

# 医用纤维蛋白粘合剂的研究进展

郭 偲<sup>1,2\*</sup>, 刘 宏<sup>1#</sup>, 周萌萌<sup>1</sup>(1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2439-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.47

**摘要** 目的:了解纤维蛋白粘合剂的研究进展。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对纤维蛋白粘合剂的作用机制、临床应用、新的研究方向、存在问题的研究进行归纳和总结。结果:纤维蛋白粘合剂通过与机体凝血系统相互作用产生凝血效果,黏附于创面发挥物理止血作用,被用于骨科、心胸外科、肝外科、眼科、乳腺外科、脑/神经外科等外科手术,喷洒创面使组织黏附并止血,其新的研究方向为作为缓释系统和支架材料。存在的问题包括来源污染、变态过敏反应等安全性问题,以及降解快、强度低等局限性。结论:医用纤维蛋白粘合剂因其良好的生物相容性、无毒性被广泛应用在临床手术及新型给药系统中,其未来研究应增加临床安全性并克服存在的缺陷。

**关键词** 纤维蛋白粘合剂;作用机制;临床应用

临床术后缝合渗血及难以缝合等问题常给手术的完成和患者术后恢复带来困扰,选择合适的医用粘合剂能够有效解决该问题。医用粘合剂可分为皮肤用压敏胶、牙科粘合剂、骨科粘合剂和软组织用粘合剂4类,其中医用软组织粘合剂又可

分为天然粘合剂、半合成粘合剂和合成粘合剂<sup>[1]</sup>。纤维蛋白粘合剂属于天然粘合剂<sup>[2]</sup>,其生物相容性好,无毒无刺激,不会产生溶血现象,是一种理想的医用粘合剂。纤维蛋白粘合剂作为高分子生物可降解性材料能有效黏附于创面,起到良好的

- temic hematologic tumors by venetoclax (Abt-199) and navitoclax[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3 (5) : e00 178.
- [25] Choo EF, Boggs J, Zhu C, *et al.* The role of lymphatic transport on the systemic bioavailability of the Bcl-2 protein family inhibitors navitoclax (ABT-263) and ABT-199 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(2):207.
- [26] Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, *et al.* Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to Bcl-2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(5):488.
- [27] Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, *et al.* A phase II study of the BH3 mimetic Bcl-2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(10):2 826.
- [28] Roberts AW, Advani RH, Kahl BS, *et al.* Phase I study of the safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of the Bcl-2 inhibitor navitoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory CD20<sup>+</sup> lymphoid malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170 (5) : 669.
- [29] Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, *et al.* Bcl-2-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopenia that undermines the hemostatic function of platelets[J]. *Blood*, 2011, 118(6):1 663.
- [30] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, *et al.* ABT-199, a potent and selective Bcl-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 202.
- [31] Davids MS, Deng J, Wiestner A, *et al.* Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(17):3 501.
- [32] Roberts A, Brander D, Kipps T, *et al.* Determination of recommended phase II dose of ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed / refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [J]. *Blood*, 2014, 124(21):5.
- [33] Davids MS, Seymour JF, Gerecitano JF, *et al.* Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(8 Suppl 16):18.
- [34] Konopleva M, Potluri J. A phase II study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with acute myelogenous leukemia (AML)[J]. *New Evidence*, 2014, 1(9):6.
- [35] Niu X, Wang G, Wang Y, *et al.* Acute myeloid leukemia cells harboring MLL fusion genes or with the acute promyelocytic leukemia phenotype are sensitive to the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199[J]. *Leukemia*, 2014, 28 (7) : 1 557.
- [36] Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, *et al.* Selective Bcl-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3):362.

\* 硕士研究生。研究方向:药物新制剂、新剂型与新技术。电话:027-68878601。E-mail:1576605231@qq.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:新药研发。电话:027-50772871。E-mail:honguil@163.com

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-23)  
(编辑:陶婷婷)

止血作用。笔者查阅近年来国内、外相关文献,对纤维蛋白粘合剂的作用机制和应用的研究进展进行归纳和总结,以期为其后续的研究和发展提供依据。

## 1 作用机制

纤维蛋白粘合剂的主要成分是黏连蛋白(高浓度纤维蛋白原、凝血因子XIII、纤维结合蛋白和纤维蛋白溶酶原)、凝血酶和氯化钙。纤维蛋白粘合剂的止血作用主要针对组织脆弱、缝合渗血或无法缝合等临床手术问题,通过与机体凝血系统相互作用产生凝血效果,同时还能黏附于创面发挥物理止血作用。在创口处形成凝胶的原理是模拟血液凝固时纤维蛋白原在凝血酶的作用下形成纤维蛋白单体,无活性的凝血因子XIII在钙离子的作用下生成有活性XIIIa因子,纤维蛋白单体在XIIIa因子的催化作用下交联即可形成稳定的纤维蛋白多聚体<sup>[3]</sup>。

## 2 临床应用

### 2.1 骨科

骨科手术(如腰椎手术)失败常由于椎管内瘢痕组织增生与粘连形成,纤维蛋白粘合剂是具有多种生物活性的生物蛋白,能够建立起网状结构,起到良好的止血和屏障作用;同时,其快速降解的特性也不易引起细菌感染,使硬膜外瘢痕粘连易于分离,钝性分离时仅有少量出血,且没有硬膜囊撕裂的现象,对预防瘢痕的形成可起到良好效果<sup>[4]</sup>。

外伤导致的急性肌腱断裂多采用肌腱重建手术或转位来恢复功能,手术要求能使腱-骨界面牢固固定,采用纤维蛋白粘合剂修复急性的肌腱断裂是一种微创和保守的治疗方法,能形成接近于正常的韧带-骨连接的结构,手术后持续使用纤维蛋白粘合剂的伤口部位可预防持续性疼痛、深部感染的问题,也不会引起疾病传播<sup>[5]</sup>。

全膝关节置换术(TKA)后可能导致贫血、输血致医疗成本升高,关节周围组织出血可能引起肿胀和股四头肌肌力下降,从而损害早期功能的恢复<sup>[6]</sup>。纤维蛋白粘合剂能减少TKA术中中和术后失血量,减少手术并发症的风险<sup>[7]</sup>。

### 2.2 心胸外科

干细胞移植能够修复坏死心肌,心肌梗死后出现的局部缺血缺氧致使移植细胞不能有效地向心肌细胞分化,低浓度的纤维蛋白粘合剂作为一种天然生物材料可以为骨髓源性心肌干细胞的生长提供良好的微环境,还能够保护其免受缺血缺氧损伤,促进细胞存活<sup>[8]</sup>。

慢性阻塞性肺疾病、肺结核、支气管胸膜瘘等肺部疾病导致的肺实质弹性较差以及肺部破裂持续漏气的气胸患者,外科手术治疗创面大,肺部功能性损伤大,恢复慢,加纤维蛋白粘合剂喷涂创面粘连较单纯缝合损伤小、住院时间明显缩短、复发率低,临床疗效明显。但纤维蛋白粘合剂对胸外伤出血量大、肺组织严重或广泛毁损、结核活动期、脓胸的患者应列为相对禁忌<sup>[9]</sup>。

纤维蛋白粘合剂可有效减少胸壁重建术中创面及肌瓣的渗血,使肌瓣、皮瓣与创面的固定更稳定,更易对抗呼吸运动的剪切力,同时减少创面血清肿的发生,有利于切口愈合并改善临床治疗效果<sup>[10]</sup>。

### 2.3 肝外科

肝脏组织脆弱、血管丰富,受创伤后易出血,肝动脉不易结扎,易发生并发症甚至死亡。将纤维蛋白粘合剂喷涂于创口处能迅速形成纤维蛋白凝膜,覆盖在肝脏断面,起到促凝、物理性止血和固定创面等作用,也缩短了麻醉和手术时间<sup>[11]</sup>。常规使用的纤维蛋白粘合剂在肝切除范围内可以减少出血并由此降低并发症的发生率,增加纤维蛋白粘合剂的用量还可

避免早期纤溶。

### 2.4 眼科

翼状胬肉是一种因球结膜增生变性所致的慢性眼病,目前采用手术治疗、激光及辅助治疗。纤维蛋白粘合剂易于被眼组织耐受,具有抑菌、杀菌作用,可以及时粘团结膜植片,促使植片血管化,阻止成纤维细胞进入角膜,减少肉芽肿形成和胬肉复发,手术后无明显瘢痕组织形成,炎症反应较轻,还可减轻结膜膜出血及水肿程度<sup>[12]</sup>。纤维蛋白粘合剂可通过控制凝血酶浓度,使其在伤口周围快速凝固而缩短手术时间,在关闭创面的作用上比结膜缝线更有效。纤维蛋白粘合剂可降低术后早期疼痛和泪溢,可作为斜视手术替代缝线<sup>[13]</sup>。但使用纤维蛋白粘合剂对翼状胬肉复发等并发症的影响还有待进一步研究。

### 2.5 乳腺外科

腋窝淋巴结清扫或前哨活检是乳腺癌治疗的组成部分,阻滞了肿瘤细胞向淋巴系统扩散,免除行全身麻醉后部分患者因腋窝解剖结构破坏而造成的上肢淋巴水肿和上肢功能障碍,可对放疗和化疗起到补充治疗作用,但会导致腋窝淋巴管的病变或炎症反应。血清肿是最常见的并发症,由血清样液体体积聚于乳房切除部位及腋窝淋巴结清扫后形成的皮下或腋下死腔所致,使用纤维蛋白粘合剂可降低血清肿程度、减少持续时间和必要的排空穿刺手术,同时利于止血,加速手术的愈合过程;降低淋巴管的分支渗漏和血清肿形成;可通过组织粘连关闭死腔<sup>[14]</sup>。喷洒于创面的纤维蛋白粘合剂所形成的胶冻状蛋白膜可以较好地封住细小、不可见的淋巴管进行永久性封闭,从而减少术后皮下积液的发生,是预防乳腺癌术后皮下积液的有效方法之一。

### 2.6 脑/神经外科

治疗转移性脑肿瘤最有效的方法为手术切除,但囊性肿瘤由于囊壁的薄度和可塑性难以完全切除,可能有扩散至脑脊液的危险。使用液态自体纤维蛋白粘合剂填充于囊肿中来固定和封闭周围神经末梢,可保护暂时失去传导信号的神经纤维,减轻手术对神经的损伤,避免引起炎症反应,减少周围肉芽组织的形成,便于肿瘤整块切除。但晚期转移性脑肿瘤患者常伴有慢性贫血,抽血 $\geq 200$  ml会加速机体失血并造成供氧不足。另一个问题是,来源于人血清的凝血酶可能会发生病毒感染或过敏反应,通过完全凝血酶分离和净化系统能够解决这个问题<sup>[15]</sup>。

术后硬膜下积液(SFC)是外伤后硬膜下腔出现的脑脊液积聚,开颅手术常导致SFC并发症,蛛网膜成形术有预防SFC的作用。胶原蛋白具有天然棉纤维结构,浸泡于胶原蛋白溶液中可强化其纤维结构,使其具有更强的黏附性和耐压性,但其混合比例需要进一步调整研究<sup>[16]</sup>。术后脑脊液泄漏内镜经鼻蝶手术(EETS)会增加SFC并发症的发病率和病死率,利用自体纤维蛋白粘合剂结合多层重建技术是一种安全而有效的方法<sup>[17]</sup>。

### 2.7 胰腺手术

胰头癌与壶腹周围癌的最有效的临床治疗手段是胰十二指肠切除术,主要并发症为胰瘘。术后胰瘘可能导致患者住院时间延长或死亡,纤维蛋白粘合剂能有效抑制术后胰瘘进展。将纤维蛋白粘合剂喷洒于吻合口处,能形成透明凝胶,起到预防胰瘘的作用,其作用机制为成纤维细胞刺激纤维蛋白质的渗透,并通过所生成的血纤蛋白块促进组织之间初始黏着力,加速伤口区域中的胶原蛋白的合成<sup>[18]</sup>。

### 2.8 其他

白癜风是一种常见的后天性局限性或泛发性皮肤色素脱失病,由皮肤的黑素细胞功能消失引起,特征是皮肤色素脱失

病区扩大,逐渐发展新的病灶。负压吸疱表皮移植术能有效治疗白癜风,用纤维蛋白粘合剂固定于患处,可产生止血、抗感染的保护作用,同时可提供一个最佳的伤口愈合环境。纤维蛋白粘合剂还可用于重建手术中,如用于烧伤创面皮肤移植<sup>[19]</sup>。

甲状腺手术后易并发切口积液,常规放置引流管,致切口疼痛较明显,易造成切口积液和感染,同时影响切口愈合。纤维蛋白粘合剂能减轻切口疼痛,促进伤口愈合,消除切口积液和感染,缩短术后住院时间<sup>[20]</sup>。

顽固性溃疡的深部和浅表创口暂无推荐的处理方法。Asadi M等<sup>[21]</sup>将25 ml浓缩纤维蛋白原溶液与血小板混合为50 ml的预应力纤维(PFRP),PFRP和凝血酶通过62℃病毒灭活1 h后于-20℃冷冻,使用时将50 ml PFRP与1 ml凝血酶和葡萄糖酸钙混合液混合后涂于创口,能加速创口愈合,无异常组织、瘢痕瘤或肥厚性疤痕形成。

### 3 新的研究方向

纤维蛋白是血液凝块的主要细胞外成分,在伤口愈合和组织重塑期间作为临时基质。纤维蛋白基生物材料纤维状的架构和扩展性较大的特点使其能够在更多领域发挥作用<sup>[22]</sup>。

#### 3.1 缓释系统

纤维蛋白粘合剂可作为生长因子与肽的传递载体。使用交联方法将生长因子在血凝块内与纤维连接蛋白或凝血因子XIII结合,修饰后能够支持生长因子在较长时间内缓慢释放,提高止血和创伤愈合性能;纤维蛋白粘合剂也可作为血管内皮细胞生长因子、转化生长β因子(TGF-β1)、胰岛素生长因子(IGF)和碱性成纤维细胞生长因子来促进血管皮下组织的生成<sup>[23]</sup>;纤维蛋白粘合剂被广泛作为细胞递送载体用于改善间充质干细胞(MSCs)的治疗效果,MSCs在纤维蛋白胶中能抑制免疫反应;纤维蛋白粘合剂可促进血管新生和凝血因子XIII稳定,并增强干细胞和增殖细胞的迁移<sup>[24]</sup>。

纤维蛋白粘合剂可作为生物相容、生物降解的药物递送系统,将药物与纤维蛋白粘合剂混合,随着纤维蛋白粘合剂在体内降解,药物定向缓慢释放,可提高局部血药浓度,延长药物在局部滞留时间,减轻全身不良反应。纤维蛋白粘合剂也可黏附湿润组织表面作为液体溶液施加的药物或作为气溶胶分散以形成固体基质,将药物贮存于紧邻的靶组织。水溶性抗生素头孢唑啉钠从纤维蛋白粘合剂释放入血,48 h后其药-时曲线显示出现平稳状态。

负载有抗肿瘤药物的纤维蛋白粘合剂可在肿瘤切除术后覆盖于创面,凝胶的黏附性可以防止术后残余肿瘤细胞的扩散,药物被吸收后进入淋巴系统,对以淋巴转移为主的胃癌、乳腺癌的化疗有作用价值;缓释复合物可现配现用,制备及使用方便,已被作为抗肿瘤、抗菌、抗病毒药物及止痛药物的缓释载体。长期全身使用抗菌药物可能产生药品不良反应,药效维持时间短,浓度低,负载有抗菌药物的纤维蛋白粘合剂可有效预防皮肤软组织感染。局部麻醉药作用持续时间长短与血液吸收速率密切相关,负载有局部麻醉药的纤维蛋白粘合剂可使其缓慢释放,减缓血液吸收速率<sup>[25]</sup>。

#### 3.2 支架材料

纤维蛋白基支架材料可用于传递自体细胞,可与其他无机材料、天然或有机合成高分子材料复合,起到协同作用。

增生性瘢痕好发于损伤深度仅及真皮的创伤,偶见于较深的创伤和手术切口,纤维蛋白粘合剂作为天然的可生物降解和生物相容支架,可起到控制炎症反应、促进伤口愈合和调节血管的作用,也能减少诱导伤口愈合急性期反应<sup>[26]</sup>。

理想的支架在皮肤组织工程中应有合适的微结构、孔隙

度、可控生物降解性、良好的生物相容性和适宜的机械性能。通过胶原蛋白壳聚糖、多孔膜和纤维蛋白粘合剂制成的不对称支架,植入后表皮细胞和纤维蛋白粘合剂在支架表面实现融合,隔离皮肤表皮细胞和成纤维细胞,使其在各自的成长区域而不会影响另一侧。与此同时,纤维蛋白粘合剂的微孔允许两者之间的营养和生长因子层交换。扫描电子显微镜显示,典型的成纤维细胞附着在真皮层壁内;荧光显微镜显示,成纤维细胞在支架的真皮层生长。这种不对称支架可以构建类似正常皮肤组织的复合皮肤替代物<sup>[27]</sup>。

纤维蛋白粘合剂可有效促进软骨细胞的迁移、黏附、增殖和软骨基质合成。如构建一种负载PEO-b-PLL/DNA粒子的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)/纤维蛋白凝胶/骨髓间充质干细胞(BMSCs)的复合支架作为软骨修复材料,以PLGA为海绵体,纤维蛋白凝胶为载体,通过负压导入后,和Ca<sup>2+</sup>、凝血酶作用下构建的复合支架具有良好生物活性和硬度,纤维蛋白粘合剂均匀填充于支架大孔,并能迅速降解,使吸附或包埋其中的PEO-b-PLL/DNA粒子被快速释放,促使软骨组织修复<sup>[28]</sup>。

### 4 存在问题

#### 4.1 安全性

纤维蛋白粘合剂属于血液制品,国外的生物蛋白粘合剂多采用人血来源,我国的医用纤维蛋白粘合剂多从哺乳动物的血液中提取加工而得。人血来源有限,易于传播血液疾病,如肝炎、艾滋病等,产品的辅料成分也有诱发免疫反应的危险。哺乳动物血液中提取的纤维蛋白胶属于异种蛋白,可能会诱发人体免疫反应导致过敏,需引起注意。某些制剂含有抗纤维蛋白溶解剂等附加组分,当纤溶系统被抗纤维蛋白溶解剂类药物抑制时极易发生血栓栓塞,对本身存在动脉硬化基础病变而又需要进行心脏手术的患者,会带来心、脑、肾等重要脏器损害的风险<sup>[29]</sup>。

纤维蛋白粘合剂的重复使用应避免含有抑肽酶,抑肽酶可导致术后严重肾功能衰竭、心肌梗死或心力衰竭、卒中等,临床禁止使用。纤溶酶原抑制剂氨甲环酸可导致神经毒性如水肿、癫痫发作,还能诱导IV型变态反应。纤维蛋白粘合剂中的牛抑肽酶抗体V因子可引起交叉过敏反应,还可导致严重出血、皮肤症状、发烧和呼吸心跳骤停等药品不良反应。

#### 4.2 局限性

纤维蛋白粘合剂降解快、强度低。血液凝固过程中纤维蛋白被分解液化的过程称为纤溶,正常血液中的抗纤溶酶的含量高于纤溶酶的含量,因而纤溶酶的作用不易发挥。但在血管受损发生血凝块或血栓后,由于纤维蛋白能吸附纤溶酶原和激活物而不吸附抑制物,因而纤溶酶大量形成并发挥作用,使血凝块或血栓发生溶解液化,纤维蛋白粘合剂在创口降解速度加快。影响其接合强度的因素有纤维蛋白原浓度、凝血酶浓度、凝血因子XIII浓度和Ca<sup>2+</sup>浓度,适当调整增加其浓度可使接合强度达到峰值;生理离子浓度下可形成弹性不透明的白色凝块,而提高浓度则形成质脆透明的凝块;pH 6.5时接合强度最大。

可通过与其他多聚物支架材料复合或增加蛋白酶抑制剂来克服其降解快的缺陷,如凝血酸、氨甲环酸和6-氨基己酸等。应用纤溶抑制剂消除牛海绵状脑病和牛的其他病原体传播的风险进一步提高了纤维蛋白胶的安全性。如工程抑肽酶变体可固定在纤维蛋白中,从而使其使用寿命延长<sup>[30]</sup>。纤维蛋白微珠技术的应用可延缓纤维蛋白降解,还可采用与传统缝合合法并用的手段提高其粘连强度<sup>[31]</sup>。在纤维蛋白粘合剂中加入适量可溶性丝蛋白,可提高其黏附力。

## 5 结语

纤维蛋白粘合剂作为一种高分子生物可降解材料,生物相容性好,无毒无刺激,不会产生溶血现象,可被用于骨科、心胸外科、肝外科、眼科、乳腺外科、脑/神经外科等外科手术,喷洒创面使组织黏附并止血,其在医学领域新的应用有待进一步研究开发,如作为生长因子、肽、抑菌剂、抗肿瘤药物等的优良载体来制备各种缓释制剂,作为支架材料应用于组织工程。存在的问题包括来源污染、变态过敏反应等安全性问题,以及降解快、强度低等局限性。纤维蛋白粘合剂的未来研究应增加其临床安全性并避免以上缺陷。

## 参考文献

- [1] 薛燕.组织粘合剂在伤口中的应用[J].中国医疗器械信息,2012,18(2):7.
- [2] 刘红,杨超,陈国庆,等.纤维蛋白胶不同复合方式对牙囊细胞增殖活性的影响[J].华西口腔医学杂志,2015,33(2):135.
- [3] 罗洁,王凤山.医用软组织粘合剂的研究进展及临床应用现状[J].药物生物技术,2014,21(3):274.
- [4] 周磊,蔡国栋,朱庄臣,等.局部应用纤维蛋白凝胶和丝裂霉素预防腰椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连的比较[J].泰山医学院学报,2013,34(9):641.
- [5] Solakoğlu C, Mahiroğulları M, Cakmak S, et al. Fibrin sealant in the treatment of acute ruptures of the Achilles tendon: long-term results[J]. *Eklem Hastalik Cerrahisi*, 2010,21(3):124.
- [6] Skovgaard C, Holm B, Troelsen A, et al. No effect of fibrin sealant on drain output or functional recovery following simultaneous bilateral total knee arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2013,84(2):153.
- [7] Sabatini L, Trecci A, Imarisio D, et al. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. *J Orthopaed Traumatol*, 2012,13(3):145.
- [8] 国海东,谭玉珍,邵水金,等.纤维蛋白胶对骨髓源性心肌干细胞增殖、迁移和缺血缺氧后的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):961.
- [9] 雷鹏飞,黄坚,陈龙.电视胸腔镜下纤维蛋白胶粘合奈维网治疗难治性气胸[J].中国当代医药,2013,20(13):51.
- [10] 张勇,亓发芝,顾建英,等.纤维蛋白胶在胸壁重建手术中的临床应用[J].中国临床医学,2010,17(1):39.
- [11] 王平瑜,白雪峰,王保卫,等.人纤维蛋白胶对人肝损伤的止血护创作用[J].中国医学创新,2011,8(6):9.
- [12] 刘慧,魏瑞华,黄悦,等.表面麻醉下翼状胥肉手术中应用纤维蛋白胶的效果[J].国际眼科杂志,2014,14(8):1527.
- [13] Lee JH, Kang NY. Comparison of fibrin glue and sutures for conjunctival wound closure in strabismus surgery[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2011,25(3):178.
- [14] Docimo G, Limongelli P, Conzo G, et al. Axillary lymphadenectomy for breast cancer in elderly patients and fibrin glue[J]. *BMC Surg*, 2013,13(Suppl 2):S8.
- [15] Okuda T, Fujita M, Yoshioka H, et al. Novel surgical technique to solidify cyst-type metastatic brain tumors using autologous fibrin glue for complete resection[J]. *Surg Neurol Int*, 2014, doi:10.4103/2152-7806.135304.
- [16] Abe J, Ichinose T, Terakawa Y, et al. Efficacy of arachnoid plasty with collagen sheets and fibrin glue: an in vitro experiment and a case review[J]. *Surg Neurol Int*, 2015, doi: 10.4103/2152-7806.157792.
- [17] Yildorom AE, Dursun E, Ozdol C, et al. Using an autologous fibrin sealant in the preventing of cerebrospinal fluid leak with large skull base defect following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery[J]. *Turkish Neurosurgery*, 2013,23(6):736.
- [18] Okamoto K, Koyama I, Hara K, et al. Fibrin glue closure for intractable pancreatic fistulae after pancreaticoduodenectomy[J]. *JOP*, 2015,16(1):50.
- [19] Kim H, Kang JN, Hwang SH, et al. Fibrin glue fixation for suction blister epidermal grafting in two patients with stable vitiligo[J]. *Ann Dermatol*, 2014,26(6):751.
- [20] 陆国超,吴远冰,于建军,等.甲状腺功能亢进手术中纤维蛋白胶的应用与观察[J].中国现代药物应用,2011,5(15):12.
- [21] Asadi M, Alamdari DH, Rahimi HR, et al. Treatment of life-threatening wounds with a combination of allogenic platelet-rich plasma, fibrin glue and collagen matrix, and a literaturereview[J]. *Exp Ther Med*, 2014,8(2):423.
- [22] Ceccarelli J, Putnam AJ. Sculpting the blank slate: how fibrin's support of vascularization can inspire biomaterial design[J]. *Acta Biomater*, 2014,10(4):1515.
- [23] Clémence T, Marc M, Christophe C, et al. Organic glues or fibrin glues from pooled plasma: efficacy, safety and potential as scaffold delivery systems[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012,15(1):124.
- [24] Kim I, Lee SK, Yoon JI, et al. Fibrin glue improves the therapeutic effect of MSCs by sustaining survival and paracrine function[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013,19(21/22):2373.
- [25] 夏占强,张华,易喻,等.纤维蛋白粘合剂作为抗肿瘤等药物缓释载体的研究进展[J].肿瘤药理学,2012,2(4):253.
- [26] Taghiabadi E, Mohammadi P, Aghdami N, et al. Treatment of hypertrophic scar in human with autologous transplantation of cultured keratinocytes and fibroblasts along with fibrin glue[J]. *Cell Journal*, 2015,17(1):49.
- [27] Han CM, Zhang LP, Sun JZ, et al. Application of collagen-chitosan/fibrin glue asymmetric scaffolds in skin tissue engineering[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2010,11(7):524.
- [28] 杨军周,李博,马列.负载PEO-b-PLL/DNA粒子的PLGA/纤维蛋白凝胶/BMSCs复合支架的制备及其体外干细胞诱导分化性能[J].材料科学与工程学报,2013,31(3):436.
- [29] Albala DM, Riebmán JB, Kocharian R, et al. Hemostasis during urologic surgery: fibrin sealant compared with absorbable hemostat[J]. *Rev Urol*, 2015,17(1):25.
- [30] Lorentz KM, Kontos S, Frey P, et al. Engineered aprotinin for improved stability of fibrin biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2011,32(2):430.
- [31] Brown AC, Barker TH. Fibrin-based biomaterials: modulation of macroscopic properties through rational design at the molecular level[J]. *Acta Biomater*, 2014,10(4):1502.

(收稿日期:2015-10-26 修回日期:2016-05-04)

(编辑:陶婷婷)