胶原基医用敷料的生物学性能及应用现状

孙亚茹[1]，蒋慧兰[1]，江　燕[1]，段　蕊[1*]，吕高奇[2]
（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、优良的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，以期为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[1], JIANG Huilan[1], JIANG Yan[1], DUAN Rui[1*], LYU Gaoqi[2]
（*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[1]。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[2—3]。

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、优良的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[4—5]。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，以期为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[6]。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[6—7]。

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[8]。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[9]，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[10]。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[11]。

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[12]。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[13]。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[14—15]。

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[8]。

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[16]。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[17]。

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α1(Ⅰ)链和1条α2(Ⅰ)组成，是复杂机体中量最大的结构蛋白，2种α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α1(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α1(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α1(Ⅳ)链和1条α2(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用[8]。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[18]。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[19]。

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[20]，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[8]。

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[21]。PENG 等利用冷冻干燥制备了多孔胶原 - 壳聚糖复合支架[22]。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[23—24]，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[13]。

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[25]。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[26]。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[27]。

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[28]，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[29]，且对革兰阳性和革兰阴性菌均具有很强的抗菌作用[30]。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[31]。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[32—33]。

RATH 等采用静电纺丝技术制备了胶原 - 纳米银创伤敷料[34]。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[35]。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[36]，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[37]。

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[38]。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[39]，被广泛用于生物医学工程领域，且获得了广泛认可[40]。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[41]。

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[41]。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[42]。

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[43]。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[44]。

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[44]。ITOH 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[45]。

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[5]。

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，且水生动物的胶原结构与人体结构蛋白相似[7]，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[46]：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[5]。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[47]	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[48]	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[49]	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[50]	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[51]	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[50]	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[50]	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[52]	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.