湿性仿生黏合剂的仿生设计、表征、安全策略与临床转化的研究进展

史玉潇[1,2]，罗华菲[1*]

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 华东理工大学生物工程学院，上海 200237）

摘要：基于自然界生物衍生而得的湿性仿生黏合剂，兼具加速创口愈合、止血、抑菌、药物缓释等功效，近年来受到广泛研究。为了阐述湿性仿生黏合剂在生物医药领域的应用前景，该综述总结了湿性仿生黏合剂的仿生设计、黏附机制、表征手段、安全策略及临床转化情况。湿性仿生黏合剂在潮湿环境下能显示出良好黏合能力，因而在伤口愈合、骨质黏附、快速止血、药物缓释等方面具有潜在应用价值。现阶段对湿性黏合剂的研究主要聚焦于黏附机制和功能改造，未来还应通过提高质量控制来实现临床转化，弥补传统临床技术的缺陷。

关键词：湿性黏合剂；仿生设计；机制；表征；临床转化

中图分类号：O647.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0654-11

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.003

Research Progress in Bionic Design, Characterization, Safety Strategy and Clinical Transformation of Bioinspired Wet Adhesives

SHI Yuxiao[1,2], LUO Huafei[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Institute of Bioengineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237*)

ABSTRACT: Bioinspired wet adhesives derived from natural sources have been widely studied in recent years because of the functions of accelerating wound healing, hemostasis, antibacterial, and drug sustained-release. In order to expound the application prospects of bioinspired wet adhesives in the field of biomedicines, this paper briefly summarizes the researches on bionic design, adhesion mechanism, characterization methods, safety strategies and clinical transformation of bioinspired wet adhesives. Bioinspired wet adhesives exhibit good adhesion ability in humid environments, so that they have potential application value in wound healing, bone adhesion, rapid hemostasis, and sustained-drug release. At present, the related researches mainly focuses on adhesion mechanism and functional transformation, and future research should consider the improvement of quality control to make up for the shortcomings of traditional clinical technologies.

Key Words: wet adhesive; bionic design; mechanism; characterization; clinical transformation

1　仿生黏合剂的溯源与介绍

仿生黏合剂是模仿生物特性而制得的特殊黏合剂，通过黏附力和内聚力进行表面黏合，从而起到连接物体的作用，因具有一定的生物相容性和高度黏合力而被广泛应用于临床医学、军工材料及可穿戴式或植入式集成生物电子领域。通常在水性环境中，水分子会进入黏合界面形成水化膜[1]，水化膜通过减少接触面积或对黏合剂分子产生水化、溶胀、降解作用而阻碍黏合剂和基质间的化学作用[2—3]，导致基于胶黏、化学键、静电力和范德华力等机制的常用黏附作用在湿润条件下大幅降低[4]，甚至会导致两个接触界面之间的黏结性能迅速丧失。例如，广泛使用的氰基丙烯酸酯胶黏剂，可以在干燥环境

收稿日期：2022-08-10

作者简介：史玉潇(2002—)，男，华东理工大学生物工程学院2020级本科生，医药先进制造国家工程研究中心实习生。

通信作者：罗华菲(1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术研究。

E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

起到极强的黏附作用，但在水中会迅速固化成坚硬的塑料[5]。另一类环氧树脂和氨基甲酸酯能在水中黏合，但固化时间非常长[6]。

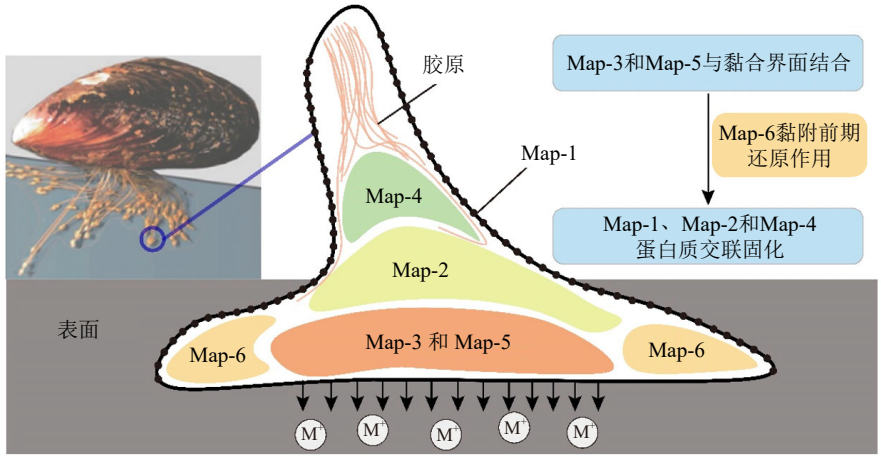
在自然界中，许多生物（如贻贝、藤壶和沙塔蠕虫等）经历漫长时间已经进化出一种适合水下附着的机能。1981 年，WAITE 等[7]发现贻贝黏附蛋白（mussel adhesion proteins，Map）含有的左旋多巴（3,4- 二羟基 -L- 苯丙氨酸，L-DOPA）具有超强的黏附性能以及各种环境下的黏附适应性，可在几乎各种基材的湿表面上产生强烈黏附作用。科学家对贻贝足盘的黏附性能展开了研究[8—9]，目前已逐步明确了贻贝足盘的成分和结构以及相应机制。1990 年，Biopolymers 公司通过传统方法成功提取了贻贝黏附蛋白，并开发成“Cell-Tak”细胞和组织黏附剂[10]。与普通黏附剂的对比研究[11]表明，虽然在干燥环境下贻贝黏性蛋白对组织的黏合能力较弱，但在相对湿度（RH）80%和生理温度环境中可在 12 ～ 24 h 达到最大固化强度，约为普通黏附剂的 2 倍，展示了潮湿环境下的良好黏合能力。2021 年，张福中团队开发出一种利用工程微生物来生产生物相容性黏合水凝胶的新方法[12]，这种仿生黏合剂具有坚韧和黏合的特性，可做到在水下黏附。由于这种仿生蛋白质黏合剂同时具有生物相容性和可生物降解性，在生物组织修复中的应用前景光明。与此同时，在 2022 年，国内外研究机构创新性地结合了常春藤的黏附策略及水泥颗粒填充理论，联合开发了 B-Seal 组织黏合剂[13]，其性能优异，为临床湿组织黏合剂应用提供了新的选择。

2 仿生黏合剂的生物黏附机制

2.1 贻贝足盘黏附机制

贻贝通过丝足末端的黏附盘黏附在基材表面，丝足中含有 25 ～ 30 种不同的蛋白质，主要为预聚胶原和线程基质蛋白，其中有 7 ～ 8 种蛋白质分布于足盘中，并且至少有 5 种蛋白质为足盘中所独有。足盘中主要有 6 种黏性蛋白（Map-1 ～ Map-6），这些蛋白质等电点相同，并且都包含一种由酪氨酸经过转录修饰后生成的 L-DOPA。对这 6 种蛋白质在足盘中分布情况的研究[14]表明，它们在贻贝足盘中并非均匀分布，Map-1 ～ Map-6 分别分布在不同的部位，如图 1 所示。

贻贝足盘与固体的接触界面上主要分布 Map-3 和 Map-5，这 2 种蛋白质中含有 30%的 L-DOPA，高于其他 4 种蛋白质中 L-DOPA 的含量[15]。通过对人工合成的类似蛋白的研究[16]证明，L-DOPA 含量越高，黏附能力越强。此外，具有儿茶酚结构的诸多化合物都具有可观的黏附性，因而近期涌现出引入儿茶酚结构、制备具有类似 L-DOPA 结构的侧链或支链改性聚合物的研究，获得了具有不同优



注：M^+ 为阳离子。

图 1 贻贝足盘黏性蛋白的分布及机制

Fig.1 Distribution and Mechanism of Mussel Adhesion Proteins

势的湿性仿生黏合剂。

目前贻贝的黏附作用机制尚未明确。研究者经过 10 年相关领域的工作，在 2021 年成功揭示了贻贝黏附的部分细胞机制[17]：贻贝主动将金属离子储存于囊泡中，实现类似微流控的精细缓慢释放，将黏附蛋白固化。近年来的机制研究[2,18—20]主要有以下切入点，如表 1 所示。

2.2 藤壶黏附机制

藤壶通过分泌高黏性且可在水下交联聚合的藤壶胶，能牢固地黏附在水下物体表面。附着表面和藤壶底盘通过几微米厚的胶层连接，而这种藤壶胶通过分泌腺分泌出来，进行交联固化附着。研究者将藤壶胶溶解，鉴定出 6 种蛋白质成分[22—23]，即 cp100k、cp52k、cp68k、cp20k、cp19k 和 cp16k，其中的 cp68k、cp19k 和 cp20k 蛋白可取代基底表面的水化层，同时表面进行偶联，最后胶蛋白通过自组装的方式实现黏附。

2.3 沙塔蠕虫黏附机制

沙塔蠕虫分泌的胶中存在适量 L-DOPA，还有至少含 10％芳香族氨基酸的蛋白质，可催化 L-DOPA 侧链发生交联[24—25]。蠕虫胶分泌后在 30 s 内发生初始固化，依靠海水和分泌系统的 pH 值差异触发，辅以磷酸盐、离子键及 L-DOPA 配位的促进作用，带相反电荷的离子基团在静电相互作用下形成了聚电解质复合物，以防止在海水中溶解[26]；初始固化之后，黏合剂中的 L-DOPA 开始起主要作用，即通过将 L-DOPA 氧化成醌式结构，促进大量共价键的形成，从而增强胶水的内聚力[27]。

3 仿生黏合剂的结构设计

3.1 聚多巴（胺）仿生黏合剂

2017 年，有研究团队模仿贻贝黏附蛋白制备了聚（邻苯二酚 - 苯乙烯）黏结剂[28]，利用邻苯二酚基团与苯环之间的双配位氢键、π-π 堆积和化学偶联作用，该黏结剂在纯水中表现了出色的水下黏合性能，但在盐溶液中表现一般。同时，研究者在聚（多巴胺 - 丙烯酸甲氧基乙酯）中引入金刚烷支链、在温度响应性聚（异丙基丙烯酰胺）中引入β- 环糊精，通过金刚烷与环糊精之间的主客体分子识别作用可实现高效组装[1]，这种黏合剂体系不受基底表面限制，对多种基体均可以可逆性地调控水下黏附强度。

3.2 黏性聚合物的改性

3.2.1 自身氧化交联

氧化交联是在儿茶酚结构中的羟基被氧化形成醌或半醌结构后发生的一种反应。基于此，研究者开发了一种酶降解仿生黏合剂[29]，通过添加高碘酸钠氧化剂使 L-DOPA 侧链氧化交联，实现了凝胶化和黏附，并且还测定了黏合剂自身氧化交联的力学性能。结果表明，L-DOPA 的氧化交联能显著提高聚合物的力学性能，反应后黏合剂逐渐变成弹性固体。相较于其他改性方法，氧化交联的优点在于便于操作且不需要引入其他交联剂，可有效调控黏合剂的断裂强度及弹性模量，但局限性在于某些官能团自身发生氧化交联会造成黏性下降。

3.2.2 与交联剂交联

与交联剂交联主要指在轻度交联的聚合物大分子骨架中加入一种或几种低分子交联剂，通过控制交联剂与骨架的交联程度来调节黏合剂黏弹性的方法[30]。交联剂一般采用丙烯酸类聚合物、苯乙烯嵌段共聚物及天然橡胶等。例如 CHUNG 等[31]采用光引发聚合的乙二醇二甲基丙烯酸酯作交联剂，制备了轻度交联的多巴胺甲基丙烯酰胺，使黏合剂的黏合能力显著提高。2022 年，李艳等[32]将从工业废弃物中提炼的碱木质素与仿生黏合剂交联，在黏合剂的大分子链之间构建了化学交联点，从而改善了黏合剂自身的机械强度、黏结强度和防水特性，使其具有良好的生物相容性。

3.3 功能片段修饰

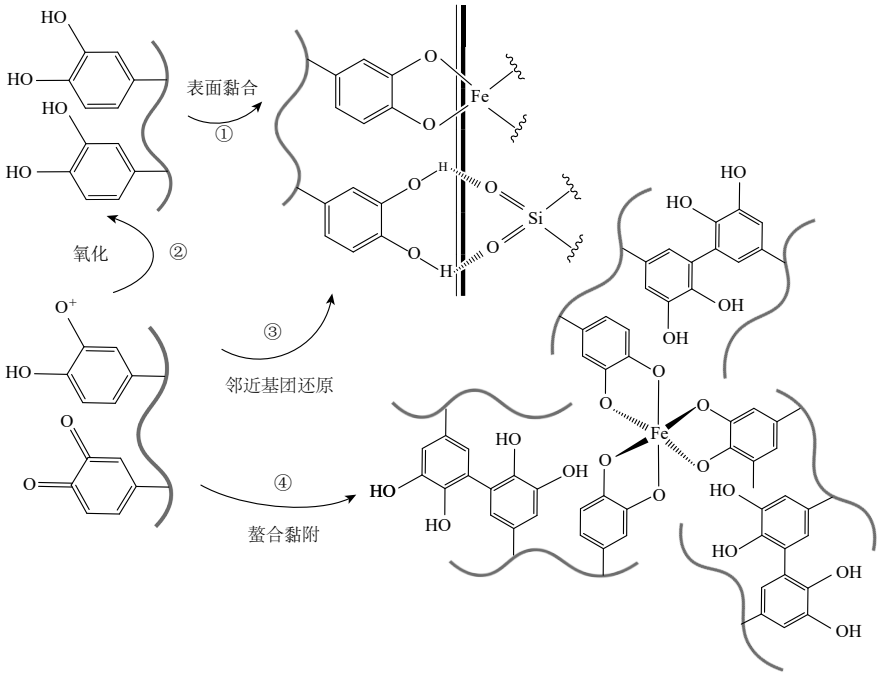
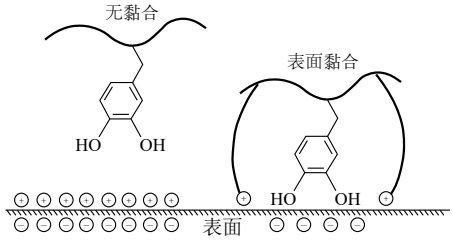
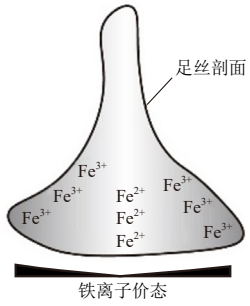
3.3.1 基于聚氨酯片段的修饰

该类修饰的难度较低，并可满足医用黏合材料的要求：维持黏合面附近正常的弹性和形变，维持正常活动，同时快速闭合创口、防止病原体入侵。

1996 年已有研究[33]将仿生合成得到的聚氨酯材料加工成薄膜，在与角质细胞复合后作为伤口敷料用于表层伤口修复，取得显著成效。有研究[34]报道将偶氮基团引入聚氨酯中进行结构改性，既增强了聚氨酯材料的加工性能，也有效提高了其在生

表 1 黏附作用机制切入点

Tab.1 Breakthrough Points of Adhesion Mechanism

切入点	示意图	机制描述
L-DOPA		海水的碱性和阳离子会使L-DOPA中的邻苯二酚官能团氧化并进一步转化为聚合物，通过螯合作用实现稳定黏附，而未氧化的邻苯二酚和海水中的多价阳离子之间的金属络合作用则提高了胶黏剂结构的韧性
阳离子相互作用		许多带正电荷的残基(如赖氨酸和精氨酸)可以去除基质表面上的盐层，进而促进L-DOPA与表面的结合。有研究[21]报道赖氨酸可从矿物表面驱逐水合阳离子，允许儿茶酚与底层氧化物结合
铁离子价态梯度分布		贻贝足丝的角质层中含有的铁离子具有多种价态，并且离子价态与在角质层中的分布深度有关，越深处价态越低，富集Fe^{3+}且更加坚硬的表层可以减少离子内渗[18]，保护内部Fe^{2+}的复合结构，从而增强了贻贝足丝抵抗拉伸形变的能力

物应用时的可降解性与缓控释性能。

3.3.2 基于 L-DOPA 片段的修饰

基于 L-DOPA 结构中儿茶酚片段得到的修饰物在水溶液中可离解，通过带电基团及其与 Fe^{3+} 等离子的作用，能实现在岩石、钢铁、玻璃等多种材料表面的湿性黏合。

引入儿茶酚片段能有效提高材料的生物相容性、改善水溶性，并通过材料的带电性质与血液中的离子相互作用而促进凝血[35]，其抑菌活性还能使仿生黏合剂表现出抑菌性和低污染性[36]，这种凝血、抑菌特性使其具有开发为皮肤敷料的潜力。

3.3.3 功能复合修饰

在化学来源或改性的黏合材料中引入或复合天然物质，通常能使黏合剂的部分或整体性能得到显著提升。目前的功能修饰集中于止血、抑菌闭合、药物控释或靶向递送三类。发展较成熟的血浆纤维蛋白医用黏合剂产品、酶黏合剂产品，如 Tisseel、Vitagel、Evicel 等[37]，已被证明具有可降解性、生物相容性以及止血与再生修复功效。

4 仿生黏合剂的表征与质量控制

4.1 表征手段

试验中常用表 2 所示的方法、仪器来表征仿生黏合剂的质量指标。

4.2 关键质量特征与研究控制

4.2.1 多巴胺取代度测定

邻苯二酚结构是多巴胺具有较强黏合性的基础，因此多巴胺取代度的测定结果能间接呈现出黏合剂的黏合力。由于多巴胺中的邻苯二酚结构在 280 nm 处有吸收峰，可借以定量测定多巴胺的取代度。用蒸馏水配制 0.01、0.02、0.04、0.06、0.08、0.10 mg/mL 等系列质量浓度梯度的多巴胺溶液，通过 UV 法检测并记录其不同质量浓度的多巴胺溶液在 280 nm 的吸光度值，通过线性拟合建立标准曲线。将仿生黏合剂配成 1.00 mg/mL 的溶液进行 UV 法检测，记录 280 nm 处的吸光度值，通过标准曲线可计算得到多巴胺和含量和取代度，越接近 Map 蛋白中多巴胺的含量，黏性越高。另外，在 350 ～ 450 nm 区间可能会出现微弱的吸收峰，推测是邻苯二酚结构被部分氧化所致。

4.2.2 流变学特性分析

利用流变仪可得到样品剪切速率由低到高的流动曲线，低剪切用于评估分散体系的沉降行为；中剪切用于评估样品在运输、摇晃、搅拌过程中的稳定性；高剪切用于评估快速涂抹过程中的易用性。理想的状况是黏合剂在静置阶段的黏度大，在泵送过程中的黏度适中，在涂抹过程中的黏度小而黏合和固化速度较快。

对于湿性仿生黏合剂而言，其黏度除了受剪切力影响，也受环境温度影响。通过流变仪可测得黏度 - 温度曲线，可用以预测黏合剂在不同温度下的贮存稳定性。

表 2　表征的目的与研究方法

Tab.2　Purpose and Methods of Characterization

项目	表征手段	目的	方法	仪器
物理性能表征	溶胀测试	检测水凝胶类材料作为药物缓释载体的性能(如水凝胶溶胀率[38])，检测其吸收或释放药物的能力	不同时间取出，去除表面附着的水后，称定，计算溶胀率	—
	差示扫描量热(DSC)分析	在程序控制升温下，测量输入到样品和参比样品的热流差随温度(时间)的变化情况[39]	利用测温热电偶测量两组样品之间的温差信号，得到DSC图谱	DSC仪
	机械强度	通过力学试验检测黏合剂的压缩、胶凝与剪切等机械强度	利用仪器固定作用速度，分别测定样品的机械强度，绘制力-应变曲线	多功能质构仪/力学万能试验机
结构形态表征	红外光谱(IR)分析	通过特征峰分析黏合剂的化学结构以及组分间的相互作用[40]	将溴化钾与待测样品以适当的比例混合、压片后检测红外光谱	傅里叶变换红外光谱(FTIR)仪
	紫外光谱(UV)分析	推测样品的骨架结构，确定样品的构型与构象，并可测定样品在溶液中的浓度[40]	配制一系列浓度的样品缓冲体系，检测紫外光谱，得到数据后处理并计算浓度	紫外-可见分光光度计
	透射电镜(TEM)观测	观测粒径及结构缺陷[41]	样品沉积于碳膜上或用树脂包埋后进行超薄切片，然后观察	透射电镜
	扫描电镜(SEM)观测	进行表面微观结构的直观表征[41]	样品预冷、干燥后喷金，进行观察	扫描电镜
	原子力显微镜(AFM)观测	进行材料表面结构的表征[42]	将样品置载体上，加样台与样品厚度约10 nm，用原子力显微镜测定	原子力显微镜
	相对分子质量测定	表征黏合剂的相对分子质量	①利用乌式黏度计检测增比黏度，计算出相对分子质量；②用凝胶渗透色谱(GPC)法检测	乌式黏度计；GPC仪
聚合物分子结构解析	聚合物相对分子质量及分布的质谱分析	聚合物分子聚合和共聚程度分析：重复单元质量、末端基团质量、相对分子质量分布、聚合物纯度	利用基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)进行聚合物分子结构解析	MALDI-TOF MS仪

为了使仿生黏合剂的黏度适于注射，应取用屈服应力（该物理量可通过应力 - 应变曲线测得，表示流动需要的最小剪切力，是评估制剂体系物理学稳定性的重要参数）适中的制剂。屈服应力越大，黏合剂分散相聚集或沉降的阻力越大，速度越慢，越有利于体系稳定，并且应用时不易流出黏合位置，有利于提高黏合效果。但屈服应力过大也会导致制剂挤出或倾倒困难，降低使用便利性。故在注射剂的制备处方中需考虑选择屈服应力适宜的黏合剂。

通过流变仪的振荡扫描可获得储能模量 G' 和损耗模量 G''，分别用于评估制剂通过弹性储存能量的能力和热耗散能量的能力。损耗因子（$\tan\delta=G''/G'$）用于评估制剂黏性和弹性行为的相对重要性；复数模量（$G^*=G'+G''$）用于评估制剂抵抗变形的能力。tanδ 越小、G^* 越大表明制剂内部结构越稳定，但 G' 过大、tanδ 过小会导致基质润湿能力下降、初黏性减小，降低制剂在皮肤上的铺展能力。流变学性质和主要黏接性能之间的关联性如图 2 所示。

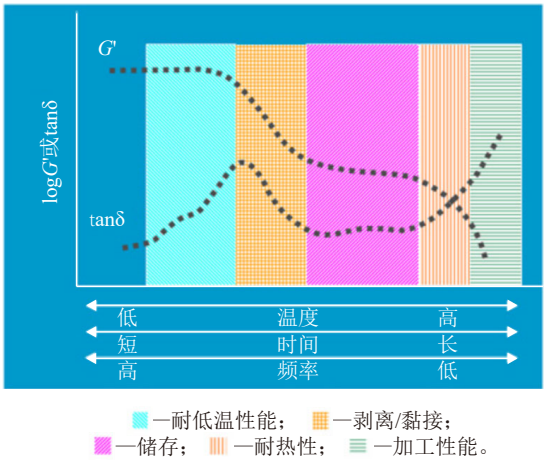


图 2 流变学性质和主要黏接性能之间的关联性 [43]

Fig.2 Correlation between Rheological Properties and the Main Bonding Properties [43]

4.2.3 对不同基材的黏合强度

测定仿生黏合剂对不同材料的黏合力时，可采用美国材料与试验协会（ASTM）D1002-02 标准，一般需要测试搭接剪切强度，通过设置合适的拉伸速度以玻璃片、不锈钢和猪皮为基材模型进行试验。静置后可进行拉伸剪切强度测试，每组基材测试结果取平均值。以聚苹果酸多巴胺为例 [44]，测试其对上述 3 种基材的黏合度。其中，聚苹果酸多巴胺对玻璃界面的黏合度最大，达到 34.12 kPa，对不锈钢和猪皮的黏合度分别为 12.05 和 22.68 kPa。结果显示，聚苹果酸多巴胺对猪皮的黏合度超过市售纤维蛋白胶［(15.4±2.8) kPa］的黏合强度 [45]。

4.2.4 可调控的黏合强度与黏合时间

将 L-DOPA 与聚合物，如聚酯和橡胶等进行混合，可制得在湿润时仍具有黏合能力的湿性仿生黏合剂 [46]，并可以响应于所施加的电流，快速且反复地实现黏合剂与各种表面的结合与分离。同时，在黏合过程中可以用氯化铁固化胶黏剂，以保证儿茶酚结构之间的结合，调控黏接强度。研究者已能通过控制紫外线照射使其快速凝胶化和固定，也可通过调节黏合剂的 pH 值来控制黏合剂的黏合或分离。

4.2.5 黏合材料溶胀率

溶胀率是湿性仿生黏合剂作为水凝胶的重要性能之一，溶胀后孔隙度增高有利于提升物质的运输和成纤维细胞的增殖等，但孔隙度过高也会降低水凝胶的机械性能 [47]。随着多巴胺取代度的提高，水凝胶的平衡溶胀率先降低后增大，这与水凝胶的内部孔隙结构和亲水性基团数量有关。

5 仿生黏合剂的安全性与生物相容性

5.1 细胞毒性研究

仿生黏合剂若应用于生物工程领域则需控制材料的细胞毒性，通常以培养到对数生长期的成纤维细胞（L929 细胞）为模型进行检测。在聚苹果酸多巴胺的研究中 [44]，则采用噻唑蓝（MTT）比色法对黏合剂的细胞毒性进行检测。不同仿生黏合剂的安全性不尽相同，目前尚无关于仿生黏合剂总体生物安全性的统一结论。

5.2 生物相容性

良好的生物相容性是作为组织工程支架材料的首要条件。以含邻苯二酚结构的氧化海藻酸钠 - 胶原（COA-COL）[48] 为例，采用该黏合剂处理的细胞的生长情况优于空白对照组，证明其具有良好的生

物相容性，降解产物也不具有细胞毒性。另有研究[49]证明，邻苯二酚结构的存在能促进细胞的黏附和增殖，进而促进伤口的愈合。目前仿生黏合剂还处于临床试验阶段，不同结构组成的黏合剂生物相容性差异较大，需要具体问题具体分析。

5.3 生物降解或吸收性

湿性仿生黏合剂用于临床组织黏合等场合时需要具有一定的生物降解和吸收性，以规避材料遗留问题。以 COA-COL 水凝胶[48]为例，该仿生黏合剂水凝胶在 pH 7.4、37 ℃条件下 1 d 的降解率即达 70%以上，并且试验证明可通过控制海藻酸钠的氧化度来调节该水凝胶的降解速率，达到使水凝胶的降解速率与新生组织的形成速率相匹配、完美修复伤口的目的。另有研究[44]表明，随着降解时间的延长，仿生黏合剂的质量减小；而多巴胺能提高黏合剂的机械强度，但交联度的增加也减缓了仿生黏合剂的降解速率。通常，引入的多巴胺基团越少，则体系交联程度也越小，表现为降解速度越快。

5.4 无菌及抑菌测定

医用材料必须在一定时期内保持无菌，故仿生黏合剂需要进行无菌及抑菌测定。生物制品的无菌检查，应按《中国生物制品规程》中有关无菌检查的规定进行。黏合剂水溶性的增加也可在一定程度上强化止血与抑菌功效[50]。

6 湿性仿生黏合剂在生物医药领域的临床转化

6.1 生物医药方面的应用

6.1.1 临床医学

医用黏合剂作为三类医疗器械在各种手术中被广泛使用，根据其主要剂型与应用领域，大致分为软组织黏合剂、硬组织黏合剂、皮肤压敏胶三类。使用方式主要为替代传统固定器械的术后接合和实现体内组织之间黏合的定向注入。相对于传统手术缝合或硬组织机械固定，湿性仿生黏合剂具有可重复黏合的特性、在湿环境内有足够的黏合力和机械强度用于伤口闭合、受控溶解、可修饰性和生物相容性等优点。

此外，对基本结构片段进行功能修饰获得的新型医用黏合剂，还能作为止血、抗菌和消炎药物的载体实现药物的定点缓控释放，具有便捷、微创、高愈合和术后无需移除等优点，临床应用前景广阔。

天津大学刘文广教授团队基于多乙烯基单体与多巴胺的迈克尔加成反应设计合成了一种具有疏水性骨架和亲水性黏合剂儿茶酚侧链的液态超支化聚合物（HBPA）[50]。当 HBPA 与水接触时，会触发疏水链的自聚集以形成胶状凝聚物，从而迅速驱散黏附界面上的水分子，导致儿茶酚基团的暴露增加，实现对各种材料的快速黏附，包括难以黏合的骨折断面。另外，HBPA 在潮湿条件下展现出可重复黏合的特性，并且将模块化迈克尔加成反应作为平台进行长烷基链的引入，可以按需扩展和设计制造液态止血密封胶，该材料注射后可迅速止住内脏出血，尤其是深伤口出血，因此在体内等湿环境具有广泛的临床应用前景。

值得一提的是，受常春藤的启发，国内外研究团队在 2022 年合作研发了一种可生物降解的新型湿性仿生聚氨酯纳米分散胶体（B-Seal）[13]，其具有快速胶凝、高强度、高弹性、安全、有效的特点，搭接剪切强度被证明约为纤维蛋白胶的 16 倍，爆破压力及拉伸强度显著优于同类黏合剂。B-Seal 由带正、负电荷的水性聚氨酯（WPU）组成，通过调控化学组分的配比，可获得不同尺寸颗粒，再通过楔入效应增强颗粒的渗透和分布，并协同正、负离子作用力，在不产生毒性的条件下使其固化时间缩短、溶胀率降低、黏附强度提升。当用于受损的湿润组织时，快速的离子相互作用能高效排除 B-Seal 与组织界面间的水分子，形成强有力的机械互锁；且不同尺寸的颗粒楔入和堆积能进一步强化界面黏附性。此外，降解性能可调的 B-Seal 在保持密封性能和颅内压的同时，还能与组织治愈速度相匹配。模型的体内评估结果也验证了 B-Seal 在有效预防脑脊液泄漏和硬脑膜修复方面的安全性和有效性。该研究工作合成了无毒、可降解的湿性仿生黏合剂 B-Seal，化解了在湿润环境下动态组织黏合的难题，为下一代临床湿性仿生黏合剂的应用提供了一种新的思路。

湿性仿生黏合剂的临床应用场景如表 3 所示。

6.1.2 集成生物电子

可穿戴式和植入式集成生物电子设备在个性化医疗保健领域受到广泛关注。生物电子设备通常依靠胶质或外部辅助装置附着于人体，而实际应用中汗液或剧烈甩动是不可避免的，因此设备在使用过程中可能会出现脱落以及损坏。使用湿性仿生黏合剂则可以使设备牢固、稳定地黏附在出汗的皮肤表面，在潮湿环境中继续使用，为实现智能化电子设备的长时间监测提供了思路。

6.2 仿生黏合剂的相关产品

一直以来，研究者都在致力于开发新型湿性仿生黏合剂，然而大部分尚不符合医用黏合剂标准。目前，仅有少数成熟的湿性仿生黏合剂投入商业化应用。1990 年，美国 BD Biosiences 公司从贻贝中提取 Map-1 和 Map-2 等蛋白，开发出具有低细胞毒性和良好黏附性能的 Cell-Tak 生物黏合剂，但因其制备产率低、价格昂贵、黏合牢固度不足[59]，限制了在临床上的推广应用，目前主要用作细胞和组织培养黏附剂。目前全球仅有少数企业能提取 Map 产品，在临床中进行创面护理、肛肠疾病、肿瘤免疫、耳鼻喉疾病等的治疗研究。国内的贻贝黏蛋白创面修复敷料可用于浅表性创面的防护，临床用于浅Ⅱ度烧伤创面的防护和治疗，具有隔水黏附、低免疫源性、不刺激、不致敏等优势。该产品适用于有渗出的创面和带液的黏膜环境，且为大分子蛋白，不会透皮吸收进入体循环，也不影响细胞代谢，且使用者不会产生依赖性和耐受性。

Corning® Cell-Tak 含有多酚蛋白，可使细胞或组织黏附在各种材料表面，包括塑料、玻璃、金属和各种生物材料。该产品有良好的生物相容性，且无种属特异性，能简化包括原位杂交、免疫组化和原代细胞培养等各种技术中生物学样本处理的操作步骤，已成功用于精子细胞、T47D 人乳腺癌细胞和嗜中性粒细胞的培养。

近年来，通过基因重组等生物学方法进行仿 Map 的生物合成也成为研究热点。HWANG 等[60]采用基因重组技术在每个足蛋白 -5（fp-5）终点处融合 6 个足蛋白 -1（fp-1）十肽重复序列，设计并构建了新型的杂交贻贝生物黏附剂足蛋白 -151（fp-151），而且证明 fp-151 具有强大的黏附能力、简单的纯化过程和高生物相容性，性能接近 Cell-Tak，具有良好的应用前景。

7 总结与展望

总的来说，湿性仿生黏合剂作为医用黏合材料

表 3 湿性仿生黏合剂的临床应用

Tab.3 Clinical Applications of Bioinspired Wet Adhesives

应用场景	需求及现状	实例
伤口愈合	理想的用于伤口愈合的湿性仿生黏合剂应具有医学黏合剂的标准性能，此外还应易于重复黏合及移除、可生物降解。目前已逐渐涌现出各种具有临床所需黏附强度和低生物毒性的湿性仿生黏合剂。然而，在能有效关闭皮肤切口的基础上，还要能根据伤口愈合程度受控移除黏合剂。要能反复关闭及重新打开伤口，同时防止伤口感染，从而实现伤口闭合后的护理	①作为仿生黏合剂贴剂的代表，LI等[52]在2020年开发的动态键原位交联的生物黏合剂具有独特的双动态键交联结构，机械和黏合强度更高，同时保持了快速解离和良好的自愈能力 ② 2019年开发的纳米复合材料仿生黏合剂[53]，拥有良好的自愈能力和注射能力，但相比于贴剂而言，注射型黏合剂虽然能够流动、填充不同的伤口断面，尤其适合深伤口，但黏合性和降解率需要进一步提高
骨质黏附	传统的骨连接临床技术主要包括使用金属支架和螺钉[54]，虽然安全、有效，但易引起排斥反应，并且患者运动能力受限。理想的用于骨连接的仿生黏合剂应具备生物毒性低、生物相容性高、黏合强度高、能促进骨愈合等优点	利用单宁酸与丝素蛋白和羟基磷灰石的共组装，开发出的黏合剂[55]能通过增加纳米级的能量耗散量而显著提高韧性和黏附强度，能在骨重塑过程中提供稳定的骨折固定和加速骨再生作用
止血黏合	随着近年来材料科学的发展，一些黏合剂已被用于快速伤口密封；但由于凝胶化时间长、不灵活或产生有毒降解产物[56]，它们的临床应用受限	HONG等[57]设计的一种光反应生物黏合剂在紫外线照射下能快速凝胶化和固定，黏附和密封出血的动脉和心脏壁，同时可以承受高达38.67 kPa的血压，高于大多数临床环境中的血压值（7.99～21.33 kPa）
药物缓释微针	微针以无痛、无创、高效的给药方式引起了医学界的广泛关注。然而，由于微针的黏附力低、抗菌活性差，限制了它们在不同表皮部位和环境中的实际应用。而仿生黏合剂微针能突破常规微针的局限性，具有优异的黏附性和抗菌性，在药物缓释方面也表现良好	以聚多巴胺仿生黏合剂为微针基质，在每个微针周围环绕一圈具有仿生章鱼吸盘结构的凹腔[58]，这样的载药微针可很好地贴合皮肤，并能在潮湿环境中保持稳定黏合

使用时，相对于其他化学合成类材料，能有效降低免疫排斥反应，无化学刺激、放热反应等作用，在功能改性后能够用于水环境下与硬组织、软组织、血管、腔体、医用植入体等多种材料表面，发挥稳定的黏合作用，还可能兼具促愈、止血、抑菌、药物缓释等功效，加速创口恢复。现阶段对湿性仿生黏合剂的研究主要聚焦于：①黏附机制的研究要继续完善，寻找出一种更加合理的理论，能完全解释自然界生物水下黏附的过程和机制；②进行湿性仿生黏合剂的功能性改造，以适用于不同应用场景；③挖掘湿性仿生黏合剂的临床潜力，通过改进质量控制来实现临床转化，弥补传统临床技术的缺陷。

同时，湿性仿生黏合剂的研究也面临着诸多挑战，临床要求黏合剂具有更高的黏合性能，加之邻苯二酚基团的密度有限、化学程序复杂、多巴胺类单体具有生物降解性等限制，应用于生物医药领域的湿性仿生黏合剂还需进一步完善。作为一种传统临床技术的突破，未来对湿性仿生黏合剂的研究仍将是研究重点。

参考文献：

[1] ZHAO Y, WU Y, WANG L, *et al*. Bio-inspired reversible underwater adhesive [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 2218.

[2] RAPP M V, MAIER G P, DOBBS H A, *et al*. Defining the catechol-cation synergy for enhanced wet adhesion to mineral surfaces [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(29): 9013-9016.

[3] KAMINO K, NAKANO M, KANAI S. Significance of the conformation of building blocks in curing of barnacle underwater adhesive [J]. *FEBS J*, 2012, **279**(10): 1750-1760.

[4] DITSCHE P, SUMMERS A P. Aquatic versus terrestrial attachment: water makes a difference [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2014, **5**: 2424-2439.

[5] LI J, CELIZ AD, YANG J, *et al*. Tough adhesives for diverse wet surfaces [J]. *Science*, 2017, **357**(6349): 378-381.

[6] AHN Y, JANG Y, SELVAPALAM N, *et al*. Back cover: supramolecular velcro for reversible underwater adhesion [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(11): 3282.

[7] WAITE J H, TANZER M L. Polyphenolic substance of mytilus edulis: novel adhesive containing l-dopa and hydroxyproline [J]. *Science*, 1981, **212**(4498): 1038-1040.

[8] WAITE J H. Adhesion in byssally attached bivalves [J]. *Biol Rev*, 1983, **58**(2): 209-231.

[9] HU B H, MESSERSMITH P B. Protection of 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) for Fmoc solid-phase peptide synthesis [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**(31): 5795-5798.

[10] STRAUSBERG R L, LINK R P. Protein-based medical adhesives [J]. *Trends Biotechnol*, 1990, **8**(2): 53-57.

[11] NINAN L, MONAHAN J, STROSHINE R L, *et al*. Adhesive strength of marine mussel extracts on porcine skin [J]. *Biomaterials*, 2003, **24**(22): 4091-4099.

[12] KIM E, JEON J, ZHU Y, *et al*. A biosynthetic hybrid spidroin-amyloid-mussel foot protein for underwater adhesion on diverse surfaces [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(41): 48457-48468.

[13] LI Q, SONG W, LI J H, *et al*. Bioinspired super-strong aqueous synthetic tissue adhesives [J]. *Matter*, 2022, **5**(3): 933-956.

[14] HWANG D S, ZENG H, MASIC A, *et al*. Protein- and metal-dependent interactions of a prominent protein in mussel adhesive plaques [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(33): 25850-25858.

[15] DANNER E W, KAN Y, HAMMER M U, *et al*. Adhesion of mussel foot protein Mefp-5 to mica: an underwater superglue [J]. *Biochemistry*, 2012, **51**(33): 6511-6518.

[16] LEE B P, CHAO C, NUNALEE F N, *et al*. Rapid gel formation and adhesion in photocurable and biodegradable block copolymers with high DOPA content [J]. *Macromolecules*, 2006, **39**(5): 1740-1748.

[17] PRIEMEL T, PALIA G, FÖRSTE F, *et al*. Microfluidic-like fabrication of metal ion-cured bioadhesives by mussels [J]. *Science*, 2021, **374**(6564): 206-211.

[18] XU Q, XU M, LIN C Y, *et al*. Metal coordination-mediated functional grading and self-healing in mussel byssus cuticle [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2019, **6**(23): 1902043.

[19] SHAFIQ Z, CUI J, PASTOR-PÉREZ L, *et al*. Bioinspired underwater bonding and debonding on demand [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(18): 4332-4335.

[20] WILKER J J. Positive charges and underwater adhesion [J]. *Science*, 2015, **349**: 582-583.

[21] MAIER G P, RAPP M V, WAITE J H, *et al*. Adaptive synergy between catechol and lysine promotes wet adhesion

by surface salt displacement［J］. *Science*, 2015, **349**(6248): 628-632.

［22］ KAMINO K, ODO S, MARUYAMA T. Cement proteins of the acorn barnacle, *Megabalanus rosa*［J］. *Biol Bull*, 1996, **190**(3): 403-409.

［23］ KAMINO K. Mini-review: barnacle adhesives and adhesion［J］. *Biofouling*, 2013, **29**(6): 735-746.

［24］ ZHAO H, SUN C, STEWART R J, *et al*. Cement proteins of the tube-building polychaete Phragmatopoma californica［J］. *J Biol Chem*, 2005, **280**(52): 42938-42944.

［25］ ENDRIZZI B J, STEWART R J. Glueomics: an expression survey of the adhesive gland of the sandcastle worm［J］. *J Adhes*, 2009, **85**(8): 546-559.

［26］ WANG C S, STEWART R J. Multipart copolyelectrolyte adhesive of the sandcastle worm, *Phragmatopoma californica*（Fewkes）: catechol oxidase catalyzed curing through peptidyl-DOPA［J］. *Biomacromolecules*, 2013, **14**(5): 1607-1617.

［27］ 彭宪宇, 马传栋, 纪佳馨, 等. 海洋生物水下粘附机理及仿生研究[J]. 摩擦学学报, 2020, **40**(6): 816-830.

［28］ NORTH M A, DEL GROSSO C A, WILKER J J. High strength underwater bonding with polymer mimics of mussel adhesive proteins［J］. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(8): 7866-7872.

［29］ BRUBAKER C E, MESSERSMITH P B. Enzymatically degradable mussel-inspired adhesive hydrogel［J］. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(12): 4326-4334.

［30］ CRETON C. Pressure-sensitive adhesives: an introductory course［J］. *MRS Bulletin*, 2003, **28**(6): 434-439.

［31］ CHUNG H, GLASS P, POTHEN J M, *et al*. Enhanced adhesion of dopamine methacrylamide elastomers via viscoelasticity tuning［J］. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(2): 342-347.

［32］ 李 艳, 王 博, 杨晓东, 等. 一种碱木质素交联贻贝仿生胶黏剂及其制备方法: 中国, 114149785A［P］. 2022-03-08.

［33］ RENNEKAMPFF H O, HANSBROUGH J F, KIESSIG V, *et al*. Wound closure with human keratinocytes cultured on a polyurethane dressing overlaid on a cultured human dermal replacement［J］. *Surgery*, 1996, **120**(1): 16-22.

［34］ YAMAOKA T, MAKITA Y, SASATANI H, *et al*. Linear type azo-containing polyurethane as drug-coating material for colon-specific delivery: its properties, degradation behavior, and utilization for drug formulation［J］. *J Control Release*, 2000, **66**(2/3): 187-197.

［35］ 成 昭, 王 欢, 李国伟, 等. 以贻贝黏附蛋白为基材的仿生粘合剂功能修饰及粘合机制研究进展[J]. 化学与黏合, 2021, **43**(2): 133-137.

［36］ BRUBAKER C E, KISSLER H, WANG L J, *et al*. Biological performance of mussel-inspired adhesive in extrahepatic islet transplantation［J］. *Biomaterials*, 2010, **31**(3): 420-427.

［37］ 崔国廉, 但年华, 但卫华, 等. 基于生物质的医用粘合剂及应用现状与发展前景[J]. 皮革科学与工程, 2015, **25**(5): 33-40.

［38］ ZHAO T, WANG G, HAO D, *et al*. Macroscopic layered organogel-hydrogel hybrids with controllable wetting and swelling performance［J］. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(49): 1800793.

［39］ SUN G, ZHANG X Z, CHU C C. Formulation and characterization of chitosan-based hydrogel films having both temperature and pH sensitivity［J］. *J Mater Sci Mater Med*, 2007, **18**(8): 1563-1577.

［40］ HONG C, ZHANG X, WU C, *et al*. On-site colorimetric detection of cholesterol based on polypyrrole nanoparticles［J］. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(49): 54426-54432.

［41］ HOU F, JIANG W, ZHANG Y, *et al*. Biodegradable dual-crosslinked adhesive glue for fixation and promotion of osteogenesis［J］. *Chem Eng J*, 2022, **427**: 132000.

［42］ YE Y Q, YANG F L, HU F Q, *et al*. Core-modified chitosan-based polymeric micelles for controlled release of doxorubicin［J］. *Int J Pharm*, 2008, **352**(1/2): 294-301.

［43］ 佚名. 流变学原理[EB/OL]. [2022-08-10]. http://frontiercn. com/Html/Ftzhj/Subee32_3. Html.

［44］ 唐友红, 孙彦, 贺 欣, 等. 基于聚苹果酸的贻贝仿生粘合剂的制备及性能研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, **20**(5): 818-821.

［45］ MEHDIZADEH M, WENG H, GYAWALI D, *et al*. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure［J］. *Biomaterials*, 2012, **33**(32): 7972-7983.

［46］ Office of Naval Research. Mussel power: researches develop underwater glue［EB/OL］. (2016-11-03)[2022-08-10]. https://phys. org/news/2016-11-mussel-power-underwater. html.

［47］ JI C, KHADEMHOSSEINI A, DEHGHANI F. Enhancing cell penetration and proliferation in chitosan hydrogels for

tissue engineering applications［J］. *Biomaterials*, 2011, **32**(36): 9719-9729.

［48］ 崔国廉, 但年华, 但卫华, 等. 基于多巴胺的黏合水凝胶的制备及表征[J]. 高等学校化学学报, 2017, **38**(2): 318-325.

［49］ MADHURAKKAT PERIKAMANA S K, LEE J, LEE Y B, *et al*. Materials from mussel-inspired chemistry for cell and tissue engineering applications［J］. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(9): 2541-2555.

［50］ LIPATOVA T E. Medical polymer adhesives［M/OL］// Biopolymers/non-exclusion HPLC. Advances in polymer science, vol 79. Heidelberg: Springer, 2005［2022-08-10］. https://doi. org/10. 1007/3-540-16422-7_7.

［51］ CUI C, FAN C, WU Y, *et al*. Water-triggered hyperbranched polymer universal adhesives: from strong underwater adhesion to rapid sealing hemostasis［J］. *Adv Mater*, 2019, **31**(49): e1905761.

［52］ LI S D, CHEN N, LI X P, *et al*. Bioinspired double-dynamic-bond crosslinked bioadhesive enables post-wound closure care［J］. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(17): 2000130.

［53］ ZHOU L, XI Y, XUE Y, *et al*. Injectable self-healing antibacterial bioactive polypeptide-based hybrid nanosystems for efficiently treating multidrug resistant infection, skin-tumor therapy, and enhancing wound healing［J］. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(22): 1806883.

［54］ POBLOTH A M, CHECA S, RAZI H, *et al*. Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep［J］. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(423): eaam8828.

［55］ BAI S M, ZHANG X L, LV X L, *et al*. Bioinspired mineral–organic bone adhesives for stable fracture fixation and accelerated bone regeneration［J］. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(5): 1908381.

［56］ ANNABI N, ZHANG Y N, ASSMANN A, *et al*. Engineering a highly elastic human protein-based sealant for surgical applications［J］. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(410): eaai7466.

［57］ HONG Y, ZHOU F, HUA Y, *et al*. A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds［J］. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2060.

［58］ ZHANG X, CHEN G, YU Y, *et al*. Bioinspired adhesive and antibacterial microneedles for versatile transdermal drug delivery［J］. *Research*（Wash D C）, 2020, **2020**: 3672120.

［59］ SILVERMAN H G, ROBERTO F F. Understanding marine mussel adhesion［J］. *Mar Biotechnol*(NY), 2007, **9**(6): 661 - 681.

［60］ HWANG D S, GIM Y, YOO H J, *et al*. Practical recombinant hybrid mussel bioadhesive fp-151［J］. *Biomaterials*, 2007, **28**(24): 3560-3568.