

• 综述 •

高性能纤维素/丝素蛋白生物医用复合材料研究进展

马倩倩¹, 刘捷¹, 万纪强², 邱建华², 汤克勇¹, 张军^{3*}, 郑学晶^{1*}

(1. 郑州大学材料科学与工程学院, 郑州 450000; 2. 河南中烟工业有限责任公司技术中心, 郑州 450000;
3. 中国科学院化学研究所, 北京 100190)

摘要: 丝素蛋白具有良好的生物相容性、生物降解性和体内低炎症反应, 在生物医用领域具有广阔的应用前景。但是, 再生丝素材料的力学性能和生物活性有待于进一步提高以满足不同组织工程的需要。纤维素来源广泛, 成本低, 具有良好的机械性能, 以纤维素及其衍生物为原料制备的增强复合材料引起了广泛关注。以纤维素和丝素蛋白为原料, 采用不同溶剂体系, 制备高性能复合材料近年来已成为天然高分子领域有趣的工作。本文介绍了丝素蛋白和纤维素的结构、性能及相关应用, 对纤维素与丝素蛋白的溶剂体系进行了分类, 综述了不同纤维素/丝素蛋白复合材料形式(膜、凝胶、纤维等)的最新进展。

关键词: 纤维素; 丝素蛋白; 复合材料; 生物医学

Research Progress of High-performance Cellulose/Silk Fibrin Biomedical Composites

MA Qian-qian¹, LIU Jie¹, WAN Ji-qiang², QIU Jian-hua², TANG Ke-yong¹,
ZHANG Jun^{3*}, ZHENG Xue-jing^{1*}

(1. School of Materials Science & Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China;
2. Technology Center, China Tobacco Henan Industrial Co., Ltd., Zhengzhou 450000, China;
3. Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

Abstract: Silk fibroin has good biocompatibility, biodegradability and low inflammatory response *in vivo*, and has broad application prospects in the field of biomedicine. However, the mechanical properties and biological activities of regenerated silk fibroin materials need to be further improved to meet the needs of different tissue engineering. Cellulose possesses a wide range of sources, low cost, and good mechanical properties. The reinforced composite materials prepared from cellulose and its derivatives have attracted widespread attention. Using cellulose and silk fibroin as raw materials to prepare high-performance composites with different solvent systems has become an interesting work in the field of natural polymers in recent years. In this paper, the structure, properties and related applications of silk fibroin and cellulose are introduced. The solvent systems of cellulose and silk fibroin are classified. Recent progress of various cellulose/silk fibroin composite forms (films, gels, fibers, etc.) are reviewed.

Keywords: Cellulose; Silk fibroin; Composite material; Biomedical

收稿: 2022-07-16; 修回: 2022-09-14

基金项目: 河南中烟(A202014), 国家自然科学基金(U2004211)

作者简介: 马倩倩(1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然高分子材料的结构与性能

* 通讯联系人: 张军, E-mail: jzhang@iccas.ac.cn; 郑学晶, E-mail: x.zheng@zzu.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.04.001

1 丝素蛋白、纤维素简介

蚕丝是蚕结茧时所分泌丝液凝固而成的连续长纤维,是一种天然纤维。其中丝素蛋白(silk fibroin,SF)是蚕丝的主要成分,可通过将天然蚕丝进行脱胶后提取得到,SF 由甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、丝氨酸(Ser)等 18 种氨基酸组成(图 1),具有两性电荷。目前用于研究的丝蛋白材料是指再生丝素蛋白(regenerated silk fibroin,RSF),RSF 是由脱胶蚕丝溶解获得的蛋白质。使用化学或物理改性的方法可以将溶液形态的 RSF 制备成薄膜、水凝胶、多孔海绵等各种形式的材料,研究者对 SF 材料的功能性进行了探索和研究,可用多种

方式对 SF 中的官能团进行改性,或者将 SF 与其他材料复合,制备出不同用途的 SF 复合材料^[1]。

纤维素是自然界中分布最广、含量最多的一种多糖,主要存在于高等植物中,具有优良的物理和化学特性(图 2)。因氢键的广泛存在,纤维素内部的分子链聚集成高度有序的网络结构,这种网络结构使纤维素具有高的机械性能和稳定的化学性质,同时也导致纤维素的加工比较困难。通过用抗溶剂凝结再生纤维素溶液是纤维素材料的制备和工业化的重要途径,通过直接从纤维素溶液物理再生制造的材料可以获得较好的物理和化学特性,同时将天然纤维素转化为各种形式的材料,如纤维、薄膜、微球、凝胶等^[2]。

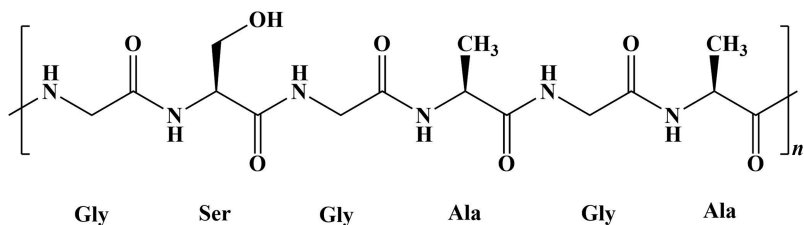


图 1 丝素蛋白常见氨基酸序列

Figure 1 Sequence of commonly found amino acids in natural silk

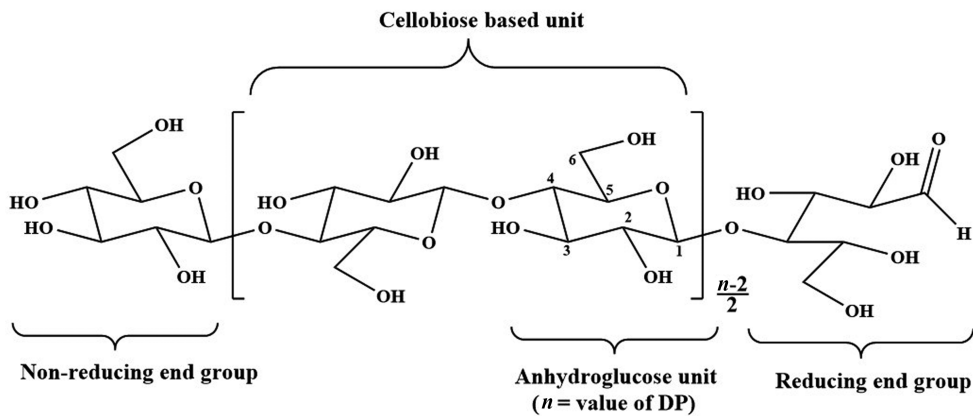


图 2 纤维素化学结构式^[3](2017 Springer Science Business Media B. V. 版权许可)

Figure 2 Molecular structure of cellulose (Reprinted with permission from Ref. [3]; Copyright 2017 Springer Science Business Media B. V.)

丝素蛋白与纤维素都是可生物降解材料,二者的分子链上都富含大量的官能团,这有利于二者与其他聚合物分子链结合形成复合物,从而弥补某些性能上的不足。此外,纤维素是一种可再生资源,能够满足减少环境污染的需求,在生产成本方面具有极大的优势^[3]。本文综述了丝素蛋白、纤维素的共溶剂体系(溴化锂、离子液体等),并介绍了不同纤维素/丝素蛋白复合材料形式(膜、凝胶、纤维等)的性能及生物医学相关应用。

2 丝素蛋白和纤维素的共溶剂

近年来,蛋白质和多糖的生物复合材料通常是先通过溶解,然后再生(凝固)与不同的化学试剂处理两个阶段,每个阶段都可以提供调整材料的物理化学和形态性质的途径^[4]。在这一过程中,溶剂是丝素蛋白和纤维素溶解背后的驱动力,不同的溶剂会影响生物复合材料的混溶性,进而影响共混材料的力学性能^[5]和理化性能^[6]。对于

丝素蛋白与纤维素,两者熔化温度均高于分解温度,因此,找到一种能够同时溶解两者的优良溶剂是非常必要的。

2.1 溴化锂(LiBr)溶液体系

LiBr溶液(54 wt%~60 wt%)可以完全溶解纤维素,反应温度控制在110~130℃内,溶解时间为1 h,用水去除盐即可得到具有高度多孔结构的纤维素凝胶,使纤维素在先进纳米多孔材料领域的应用具备可能性^[7]。纤维素的溶解主要依赖于氢键网络的断裂,通过 Li^+ 与羟基的配位增强纤维素链的亲水性, Br^- 与 Li^+ 之间的相互作用较弱,能有效促进羟基与 Li^+ 的配位,从而提高LiBr溶解纤维素的能力^[8]。LiBr溶液也是用来溶解SF最常用的溶剂之一,SF可以在60℃下溶解在9.3 mol/L的LiBr溶液中,随着溶解温度和时间增加,再生丝素蛋白的分子量会有所降低^[9]。LiBr溶液溶解SF的过程中,蛋白质分子中由包括 β -折叠在内的分子构象完全变为无规无序的结构,经过透析除去盐离子,可以得到浓度较低(2%~5%)的RSF,蛋白质分子构象以无规和螺旋状(Silk-I)为主,包含少量的 β -折叠(Silk-II)。

2.2 碱/尿素体系

碱/尿素溶剂体系主要通过纤维素与NaOH之间形成新的氢键破坏原始纤维素的链堆积,尿素不直接与纤维素发生相互作用,而是溶解在链周围形成水合层以减少纤维素的疏水堆积,最终形成透明的纤维素溶液^[10]。含7 wt% NaOH和12 wt%尿素的水溶液在-12℃便可迅速溶解纤维素^[11]。这种溶剂体系是一种成本低、污染少的纤维素溶剂,低温溶解,溶解速度快,满足了绿色化溶剂的要求^[12]。含8 mol/L尿素的NaOH/尿素与LiOH/尿素溶液均可以在常温下溶解SF,NaOH/尿素溶剂体系使SF的分解发生在非结晶区,LiOH/尿素溶剂体系使SF在结晶区和非结晶区均发生分解,可以根据再生丝素材料的用途选择不同的碱/尿素溶剂体系^[13]。将SF经碱/尿素体系溶解与快速冷冻协同处理后,分子链内的氢键引发分子链折叠,SF的结晶结构和空间结构均发生改变,有利于丝基材料具有更好的稳定性和更好的力学性能^[14]。

2.3 NMMO体系

在N-甲基吗啉-N-氧化物(NMMO)体系中,

氮氧间存在极强的偶极作用,当温度高于85℃时,可通过NMMO分子上跟N原子连接的O原子与纤维素分子链上的羟基形成氧键作用,NMMO分子与纤维素分子形成络合物而使纤维素溶解^[15]。NMMO无毒性,回收率高达99.5%~99.7%,可称为“绿色工艺”,但采用该溶剂进行纤维素溶解须在密闭装置中进行,而且溶解温度较高^[16]。丝素与纤维素溶解规律一致,都是在溶解过程中与NMMO配位形成络合物使其膨润,并随温度的升高和时间的延长而逐渐溶解,当NMMO浓度为87%(即NMMO的一水合物)时,纤维素与丝素蛋白的溶解率分别达至13%与9%左右^[17]。天然蚕丝纤维脱胶后得到的SF可以直接溶解在NMMO中,但是难以得到高于10%浓度的溶液,由RSF制得的再生丝素膜则易于溶解在NMMO中,并可得到浓度高达25%的SF/NMMO溶液^[18,19]。

2.4 离子液体体系

离子液体是指在室温或接近室温下呈现液态的、完全由阴阳离子所组成的盐,具有优异的溶解性、热稳定性、难氧化和可设计等性能,离子液体溶解纤维素的机制主要是打破纤维素分子内及其分子间的氢键作用,溶液中的阴离子与纤维素分子形成的氢键作用是溶解纤维素的关键^[20]。能溶解纤维素的离子液体都是亲水性的,可与水、醇等极性溶剂以任意比例互溶,离子液体为纤维素的均相衍生化提供了崭新的平台,可以容易地控制官能团的总量及沿聚合物链的分布^[21]。水是纤维素加工过程中最常用的沉淀剂,因此,将纤维素/离子液体溶液经浇铸或挤出成型后,以水或醇作为凝固浴,可得到各种形式的再生纤维素材料。如图3所示,离子液体也被用于溶解SF,如1-丁基-3-甲基咪唑氯([BMIM]Cl)、1-烯丙基-3-甲基咪唑氯([AMIM]Cl)和1-乙基-3-甲基咪唑氯([EMIM]Cl)^[22]。SF在[AMIM]Cl中的适宜溶解温度为95~105℃,随加热时间增加和温度升高,蛋白质分子量减小,为保证SF聚合度的稳定性和溶解速率,温度一般控制在100℃以下,溶解时间小于5 h,SF在离子液体中的溶解度取决于阳离子和阴离子的性质,其中阴离子的作用更大,阳离子和阴离子参与氢键作用的次数越多,SF的溶解度越大^[23,24]。

纤维素、丝素蛋白溶解在不同的溶剂里对复

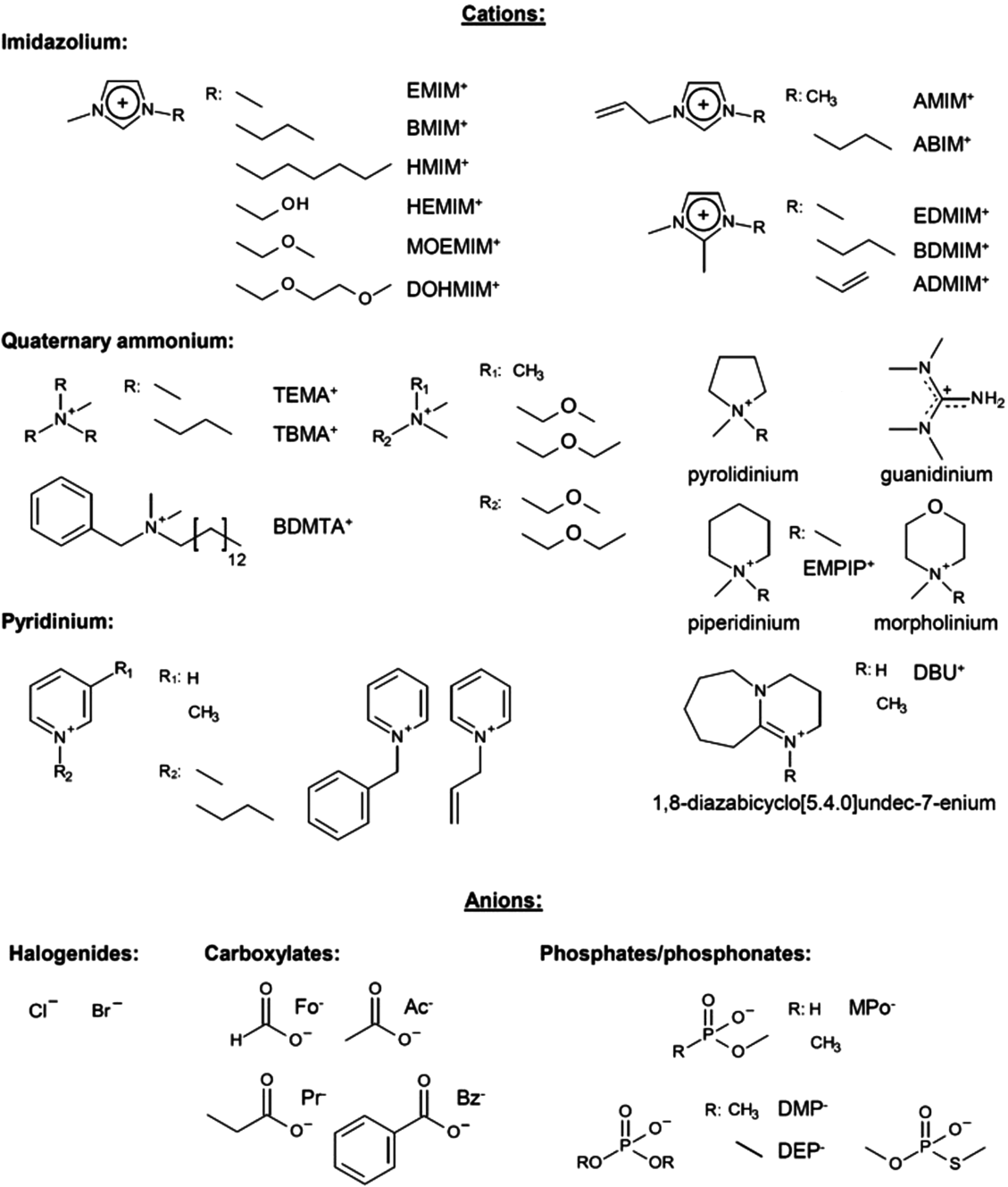


图 3 溶解纤维素和丝素蛋白的离子液体的分子结构^[24] (2012 by the Authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. 版权许可)

Figure 3 Molecular structures of ionic liquids dissolving cellulose and silk fibroin. (Reprinted with permission from Ref. [24]; Copyright 2012 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland.)

合材料的性能有着直接的影响^[25,26]。采用 LiBr 溶液在 110 ℃下溶解 SF 和微晶纤维素,从微晶纤维素中提取的 CNFs 可以通过纤维素的快速凝胶化均匀地分散在复合膜中,无论是干态膜或湿态膜,CNFs 的增强以及纤维素和 SF 的分子间相互作用可以提高复合膜的杨氏模量和拉伸强度^[27]。当温度为 110 ℃时,由 NMMO 体系溶解的纤维素

与丝素在制备成膜后,其粘度都有不同程度的下降,说明 NMMO 溶剂体系对纤维素和丝素有一定的氧化降解作用^[17]。由 NaOH/尿素体系溶解的纤维素和 SF 在 -10 ℃具有良好的共混相容性,当纤维素、SF 质量比为 4 : 1 时,共混膜的断裂强度达至最高 8.04 MPa,明显高于纯纤维素膜的断裂强度,说明共混膜中两种分子存在较强的

分子间作用力,且具有良好的透光性与透湿性^[14]。当温度达至 90 ℃时,[BMIM]Cl 能够同时溶解纤维素与丝素,两者质量比为 1:1 时具有更高的混溶性,当丝素与纤维素的比值为 25:75 时,共混膜由于基体中的强相互作用,具有更高的抗拉强度和热稳定性^[28]。综上,丝素蛋白与纤维素都能够有效混溶在 LiBr、NaOH/尿素、NMMO、离子液体中,由于纤维素与丝素蛋白的可降解性,溶解过程中温度对产物有着较大的影响^[29]。开发有效的纤维素、丝素溶剂,实现天然纤维素与丝素材料的再生和功能化是有效利用天然生物质材料的一条重要途径。

3 纤维素/丝素蛋白复合材料

纤维素与丝素蛋白都是天然高分子聚合物,资源丰富、来源广泛、可再生、无毒、可生物降解等,具有合成高分子聚合物所无法比拟的优良性能^[30]。当其单独使用时,性能单一;若将两者组成一种多相固体材料,则其复合材料会具有单一材料所不具备的许多特性^[31]。目前,膜、纤维、水凝胶等各种形式的纤维素与丝素蛋白复合材料已被开发出来,成为生物医用材料的理想素材。本节综述了纤维素/丝素蛋白复合材料的性能及生物医学相关应用的最新进展。

3.1 复合膜

生物大分子共混物的性质取决于聚合物比例、溶剂类型和凝固剂类型^[32]。DeFrates 等^[33]制备了再生泰国金桑蚕丝与微晶纤维素共混薄膜,两者在离子液体[AMIM]Cl 中有良好的混溶性。通过改变两者比例,可使薄膜具有较好的热稳定性,为具有可控物理和生物特性的蛋白多糖复合材料的可调性提供了途径。不同类型的离子液体均可成功制备再生丝素/纤维素膜,离子液体类型对丝素/纤维素复合膜的结构有较大的影响,复合膜即可形成非晶结构,也可形成半晶结构,且 β -折叠结构的水平取决于阴离子类型^[34]。Feng 等^[35]使用 LiBr 溶液分别溶解丝素蛋白和纤维素,再在 110 ℃下共混 5 min,制备得到的纳米复合膜具有出色的生物相容性,由于丝素蛋白与纤维素之间的强相互作用,复合膜的力学性能增强,且拉伸强度随着纤维素比例增大而升高,在组织工程有巨大的应用潜力。凝固是一个将较小的颗粒结合成较大的基团并去除吸附在较大聚集体上的有机

“杂质”的过程,由于蛋白质可与碳水化合物形成氢键,不同的凝固剂将改变共混物的疏水性和力学性能^[36]。与在水中凝固的混合膜相比,过氧化氢凝固剂对混合膜的热稳定性能有较大的影响,这是由于过氧化氢可以用于微调由离子液体溶解的丝素/纤维素混合膜中的纤维素晶体^[37]。

绿色生物质材料也可创造光活性纳米纤维膜的有效抗菌活性,如图 4(a)所示,Yi 等^[38]将丝素蛋白冻干成粉末,将该粉末与醋酸纤维素共同溶解在甲酸中得到纺丝液,通过静电纺丝制备了蒽醌-2-羧酸接枝丝素/醋酸纤维素混合纳米纤维膜,该膜具有超薄纤维直径(154 nm)和较大的表面积($11.25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$),在紫外线辐照下可产生活性氧(ROS),对大肠杆菌的杀菌效率可达到 99.9999%。Guidetti 等^[39]将丝素蛋白和纤维素纳米晶共组装成光子纳米复合膜,由于带负电的纤维素纳米晶和带正电的丝素蛋白链在较低 pH 下的静电络合,当 pH 增加至 6.5 时,可得到更大的胆甾域和更强的光响应,丝素蛋白和纤维素纳米晶组合为结构着色的复合膜材料,不涉及化学反应,在可再生和可生物降解的光学材料方面很有前景。再生纤维素与丝素蛋白使用离子液体[Bmim]Cl 溶解后混合还可以辅助提高磷酸钙矿化的生物活性,与再生纤维素/丝素蛋白共混物对亚甲基蓝的去除效率 120.4 mg/g 相比,再生纤维素/丝素蛋白/磷酸钙复合材料对亚甲基蓝的去除效率可提高到 172.4 mg/g^[40]。

丝素蛋白/纤维素复合材料还在可穿戴传感领域有巨大的应用潜力。如图 4(b)所示,通过嵌入 3D 或 2D 聚(甲基丙烯酸甲酯)或聚苯乙烯纳米胶体阵列进行功能化和染色,形成丝素/甲基纤维素光子晶体膜,当材料暴露于不同有机溶剂中时,颜色会发生变化,可用于肉眼检测湿度和有机溶剂中微量(0.02%)的含水量。该膜还具有优异的柔韧性、耐磨性和机械强度,可作为橡胶手套和织物结合到可穿戴传感器中^[41]。Zhu 等^[42]制备了由纤维素纳米晶(CNCs)增强丝素蛋白膜的人工皮肤(图 4c)。0.04 g 含 15 wt% CNC 的复合膜具有优异的力学性能,能承受 400 g 的拉力(是其自身重量的 10000 倍),而透明度仍达到 90%。该膜对不同弯曲角度的不同弯曲应力有快速响应,还表现出良好的小触觉信号和对乙醇气体的多重传感能力。

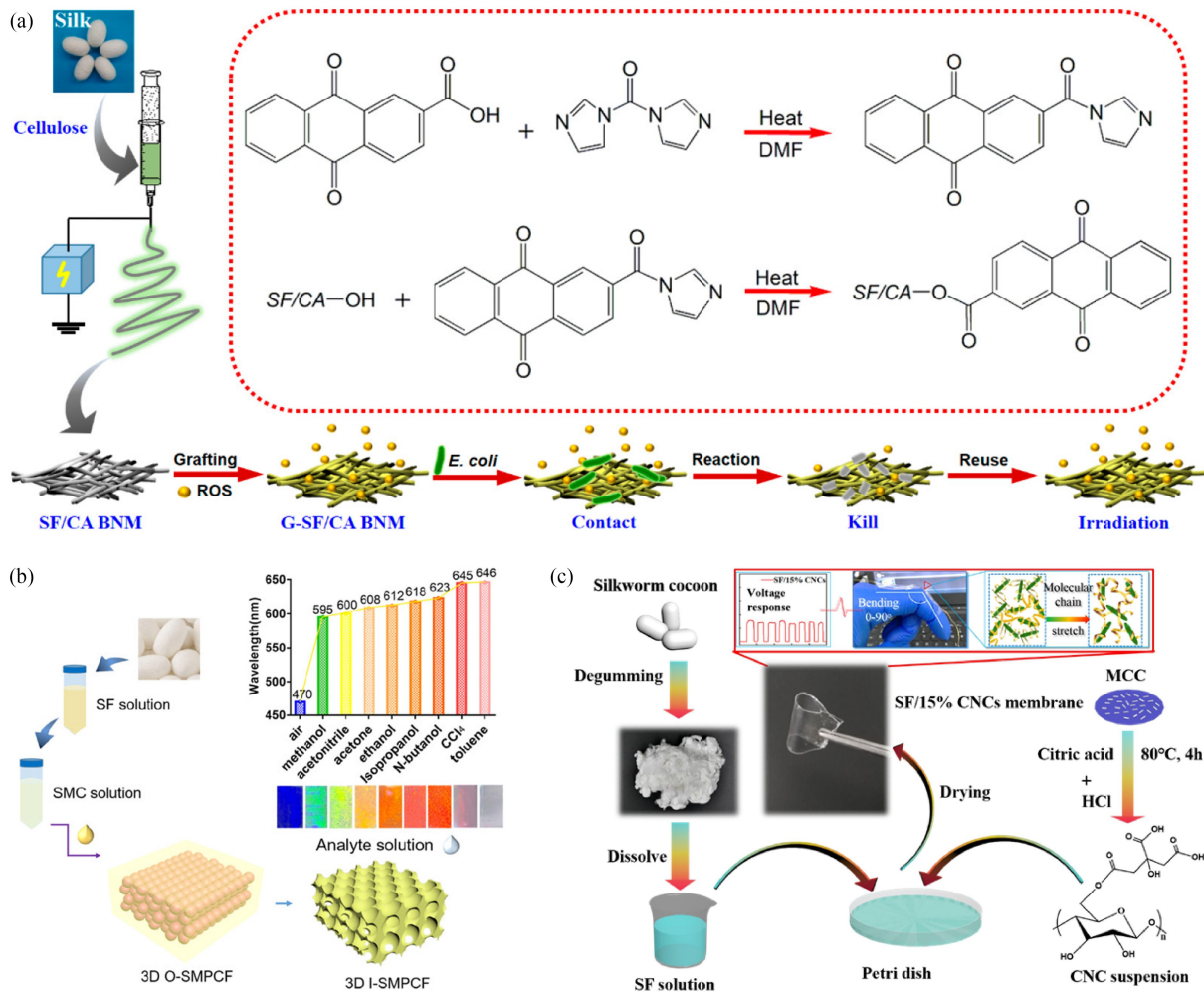


图 4 (a) 蒽醌-2-羧酸接枝丝素/醋酸纤维素混合纳米纤维膜的设计、加工和杀菌性能^[38] (2020 American Chemical Society 版权许可); (b) 丝素/甲基纤维素光子晶体膜的制备与在不同有机溶剂的颜色变化^[41] (2019 American Chemical Society 版权许可); (c) SF/CNCs 复合膜的制备及其传感性能应用^[42] (2020 Elsevier B. V. 版权许可)

Figure 4 (a) Scheme of the design, processing, and bactericidal functions of anthraquinone-2-carboxylic acid-grafted silk fibroin/cellulose acetate hybrid nanofibrous membranes (Reprinted with permission from Ref. [38]; Copyright 2020 American Chemical Society); (b) Preparation of silk fibroin/methylcellulose photonic crystal films and color changes in different organic solvents (Reprinted with permission from Ref. [41]; Copyright 2019 American Chemical Society); (c) Preparation of SF/CNCs composite film and its application in sensing performance (Reprinted with permission from Ref. [42]; Copyright 2020 Elsevier B. V.)

3.2 复合水凝胶

由纯天然聚合物生产的水凝胶可以被认为是最有效的智能生物材料之一^[43], 因为它们的结构和性能可随温度、电场或磁场等因素的变化而变化^[44, 45]。在天然来源的蛋白质和多糖中, 蚕丝和纤维素因其水凝胶形成能力、高机械强度和生物相容性而被广泛应用于组织工程应用的可持续生物材料^[46]。蚕丝水凝胶通常是由 RSF 制成的, RSF 最初处于流体状态, 可以通过超声处理、温度变化、pH 调节等方法进行物理凝胶过程^[47, 48]。在

早期凝胶过程中, 由氢键、疏水相互作用和静电相互作用驱动形成初始网络, 不改变二级结构; 随后, 强烈的相互作用会导致更多 β -折叠结构的形成, 从而形成具有三维网络结构的 SF 水凝胶^[49]。SF 还可以通过化学交联剂、酶交联、光聚合等方法进行化学键相互连接, 通过共价键形成稳定的交联点, 进而形成空间网络结构, 与物理水凝胶相比, 化学水凝胶可表现出优异的物理稳定性和机械强度^[50]。而纤维素水凝胶则是由纳米纤维素分散体制成的^[51], 如图 5(a) 所示, 不用任何交联剂,

将细菌纤维素(BC)浸泡在 SF 水溶液中,可制备具有高度互联和开放多孔结构的 BC/SF 双网络水凝胶,该水凝胶的断裂强度和压缩强度均高于纯 BC 水凝胶^[52]。Dorishetty 等^[53]采用光交联法制备的 RSF/纳米纤维素仿生水凝胶,研究了不同类型的纳米纤维素(纤维素纳米晶 CNC、纤维素纳米纤维 CNF、细菌纤维素 BC)对结构、机械、生物、3D 打印能力等不同方面的影响,研究表明,RSF/BC 复合水凝胶表现出优越的机械性能,RSF/CNF 复合水凝胶表现出较好的生物性能,RSF/CNC 复合水凝胶表现出较好的可打印性。

将丝素和纤维素共同溶解在二元溶剂 DMAC/LiCl 中,氯化钠粉末作为孔剂,可以得到孔隙大小为 340~370 μm 、孔隙率为 73%~74% 的丝素/纤维素水凝胶(图 5b),该水凝胶可作为骨组织工程支架^[54]。基于天然聚合物和无机纳米颗粒的水凝胶复合材料还可以作为高质量的伤口修复敷料材料。Eivazzadeh-Keihan 等^[55]制备了羧甲基纤维素/丝素蛋白/氢氧化镁纳米生物复合支

架,该纳米支架具有良好的生物相容性和低溶血效应(8.3%),细胞的存活率为 84.5%,该复合支架处理的小鼠创面愈合率可达 82.29%。如图 5(c)所示,再生丝素蛋白还可通过辣根过氧化物/过氧化氢交联形成打印的水凝胶支架,用氧化细菌纤维素(OBC)可以提高油墨的粘度,SF/OBC 质量比为 1/1 时的水凝胶在 30%应变下的压缩模量显著提高至 $325 \pm 14 \text{ kPa}$,比之前报道的 SF 水凝胶^[56](200~10000 Pa)高 1 个数量级。3D 打印 SF-OBC 水凝胶支架采用各向异性细胞外基质模拟肺组织结构,该支架上的肺上皮干细胞可维持其增殖能力和上皮表型至少 1 周,可作为一种很有前途的肺组织再生应用材料^[57]。

3.3 复合气凝胶

气凝胶基生物材料广泛应用于伤口愈合、骨再生与药物传递等生物医学领域^[58]。天然大分子,如纤维素、明胶、丝素、壳聚糖等,是制备气凝胶的理想材料^[22]。其中,具有高水合能力的气凝胶可以最大限度地减少应用于伤口区域的物质

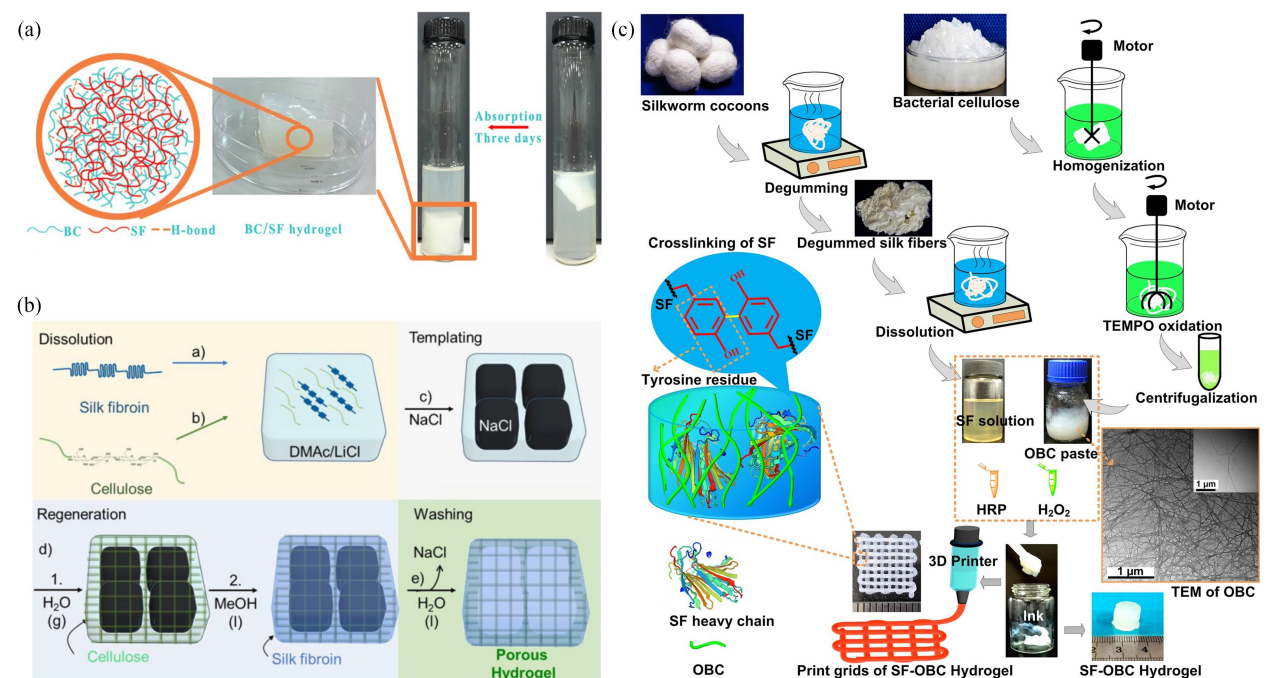


图 5 (a)BC/SF 双网络水凝胶的制备机理图^[52] (2019 Springer Nature B. V. 版权许可);(b)多孔丝素蛋白/纤维素水凝胶制备流程图^[54] (2020 by the Authors. 版权许可);(c)SF 溶液、OBC 和 SF/OBC 水凝胶的制备流程图^[57] (2020 Springer Nature B. V. 版权许可)

Figure 5 (a) Schematic diagram of the preparation mechanism of BC/SF double network hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [52]; Copyright 2019 Springer Nature B. V.); (b) Preparation flow chart of porous silk fibroin/cellulose hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [54]; Copyright 2020 by the Authors.); (c) Flow chart for the preparation of SF solution, OBC and SF/OBC hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [57]; Copyright 2020 Springer Nature B. V.)

量,降低材料的静电势,减少伤口的代谢压力,并提供促进伤口愈合的特定特性^[59]。CNF 气凝胶具有低内毒素水平(45 EU/g)和强大的吸水能力,是伤口敷料的极佳候选者^[60]。具有高孔隙率和高表面积的气凝胶可以增加其载药能力,并且有利于低溶解度和低扩散度的药物释放^[61]。SF 水凝胶可以用于延长释放药物布洛芬,且布洛芬的释放遵循 Fickian 扩散^[62]。基于生物聚合物的气凝胶可与骨骼的无机成分结合,开发出具有理想的骨整合的骨修复材料^[63~65]。以丝素蛋白、纤维素复合气凝胶为模板可控制纳米羟基磷灰石(n-HA)晶体成核和生长(图 6a),采用碱/尿素体系分别溶解纤维素和丝素蛋白,在-12℃下混合制备

复合气凝胶,引入无机纳米羟基磷灰石调节微观结构,提高气凝胶的强度,当纤维素、n-HA 和 SF 的质量比为 8:1:1 时,复合气凝胶具有与松质骨相同的机械强度范围,且培养的细胞具有较高的粘附、增殖和分化能力,具有在骨组织工程中的应用潜力^[66]。也可采用溶胶凝胶和原位矿化策略的方法制备自组装丝素/纤维素互穿网络复合气凝胶(M-S-C)材料,来控制合成羟基磷灰石(HA)的矿化过程^[67],M-S-C 具有互联的多孔结构,孔隙率高达 99.2%,抗压强度可在 12.7~22.4 MPa 范围调节,有较高的体外降解率,其表面存在的矿化 HA 可促进 HEK-293T 细胞的增殖,在骨组织工程领域有望具有广阔的应用前景。

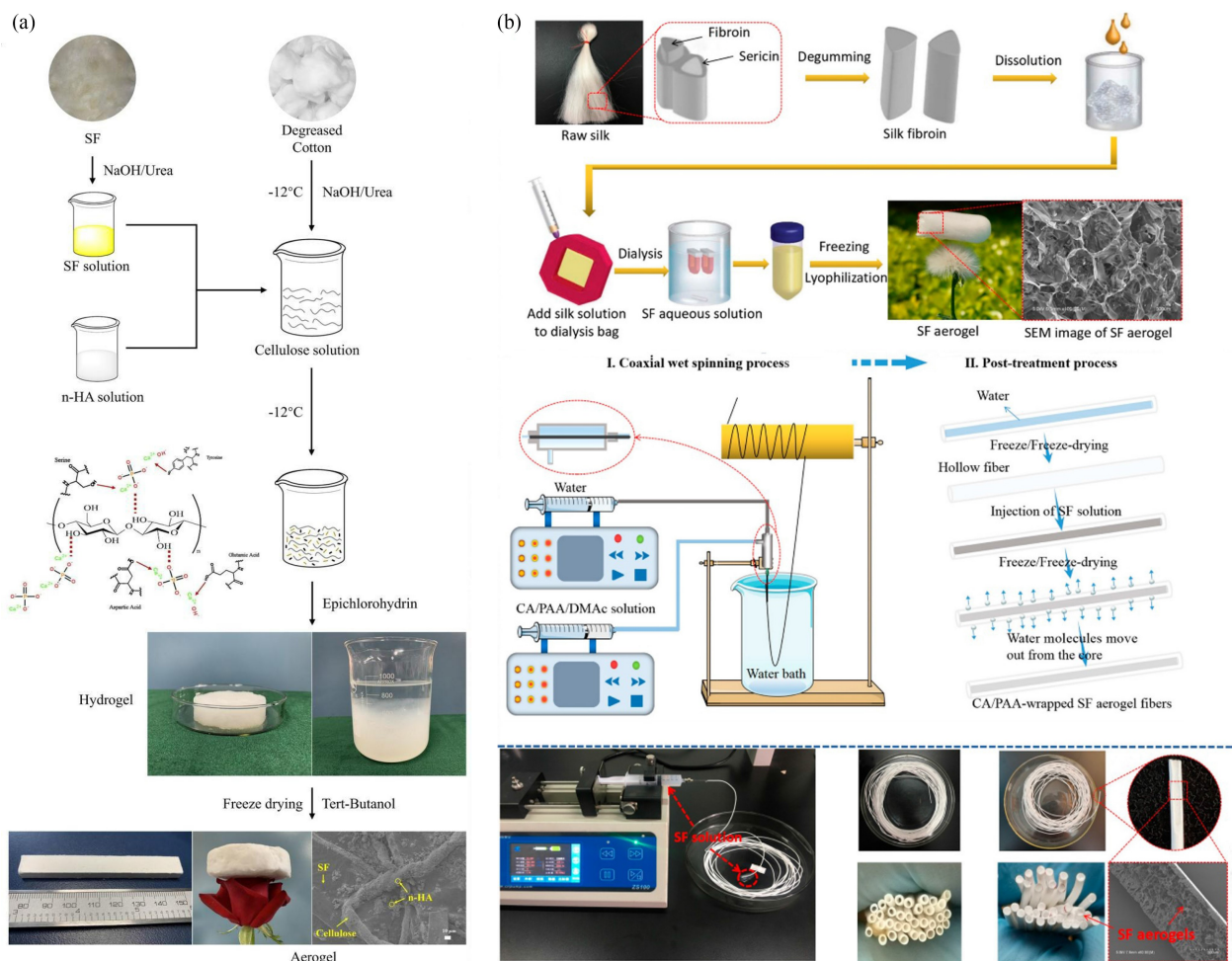


图 6 (a)丝素/纤维素/纳米羟基磷灰石复合气凝胶的制备示意图与网络结构^[66] (2021 Elsevier B. V. 版权许可)。(b)丝素蛋白气凝胶的制备示意图;同轴湿纺 CA/PAA 中空纤维及其后处理生产 CA/PAA 包裹的 SF 气凝胶纤维的示意图;CA/PAA 中空纤维与 CA/PAA 包裹的 SF 气凝胶纤维的光学图像^[68] (2019 by the Authors 版权许可)

Figure 6 (a) Schematic diagram and network structure of silk fibroin/cellulose/nano-hydroxyapatite composite aerogel (Reprinted with permission from Ref. [66]; Copyright 2021 Elsevier B. V.). (b) Schematic diagram of preparation of silk fibroin aerogel; schematic diagram of coaxial wet spinning of CA/PAA hollow fibers and their post-processing to produce CA/PAA-wrapped SF aerogel fibers; optical images of CA/PAA hollow fibers and CA/PAA-wrapped SF aerogel fibers (Reprinted with permission from Ref. [68]; Copyright 2019 by the Authors)

气凝胶纤维具有超低密度、超高孔隙率、高比表面积等特点,是制造耐穿戴保温材料的候选材料,Yang 等^[68]用同轴湿法纺丝首先制备了醋酸纤维素/聚丙烯酸(CA/PAA)中空纤维(图 6b),该中空纤维具有多孔结构,包括微孔($11.37 \pm 4.01 \mu\text{m}$)、亚微米孔($217.47 \pm 46.16 \text{ nm}$),以及在内表面($44.00 \pm 21.65 \text{ nm}$)和外表面($36.43 \pm 17.55 \text{ nm}$)的纳米孔,再将丝素蛋白溶液注入中空纤维中,冷冻干燥后构建了 CA/PAA 包裹的 SF 气凝胶纤维,这种由多孔外层和低密度 SF 芯层的气凝胶纤维不仅具有低密度(0.21 g/cm^3)、高孔隙率(86%)、高断裂强度($2.6 \pm 0.4 \text{ MPa}$),还能够协同抑制空气循环,限制对流传热,由此气凝胶纤维组成的垫子在 $-20 \sim 100 \text{ }^\circ\text{C}$ 的宽工作温度范围内具有良好的隔热性能,可作为高性能保温的实用选择。

3.4 复合纤维

再生纤维素纤维,如粘胶纤维、Lyocell 纤维等,已得到全面开发^[69]。由于蛋白质在溶解过程中会发生严重降解,因此得到的再生蛋白纤维存在强度低的问题,目前蛋白质资源的利用仍受到各种限制^[70]。丝素和纤维素具有互补的特性,在纤维素/丝素蛋白共混物中,纤维素可作为增强成分,而丝素则形成坚韧的基质^[71]。Yao 等^[72]以离子液体[BMIM]Cl 为纤维素和丝素蛋白的共溶剂,采用干喷湿纺技术制备纤维素/丝素蛋白混合纤维。结果表明,纤维素处于连续相,丝素在纤维素中以“纤维样”的形式存在,尽管共混纤维的抗拉强度和初始模量随着丝纤维蛋白含量的增加而有所降低,但含 35% 丝素蛋白的共混纤维的抗拉强度仍可达 191 MPa。湿法纺丝中,凝固浴和拉伸倍率会影响纤维素/丝素蛋白共混纤维的相形

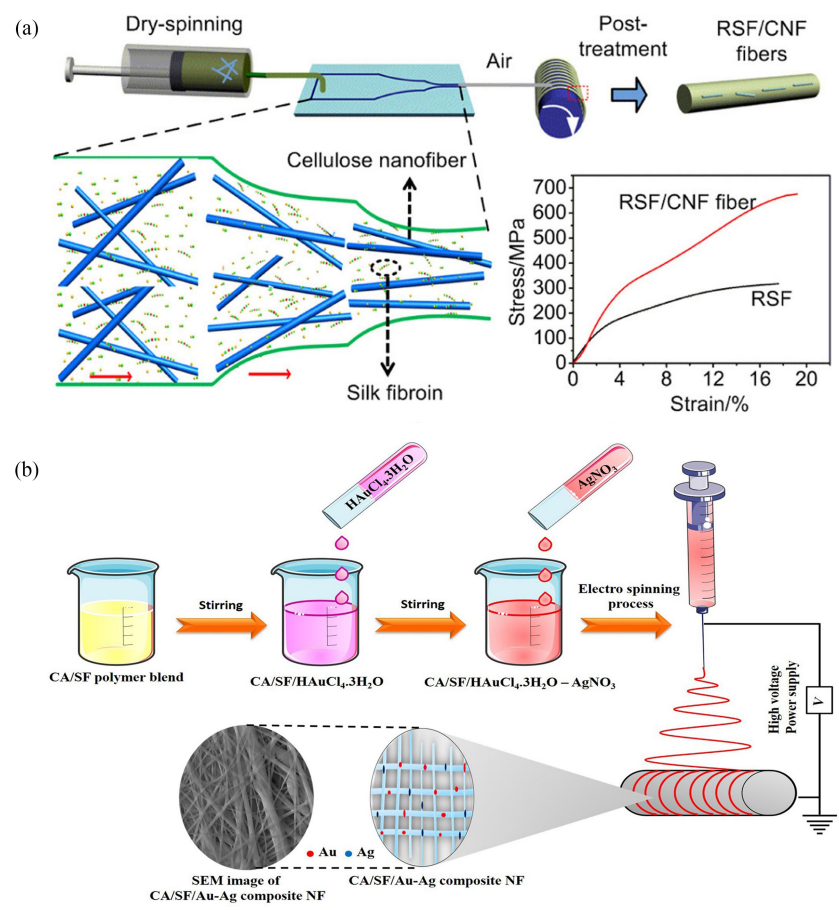


图 7 (a)使用微流控通道的干法纺丝工艺(RSF/CNF 纤维)示意图^[75] (2019 American Chemical Society 版权许可); (b)CA/SF/Au-Ag 复合纳米纤维的制备流程图^[76] (2021 Elsevier B. V. 版权许可)

Figure 7 (a) Schematic diagram of the dry spinning process (RSF/CNF fiber) using microfluidic channels (Reprinted with permission from Ref. [75]; Copyright 2019 American Chemical Society); (b) the preparation flow chart of CA/SF/Au-Ag composite nanofibers (Reprinted with permission from Ref. [76]; Copyright 2021 Elsevier B. V.)

态,当乙醇作为凝固剂时,纤维素与丝素蛋白能很好地同时凝固,在乙醇凝固浴中加入适量的[BMIM]Cl时,丝素蛋白沿纤维径向均匀分散^[73]。以乙醇为凝固浴,当牵伸倍率为3时,丝素蛋白沿纤维轴向连续分布,其相形态呈微纤状;牵伸倍数增加至5时,丝素蛋白沿纤维轴向分布出现正弦波动,其相形态呈藕节状^[74]。

还可通过微流控芯片对RSF/CNF进行纺丝(图7a),含有0.1 wt% CNF的RSF/CNF纤维的断裂强度可提高到486 MPa,最大值为686 MPa,明显高于蚕丝纤维^[75]。Arumugam等^[76]还通过静电纺丝技术制备了丝素蛋白/醋酸纤维素/金-银纳米颗粒(SF/CA/Au-Ag)复合纳米纤维,如图7(b)所示,CA/SF聚合物基质呈针状和杆状形态,直径为 $86.02\pm57.35\text{ nm}$,金-银纳米颗粒嵌在纤维基质上,平均尺寸分别为17.32和53.21 nm。

在抗癌活性测试中,SF/CA/Au-Ag复合纳米纤维具有最高的细胞抑制作用,半抑制浓度值为 $17.54\text{ }\mu\text{g/mL}$,可作为一种有效安全的抗癌应用材料。具有控制干细胞分化的固有能力的智能生物材料可以对软骨组织再生领域产生重大影响,然而大多数生物材料在软骨组织工程中的成功应用的研究都需要添加特定的生长因子来诱导软骨分化和控制干细胞的生长^[77]。Begum等^[78]使用三氟乙酸和乙酸共溶剂体系以纤维素和丝素混合物3:1的质量比直接静电纺丝。得到的复合纳米纤维对人体充质干细胞具有良好的相容性,不仅支持细胞代谢活性,并在缺乏刺激生长因子的情况下,具有驱动软骨分化的能力。这种具有内在驱动干细胞分化能力的生物相容性纳米纤维网络,为设计一种稳健的、自诱导的、经济有效的软骨组织工程仿生生物材料提供了基础。

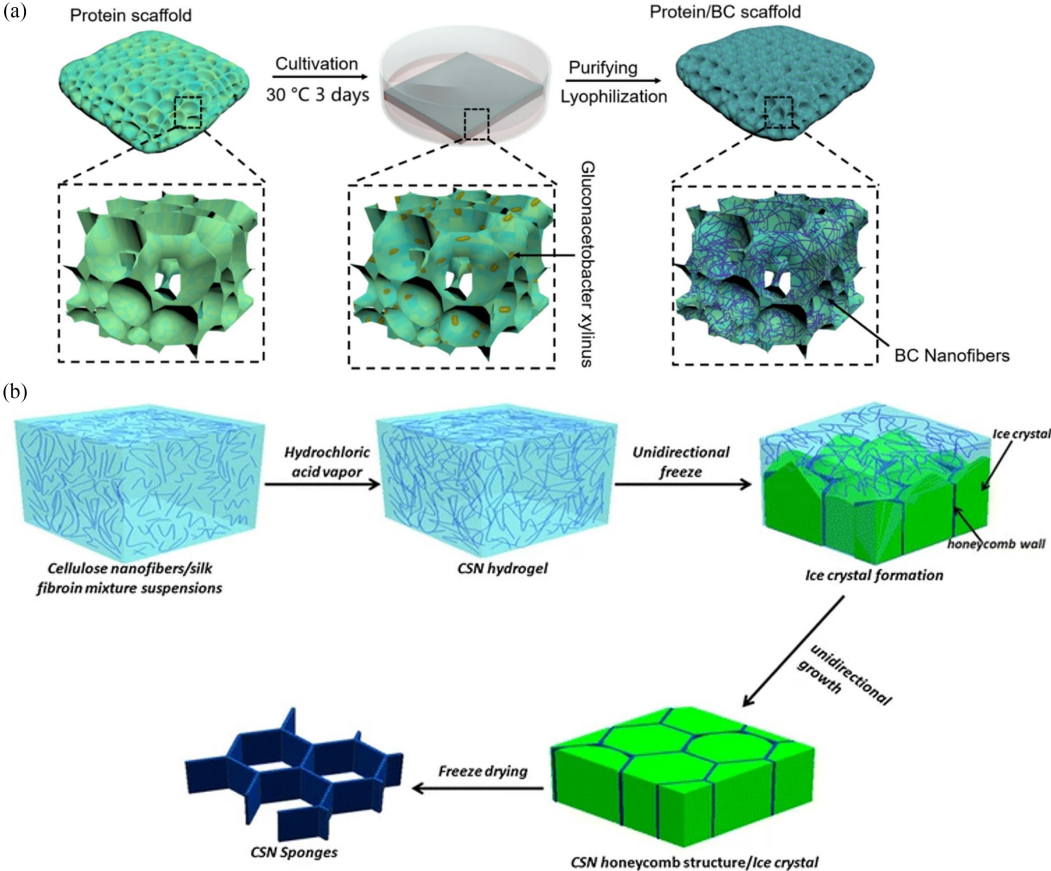


图8 (a)SF 支架原位培养 BC 示意图^[85](2020 Springer Nature B. V. 版权许可);(b)CNS/SF 复合海绵的制备流程图^[86](2017 Springer Science Business Media B. V. , part of Springer Nature 版权许可)

Figure 8 (a) Schematic diagram of *in situ* culture of bacterial cellulose on silk fibroin scaffold (Reprinted with permission from Ref. [85]; Copyright 2020 Springer Nature B. V.); (b) Flow chart for the preparation of cellulose nanofiber/silk fibroin composite sponge (Reprinted with permission from Ref. [86]; Copyright 2017 Springer Science Business Media B. V. , part of Springer Nature)

3.5 复合海绵

骨组织具有较强的自愈合能力,然而大段骨缺损(≥ 6 mm)通常条件下不能自愈,目前骨组织工程的研究重点在于利用合成的骨支架替代或者修复骨损伤区域,以期望改善或者恢复损伤区骨的功能^[79]。支架内部的孔径大小在骨组织工程中扮演了重要角色,骨支架孔径一般应在 $100\sim 300\text{ }\mu\text{m}$,允许细胞渗透、迁移和生长,以及最佳的组织血管化^[80]。SF具有良好细胞黏附性和促进干细胞的成骨分化与成血管分化的性能^[81],BC则具有较好的机械性能,可以起到强化支架力学性能的作用,SF被广泛用于与BC制备复合海绵,基于BC和SF的海绵状纳米复合材料具有互联的多孔网络结构和良好的生物相容性,支持细胞黏附和生长^[82]。 β -TCP具有骨诱导性,可促进间充质干细胞的成骨分化,含有不同 β -TCP含量的BC/SF/ β -TCP多孔骨支架具有良好的生物相容性,可以促进骨髓间充质干细胞的成骨分化,且随着 β -TCP含量的增加,其孔隙率,吸水性及膨胀性逐渐下降,机械性能得到提升^[83]。采用LiBr水溶液共同溶解丝素和纤维素,当SF含量达到50%时,CNFs在孔隙空间中均匀分散,最终形成具有微纳米层次结构的多孔海绵,其压缩性能、溶胀比和降解率可通过改变共混比进行调节^[84]。

在组织支架材料中,可将微米级多孔结构与模拟细胞外基质的纳米纤维结构相结合,微米级的多孔结构可以影响生物支架中细胞的附着、浸润和血管化,纳米级的纤维结构有利于细胞的粘附、增殖和生长,如图8(a)所示,采用原位培养法可将BC装饰在SF支架的孔壁和孔隙上,由于培养基中含有带正电荷的明胶与带负电荷的丝素蛋白,可以实现细菌在蛋白质支架上的不同分布和密度,从而得到不同纳米纤维密度的SF/BC支架,指导细胞生长的形状和分布^[85]。通过简单的液氮冷冻诱导自组装方法,从CNF/SF复合水凝胶中制备具有复杂层次结构的CNF/SF基高度有序的蜂窝材料(图8b),CNF在复合水凝胶中具有优异的高度有序的蜂窝结构导向功能^[86],通过改变CNF与SF的比例,可以调整蜂窝材料的形貌和分层纳米结构。当SF含量达到50%时,该海绵材料呈现出高度有序的仿生蜂窝结构,BET比表面积约为 $120\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 。

4 总结及展望

纤维素/丝素蛋白的复合材料具有生物相容性、可降解性等特点,使其在生物医学相关领域有着广阔的应用前景,因此关于纤维素/丝素蛋白复合材料的不断深入研究势在必行。从环境保护与成本收益的角度出发,一些问题需要进行深度研究解决:(1)如何利用纤维素的降解特点,通过简单处理将其降解为低分子物质;(2)丝素蛋白溶液的储存与浓缩问题。另外,细胞在材料表面的响应问题及背后分子生物学机制的探索是生物医学领域面临的重要挑战。纤维素/丝素蛋白的不同材料形式组合大多以纤维素提供强度,丝素蛋白提供韧性为主。关于纤维素/丝素蛋白复合材料接下来的研究工作可以从以下几点展开:(1)利用两者分子链上的官能团对材料进行改性,精确控制不同结构形式的基于纤维素丝素蛋白的生物质复合材料,使细胞能够在材料表面黏附与生长,有效应用在生物医学领域;(2)引入功能性物质,构建不同性能、不同材料形式的纤维素丝素蛋白天然基复合材料,例如导电性、抗菌性等;(3)开发出绿色制备纤维素丝素蛋白复合材料的有效方法,实现工业化大规模生产。

参考文献:

- [1] 李莹莹,王昉,刘其春,张东敏,张雪,马青玉,顾正桂. 丝素蛋白及其复合材料的研究进展. 材料工程, 2018, 46(8), 14-26.
- [2] 王莎. 高性能纤维素材料的构建与性能研究. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [3] French, A. D. Glucose, not cellobiose, is the repeating unit of cellulose and why that is important. *Cellulose*, 2017, 24(11), 4605-4609.
- [4] Hadadi, A.; Whittaker, J. W.; Verrill, D. E.; Hu, X.; Larini, L.; Salas-de la Cruz, D. A hierarchical model to understand the processing of polysaccharides/protein-based films in ionic liquids. *Biomacromolecules*, 2018, 19(10), 3970-3982.
- [5] Isogai, A.; Atalla, R. H. Dissolution of cellulose in aqueous NaOH solutions. *Cellulose*, 1998, 5(4), 309-319.
- [6] Wang, Q.; Chen, Q.; Yang, Y. H.; Shao, Z. Effect of various dissolution systems on the molecular weight of regenerated silk fibroin. *Biomacromolecules*, 2013, 14(1), 285-289.
- [7] Yang, Y. J.; Shin, J. M.; Kang, T. H.; Kimu-

- ra, S.; Wada, M.; Kim, U. J. Cellulose dissolution in aqueous lithium bromide solutions. *Cellulose*, **2014**, 21(3), 1175-1181.
- [8] 王鹏. 不同盐/甲酸溶解丝素及其再生膜和凝胶的制备与表征. 苏州: 苏州大学, **2016**.
- [9] 王颖, 程志玲, 孙笑笑, 李明忠. 不同分子量丝素蛋白的制备及其对丝素材料理化性能的影响. 现代丝绸科学与技术, **2020**, 35(5), 26-29.
- [10] Dormanns, J. W.; Schuermann, J.; Müssig, J.; Duchemin, B. J. C.; Staiger, M. P. Solvent infusion processing of all-cellulose composite laminates using an aqueous NaOH/urea solvent system. *Compos. A Appl. Sci. Manuf.*, **2016**, 82, 130-140.
- [11] Qi, H. S.; Yang, Q. L.; Zhang, L. N.; Liebert, T.; Heinze, T. The dissolution of cellulose in NaOH-based aqueous system by two-step process. *Cellulose*, **2011**, 18(2), 237-245.
- [12] 李鑫, 游婷婷, 许杜鑫, 李海潮, 吴玉英, 许凤. 新型溶剂体系下纤维素溶解机理研究进展. 林产化学与工业, **2020**, 40(5), 1-9.
- [13] Namita Mandal, 周官山, 帅亚俊, 何文, 闵思佳, 杨明英, 朱良均. 利用尿素溶剂体系制备再生柞蚕丝素蛋白粉及样品的性能表征. 蚕业科学, **2013**, 39(2), 346-350.
- [14] 张昊. 快速冷冻与碱/尿素体系协同预处理对丝素纤维的辐照影响及应用. 柳州: 广西科技大学, **2020**.
- [15] 靳宏, 崔世强, 张玉梅. 纤维素在 NMMO 水溶液中的溶解机理研究进展. 高分子通报, **2021**, (5), 29-37.
- [16] 刘会茹, 刘猛帅, 张星辰, 赵地顺. 纤维素溶剂体系的研究进展. 材料导报, **2011**, 25(7), 135-139.
- [17] 邢铁玲, 陈国强. NMMO 溶剂溶解丝素、纤维素及其混合膜的制备. 纺织学报, **2003**, 24(6), 11-13.
- [18] 许莹, 邵惠丽, 胡学超. 丝素在 NMMO·H₂O 中的溶解及溶液流变性能的研究. 河南师范大学学报(自然科学版), **2004**, 32(1), 45-51.
- [19] 许莹, 邵惠丽, 胡学超. 再生丝素/NMMO·H₂O 溶液的流变性能. 功能高分子学报, **2004**, 17(3), 425-428.
- [20] 韩宗保, 王运利. 纤维素溶解体系研究进展. 合成纤维, **2021**, 50(2), 1-6.
- [21] 谢妍妍, 柴云, 张普玉. 离子液体溶解纤维素的研究. 化学通报, **2020**, 83(12), 1104-1112.
- [22] Barrios, E.; Fox, D.; Sip, Y. Y. L.; Catarata, R.; Calderon, J. E.; Azim, N.; Afrin, S.; Zhang, Z. Y.; Zhai, L. Nanomaterials in advanced, high-performance aerogel composites: a review. *Polymers*, **2019**, 11(4), 726.
- [23] 谢桂军. 丝素蛋白在离子液体中溶解及再生研究. 上海: 东华大学, **2009**.
- [24] Gericke, M.; Fardim, P.; Heinze, T. Ionic liquids: promising but challenging solvents for homogeneous derivatization of cellulose. *Molecules*, **2012**, 17(6), 7458-7502.
- [25] 梁晴晴, 李露. 不同溶剂下丝素蛋白膜对药物缓释的影响. 化工科技, **2018**, 26(1), 41-44.
- [26] 王晨, 刘文波. 纤维素溶剂及其溶解性能和特点. 黑龙江造纸, **2018**, 46(3), 26-30.
- [27] 冯艳飞. 丝素/纤维素纳米复合材料的制备及其性能研究. 武汉: 武汉纺织大学, **2017**.
- [28] Shang, S. M.; Zhu, L.; Fan, J. T. Physical properties of silk fibroin/cellulose blend films regenerated from the hydrophilic ionic liquid. *Carbohydr. Polym.*, **2011**, 86(2), 462-468.
- [29] 何中琴. 温度和湿度对丝素膜溶解性和降解性的影响. 国外丝绸, **1998**, 13(6), 21-24.
- [30] 汪恽翔, 张俐娜. 天然高分子材料研究进展. 高分子通报, **2008**, (7), 66-76.
- [31] 杜孟芳, 薛金增, 闵思佳, 张海萍, 朱良均. 丝素共混膜的研究进展. 纺织学报, **2005**, 26(3), 132-135.
- [32] Stanton, J.; Xue, Y.; Waters, J. C.; Lewis, A.; Cowan, D.; Hu, X.; la Cruz, D. S. D. Structure-property relationships of blended polysaccharide and protein biomaterials in ionic liquid. *Cellulose*, **2017**, 24(4), 1775-1789.
- [33] DeFrates, K.; Markiewicz, T.; Callaway, K.; Xue, Y.; Stanton, J.; Salas-de la Cruz, D.; Hu, X. Structure-property relationships of Thai silk-microcrystalline cellulose biocomposite materials fabricated from ionic liquid. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2017**, 104, 919-928.
- [34] Stanton, J.; Xue, Y.; Pandher, P.; Malek, L.; Brown, T.; Hu, X.; Salas-de la Cruz, D. Impact of ionic liquid type on the structure, morphology and properties of silk-cellulose biocomposite materials. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2018**, 108, 333-341.
- [35] Feng, Y. F.; Li, X. F.; Li, M. Z.; Ye, D. Z.; Zhang, Q.; You, R. C.; Xu, W. L. Facile preparation of biocompatible silk fibroin/cellulose nanocomposite films with high mechanical performance. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2017**, 5(7), 6227-6236.

- [36] Oldenkamp, H. F.; Vela Ramirez, J. E.; Pappas, N. A. Re-evaluating the importance of carbohydrates as regenerative biomaterials. *Regen. Biomater.*, **2019**, 6(1), 1-12.
- [37] Love, S. A.; Popov, E.; Rybacki, K.; Hu, X.; Salas-de la Cruz, D. Facile treatment to fine-tune cellulose crystals in cellulose-silk biocomposites through hydrogen peroxide. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 147, 569-575.
- [38] Yi, S. X.; Wu, Y. H.; Zhang, Y. S.; Zou, Y. S.; Dai, F. Y.; Si, Y. Antibacterial activity of photoactive silk fibroin/cellulose acetate blend nanofibrous membranes against *Escherichia coli*. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2020**, 8(45), 16775-16780.
- [39] Guidetti, G.; Sun, H.; Ivanova, A.; Marelli, B.; Frka-Petesic, B. Co-assembly of cellulose nanocrystals and silk fibroin into photonic cholesteric films. *Adv. Sustain. Syst.*, **2021**, 5(6), 2000272.
- [40] Salama, A. Cellulose/silk fibroin assisted calcium phosphate growth: novel biocomposite for dye adsorption. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 165, 1970-1977.
- [41] Yan, D.; Qiu, L. L.; Shea, K. J.; Meng, Z. H.; Xue, M. Dyeing and functionalization of wearable silk fibroin/cellulose composite by nanocolloidal array. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(42), 39163-39170.
- [42] Zhu, M. H.; Yu, H. Y.; Tang, F.; Li, Y. Z.; Liu, Y. N.; Yao, J. M. Robust natural biomaterial based flexible artificial skin sensor with high transparency and multiple signals capture. *Chem. Eng. J.*, **2020**, 394, 124855.
- [43] Curvello, R.; Raghuwanshi, V. S.; Garnier, G. Engineering nanocellulose hydrogels for biomedical applications. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2019**, 267, 47-61.
- [44] Dinari, M.; Shirani, M. A.; Maleki, M. H.; Tabatabaeian, R. Green cross-linked bionanocomposite of magnetic layered double hydroxide/guar gum polymer as an efficient adsorbent of Cr(VI) from aqueous solution. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 236, 116070.
- [45] Gicquel, E.; Martin, C.; Gauthier, Q.; Engström, J.; Abbattista, C.; Carlmark, A.; Cranston, E. D.; Jean, B.; Bras, J. Tailoring rheological properties of thermoresponsive hydrogels through block copolymer adsorption to cellulose nanocrystals. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(7), 2545-2556.
- [46] 陈李. 载茶多酚丝素蛋白/纤维素/聚丙烯酸复合水凝胶敷料的制备及性能研究. 重庆: 西南大学, **2021**.
- [47] Matsumoto, A.; Chen, J. S.; Collette, A. L.; Kim, U. J.; Altman, G. H.; Cebe, P.; Kaplan, D. L. Mechanisms of silk fibroin sol-gel transitions. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110(43), 21630-21638.
- [48] Kapoor, S.; Kundu, S. C. Silk protein-based hydrogels: promising advanced materials for biomedical applications. *Acta Biomater.*, **2016**, 31, 17-32.
- [49] Nagarkar, S.; Patil, A.; Lele, A.; Bhat, S.; Bellare, J.; Mashelkar, R. A. Some mechanistic insights into the gelation of regenerated silk fibroin. *Sol. Ind. Eng. Chem. Res.*, **2009**, 48(17), 8014-8023.
- [50] Zheng, H. Y.; Zuo, B. Q. Functional silk fibroin hydrogels: preparation, properties and applications. *J. Mater. Chem. B*, **2021**, 9(5), 1238-1258.
- [51] Chang, C. Y.; Zhang, L. N. Cellulose-based hydrogels: present status and application prospects. *Carbohydr. Polym.*, **2011**, 84(1), 40-53.
- [52] Wang, K.; Ma, Q.; Zhang, Y. M.; Han, G. T.; Qu, C. X.; Wang, S. D. Preparation of bacterial cellulose/silk fibroin double-network hydrogel with high mechanical strength and biocompatibility for artificial cartilage. *Cellulose*, **2020**, 27(4), 1845-1852.
- [53] Dorishetty, P.; Balu, R.; Athukoralalage, S. S.; Greaves, T. L.; Mata, J.; de Campo, L.; Saha, N.; Zannettino, A. C. W.; Dutta, N. K.; Choudhury, N. R. Tunable biomimetic hydrogels from silk fibroin and nanocellulose. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2020**, 8(6), 2375-2389.
- [54] Burger, D.; Beaumont, M.; Rosenau, T.; Tamada, Y. Porous silk fibroin/cellulose hydrogels for bone tissue engineering via a novel combined process based on sequential regeneration and porogen leaching. *Molecules*, **2020**, 25(21), 5097.
- [55] Eivazzadeh-Keihan, R.; Khalili, F.; Khosropour, N.; Aliabadi, H. A. M.; Radinekiyan, F.; Sukhtezari, S.; Maleki, A.; Madanchi, H.; Hamblin, M. R.; Mahdavi, M.; Haramshahi, S. M. A.; Shalan, A. E.; Lanceros-Méndez, S. Hy-

- brid bionanocomposite containing magnesium hydroxide nanoparticles embedded in a carboxymethyl cellulose hydrogel plus silk fibroin as a scaffold for wound dressing applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(29), 33840-33849.
- [56] Partlow, B. P.; Hanna, C. W.; Rnjak-Kovacina, J.; Moreau, J. E.; Applegate, M. B.; Burke, K. A.; Marelli, B.; Mitropoulos, A. N.; Omenetto, F. G.; Kaplan, D. L. Highly tunable elastomeric silk biomaterials. *Adv. Funct. Mater.*, **2014**, 24(29), 4615-4624.
- [57] Huang, L.; Yuan, W.; Hong, Y.; Fan, S. N.; Yao, X.; Ren, T.; Song, L. J.; Yang, G. S.; Zhang, Y. P. 3D printed hydrogels with oxidized cellulose nanofibers and silk fibroin for the proliferation of lung epithelial stem cells. *Cellulose*, **2021**, 28(1), 241-257.
- [58] Zheng, L. P.; Zhang, S. D.; Ying, Z. R.; Liu, J. J.; Zhou, Y. H.; Chen, F. Engineering of aerogel-based biomaterials for biomedical applications. *Int. J. Nanomed.*, **2020**, 15, 2363-2378.
- [59] Concha, M.; Vidal, A.; Giacaman, A.; Ojeda, J.; Pavicic, F.; Oyarzun-Ampuero, F. A.; Torres, C.; Cabrera, M.; Moreno-Villoslada, I.; Orellana, S. L. Aerogels made of chitosan and chondroitin sulfate at high degree of neutralization: biological properties toward wound healing. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **2018**, 106(6), 2464-2471.
- [60] Nordli, H. R.; Chinga-Carrasco, G.; Rokstad, A. M.; Pukstad, B. Producing ultrapure wood cellulose nanofibrils and evaluating the cytotoxicity using human skin cells. *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 150, 65-73.
- [61] Veronovski, A.; Novak, Z.; Knez, Ž. Synthesis and use of organic biodegradable aerogels as drug carriers. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2012**, 23(7), 873-886.
- [62] Marin, M. A.; Mallesally, R. R.; McHugh, M. A. Silk fibroin aerogels for drug delivery applications. *J. Supercrit. Fluids*, **2014**, 91, 84-89.
- [63] Osorio, D. A.; Lee, B. E. J.; Kwiecien, J. M.; Wang, X. Y.; Shahid, I.; Hurley, A. L.; Cranston, E. D.; Grandfield, K. Cross-linked cellulose nanocrystal aerogels as viable bone tissue scaffolds. *Acta Biomater.*, **2019**, 87, 152-165.
- [64] Luo, X. L.; Shen, J. Y.; Ma, Y. N.; Liu, L.; Meng, R. J.; Yao, J. M. Robust, sustainable cellulose composite aerogels with outstanding flame retardancy and thermal insulation. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 230, 115623.
- [65] Miao, Y. J.; Pudukudy, M.; Zhi, Y. F.; Miao, Y. C.; Shan, S. Y.; Jia, Q. M.; Ni, Y. H. A facile method for *in situ* fabrication of silica/cellulose aerogels and their application in CO₂ capture. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 236, 116079.
- [66] Chen, Z. J.; Shi, H. H.; Zheng, L.; Zhang, H.; Cha, Y. Y.; Ruan, H. X.; Zhang, Y.; Zhang, X. C. A new cancellous bone material of silk fibroin/cellulose dual network composite aerogel reinforced by nano-hydroxyapatite filler. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 182, 286-297.
- [67] Chen, Z. J.; Zhang, Y.; Zheng, L.; Zhang, H.; Shi, H. H.; Zhang, X. C.; Liu, B. Mineralized self-assembled silk fibroin/cellulose interpenetrating network aerogel for bone tissue engineering. *Biomater. Adv.*, **2022**, 134, 112549.
- [68] Yang, H. W.; Wang, Z. Q.; Liu, Z.; Cheng, H.; Li, C. L. Continuous, strong, porous silk fibroin-based aerogel fibers toward textile thermal insulation. *Polymers*, **2019**, 11(11), 1899.
- [69] Fink, H. P.; Weigel, P.; Purz, H. J.; Ganster, J. Structure formation of regenerated cellulose materials from NMMO-solutions. *Prog. Polym. Sci.*, **2001**, 26(9), 1473-1524.
- [70] Heslot, H. Artificial fibrous proteins: a review. *Biochimie*, **1998**, 80(1), 19-31.
- [71] Mohammadi, P.; Aranko, A. S.; Landowski, C. P.; Ikkala, O.; Jaudzems, K.; Wagermaier, W.; Linder, M. B. Biomimetic composites with enhanced toughening using silk-inspired triblock proteins and aligned nanocellulose reinforcements. *Sci. Adv.*, **2019**, 5(9), eaaw2541.
- [72] Yao, Y. B.; Zhang, E. J.; Xia, X. L.; Yu, J. C.; Wu, K. J.; Zhang, Y. M.; Wang, H. P. Morphology and properties of cellulose/silk fibroin blend fiber prepared with 1-butyl-3-methylimidazolium chloride as solvent. *Cellulose*, **2015**, 22(1), 625-635.
- [73] 程简, 姚勇波, 元伟, 崔世强, 张玉梅, 王华平. 凝固条件对纤维素/丝素蛋白纤维相形态及性能的影响. *合成纤维*, **2019**, 48(4), 6-10.
- [74] 姚勇波, 颜志勇, 李喆, 易洪雷, 张玉梅, 王华平. 牵伸倍率分配对纤维素/丝素蛋白共混纤维形态结构的影响. *纺织学报*, **2018**, 39(6), 13-18.
- [75] Lu, L.; Fan, S. N.; Niu, Q. Q.; Peng, Q. F.;

- Geng, L. H. ; Yang, G. S. ; Shao, H. L. ; Hsiao, B. S. ; Zhang, Y. P. Strong silk fibers containing cellulose nanofibers generated by a bioinspired microfluidic chip. *ACS Sustain. Chem. Eng.* , **2019**, 7(17), 14765-14774.
- [76] Arumugam, M. ; Murugesan, B. ; Pandiyan, N. ; Chinnalagu, D. K. ; Rangasamy, G. ; Mahalingam, S. Electrospinning cellulose acetate/silk fibroin/Au-Ag hybrid composite nanofiber for enhanced biocidal activity against MCF-7 breast cancer cell. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* , **2021**, 123, 112019.
- [77] Coleman, R. M. ; Case, N. D. ; Guldberg, R. E. Hydrogel effects on bone marrow stromal cell response to chondrogenic growth factors. *Biomaterials* , **2007**, 28(12), 2077-2086.
- [78] Begum, R. ; Perriman, A. W. ; Su, B. ; Scarpa, F. ; Kafienah, W. Chondroinduction of mesenchymal stem cells on cellulose-silk composite nanofibrous substrates; the role of substrate elasticity. *Front. Bioeng. Biotechnol.* , **2020**, 8, 197.
- [79] Amini, A. R. ; Laurencin, C. T. ; Nukavarapu, S. P. Bone tissue engineering; recent advances and challenges. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* , **2012**, 40(5), 363-408.
- [80] Tarafder, S. ; Dernell, W. S. ; Bandyopadhyay, A. ; Bose, S. SrO- and MgO-doped microwave sintered 3D printed tricalcium phosphate scaffolds; mechanical properties and *in vivo* osteogenesis in a rabbit model. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* , **2015**, 103(3), 679-690.
- [81] Han, H. Y. ; Ning, H. Y. ; Liu, S. S. ; Prof, Q. L. ; Fan, Z. H. ; Lu, H. J. ; Lu, G. Z. ; Kaplan, D. L. Silk biomaterials with vascularization capacity. *Adv. Funct. Mater.* , **2016**, 26(3), 421-436.
- [82] Oliveira Barud, H. G. ; Barud, H. ; Cavicchioli, M. ; do Amaral, T. S. ; de Oliveira Junior, O. B. ; Santos, D. M. ; Petersen, A. L. ; Celes, F. ; Borges, V. M. ; de Oliveira, C. I. ; de Oliveira, P. F. ; Furtado, R. A. ; Tavares, D. C. ; Ribeiro, S. J. L. Preparation and characterization of a bacterial cellulose/silk fibroin sponge scaffold for tissue regeneration. *Carbohydr. Polym.* , **2015**, 128, 41-51.
- [83] 袁熙. 细菌纤维素/丝素蛋白/ β -TCP 多孔骨支架的研究. 武汉: 华中科技大学, **2020**.
- [84] Feng, Y. F. ; Li, X. F. ; Zhang, Q. ; Ye, D. Z. ; Li, M. Z. ; You, R. C. ; Xu, W. L. Fabrication of porous silk fibroin/cellulose nanofibril sponges with hierarchical structure using a lithium bromide solvent system. *Cellulose* , **2019**, 26(2), 1013-1023.
- [85] Wu, Z. T. ; Jiang, Y. ; Li, Z. ; Wang, B. X. ; Wang, H. P. ; Chen, S. Y. Bacterial cellulose nanofiber distribution on gelatin and silk fibroin scaffolds and the cell behavior. *Cellulose* , **2021**, 28(1), 91-102.
- [86] Gao, K. Z. ; Guo, Y. Q. ; Niu, Q. Y. ; Han, L. F. ; Zhang, L. S. ; Zhang, Y. ; Wang, L. Z. Cellulose nanofibers/silk fibroin nanohybrid sponges with highly ordered and multi-scale hierarchical honeycomb structure. *Cellulose* , **2018**, 25(1), 429-437.