



双向冷冻法制备的取向多层MXene/PVA水凝胶的细菌屏蔽作用及对肠道缺损的修复*

张舒婷¹, 赵星², 杨伟^{1△}

1. 四川大学高分子科学与工程学院(成都 610065); 2. 四川大学华西医院 肾脏内科/肾脏病研究所(成都 610041)

【摘要】目的 探究取向多层MXene/聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)纳米复合水凝胶对细菌的屏蔽作用以及对肠道缺损修复的影响。**方法** 采用传统冷冻法和双向冷冻冰模板法制备MXene/PVA纳米复合水凝胶。通过扫描电镜扫描以及Micro-CT重建观察不同水凝胶的结构,通过动态流变仪测定水凝胶的流变性能,通过万能材料试验机测定水凝胶的力学性能,通过爆破实验测定水凝胶的爆破压力,通过渗透法观察菌落生长情况以检测水凝胶体外的细菌屏蔽能力。制备大鼠盲肠穿孔动物模型,采用水凝胶进行肠道修复。通过革兰染色观察水凝胶体内的细菌屏蔽能力,通过HE染色观察肠道炎症情况,通过CD31、CD68免疫荧光染色和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)染色观察水凝胶对肠道缺损的修复作用。**结果** 扫描电镜结果和Micro-CT重建结果显示传统冷冻法制备的水凝胶为无规多孔结构,双向冷冻法制备的水凝胶为取向多层结构。流变和拉伸结果显示取向水凝胶具有较优的力学性能,且取向多层水凝胶的爆破压力大于非取向水凝胶($P<0.001$),达到27 kPa。通过渗透法观察渗透水凝胶的细菌生长情况,发现相比于非取向水凝胶,取向多层水凝胶在体外可有效阻挡大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的渗透;革兰染色结果显示,取向多层结构水凝胶在体内可有效屏蔽肠道细菌进入腹腔。HE染色结果表明取向多层水凝胶在体内可有效减轻肠道炎症,CD31、CD68免疫荧光染色和PCNA染色结果显示取向多层水凝胶在体内对肠道缺损有修复作用。**结论** 通过双向冷冻法制备的取向多层水凝胶可以有效阻挡细菌的渗透,并减轻肠道炎症。

【关键词】 双向冷冻 取向水凝胶 细菌屏蔽 肠穿孔

Bacterial Blocking and Repair of Intestinal Defects With Well-Aligned Lamellar MXene/Polyvinyl Alcohol Hydrogels Prepared by Bidirectional Freezing Method ZHANG Shuting¹, ZHAO Xing², YANG Wei^{1△}. 1. College of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. Department of Nephrology/Kidney Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weiyang@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the bacterial blocking effect of oriented multilayer MXene/polyvinyl alcohol (PVA) nanocomposite hydrogels and their effect on the repair of intestinal defects. **Methods** MXene/PVA nanocomposite hydrogels were prepared using the traditional freezing method and the bidirectional freezing ice template method. The structures of the different hydrogels were observed using scanning electron microscopy (SEM) and micro-CT reconstruction. The rheological properties of the hydrogels were measured using a dynamic rheometer, and their mechanical properties were assessed using a universal testing machine. The burst pressure of the hydrogels was determined through burst experiments, and bacterial colony growth was observed by the osmosis method to assess the bacteria blocking ability of the hydrogels *in vitro*. A rat model of cecal perforation was established, and the hydrogels were used for intestinal repair. Gram staining was performed to observe *in vivo* the bacterial blocking ability of the hydrogels, HE staining was performed to observe the intestinal inflammation, and CD31 and CD68 immunofluorescence staining and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) staining were performed to observe the repair effect of the hydrogels on intestinal defects. **Results** SEM and micro-CT reconstruction revealed that the hydrogel prepared by the traditional freezing method exhibited a random porous structure, while the hydrogel prepared by the bidirectional freezing method showed an oriented multilayer structure. Rheological and tensile tests indicated that the oriented hydrogel had superior mechanical properties, and the burst pressure of the oriented multilayer hydrogel was as high as 27 kPa, significantly higher than that of the non-oriented hydrogel ($P<0.001$). Bacterial colony growth was observed by the osmosis method and it was found that, compared with the non-oriented hydrogel, the oriented multilayer hydrogel could effectively prevent the infiltration of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus in vitro*. Gram staining results showed that the oriented multilayer hydrogel could effectively block intestinal bacteria from entering the abdominal cavity *in vivo*. HE staining results showed that the oriented multilayer hydrogel could effectively reduce intestinal inflammation *in vivo*. CD31 and CD68 immunofluorescence staining and PCNA staining results showed that the oriented multilayer hydrogel had a repairing effect on intestinal defects *in vivo*. **Conclusion** The oriented multilayer hydrogel prepared by

* 国家自然科学基金(No. 52125301)资助

△ 通信作者, E-mail: weiyang@scu.edu.cn

出版日期: 2024-07-20

bidirectional freezing effectively prevents bacterial infiltration and reduces intestinal inflammation.

【Key words】 Bidirectional freezing Oriented hydrogel Blocking bacterial penetration Intestinal perforation

胃肠道器官的手术密封和修复是胃肠道相关疾病治疗和组织愈合的关键。手术修复失败可能导致高达20%的吻合口瘘,并伴随感染和脓毒症等危及生命的并发症,死亡率超过30%^[1-3]。传统缝合和吻合器存在针刺损伤和应力集中问题,因此在手术修复中提供机械密封和有利愈合仍是挑战^[4]。组织黏合剂和密封剂逐渐成为替代品,其中水凝胶黏合剂因其三维亲水结构、良好生物相容性和促进伤口愈合的特性,成为治疗内部组织伤口的有力选择^[5-8]。

目前已有许多水凝胶类黏合剂用于肠道修复的研究^[9-12]。传统水凝胶如明胶、海藻酸钠和聚丙烯酰胺因其多孔结构容易滋生细菌,尤其在微生物丰富的肠道环境中^[13-15]。取向多层结构因其有序层状和优异的抗疲劳特性,能有效屏蔽细菌渗透,同时改善力学性能,适应肠道运动。冷冻冰模板法因其简单、环保及快速制备等优势,能通过控制冰晶生长获得多种有序结构^[16-17]。本研究利用楔形聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)来构建双向温度梯度,控制冰晶像扑克牌一样进行层状生长,从而获得取向多层结构水凝胶。

聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)具有良好化学稳定性和生物相容性,其溶液可通过交联形成水凝胶。MXene二维纳米材料通过光热疗法、调节细胞行为和药物传递促进组织再生。本研究利用双向冷冻冰模板法制备了取向多层结构的MXene/PVA纳米复合水凝胶,该水凝胶在密封肠道缺损的同时,提升了力学性能并防止腹部粘连,为肠道修复提供了新策略。

1 材料与方法

1.1 菌种、动物、材料和仪器

大肠杆菌(ATCC 25922)和金黄色葡萄球菌(ATCC 25923),购自中国典型培养物保藏中心;清洁级雄性SD大鼠,8周龄,购自北京华阜康生物科技股份有限公司;PVA(相对分子质量:146 000~186 000,美国Sigma-Aldrich);三元层状碳化物MAX相粉体材料(中国吉林省——科技有限公司);氟化锂(LiF, 98%⁺, Aladdin);浓盐酸(HCL, 质量分数35%~38%);戊二醛溶液(质量分数50%,相对分子质量:100.12,美国Sigma-Aldrich);丙烯酸(98%⁺, Adamas-beta);1173光引发剂(99%⁺,相对分子质量:164.20, Adamas-beta);N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(99%⁺,相对分子质量:154.17, Adamas-beta);聚二甲基硅氧烷

(PDMS,黏度:5 500 mPa.s,美国Smooth-on);CD31抗体、CD68抗体和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)抗体均购自于赛维尔生物科技有限公司;扫描电子显微镜(SEM)(JEOL JSM-5600LV,日本);Micro-CT(ZEISS Xradia520);动态流变仪(AR 2000ex,美国);万能实验拉伸机(Instron 5967,美国)。

1.2 无规及取向多层纳米复合水凝胶的制备

MXene($Ti_3C_2T_x$)采用LiF/HCl溶液对MAX相(Ti_3AlC_2)刻蚀后合成^[18]。将1 g PVA粉末加入到19 g去离子水中,在95 °C条件下加热搅拌,得到质量分数为5%的PVA水溶液。往质量分数为5%PVA水溶液中加入一定浓度MXene溶液,搅拌得到MXene/PVA溶液。将MXene/PVA溶液倒入模具中,经过循环冻融后得到无规的MXene/PVA水凝胶。将PDMS与固化剂以质量比为10:1比例混合均匀,倒入模具中,然后整体倾斜20°在80 °C条件下固化,得到具有一定倾斜角度楔形PDMS模具。然后倒入MXene/PVA溶液,冻融得到取向多层MXene/PVA水凝胶。

1.3 黏附层的制备

将3 g丙烯酸单体、0.09 g 1173光引发剂、0.003 g N,N'-亚甲基双丙烯酰胺加入到7 g质量分数为5%的PVA水溶液中,常温搅拌溶解,将得到的溶液滴加到之前制备的水凝胶表面,使用紫外灯照射,引发聚合,形成交联结构,得到单侧黏附层。

1.4 水凝胶的结构表征

首先,将50%的戊二醛水溶液和去离子水以1:19的体积比混合,得到质量分数为2.5%的戊二醛水溶液。使用质量分数为2.5%的戊二醛水溶液对无规及取向多层MXene/PVA水凝胶交联3.5 h,交联未结晶的PVA分子链,使得整个凝胶体系的结构更加稳定。然后再浸泡在去离子水中除去多余戊二醛。最后将凝胶冷冻干燥后进行淬断。凝胶断面进行喷金处理并使用SEM进行表征,电子加速电压为15 kV。

对无规及取向多层MXene/PVA水凝胶进行冷冻干燥,使用Micro-CT对样品进行扫描,其中分辨率为4 μm。之后通过计算机软件,将每个角度的图像进行重构,还原成在电脑中可分析的3D图像。

1.5 水凝胶的流变行为测试

使用循环冻融法制备的MXene/PVA纳米复合水凝胶命名为PM;使用双向冷冻冰模板法制备的MXene/PVA纳米复合水凝胶命名为OPM;使用双向冷冻冰模板法制

备的纯PVA水凝胶命名为OPA。将水凝胶样品裁成直径25 mm、厚度10 mm的圆片。然后对水凝胶进行应变扫描测试。之后固定1%的应变,在0.01 ~ 100 Hz的频率范围内对水凝胶的储能模量(G')和损耗模量(G'')进行测试。

1.6 水凝胶的力学性能测试

将制备的PM、OPM和OPA水凝胶裁成尺寸为60 mm×10 mm×1 mm的试样,在常温条件下使用万能实验拉伸机Instron5967进行测试。测试3次取其平均值,绘制试样的拉伸曲线。

1.7 水凝胶的爆破压力测试

对市场购买的离体猪肠剪切5 mm的缺损,然后,通过轻轻按压10 s将有黏附层的PM、OPM和OPA水凝胶黏附在缺陷处,保证液体在无压力情况下不会从水凝胶处泄漏。为了测量爆破压力,以10 mL/min的速率将磷酸盐缓冲液(PBS)注射到密封的猪肠中并且测定水凝胶破裂时的压力。

1.8 水凝胶的体外细菌屏蔽实验

如图1所示,将所制备的PM、OPM水凝胶样品(样品命名规则同1.5)裁成8 mm直径的圆形样品,将样品固定在上下两个腔室之间以隔绝上下两个腔室,在下腔室中放置培养基。将细菌接种到材料上,在37 °C条件下进行孵育。培养24 h后,观察下腔室的菌落生长情况。

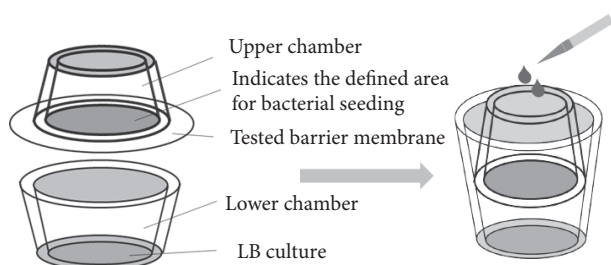


图1 体外细菌屏蔽实验示意图

Fig 1 Schematic illustration of the *in vitro* bacterial blocking experiment

1.9 水凝胶的体内细菌屏蔽实验

将所制备的PM、OPM水凝胶样品(样品命名规则同1.5)裁成8 mm直径圆片。将9只大鼠分成Suture组、PM组和OPM组,每组3只。麻醉后在盲肠处造5 mm孔,分别使用缝线、PM水凝胶和OPM水凝胶进行处理,24 h后取大鼠的腹膜进行后续测试。将组织固定后进行革兰染色,滴加结晶紫染色1 ~ 2 min后水洗;然后用碘液冲去残水,并用碘液覆盖1 min,之后滴加体积分数为95%酒精,脱色30 s,立即水洗;最后用番红液复染1 ~ 2 min后水洗,完成之后使用显微镜进行观察。用体积分数4%多聚甲醛溶液将组织固定24 h后,进行梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片,再进行HE染色。所有动物实验符合四川大学华西医院动物伦理审查委员会的要求,伦理批准号为20211408A。

1.10 水凝胶的体内修复实验

动物实验分组及处理同1.9,水凝胶处理2周后取大鼠造模处的肠组织进行后续测试。将组织固定后,进行CD31(血管生成标志物)、CD68(巨噬细胞标志物)免疫荧光染色以及PCNA(上皮再生修复标志物)染色分析。

1.11 统计学方法

统计学分析使用Graphpad Prism软件。组间比较使用 t 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 水凝胶形貌结构表征

分别通过传统冻融法和双向冷冻法制备MXene/PVA水凝胶。SEM结果(图2A)显示使用传统冻融循环制备的水凝胶PM为无规多孔结构,而使用双向冷冻冰模板法制备的水凝胶OPM(图2B)则表现为取向的多层结构。Micro-CT重建结果(图2C)也显示PM整体结构均匀一致,表现为各向同性,而OPM(图2D)则为取向的多层结构。

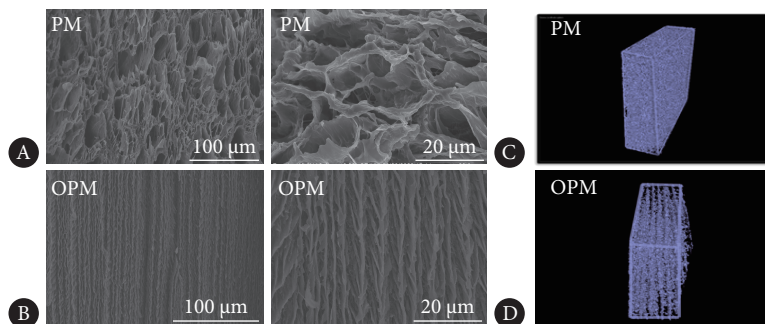


图2 水凝胶的微观形貌结构

Fig 2 The microstructure of the hydrogels

A, SEM images of the PM hydrogels; B, SEM images of the OPM hydrogels; C, micro-CT reconstruction image of the PM hydrogels; D, micro-CT reconstruction image of the OPM hydrogels. PM: MXene/PVA hydrogel; OPM: oriented MXene/PVA hydrogel.

2.2 水凝胶的流变行为以及力学性能

图3A为各试样在室温条件下的应变扫描曲线,可以看出在0.01%~1%的应变范围内,凝胶试样的模量都能保持稳定,说明该区间是凝胶的线性黏弹区。选定1%的应变进一步对各试样进行频率扫描,如图3B所示,在低频区段(<0.1 Hz),所有试样的模量都保持稳定,表现出模量对频率的非依赖性,表明所有试样都形成了稳定的网络结构。同时PM、OPM的模量都高于OPA,说明

MXene的加入有助于提高整个凝胶体系结构的稳定性。图3C显示了试样在室温条件下的拉伸曲线,可以看出OPM的抗张强度以及断裂伸长率都高于PM、OPA,且OPM的断裂伸长率可达到300%,断裂强度可达到300 kPa,说明其具有较好的拉伸力学性能。图3D显示了试样的爆破性能,可以看出OPM的爆破压力要高于PM($P < 0.001$),达到了27 kPa,可满足肠道正常蠕动及膨胀时对压力的要求。

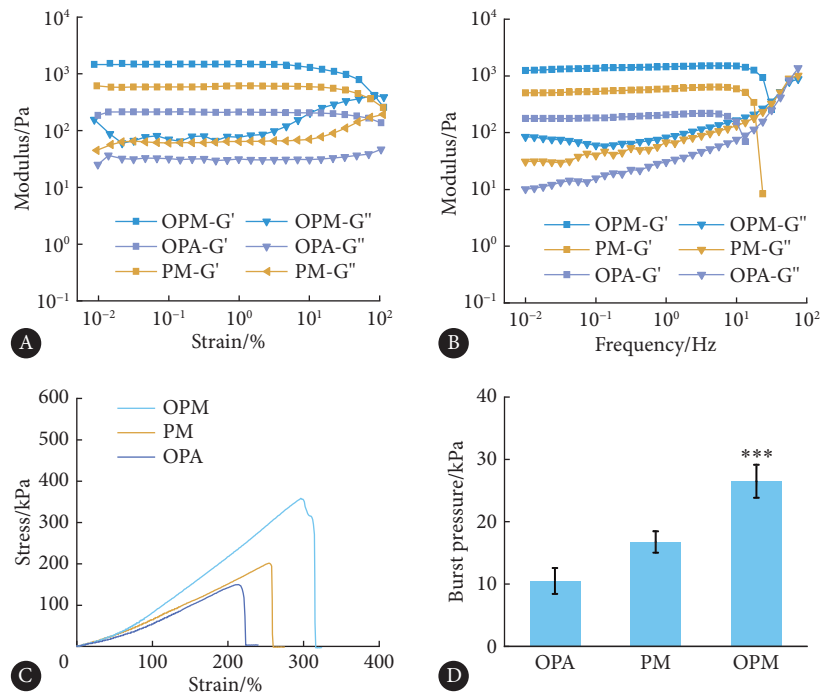


图3 水凝胶的流变行为以及力学性能

Fig 3 The rheological properties and the mechanical properties of the hydrogels

OPA: oriented PVA hydrogel; PM: MXene/PVA hydrogel; OPM: oriented MXene/PVA hydrogel. A and B, Rheological properties of hydrogels; C, tensile properties of hydrogels; D, the bursting pressure of the hydrogels. *** $P < 0.001$, vs. PM and OPA groups.

2.3 水凝胶体外细菌屏蔽能力

使用大肠杆菌以及金黄色葡萄球菌测试了水凝胶的体外细菌屏蔽性能。通过图4可以看出,PM组其下腔室的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌菌落均多于OPM组,说明相比于无规多孔水凝胶,取向多层结构水凝胶具有更好的细菌屏蔽能力。

2.4 水凝胶体内细菌屏蔽及组织修复能力

图5A的组织快速革兰染色结果表明,Suture组和PM组表现出革兰阳性,OPM组则无阳性,表明取向多层结构水凝胶在体内可有效屏蔽肠道细菌进入腹腔。而图5B的HE结果显示Suture组有明显的组织粘连和严重的炎症反应,而PM、OPM组则减轻了组织粘连,同时相比于PM组,OPM组的炎症现象更轻,进一步表明了取向多层结构水凝胶在体内对肠道细菌的屏蔽作用,进而降低

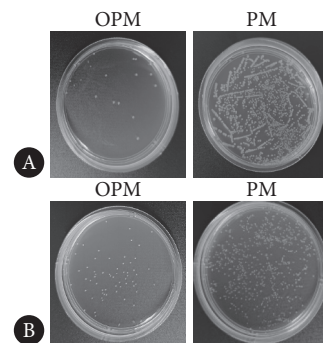


图4 水凝胶体外屏蔽细菌实验

Fig 4 In vitro bacterial blocking experiments with the hydrogels

PM: MXene/PVA hydrogel; OPM: oriented MXene/PVA hydrogel. A, *Escherichia coli*; B, *Staphylococcus aureus*.

肠道炎症。

图6的组织免疫荧光结果表明,使用水凝胶材料后,

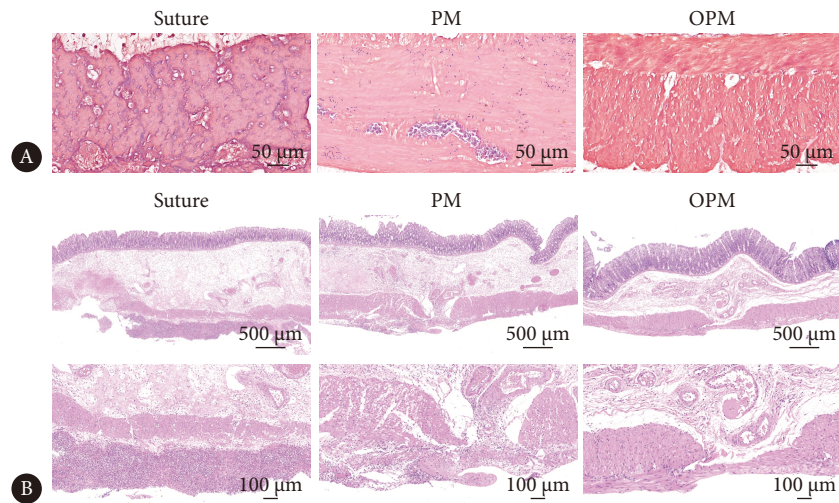


图 5 水凝胶体内修复实验组织染色结果

Fig 5 Tissue staining results for *in vivo* repair experiments

PM: MXene/PVA hydrogel; OPM: oriented MXene/PVA hydrogel. A, Gram staining; B, HE staining.

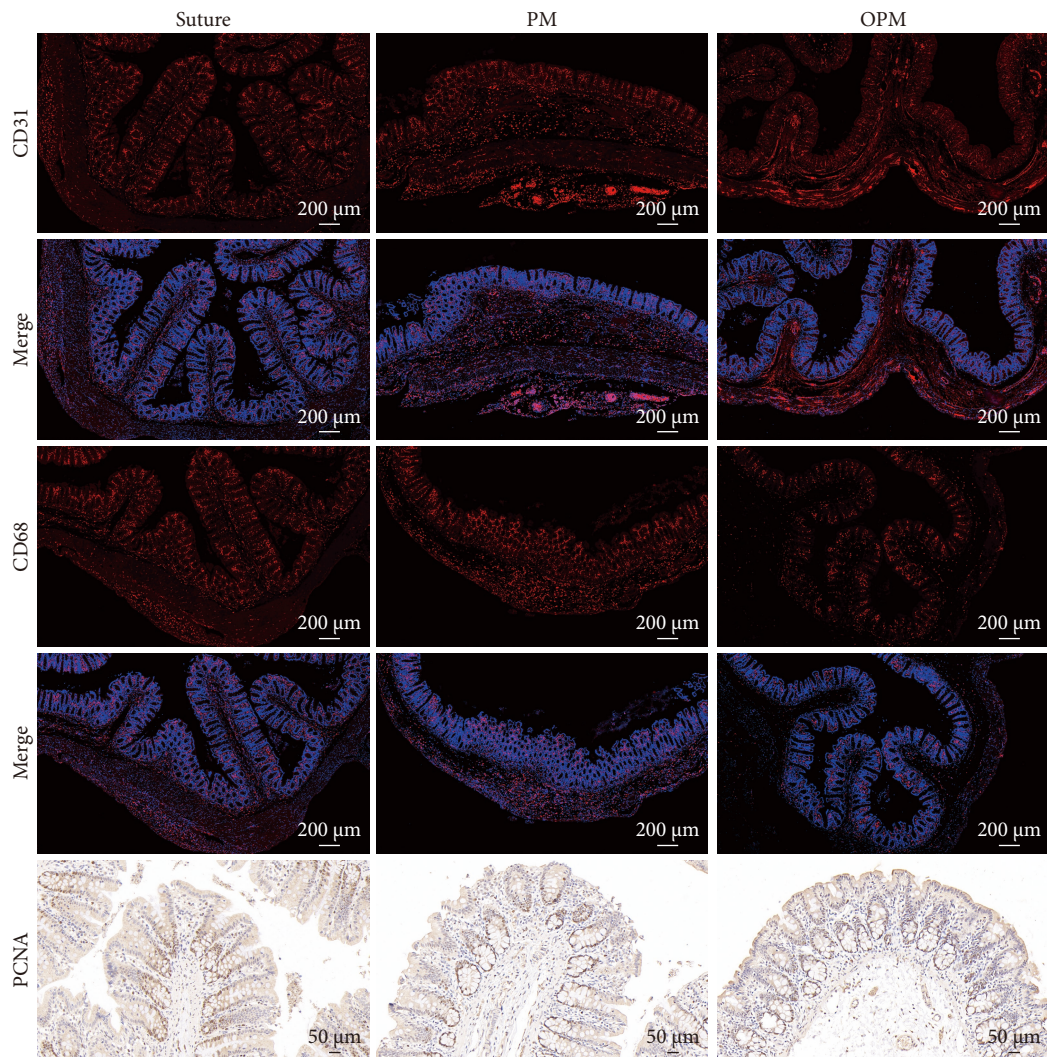


图 6 水凝胶体内修复实验CD31、CD68和PCNA染色结果

Fig 6 Results of CD31, CD68, and PCNA staining for *in vivo* repair experiments

PM: MXene/PVA hydrogel; OPM: oriented MXene/PVA hydrogel.

新生血管形成中的CD31阳性表达都比对照组高,并且OPM组的血管更加成熟,血管连续性更高。同时可以看出OPM组的CD68阳性表达明显低于其他组,进一步验证了取向多层结构水凝胶的细菌屏蔽性能。PCNA染色结果亦进一步表明了取向多层结构水凝胶在体内对肠道修复的促进作用。

3 讨论

胃肠道吻合术通常发生在切除病变组织后,用于恢复胃肠道被分离组织的连续性。吻合术的并发症包括开裂、泄露、肠梗阻以及短肠综合征。其中最令人担心的是肠吻合部位发生泄露,即肠腔内物质渗漏到腹腔^[19]。泄露总发病率为6%~20%,同时可能伴有脓毒症、腹膜炎或多器官衰竭等并发症,死亡率为13%~27%^[20]。采用手术缝合线和吻合器进行修复被认为是开放性手术伤口闭合的“金标准”^[21],但这些方法存在一些固有缺点,包括针刺对组织的继发性损伤、操作复杂、耗时、有一定技术难度等。目前在临床研究中,纤维蛋白胶、氰基丙烯酸酯、聚乙二醇基水凝胶和其他市售黏合剂已被用于代替缝合线^[22-23],但也存在与组织力学不匹配、泄露控制不充分、可能有细胞毒性等风险^[24]。水凝胶材料具有与生物组织相似的黏弹性,有良好的生物相容性,在生物医学应用中有着良好的应用前景。但目前研究的水凝胶黏合剂,并未考虑到在富含微生物的肠道环境中,细菌可以在水凝胶材料中繁殖和迁移等问题。

本研究使用PVA作为纳米复合水凝胶的基体。PVA稳定性好,无生物毒性,耐化学性,生物相容性良好。MXene作为一种新型的二维材料,具有优异的光热转换效率和光吸收能力、高亲水性、生物相容性、大的比表面积,在光热治疗、光动力治疗、给药、生物成像、抗菌活性等生物医学应用方面受到广泛的关注^[25-26]。既往研究表明^[27],PVA与MXene可以发生较强的氢键相互作用,形成稳定的纳米复合水凝胶。本研究结果表明使用双向冷冻冰模板法,可成功制备取向多层的结构,通过控制温度梯度的方向调控冰晶的生长方向进一步控制水凝胶的结构。取向后的水凝胶具有更加稳定的交联网络,力学性能也有所提升。在体外细菌屏蔽实验中,取向多层水凝胶具有明显的阻挡细菌透过的能力,体内细菌屏蔽实验结果表明,使用取向多层水凝胶对肠道缺损进行修复后,肠道组织炎症明显减轻,进一步说明取向多层水凝胶对于细菌的良好屏蔽作用。在体内修复实验中,免疫荧光染色结果验证了取向多层结构水凝胶对肠道修复的促进作用。

综上所述,本研究探索了加工方法对于纳米复合水凝胶结构的影响,同时分析了不同结构的水凝胶对于细菌迁移的屏蔽作用,以及对组织修复的影响,研究表明取向多层结构可以有效阻挡细菌的迁移渗透,为肠道修复水凝胶的研究提供了新思路。在现有基础上,后续还需开展长期的体内实验,评估水凝胶在体内的降解速度及其对组织的长期影响,确保材料的安全性和有效性。

* * *

作者贡献声明 张舒婷负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、验证、可视化和初稿写作,赵星负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、研究项目管理和审读与编辑写作,杨伟负责经费获取、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHANG Shuting is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, validation, visualization, and writing--original draft. ZHAO Xing is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, and writing--review and editing. YANG Wei is responsible for funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] HUANG J, REN Y, WU X, *et al.* Gut bioengineering promotes gut repair and pharmaceutical research: a review. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 2041731419839846. doi: 10.1177/2041731419839846.
- [2] LEE A, CHO J. Clinical diagnostic advances in intestinal anastomotic techniques: hand suturing, stapling, and compression devices. *World J Gastrointestinal Surg*, 2024, 16(5): 1231. doi: 10.4240/wjgs.v16.i5.1231.
- [3] HAMMOND J, LIM S, WAN Y, *et al.* The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(6): 1176-1185. doi: 10.1007/s11605-014-2506-4.
- [4] ADAMS S, STOJKOVIC S, LEVESON S. Needlestick injuries during surgical procedures: a multidisciplinary online study. *Occup Med*, 2010, 60(2): 139-144. doi: 10.1093/occmed/kqp175.
- [5] GUO B, LIANG Y, DONG R. Physical dynamic double-network hydrogels as dressings to facilitate tissue repair. *Nat Protoc*, 2023, 18(11): 3322-3354. doi: 10.1038/s41596-023-00878-9.
- [6] KHAN M U A, STOJANOVIĆ G M, ABDULLAH M F B, *et al.* Fundamental properties of smart hydrogels for tissue engineering applications: a review. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254: 127882. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127882.

- [7] YIN B, GOSECKA M, BODAGHI M, *et al.* Engineering multifunctional dynamic hydrogel for biomedical and tissue regenerative applications. *Chem Eng J*, 2024, 487: 150403. doi: 10.1016/j.cej.2024.150403.
- [8] ZHAO Y, SONG S, REN X, *et al.* Supramolecular adhesive hydrogels for tissue engineering applications. *Chem Rev*, 2022, 122(6): 5604–5640. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00815.
- [9] RICARDO CRUZ A, MIGUEL Q, FARKAS A E, *et al.* Synthetic hydrogels for human intestinal organoid generation and colonic wound repair. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1326–1335. doi: 10.1038/ncb3632.
- [10] WU J, YUK H, SARRAFIAN T L, *et al.* An off-the-shelf bioadhesive patch for sutureless repair of gastrointestinal defects. *Sci Transl Med*, 2022, 14(630): eabh2857. doi: 10.1126/scitranslmed.abh2857.
- [11] ANTHIS A H C, HU X, MATTER M T, *et al.* Chemically stable, strongly adhesive sealant patch for intestinal anastomotic leakage prevention. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(16): 2007099. doi: 10.1002/adfm.202007099.
- [12] ANTHIS A H C, SCHLEGEL A A, HARTEL M, *et al.* Sutureless gastrointestinal anastomoses. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(10): 1089–1091. doi: 10.1038/s41551-022-00900-7.
- [13] SCHILLER J L, LAI S K. Tuning barrier properties of biological hydrogels. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(5): 2875–2890. doi: 10.1021/acsabm.0c00187.
- [14] MING Z, HAN L, BAO M, *et al.* Living bacterial hydrogels for accelerated infected wound healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(24): 2102545. doi: 10.1002/advs.202102545.
- [15] BHUSARI S, SANKARAN S, DEL CAMPO A. Regulating bacterial behavior within hydrogels of tunable viscoelasticity. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17): 2106026. doi: 10.1002/advs.202106026.
- [16] XU R, HUA M, WU S, *et al.* Continuously growing multi-layered hydrogel structures with seamless interlocked interface. *Matter*, 2022, 5(2): 634–653. doi: 10.1016/j.matt.2021.11.018.
- [17] SHAO G, HANAOR D A H, SHEN X, *et al.* Freeze casting: from low-dimensional building blocks to aligned porous structures—a review of novel materials, methods, and applications. *Adv Mater*, 2020, 32(17): 1907176. doi: 10.1002/adma.201907176.
- [18] YI Y, CHEN X, FENG S, *et al.* (107793) Phase separation-regulated fabrication of MXene/PVA cryogel sensor with effective electromagnetic interference shielding. *Compos Part A Appl Sci Manuf*, 2023, 175: 1–10. doi: 10.1016/j.compositesa.2023.107793.
- [19] CHAN S M, AUYEUNG K K Y, LAM S F, *et al.* Current status in endoscopic management of upper gastrointestinal perforations, leaks and fistulas. *Dig Endosc*, 2022, 34(1): 43–62. doi: 10.1111/den.14061.
- [20] DAVIAUD F, GRIMALDI D, DECHARTRES A, *et al.* Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 16. doi: 10.1186/s13613-015-0058-8.
- [21] MEYER J, NAIKEN S, CHRISTOU N, *et al.* Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(34): 5017–5025. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5017.
- [22] NAM S, MOONEY D. Polymeric tissue adhesives. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11336–11384. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00798.
- [23] LIU K, YANG H, HUANG G, *et al.* Adhesive anastomosis for organ transplantation. *Bioact Mater*, 2022, 13: 260–268. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.11.003.
- [24] TABOADA G M, YANG K, PEREIRA M J N, *et al.* Overcoming the translational barriers of tissue adhesives. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(4): 310–329. doi: 10.1038/s41578-019-0171-7.
- [25] SOLANGI N H, MAZARI S A, MUBARAK N M, *et al.* Recent trends in MXene-based material for biomedical applications. *Environ Res*, 2023, 222: 115337. doi: 10.1016/j.envres.2023.115337.
- [26] ZHANG S, MENG L, HU Y, *et al.* Green synthesis and biosafety assessment of MXene. *Small*, 2023, 20(4): 2308600. doi: 10.1002/smll.202308600.
- [27] LI Y, HAN M, CAI Y, *et al.* Muscle-inspired MXene/PVA hydrogel with high toughness and photothermal therapy for promoting bacteria-infected wound healing. *Biomater Sci*, 2022, 10(4): 1068–1082. doi: 10.1039/d1bm01604k.

(2024-01-26 收稿, 2024-06-28 修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*