

<http://pmse.scu.edu.cn>

硬脑膜修复材料制备及应用研究进展

高凯兴^{1,2}, 丁玉梅¹, 杨涛³, 李好义^{1,2}, 杨卫民^{1,2}, 张超^{1,2}

(1. 北京化工大学生物医用材料北京实验室, 北京 100029; 2. 北京化工大学机电工程学院, 北京 100029;
3. 中国化学纤维工业协会, 北京 100022)

摘要: 在30%的颅脑手术中, 神经外科医生需要修复硬脑膜, 硬脑膜修复材料对维持脑组织完整和保护脑组织具有重要作用。文中对硬脑膜的概念进行了介绍, 针对硬脑膜修复所使用的自体组织、同种异体组织、异种来源组织和人工合成材料的优缺点进行了阐述, 并对硬脑膜修复材料的制备方法进行了总结, 最后展望了未来人工硬脑膜修复材料的发展方向, 指出熔体静电纺纤维膜材料在硬脑膜修复领域具有巨大的应用潜力。

关键词: 人工硬脑膜; 修复材料; 静电纺丝; 组织工程

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1000-7555(2025)02-0153-09

硬脑膜是介于颅骨和脑组织之间的一层厚而坚韧的双层膜性组织, 外层为颅骨内骨膜, 松散的附着于颅盖, 在颅缝和颅底之间附着较为牢固, 外层中含有丰富的血管, 起到为颅骨供血的作用; 内层称为脑膜层, 较外层厚而坚韧, 牢固地附着在蛛网膜层上, 起到保护大脑的作用。硬脑膜结构如图1所示。硬脑膜由多种细胞类型、细胞外基质蛋白和营养因子共同组成, 其中I型胶原蛋白为硬脑膜细胞外基质的主要成分^[1]。

创伤、肿瘤侵蚀、炎症、手术操作受累等均可造成硬脑膜受损, 伴随硬脑膜受损可能引发脑肿胀、颅内感染、癫痫、脑膨出、脑脊液漏、组织粘连等一系列并发症^[2]。因此对硬脑膜修复材料的研发与临床应用成为当前研究的重点, 硬脑膜在保证整体力学性能的前提下, 通过分层结构使材料内层减少与脑组织粘连, 中间层起到支撑和防水作用, 外层含有胶原基质增加细胞相容性和促进组织再生。理想的硬脑膜修复材料应安全、有效、无毒、易于处理、防水、具

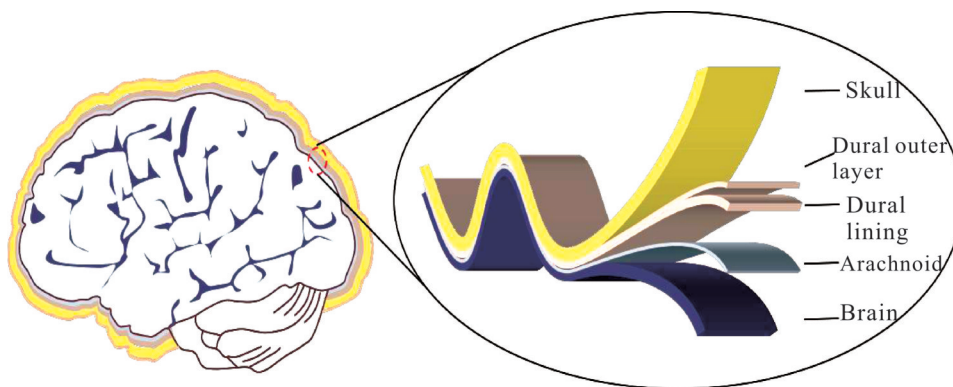


Fig. 1 Schematic diagram of the structure of the dura mater

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2025.0025

收稿日期: 2023-12-24

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFB3804204); 中国石化总部科技部项目(222014)

通讯联系人: 张超, 主要从事熔体静电纺丝设备开发与利用研究, E-mail: zhangchao1@mail.buct.edu.cn

有良好的组织相容性、不会产生任何感染的风险,与天然硬脑膜力学性能相似,又能被生命体完全降解并且具有一定的透明度^[1]。本文首先对硬脑膜的概念进行了介绍,阐述分析了现有硬脑膜修补片材料及加工方式,讨论了其优缺点,以期增加对硬脑膜修复材料制备方法及发展方向的认识,为硬脑膜修补材料的研究提供参考。

1 硬脑膜修复材料的分类

1892年,Beach在颅骨修复手术中首次成功采用金箔进行硬脑膜修复。经过1个多世纪的发展,越来越多的硬脑膜修复材料被研发并应用。目前临床上使用的硬脑膜替代物材料,根据来源和特性主要包括自体组织材料、同种异体组织材料、异种来源组织材料和人工合成材料。

1.1 自体组织材料

自体组织修复材料一般取自阔筋膜、颞筋膜和颅骨膜等,该材料生物相容性好,具有与天然硬脑膜相似的力学强度和柔韧性,不存在排异反应和异物残留等问题。Zeng等^[4]使用游离阔筋膜作为硬脑膜修复材料成功治愈了由多重耐药(MDR)革兰氏阴性菌引起的颅内感染,表明游离阔筋膜可用于复杂、要求高的组织修复手术中。梁斗等^[5]将人羊膜用于大鼠硬脑膜的修复实验,探究人羊膜修复硬脑膜缺损的可行性和有效性。结果表明,人羊膜能促进纤维母细胞产生,可被逐渐吸收,在修复部位可见疏松的纤维组织产生,但会引起轻度水肿。由于自体组织材料存在取材尺寸及形状受限,手术难度较高,易与脑组织粘连等问题,目前很多国家已基本停用^[6]。

1.2 同种异体组织材料

同种异体组织材料通过处理方法将组织中的DNA、RNA和表面抗原等去除,仅保留组织中的纤维和胶原,该材料在力学性能、组织相容性和微观形貌等方面与自体组织硬脑膜具有相同的特征。Laun等^[7]指出冻干细胞膜具有优良的切割特性、缝合性和水密性,可用于神经外科硬脑膜修复。20世纪中期,取自人尸体的“Lyodura”硬脑膜修复材料在日本被大量用于硬脑膜修复手术,由于“Lyodura”的生产信息难以获取,存在硬脑膜修补片混杂、消毒灭菌不彻底等问题,仅在1979~1999年间,日本就有54例患者

因使用该硬脑膜修补片患克雅氏病(CJD),曾在欧美等发达国家运用了30余年取自尸体的同种异体细胞,最终因其传播致命的CJD而逐渐退出历史舞台^[8]。

1.3 异种来源组织材料

异种来源组织多取自于牛、羊等动物的心包膜、血管膜及猪腹膜等,用冷冻干燥和交联法处理组织材料可改善天然组织的缺陷,使其被机体完全吸收。刘鹏等^[9]使用取自猪的膜材的生物型外科硬脑膜补片,探究了生物型人工硬脑膜用于修补缺损硬脑膜的安全性和有效性。结果表明,该膜材组织相容性良好,在对硬脑膜细胞起到支撑作用的同时易于硬脑膜细胞覆盖与生长。但该补片易引发炎症,在硬膜外侧面有炎症性肉芽产生。曾多等^[10]提取新鲜牛跟腱中的胶原蛋白制备了生物型人工硬脑膜,对60例分别使用自体膜和生物型人工硬脑膜对颅骨损伤硬脑膜的修复效果进行了对比和统计。结果显示,使用生物型人工硬脑膜修补组的并发症发生率、二期手术出血量和手术时间均低于自体膜。虽然异种来源材料因其来源广泛、可吸收性好被广泛应用于临床手术,但该材料经处理后易引入难以代谢的有毒物质,存在动物源性材料传播疾病的风险,常导致纤维化、慢性炎症反应和粘连等并发症。

1.4 人工合成材料

人工合成硬脑膜修复材料具有成本低、取材规格不受限制、不存在CJD传染风险等优点。随着合成技术的发展,人工合成材料从单一组分逐渐向多组分发展,能在满足硬脑膜力学强度的同时赋予材料更多的生物性能。将人工合成材料与生物蛋白相结合,可解决人工合成材料生物相容性较差的问题。人工合成材料按其可吸收性被分为可吸收材料和不可吸收材料。天然可吸收聚合物如胶原蛋白、纤维蛋白、纤维素等生物相容性好但存在潜在的感染风险。生物可吸收性材料如聚羟基丁酸酯(PHB)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)等,因其生物可降解性可用于硬脑膜的修复并减少感染风险而被广泛关注^[11]。不可吸收材料多为高分子聚合物如聚氨基甲酸酯、膨体聚四氟乙烯(ePTFE),涤纶硅橡胶等,不可吸收硬脑膜材料易储存,制造方便,可防止脑组织粘连;但难以被吸收,材料硬度大、易引起严

重的并发症^[12]。人工合成硬脑膜修复材料的分类见 Tab.1。

近年来,随着学者对合成材料和生物医学领域的不断扩展研究,将材料制备技术与仿生学相结合,越来越多可满足多种需求及特异性的人工硬脑膜修复材料被开发并得以应用。Chen等^[13]将聚己内酯二元醇作为软链段,将动态二硫键和异佛尔酮二异氰酸酯的扩链剂作为硬链段,合成了多功能聚氨酯(LSPU-2)硬脑膜修补材料,该材料具有与硬脑膜相同的拉伸模量,且其具有优异的抗穿刺和抗疲劳性能;使用该硬脑膜修补材料对体外神经元细胞培养24 h后,细胞的存活率超过99%;在900 mL的静水压力下仍表现出良好的水蒸气阻隔性。值得注意的

是,由于二硫键交换和分子链的迁移性,该材料在人体温度下可完全自愈,自愈后的韧性可保持为初始水平的96.9%。Wang等^[14]分别通过共混和静电纺丝法制备了聚己内酯(PCL)/透明质酸甲基丙酰胺(HAMA)/胰岛素样生长因子1(IGF-1)纳米纤维硬脑膜修复材料BNDSs,并对其进行了体外细胞培养实验。结果表明,BNDSs具有良好的力学性能、疏水性,易于弯曲、修补和切割。BNDSs可以促进细胞增殖和神经元生长,在360 d的降解过程中能持续对细胞提供有效支撑。BNDSs中的IGF-1的释放时间长达45 d,有效避免了原发性和继发性神经损伤。但仍需进行进一步的生物实验,验证其作为硬脑膜修复材料的性能。孙立旦等^[15]将左旋聚乳酸(PLLA)制

Tab. 1 Synthetic dural repair material

	Materials	Specificities	Bibliography
Absorbent material	PHB	The degradation rate was 35% within 9 months, and the anterior skull base bone defect was completely closed at 9 months, with no reaction or adhesion to the brain	[16]
	PCL	Water contact angle of 105°, good elasticity and softness	[17]
	PLA	Firm, hard texture, non-toxic, biocompatible, 13% in vitro degradation in 16 d	[11]
	PGA	Soft, thin material, compatible with fibrin glue, immediate watertight closure without sutures, average pressure resistance before rupture of 110 mmHg, suitable for a small number of cases	[18]
	DuraGen	Suture-free, degradation rate similar to human dura mater growth rate	[19]
	Chitosan and derivatives	Good biocompatibility, degradation begins 30 d after surgery, 60 d basic degradation, can inhibit the proliferation of fibroblasts, reduce extracellular matrix deposition and scar proliferation	[20]
	Bacterial cellulose	Promotes skin healing, accommodates collagen and growth factors, does not induce an immune response or chronic inflammatory response, and loads drug with a cumulative release time of 131 h	[21]
Non-absorbable material	PGLA/PDS	Soft, non-friable, controlled degradation time of PGLA, providing support for dural cells; PDS ensures watertightness; no complication within 6 months after surgery	[22]
	ORC/PCL	The ORC degradation process produces micropores and macropores, and the degradation rate of the material decreases with increasing PCL while the mechanical strength increases	[23]
	Polyester material	Inexpensive, can be cut to any shape on demand, still not degraded 13 months after surgery	[24]
	ePTFE	Does not degrade or deteriorate in vivo for 14 years, but ossification is evident and tends to produce hematomas with large amounts of ferrous hemosiderin deposits associated with granulation tissue	[25]
	Neuro-patch	Excellent durability and histocompatibility, connective tissue cells can migrate into the pores of the implant and produce collagen, but are prone to wound infections within a week of surgery	[26]

备的生物可降解硬脑膜修补片用于动物实验。结果表明,含有PLLA成分的可降解硬脑膜修补片修复效果良好,无脑脊液漏,在术后30 d时可观察到补片局部开始分解,180 d时补片基本完全降解,证明了该硬脑膜在临床应用上的安全性。

2 硬脑膜修复材料的制备方法

硬脑膜修复材料为细胞起到支撑作用,多孔结构可以促进细胞附着、增殖和分化。用于制备硬脑膜修复材料的方法有多种,常用的方法有溶液浇铸法、冻干-交联处理法、脱细胞处理法和静电纺丝法。通过溶液浇铸法制备的硬脑膜修复材料存在溶剂寻找困难且易引入杂质的问题;冻干-交联处理法制备的硬脑膜修复材料中交联剂难以清除,从而导致修复材料具有残留毒性;脱细胞处理法制备的硬脑膜修复材料往往致密性较差;静电纺丝法制备的硬脑膜修复材料相较于其他硬脑膜修复材料孔隙率更高,纤维结构可控且纤维膜具有高度仿生性,近年来备受关 注。通过这些方法制备硬脑膜修补片的过程示意图见 Fig.2。

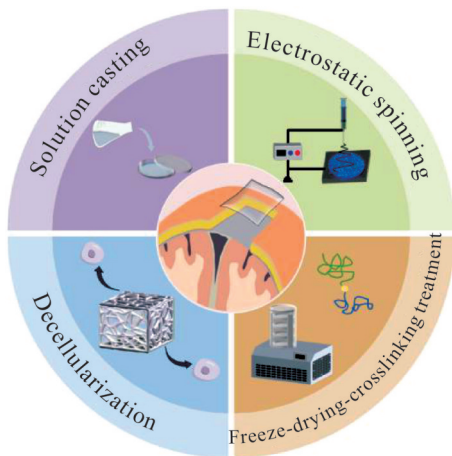


Fig. 2 Method of preparing dural patch

2.1 溶液浇铸法

溶液浇铸法是将一定量的聚合物溶液铸膜于玻璃模具中,经过恒温干燥等处理后进行脱模,从而制备得到薄膜的方法。Matsumoto等^[27]通过溶液浇铸法将胶原海绵和明胶海绵浇铸在聚乙醇酸(PEG)网格中,制备了具有三明治结构的可生物降解人工硬脑膜。胶原海绵的浇铸起到了促进细胞黏附和增殖的作用;明胶海绵的浇铸起到了防止组织粘连的作

用。动物实验表明,术后4个月,该复合薄膜已被完全吸收,在修复部位再生了原生宿主细胞的纤维膜。但PEG在降解过程中会产生酸性物质,易引起炎症反应。Kim等^[28]将丝素蛋白作为原料通过溶液浇铸法首次制备了透明的人工硬脑膜,将其用于大鼠硬脑膜修复中,48 h后仍保持与牛胶原硬脑膜相同的细胞活力,且其更具有抑制炎症反应的优势,透明材料在手术全程中易于观察,可避免术中对下层组织的破坏,证明了透明材料在硬脑膜修复领域的潜在应用价值。刘国辉等^[29]使用明胶和几丁糖溶液通过溶液浇铸法制备了羟丁基几丁糖膜用于修复兔硬脑膜缺损。羟丁基几丁糖膜由于其蜂窝状立体结构,可作为细胞生长的支架,能促进细胞再生,膜下有新生膜产生,与脑组织无粘连,术后180 d与正常兔硬脑膜的成纤维细胞数目差异无统计学意义。

2.2 冻干-交联处理法

冻干-交联处理法是指将冻干法制备的有利于细胞迁移、黏附和增殖的多孔材料与经过化学制剂、酶或物理方法交联处理得到的具有优良力学性能的共价键生物材料相结合,从而在保证材料力学强度的同时进一步提高生物相容性的材料处理方法。张友来^[30]选取新鲜猪硬脑膜,经过冷冻、辐照处理制备了3种异体硬脑膜修复材料,并对3种材料的生物性能进行了研究。结果表明,冻干后的猪硬脑膜孔隙率高,为成纤维细胞的黏附和繁殖提供了物理条件,经辐照处理后的猪硬脑膜,材料的力学强度进一步提升,细胞去除的更彻底,可促进成纤维细胞生长为胶原纤维。Li等^[31]分别使用EDC交联溶液和物理交联法对鱼胶原蛋白和壳聚糖的混合溶液进行交联处理,并将交联后的材料经过冷冻干燥和加压处理,制备了不同硬脑膜修复材料,对支架的力学性能和兔硬脑膜修复效果进行实验表征。指出表面亲水性、膨胀性和表面粗糙的结构为细胞附着提供了物理条件,交联过程中孔形状的变化会导致孔隙率降低,交联点的产生会提高支架的抗酶解能力。虽然戊二醛、环氧物等交联处理技术可以去除异种蛋白的抗原性,但由于缩醛反应,组织中会产生少量难以清除的醛基,有残留毒性,阻碍细胞的生长、迁移,并且难以代谢,从而存在无菌性慢性炎症反应。

2.3 脱细胞处理法

脱细胞处理法是指通过物理、化学或生物等方法,破坏组织纤维中的细胞膜,从而去除细胞和细胞内的成分,留下由I型胶原组成的细胞外基质结构的处理方法。经过脱细胞处理后的材料力学性能良好,具有免疫惰性,在体内能被逐渐降解。异体脱细胞真皮基质(ADM)是由人体组织经过去表皮、脱真皮细胞和冷冻干燥处理得到的,ADM具有能为细胞提供良好支撑的多孔三维结构,无特异性细胞免疫反应和非特异性异物反应,代谢速率低,能够避免疤痕的形成^[32]。Costantino等^[33]首次将ADM用于临床硬脑膜修复手术中。对患者进行术后观察,10例患者在术后未发生脑脊液漏及其他并发症。在此基础上,王卫卫等^[34]采用双层ADM工形夹层对13例晚期鼻颅底肿瘤术后颅底缺损进行I期缺损修复,对术后患者进行6~30个月的随访,均未出现脑脊液漏和脑膨出等症状,证明了脱细胞处理在硬脑膜修复领域的价值。但经过脱细胞处理后的组织内含有较多小孔,需结合其他致密材料来确保其防水性能,且脱细胞处理不彻底会造成免疫排斥反应的发生。

2.4 静电纺丝法

静电纺丝法制备纤维的取向性不同,纤维膜能表现出不同的细胞相容性。根据纤维取向度的不同,静电纺硬脑膜修补片可进一步分为3D硬脑膜修复材料和定向排布硬脑膜修复材料。Tab.2总结了静电纺丝法制备硬脑膜修复材料的力学性能。

2.4.1 随机取向硬脑膜修复材料:静电纺丝技术成本低、制备速度快且易操作,可按特定结构制备不同类型的修复材料。通过静电纺丝法所制备的纤维通常具有2D/3D结构,可通过宏观调控纳米纤维的尺寸和几何形状来改变纳米纤维的结构,纳米纤维膜的高度多孔结构有利于细胞在整个纤维膜内迁移和增殖^[35]。Wang等^[36]通过静电纺丝制备了PLA-PCL-胶原蛋白的复合硬脑膜修补片,其中中间层和内层由PLA和PCL的随机纤维构成,起到防水和增加力学强度、防止组织粘连的作用。通过体外细胞培养和兔子实验,进一步验证了随机取向纤维可有效防止脑组织粘连和脑脊液漏。Shi等^[37]将明胶与PCL按不同比例共混,通过溶液静电纺丝制备了人工硬脑膜修补片,对该修补片的物理性能及生物性能进

行了系统性研究,实验结果表明,随着PCL的含量从50%增加到95%,湿态下纤维膜的拉伸强度从(8.65±1.76) MPa增加到(22.06±4.48) MPa,生物相容性和降解速率随着明胶含量的增加而增加,且明胶能促进细胞组织的骨传导功能。将纤维膜植入兔子皮下1个月后,未见脑组织粘连。证明通过静电纺丝制备的纤维膜致密,孔径小,具有良好的细胞屏障功能。

2.4.2 定向排布硬脑膜修复材料:传统静电纺丝方法所制备的硬脑膜修复材料通常具有各向同性的表面特征,此类硬脑膜修复材料较为致密,不利于硬脑膜细胞的附着和向薄膜中心转移,有研究表明,定向排布的纳米纤维其微观结构对组织再生愈合有积极作用^[38]。Kurpinski等^[39]使用聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)和聚丙醇(PPG)混合溶液通过静电纺丝技术制备了一层用以引导细胞生长的对齐纤维,另一层为增强机械完整性的无规纤维的双层硬脑膜修补片,并首次在体内进行硬脑膜修复。结果表明,3T3成纤维细胞在接种到纤维膜24 h后沿纤维排列方向伸长和取向,比接种在随机纤维上更加均匀,证明与随机取向的纤维膜相比,硬脑膜的愈合能力会因接触到整齐排列的纳米纤维结构而增强。Xie等^[40]通过静电纺丝法制备了沿径向排列的聚己内酯(PCL)纳米纤维支架。研究发现,附着在随机纳米纤维支架上的细胞聚集现象明显,细胞在沿径向对齐的纳米纤维的迁移速率比随机取向的迁移速率更快。张宇杭^[41]通过自主设计的溶液静电纺丝制备了分层电纺仿生的PLGA人工硬脑膜支架,研究了不同的分层结构对纤维膜力学性能和生物性能的影响。当收集辊转速从60 r/min增加到3600 r/min时,纤维的取向度提高了3倍,纤维膜的极限断裂拉力提高了4倍;定向有序和无序交替电纺30 min制备纤维膜的极限应力和断裂伸长率分别可达(6.116±0.594) MPa和171.4%±19.36%。成纤维细胞在接种到纤维膜5 d后已铺满支架表面,且细胞沿纤维方向定向排布。Mohtaram等^[42]通过溶液静电纺丝制备了具有不同拓扑结构(随机和对齐)的PCL-BSA-GDNF脑膜修补片,进行体外细胞培养实验表明,在对齐排布的纤维中,BSA和GDNF的释放率分别为118%和200%,均高于随机排布纤维。说明排列整齐的支架可以促进神经元细胞的黏附和分化。丝素蛋白(SF)因其具有

Tab. 2 Mechanical properties of dural repair materials prepared by electrostatic spinning method

Fiber orientation	Polymers	Mechanical property		Bibliography	
		Tensile strength/MPa	Elongation at break/%		
Stochastic orientation	PCL/HAMA/IGF-1	107.50±10.09	67.24±2.65	[14]	
	PLA/PCL/collagen	8.68±1.24	80.66±7.24	[36]	
	PCL/gelatine	14~22		[37]	
Directional	Parallel fiber direction	PLGA	6.12±1.09	93.45±8.98	[41]
	Vertical fiber direction		2.51±0.68	171.4±19.36	

优异的生物相容性、适应性和可降解性而被广泛应用于组织工程。通过溶液静电纺丝方式制备的具有空间结构的丝素蛋白(SF)纳米纤维薄膜,因其高孔隙率和纤维取向的一致性,有利于硬脑膜细胞的黏附、增殖并引导细胞定向生长^[43]。

3 总结与展望

硬脑膜修复材料发展至今已经经历了1个多世纪,科学家们研发出了多种硬脑膜修复材料,但在以下方面仍需进一步研究。第一,在材料选择上,异种来源材料由于其来源广泛,理化性能优良,是目前应用最广泛的硬脑膜修复材料,但仍偶有免疫排斥反应、脑脊液漏、CJD等并发症发生。近年来,人工合成的可降解材料在具备优良力学性能的同时还具有体内可降解特性,采用多层复合结构并与其他生物活性材料相结合,有望为人工硬脑膜修复材料的研发开辟新的领域。第二,在制备技术上,传统硬脑膜修补片制备技术存在污染环境、生物相容性差等问题。使用溶液静电纺丝制备的纤维膜孔隙率小且具有空间结构适宜细胞的增殖,但仍存在溶剂有毒且难以去除等问题,影响硬脑膜修补片的性能。熔体静电纺丝技术与溶液静电纺丝制备的纤维膜具有相同性能的同时,还具有无溶剂,高强度,熔体可完全转化成纤维等优点,探究熔体静电纺丝纤维膜用于硬脑膜修复领域是静电纺硬脑膜修补片高效绿色制备的新方法。第三,目前大量硬脑膜修补材料仍处于试验阶段,需要进行大量的临床实验来验证其性能。学界还未能确定哪种硬脑膜修复材料具有绝对优势,无法对硬脑膜修复材料进行综合评价,相关理论体系和技术研究仍需进一步完善。

参考文献:

- [1] Yamada K, Miyamoto S, Nagata I, *et al.* Development of a dural substitute from synthetic bioabsorbable polymers[J]. *Journal of neurosurgery*, 1997, 86: 1012-1017.
- [2] 孙梅, 黄楹. 硬脑膜替代材料在神经外科手术中的应用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2003, 8(8): 382-384.
Sun M, Huang Y. Application of dura mater replacement material in neurosurgery[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*, 2003, 8(8): 382-384.
- [3] Gazzeri R, Neroni M, Alfieri A, *et al.* Transparent equine collagen biomatrix as dural repair. a prospective clinical study[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2009, 151: 537-543.
- [4] Zeng T, Wang M S, Xu Z, *et al.* Autologous free fascia lata can be used as dura graft in the salvage treatment of recalcitrant posteraniotomy intracranial infection caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15: 5667-5677.
- [5] 梁斗, 吴先良, 黄赛, 等. 人羊膜修补硬脑膜的实验研究[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(6): 172-174.
Liang D, Wu X L, Huang S, *et al.* Experimental study of human amniotic membrane for dura repair[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2018, 16(6): 172-174.
- [6] Dufrane D, Marchal C, Cornu O, *et al.* Clinical application of a physically and chemically processed human substitute for dura mater[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2003, 98: 1198-1202.
- [7] Laun A, Tonn J C, Jerusalem C. Comparative study of lyophilized human dura mater and lyophilized bovine pericardium as dural substitutes in neurosurgery[J]. *Acta Neurochirurgica*, 1990, 107: 16-21.
- [8] Dufrane D, Cornu O, Delloye C, *et al.* Physical and chemical processing for a human dura mater substitute[J]. *Biomaterials*,

- 2002, 23: 2979-2988.
- [9] 刘鹏, 黄胜平, 漆松涛, 等. 生物型人工硬脑膜应用的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(11): 1242-1244.
- Liu P, Huang S P, Qi S T, *et al.* Experimental study of a biological dura graft in rabbits[J]. Journal of Southern Medical University, 2004, 24(11): 1242-1244.
- [10] 曾多, 肖妮, 叶世阳, 等. 生物型人工硬脑膜用于颅脑损伤硬膜修补术中的效果观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(29): 1-3.
- Zeng D, Xiao N, Ye S Y, *et al.* Effect of biological artificial dura mater in dural repair of craniocerebral injury[J]. China Practical Medicine, 2020, 15(29): 1-3.
- [11] 王宇飞. 复层电纺膜用于硬脑膜替代材料的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- Wang Y F. Multilayer scaffold of electrospun PLA-PCL-collagen nanofibers as a dural substitute[D]. Chongqing: Army Medical University, 2013.
- [12] Messing-Jünger A M, Ibanez J, Calbucci F, *et al.* Effectiveness and handling characteristics of a three-layer polymer dura substitute: a prospective multicenter clinical study[J]. Journal of Neurosurgery, 2006, 105: 853-858.
- [13] Chen P, Li F, Wang G, *et al.* Towards highly matching the dura mater: a polyurethane integrating biocompatible, leak-proof, and self-healing properties[J]. Macromolecular Bioscience, 2023, 23: 2300111.
- [14] Wang Y, Guo Q, Wang W, *et al.* Potential use of bioactive nanofibrous dural substitutes with controlled release of IGF-1 for neuroprotection after traumatic brain injury[J]. Nanoscale, 2022, 14: 18217-18230.
- [15] 孙立旦, 杨飞霞, 张迪, 等. 国产猪小肠黏膜下层脱细胞基质用于兔硬脑膜修复的效果及安全性[J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(1): 36-41.
- Sun L D, Yang F X, Zhang D, *et al.* Effectiveness and safety of a domestic porcine small intestinal submucosa acellular matrix in rabbit dura mater repairing[J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, 2022, 42(1): 36-41.
- [16] Bernd H E, Kunze C, Freier T, *et al.* Poly (3-hydroxybutyrate) (PHB) patches for covering anterior skull base defects - an animal study with minipigs[J]. Acta Oto-Laryngologica, 2009, 129: 1010-1017.
- [17] Zhang Y, Ouyang H, Lim C T, *et al.* Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2005, 72: 156-165.
- [18] Hida K, Yamaguchi S, Seki T, *et al.* Nonsuture dural repair using polyglycolic acid mesh and fibrin glue: clinical application to spinal surgery[J]. Surgical Neurology, 2006, 65: 136-142.
- [19] 马刘红. 应用生物可吸收性 DuraGen 补片治疗硬脑膜缺损[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- Ma L H. Apply bioabsorbable DuraGen patch to treat dura mater defect[D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2017.
- [20] 陈汇浩. 壳聚糖硬膜补片及羟丁基壳聚糖修复硬脑膜的实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- Chen H H. Dural repair using chitosan dural graft and hydroxybutyl chitosan: an experimental study in rabbits[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2011.
- [21] Torgbo S, Sukyai P. Biodegradation and thermal stability of bacterial cellulose as biomaterial: the relevance in biomedical applications[J]. Polymer Degradation and Stability, 2020, 179: 109232.
- [22] Schmalz P, Griessenauer C, Ogilvy C S, *et al.* Use of an absorbable synthetic polymer dural substitute for repair of dural defects: a technical note[J]. Cureus, 2018, 10: e2127.
- [23] Suwanprateeb J, Luangwattanawilai T, Theeranattapong T, *et al.* Bilayer oxidized regenerated cellulose/poly ϵ -caprolactone knitted fabric-reinforced composite for use as an artificial dural substitute[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2016, 27: 1-12.
- [24] 董方箴, 蔡琦, 倪海涛. 应用涤纶片替代硬脑膜缺损20例报告[J]. 河北医药, 2002, 24(10): 777-777.
- Dong F Z, Cai Q, Ni H T. Report of 20 cases of dural defects replaced by polyester sheets[J]. Hebei Medicine Journal, 2002, 24(10): 777-777.
- [25] Maehara N, Morioka T, Shimogawa T, *et al.* Massive ossification with hematopoietic marrow on both surfaces of the expanded polytetrafluoroethylene artificial dura mater[J]. World Neurosurgery, 2020, 139: 405-409.
- [26] Xiong N, Tan D A, Fu P, *et al.* Healing of deep wound infection without removal of non-absorbable dura mater (Neuro-Patch®): a case report[J]. Journal of Long-Term Effects of Medical

- Implants, 2016, 26: 43-48.
- [27] Matsumoto K, Nakamura T, Fukuda S, *et al.* A gelatin coated collagen- polyglycolic acid composite membrane as a dural substitute[J]. *ASAIO Journal*, 2001, 47: 641-645.
- [28] Kim D W, Eum W S, JJang S H, *et al.* A transparent artificial dura mater made of silk fibroin as an inhibitor of inflammation in craniotomized rats[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 114: 485-490.
- [29] 刘国辉, 魏长征, 侯春林. 羟丁基几丁糖膜修复兔硬脑膜缺损的实验研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2019, 16(6): 7-10.
- Liu G H, Wei C Z, Hou C L. Experimental study of hydroxyl butyl chitosan membrane on repairing dural defects in rabbits[J]. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2019, 16(6): 7-10.
- [30] 张友来. 冻干辐照猪硬脑膜异种移植的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- Zhang Y L. Experimental study of freeze-dried irradiated porcine dura mater xenotransplantation[D]. Nanchang: Nanchang University, 2009.
- [31] Li Q, Mu L, Zhang F, *et al.* A novel fish collagen scaffold as dural substitute[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, 80: 346-351.
- [32] 李德生, 许百男. 异体脱细胞真皮基质在硬脑膜修复中的应用[J]. *国外医学: 生物医学工程分册*, 2005, 28(5): 295-297.
- Li D S, Xu B N. Application of allograft dermal matrix in dural repair[J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2005, 28(5): 295-297.
- [33] Costantino P D, Wolpoe M E, Govindaraj S, *et al.* Human dural replacement with acellular dermis: clinical results and a review of the literature[J]. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2000, 22: 765-771.
- [34] 王卫卫, 娄卫华, 王亮, 等. 异体脱细胞真皮基质I期修复重建颅底缺损疗效观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(12): 639-641.
- Wang W W, Lou W H, Wang L, *et al.* Study on one stage reconstruction of cranial base defects with ADM[J]. *Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 2013, 27(12): 639-641.
- [35] Li D, Wang Y, Xia Y. Electrospinning of polymeric and ceramic nanofibers as uniaxially aligned arrays[J]. *Nano Letters*, 2003, 3(8): 1167-1171.
- [36] Wang Y, Guo H, Ying D. Multilayer scaffold of electrospun PLA-PCL- collagen nanofibers as a dural substitute[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2013, 101: 1359-1366.
- [37] Shi R, Xue J, Wang H, *et al.* Fabrication and evaluation of a homogeneous electrospun PCL-gelatin hybrid membrane as an anti-adhesion barrier for craniectomy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3: 4063-4073.
- [38] Patel S, Kurpinski K, Quigley R, *et al.* Bioactive nanofibers: synergistic effects of nanotopography and chemical signaling on cell guidance[J]. *Nano Letters*, 2007, 7: 2122-2128.
- [39] Kurpinski K, Patel S. Dura mater regeneration with a novel synthetic, bilayered nanofibrous dural substitute: an experimental study[J]. *Nanomedicine*, 2011, 6: 325-337.
- [40] Xie J, MacEwan M R, Ray W Z, *et al.* Radially aligned, electrospun nanofibers as dural substitutes for wound closure and tissue regeneration applications[J]. *ACS Nano*, 2010, 4: 5027-5036.
- [41] 张宇杭. 人工硬脑膜支架微纳结构制备及性能评价[D]. 西安: 西安工程大学, 2016.
- Zhang Y H. Fabrication and characterization of electrospun artificial dura mater scaffold with micro/nano-fibrous structure [D]. Xi'an: Xi'an Polytechnic University, 2016.
- [42] Mohtaram N K, Ko J, Agbay A, *et al.* Development of a glial cell-derived neurotrophic factor-releasing artificial dura for neural tissue engineering applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3: 7974-7985.
- [43] Alessandrino A, Marelli B, Arosio C, *et al.* Electrospun silk fibroin mats for tissue engineering[J]. *Engineering in Life Sciences*, 2008, 8: 219-225.

Advances in the Preparation and Application of Dural Repair Materials

Jixing Gao^{1,2}, Yumei Ding¹, Tao Yang³, Haoyi Li^{1,2}, Weimin Yang^{1,2}, Chao Zhang^{1,2}

(1. *Beijing Laboratory of Biomedical Materials, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China*; 2. *School of Mechanical and Electrical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China*; 3. *China Chemical Fiber Industry Association, Beijing 100022, China*)

ABSTRACT: In 30% of craniofacial surgeries, neurosurgeons need to repair the dura mater, and dura repair materials play an important role in maintaining the integrity and protection of brain tissue. In this paper, the concept of dura mater was introduced, the advantages and disadvantages of autologous tissues, allogeneic tissues, tissues of heterologous origin and synthetic materials used for dura mater repair were elaborated, the preparation methods of dura mater repair materials were summarized, and finally, the future development direction of artificial dura mater repair materials was looked forward to, and it was pointed out that melt electrostatically spun fiber membrane materials have great application in the field of dura mater repair.

Keywords: artificial dura mater; repair materials; electrostatic spinning; tissue engineering