变。此外, 这些敷贴片除了具有抑制氧化应激和促进血管生成的能力外, 还具有优异的抗微生物和抗氧化特性, 从而为皮肤再生提供了可行的解决方案。SF微针还可以穿透皮肤的角质层以形成药物递送通道, 从而实现无痛、微创的药物渗透^[11]。此外, 它们还可有效抑制瘢痕形成并改善皮肤外观, 使其接近正常皮肤组织, 因此在美容和皮肤病学应用中显示出巨大的潜力^[12]。

3 SF修复机制的研究进展

3.1 力学牵拉及填充 通过精细化材料设计、改

性能能够实现SF的力学性能调控。受蜘蛛丝超收缩特性的启发,研究人员开发出一种仿生自收缩丝基皮肤张力器,该器件能够对湿度变化产生自主收缩响应^[13]。植入皮肤组织后,张力器通过吸收组织液与血液发生收缩,进而带动周围皮下筋膜收缩,达到收紧皮肤的效果^[14]。例如,负载药物的SF纳米纤维膜在纤维方向上具有较高的拉伸强度,通过将纤维垂直排列于伤口张力方向,可有效加速创伤愈合过程^[15]。相较于透明质酸(HA),SF的降解速率较慢,可在较长时间内维持填充效果,同时与其他成分复合,并采用物理方法制备的SF支架^[16],表现出优秀的机械强度和孔隙率,可作为支架构建长效抗菌的组织工程皮肤,用于烧烫伤等复杂创面修复。

3.2 胶原代谢再平衡 手术、外伤、烧伤等引起的皮肤创伤,修复后仍留有瘢痕,严重时皮肤纤维组织过度增生导致增生性瘢痕(HS),这严重影响患者的生活质量。而SF微针的干预能够减少成纤维细胞产生的收缩和机械应力,减弱整合素-粘着斑激酶途径中机械力信号的传导,下调生物转化生长因子 β_1 、 α -平滑肌肌动蛋白、I型胶原和纤维连接蛋白的表达,进而形成低压力的微环境,减少瘢痕形成^[17]。同时一种由SF和HA等材料构成的人工皮肤双层支架,在兔耳HS模型实验中揭示了可以通过降低转化生长因子 β 表达和阻断III型胶原向I型胶原的转化来抑制瘢痕形成^[18]。

3.3 炎症微环境重塑 SF具有抗炎特性,可减轻炎症,缓解皮肤不适,恢复面部光滑度和均匀度。相关动物研究中发现^[19],SF及其复合材料通过降低IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子水平,能够抑制过度炎症反应;同时通过抑制氧化应激,间接减轻炎症损伤,促进皮肤的愈合。该材料在调节促炎细胞因子的表达水平外,还能影响巨噬细胞表型的极化。其具体表现为,SF及其复合材料诱导巨噬细胞从M1型转变为M2型,促进M2巨噬细胞极化,减少炎性细胞浸润,从而促进愈合阶段的启动^[20]。

4 总结与展望

SF具有优异的生物相容性、可控的生物降解性、高韧性及高拉伸强度,使其较为适用于生物

材料领域。关于SF的研究数量呈现不断增加的趋势,多种新颖的研究技术和应用方法证实了其在皮肤修复领域的巨大发展潜力。通过多剂型设计与生物功能化策略,SF在创面愈合、瘢痕抑制及抗衰老修复中展现出不可替代的价值。近年来,研究人员致力于开发SF水凝胶以促进皮肤组织再生。通过对水凝胶进行功能化修饰,如引入促血管生成或抗炎成分,可有效增强其修复能力。未来需突破来源与降解调控瓶颈,推动SF基材料向智能化、个性化方向发展,实现皮肤再生医学更多的临床转化。例如,智能水凝胶可以响应内源性或/和外源性刺激,调节缺损处的微环境,促进组织再生。此外,由于重组DNA技术的进步,可以将功能序列插入SF中,重组SF也是制造智能水凝胶的一种富有前景的替代方案;同时还可以将功能纳米颗粒(如脂质体、磁性颗粒和压电材料)添加到SF水凝胶中,使其具有微环境调节能力,并实现快速皮肤再生。

[参考文献]

- [1]Sahoo JK,Hasturk O,Falcucci T,et al.Silk chemistry and biomedical material designs[J].Nat Rev Chem,2023,7(5):302-318.
- [2]Zhou Z,Cui J,Wu S,Geng Z,et al.Silk fibroin-based biomaterials for cartilage/osteochondral repair[J].Theranostics,2022,12(11):5103-5124.
- [3]Sun W,Gregory DA,Tomeh MA,et al.Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering[J].Int J Mol Sci,2021,22(3):1499.
- [4]Guo C,Li C,Kaplan DL.Enzymatic Degradation of Bombyx mori Silk Materials:A Review[J].Biomacromolecules,2020,21(5):1678-1686.
- [5]Wang HY,Zhang YQ,Wei ZG.Characterization of undegraded and degraded silk fibroin and its significant impact on the properties of the resulting silk biomaterials[J].Int J Biol Macromol,2021,176:578-588.
- [6]Fernández-González A,de Lorenzo González C,Rodríguez-Varillas S,et al.Bioactive silk fibroin hydrogels:Unraveling the potential for biomedical engineering[J].Int J Biol Macromol,2024,278(Pt 3):134834.
- [7]Maity B,Moorthy H,Govindaraju T.Glucose-Responsive Self-Regulated Injectable Silk Fibroin Hydrogel for

- Controlled Insulin Delivery[J].ACS Appl Mater Interfaces,2023,15(43):49953-49963.
- [8]Yang CM,Lee J,Lee H,et al.ZnO nanoparticle-embedded modified silk fibroin-tannin multifunctional hydrogel[J].Int J Biol Macromol,2022,210:1-10.
- [9]Lee J,Choi HN,Cha HJ,et al.Microporous Hemostatic Sponge Based on Silk Fibroin and Starch with Increased Structural Retentivity for Contact Activation of the Coagulation Cascade[J].Biomacromolecules,2023,24(4):1763-1773.
- [10]Sun M,Li Q,Yu H,et al.Cryo-self-assembled silk fibroin sponge as a biodegradable platform for enzyme-responsive delivery of exosomes[J].Bioact Mater,2021,8:505-514.
- [11]Huang X,Fu Q,Deng Y,et al.Surface roughness of silk fibroin/alginate microspheres for rapid hemostasis *in vitro* and *in vivo*[J].Carbohydr Polym,2021,253:117256.
- [12]Sun F,Xiao D,Su H,et al.Highly stretchable porous regenerated silk fibroin film for enhanced wound healing[J].J Mater Chem B,2023,11(7):1486-1494.
- [13]Yixin Wang,Pengpeng Guan,Ruiyi Tan,et al.Fiber-Reinforced Silk Microneedle Patches for Improved Tissue Adhesion in Treating Diabetic Wound Infections[J].Advanced Fiber Materials,2024,6(5):1596-1615.
- [14]Wang Z,Yang Z,Jiang J,et al.Silk Microneedle Patch Capable of On-Demand Multidrug Delivery to the Brain for Glioblastoma Treatment[J].Adv Mater,2022,34(1):e2106606.
- [15]Zhang Q,Shi L,He H,et al.Down-Regulating Scar Formation by Microneedles Directly via a Mechanical Communication Pathway[J].ACS Nano,2022,16(7):10163-10178.
- [16]Xie Y,Geng L,Ni S,et al.Water-Responsive Self-Contractive Silk-Based Skin Anti-Aging Tensioners with Customizable Biofunctions[J].Adv Healthc Mater,2024,13(26):e2400671.
- [17]田斌.载高分子量药物丝素蛋白微针的研究[D].苏州:苏州大学,2023.
- [18]Chen Z,Xiao L,Hu C,et al.Aligned lovastatin-loaded electrospun nanofibers regulate collagen organization and reduce scar formation[J].Acta Biomater,2023,164:240-252.
- [19]Mukhopadhyay A,Das A,Mukherjee S,et al.Improved Mesenchymal Stem Cell Proliferation,Differentiation,Epithelial Transition,and Restrained Senescence on Hierarchically Patterned Porous Honey Silk Fibroin Scaffolds[J].ACS Appl Bio Mater,2021,4(5):4328-4344.
- [20]Zhang Q,Shi L,He H,et al.Correction to "Down-Regulating Scar Formation by Microneedles Directly via a Mechanical Communication Pathway"[J].ACS Nano,2023,17(11):11070-11071.
- [21]Zhou S,Wang Q,Yang W,et al.Development of a bioactive silk fibroin bilayer scaffold for wound healing and scar inhibition[J].Int J Biol Macromol,2024,255:128350.
- [22]Babaluei M,Mojarab Y,Mottaghitalab F,et al.Injectable hydrogel based on silk fibroin/carboxymethyl cellulose/agarose containing polydopamine functionalized graphene oxide with conductivity,hemostasis,antibacterial,and antioxidant properties for full-thickness burn healing[J].Int J Biol Macromol,2023,249:126051.
- [23]Yao J,Chen Y,Zhang X,et al.Slightly photo-crosslinked chitosan/silk fibroin hydrogel adhesives with hemostasis and anti-inflammation for pro-healing cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis[J].Mater Today Bio,2024,25:100947.

收稿日期: 2025-9-5 编辑: 朱思源