



陈咏梅,李鹏程. 丝素蛋白基生物材料的构建及其生物医学应用研究进展[J]. 轻工学报,2026,41(5): 72-84.

Chen Y M, Li P C. Research progress in the construction and biomedical applications of silk fibroin-based biomaterials[J]. Journal of Light Industry, 2026, 41(5): 72-84. DOI:10.12187/2026.05.007

丝素蛋白基生物材料的构建及其生物医学应用研究进展

陈咏梅, 李鹏程

陕西科技大学 轻工科学与工程学院, 陕西 西安 710021

摘要: 丝素蛋白具有良好的生物相容性、生物可降解性和可加工性,其结构与性能可通过构象调控、化学改性及复合设计进行调节,但单一丝素蛋白材料在力学性能与应用需求匹配、降解行为调控、功能集成等方面仍存在一定局限。围绕丝素蛋白的提纯与改性、零维纳米颗粒到四维动态结构材料的构建及其生物医学应用进行综述,重点总结其在伤口敷料、药物递送、组织工程、生物传感等领域的研究进展。通过调节 β -折叠结构、交联及功能化复合,可改善丝素蛋白基生物材料的结构稳定性、力学性能、降解行为及生物学功能;基于丝素蛋白构建的纳米颗粒、纳米纤维、薄膜、水凝胶、多孔支架等材料,在可控药物递送、创面修复、组织再生及柔性生物电子等方面展现出较好的应用潜力。当前,丝素蛋白基生物材料在性能与应用需求的精准匹配、规模化制备与批次稳定性、四维生物打印的生物相容性和多组分构建,以及生物传感器的多功能集成等方面仍面临挑战。未来应进一步发展刺激响应性材料和四维生物打印技术,加强丝素蛋白与功能材料的复合及传感、递药和组织修复功能的协同集成,推动其向个性化组织工程、智能药物递送和诊疗一体化方向发展。

关键词: 丝素蛋白; 生物材料; 药物递送; 组织工程; 生物传感

中图分类号: TS827 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1553(2026)05-0072-13

0 引言

天然高分子具有来源广泛、生物相容性良好、可生物降解、生物活性较高等特点,已成为生物材料领域的重要研究对象^[1]。近年来,壳聚糖、海藻酸盐、纤维素等天然多糖,以及丝素蛋白、胶原蛋白、明胶等蛋白质,被广泛应用于组织工程、伤口敷料、药物递送等方面^[2-3]。

丝素蛋白(Silk Fibroin, SF)是从蚕丝中提取的

一类天然纤维蛋白,也是蚕丝纤维的核心组成成分,约占蚕丝总质量的 75%;其外层包覆有丝胶蛋白,起保护丝素蛋白的作用。丝素蛋白含有 18 种氨基酸,其中甘氨酸(Gly, 约 45%)、丙氨酸(Ala, 约 30%)和丝氨酸(Ser, 约 12%)的含量较高,三者合计约占氨基酸总量的 87%。丝素蛋白分子并非由单一多肽链组成,而是由重链(H-chain)、轻链(L-chain)和 P25 糖蛋白 3 条长链彼此之间相互连接、缠绕构成。其中,重链由 5236 个氨基酸残基组成,

收稿日期:2025-07-16;修回日期:2025-09-20;出版日期:2026-10-15

基金项目:国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”重点专项项目(2022YFE0104200)

通信作者:陈咏梅(1968—),女,甘肃省兰州市人,陕西科技大学教授,博士生导师,主要研究方向为生物材料。E-mail:chenyongmei0608@126.com

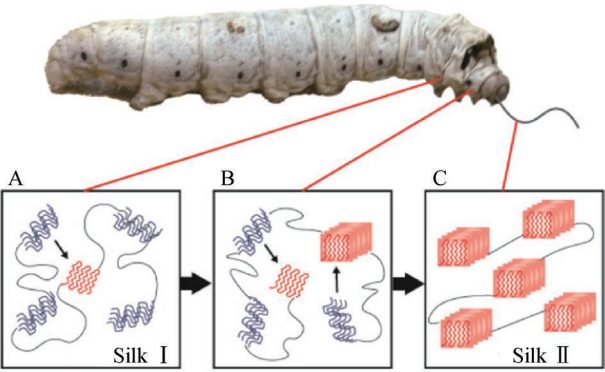


图1 丝素蛋白 Silk I 和 Silk II 结构示意图^[6]
Fig.1 Schematic illustration of Silk I and Silk II structures of silk fibroin^[6]

相对分子质量为 391 kDa;轻链由 266 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 28 kDa;P25 糖蛋白与轻链大小相近,相对分子质量约为 25 kDa^[4]。丝素蛋白的结晶结构排列规整^[5],主要包括 Silk I 和 Silk II (图 1)。Silk I 主要为 α -螺旋构象,稳定性较低且易溶于水^[6];Silk II 主要由反平行的 β -折叠结构组成,该结构可通过分子间氢键增强分子链间的相互作用,提高材料的刚性、拉伸强度和结构稳定性^[7]。

丝素蛋白具有良好的生物相容性和生物可降解性,可在 α -胰凝乳蛋白酶、蛋白酶 XIV、胶原酶 IA 等作用下进行降解。其降解产物主要为小分子肽和氨基酸,可进一步被机体代谢或吸收^[8]。研究^[9]表明,丝素蛋白的降解速率通常与 β -折叠结构结晶度呈显著负相关,通过超声、热处理等物理方法或交联、溶剂处理等化学方法,可调节其二级结构(如增加 β -折叠结构含量),进而改善其力学性能和降解行为,以满足不同应用场景的需求。自丝素蛋白获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于生物医学领域以来^[10],已被开发为丝粉、丝肽、丝素氨基酸等多种形式的功能材料,凭借良好的保湿性能和生物活性,在化妆品等领域展现出应用潜力。在生物医学领域,丝素蛋白因具有可调控的降解性能和良好的力学性能,被广泛应用于皮肤、神经、血管等组织修复及骨组织再生。同时,丝素蛋白可制备成水凝胶、薄膜、多孔海绵等多种形态材料,并可用作药物或生长因子的递送载体^[11]。此外,相较于羊毛、弹性蛋白、棉花等其他天然材料,丝素蛋白兼具较高的力学强度和较好的韧

性,生物医学应用前景广阔^[12]。

近年来,丝素蛋白因其独特的生物相容性、可调控的力学性能和多功能化学修饰位点,已成为生物医学工程领域的重要研究材料。随着材料科学与再生医学的交叉发展,丝素蛋白在结构优化、功能化改性、生物医学应用等方面的研究不断深入。本文综述了丝素蛋白基生物材料在生物医学应用中的研究进展,重点介绍了丝素蛋白的提纯与化学改性方法、不同维度丝素蛋白基复合生物材料的设计与制备,以及其在伤口敷料、药物递送、组织工程、生物传感等领域的应用,在此基础上分析现阶段存在的问题,并对丝素蛋白基生物材料未来的发展方向及生物医学应用前景进行展望。

1 丝素蛋白的提纯与改性

1.1 丝素蛋白的提纯

丝素蛋白用于生物医学材料制备前需经过严格的提纯处理,其关键环节之一是去除蚕丝纤维表面的丝胶蛋白(sericin)。残留的丝胶蛋白可能影响材料的生物相容性,并诱发人体 I 型超敏反应,导致组织炎症反应和异物排斥^[13]。因此,建立稳定、可重复的丝素蛋白提纯工艺,对于保证材料性能和生物安全性至关重要。提纯流程包括脱胶、溶解、分离、透析、干燥等步骤。

基于丝素蛋白与丝胶蛋白溶解特性的差异,可采用酸、碱、皂、酶等方法对蚕丝进行脱胶处理,以去除丝胶蛋白^[14]。常用的脱胶方法有 Na_2CO_3 脱胶、中性皂脱胶、酒石酸脱胶、碱性蛋白酶脱胶等。脱胶后的丝素纤维具有较高的结晶度,在水及多数常规溶剂中难以直接溶解,因此通常采用 LiBr 溶液、 $\text{CaCl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 、尿素/ $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ 等体系进行溶解,随后通过透析去除盐离子及小分子杂质,获得再生丝素蛋白溶液^[15]。

1.2 丝素蛋白的改性

丝素蛋白的溶解、组装及构象转变受温度、pH 值、离子强度等多种因素影响,这些因素进一步决定材料的加工性能、力学性能和降解行为。针对不同生物医学应用场景,对丝素蛋白基生物材料性能的要求存在明显差异。例如,骨组织工程支架通常需

要较高的力学强度和结构稳定性,而软组织修复材料则更加关注柔韧性、孔隙结构及组织适配性。因此,通过适当的改性方法调控丝素蛋白结构和功能,是拓展其生物医学应用的重要途径。目前,丝素蛋白的改性方法主要包括化学改性、物理改性、生物改性等^[16-17],其中化学改性因反应位点丰富、功能调控灵活而受到广泛关注^[18]。

化学改性主要通过化学反应在丝素蛋白分子链中引入新的官能团或改变其分子结构,调控材料的理化和生物学性能。常用的化学改性方法包括氨基酸残基改性、接枝改性、交联改性等^[19]。例如,可通过 NaClO 氧化、琥珀酸酐修饰等方法提高丝素蛋白中羧基等功能基团的含量,以增强人骨髓间充质干细胞的增殖与分化^[20];通过引入邻苯二酚基团可增强材料的组织黏附性能^[21]。适度交联能够提高材料的结构稳定性、力学性能和耐水性,并可进一步调控其溶胀和降解行为。常用交联体系包括戊二醛、碳化二亚胺、部分环氧化合物等化学交联剂,以及京尼平等天然来源交联剂^[22-24]。其中,京尼平是梔子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后产生的一种环烯醚萜类化合物,具有良好的生物相容性,在丝素蛋白交联改性中受到广泛关注^[24]。在实际应用中,应综合考虑交联效率、反应条件等对材料结构的影响。未来,可进一步开发反应条件温和、选择性高及生物安全性好的改性方法,并探究多种改性策略之间的协同作用。

2 丝素蛋白基生物材料

2.1 零维丝素蛋白基生物材料

零维丝素蛋白基生物材料(如纳米颗粒)在3个空间方向上的尺度均相对较小,具有较高的比表面积和较好的分散性,在药物递送、生物成像、疾病诊疗等领域受到广泛关注^[25]。与部分合成高分子纳米颗粒相比,丝素蛋白纳米颗粒具有良好的生物相容性和可降解性,其降解行为可通过调节 β -折叠结构含量和官能团修饰进行调控,且降解产物为氨基酸,无明显毒副作用^[26]。目前,丝素蛋白纳米颗粒的制备方法主要包括直接沉淀法^[27]、脱溶剂化法^[28-29]、分子印迹法^[30]、超临界流体技术^[31]等。

在丝素蛋白纳米颗粒制备过程中,脱胶预处理阶段对最终产物的粒径分布具有决定性影响。研究^[32]表明,在一定脱胶时间范围内,丝素蛋白相对分子质量与所形成纳米颗粒的粒径存在相关性,适当保留较高相对分子质量的组分有利于获得粒径均一的纳米分散体系。这一现象可能与不同相对分子质量丝素蛋白在链缠结、自组装和 β -折叠结构形成能力方面的差异有关。丝素蛋白纳米颗粒的粒径直接影响其在组织中的渗透性,当其平均粒径为 40 nm 时,可穿透角质层并深入皮肤组织,为构建经皮给药系统提供材料基础^[33]。采用电喷雾技术可制备粒径为 59~75 nm、负载顺铂的丝素蛋白纳米颗粒,且顺铂可从载体中持续释放 15 d 以上,有效抑制肿瘤细胞,且对正常细胞的影响相对较小^[34]。药物的包封效率和释放行为受丝素蛋白纳米颗粒的粒径、结构特性、理化性质等多种因素影响。通过调控丝素蛋白的浓度、 β -折叠结构含量及结晶程度,可进一步调节不同药物的包封效率和释放速率,为构建具有可控释放特性的丝素蛋白基药物递送系统提供依据^[35-36]。盐析法^[37]、毛细管微点技术^[38]、微乳液法^[39]、PVA 共混法^[40]等均可用于制备包埋药物的丝素蛋白纳米颗粒,且不同制备方法会影响纳米颗粒的粒径、药物包封效率及释放行为。

在生物医学应用中,纳米颗粒的无菌性是保障其安全性的重要因素,因而需要选择对其结构和功能影响较小的灭菌方式。 γ 射线辐照和高压灭菌均可用于部分丝素蛋白纳米颗粒的灭菌。研究^[41]表明,5 kGy 的 γ 射线辐照可在基本不改变丝素蛋白纳米颗粒尺寸、多分散性或 Zeta 电位的情况下实现悬浮液灭菌,促进丝素蛋白纳米颗粒在生物医学领域的进一步应用。

2.2 一维丝素蛋白基生物材料

一维丝素蛋白基生物材料的典型形态包括纳米线、纳米带、纳米棒、纳米纤维等,其较高的长径比、良好的力学强度和可调控的取向结构有利于模拟天然细胞外基质的纤维结构,通过接触引导效应促进细胞定向生长^[42]。此外,丝素蛋白纳米纤维可通过物理或化学交联提高结构稳定性,并通过负载生长因子或药物,赋予其特定生物学功能。

通过调控丝素蛋白分子在溶液中的自组装动力学行为,可定向构筑具有 β -折叠晶域的纳米纤维模板。该模板经化学镀工艺沉积 Au 纳米层后,可制备具有一定各向异性导电特性的 Au 纳米线,为神经突触导向生长提供了仿生电信号刺激界面^[43]。甲醇水溶液处理可促进丝素蛋白纳米纤维由无规卷曲向 β -折叠构象转变,从而提高丝素蛋白纳米纤维的热稳定性^[44-45]。静电纺丝技术是制备丝素蛋白纳米纤维最常用的方法之一,通过优化纺丝参数,可获得直径分布均一的丝素蛋白纳米纤维^[46]。通过共混负载或后修饰等方式,可进一步实现丝素蛋白纳米纤维的功能化。例如,引入 Ag 纳米颗粒赋予丝素蛋白纳米纤维一定的抗菌性能^[47];通过向蚕体内引入 Ag 纳米线等方式改变所得蚕丝材料的组成和结构,可有效改善其力学、电学及热学性能,为功能丝基材料的开发提供新思路^[48]。此外,丝素蛋白纳米纤维表现出良好的生物相容性,可用作伤口敷料和组织工程支架的候选材料^[49]。通过等离子体处理等表面改性方法,可调控丝素蛋白纳米纤维的亲水性和细胞相容性^[50]。丝素蛋白纳米纤维的三维多孔结构使其在皮肤再生、神经导管构建等方向具有较好的应用前景。

2.3 二维丝素蛋白基生物材料

二维丝素蛋白基生物材料通常定义为通过特定加工技术形成的薄膜或片层结构,呈现出典型的二维各向异性特征。丝素蛋白薄膜具有可调控的降解行为和较好的生物相容性,同时可作为模板或基底用于引导无机材料的有序矿化或柔性电子器件制备,在组织工程、生物电子等领域展现出独特的应用潜力^[51-52]。

近年来,研究人员利用丝素蛋白的独特性质,在范德瓦尔斯材料基底上构筑了高度有序的二维丝素蛋白薄膜^[53];通过静电纺丝技术将二硫化钼和还原氧化石墨烯纳米片掺入丝素蛋白纳米纤维中,所得复合材料不仅具有良好的生物相容性,还能促进人类诱导多能干细胞的黏附^[54]。此外,丝素蛋白特有的氨基酸序列、超分子组装能力、温和的还原能力和显著的封端效应,可用于调控金属纳米结构的形成;在 Cl^- 的协同作用下,研究人员获得了横向尺寸超

过 2 mm、表面具有较高平整度的二维 Au 单晶,为单分子传感和催化等应用提供了新的材料平台^[55]。

丝素蛋白还能提升黑磷纳米片的光热性能。通过静电纺丝技术将丝素蛋白、聚乳酸-羟基乙酸共聚物和黑磷纳米片引入纤维膜中,可显著提高复合膜的光热性能^[56]。此外,丝素蛋白与金属有机框架纳米片通过共孵育和共组装形成的复合材料,表现出聚集诱导发光效应和良好的紫外线屏蔽性能,为多功能丝素蛋白基生物材料的开发提供了新思路^[57]。传统自上而下的制备方法难以保留丝素蛋白的结晶结构,导致多数衍生材料呈现较高的无定形特征。针对这一问题,研究人员开发了一种较温和的提取方法,从脱胶丝素蛋白中获得厚度仅 2.75 nm 的结晶纳米片,其内部具有七股 β -折叠纳米晶体层结构;经真空过滤组装的纳米片薄膜表现出较高的透明度、热稳定性和良好的细胞相容性^[58]。此外,氧化石墨烯纳米片可诱导丝素蛋白分子链由无规卷曲向 β -折叠构象转变,从而改善复合薄膜的动态力学性能^[59],为进一步了解丝素蛋白复合材料的构效关系及高性能仿生材料设计提供参考。

2.4 三维丝素蛋白基生物材料

三维丝素蛋白基生物材料主要包括水凝胶、多孔支架等,其仿生三维结构和多孔结构能为细胞生长、营养输送和代谢废物排出提供理想环境^[60]。与海藻酸钠、明胶等天然高分子材料相比,丝素蛋白具有较好的力学性能和结构可调控性,降解速率缓慢且可控,能够提供更持久的力学支撑^[61]。通过静电纺丝技术可构筑具有一定厚度和孔隙结构的三维丝素蛋白纳米纤维支架^[62]。进一步优化工艺参数,采用冷板静电纺丝技术,可制备孔隙率和厚度可调、具有良好可塑性的三维支架,为三维细胞培养、人工皮肤等组织工程提供材料基础^[63]。

将磁性 Fe_3O_4 纳米片、羧甲基纤维素和氮化碳引入丝素蛋白构建的复合材料,兼具良好血液相容性、抗肿瘤活性和磁热疗性能,在肿瘤协同治疗领域具有应用潜力^[64]。海藻酸钠-丝素蛋白复合微纤维具有较好的蛋白吸附性能和力学各向异性,通过调节海藻酸钠比例,可对支架的力学性能(拉伸强度

为 0.75 ± 0.013 MPa) 进行调控,其各向异性结构能够在一定程度上模拟天然肌腱的分级取向特征,可作为细胞黏附底物的理想选择^[65]。由海藻酸钠与丝素蛋白制备的多孔微珠能够促进 A549 细胞黏附和增殖,并有利于形成肿瘤样聚集体。相较于传统二维细胞培养模型,基于多孔微珠构建的三维肿瘤模型可更好地模拟部分肿瘤组织特征,在抗肿瘤药物筛选方面具有一定优势。此外,负载超顺磁性 Fe_2O_3 纳米颗粒的多孔微珠还可用于研究其磁诱导凋亡的潜力^[66]。基于丝素蛋白/聚己内酯构筑的 Janus 纳米纤维支架具有良好的结构稳定性和抗聚集性,纤维的有序排列有助于引导细胞定向生长,增强 MC3T3-E1 成骨细胞中碱性磷酸酶活性并上调与成骨分化相关基因的表达^[67]。

丝素蛋白在生物学中的应用高度依赖于其三维支架的物理性能可调性,其中 Silk I 和 Silk II 等结晶结构起着关键作用。研究^[68]表明,通过冷冻退火工艺可获得以 Silk I 结构为主的丝素蛋白支架,其多孔结构和力学性能可通过调节丝素蛋白浓度进行调控,并在乙醇浸泡、加热、水蒸气退火、紫外线照射、高温高压等处理条件下表现出一定的稳定性。近年来,生物打印技术为复杂丝素蛋白三维结构的可控制造提供了新的技术途径。丝素蛋白可用作生物墨水的重要组成部分,但其低黏度及浓度依赖性流变行为可能限制直接打印性能。通过与其他天然或合成高分子复合、采用适宜的交联方式及开发无喷嘴光固化生物打印等技术,可改善其成形精度和结构稳定性,为个性化组织工程支架的构建提供新的可能^[69-70]。

2.5 丝素蛋白基四维生物打印与动态响应结构

四维生物打印技术作为组织工程领域的前沿方向,通过引入时间维度实现生物结构的动态重构,为复杂组织再生提供新的技术途径。该技术突破了传统三维打印的静态结构局限,利用丝素蛋白基水凝胶等刺激响应性生物材料的构象转变能力,使植入体能够根据生理环境变化(如温度、湿度、pH 值、光等)自适应调整形态和功能,从而提升组织修复的仿生匹配度^[71-73]。

尽管丝素蛋白基生物材料在四维生物打印领域展现出良好的应用潜力,但该技术仍面临生物相容性调控困难、多组分协同打印能力不足等限制,相关研究仍在不断推进并取得新进展。S. H. Kim 等^[74]构建了一种基于数字光处理技术的光固化丝素蛋白水凝胶四维生物打印系统,该系统生物相容性良好且可负载多种细胞;通过在生理条件下调整双层光固化丝素蛋白水凝胶的内外特性,可实现三维打印结构的可预测形变;利用此四维生物打印系统构建含 2 种细胞类型的气管模拟组织,并将其植入受损的兔气管中,8 周后,植入物与宿主气管成功结合,并在预期区域形成了上皮组织和软骨组织。相关研究^[75-76]表明,丝素蛋白基四维生物打印系统能够以生物制造方式构建组织模拟支架,并在组织工程和临床中展现出较好的应用潜力,但其进一步应用仍依赖于具有良好细胞相容性、可打印性和刺激响应性的生物材料体系。

3 丝素蛋白在生物学中的应用

丝素蛋白因其独特的理化特性和生物功能性,在伤口敷料、药物递送、组织工程、生物传感等方面发挥重要作用。通过材料复合与功能化设计,可精准调控其降解行为、力学性能和生物学功能,从而满足不同生物学应用需求。

3.1 伤口敷料

丝素蛋白是伤口敷料研究中常用的天然高分子材料之一^[77-78]。通过与天然高分子、合成高分子、抗菌剂或生物活性分子复合,可赋予丝素蛋白敷料促进创面愈合、抗菌、调控瘢痕形成、止血等功能。Y. Agarwal 等^[79]通过静电纺丝技术构建了丝素蛋白/姜黄素/聚己内酯/聚乙烯醇复合敷料体系。该复合体系显著提高了姜黄素的溶解度和生物利用度,并促进糖尿病小鼠伤口愈合。此外,丝素蛋白薄膜通过促进胶原再生、减轻炎症反应,加速小鼠全层皮肤缺损的表皮与真皮再生^[80]。

在丝素蛋白敷料中引入抗菌药物或无机抗菌组分,可有效预防创面感染、促进愈合,并减少渗出液和瘢痕形成。例如,在丝素蛋白/壳聚糖复合敷料中加入纳米 Ag 后,敷料的抗菌性能显著提高,动物创

面修复率达到 98.4%^[81]。在丝素蛋白/透明质酸复合敷料中负载 ZnO,可延长其对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抗菌周期^[82]。H. D. Shen 等^[83]研究表明,丝素蛋白水凝胶通过调节 α -SMA 表达的时序性动态变化,促进伤口从增殖期向重塑期有序过渡,从而加速伤口愈合并改善组织再生质量。壳聚糖与丝素蛋白共混制备的复合膜可提高丝素蛋白 β -折叠结构含量,并改善其柔韧性和溶胀性能;细胞实验显示,该复合膜对成纤维细胞基本无毒性,并可促进其增殖^[84]。

总体而言,丝素蛋白可通过水凝胶、薄膜、纳米纤维等多种形式用于创面修复,并可借助负载抗菌剂、生长因子等活性组分进一步提高其抗感染和促愈合性能。然而,丝素蛋白敷料在力学强度、降解速率与创面愈合周期的匹配性、规模化生产的批次稳定性等方面仍需进一步研究,以推动其临床转化和应用。

3.2 药物递送

理想的药物载体通常应具有良好的生物相容性和生物可降解性,并能够有效负载药物及精确调控药物释放行为^[85-86]。丝素蛋白因其良好的可加工性,可根据不同需求进行功能化修饰,也可制备成膜、水凝胶、微球、纳米颗粒及多孔支架等多种形式^[87-88]。B. Q. Chen 等^[89]利用超临界流体技术制备了负载吡哆青绿的丝素蛋白纳米颗粒,并研究其在 pH 值响应近红外光热治疗中的应用,发现丝素蛋白的 N 端结构域在 pH<6.0 时可从无规卷曲转变为 β -折叠,并促进吡哆青绿释放,达到靶向释放效果,提高药物疗效。丝素蛋白纳米颗粒还可作为药物递送系统封装枸橼酸他莫昔芬,通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 癌细胞的生长^[90]。

β -折叠结构的形成能够提高材料的结晶程度和结构致密性,从而增强其稳定性和力学性能,并降低水分子及酶向材料内部扩散的速率^[91-94]。因此,可通过调节材料内 β -折叠结构的含量及结晶程度进一步调控材料属性,使丝素蛋白具有更好的力学性能、更适宜的降解行为、可控的药物释放速率等特性。

3.3 组织工程

通过调整制备工艺,可获得具有不同力学强度和柔韧性的丝素蛋白支架。这类支架在体内复杂力学环境下能够保持结构稳定性,可为细胞生长和组织再生提供支撑,从而满足多样化的组织修复需求。

3.3.1 骨组织 采用微流控工艺可将胶原蛋白与丝素蛋白的复合材料制备成细胞微载体,该类微载体除具有丰富的孔隙结构外,还具有微球尺寸分布均一、细胞相容性较好等特点^[95]。S. Patil 等^[96]制备的丝素蛋白/海藻酸钠载药微球有利于干细胞的黏附和增殖,并能有效促进钙沉积。水凝胶能够在一定程度上模拟天然细胞外基质,为细胞黏附、增殖和迁移提供三维微环境。壳聚糖与丝素蛋白复合形成的水凝胶可促进软骨细胞增殖和分化^[97];丝素蛋白与羧甲基壳聚糖形成的复合水凝胶在兔软骨细胞培养过程中表现出良好的自降解性及促进细胞再生的能力^[98]。

多孔支架可模拟骨组织的多孔结构,并为新生组织向支架内部生长提供空间^[99]。S. Y. Park 等^[100]制备的丝素蛋白纤维多孔支架能够提高 MC3T3-E1 成骨细胞 ALP 活性和成骨分化能力,并可用于小鼠颅骨损伤修复。Z. Z. Ding 等^[101]制备的丝素蛋白/羟基磷灰石复合材料支架能够为细胞提供良好的增殖环境,并提高支架的成骨能力。

3.3.2 神经组织 丝素蛋白基生物材料在周围神经再生领域具有一定的应用潜力^[102-103]。Q. Q. Liu 等^[104]通过静电纺丝技术制备丝素蛋白支架,并将脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)负载于支架中,以实现活性生长因子的持续释放。该支架能较好地保持 BDNF 和 VEGF 的生物活性,双因子负载支架在体外可促进施万细胞迁移和增殖,植入小鼠皮下后可促进新生血管形成。G. L. Jiao 等^[105]采用冷冻干燥法制备了一种负载或不负载神经生长因子的丝素蛋白/海藻酸盐复合支架,该支架可通过向脊髓损伤中心部位持续释放神经生长因子,显著增强脊髓组织活性,并提高损伤区域神经元的存活水平。另有研究^[106]表明,丝素蛋白支架能够营造利于神经再

生的微环境、抑制炎症、促进运动功能恢复,是创伤性脑损伤后缺损腔修复颇具潜力的治疗策略。

3.3.3 肝脏组织 丝素蛋白冻干支架可支持 HepaRG 细胞的生长和分化,3% (质量分数) 丝素蛋白与 HepaRG 细胞构建的基质支持物可用于脂肪变性肝脏模型的研究^[107]。G. Janani 等^[108]通过丝素蛋白支架在体外生成了功能性肝脏构建体,该构建体可增强培养肝细胞的肝脏特异性功能。基于丝素蛋白和细胞外基质构建的复合支架无细胞毒性,并可维持鼠 3T3 成纤维细胞和 Hep-G2 细胞的高黏附和增殖水平,具有较高的再生潜力。X. L. Wang 等^[109]设计并制备了一种小叶状丝素蛋白支架,该支架具有径向排列的片层结构、相互连通的通道和汇聚的中心腔体。将人肝细胞和原代内皮细胞在该支架上共培养后,肝细胞/内皮细胞表现出较好的长期生存能力及一定的组织化排列特征。肝细胞可形成特殊的上皮极性和胆管样结构,内皮细胞则形成类似肝窦的网络结构。与单种或单层细胞培养相比,共培养的肝细胞在功能性基因表达、白蛋白分泌、尿素合成、代谢活性等方面表现出较好的肝细胞功能,该仿生支架可为体外仿生肝小叶模型构建、生物人工肝脏研究及药物代谢评价提供新的材料平台。

3.3.4 血管组织 丝素蛋白具有一定的抗凝血功能,其中的氨基酸序列和空间结构能够影响蛋白质与血液成分之间的相互作用,减少非特异性蛋白质吸附和血小板黏附,从而降低血液凝固的风险。这种天然抗凝血性能有助于维持血液流动,防止血栓形成,为血管移植后的快速内皮化提供了有利条件。内皮化不仅能够改善移植物的生物相容性,还能进一步促进组织整合,延长移植物的使用寿命,并减少相关并发症的发生。L. Yang 等^[110]采用静电纺丝技术将丝素蛋白与纤维蛋白按不同比例复合,构建了系列丝素蛋白/纤维蛋白复合血管支架。随着丝素蛋白比例从 0% 增加至 35%,复合支架的纤维形貌趋于均匀光滑,力学强度显著提升,有效促进了间充质干细胞的增殖与黏附,是构建组织工程化人工血管的理想候选材料。将丝素蛋白与含 SVVYGLR 促血管生成序列的自组装多肽共组装,制备的水凝

胶具有良好的结构稳定性和生物活性,能有效诱导内皮细胞黏附、生长和迁移。在小鼠皮肤缺损模型中,水凝胶可显著促进血管化和表皮化修复,增强胶原沉积及血管生成相关因子的表达^[111]。丝素蛋白在制备能够满足弹性和顺应性要求的小直径人造血管方面具有潜在优势^[112-115]。

3.3.5 其他组织 除骨、神经、肝脏和血管组织外,丝素蛋白在脂肪、皮肤、角膜等组织工程领域也有广泛研究。A. M. Altman 等^[116]以丝素蛋白-壳聚糖支架负载人脂肪来源干细胞,用于裸鼠全层皮肤缺损修复,术后 8 d 的伤口闭合率及 2 周微血管密度均显著优于单纯支架组,植入细胞可分化为成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞及表皮上皮细胞,促进组织修复。针对供体角膜短缺问题,研究人员尝试采用组织工程方法构建人工角膜替代材料。例如,将不同比例丝素蛋白与聚丙烯酰胺复合制备的半互穿网络水凝胶在 37 ℃ 条件下可快速凝胶化 (约 3 min),并具有较高的孔隙率,有利于促进角膜细胞迁移和黏附;丝素蛋白的引入可促进细胞增殖、糖胺聚糖沉积并提高角膜细胞相关基因表达水平,展现出原位角膜组织再生的应用潜力^[117]。

随着三维和四维生物打印技术的发展,丝素蛋白作为可加工天然高分子材料,在复杂组织结构构建和个性化组织工程中的应用受到进一步关注^[113-114]。

3.4 生物传感

生物传感器能够将生物化学反应转化为可测量的电信号,从而快速、准确地检测生物体内各种生化指标,在人体健康、运动等检测方面具有广泛的应用。然而,多功能的一体化集成仍然是传感节点的一个关键问题。为此,研究人员构建了一种基于丝素蛋白/Ag 纳米线复合薄膜的柔性多功能传感器,通过优化掩模喷涂工艺,制备了内部具有交联 Ag 纳米线网络结构的功能传感层。丝素蛋白柔性基底与 Ag 纳米线导电网络的协同作用使该传感器兼具压力和温度传感特性^[118]。丝素蛋白电子器件的发展进一步推动了高性能生物集成电子产品的设计和集成,并为生物材料在生物医学诊断、实时健康检测和治疗,以及人机界面等领域的未来应用开辟了新

的道路^[119]。

基于丝素蛋白的神经接口具有良好的组织顺应性和生物相容性,通过进一步引入导电材料和微电极结构,可用于皮质脑电信号采集等神经电生理监测^[120]。丝素蛋白基生物电子材料在电子皮肤、可穿戴显示器、植入式设备、人造肌肉、驱动器等领域也展现出较大研究潜力^[121-122]。

4 结论与展望

本文系统综述了丝素蛋白的提纯与改性方法、从零维纳米颗粒到四维动态结构的材料构建方法,以及其在伤口敷料、药物递送、组织工程和生物传感等领域的研究进展。丝素蛋白的二级结构,尤其是 β -折叠结构及其结晶程度,与材料的结构稳定性、力学性能、降解行为和药物释放特性密切相关;通过化学改性、交联、复合及先进加工技术,可进一步调控其结构与性能,并构建纳米颗粒、纳米纤维、薄膜、水凝胶、多孔支架等不同形态的功能材料。丝素蛋白基生物材料在创面抗菌与修复、药物可控释放、骨及神经等组织再生,以及柔性传感和神经接口等方面均表现出较好的应用潜力。然而,其临床转化仍受制于材料缺乏微环境动态响应能力、多功能集成平台尚未成熟等关键瓶颈。未来研究应聚焦于以下方向:1)开发环境响应性智能材料,实现按需降解与释药;2)探索与新型功能材料(如MXene、MOFs)的复合,构建具有协同效应的异质结构;3)发展四维生物打印技术,制备具有程序化降解或可逆形变行为的动态支架,并集成生物传感与智能释药模块,构建集诊断、给药与反馈于一体的闭环诊疗系统。丝素蛋白基生物材料正处于从结构仿生向功能响应转型的关键阶段,未来需深度融合多学科手段,系统突破上述瓶颈,推动其临床转化。

参考文献:

- [1] Ramírez Rodríguez G B, Patrício T, Delgado López J M. Natural polymers for bone repair[M]//Bone Repair Biomaterials. Amsterdam: Elsevier, 2019: 199-232.
- [2] Taghipour Y D, Hokmabad V R, Del Bakhshayesh A R, et al. The application of hydrogels based on natural polymers for tissue engineering[J]. Current Medicinal Chemistry, 2020, 27(16): 2658-2680.
- [3] Brovold M, Almeida J I, Pla-Palacín I, et al. Naturally-derived biomaterials for tissue engineering applications[M]//Novel Biomaterials for Regenerative Medicine. Singapore: Springer Nature Singapore, 2018: 421-449.
- [4] Zhou C Z, Confalonieri F, Jacquet M, et al. Silk fibroin: structural implications of a remarkable amino acid sequence[J]. Proteins (Structure, Function, and Bioinformatics), 2001, 44(2): 119-122.
- [5] Chelazzi D, Badillo-Sanchez D, Giorgi R, et al. Self-regenerated silk fibroin with controlled crystallinity for the reinforcement of silk[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2020, 576: 230-240.
- [6] Suzuki Y, Morie S, Okamura H, et al. Real-time monitoring of the structural transition of *Bombyx mori* liquid silk under pressure by solid-state NMR[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(42): 22925-22933.
- [7] Jaramillo-Quiceno N, Álvarez-López C, Restrepo-Osorio A. Structural and thermal properties of silk fibroin films obtained from cocoon and waste silk fibers as raw materials[J]. Procedia Engineering, 2017, 200: 384-388.
- [8] Li M Z, Ogiso M, Minoura N. Enzymatic degradation behavior of porous silk fibroin sheets[J]. Biomaterials, 2003, 24(2): 357-365.
- [9] Hu Y P, Zhang Q, You R C, et al. The relationship between secondary structure and biodegradation behavior of silk fibroin scaffolds[J]. Advances in Materials Science and Engineering, 2012, 2012: 185905.
- [10] Melke J, Midha S, Ghosh S, et al. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering[J]. Acta Biomaterialia, 2016, 31: 1-16.
- [11] Sun W Z, Zhang Y, Gregory D A, et al. Patterning the neuronal cells via inkjet printing of self-assembled peptides on silk scaffolds[J]. Progress in Natural Science (Materials International), 2020, 30(5): 686-696.
- [12] Blamires S J, Spicer P T, Flanagan P J. Spider silk biomimetics programs to inform the development of new wearable technologies[J]. Frontiers in Materials, 2020, 7: 29.
- [13] 刘俊伟. 天然丝素蛋白的提取工艺及其水凝胶性能研究[D]. 盐城: 盐城工学院, 2022.
- [14] Liu J W. Study on extraction technology of natural silk fibroin and properties of its hydrogel[D]. Yancheng: Yancheng Institute of Technology, 2022.
- [15] 董雪. 不同脱胶方法对蚕丝性能和废水 COD 的影响及脱胶废水处理[D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [16] Dong X. Influence of different degumming methods on silk properties and COD of wastewater and treatment of degumming wastewater[D]. Suzhou: Soochow University, 2012.
- [17] Yao X, Zou S Z, Fan S N, et al. Bioinspired silk fibroin materials: from silk building blocks extraction and recon-

- struction to advanced biomedical applications[J]. *Materials Today Bio*, 2022, 16: 100381.
- [16] Lu Q, Hu X, Wang X Q, et al. Water-insoluble silk films with silk I structure[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(4): 1380–1387.
 - [17] Wang J N, Liu Z W, Yang Y X, et al. Enzymatic degradation behavior of silk fibroin fiber treated by γ -ray irradiation[J]. *Textile Research Journal*, 2012, 82(17): 1799–1805.
 - [18] Jin H J, Park J, Karageorgiou V, et al. Water-stable silk films with reduced β -sheet content[J]. *Advanced Functional Materials*, 2005, 15(8): 1241–1247.
 - [19] Murphy A R, Kaplan D L. Biomedical applications of chemically-modified silk fibroin[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2009, 19(36): 6443–6450.
 - [20] Zheng K, Chen Y, Huang W W, et al. Chemically functionalized silk for human bone marrow-derived mesenchymal stem cells proliferation and differentiation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(23): 14406–14413.
 - [21] Heichel D L, Burke K A. Dual-mode cross-linking enhances adhesion of silk fibroin hydrogels to intestinal tissue[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2019, 5(7): 3246–3259.
 - [22] Mohammadzadehmoghadam S, Dong Y. Fabrication and characterization of electrospun silk fibroin/gelatin scaffolds crosslinked with glutaraldehyde vapor[J]. *Frontiers in Materials*, 2019, 6: 91.
 - [23] Sahoo J K, Hasturk O, Falcucci T, et al. Silk chemistry and biomedical material designs[J]. *Nature Reviews Chemistry*, 2023, 7(5): 302–318.
 - [24] Wang Y Y, Wang X Y, Shi J, et al. Flexible silk fibroin films modified by genipin and glycerol[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(123): 101362–101369.
 - [25] Ma Y, Canup B S B, Tong X L, et al. Multi-responsive silk fibroin-based nanoparticles for drug delivery[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8: 585077.
 - [26] Reizabal A, Costa C M, Pérez-Álvarez L, et al. Silk fibroin as sustainable advanced material: material properties and characteristics, processing, and applications[J]. *Advanced Functional Materials*, 2023, 33(3): 2210764.
 - [27] Ruiz-Alcaraz A J, Núñez-Sánchez M Á, Asensio Ruiz M A, et al. Optimizing the preparation of silk fibroin nanoparticles and their loading with polyphenols: towards a more efficient anti-inflammatory effect on macrophages[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 263.
 - [28] Zhao Z, Li Y, Xie M B. Silk fibroin-based nanoparticles for drug delivery[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(3): 4880–4903.
 - [29] Bayraktar O, Oder G, Erdem C, et al. Selective encapsulation of the polyphenols on silk fibroin nanoparticles: optimization approaches[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(11): 9327.
 - [30] Bossi A M, Bucciarelli A, Maniglio D. Molecularly imprinted silk fibroin nanoparticles[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(27): 31431–31439.
 - [31] Zhao Z, Li Y, Chen A Z, et al. Generation of silk fibroin nanoparticles *via* solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52(10): 3752–3761.
 - [32] Solomun J I, Totten J D, Wongpinyochit T, et al. Manual versus microfluidic-assisted nanoparticle manufacture: impact of silk fibroin stock on nanoparticle characteristics[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, 6(5): 2796–2804.
 - [33] Takeuchi I, Shimamura Y, Kakami Y, et al. Transdermal delivery of 40 nm silk fibroin nanoparticles[J]. *Colloids and Surfaces B (Biointerfaces)*, 2019, 175: 564–568.
 - [34] Qu J, Liu Y, Yu Y N, et al. Silk fibroin nanoparticles prepared by electrospray as controlled release carriers of cisplatin[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2014, 44: 166–174.
 - [35] Gianak O, Kyzas G Z, Samanidou V F, et al. A review for the synthesis of silk fibroin nanoparticles with different techniques and their ability to be used for drug delivery[J]. *Current Analytical Chemistry*, 2019, 15(4): 339–348.
 - [36] Montalbán M G, Coburn J M, Lozano-Pérez A A, et al. Production of curcumin-loaded silk fibroin nanoparticles for cancer therapy[J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(2): 126.
 - [37] Lammel A S, Hu X, Park S H, et al. Controlling silk fibroin particle features for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(16): 4583–4591.
 - [38] Gupta V, Aseh A, Ríos C N, et al. Fabrication and characterization of silk fibroin-derived curcumin nanoparticles for cancer therapy[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2009, 4: 115–122.
 - [39] Myung S J, Kim H S, Kim Y, et al. Fluorescent silk fibroin nanoparticles prepared using a reverse microemulsion[J]. *Macromolecular Research*, 2008, 16(7): 604–608.
 - [40] Wang X Q, Yucel T, Lu Q, et al. Silk nanospheres and microspheres from silk/pva blend films for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(6): 1025–1035.
 - [41] Asensio Ruiz M A, Fuster M G, Martínez Martínez T, et al. The effect of sterilization on the characteristics of silk fibroin nanoparticles[J]. *Polymers*, 2022, 14(3): 498.
 - [42] Liao X J, Jérôme V, Agarwal S, et al. High strength and high toughness electrospun multifibrillar yarns with highly aligned hierarchy intended as anisotropic extracellular matrix[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2022, 22(12): e2200291.
 - [43] Dong B J, Lu Q. Conductive Au nanowires regulated by silk fibroin nanofibers[J]. *Frontiers of Materials Science*, 2014, 8(1): 102–105.

- [44] Min B M, Lee G, Kim S H, et al. Electrospinning of silk fibroin nanofibers and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts *in vitro* [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (7/8): 1289–1297.
- [45] Kim S H, Nam Y S, Lee T S, et al. Silk fibroin nanofiber. Electrospinning, properties, and structure [J]. *Polymer Journal*, 2003, 35 (2): 185–190.
- [46] Farokhi M, Mottaghtalab F, Reis R L, et al. Functionalized silk fibroin nanofibers as drug carriers: advantages and challenges [J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 321: 324–347.
- [47] Khan R S, Rather A H, Wani T U, et al. A comparative review on silk fibroin nanofibers encasing the silver nanoparticles as antimicrobial agents for wound healing applications [J]. *Materials Today Communications*, 2022, 32: 103914.
- [48] Lu H J, Jian M Q, Yin Z, et al. Silkworm silk fibers with multiple reinforced properties obtained through feeding Ag nanowires [J]. *Advanced Fiber Materials*, 2022, 4 (3): 547–555.
- [49] Sabarees G, Tamilarasi G P, Velmurugan V, et al. Emerging trends in silk fibroin based nanofibers for impaired wound healing [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 79: 103994.
- [50] Jeong L, Yeo I S, Kim H N, et al. Plasma-treated silk fibroin nanofibers for skin regeneration [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2009, 44 (3): 222–228.
- [51] De Wildt B W M, Van Der Meijden R, Bartels P A A, et al. Bioinspired silk fibroin mineralization for advanced *in vitro* bone remodeling models [J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 32 (41): 2206992.
- [52] Chen J, Xu H Y, Zhang C J, et al. Gradient structure enabled robust silk origami with moisture responsiveness [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 454: 140021.
- [53] Shi C Y, Zorman M, Zhao X, et al. Two-dimensional silk [J]. *Science Advances*, 2024, 10 (38): eado4142.
- [54] Nazari H, Heirani-Tabasi A, Hajiabbas M, et al. Incorporation of two-dimensional nanomaterials into silk fibroin nanofibers for cardiac tissue engineering [J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2020, 31 (2): 248–259.
- [55] Lv (Lyu) L L, Wu X C, Yang Y Q, et al. Trans-scale 2D synthesis of millimeter-large Au single crystals *via* silk fibroin templates [J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6 (9): 12419–12425.
- [56] Li X, Zhou J L, Wu H Y, et al. Electrospun silk fibroin/poly(lactic-co-glycolic acid)/black phosphorus nanosheets nanofibrous membrane with photothermal therapy potential for cancer [J]. *Molecules*, 2022, 27 (14): 4563.
- [57] Hu Y L, Tan F C, Wang S N, et al. Composites of silk nanofibrils and metal-organic framework nanosheets for fluorescence-based sensing and UV shielding [J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2023, 6 (7): 6046–6055.
- [58] Cheng B C, Lei Z Y, Wu P Y. Bio-derived crystalline silk nanosheets for versatile macroscopic assemblies [J]. *Nano Research*, 2022, 15 (6): 5538–5544.
- [59] Sha J, Chen X, Ma L. Concentration-dependent conformation transition of regenerated silk fibroin induced by graphene oxide nanosheets incorporation [J]. *Journal of Polymer Science Part B (Polymer Physics)*, 2019, 57 (22): 1506–1515.
- [60] Lin D M, Li M Q, Wang L L, et al. Multifunctional hydrogel based on silk fibroin promotes tissue repair and regeneration [J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34 (39): 2405255.
- [61] 李莹莹, 王昉, 刘其春, 等. 丝素蛋白及其复合材料的研究进展 [J]. *材料工程*, 2018, 46 (8): 14–26.
- Li Y Y, Wang F, Liu Q C, et al. Research progress in silk fibroin and its composite materials [J]. *Journal of Materials Engineering*, 2018, 46 (8): 14–26.
- [62] Ki C S, Kim J W, Hyun J H, et al. Electrospun three-dimensional silk fibroin nanofibrous scaffold [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007, 106 (6): 3922–3928.
- [63] Sheikh F A, Ju H W, Lee J M, et al. 3D electrospun silk fibroin nanofibers for fabrication of artificial skin [J]. *Nanomedicine (Nanotechnology, Biology and Medicine)*, 2015, 11 (3): 681–691.
- [64] Eivazzadeh-Keihan R, Gorab M G, Aliabadi H A M, et al. Investigation of biological activity and hyperthermia application of a quaternary magnetic nanobiocomposite based on functionalized carbon nitride nanosheets by carboxymethyl cellulose hydrogel and silk fibroin [J]. *Cellulose*, 2023, 30 (5): 2997–3012.
- [65] Majhi P S, Pramanik K. Development of three-dimensional printed microfibrillar structures using sodium alginate/silk fibroin bioink for tissue engineering application [J]. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 2023, 54 (12): 1542–1553.
- [66] Kumar V, Packirisamy G. 3D porous sodium alginate-silk fibroin composite bead based *in vitro* tumor model for screening of anti-cancer drug and induction of magnetopapoptosis [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 242 (Pt 3): 124827.
- [67] Tang Z Q, Li J J, Fu L L, et al. Janus silk fibroin/polycaprolactone-based scaffold with directionally aligned fibers and porous structure for bone regeneration [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 262: 129927.
- [68] Li X F, Li N, Fan Q M, et al. Silk fibroin scaffolds with stable silk I crystal and tunable properties [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 248: 125910.
- [69] Kim S H, Lee Y J, Lee J S, et al. Three-dimensional bio-printing using silk biomaterial ink: where we are trying to

- move[M]//Silk-Based Biomaterials for Tissue Engineering, Regenerative and Precision Medicine. Amsterdam: Elsevier, 2024: 477–509.
- [70] Sultan M T, Lee O J, Lee J S, et al. Three-dimensional digital light-processing bioprinting using silk fibroin-based bio-ink: recent advancements in biomedical applications[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3224.
- [71] Arif Z U, Khalid M Y, Ahmed W, et al. A review on four-dimensional (4D) bioprinting in pursuit of advanced tissue engineering applications[J]. *Bioprinting*, 2022, 27: e00203.
- [72] Mahajan A, Singh A, Datta D, et al. Bioinspired injectable hydrogels dynamically stiffen and contract to promote mechanosensing-mediated chondrogenic commitment of stem cells[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(6): 7531–7550.
- [73] Wang L, Yan L, Liu S, et al. Conformational transition-driven self-folding hydrogel based on silk fibroin and gelatin for tissue engineering applications[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2022, 22(10): e2200189.
- [74] Kim S H, Seo Y B, Yeon Y K, et al. 4D-bioprinted silk hydrogels for tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2020, 260: 120281.
- [75] Wan Z Q, Zhang P, Liu Y S, et al. Four-dimensional bioprinting: current developments and applications in bone tissue engineering[J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 101: 26–42.
- [76] Amukarimi S, Rezvani Z, Eghtesadi N, et al. Smart biomaterials: from 3D printing to 4D bioprinting[J]. *Methods*, 2022, 205: 191–199.
- [77] Zahra D, Shokat Z, Ahmad A, et al. Exploring the recent developments of alginate silk fibroin material for hydrogel wound dressing: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 248: 125989.
- [78] Patil P P, Reagan M R, Bohara R A. Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 4613–4627.
- [79] Agarwal Y, Rajinikanth P S, Ranjan S, et al. Curcumin loaded polycaprolactone-/polyvinyl alcohol-silk fibroin based electrospun nanofibrous mat for rapid healing of diabetic wound: an *in-vitro* and *in-vivo* studies[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 176: 376–386.
- [80] Sugihara A, Sugiura K, Morita H, et al. Promotive effects of a silk film on epidermal recovery from full-thickness skin wounds[J]. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 2000, 225(1): 58–64.
- [81] Wang Q X, Qian Z Y, Liu B, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of new PRP antibacterial moisturizing dressings for infectious wound repair[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2019, 30(6): 462–485.
- [82] Hadisi Z, Farokhi M, Bakhsheshi-Rad H R, et al. Hyaluronic acid (HA)-based silk fibroin/zinc oxide core-shell electrospun dressing for burn wound management[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2020, 20(4): e1900328.
- [83] Shen H D, Wang P, Han X K, et al. GOx/Hb cascade oxidized crosslinking of silk fibroin for tissue-responsive wound repair[J]. *Gels*, 2022, 8(1): 56.
- [84] Luangbudnark W, Viyoch J, Laupattarakasem W, et al. Properties and biocompatibility of chitosan and silk fibroin blend films for application in skin tissue engineering[J]. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012: 697201.
- [85] Cai A Y, Zhu Y J, Qi C. Biodegradable inorganic nanostructured biomaterials for drug delivery[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2020, 7(20): 2000819.
- [86] Xiao M L, Sun L Y, Wu K, et al. A sequential drug delivery system based on silk fibroin scaffold for effective cartilage repair[J]. *Bioactive Materials*, 2025, 49: 255–270.
- [87] Matthew S A L, Seib F P. Silk Bioconjugates: from chemistry and concept to application[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023, 10(1): 12–28.
- [88] Huang L L, Shi J F, Zhou W, et al. Advances in preparation and properties of regenerated silk fibroin[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(17): 13153.
- [89] Chen B Q, Kankala R K, He G Y, et al. Supercritical fluid-assisted fabrication of indocyanine green-encapsulated silk fibroin nanoparticles for dual-triggered cancer therapy[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4(10): 3487–3497.
- [90] Moin A, Wani S U D, Ali Osmani R, et al. Formulation, characterization, and cellular toxicity assessment of tamoxifen-loaded silk fibroin nanoparticles in breast cancer[J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 1626–1636.
- [91] Choi M, Heo J, Kim H, et al. Control of gas permeability by transforming the molecular structure of silk fibroin in multilayered nanocoatings for CO₂ adsorptive separation[J]. *Journal of Membrane Science*, 2019, 573: 554–559.
- [92] Marelli B, Brenckle M A, Kaplan D L, et al. Silk fibroin as edible coating for perishable food preservation[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 25263.
- [93] Koh L D, Cheng Y, Teng C P, et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials[J]. *Progress in Polymer Science*, 2015, 46: 86–110.
- [94] Perotto G, Zhang Y J, Naskar D, et al. The optical properties of regenerated silk fibroin films obtained from different sources[J]. *Applied Physics Letters*, 2017, 111(10): 103702.
- [95] Luetchford K A, Chaudhuri J B, De Bank P A. Silk fibroin/gelatin microcarriers as scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2020, 106: 110116.
- [96] Patil S, Singh N. Silk fibroin-alginate based beads for

- human mesenchymal stem cell differentiation in 3D[J]. *Biomaterials Science*, 2019, 7(11): 4687–4697.
- [97] Mirahmadi F, Tafazzoli-Shadpour M, Ali Shokrgozar M, et al. Enhanced mechanical properties of thermosensitive chitosan hydrogel by silk fibers for cartilage tissue engineering[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2013, 33(8): 4786–4794.
- [98] Li T, Song X B, Weng C M, et al. Silk fibroin/carboxymethyl chitosan hydrogel with tunable biomechanical properties has application potential as cartilage scaffold[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 137: 382–391.
- [99] Liang R J, Li R, Mo W D, et al. Engineering biomimetic silk fibroin hydrogel scaffolds with “organic-inorganic assembly” strategy for rapid bone regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2024, 40: 541–556.
- [100] Park S Y, Ki C S, Park Y H, et al. Electrospun silk fibroin scaffolds with macropores for bone regeneration: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2010, 16(4): 1271–1279.
- [101] Ding Z Z, Fan Z H, Huang X W, et al. Silk-hydroxyapatite nanoscale scaffolds with programmable growth factor delivery for bone repair[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(37): 24463–24470.
- [102] Gao Y S, Dai C L, Zhang M, et al. Biomimetic silk fibroin hydrogel for enhanced peripheral nerve regeneration: synergistic effects of graphene oxide and fibroblast exosome[J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(17): 2314610.
- [103] Wang H, Wan H X, Wang Q Q, et al. Engineered multi-functional silk fibroin/gelatin hydrogel conduit loaded with miR-29a@ ZIF-8 nanoparticles for peripheral nerve regeneration[J]. *Smart Materials in Medicine*, 2023, 4: 480–492.
- [104] Liu Q Q, Huang J W, Shao H L, et al. Dual-factor loaded functional silk fibroin scaffolds for peripheral nerve regeneration with the aid of neovascularization[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(9): 7683–7691.
- [105] Jiao G L, Pan Y Q, Wang C C, et al. A bridging SF/Alg composite scaffold loaded NGF for spinal cord injury repair[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2017, 76: 81–87.
- [106] Liu X Y, Wang J J, Wang P, et al. Hypoxia-pretreated mesenchymal stem cell-derived exosomes-loaded low-temperature extrusion 3D-printed implants for neural regeneration after traumatic brain injury in canines[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10: 1025138.
- [107] Abbott A, Coburn J M. HepaRG maturation in silk fibroin scaffolds: toward developing a 3D *in vitro* liver model[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023, 9(7): 3885–3899.
- [108] Janani G, Mandal B B. Mimicking physiologically relevant hepatocyte zonation using immunomodulatory silk liver extracellular matrix scaffolds toward a bioartificial liver platform[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(21): 24401–24421.
- [109] Wang X L, Guo C C, Guo L N, et al. Radially aligned porous silk fibroin scaffolds as functional templates for engineering human biomimetic hepatic lobules[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(1): 201–213.
- [110] Yang L, Wang X, Xiong M, et al. Electrospun silk fibroin/fibrin vascular scaffold with superior mechanical properties and biocompatibility for applications in tissue engineering[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3942.
- [111] Wang L L, Chen Z J, Yan Y F, et al. Fabrication of injectable hydrogels from silk fibroin and angiogenic peptides for vascular growth and tissue regeneration[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 418: 129308.
- [112] Yu Y X, Li H L, Xu J M, et al. Silk fibroin small-caliber vascular grafts with tunable degradability for differential *in situ* tissue regeneration and maturation[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2026, 337: 149608.
- [113] Fathi-karkan S, Shamsabadipour A, Moradi A, et al. Four-dimensional printing techniques: a comprehensive review of biomedical and tissue engineering developments[J]. *BioNanoScience*, 2024, 14(4): 4189–4218.
- [114] Liu Q, Ying G L, Jiang N, et al. Three-dimensional silk fibroin microsphere-nanofiber scaffolds for vascular tissue engineering[J]. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 2021, 9: 100051.
- [115] Choi M, Choi W, Hwang P T J, et al. Engineered silk fibroin bio-hybrid artificial graft with releasing biological gas for enhanced circulatory stability and surgical performance[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 309: 142760.
- [116] Altman A M, Yan Y, Matthias N, et al. IFATS collection: human adipose-derived stem cells seeded on a silk fibroin-chitosan scaffold enhance wound repair in a murine soft tissue injury model[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(1): 250–258.
- [117] Bhattacharjee P, Ahearne M. Silk fibroin based interpenetrating network hydrogel for corneal stromal regeneration[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 223: 583–594.
- [118] Wen D L, Huang P, Li B Y, et al. Silk fibroin/Ag nanowire-based multifunctional sensor for wearable self-powered wireless multi-sensing microsystems[J]. *Nano Energy*, 2023, 113: 108569.
- [119] Zhu B W, Wang H, Leow W R, et al. Silk fibroin for flexible electronic devices[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(22): 4250–4265.

[120] Hu Z N,Liang Y Q,Fan S N,et al. Flexible neural interface from non-transient silk fibroin with outstanding conformality, biocompatibility, and bioelectric conductivity [J]. Advanced Materials,2024,36(46):2410007.

[121] Koh L D,Yeo J,Lee Y Y,et al. Advancing the frontiers of silk fibroin protein-based materials for futuristic electronics and clinical wound-healing (Invited review) [J]. Materials Science and Engineering (C), 2018, 86: 151–172.

[122] Dong K Y,Zhou Q,Gao B B. New light-illuminated silk road;emerging silk fibroin-based optical biomedical sensors[J]. The Analyst,2024,149(17):4322–4342.

Research progress in the construction and biomedical applications
of silk fibroin-based biomaterials

Chen Yongmei,Li Pengcheng

College of Bioresources Chemical and Materials Engineering,Shaanxi University of Science & Technology,Xi'an 710021,China

Abstract: Silk fibroin exhibits excellent biocompatibility, biodegradability, and processability, and its structure and properties can be tailored through conformational regulation, chemical modification, and composite design. However, silk fibroin materials alone still have certain limitations in matching mechanical properties with application requirements, regulating degradation behavior, and achieving functional integration. This review summarizes recent advances in the purification and modification of silk fibroin, the construction of silk fibroin-based materials ranging from zero-dimensional nanoparticles to four-dimensional dynamic structural materials, and their biomedical applications, focusing particularly on wound dressings, drug delivery, tissue engineering, and biosensing. Regulating β -sheet structures, crosslinking, and functionalized composite strategies can improve the structural stability, mechanical properties, degradation behavior, and biological functions of silk fibroin-based biomaterials. Silk fibroin-based nanoparticles, nanofibers, films, hydrogels, and porous scaffolds have shown promising potential in controlled drug delivery, wound repair, tissue regeneration, and flexible bioelectronics. Nevertheless, challenges remain in the precise matching of material properties with application requirements, scalable fabrication and batch-to-batch consistency, the biocompatibility and multicomponent construction of four-dimensional bioprinting, and multifunctional integration in biosensors. Future research should focus on the development of stimuli-responsive materials and four-dimensional bioprinting technologies, the strengthening of the integration of silk fibroin with functional materials, and the synergistic integration of sensing, drug delivery, and tissue repair functions, thereby advancing silk fibroin-based biomaterials toward personalized tissue engineering, intelligent drug delivery, and integrated diagnostic and therapeutic applications.

Key words: silk fibroin; biomaterials; drug delivery; tissue engineering; biosensing

[责任编辑:王晓波]