Journal of Metallurgical and Materials Engineering, 37, 3. 2026. (23-62)

Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Metallurgical and Materials Engineering

https://jmme.um.ac.ir

Iron&Steel Society of Iran

Engineering of Piezoelectric Wound Dressings: A Novel Approach for Accelerating Chronic Wound Healing

Review Article

Hossein Norouzi [1], Zahra Mohammadi [2], Shaghayegh Kohzadi [3]

10.22067/jmme.2026.95964.1226

Abstract

Nowadays, the clinical management of chronic wounds has become increasingly necessary due to the emergence of numerous challenges in public health, quality of life and healthcare costs of the target society. Research confirms that electrical stimulation accelerates the wound healing process by enhancing cell proliferation and increasing the production of cytokine. This therapeutic approach, which has attracted attention due to its safety, simplicity, and cost-effectiveness, is inspired by the endogenous electric field, which plays a vital role in various stages of wound healing, including inflammation, proliferation, and re-epithelialization, but its clinical use is limited due to the need for bulky and complex external devices. To overcome this shortcoming, advanced piezoelectric wound dressings have been developed that convert mechanical energy into electrical energy and provide the electrical stimulation necessary for wound healing. This technology can increase the effectiveness of treatment and, as a novel approach, introduces a new generation of skin dressings. In this article, the selection of piezoelectric materials and the main mechanism proposed in this type of materials, as well as their application in the design of this next generation of wound dressings, will be discussed.

Keywords Wound Dressing, Piezoelectric, Piezoelectric Biomaterials, Electrical Stimulation, Wound Healing.

1- Introduction

Chronic wounds are a major global health challenge, often resulting from diabetes, vascular diseases, and trauma, which impose significant medical and socioeconomic burdens. Electrical stimulation has been shown to accelerate wound healing by enhancing cellular migration, proliferation, and cytokine production. However, traditional electrotherapy requires bulky external devices, limiting its clinical applicability. The advent of piezoelectric biomaterials — capable of converting mechanical energy into electrical signals — has led to the development of self-powered wound dressings that mimic the endogenous electric fields naturally present in skin repair.

2- Biological and Electro-Physiological Background

The skin, composed of the epidermis, dermis, and hypodermis, acts as a protective and sensory barrier. In intact skin, a trans-epithelial potential (10–60 mV) exists due to ion channel polarization [1]. Upon injury, this potential collapses, generating a lateral endogenous electric field that directs cell migration toward the wound site which is a process known as galvanotaxis (Fig. 1). Harnessing this natural bioelectric cue via exogenous stimulation can enhance macrophage and fibroblast activity, collagen deposition, and angiogenesis, thereby promoting faster healing.

3- Piezoelectric Mechanism

Piezoelectric materials generate an electric potential in response to applied mechanical stress and vice versa. This dual coupling is rooted in their non-centrosymmetric crystal structures. When mechanically deformed by body motion or cellular activity, these materials can provide continuous local electrical stimulation, eliminating the need for wired power sources (Fig. 2) [2].

* Manuscript received October 15, 2025, Revised November 21, 2025, Accepted May 11, 2026.

[1] MSc, Bioceramic and Implant Specialized Laboratory, Department of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

[2] Associate Professor, Corresponding Author: Bioceramic and Implant Specialized Laboratory, Department of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran. **Email**: mohamadiz@ut.ac.ir

[3] PhD Candidate, Bioceramic and Implant Specialized Laboratory, Department of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

4- Electrical Stimulation in Wound Healing

Studies reveal that endogenous or induced electrical fields modulate every healing phase — hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Electrical stimulation activates intracellular signaling pathways (PI3K, ERK, VEGF) that enhance fibroblast proliferation, collagen synthesis, and re-epithelialization while minimizing scarring. Conventional stimulation systems, however, rely on external electrodes and power supplies. Piezoelectric-based wound dressings offer a wireless and self-sufficient alternative that harvests biomechanical energy to deliver therapeutic electrical cues [3].

5- Piezoelectric Materials and Smart Wound Dressings

The body naturally uses an endogenous electric field to guide the healing process, a phenomenon called electrotaxis (or galvanotaxis). However, traditional external electrical stimulation devices are often bulky and complex, limiting clinical use. Piezoelectric wound dressings are a new generation of self-powered devices developed to overcome this limitation. These dressings integrate piezoelectric materials to convert mechanical energy from the patient's activities or external sources into a continuous supply of electrical energy.

Modern wound dressings are evolving beyond passive protection to electroactive platforms capable of real-time stimulation, antibacterial action, and tissue regeneration. Piezoelectric wound dressings are categorized by their constituent material type:

A- Ceramic-Based Piezoelectric Dressings

Ceramic materials such as barium titanate (BaTiO3), zinc oxide (ZnO), and sodium niobate (NaNbO3) exhibit strong piezoelectric coefficients and mechanical stability. BaTiO3-based composites show antibacterial properties and enhance fibroblast proliferation and VEGF expression. Furthermore, ZnO nanostructures incorporated into flexible hydrogels and fibers improve cell migration and generate voltages under small deformations. And lastly, NaNbO3 hydrogels combine piezoelectric and photodynamic effects, has shown to be a wound-healing stimuli for body parts with movements (Fig. 3) [4-6].

A- Polymer-Based Piezoelectric Dressings

Polymers offer flexibility, biocompatibility, and processability. The most studied include: Poly(vinylidene fluoride) (PVDF) and its copolymers (e.g., PVDF-TrFE), exhibiting high piezoelectric β-phase activity and stability. These nanofiber and hydrogel systems promote collagen synthesis, angiogenesis, and antibacterial action. Poly(L-lactic acid) (PLLA), a biodegradable polymer, generates mild piezoelectric stimulation and synergizes with BaTiO3 nanoparticles for antibacterial and scar-free healing (Fig. 4) [7, 8].

B. Natural Piezoelectric Polymers

Biopolymers such as cellulose, chitosan, silk fibroin, and collagen provide intrinsic biocompatibility and structural resemblance to native ECM. Cellulose/ZnO electrospun composites, for instance, serve as bio-piezoelectric scaffolds enhancing fibroblast growth and antibacterial performance (Fig. 5) [9, 10].

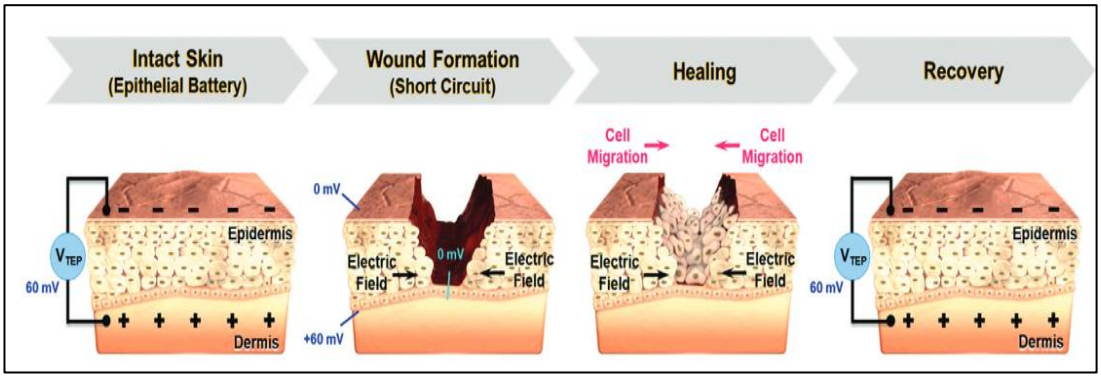


Fig 1. Transepithelial potential and the effect of electric field in the wound healing process [1]

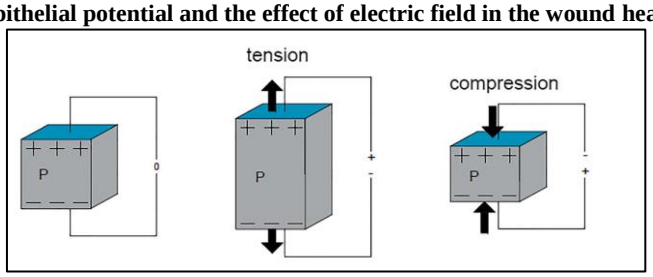


Fig 2. Schematic of the piezoelectric effect [2]

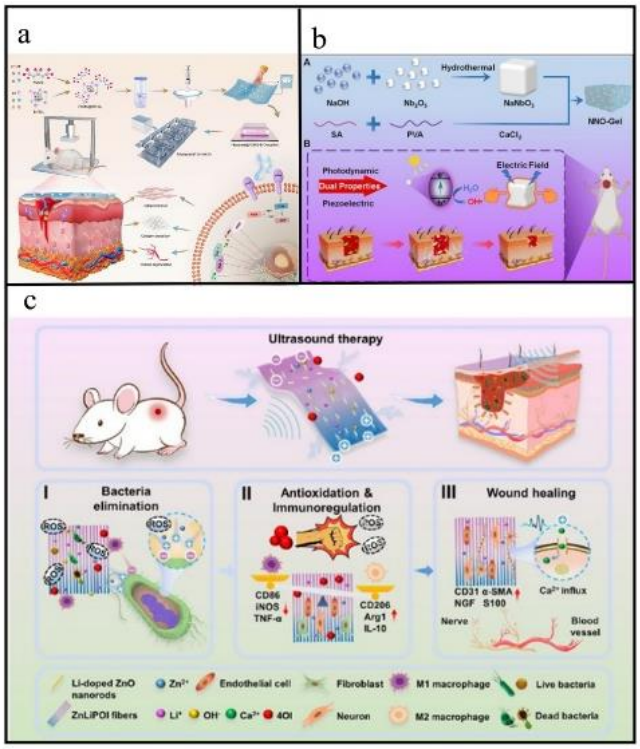


Fig 3. Schematic illustrations of (a) Wound healing using a composite film based on poly(dimethylsiloxane) and barium titanate [4]; (b) Hydrogel system based on poly (vinyl alcohol), alginate, and sodium niobate designed for wound healing applications [5]; (c) Effects of a wound dressing composed of poly (lactic acid) and zinc oxide on skin regeneration [6]

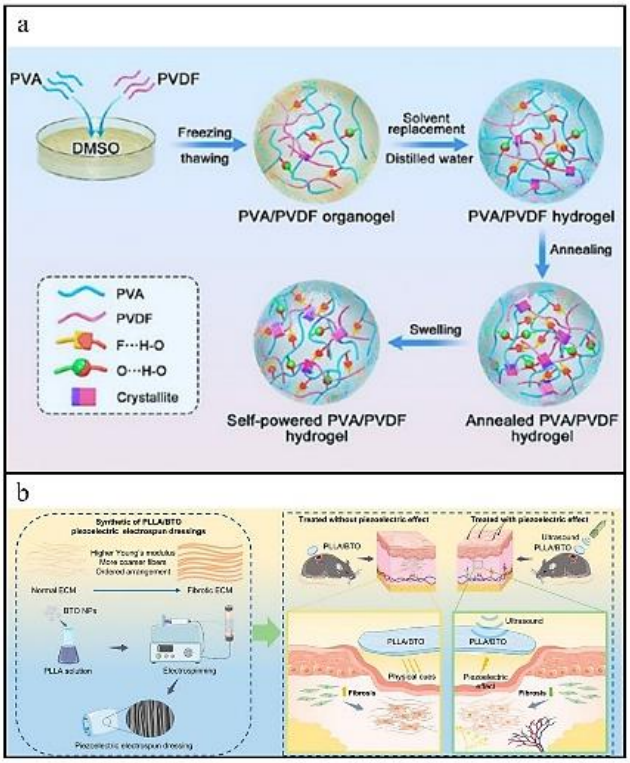


Fig 4. Schematic illustrations of
(a) design, fabrication, and operation of a piezoelectric hydrogel based on poly(vinyl alcohol) (PVA) and poly(vinylidene fluoride) (PVDF) [7]; (b) fabrication, implantation, and operation of an electrospun piezoelectric nanocomposite wound dressing using poly(L-lactic acid) (PLLA) and barium titanate ($BaTiO_3$) [8]

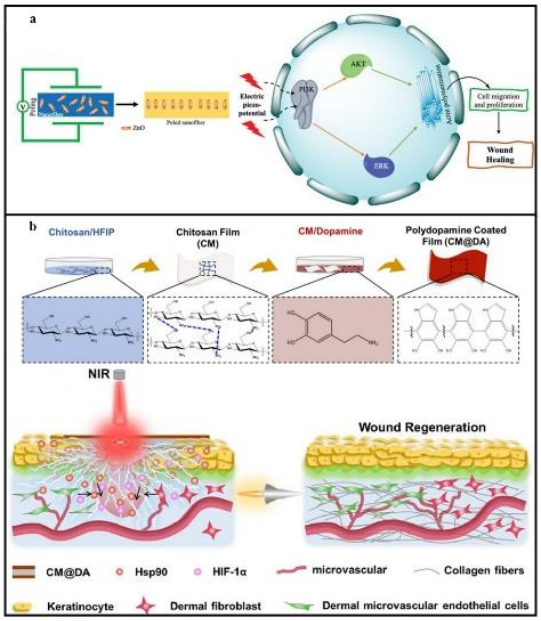


Fig 5. Schematic images of a) the functioning of a wound dressing composed of electrospun cellulose acetate and zinc oxide nanofibers [9];b) a dual-function membrane A dual-function membrane; piezoelectric and photothermal derived from a film kit [10]

6- Conclusion

Piezoelectric wound dressings actively promote healing by enhancing fibroblast and keratinocyte proliferation, controlling bacteria via ROS generation, accelerating epithelialization and collagen organization, and reducing inflammation and scarring. Moving forward, research should focus on improving biocompatibility and biodegradability, integrating wireless monitoring and drug-delivery functions, and establishing clinical protocols. By combining material science with bioelectric therapy, piezoelectric dressings offer a transformative, self-powered approach to managing chronic and hard-to-heal wounds.

7- Acknowledgments

The authors sincerely thank and appreciate the financial support from the Iran National Science Foundation (INSF) under project No 4042910.

8- Reference

[1] M. Zhao, "Electrical fields in wound healing—An overriding signal that directs cell migration," Seminars in Cell & Developmental Biology, vol. 20, no. 6, pp. 674–682, 2009. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.12.009

[2] A. Najjari et al., "Smart piezoelectric biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: a review," *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 67, no. 2, pp. 71–88, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1515/bmt-2021-0265

[3] J. Dai et al., "Piezoelectric dressings for advanced wound healing," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 12, no. 8, pp. 1973–1990, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D3TB02492J

[4] Piezoelectric film promotes skin wound healing with enhanced collagen deposition and vessels John Tan Nguyen and W. Cheng, "A Review on Epidermal Nanogenerators: Recent Progress of the Future Self-Powered Skins," *Small Structures*, vol. 3, no. 8, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/sstr.202200034

[5] R. Chen et al., "Sodium alginate based piezoelectric hydrogel for promoting healing of infected wounds at movable parts," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 285, p. 138287, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138287

[6] X. Wang et al., "Ultrasound-responsive microfibers promoted infected wound healing with neuro-vascularization by segmented sonodynamic therapy and electrical stimulation," *Biomaterials*, vol. 313, p. 122803, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122803

[7] L. Wang et al., "A Biocompatible Self-Powered Piezoelectric Poly(vinyl alcohol)-Based Hydrogel for Diabetic Wound Repair," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 14, no. 41, pp. 46273–46289, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.2c13026

[8] C. Zhang et al., "Piezoelectric nanocomposite electrospun dressings: Tailoring mechanics for scar-free wound recovery," *Biomaterials Advances*, vol. 167, p. 214119, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.214119

[9] S. Ghosh, S. Vaidya, N. More, R. Velyutham, and G. Kapusetti, "Piezoelectric-based bioactive zinc oxide-cellulose acetate electrospun mats for efficient wound healing: an in vitro insight," *Frontiers in Immunology*, vol. 14, p. 1245343, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1245343

[10] Y. Chen et al., "Piezoelectric and photothermal dual functional film for enhanced dermal wound regeneration via upregulation of Hsp90 and HIF-1α," *Applied Materials Today*, vol. 20, p. 100756, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100756

مهندسی متالورژی و مواد، ۳۷، ۳، ۱۴۰۵. (۶۲-۲۳)

مهندسی متالورژی و مواد

https://jmme.um.ac.ir/

انجمن آهن و فولاد ایران

مهندسی زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک؛ رویکردی نوین برای تسریع ترمیم زخم‌های مزمن*

مقاله مروری

حسین نوروزی بزمین‌آبادی[۱] زهرا محمدی[۲] شقایق کهزادی[۳]

DOI: 10.22067/jmme.2026.95964.1226

چکیده *امروزه مدیریت بالینی زخم‌های مزمن به دلیل بروز چالش‌های متعدد در سلامت عمومی، کیفیت زندگی و هزینه‌های بهداشتی جامعه مخاطب ضرورت فزاینده‌ای یافته است. تحقیقات مؤید آن است که تحریک الکتریکی با تقویت تکثیر سلولی و افزایش تولید سیتوکین‌ها، روند بهبود زخم را تسریع می‌کند. این روش درمانی که به دلیل ایمنی، سادگی و مقرون به صرفه بودن مورد توجه واقع شده است، از میدان الکتریکی درون‌زا الهام گرفته است که نقشی حیاتی در مراحل مختلف بهبود زخم از جمله التهاب، تکثیر و اپیتلیال شدن مجدد دارد، ولیکن استفاده بالینی از آن به علت نیاز به دستگاه‌های خارجی حجیم و پیچیده محدود است. برای رفع این نقیصه، زخم‌پوش‌های پیشرفته پیزوالکتریک توسعه یافته‌اند که انرژی مکانیکی را به الکتریکی تبدیل می‌کنند و تحریک الکتریکی لازم برای بهبود زخم را فراهم می‌سازند. این فناوری می‌تواند کارآیی درمان را افزایش دهد و به عنوان یک راه‌کار نوین، نسل جدیدی از زخم‌پوش‌های پوستی را معرفی کند. در این مقاله، به انتخاب مواد پیزوالکتریک و مکانیسم اصلی مطرح در این نوع مواد و نیز کاربرد آن‌ها در طراحی این نسل پیش‌رو از زخم‌پوش‌ها پرداخته خواهد شد.*

واژه‌های کلیدی زخم‌پوش، پیزوالکتریک، زیست‌مواد پیزوالکتریک، تحریک الکتریکی، ترمیم زخم.

Engineering of Piezoelectric Wound Dressings: A Novel Approach for Accelerating Chronic Wound Healing

Hossein Norouzi Zahra Mohammadi Shaghayegh Kohzadi

Abstract *Nowadays, the clinical management of chronic wounds has become increasingly necessary due to the emergence of numerous challenges in public health, quality of life and healthcare costs of the target society. Research confirms that electrical stimulation accelerates the wound healing process by enhancing cell proliferation and increasing the production of cytokine. This therapeutic approach, which has attracted attention due to its safety, simplicity, and cost-effectiveness, is inspired by the endogenous electric field, which plays a vital role in various stages of wound healing, including inflammation, proliferation, and re-epithelialization, but its clinical use is limited due to the need for bulky and complex external devices. To overcome this shortcoming, advanced piezoelectric wound dressings have been developed that convert mechanical energy into electrical energy and provide the electrical stimulation necessary for wound healing. This technology can increase the effectiveness of treatment and, as a novel approach, introduces a new generation of skin dressings. In this article, the selection of piezoelectric materials and the main mechanism proposed in this type of materials, as well as their application in the design of this next generation of wound dressings, will be discussed.*

Keywords Wound Dressing, Piezoelectric, Piezoelectric Biomaterials, Electrical Stimulation, Wound Healing.

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۴/۷/۲۳ و تاریخ اصلاح مقاله ۱۴۰۴/۸/۳۰ تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۵/۲/۲۱ می‌باشد

(۱)کارشناس ارشد، آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران

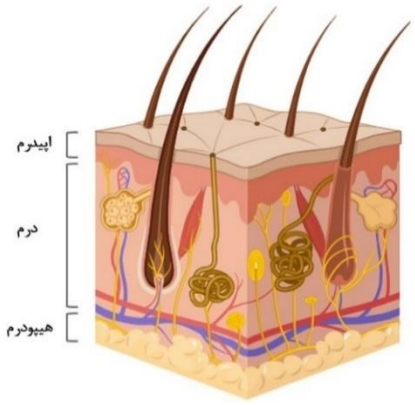
(۲) نویسندهٔ مسئول، دانشیار، آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای، دانشگاه تهران.

Email: mohamadiz@ut.ac.ir

(۳) دانشجوی دکتری، آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای، دانشگاه تهران.

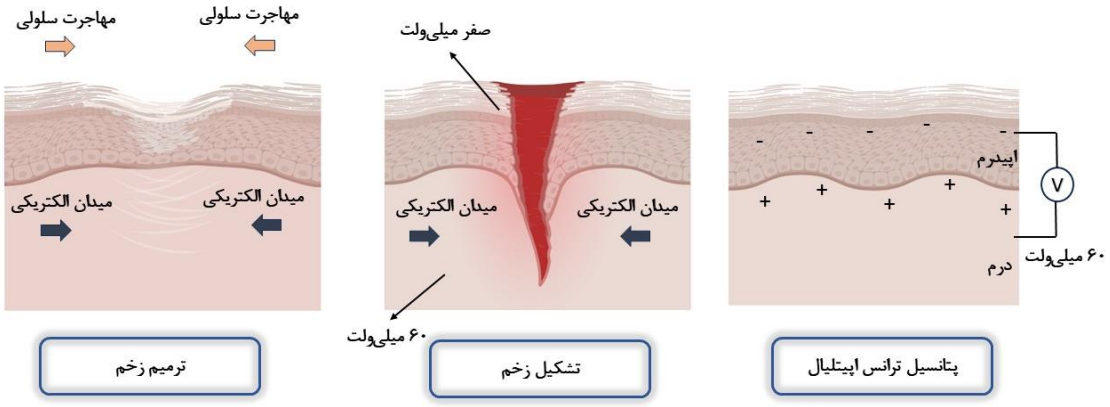
مقدمه

پوست؛ بزرگ‌ترین عضو بدن انسان، سدی محافظتی در برابر محیط خارجی فراهم می‌سازد که از سه لایه اپیدرم، درم و هیپودرم تشکیل شده است (شکل ۱). اپیدرم، خارجی‌ترین لایه پوست، به دلیل وجود لایه شاخی متشکل از سلول‌های مرده و حاوی کراتین، به عنوان سد دفاعی در مقابل عوامل خارجی عمل می‌کند و در برابر آب نفوذناپذیر است. این لایه، نقش حیاتی در کنترل مایعات بدن ایفا می‌کند و عمدتا مشتمل بر کراتینوسیت‌هاست. اپیدرم به طور مداوم در حال تولید سلول‌های جدیدی است که از لایه پایه منشأ می‌گیرند. این سلول‌های جدید به لایه‌های بالاتر اپیدرم فشار می‌آورند و در طول فرایند چرخش سلولی، در نهایت به لایه شاخی (لایه مرده پوست) می‌رسند و جایگزین سلول‌های مرده و قدیمی می‌شوند که از سطح پوست جدا می‌شوند. فرایند بازسازی مداوم اپیدرم، به حفظ سد دفاعی پوست و محافظت از بدن در برابر عوامل خارجی کمک می‌کند. درم که در زیر اپیدرم قرار دارد از بافت همبند غنی از الیاف کلاژن و الاستین تشکیل شده است که برای استحکام و خاصیت ارتجاعی پوست، حیاتی هستند. فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اصلی درم و مسئول تولید این پروتئین‌های ساختاری مهم هستند و در حفظ و نگه‌داری ساختار پوست، نقش کلیدی ایفا می‌کنند. همچنین رگ‌های خونی، رشته‌های عصبی، فولیکول‌های مو و غدد عرق نیز در این لایه جای داده شده است. هیپودرم، عمیق ترین لایه، عمدتا از بافت چربی تشکیل شده است که عایق است و بستری حاوی رگ‌های خونی و عروق عصبی فراهم می‌سازد [1-4].



شکل ۱ آناتومی پوست

بافت‌های اپیتلیال، یون‌ها را در سراسر اپیدرم حمل می‌کنند و یک پتانسیل ترانس‌اپیتلیال تشکیل می‌دهند که مانند نوعی باتری اپیدرمی عمل می‌کند (شکل ۲). در پوست سالم، پتانسیل ترانس-اپیتلیال مربوط به توزیع پلاریزه کل بارها در کانال‌های یونی در سلول اپیتلیال است که محدوده آن، بین ۱۰ الی ۶۰ میلی‌ولت است. هنگام بروز زخم‌های پوستی، باتری اپیدرمی، اتصال کوتاه پیدا می‌کند و پتانسیل ترانس‌اپیتلیال کاهش می‌یابد. این پتانسیل در زخمی که به طور کامل اپیدرم را قطع کرده است صفر است و گرادیان بالقوه یا جریان الکتریکی درون‌زایی را از ناحیه اپیدرم زخمی‌نشده به سمت زخم پدید می‌آورد [5]. جریان درون‌زای به وجود آمده با افزایش مقاومت الکتریکی در طول دوره ترمیم پوست زخمی، روند کاهشی خواهد داشت. میزان افزایش مقاومت، مرتبط با پیشرفت ترمیم اپیدرم است، بنابراین می‌توان از مقاومت به عنوان معیاری برای بهبود زخم استفاده کرد [6,7].



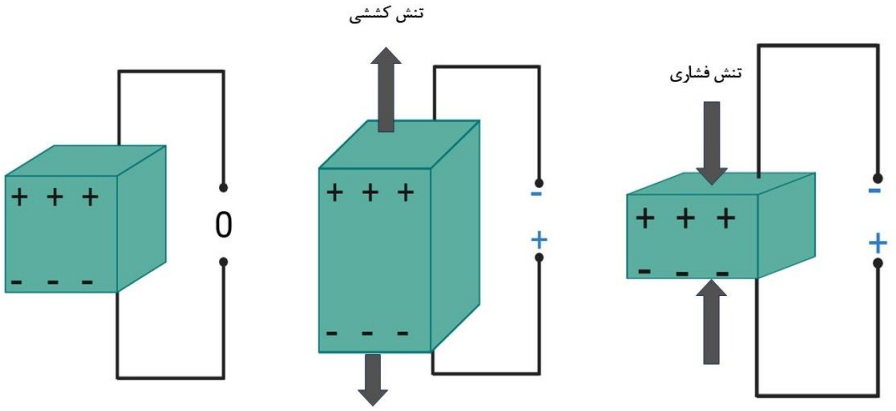
شکل ۲ پتانسیل ترانس‌اپیتلیال و اثر میدان الکتریکی در فرایند ترمیم زخم

تحقیقات اخیر در رابطه با ترمیم زخم‌های پوستی مؤید آن است که جریان الکتریکی ناشی از تحریک الکتریکی درون‌زای حاصل از زخم ممکن است مهاجرت و تکثیر سلولی را به سمت زخم در امتداد گرادیان الکتریکی هدایت کند و بهبود زخم و رشد بافت را تشویق کند [4,5,8]. این پدیده را الکتروتاکسی یا گالوانوتاکسی می‌نامند. خاطرنشان می‌گردد بافت پوست به سیگنال‌های الکتریکی حساس است و بسته به اجزای آن، رسانایی حدود $mS.cm^{-1}$ ۱۰$^{-۴}$× ۲٫۶–۱ را ارائه می‌کند [9] بنابراین در ترمیم زخم، جریان الکتریکی، استراتژی جذابی برای مهاجرت ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال به ناحیه آسیب‌دیده است [10]. هرچند، تحریک الکتریکی برون‌زا به منظور بهبود زخم پوستی نیازمند دستگاه‌های الکتریکی بزرگی است که معمولا باعث عدم رضایت بیماران می‌شوند، از این رو استراتژی جایگزین با توسعه این گونه زخم‌پوش‌ها همچنان به عنوان یک حوزه تحقیقاتی فعال در زمینه مدیریت زخم پوستی مطرح است. مطالعات نشان داده‌اند که زخم‌پوش‌های الکتروکاتیو و دارای رسانایی مشابه با پوست، به بازسازی زخم و ترمیم آن کمک می‌کنند و همین طور به طور گسترده در عرصه‌های متنوع مهندسی بافت از جمله ترمیم بافت عضلانی ـ اسکلتی، بازسازی استخوان، بازسازی عصب و ترمیم پوست مورد استفاده قرار می‌گیرند [13-11].

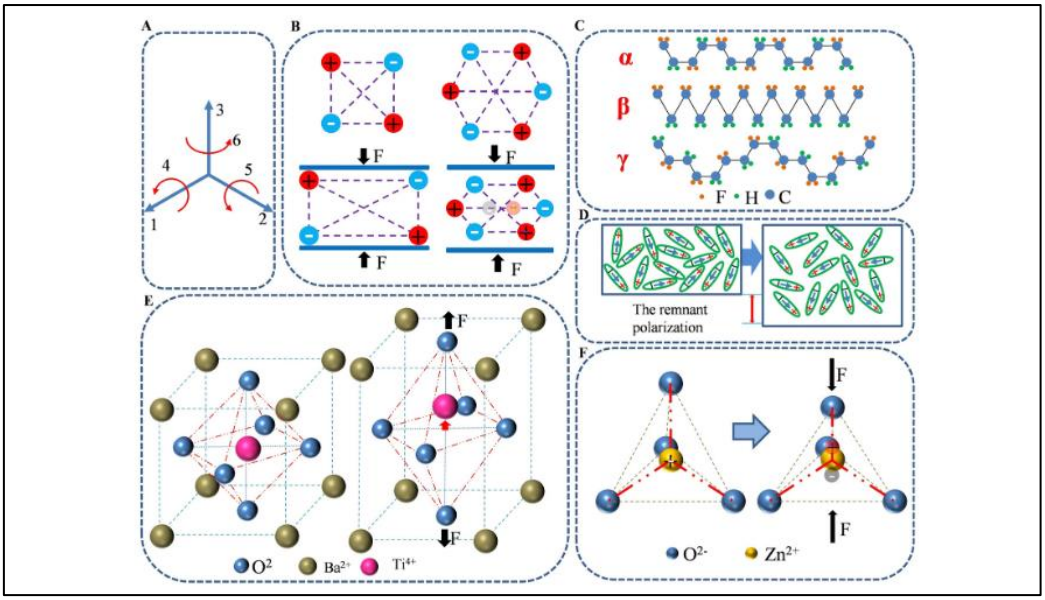
هدف از توسعه مهندسی بافت؛ ترمیم، جایگزینی و/یا بازسازی جزئی یا کامل اندام‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده‌ای است که به دلایلی، کارکرد صحیح خود را از دست داده‌اند. با توجه به اینکه بیشتر عملکرد سلول‌ها و اندام‌های بدن تحت کنترل سیگنال‌های الکتریکی قرار دارد، میدان‌های الکتریکی می‌توانند اثرات قابل توجهی در سلول‌ها باقی گذارند [14]. مطالعات مختلف نیز مؤید آن است که انواع متفاوتی از سلول‌ها، از جمله سلول‌های قرنیه، اپیدرم و اپیتلیال، به اعمال میدان‌های الکتریکی کوچک واکنش نشان می‌دهند و حرکت و جهت‌گیری آن‌ها از این میدان‌ها تأثیر می‌پذیرد. از طرف دیگر، این سلول‌ها تحت تأثیر مجموعه‌ای از فرایندهای تغییر ژنتیکی قرار می‌گیرند که به بازسازی و ترمیم بافت کمک می‌کنند [17-15]. از آنجایی که بیوالکتریسیته نقش حیاتی در بدن انسان به عهده دارد، الکتروتراپی به منظور بهبود کارکردهای زیست‌پزشکی همچون ترمیم زخم و بازسازی بافت، توسعه یافته است [18].

از طرف دیگر، مواد پیزوالکتریک، دسته‌ای از مواد هوشمندند که در پاسخ به تغییر شکل مکانیکی، میدان الکتریکی تولید می‌کنند. به عبارت دیگر، این مواد قادرند انرژی مکانیکی را بدون نیاز به ولتاژ خارجی، به قطبش الکتریکی تبدیل کنند. مکانیسم عمل مواد پیزوالکتریک را می‌توان در شکل (۳) مشاهده کرد.

مواد پیزوالکتریک نیاز به منبع تعبیه‌شده در خارج از بدن برای اعمال تحریک الکتریکی و یا کاشت الکترودها را از بین می‌برند. این مواد می‌توانند به آسانی با تبدیل تغییرات مکانیکی به سیگنال‌های الکتریکی، امکان انتقال الکتریسیته به سیستم‌های زنده را فراهم کنند. این تغییرات مکانیکی شامل مهاجرت سلول‌ها، حرکات طبیعی بدن و محرک‌های خارجی مانند ارتعاش و اولتراسوند می‌شوند. تبدیل محرک‌های الکتریکی به تنش‌های مکانیکی از طریق تغییر شکل هندسی در مواد پیزوالکتریک، تحت عنوان خاصیت پیزوالکتریک معکوس تعریف می‌گردد [19]. این مقاله به بررسی جامع اثر پیزوالکتریک و نقش سیگنال‌های الکتریکی در ترمیم زخم اختصاص دارد. ابتدا، مواد پیزوالکتریک و اصول عملکردی آن‌ها معرفی می‌شوند. سپس، بر تأثیر بیومواد پیزوالکتریک در این حوزه تمرکز می‌شود و در نهایت، کاربرد این مواد در تولید پانسمان‌های زخم مورد بحث قرار می‌گیرد.



شکل ۳ شماتیکی از اثر پیزوالکتریک



شکل ۴ نحوه اثرگذاری خاصیت پیزوالکتریک از منظر ساختار کریستالی [20]

اثر پیزوالکتریک

هنگامی که ماده‌ای تحت فشار مکانیکی قرار می‌گیرد یک میدان الکتریکی در سطح آن ایجاد می‌گردد. این پدیده به عنوان اثر پیزوالکتریک معرفی می‌شود که برای اولین بار در سال ۱۸۸۰ میلادی توسط کوری کشف شد [20]. تولید تنش مکانیکی در مواد پیزوالکتریک در نتیجه اعمال میدان الکتریکی، به عنوان اثر پیزوالکتریک معکوس شناخته می‌شود. متقابلا، اثر پیزوالکتریک مستقیم به پدیده‌ای اشاره دارد که در آن اعمال فشار یا کشش به ماده پیزوالکتریک، یک اختلاف پتانسیل الکتریکی قابل اندازه‌گیری ایجاد می‌کند که پس از حذف تنش، از بین می‌رود. رابطه بین الکتریسیته و نیرو در اثر پیزوالکتریک را می‌توان با معادلات (۱) و (۲) توصیف کرد:

$$S_i = S^E_{ij} T_j + d_{im} E_m \quad (۱)$$

$$D_k = d_{jk} T_j + \varepsilon^T_{km} E_m \quad (۲)$$

که در آن T نشان‌دهنده تنش، d؛ ضریب پیزوالکتریک، S؛ کرنش، D مخفف جابه‌جایی الکتریکی، S^E ماتریس انطباق مکانیکی ماده تحت یک میدان الکتریکی ثابت E و ε^T ثابت دی-الکتریک ماده در تنش ثابت است. زیرنویس‌های i، j و k به ترتیب نمایانگر جهات مختصات مادی ۱، ۲ و۳ هستند که با محورهای دکارتی (x، y و z) مطابقت دارند.

اثر پیزوالکتریک در مواد خاصی مشاهده می‌شود که دارای ساختار کریستالی غیر متقارن و فاقد مرکز تقارن هستند. در چنین موادی، توزیع نامنظم یون‌ها باعث ایجاد دوقطبی‌های الکتریکی دائمی می‌شوند که اساس خاصیت پیزوالکتریک را تشکیل می‌دهند [21,22]. زمانی که هیچ نیروی خارجی به ساختار ماده وارد نشود ماده از نظر الکتریکی خنثی است. با این حال، هنگامی که یک نیروی خارجی به ماده پیزوالکتریک برای ایجاد یک دوقطبی الکتریکی اعمال می‌گردد، کل گشتاور دوقطبی همه واحدها با هم جمع می‌شوند و میدان پیزوالکتریک نهایی را تشکیل می‌دهند (شکل ۴) [23].

نقش تحریک الکتریکی در ترمیم زخم

پوست به عنوان بزرگ‌ترین عضو بدن انسان، سطح بدن را می‌پوشاند و عملکردهای حیاتی، از جمله درک محرک‌های خارجی، تنظیم دما، و محافظت در برابر آسیب‌های خارجی را به عهده دارد [24,25]. روش‌های جراحی، ضربه‌های مکانیکی، سوختگی‌ها و پاتولوژی‌های متنوع (مانند دیابت و بیمارهای عروقی) می‌توانند منجر به زخم‌های مزمن مکرر شوند [26,27]. نیاز به درمان‌های طولانی‌مدت در جهت التیام زخم‌های مزمن، سبب تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی بر بیمار و شبکه درمانی می‌شود. با در نظر گرفتن افزایش رو به تزاید این معضل ناشی از روند فزاینده پیر شدن جامعه، زخم‌های پوستی به عنوان یک

بحران جدی و تهدید کلیدی برای توسعه اجتماعی و اقتصادی در سطح جهانی مطرح است [20].

بهبود طبیعی زخم را می‌توان به چهار مرحله هموستاز، التهاب، تکثیر و بلوغ طبقه‌بندی کرد. هموستاز یک پاسخ فوری به آسیب است که با هدف جلوگیری از خون‌ریزی و از طریق تجمع پلاکت‌ها در محل ضایعه عروقی آغاز می‌شود. این تجمع به تشکیل آمبولی پلاکتی اولیه می‌انجامد که متعاقبا بستر لازم برای پلیمریزاسیون فیبرین و ایجاد لخته خونی نهایی را فراهم می‌سازد [30-28]. تحقیقات مؤید آن است که ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها تحت تأثیر تحریک الکتریکی درون‌زا به سمت محل زخم مهاجرت می‌کنند و با تسریع در مرحله التهابی، باعث کاهش دوره زمانی ترمیم زخم می‌شوند [31,32]. هوآر و همکاران نشان دادند که مهاجرت ماکروفاژها توسط میدان الکتریکی هدایت می‌شود و قدرت میدان هدایت‌شده با سرعت مهاجرت همبستگی دارد. حضور یک میدان الکتریکی باعث فعال شدن فسفاتیدیل‌لینوزیتول کیناز درون‌سلولی (PI3K) و کیناز تنظیم‌شده با سیگنال خارج سلولی (Erk)، حرکت کلسیم داخل سلولی و قطبش اکتین و در نتیجه، تنظیم ترشح سیتوکین‌ها از ماکروفاژها می‌گردد [33].

وانگ و همکاران، با کاشت زیرجلدی اسفنج‌های پلی (وینیل‌الکل) و تحریک الکتریکی برای نظارت بر سلول‌های سیستم ایمنی دریافتند که جذب نوتروفیل با فسفوریلاسیون Erk مرتبط است [34]. با برطرف شدن التهاب، فاز تکثیر شروع می‌شود. در این دوره، همزمان با بازسازی فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و اعصاب محیطی، مویرگ‌های جدید برای تشکیل بافت گرانوله پدید می‌آورند و بدین ترتیب روند کلی ترمیم زخم تکمیل می‌گردد [35]. تحریک الکتریکی با استفاده از پاسخ‌های سلولی سبب تهییج تکثیر فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن و ترشح فاکتورهای رشد می‌شود و در نتیجه، این تحریک به واسطه تسهیل مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و افزایش عروقی شدن، پتانسیل بالایی در تسریع فرایند ترمیم زخم ارائه می‌کند [10,31,36]. سوابیها و همکاران به صورت تجربی دریافتند که تحریک الکتریکی به طور مؤثری، باعث افزایش تکثیر کراتینوسیت‌ها، ترشح انواع فاکتور رشد و کاهش التهاب می‌شود [37]. از طرف دیگر، کنستانتینو و همکاران نشان دادند که تحریک الکتریکی به عنوان یک عامل مؤثر، علاوه بر افزایش مهاجرت و تکثیر سلولی، فعال‌سازی رونویسی ژن‌ها در مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط را نیز تقویت می‌کند [38]. تحقیقات ژائو و همکاران مؤید آن بود که فعال‌سازی گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی توسط یک میدان الکتریکی باعث القای مسیرهای سیگنال‌دهی در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. این پدیده، ترشح بالاتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و افزایش متعاقب رگ‌زایی در مطالعات انجام‌شده درون‌تن را در پی دارد [39]. تغییر مورفولوژیک فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌های انقباضی، یک رویداد کلیدی در خاتمه فرایند التیام زخم است. این پدیده سلولی امکان بسته شدن مؤثر زخم را از طریق انقباض فراهم می‌آورد و زمینه‌ساز بازسازی ساختار بافتی و تشکیل اپیدرم جدید می‌شود. به دنبال بازسازی بافت، انقباض زخم رخ می‌دهد که شامل جایگزینی کلاژن نوع III با کلاژن نوع I است. این امر به سازمان‌دهی فیبریل‌های موازی می‌انجامد که در نتیجه آن، یک اسکار هیپوسلولی شکل می‌گیرد [40,41].

تحریک الکتریکی با تحریک جمع‌شدگی میوفیبروبلاست‌ها و تسریع تبدیل کلاژن نوع III به نوع I، به طور ملموسی فاز بازسازی زخم را بهینه می‌سازد و منجر به کاهش چشم‌گیر در سفتی و ضخامت اسکار می‌شود [42,43]. علاوه بر این، تحت تأثیر تحریک الکتریکی، مهاجرت سلول‌های ایمنی تسریع می‌شود و فاگوسیتوز در مرحله التهابی بهبود می‌یابد. تحریک الکتریکی همچنین با تسریع انتقال زخم به فاز تکثیر باعث بازسازی بافت و رگ‌زایی می‌شود و اسکار زخم را در مرحله بازسازی کاهش می‌دهد. وجود یک میدان الکتریکی درون‌زا در محل آسیب‌های پوستی برای اولین بار توسط امیل دوبوآ ریموند در سال ۱۸۴۳ میلادی به ثبت رسید [10,44]. تحقیقات بعدی نیز وجود یک جریان الکتریکی پایدار و مستقیم را در ناحیه زخم تأیید کرده‌اند. میدان‌های الکتریکی درون‌زا در محل آسیب تا زمان بهبود کامل زخم پابرجا هستند. این مشاهده، فرضیه نقش این میدان‌ها در هدایت مهاجرت سلولی و در نتیجه، شتاب‌بخشی به فرایند بهبود زخم را تقویت می‌کند [45,46]. تحریک الکتریکی در مقایسه با سایر روش‌های درمانی نظیر اکسیژن‌درمانی، درمان با فشار منفی و اولتراسوند به دلیل هزینه پایین، سادگی در اجرا و ایمنی بیولوژیکی، روشی بسیار کارآمد محسوب می‌شود [47,48] که برای درمان زخم‌ها در محیط‌های بالینی به طور گسترده‌ای با استفاده از دستگاه‌های قابل حمل مختلف مورد

مطالعه قرار گرفته است [49]. تحریک الکتریکی برون‌زا عمدتا برای شبیه‌سازی یا افزایش پتانسیل الکتریکی زخم استفاده می‌گردد. برای اعمال تحریک الکتریکی جهت ترمیم زخم، دو الگوی اصلی برای قرار دادن الکترودها وجود دارد. در الگوی اول، الکترود کاتد به صورت مرکزی بر روی زخم قرار گرفته و الکترود آند در اطراف پوست سالم مجاور زخم جای داده می‌شود. در الگوی دوم، هر دو الکترود به صورت دوطرفه بر روی پوست سالم در دو سوی زخم قرار می‌گیرند [50]. حالت‌های تحریک الکتریکی این دستگاه‌ها به طور کلی به عنوان جریان مستقیم، جریان پالسی و جریان متناوب طبقه‌بندی می‌شوند [49,51].

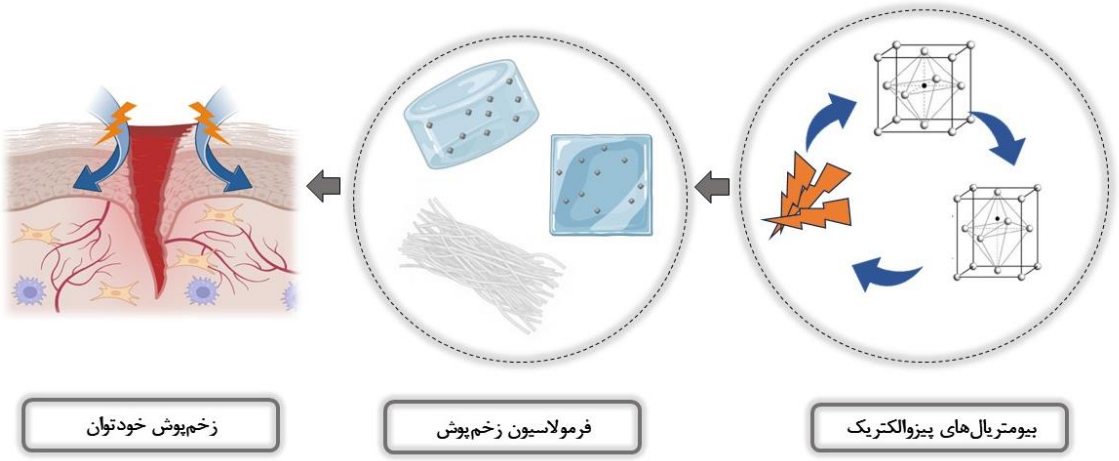
در حال حاضر، اگرچه مطالعات و کاربردهایی برای اعمال تحریک الکتریکی در جهت درمان زخم‌ها وجود دارد ولیکن، تنظیم پارامترهایی مانند اندازه ولتاژ و مدت زمان اعمال آن و نیز فرکانس تحریک الکتریکی هنوز تا حدودی بحث برانگیز است. تا کنون، پرمصرف‌ترین منابع تأمین انرژی قابل حمل برای سیستم‌های الکتریکی، باتری‌ها هستند، با این حال، با توجه به طول عمر محدود آن‌ها و لزوم شارژ مجدد در بازه‌های زمانی کوتاه ضروری است روشی جایگزین برای تأمین انرژی الکتریکی مورد نیاز در نظر گرفته شود. امروزه این قابلیت فراهم شده است که دستگاه‌های قابل حمل خودتغذیه را می‌توان بر اساس مکانیسم‌های مختلف تولید جریان مانند اثرات تریبوالکتریک، پیزوالکتریک، ترموالکتریک، فوتوالکتریک یا القای الکترومغناطیسی توسعه داد [54-52]. ظهور این دستگاه‌های خودنیرو، رویکرد جدیدی را برای تحریک الکتریکی به منظور تهییج و ترویج بهبود زخم ارائه می‌دهد.

زخم‌پوش‌ها و مواد پیزوالکتریک

در حال حاضر، درمان رایج تروماهای پوستی، استفاده از زخم‌پوش‌ها است که به عنوان یک مانع فیزیکی بین زخم و محیط خارجی عمل می‌کند و از محل زخم در مقابل عوامل بیرونی محافظت می‌کند [55].

پانسمان‌های رایج زخم شامل گاز، باند، هیدروژل، فیلم و فوم است [55,56]. انواع مختلف زخم‌پوش، مزایا و معایب متفاوتی در بر دارند. پانسمان‌های سنتی زخم مانند انواع باند و گاز، در درجه اول اثرات محافظتی کلی از جمله توقف خون‌ریزی و جذب ترشحات زخم را ارائه می‌دهند، هرچند که به دلیل ماهیت فیزیکی آن‌ها و چسبیده شدن به ناحیه زخم، جداسازی آن‌ها از موضع زخم مشکل‌زا خواهد بود. پانسمان‌های فومی که عمدتا از پلی‌اورتان تشکیل شده‌اند دارای ساختار متخلخل جامدند و نفوذپذیری بالایی دارند که آن‌ها را قادر به جذب مقادیر زیادی از ترشحات می‌کند اما با این وجود به علت تثبیت جزیی و ناپایدار به موضع زخم، استفاده از یک پانسمان بیرونی برای نگه داشتن و پایدار کردن آن‌ها بر روی زخم الزامی است [57]. زخم‌پوش‌های هیدروژلی، با ایجاد محیطی مرطوب همراه با جذب ترشحات بافتی و البته به دلیل خواصی مانند تحویل عامل درمانی، پاسخ محرک و نظارت هوشمند می‌توانند رویکرد مناسبی برای درمان باشند [58] با این حال، دارای محدودیت‌هایی از جمله خواص مکانیکی ضعیف و نیز نامناسب بودن برای زخم‌هایی با ترشحات بیش از حد هستند [25].

اگرچه امروزه زخم‌پوش‌های با قابلیت‌های فزاینده و چندمنظوره توسعه یافته‌اند و مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌اند ولیکن زخم‌های مزمن مقاوم به درمان همچنان چالش بزرگی در زنجیره درمانی هستند. تحقیقات نشان داده است که درمان زخم به کمک تحریک الکتریکی می‌تواند به طور مؤثری باعث افزایش سرعت ترمیم زخم شود [59,60]. دستگاه‌های تحریک الکتریکی سنتی که معمولا در مراقبت‌های بالینی استفاده می‌شوند حجیم هستند و حمل و نقل آن‌ها دشوار است. نوع جدیدی از زخم‌پوش‌ها مانند زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک می‌توانند با ایجاد میدان الکتریکی مؤثر موجب تحریک الکتریکی زخم شوند و سرعت بهبود زخم را ارتقا بخشند. مواد پیزوالکتریک که ماهیتا قابلیت تبدیل انرژی مکانیکی به انرژی الکتریکی را در بر دارند [63-61]، علاوه بر کاربردهای متداول خود در حسگرها و هیدروفون‌ها، اکنون به عنوان یک جزء کلیدی در پانسمان‌های زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. این زخم‌پوش‌ها با ایجاد تحریک الکتریکی در بهبود زخم مؤثرند و پتانسیل بالایی در این حوزه ارائه داده‌اند تا جایی که به عنوان یک فرآورده امیدبخش برای رفع آلام بیماران درگیر زخم‌های سخت‌درمان مطرح شده‌اند (شکل ۵). این مطالعه مروری، آخرین پیشرفت‌های تحقیقاتی زخم‌پوش‌ها را با جهت‌گیری بر روی تحقیقات پیزوالکتریک بررسی می‌کند.



شکل ۵ مواد پیزوالکتریک زیستی و کاربرد آن‌ها به عنوان زخم‌پوش

انواع زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک

پیزوالکتریک به عنوان یک ویژگی حیاتی بافت‌های زنده، نقش به‌سزایی در پدیده‌های مختلف فیزیولوژیکی و بیولوژیکی دارد. در نتیجه، تا کنون مواد زیست‌تقلید که دارای خاصیت پیزوالکتریک هستند در کاربردهای زیست‌پزشکی به ویژه در ترمیم انواع بافت‌های آسیب‌دیده استفاده شده‌اند. ثابت شده که داربست‌های پیزوالکتریک با تهییج، ترویج و تسریع فرایندهای بیولوژیکی مختلف در بدن انسان منجر به بازسازی سریع‌تر و پایدارتری می‌شوند.

در حال حاضر، مواد متعددی مشتمل بر مواد معدنی مانند کوارتز، اکسید روی، تیتانات‌زیرکونات سرب و باریم‌تیتانات، و همچنین مواد آلی مانند پلی (وینیلیدین فلوراید) و کوپلیمرهای آن، ویژگی‌های پیزوالکتریک را از خود نشان می‌دهند. علاوه بر مواد طبیعی و سنتزی که عموما در سه دسته اصلی پلیمرهای پیزوالکتریک، سرامیک‌های پیزوالکتریک و کامپوزیت‌های پیزوالکتریک طبقه‌بندی می‌شوند و در صنایع مختلف کاربرد دارند، برخی از بافت‌های بیولوژیکی نظیر استخوان و تاندون نیز دارای خواص پیزوالکتریک هستند.

زخم‌پوش‌های حاوی سرامیک‌های پیزوالکتریک

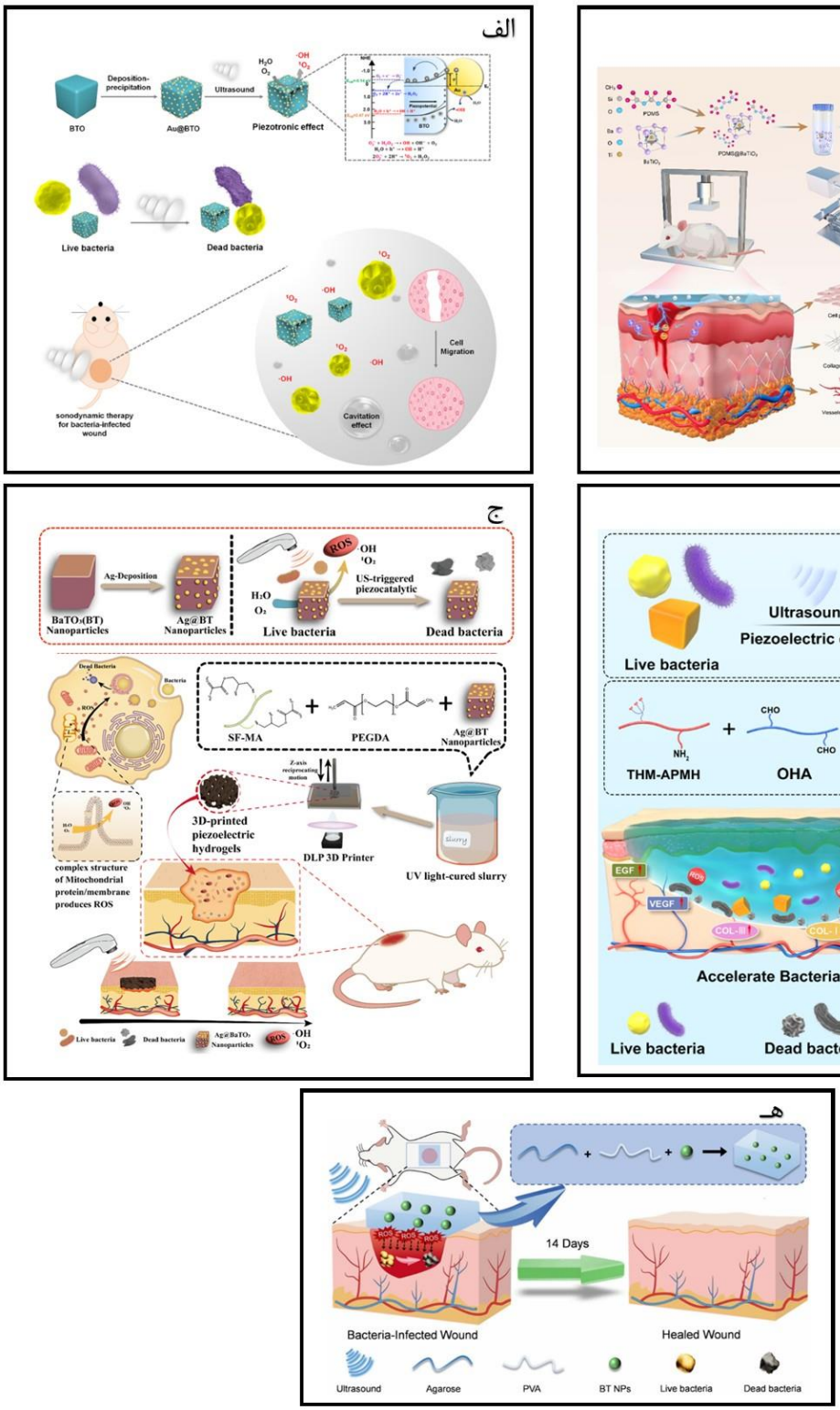
سرامیک‌های پیزوالکتریک مختلف به دلیل ویژگی‌های برجسته‌ای مانند ضریب پیزوالکتریک بالا و خواص مکانیکی مطلوب، جذابیت فوق‌العاده‌ای برای استفاده در پزشکی زیستی دارند، با این حال، سمیت ذاتی برخی از این مواد، به خصوص پیزوسرامیک‌های حاوی سرب، کاربرد برخی از آن‌ها را در بدن ممنوع یا محدود می‌کند و از این رو، نیاز به جایگزین‌های ایمن‌تر را برجسته می‌سازد [64]. در سال‌های اخیر، سرامیک‌های پیزوالکتریک پلی‌کریستال به دلیل مزایایی همچون هزینه تولید کمتر، سختی مکانیکی مناسب، ابعاد کوچک‌تر و فرایندپذیری مطلوب‌تر به عنوان جایگزینی برای کریستال‌های تک‌بلور کوارتز در ساخت حسگرهای زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند، با این حال، با وجود برخی محدودیت‌ها در عملکرد سرامیک‌های پیزوالکتریک، کریستال‌های کوارتز همچنان به دلیل پایداری فرکانسی و دقت بسیار بالا در کنترل آن، گزینه ارجح در کاربردهایی به شمار می‌روند که نیازمند دقت فرکانسی فوق‌العاده هستند [65]. اگرچه، کاربرد سرامیک‌ها در چنین سامانه‌های حساسی تا کنون محدود باقی مانده است ولیکن بعضا در مسیر تحقیقات هستند. در همین راستا، برخی از پیزوسرامیک‌ها به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و زیست‌سازگاری مناسب، برای استفاده در زخم‌پوش‌های هوشمند مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند که در ادامه به معرفی و بررسی مهم‌ترین آن‌ها پرداخته می‌شود.

باریم‌تیتانات. باریم‌تیتانات یک ماده فروالکتریک با ضریب پیزوالکتریک قابل توجهی (حدود ۱۷۰ پیکوکولن بر نیوتن (pC/N)) است [66,67]. این ماده به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی برجسته، از جمله زیست‌سازگاری بالا و قابلیت اتصال محکم به

بافت استخوان، ماده‌ای مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی محسوب می‌شود [68,69]. علاوه بر این، با بهره‌گیری از خاصیت پیزوالکتریک، نه تنها تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشد، بلکه با شبیه‌سازی پتانسیل الکتریکی ناشی از تنش، فرایند بازسازی بافت را تسهیل می‌کند [70,71]. وو و همکاران، یک نانوکامپوزیت هیبریدی از جنس باریم‌تیتانات و نانوذرات نقره توسعه دادند (شکل ۶ ـ الف). این ساختار از طریق هم‌افزایی خاصیت پیزوالکتریک باریم‌تیتانات و بار الکتریکی نقره، قابلیت قابل توجهی در تولید گونه‌های فعال اکسیژن دارد که منجر به اثر ضد باکتریایی قوی می‌شود، به طوری که فعال‌سازی با اولتراسوند در یک مدل زخم عفونی درون‌تنی، بهبودی کامل را پس از دوازده روز به همراه داشت [72]. زو و همکاران نیز در یک مطالعه، سیستمی با مکانیزم ضربه‌های مکانیکی تکراری ـ تحریک الکتریکی با استفاده از فیلم کامپوزیتی پیزوالکتریک بر پایه پلی (دی‌متیل سیلوکسان) و باریم‌تیتانات معرفی کردند (شکل ۶ ـ ب). فیلم کامپوزیت پیزوالکتریک ارائه‌شده، کارآمدتر از ابزارهای تحریک الکتریکی معمول عمل می‌کند و انرژی را از فشار دستگاه تحریک و نیروی کششی حاصل از فعالیت‌های طبیعی موش، به طور همزمان و با بازدهی بالا، جمع‌آوری می‌کند. نتایج نشان داد که تحریک پیزوالکتریک تولیدشده توسط غشای کامپوزیتی، چرخه سلولی را سرعت می‌بخشد و تکثیر فیبروبلاست را تقویت می‌کند. علاوه بر این، تحریک پیزوالکتریک تغییرات مطلوبی را در بیان ژن فیبروبلاست از جمله افزایش بیان فاکتور رشد تبدیل‌کننده (TGF-β1)، فاکتور رشد بافت همبند، کلاژن نوع I، کلاژن نوع III، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و اکتین ماهیچه‌های صاف آلفا ایجاد کرد [73].

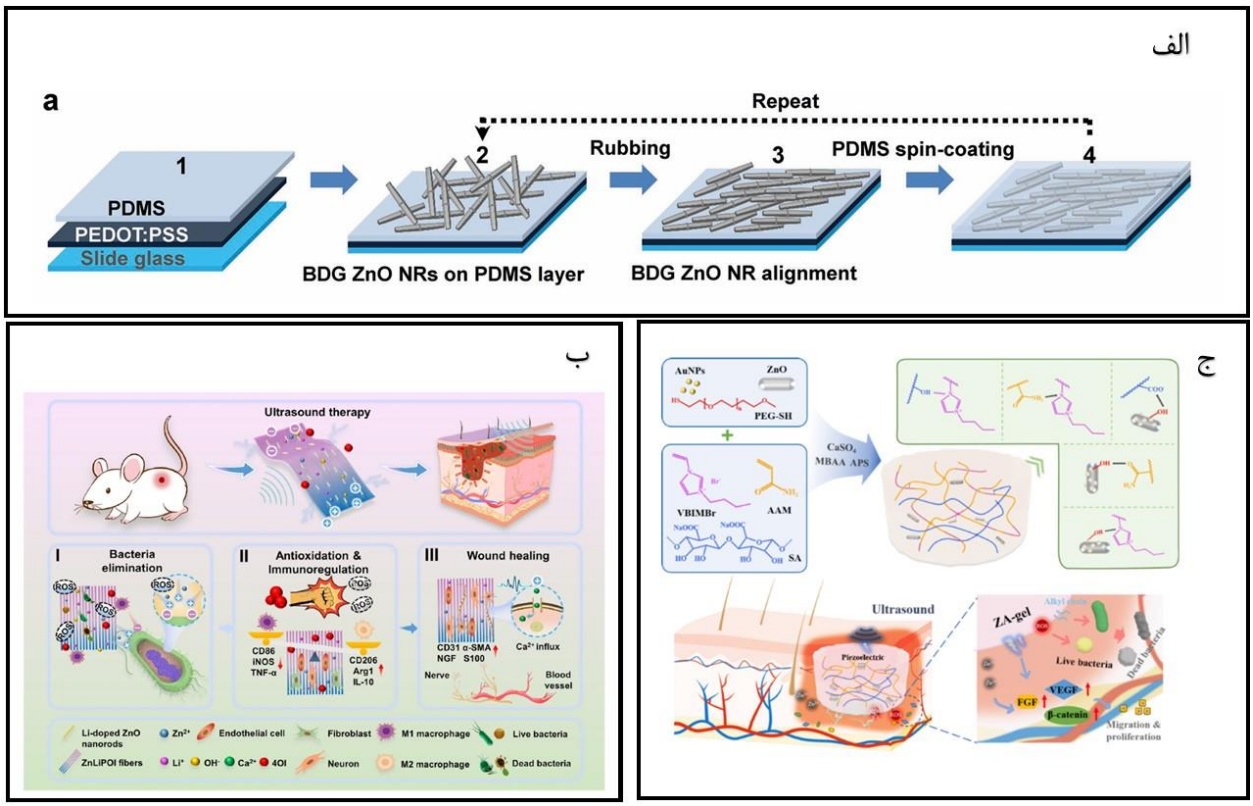
امروزه بهبود و درمان زخم‌هایی که تحت تأثیر عفونت باکتریایی قرار دارند به یک چالش مهم در حوزه سلامت عمومی تبدیل شده است و نیاز به راه‌کارهای درمانی مؤثر را برجسته می‌سازد. پیزوکاتالیتیک، به عنوان یک استراتژی جدید در درمان ضد باکتریایی، در سال‌های اخیر با استفاده از حساس‌کننده‌های اولتراسوند برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن مورد توجه قرار گرفته است. تولید گونه‌های فعال اکسیژن در میتوکندری که به عنوان محصولات فرعی متابولیسم اکسیژن شناخته می‌شود در فرایند تخریب غشای باکتری نقشی حیاتی ایفا می‌کند. در مطالعه‌ای توسط چن و همکاران، هیدروژلی پیزوالکتریک متشکل از یک شبکه پلیمری دوگانه ابریشم و پلی(اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، حاوی نانوذرات باریم‌تیتانات رسوب‌گذاری‌شده با نانوذرات نقره، سنتز شد (شکل ۶ ـ ج). افزودن این نانوذرات، علاوه بر بهبود خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری، عملکرد پیزوکاتالیستی قابل توجهی را تحت تحریک ۵ دقیقه‌ای اولتراسونیک ارائه داد که منجر به نابودی تقریبا ۹۹درصدی باکتری‌های اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس در شرایط آزمایشگاهی گردید [74]. معمولا هیدروژل‌های زخم‌پوش سنتی، قابلیت ایجاد میدان الکتریکی را ندارند و برای فعال‌سازی فرایند بازسازی سلولی به تحریکات خارجی وابسته‌اند. با این حال، ظهور هیدروژل‌های پیزوالکتریک، پیشرفت چشم‌گیری محسوب می‌شود؛ زیرا در آن‌ها مزایای ذاتی نانومواد پیزوالکتریک و ساختار هیدروژلی برای تسریع در ترمیم زخم‌ها با هم ترکیب می‌شوند [75]. لیو و همکاران، هیدروژل نانوکامپوزیتی متشکل از N– [Tris (هیدروکسی متیل) متیل] آکریلامید، N–(۳–آمینوپروپیل) متاکریلامید هیدروکلراید هیالورونیک اسید و باریم‌تیتانات با فعالیت ضدباکتریایی عالی برای دستیابی به اثربخشی قابل توجه در بستن زخم طراحی کردند. خاصیت پیزوالکتریک نانوذرات باریم‌تیتانات، با تحریک امواج اولتراسونیک، به تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سطح نانوذرات انجامید و در نتیجه، ویژگی‌های ضدمیکروبی برجسته‌ای به هیدروژل بخشید (شکل ۶ ـ د) [76].

زو و همکاران یک چسب زخم پیزوالکتریک شامل نانوذرات باریم‌تیتانات کپسوله‌شده درون هیدروژل زیست‌سازگار مشتمل بر پلی (وینیل الکل) و آگارز تهیه کردند. این زخم‌پوش با رویکردی مبتنی بر پدیده کاتالیز پیزوالکتریک ایجادشده از طریق تحریک مکانیکی اولتراسوند توانست بیش از ۹۰ درصد باکتری استافیلوکوک اورئوس را در عرض ۱۰ دقیقه به وسیله تولید گونه‌های فعال اکسیژن از بین ببرد. ضمن اینکه، القای ترمیم زخم (بهبود ۹۲٫۶ درصدی تا روز ۱۴) با افزایش رگ‌زایی، رسوب کلاژن، بازسازی بافت پوشش اپیتلیال و کاهش سیتوکین‌های التهابی نظیر TNF-α و IL-6 در مقایسه با گروه‌های کنترل همراه بود (شکل ۶ ـ ه) [77].



شکل ۶ تصاویر شماتیک: الف) طراحی نانوکامپوزیت باریم‌تیتانات و نقره برای ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن در ترمیم زخم [72]، ب) نحوه ترمیم زخم با استفاده فیلم کامپوزیتی بر پایه پلی (دی‌متیل سیلوکسان) و باریم‌تیتانات [73]، ج) طراحی و نحوه اثرگذاری هیدروژل پرینت‌شده بر پایه ابریشم، گلیسیدیل متاکریلات، پلی(اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، نانوذره نقره و باریم‌تیتانات [74]، د) تأثیر استفاده از هیدروژل تزریقی نانوکامپوزیتی متشکل از N– [Tris (هیدروکسی متیل) متیل] آکریلامید، N–(۳–آمینوپروپیل) متاکریلامید هیدروکلراید هیالورونیک اسید و باریم‌تیتانات برای زخم‌های پوستی [76]، ه) هیدروژل بر پایه آگارز و پلی (وینیل الکل) و نانوذرات باریم‌تیتانات به عنوان چسب زخم برای زخم‌های عفونی و مزمن [77]

اکسید روی. اکسید روی نیز یکی دیگر از مواد سرامیکی پیزوالکتریک است که ضریب پیزوالکتریک آن در بازه ۱۵–۱۰ pC/N قرار دارد [78]. روی با پتانسیل تنظیم و تقویت فعالیت آنزیم‌های کلیدی، نقشی حیاتی در تکثیر و بازسازی سلول‌ها ایفا می‌کند. همچنین، نانوذرات اکسید روی به دلیل خواص ضد باکتریایی، رشد میکروبی را متوقف می‌سازند. با وجود نگرانی‌های موجود در مورد سمیت نانوذرات اکسید روی، تحقیقات نشان داده است که این نانوذرات در بستر پلی‌یورتان می‌توانند تمایز، تکثیر و چسبندگی سلول‌های مزانشیمی را به طور مؤثری ارتقا دهند [84-79]. در مطالعه‌ای توسط بانگ و همکاران، زخم‌پوش هیدروژلی پلی (دی متیل سیلوکسان) آرایش‌یافته دوطرفه با نانولوله‌های اکسید روی توسعه یافت که در پاسخ به خمش ۵ میلی‌متری، پتانسیل الکتریکی ۱٫۸ ولت تولید گردید (شکل ۷ ـ الف). این زخم‌پوش در مدل حیوانی با تولید ولتاژ در محدوده ترمیم زخم و در آزمایش‌های برون‌تنی، با افزایش مهاجرت فیبروبلاست‌ها، تولید فاکتورهای رشد و بیان ژن‌ها باعث تسریع در فرایند بهبود زخم شد [85]. وانگ و همکاران، به منظور افزایش خاصیت پیزوالکتریک، یک لایه ۴ اکتیل ایتاکونات دوپ‌شده با لیتیم به عنوان پوشش بر سطح میکروالیاف کامپوزیتی بر پایه پلی (ال ـ لاکتیک اسید) حاوی نانوذرات اکسید روی نشاندند. این ساختار مهندسی‌شده به عنوان یک زخم‌پوش پاسخگو به اولتراسوند به کار گرفته شد. گنجاندن اتم‌های لیتیم، ضمن ایجاد اعوجاج در شبکه اکسید روی و افزایش شکاف باند، خواص پیزوالکتریک میکروالیاف کامپوزیتی را افزایش داد و ترکیبی مناسب و کاربردی را با پلی (ال ـ لاکتیک اسید) فراهم آورد. نتایج این تحقیق نشان‌دهنده آن است که میکروالیاف پیزوالکتریک در حین عفونت و التهاب، به دلیل خواص ضد باکتریایی و قابلیت برنامه‌ریزی مجدد ماکروفاژها، موجب بازیابی عملکرد میتوکندری می‌شوند که این فرایند حیاتی، به نوبه خود، به دستیابی هموستاز و کوتاه شدن فازهای التهابی کمک می‌کند. در تست حیوانی این میکروالیاف، ترمیم زخم‌های موش صحرایی بدون ایجاد اسکار به ۱۲ روز بهبود یافت (شکل ۷ ـ ب) [86].



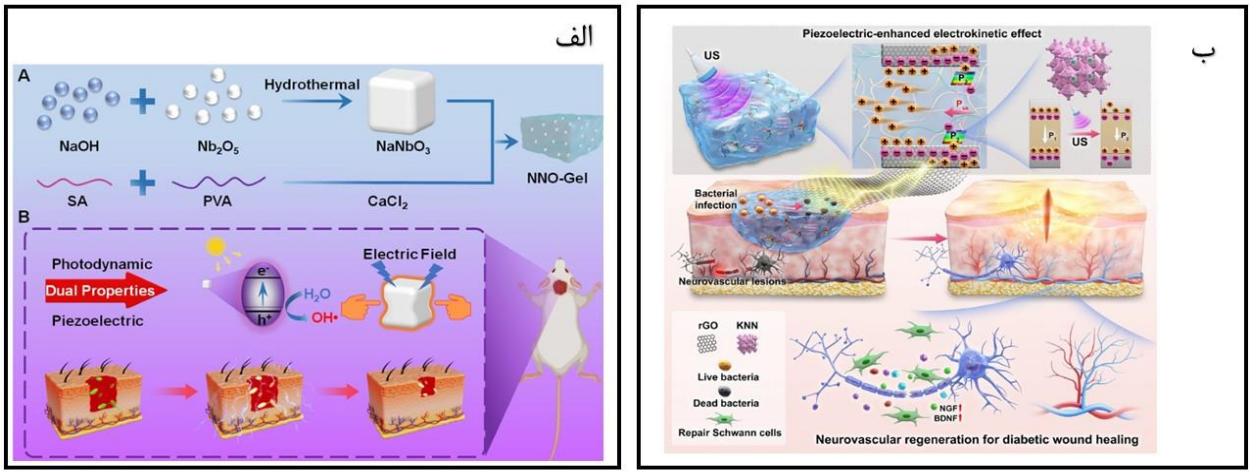
شکل ۷ تصاویر شماتیک: الف) طراحی زخم‌پوش بر پایه پلی (دی متیل سیلوکسان) پوشش‌دهی‌شده با نانولوله‌های اکسید روی [85]، ب) نحوه تأثیرگذاری زخم‌پوش پلی (لاکتیک اسید) و اکسید روی به منظور ترمیم زخم پوستی [86]، ج) اثر ترکیب نانوذرات اکسید روی پوشش‌دهی‌شده با پلی (اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا برای زخم‌های عفونی و مزمن [87]

در مطالعه‌ای اخیرا ژو و همکاران، هیدروژل پیزوالکتریک مشتمل بر پلیمر ـ مایع یونی مبتنی بر سدیم‌آلژینات و پلی‌آکریل‌آمید حاوی نانوذرات اکسید روی، پلی(اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا طراحی و تهیه کردند. این هیدروژل با فعال‌سازی خاصیت پیزوالکتریک اکسید روی باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن و عملکرد ضد باکتریایی شد. از طرفی، با ایجاد تحریک الکتریکی و آزادسازی یون‌های روی، تکثیر سلولی و مهاجرت را برای ترمیم زخم سرعت بخشید. این هیدروژل، در آزمون درون‌تنی تحت درمان اولتراسوند مدل زخم عفونی‌شده پوستی در موش، قابلیت بالایی در تشکیل رسوب بیشتر و منظم کلاژن و بازسازی بهتر بافت پوشش اپیتلیال نسبت به نمونه‌های کنترل، کاهش میزان سایتوکین‌های التهابی مانند IL-6 در محل زخم و عدم سمیت سیستمیک ارائه کرد (شکل ۷ ـ ج) [87].

سدیم‌نیوبات. سدیم‌نیوبات، سرامیک پیزوالکتریک بدون سرب با ضریب پیزوالکتریک ۸۰ pC/N است و افزودن لیتیم، در ساختار این ماده علاوه بر بهبود زینترینگ و استحکام مکانیکی، خواص زیستی آن از جمله تکثیر بازسازی سلول‌ها را نیز افزایش می‌دهد [88]. چن و همکاران هیدروژلی با خواص فوتودینامیک و پیزوالکتریک بر پایه پلی (وینیل الکل) ـ سدیم‌آلژینات و ذرات سدیم‌نیوبات طراحی کردند (شکل ۸ ـ الف) که علاوه بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن، با ایجاد میدان الکتریکی در اثر حرکت اندام، مهاجرت و تکثیر سلولی را بهبود بخشید. توسعه هیدروژل‌های پیزوالکتریک حاوی سدیم‌نیوبات این امکان را فراهم آورد که حرکت‌های مکرر و ناگزیر محل زخم در اندام حرکتی بدن که مانع اصلی تأخیر در ترمیم این گونه از زخم‌ها هستند به نیروی محرکه‌ای برای تسریع فرایند ترمیم، تبدیل گردند [89].

وانگ و همکارانش، یک هیدروژل کامپوزیتی پیزوالکتریک شامل کیتوسان و ژلاتین ـ متاکریل‌فنیل‌آلانین حاوی نانوذرات سدیم‌نیوبات، به منظور تقویت همزمان بازسازی عصب ـ عروق و بهبود زخم‌های دیابتی طراحی و تهیه کردند. این زخم‌پوش با تقویت اثر الکتروکینتیک تحت تحریک اولتراسوند، محرکی الکتریکی دینامیکی برای تقویت مهاجرت سلول‌های عصب، رشد آکسون‌ها و تشکیل شبکه‌های لوله‌ای عروق ایجاد کرد. همچنین علاوه بر فعالیت ضد باکتریایی مؤثر علیه پاتوژن‌های رایج زخم منجر به ارائه سریع‌ترین و کامل‌ترین نرخ بسته شدن زخم (تقریبا ۱۰۰ درصد) تا روز چهاردهم شد. تحلیل‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی، نتایج این تحقیق را با افزایش رگ‌زایی (افزایش VEGF و CD31)، بهبود تراکم عصب (افزایش S100β و GAP43) و تسریع رسوب کلاژن منظم تأیید کردند (شکل ۸ ـ ب) [90].

در جدول (۱)، خلاصه‌ای از تحقیقات گزارش‌شده در رابطه با زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها قابل مشاهده است.



شکل ۸ تصاویر شماتیک: الف) سامانه هیدروژلی بر پایه پلی (وینیل الکل)، آلژینات و سدیم‌نیوبات به عنوان زخم‌پوش [89]، ب) هیدروژل کامپوزیتی بر پایه نانوذرات سدیم‌نیوبات در یک هیدروژل دوشبکه‌ای زیست‌سازگار حاوی کیتوسان و ژلاتین به منظور تقویت همزمان بازسازی عصب ـ عروق و بهبود زخم‌های دیابتی [90]

جدول ۱ زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها در آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی

ماده پیزوالکتریک	ضریب پیزوالکتریک (pC/N)	ترکیبات	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
باریم‌تیتانات	۱۵۰ – ۲۰۰	باریم‌تیتانات و نقره	نانوکامپوزیت	– فعالیت ضد باکتریایی بالا	_ رسوب‌زایی کلاژن بالا – کاهش نشانگرهای التهابی	[72]
		باریم‌تیتانات و پلی (دی‌متیل سیلوکسان)	فیلم کامپوزیتی	– تسریع چرخه سلولی – تکثیر و بیان ژن فیبروبلاست	– افزایش بیان انواع فاکتور رشد – افزایش رگ‌زایی – رسوب‌زایی کلاژن بالاتر نسبت به نمونه کنترل	[73]
		ابریشم، گلیسیدیل متاکریلات، پلی (اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، نانوذره نقره و باریم‌تیتانات	هیدروژل نانوکامپوزیتی	– تولید گونه‌های فعال اکسیژن – فعالیت ضد باکتریایی بالا	– افزایش سرعت ترمیم زخم عفونی	[74]
		پلی (وینیل الکل)، آگارز، نانوذرات باریم‌تیتانات	هیدروژل	– خواص ضد باکتریایی – تقویت مهاجرت فیبروبلاست‌ها – تولید گونه‌های فعال اکسیژن	– کلاژن‌زایی بالا – بیان نشانگرهای رگ‌زایی – بیان فاکتورهای رشد ترمیمی	[77]
اکسید روی	۱۰ – ۱۵	پلی (دی‌متیل سیلوکسان)، نانولوله اکسید روی	فیلم کامپوزیتی	– مهاجرت فیبروبلاست‌های پوستی – بهبود تولید فاکتورهای رشد فیبروبلاست‌ها	– بیان ژن‌های ترمیمی پوست – بیان فاکتورهای رشد مربوط به عروق‌زایی و ترمیم زخم	[85]
		پلی(ال ـ لاکتیک اسید)، اکسید روی و اکتیل ایتاکونات دوپ‌شده با لیتیم	میکروالیاف کامپوزیتی	– جذب گونه‌های فعال اکسیژن – بازیابی عملکرد میتوکندری	– کوتاه کردن چرخه التهاب – بالا بردن سرعت ترمیم	[86]
		نانوذرات اکسید روی، پلی (اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا	هیدروژل کامپوزیتی	– فعالیت ضد باکتریایی – تولید گونه‌های فعال اکسیژن – افزایش تکثیر و مهاجرت سلولی	– افزایش رسوب‌گذاری کلاژن – عدم سمیت و حساسیت – کاهش نشانگرهای التهابی	[87]
سدیم نیوبات	۸۰ – ۱۰۰	پلی (وینیل الکل)، آلژینات، کلسیم کلرید، سدیم‌نیوبات	هیدروژل کامپوزیتی	– افزایش تولید گونه فعال اکسیژن – غیرفعال‌سازی باکتری‌ها – ترویج مهاجرت و تکثیر سلولی	– بالا رفتن سرعت ترمیم زخم نسبت به نمونه‌های کنترل – رگ‌زایی	[89]
		نانوذرات سدیم‌نیوبات سدیم‌دوپ‌شده، کیتوزسان و ژلاتین	هیدروژل کامپوزیتی	– تقویت تشکیل شبکه عروقی – تکثیر سلول‌های عصبی – اثربخشی ضدباکتریایی	– سرعت‌بخشی فرایند بسته شدن زخم دیابتی (۱۴ روز) – تقویت شدید عصب‌زایی – رگ‌زایی	[90]

در مطالعات اخیر روی زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک، ارزیابی‌های کمی زیست‌سازگاری و رهایش یون به طور دقیق انجام شده است و نشان می‌دهد که این حوزه با استفاده از سرامیک‌های بدون سرب مانند اکسید روی، باریم‌تیتانات و کامپوزیت‌های مختلف، از نظر ایمنی کوتاه‌مدت و میان‌مدت قابل قبول هستند. برای نمونه، در پچ پیزوالکتریک مبتنی بر اکسید روی که توسط هنگ و همکاران گزارش شده است آزمون ICP-AESمؤید آن بود که طی ۱۵ روز هیچ رهایش قابل توجهی از یون روی مشاهده نمی‌گردد ضمن اینکه، آزمون‌های MTT، Neutral-Red و Caspase-3 نیز عدم سیتوتوکسیسیته را تأیید کردند [85]. در سیستم‌های مبتنی بر باریم تیتانات نیز همین الگو مشاهده می‌شود؛ در ژل حاوی باریم، آزمونICP-OES نشان داد که رهایش تجمعی یون باریم در ۱۴ روز کمتر از حدود ۶٪ از محتوای اولیه است و آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی شامل بررسی میزان مرگ سلولی و ارزیابی بافت اندام‌ها هیچ نشانه‌ای از سمیت سیستمیک یا موضعی نشان ندادند، در حالی که همین ماده توانست ۹۲٫۶٪ ترمیم زخم را در روز چهاردهم ایجاد کند [74]. در کامپوزیت‌های دیگر که در مدل‌های عفونی بررسی شده‌اند نیز همزمان دو ویژگی تثبیت‌شده ملاحظه می‌گردد؛ نخست آنکه هیدروژل کامپوزیتی طی حدود ۲۸ روز به طور کامل تخریب شد و آزمون همولیز مقدار کمتر از ۵٪ و زیست‌پذیری سلولی L929 در حدود ۸۷٫۴٪ را نشان داد؛ دیگر اینکه اثرات ضد باکتریایی بسیار بالا (۹۹–۹۹٫۹ درصد) و ترمیم زخم قوی (حدود ۹۹٪) بدون نشانه‌های سمیت قابل تشخیص حاصل گردید. افزون بر این، در مطالعه ژل حاوی اکسید روی مبتنی بر طلا ـ اکسید روی، آزمون ICP-MS برای سنجش رهایش یون روی در چندین بازه زمانی (۱، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه) انجام پذیرفت و تفسیر داده‌ها مؤید آن بود که رهایش کنترل‌شده یون‌ها با حفظ زیست‌سازگاری همخوانی دارد، ضمن اینکه با کارآیی بالای ضد باکتریایی سامانه همبستگی نشان می‌دهد. این مجموعه داده‌ها به طور کلی بیانگر آن است که سرامیک‌های فاقد سرب با رهایش یون کم، همولیز پایین و سازگاری سلولی مناسب می‌توانند عملکرد پیزوکاتالیتیک یا تحریک الکتریکی پایدار و ایمن را در بازه‌های چند روزه تا چند هفته فراهم کنند؛ موضوعی که برای زخم‌های مزمن که نیازمند تحریک الکتریکی مداوم و کنترل التهاب هستند، اهمیت ویژه‌ای در بر دارد [72,77,87]. در جدول (۱)، خلاصه‌ای از تحقیقات گزارش‌شده در رابطه با زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها قابل مشاهده است.

زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک پلیمری

پلیمرها به دلیل ساختار ساده و انعطاف‌پذیر برای کاربردهای زیست‌پزشکی مورد توجه قرار گرفته‌اند [91]. در این میان، پلیمرهای پیزوالکتریک در اثر ویژگی‌های ساختاری خاص خود قابلیت تبدیل انرژی مکانیکی به الکتریکی را در بر دارند. این ویژگی‌ها شامل وجود گشتاور دوقطبی ثابت، قابلیت همراستاسازی دوقطبی‌ها در پاسخ به یک میدان، ثبات این آرایش پس از حذف میدان و استحکام مکانیکی لازم برای تحمل کرنش‌های بالا است [92]. در ادامه، پلیمرهای پیزوالکتریکی معرفی خواهند شد که به دلیل زیست‌سازگاری و مجموعه‌ای از خواص کلیدی، برای کاربردهای زیست‌پزشکی به ویژه در توسعه نسل جدیدی از زخم‌پوش‌ها، مناسب تشخیص داده شده‌اند.

پلی (وینیلیدین فلوراید). پلی (وینیلیدین فلوراید) به عنوان یک پلیمر پیزوالکتریک سنتزی، با دارا بودن خواص منحصر به فرد مشتمل بر زیست‌سازگاری، پایداری شیمیایی و حرارتی بالا و انعطاف‌پذیری، در کاربردهای مهندسی بافت و زیست‌پزشکی حائز توجه است. این پلیمر نیمه‌کریستالی در دهه ۱۹۷۰ میلادی به دلیل خواص خارق‌العاده‌ای مانند پیروالکتریک، فروالکتریک و مهم‌تر از همه، پیزوالکتریک، توجه جامعه علمی را به خود جلب کرد. ضمن اینکه، ضریب پیزوالکتریک pC/N ۲۰، آن را به گزینه‌ای ایدئال برای اهداف خاص در این حوزه‌های کاربردی تبدیل کرده است [93]. نکته اصلی چالش برانگیز در مورد این پلیمر پیزوالکتریک سنتزی، تخریب‌ناپذیر بودن آن است. برای غلبه به این چالش، نانوکامپوزیت‌های زیستی بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید) از طریق ترکیب آن با مواد زیست‌تخریب‌پذیر طراحی و تولید شده‌اند [94]. در یک مطالعه، نانوکامپوزیتی حاوی پلی (وینیلیدین فلوراید)، پلی (بوتیلن سوکسینات) (پلیمر تخریب‌پذیر) و مونت‌موری‌لونیت اصلاح-شده برای کاشت در دستگاه گوارش مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها نشان دادند که با افزایش محتوای پلی (وینیلیدین فلوراید)، تخریب‌پذیری کنترل‌شده، افزایش خواص مکانیکی و کاهش قابل

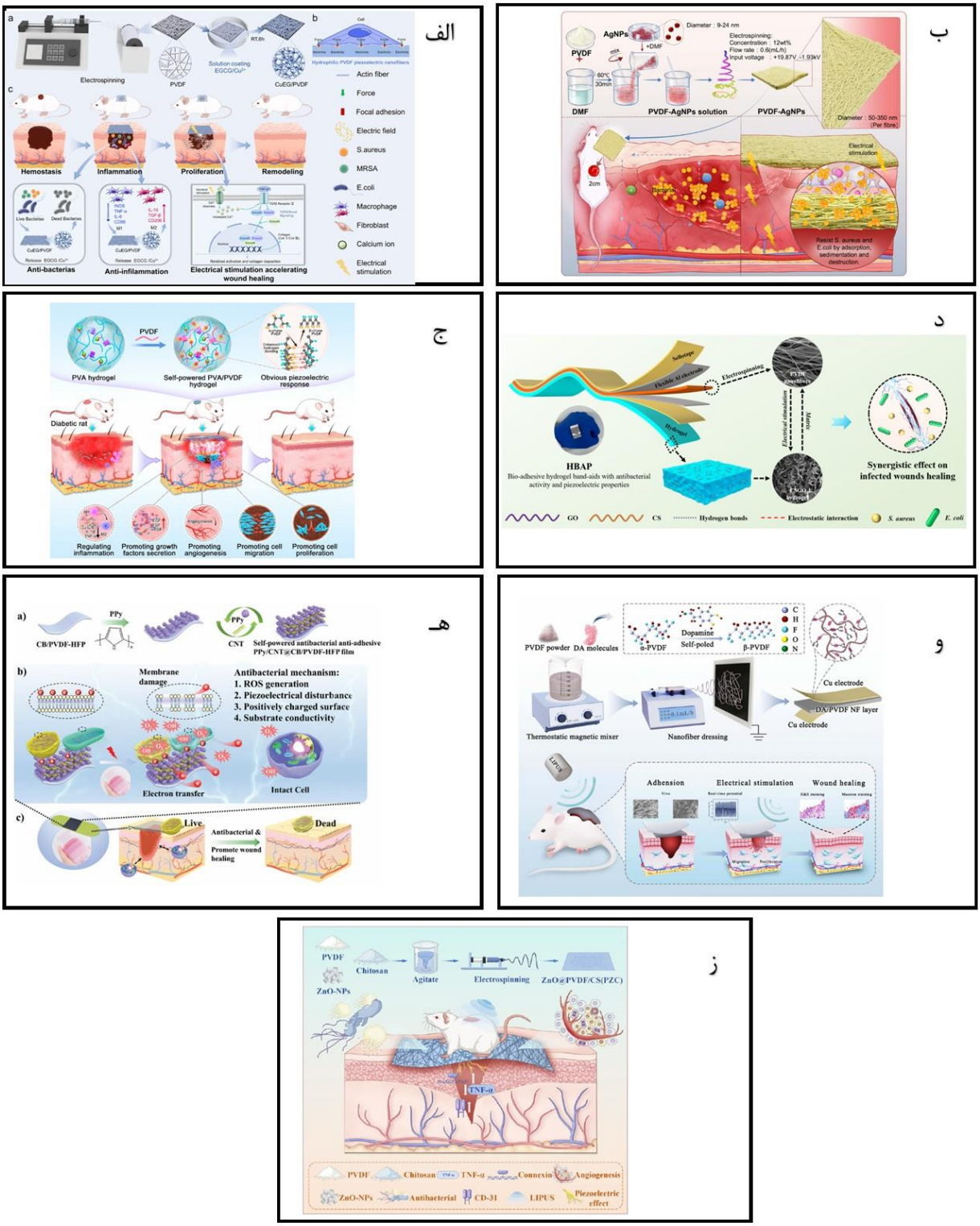
توجه در عفونت و التهاب در محل کاشت مشاهده می‌گردد [95]. این پلیمر، با ویژگی منحصر به فرد چندشکلی خود، در پنج فاز بلوری (α، β، γ، δ و ε) ظاهر می‌شود. علاوه بر این، تمامی فازهای آن به جز فاز α که غیر قطبی است، دارای خاصیت الکترواکتیو هستند [96]. خاصیت پیزوالکتریکی پلی (وینیلیدین فلوراید) تحت تأثیر فاز β که نقش تعیین‌کننده‌ای در کاهش بروز عفونت و التهاب دارد، افزایش می‌یابد. یکی از راه‌های افزایش خاصیت پیزوالکتریک این ماده، کوپلیمر کردن آن با پلیمرهای دیگر است؛ برای مثال، کوپلیمرهای پلی(وینیلیدین فلوراید) ـ تری فلوئورواتیلن ضریب پیزوالکتریک بالاتری را نسبت به پلی (وینیلیدین فلوراید) نشان می‌دهند (۳۰ pC/N) که برای کاربردهای مختلف در زیست‌پزشکی و مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [99-97]. علاوه بر این، خاصیت پیزوالکتریک پلی (وینیلیدین فلوراید) ـ تری فلوئورواتیلن می‌تواند به طور چشم‌گیری با بازپخت در دمای مناسب (بالاتر از دمای کوری و زیر دمای ذوب) افزایش یابد [19].

داربست‌های مبتنی بر پلی (وینیلیدین فلوراید) دارای یک ساختار الیافی هستند که بستری ایدئال برای رشد و چسبندگی سلول‌ها فراهم می‌آورند. ریزساختار متخلخل این داربست‌ها به نفوذ سلولی و انتشار مواد کمک شایانی می‌کند. قابلیت تنظیم قطر الیاف و تراز (جهت‌گیری) آن‌ها، امکان ساخت بافت‌های ناهمسانگرد را میسر می‌سازد که یک عامل بسیار مهم و ضروری در کاربردهای زیست‌پزشکی برای تقلید از بافت‌های طبیعی است. گوو و همکاران داربست پلی (وینیلیدین فلوراید) و پلی-یورتان را با استفاده از الکتروریسی به عنوان یک زخم‌پوش پیزوالکتریک آلی آماده کردند. آزمایش‌های سلولی برون‌تنی، زیست‌سازگاری داربست و تسهیل رشد طبیعی سلول‌ها را نشان داد. علاوه بر این، تحت فرکانس‌های خاص تحریک پیزوالکتریک، مهاجرت فیبروبلاست تسریع شد و چسبندگی فیبروبلاست افزایش یافت [100]. در مطالعه‌ای، رن و همکاران برای مشاهده تأثیرات خواص پیزوالکتریک در ترمیم زخم و همین طور محدودیت‌های ترمیمی و ساختاری این زخم‌پوش‌ها، زخم‌پوشی متشکل از نانوالیاف دوشبکه‌ای پیزوالکتریک حاوی مس/اپی گالوکاتچین ۳ ـ گالات و پلی (وینیلیدین فلوراید) تهیه کردند. این زخم‌پوش، سیگنال‌های بازخورد حلقه بسته نیرو ـ الکتریسیته پویا را از طریق چسبندگی سلولی و تحریک الکتریکی تطبیقی برای تسریع بهبود زخم‌های عفونی دیابتی ایجاد می‌کند. همین طور شبکه فلز ـ پلی‌فنول مس/اپی گالوکاتچین ۳ ـ گالات، خواص جفت الکترومکانیکی، آب‌دوستی و چسبندگی سلولی این زخم‌پوش پیزوالکتریک را افزایش می‌دهد و تکثیر و مهاجرت سلولی نیز با ازدیاد سطح چسبندگی، افزایش تحریک الکتریکی تطبیقی، و هجوم کلسیم فعال تهییج و تشویق می‌شود. علاوه بر این، مس/اپی گالوکاتچین ۳ ـ گالات و پلی (وینیلیدین فلوراید) فعالیت‌های ضد باکتریایی، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و رگ-زایی قابل توجهی را از خود نشان می‌دهند (شکل ۹ ـ الف) [101]. لیو و همکاران نیز برای درمان زخم‌های مربوط به اندام‌های حرکتی مانند مفاصل، زخم‌پوش نانوالیافی متشکل از پلی (وینیلیدین فلوراید) پیزوالکتریک ادغام‌شده با نانوذرات ضد میکروبی نقره طراحی کردند (شکل ۹ ـ ب). طبق نتایج آزمایش‌های برون‌تنی، زخم‌پوش به طور مؤثری مهاجرت فیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن را ارتقا بخشید. در آزمایش‌های درون‌تنی، این زخم‌پوش روند بهبود سریع زخم‌های عفونی را در عرض دوازده روز نشان داد و همچنین تمایز ماکروفاژها را نسبت به فنوتیپ ضد التهابی M2 تعدیل کرد. علاوه بر این، ادغام نانوذرات نقره با خاصیت ضد میکروبی به طور فاحشی عفونت‌های موضعی را کنترل و روند بهبود را تسهیل کرد [102]. وانگ و همکاران هم برای ایجاد یک زخم‌پوش فعال، نانوالیاف کوپلیمر پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) را با روش الکتروریسی تهیه، و سپس پلاریزه کردند. در محیط آزمایش حیوانی، این ماده از حرکات ران موش برای تولید انرژی استفاده کرد و از این طریق، مقادیر ۶ میلی‌ولت ولتاژ و ۶ نانوآمپر جریان به ثبت رسید. اعمال این تحریک پیزوالکتریک توسط نانوالیاف، نرخ تکثیر سلولی را تا ۶۰ درصد بهبود بخشید [103]. تا کنون روش‌های آماده‌سازی مختلفی برای فیلم‌های پلی(وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) مانند تکنیک پوشش‌دهی گزارش شده است. محققان با استفاده از نانوذرات به عنوان عوامل هسته‌زا، فاز پیزوالکتریک را در پلی (وینیلیدین فلوراید) الکتروریسی‌شده و کوپلیمرهای آن افزایش داده‌اند [104]. از طرف دیگر، نانوذرات اکسید روی علاوه بر خاصیت ضد باکتریایی و تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن، به عنوان ترویج‌کننده کریستالیزاسیون ساختاری نیز کاربرد دارند. به همین دلیل، نانوالیاف کامپوزیتی پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری

فلوئورواتیلن) دوپ‌شده با اکسید روی با استفاده از الکتروریسی تهیه شده‌اند که سازگاری مطلوبی با هم نشان می‌دهند و تکثیر سلولی، چسبندگی و رگ‌زایی را تقویت می‌کنند [105].

اولتراسوند با ترویج جذب سلولی، تولید کلاژن و رگ‌زایی به عنوان یک تکنیک و رویکرد مطلوب برای ترمیم زخم کاربرد دارد. ترکیب اولتراسوند و تحریک پیزوالکتریک توسط محققان برای ارتقای فرایند ترمیم زخم مورد بررسی قرار گرفته است. شای و همکاران، با الکتروریسی پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) ادغام‌شده با نانوذرات باریم‌تیتانات، فیلمی پیزوالکتریک برای بهره‌برداری به عنوان زخم‌پوش تهیه کردند. باریم‌تیتانات، علاوه بر خاصیت پیزوالکتریک، یک عامل هسته‌زا برای القای تشکیل فاز β در پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) است. نتایج حاکی از آن است که باریم‌تیتانات با افزایش تشکیل فاز β منجر به ازدیاد ولتاژ و جریان خروجی می‌شود و با بالا بردن شدت توان اولتراسوند، عملکرد خروجی الکتریکی فیلم بهبود می‌یابد. در همین راستا، تکثیر فیبروبلاست‌ها روی فیلم‌ها با درمان اولتراسوند کم‌توان یا عدم درمان با این سیستم، اندکی کاهش می‌یابد اما درمان با قدرت اولتراسوند بالا، تکثیر را تسریع می‌بخشد. آزمایش‌های ترمیم زخم در موش‌ها که با اولتراسوند پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) همراه با ۱,۵ درصد باریم‌تیتانات صورت می‌پذیرد باعث بهبود کامل زخم در ۹ روز می‌گردد [106]. قابلیت‌هایی نظیر چسبندگی، رطوبت بالا، خواص ضد میکروبی و امکان دارورسانی هیدروژل‌ها باعث ارائه عملکرد مناسب آن‌ها به عنوان زخم‌پوش می‌شود. به دلیل وجود آب در ساختار داخلی، زخم‌پوش‌های هیدروژلی از خواص پیزوالکتریک ضعیف‌تری نسبت به فیلم‌های الکتروریسی‌شده برخوردارند؛ در نتیجه، این موضوع نقطه ضعفی در رابطه با تحریک الکتریکی زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک تلقی می‌گردد. از طرفی، پلی (وینیلیدین فلوراید) در اثر ماهیت آب-گریز، تولید زخم‌پوشی مرطوب با انعطاف‌پذیری مطلوب و محتوای آب بالا را چالش‌برانگیز می‌کند. اخیرا، هیدروژل‌های پیزوالکتریک با ترکیب پلی (وینیل الکل) آب‌دوست با پلی (وینیلیدین فلوراید) از طریق یک فرایند منحصر به فرد (انجماد/ ذوب (مرحله ۱)، جایگزینی حلال (مرحله ۲)، بازپخت (مرحله ۳) و تورم (مرحله ۴)) سنتز شده‌اند (شکل ۹ ـ ج). برهم‌کنش پیوند هیدروژنی قوی بین پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید)، تولید فاز β پلی (وینیلیدین فلوراید) را تسهیل می‌کند. در همین راستا، خواص مکانیکی و پیزوالکتریک با نسبت‌های مختلف پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید) و مراحل مختلف آماده‌سازی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمایش‌های سلولی روی هیدروژل کامپوزیتی پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید) نشان‌دهنده زیست‌سازگاری برجسته آن بود. مشاهده شد که اعمال تحریک الکتریکی، به طور قابل توجهی نرخ مهاجرت فیبروبلاست و نیز سنتز و ترشح پروتئین‌های حیاتی از جمله پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد را افزایش می‌دهد. در آزمایش‌های ترمیم زخم روی حیوانات نیز با رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون بافت‌های پوست در روزهای ۷ و ۱۴، تراکم رسوب و نظم بالای الیاف کلاژن در حضور هیدروژل کامپوزیت پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید) مؤید افزایش سرعت ترمیم زخم بود [107].

با روند نوآورانه در توسعه و ارتقای زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک تک‌لایه، محققان به ایجاد ساختارهای چندلایه‌ای پیشرفته روی آوردند. این ساختارها شامل یک لایه حاوی مواد پیزوالکتریک هستند که برای اعمال تحریک الکتریکی در طول درمان و ترمیم زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. لو و همکاران، فیلم پیزوالکتریک چندلایه‌ای بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید) الکتروریسی‌شده، پوشش داده‌شده توسط نانوژنراتورهای پیزوالکتریک و لایه دیگر هیدروژلی بر پایه کیتوسان و اکسید گرافن دارای فعالیت ضدباکتریایی و خواص پیزوالکتریک طراحی کردند (شکل ۹ ـ د). این فیلم، با ایجاد چسبندگی قوی امکان اتصال نزدیک به محل زخم را میسر می‌سازد؛ همچنین نانوالیاف پلی (وینیلیدین فلوراید) می‌توانند انرژی بیومکانیکی را به الکتریسیته تبدیل کنند و تحریک الکتریکی را به صورت لحظه‌ای ارائه دهند. آزمایش ضد باکتریایی برون‌تنی نشان داد که بیش از ۹۹ درصد از استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کلی با استفاده از این فیلم و تحریک الکتریکی کشته شدند. شایان ذکر است این فیلم در مدل موش دارای زخم‌های عفونی توانست رگ‌زایی، رسوب کلاژن و اپیتلیال‌سازی مجدد را افزایش دهد و تا حد زیادی بهبود زخم‌های عفونی را به ۲۱ روز تسریع بخشد [108].



شکل ۹ تصاویر شماتیک: الف) طراحی و نحوه عملکرد زخم‌پوش بر پایه نانوالیاف دوشبکه‌ای پیزوالکتریک حاوی مس/اپی گالوکاتچین ۳ ـ گالات و پلی (وینیلیدین فلوراید) [101]، ب) طراحی و کاشت نانوالیاف الکتروریسی‌شده پلی (وینیلیدین فلوراید) ادغام‌شده با نانوذرات نقره [102]، ج) طراحی، ساخت و نحوه عملکرد هیدروژل پیزوالکتریک بر پایه پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید) [107]، د) چسب زخم زیستی متشکل از ماتریس هیدروژل کیتوسان/ اکسید گرافن و نانوژنراتورهای پیزوالکتریک بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید) الکتروریسی‌شده [108]، ه) فیلم چندلایه پلی (وینیلیدین فلوراید ـ کو ـ هگزافلوئوروپروپیلن) با دوپینگ کربن سیاه و چندلایه پلی‌پیرول و نانولوله کربنی به عنوان زخم‌پوش [109]، و) به‌کارگیری نانوالیاف پلی (وینیلیدین فلوراید) پوشش‌دهی‌شده با دوپامین به عنوان بستر چندعملکردی در درمان زخم‌های مزمن [110] و ز) نانوالیاف پلی (وینیلیدین فلوراید) و ترکیب‌شده با نانوذرات اکسید روی پوشش‌دهی‌شده با کیتوسان [111]

تحقیق دیگری توسط ژانگ و همکارانش روی ساخت و ارزیابی یک غشای نانوالیاف پیزوالکتریک با قابلیت پاسخ به امواج اولتراسوند برای ترمیم پوست انجام شده است. در این تحقیق، نانوالیاف پلی (وینیلیدن فلوراید) به دلیل خاصیت پیزوالکتریک بالا با پوشش سطحی دوپامین طراحی و تهیه گردیدند. دوپامین برای افزایش زیست‌سازگاری، چسبندگی و قابلیت جذب عوامل رشد در این سیستم به کار گرفته شد. این زخم‌پوش، با ایجاد پتانسیل الکتریکی همراه با فعالیت دوپامین، به طور هم‌افزا مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های فیبروبلاست را تقویت کرد و یک ریزمحیط الکتریکی ـ شیمیایی مطلوب برای بازسازی بافت ایجاد کرد. از طرف دیگر، با تسهیل تمایز ماکروفاژها از فنوتیپ التهابی M1 به فنوتیپ ترمیم‌کننده M2 منجر به کاهش التهاب و تسریع فاز بازسازی شد. در مدل حیوانی (موش صحرایی) نیز، گروه درمانی آزموده‌شده با زخم‌پوش پلی (وینیلیدین فلوراید) و دوپامین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیگر، سریع‌ترین نرخ بسته شدن زخم را نشان داد. تحلیل‌های بافت‌شناسی این نتایج را با تشکیل متراکم و منظم‌تر کلاژن و افزایش قابل توجه رگ‌زایی و افزایش بیان CD31 و VEGF تأیید کردند (شکل ۹ ـ و) [110].

زو و همکارانش، نانوالیاف پیزوالکتریک سه‌جزئی از پلی (وینیلیدین فلوراید) به عنوان ماتریس پلیمری پیزوالکتریک، کیتوسان و نانوذرات اکسید روی برای هم‌افزایی خاصیت پیزوالکتریک و عملکرد ضدمیکروبی طراحی و تهیه کردند. این زخم‌پوش نیز با ایجاد پاسخ درمانی دینامیک دوگانه، علاوه بر فعالیت ضد باکتریایی بالا منجر به تحریک بازسازی بافت شد که تحت تحریک پیزوالکتریک و تولید میدان الکتریکی، قابلیت تقویت اتصال شکاف بین سلول‌ها و تحریک مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها را ارائه کرد. در آزمون‌های درون‌تنی بر روی مدل زخم عفونی موش، درمان با این زخم‌پوش همراه با تحریک اولتراسوند، سریع‌ترین نرخ بهبود زخم (۹۷ درصد در ۱۴ روز) را نشان داد (شکل ۹ ـ ز) [111].

خلاصه‌ای از زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک مبتنی بر پلی (وینیلیدین فلوراید) در جدول (۲) گزارش شده است.

در تحقیق دیگری، ژانگ و همکاران، با طراحی فیلم کامپوزیتی چندلایه متشکل از پلی (وینیلیدین فلوراید ـ کو ـ هگزافلوئوروپروپیلن) همراه با دوپینگ کربن سیاه و لایه‌هایی از پلی‌پیرول و نانولوله کربنی نشان دادند که وجود پلی (وینیلیدین فلوراید) با خاصیت پیزوالکتریک، نه‌تنها منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن شد، بلکه به طور مؤثری نرخ ترمیم زخم را نیز افزایش داد (شکل ۹ ـ هـ). از طرف دیگر، حضور مواد دیگر مانند کربن سیاه و نانولوله‌های کربنی که با ایجاد بار مثبت سطحی، خاصیت ضد باکتریایی ارائه می‌دهند می‌توانند بستری مناسب را به عنوان زخم‌پوش فراهم کنند [109].

پلی(ال ـ لاکتیک) اسید. پلی(ال ـ لاکتیک) اسید، یک پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر با خواص مکانیکی عالی همراه با خاصیت پیزوالکتریک دارای ضریب pC/N ۱۰–۵ است. این ویژگی‌ها در کنار قابلیت کاربرد این پلیمر پیزوالکتریک در مهندسی بافت و دارورسانی، توجه متخصصان را به خود معطوف کرده است. داربست پلی (ال ـ لاکتیک) اسید با ساختاری متخلخل به دلیل انتشار سلول‌ها و انتقال مواد مغذی، پتانسیل چشم‌گیری در محیط برون‌تنی و درون‌تنی برای بازسازی عصبی و کاربردهای زیست‌پزشکی ارائه کرده است [115-112].

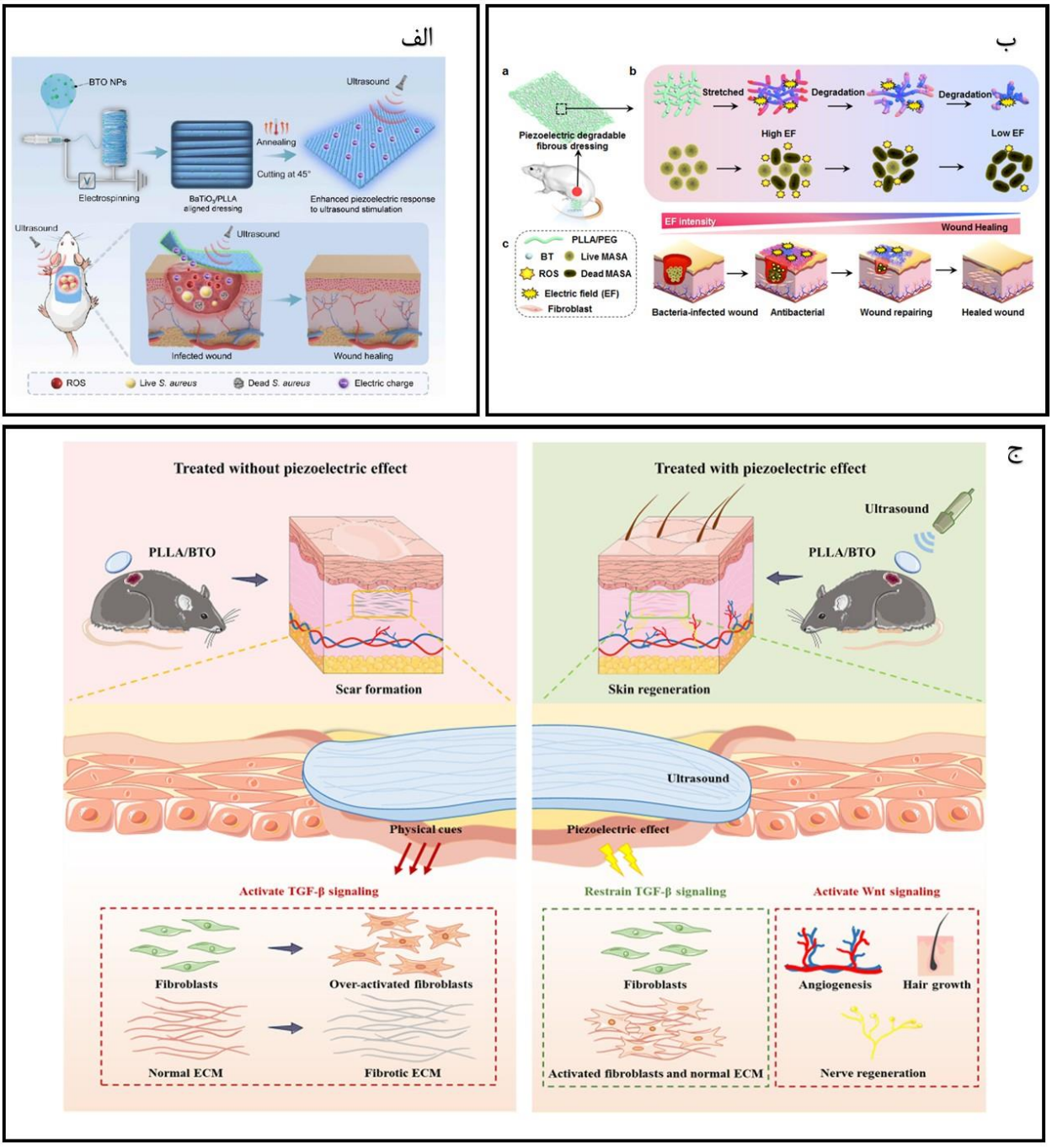
یکی از کاربردهای پلی (ال ـ لاکتیک) اسید در حوزه زیست پزشکی، بهره‌مندی از آن به عنوان زخم‌پوش است. در همین راستا، وو و همکاران سامانه‌ای پیشنهاد کردند که در آن، با طراحی الیاف پیزوالکتریک بر پایه پلی (ال ـ لاکتیک) اسید همراه با تحریک فراصوت کنترل‌شده، روش درمانی برای بهبود کارآمد زخم‌های عفونی در مدل آزمایشگاهی ارائه کردند. این زخم‌پوش الیافی که با استفاده از روش الکتروریسی و از ترکیب باریم‌تیتانات دوپ‌شده با پلی (ال ـ لاکتیک) اسید آماده شده است در اثر ساختار هم‌تراز و بلورینگی بالا، خواص پیزوالکتریک بهبودیافته‌ای نشان داد که از طریق تبدیل انرژی فراصوت به انرژی‌های مکانیکی و الکتریکی و با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، به اثربخشی ضد باکتریایی عالی دست یافت (شکل ۱۰ ـ الف). میزان مرگ استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کلی در اثر تحریک اولتراسوند بدون نیاز به بارگذاری دارو، حدود ۹۰ درصد و نرخ بسته شدن زخم نیز در عرض ۱۰ روز، ۹۵ درصد گزارش شد. از طرف دیگر، این زخم‌پوش همچنین منجر به کاهش التهاب و افزایش بازسازی اپیتلیال و رگ‌زایی هم گردید [116].

جدول ۲ انواع زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک پلیمری بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید) با ضریب پیزوالکتریک ۳۰ - ۲۰ (pC/N) و نحوه عملکرد آن‌ها در آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی

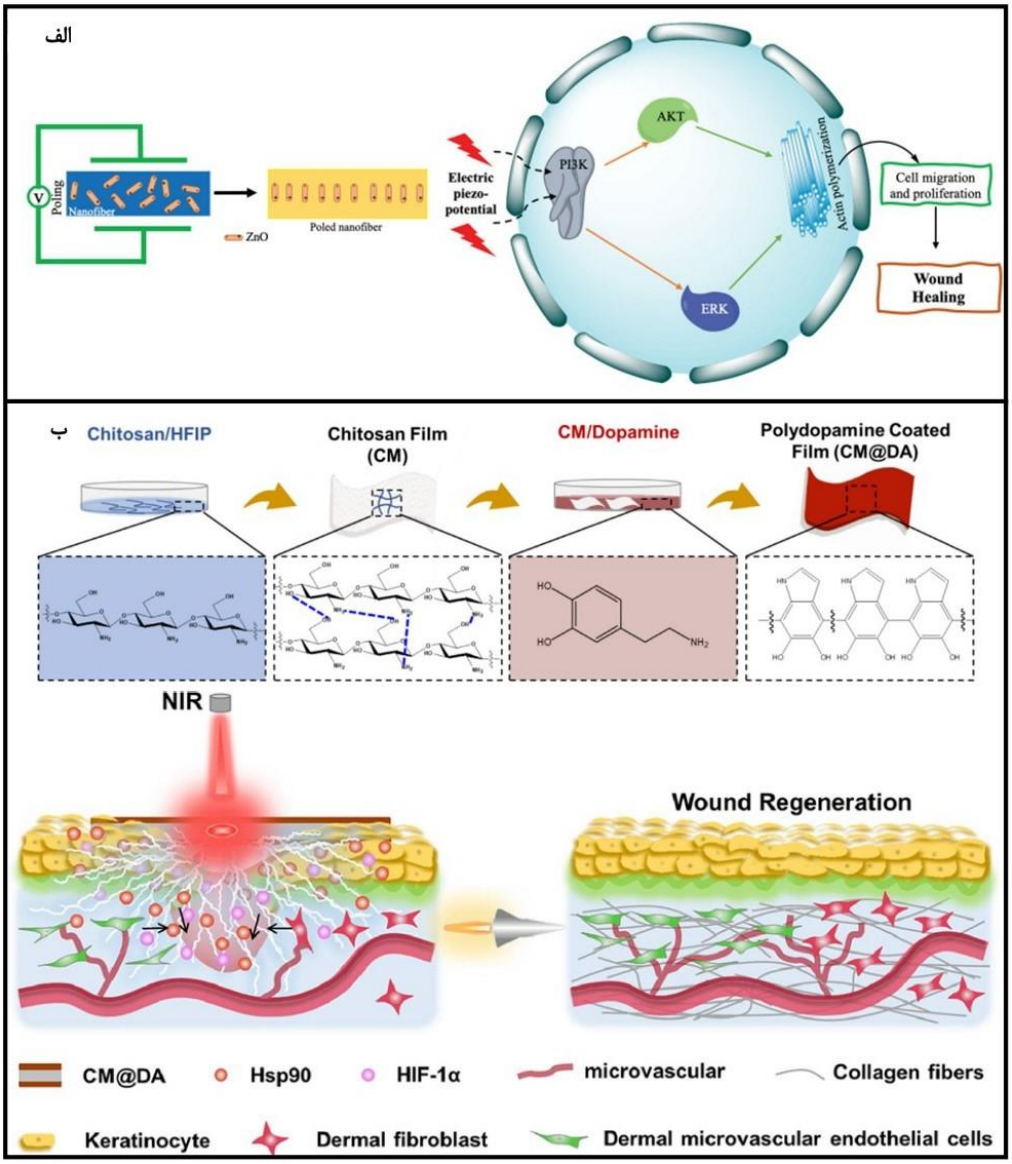
ترکیب نمونه‌ها	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
پلی (وینیلیدین فلـوراید)، پلی (بوتیلن سوکسینات) و مونت‌موری‌لونیت	فیلم نانوکامپوزیت	– خواص ضد باکتریایی	– کاهش بروز عفونت – کاهش التهاب	[95]
پلی (وینیلیدین فلوراید) و پلی یورتان	میکروالیاف کامپوزیتی	– تسهیل رشد طبیعی سلول – تسریع مهاجرت فیبروبلاست‌ها	– افزایش چسبندگی سلولی – تسریع در فرایند ترمیم زخم	[100]
مس، اپی گالوکاتچین ۳ ـ گالات و پلی (وینیلیدین فلوراید)	نانوالیاف کامپوزیتی	– فعالیت ضد باکتریایی بالا – فعالیت آنتی اکسیدانی	– فعالیت ضد التهابی – رگ‌زایی	[101]
پلی (وینیلیدین فلوراید)، نانوذرات نقره	نانوالیاف کامپوزیتی	– افزایش مهاجرت فیبروبلاست‌ها	– افزایش سنتز کلاژن	[102]
پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن)	نانوالیاف	– افزایش نرخ تکثیر سلولی – رشد و همراستایی کامل سلول‌ها در جهت نانوالیاف	_	[103]
پلی (وینیلیدین فلوراید ـ تری فلوئورواتیلن) و نانوذرات باریم‌تیتانات	فیلم کامپوزیتی	– افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها	تسریع بهبود زخم	[106]
پلی (وینیل الکل) و پلی (وینیلیدین فلوراید)	هیدروژل کامپوزیتی	– افزایش نرخ مهاجرت سلولی – افزایش نرخ تکثیر سلولی	– سنتز پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی – افزایش ترشح فاکتورهای رشد در فیبروبلاست‌ها	[107]
پلی (وینیلیدین فلوراید ـ کو ـ هگزافلوئوروپروپیلن) با دوپینگ کربن سیاه و چندلایه پلی‌پیرول و نانولوله کربنی	کامپوزیت چندلایه	– تولید گونه‌های فعال اکسیژن – ایجاد بار مثبت سطحی و خاصیت ضد باکتریایی	– افزایش نرخ ترمیم زخم نسبت به نمونه‌های کنترل	[108]
کیتوسان، اکسید گرافن و نانوژنراتورهای پیزوالکتریک بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید)	نانوالیاف کامپوزیتی	– خواص ضد باکتریایی	– رگ‌زایی – افزایش رسوب کلاژن – اپیتلیال‌سازی مجدد	[109]
پلی (وینیلیدین فلوراید) و دوپامین	نانوالیاف	– تقویت تکثیر فیبروبلاست‌ها – مهاجرت و تمایز فیبروبلاست‌ها	– سریع‌ترین نرخ بسته شدن زخم – افزایش رگ‌زایی –تنظیم تمایز ماکروفاژها	[110]
پلی (وینیلیدین فلوراید)، نانوذرات اکسید روی و کیتوسان	نانوالیاف کامپوزیتی	– خواص ضد باکتریایی قوی – تقویت مهاجرت سلولی و اتصال شکاف	– بهبود زخم عفونی (۱۴ روز) – کاهش التهاب – تسریع رگ‌زایی – بازسازی پوشش اپیتلیال	[111]

لیو و همکاران نیز زخم‌پوشی پیزوالکتریک و زیست‌تخریب‌پذیر با خواص ضدباکتریایی با استفاده از الیاف کامپوزیتی پلی (ال ـ لاکتیک اسید)، پلی (اتیلن گلیکول) و باریم‌تیتانات تتراگونال طراحی کردند. در مرحله اولیه درمان، خاصیت پیزوالکتریک کامپوزیت میدان الکتریکی مؤثری را برای از بین بردن باکتری‌ها ایجاد کرد (شکل ۱۰ ـ ب). با تخریب کامپوزیت، خاصیت پیزوالکتریک به صورت دینامیکی و به تدریج کاهش یافت و در نتیجه، سیگنال‌های الکتریکی نسبتا کمتری برای بهبود زخم پدید آمد. آزمایش‌های درون‌تنی نشان داد که زخم‌پوش الیافی منجر به بهبودی ۹۱ درصدی در روز هفتم و بهبودی کامل زخم با اپیدرم سالم پس از ۱۴ روز شد [117]. ژانگ و همکاران نیز به منظور بررسی تأثیر خواص

فیزیکی زخم‌پوش‌ها بر بهبود زخم، با استفاده از پلی (ال ـ لاکتیک) اسید و باریم‌تیتانات الکتروریسی‌شده، زخم‌پوشی پیزوالکتریک تهیه کردند (شکل ۱۰ ـ ج). در ابتدا، این زخم‌پوش باعث افزایش فیبروز و مانع از عملکرد بازسازی شد. با این حال، پس از تحریک اثر پیزوالکتریک با استفاده از اولتراسوند، فنوتیپ فیبروز معکوس گردید و منجر به بهبود زخم بدون ایجاد اسکار شد [118]. علاوه بر نمونه‌های پیشتر ذکر شده، زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک دیگری نیز مورد گزارش قرار گرفته‌اند، به عنوان مثال، پلی (هیدروکسی بوتیرات ـ کووالرات) و پلی (ال ـ لاکتیک) اسید ضمن برخورداری از خاصیت پیزوالکتریک، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بالایی از خود نشان دادند [64,119].



شکل ۱۰ تصاویر شماتیک: الف) طراحی، ساخت و نحوه عملکرد زخم‌پوش الیافی الکتروریسی‌شده متشکل از باریم‌تیتانات دوپ‌شده با پلی (لاکتیک اسید) [116]، ب) عملکرد زخم‌پوش پیزوالکتریک الیاف کامپوزیتی پلی (ال ـ لاکتیک اسید)، پلی (اتیلن گلیکول) و باریم‌تیتانات [117]، ج) چگونگی ساخت و نحوه کاشتن و عملکرد زخم‌پوش نانوکامپوزیتی الکتروریسی‌شده پیزوالکتریک با استفاده از پلی (ال ـ لاکتیک اسید) و باریم‌تیتانات [118]



شکل ۱۱ تصاویر شماتیک: الف) نحوه عملکرد زخم‌پوش متشکل از نانوالیاف سلولزاستات و اکسید روی الکتروریسی‌شده [126]، ب) غشای با عملکرد دوگانه؛ پیزوالکتریک و فتوترمال حاصل از فیلم کیتوسان پوشش‌داده‌شده با پلی‌دوپامین [131]

پلیمرهای زیستی. پلیمرهای طبیعی یا زیستی، به دلیل تخریب پذیری و سمیت پایین، برای کاربردهای زیست‌پزشکی بسیار مطلوبند. علاوه بر این، آن‌ها چسبندگی و پاسخ سلولی مناسبی ارائه می‌کمند و قادر به تقلید از بافت‌های طبیعی هستند [120]. یکی از ملاحظات مهم در مورد پلیمرهای زیستی، احتمال از دست دادن خواص بیولوژیکی در طی فرایند فرمولاسیون یا امکان ایجاد بیماری در بدن میزبان است. از این رو، اعمال تغییرات شیمیایی و فیزیکی برای رفع این مشکلات ضروری است [121]. در ادامه با توجه به اهداف این مقاله، به برخی از پلیمرهای طبیعی پیزوالکتریک اشاره می‌شود.

سلولز، به عنوان فراوان‌ترین بیوپلیمر یا پلیمر زیستی روی زمین دارای خاصیت پیزوالکتریک است [122]. زیست‌سازگاری عالی، استحکام کششی و توانایی تقلید از محیط زیستی، سلولز را برای کاربردهای زیست‌پزشکی جذاب می‌کند، با این حال، اندازه کوچک منافذ و تشکیل شبکه متمرکز الیاف در این ماده می‌تواند نفوذ سلولی را کاهش دهد هر چند که به کمک پروژن‌ها قابل بر طرف شدن است. همچنین سلولز قابلیت افزایش چسبندگی سلولی در سلول‌های غضروفی، استئوسیت‌ها،

سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه صاف را در بر دارد [123-125]. در پژوهشی توسط قوش و همکاران، زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک بر پایه نانوالیاف الکتروریسی‌شده سلولز استات/ اکسید روی (شکل ۱۱ ـ الف)، تولید و ارزیابی شدند. آن‌ها مشاهده کردند که این کامپوزیت، بستری مناسب (به عنوان پوشش و ماتریکس خارج سلولی) برای رشد و حمایت از بافت فراهم می‌آورد. اکسید روی و سلولز استات، با افزایش خواص مکانیکی، ایجاد خاصیت پیزوالکتریک، ثبات دمایی و زیست سازگاری به صورت مجموعه‌ای متخلخل و تخریب‌پذیر، گزینه‌ای مناسب برای زخم‌پوش‌های نسل جدید است [126].

کیتوسان، بیوپلیمری حاصل از استیل‌زدایی کیتین، ماده پیزوالکتریک دیگری با ضریب پیزوالکتریک ۰٫۲–۱٫۵ pC/N است که هزینه تولید پایینی دارد و زیست‌سازگار است [127,128]. به علت خاصیت پیزوالکتریک ضعیف، کیتوسان عمدتا در ساخت داربست‌های مهندسی بافت به عنوان یک ماده پیزوالکتریک به کار نمی‌رود، بلکه بیشتر به خاطر زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری مطلوبش مورد استفاده قرار می‌گیرد و به همین دلیل معمولا با سایر مواد زیستی ترکیب می‌شود [129]. در برخی از مطالعات نشان داده شده است که استفاده از این ماده در ساخت حسگرهای زیست‌تخریب‌پذیر، خاصیت پیزوالکتریک این حسگرها را افزایش می‌دهد که این امر، یک عامل تأثیرگذار در نحوه عملکرد آن‌ها به شمار می‌رود [130]. بر اساس خاصیت پیزوالکتریک کیتوسان، چن و همکاران، یک فیلم با عملکرد دوگانه؛ پیزوالکتریک و فتوترمال از کیتوسان آغشته به محلول دوپامین برای بهبود زخم تهیه کردند (شکل ۱۱ ـ ب). بررسی‌ها نشان داد که سطح فتوترمال با ازدیاد غلظت دوپامین افزایش می‌یابد و آزمایش‌های درون‌تنی مؤید بهبود زخم در اثر حضور این ماده بود [131].

جمع‌بندی ترکیبات و نحوه عملکرد زخم‌پوش‌های پلیمری پیزوالکتریک در جدول (۳) گزارش شده است.

جدول ۳ زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک پلیمری و چگونگی عملکرد آن‌ها در آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی

ماده پیزوالکتریک	ضریب پیزوالکتریک (pC/N)	ترکیب نمونه	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
پلی (ال ـ لاکتیک اسید)	۱۰ - ۵	باریم‌تیتانات دوپ‌شده روی پلی (لاکتیک اسید)	الیاف کامپوزیتی	– تولید گونه‌های فعال اکسیژن – باکتری‌کشی عالی	– نرخ بهبود بالا – کاهش التهاب – افزایش اپیتلیال شدن مجدد – رگ‌زایی	[116]
		پلی (ال ـ لاکتیک اسید)، پلی (اتیلن گلیکول) و باریم‌تیتانات	نانوالیاف کامپوزیتی	– از بین بردن باکتری‌ها	– افزایش نرخ بهبود زخم	[117]
		پلی (ال ـ لاکتیک اسید) و باریم‌تیتانات	الیاف نانوکامپوزیتی	– خواص ضد باکتریایی بالا	– در ابتدا افزایش فیبروز و سپس فنوتیپ فیبروز معکوس و در نتیجه، بهبود محل زخم	[118]
پلیمرهای زیستی	۲٫۵ - ۰٫۱	سلولزاستات و اکسید روی	نانوالیاف کامپوزیتی	– تقویت چسبندگی، تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها	–	[126]
		کیتوسان آغشته به محلول دوپامین	فیلم کامپوزیتی	– مهاجرت فیبروبلاست‌ها	– افزایش کلاژن – رگ‌زایی	[131]

چالش‌ها و رویکردها

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در توسعه زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک و نتایج امیدبخش حاصل از مطالعات سلولی و حیوانی، انتقال این فناوری نوظهور به عرصه بالینی همچنان با مجموعه‌ای از چالش‌های بنیادین همراه است. تحقیقات موجود عمدتا در مرحله پیش‌بالینی قرار دارند و شامل طراحی مواد، آزمون‌های برون‌تنی و مدل‌های حیوانی می‌شوند. عدم ورود به مرحله کارآزمایی بالینی به علت دلایلی همچون ضرورت بهینه‌سازی ویژگی‌های مواد از نظر سازگاری زیستی، عملکرد پیزوالکتریک و رفتار مکانیکی مناسب پوست انسان و البته نبود استاندارد مشخص برای پارامترهای تحریک مکانیکی و الکتریکی است که بتوانند سیگنالی کنترل‌پذیر و ایمن تولید کنند. علاوه بر این، ایمنی، پایداری بلندمدت و مقیاس‌پذیری تولید هنوز به طور کامل تأیید نشده است و محدودیت‌های مقرراتی نیز نیازمند ارزیابی‌های جامع‌تر پیش از ورود به مطالعات انسانی هستند. بنابراین، پانسمان‌های پیزوالکتریک همچنان در رده فناوری‌های نوظهورند که برای ورود به کارآزمایی‌های بالینی به تحقیقات گسترده‌تری برای اثبات ایمنی و کارآمدی نیاز دارند [20]. با این حال، در سال‌های اخیر مطالعات متعددی درباره تأثیر تحریک الکتریکی بر روند ترمیم زخم در انسان انجام شده است. این مطالعات که عمدتا روی زخم‌های مزمن و مقاوم به درمان مانند زخم پای دیابتی، زخم‌های ناشی از نارسایی وریدی، زخم‌های ایسکمیک و زخم‌های فشاری متمرکز بوده‌اند، نشان داده‌اند که به‌کارگیری تحریک الکتریکی در کنار مراقبت استاندارد زخم می‌تواند به طور قابل توجهی نرخ ترمیم و درصد زخم‌های بسته‌شده را افزایش دهد. برای نمونه، در یک مطالعه بالینی روی بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی، گروه دریافت‌کننده تحریک الکتریکی طی چهار هفته حدود ۲۲ درصد کاهش سطح زخم را تجربه کردند، در حالی که در گروه کنترل تغییر چشم‌گیری مشاهده نشد. اگرچه کیفیت و طراحی این مطالعات متفاوت است اما مجموع شواهد مؤید آن است که تحریک الکتریکی قادر است سرعت بسته شدن زخم و نتایج درمانی را بهبود بخشد [132,133]. با توجه به این شواهد، ایده توسعه پانسمان‌های پیزوالکتریک خودتوان که بتوانند بدون نیاز به منبع انرژی خارجی تحریک الکتریکی مداوم فراهم کنند، رویکردی بسیار امیدبخش به شمار می‌آید. چنین پانسمان‌هایی می‌توانند مزایای اثبات‌شده تحریک الکتریکی را با سهولت استفاده، پذیرش بهتر بیمار و سازگاری بالاتر با مدیریت زخم‌های مزمن ترکیب کنند و مسیر جدیدی برای بهبود روش‌های مراقبت از زخم در آینده ارائه دهند. از طرف دیگر لازم است خاطرنشان گردد که اختلاف عملکرد زیستی مواد پیزوالکتریک به طور مستقیم از تفاوت در ضریب پیزوالکتریک آن‌ها ناشی می‌شود؛ برای مثال، اکسید روی با ضریب پیزوالکتریک حدود ۱۰ pC/N تنها قادر است تحت شرایط اولتراسوند یا تحریک مکانیکی، میدان الکتریکی نسبتا ضعیفی تولید کند. در نتیجه، میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن در آن محدود است و کارآمدی ضد باکتریایی آن معمولا حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است و در این حالت، سرعت ترمیم زخم در مدل‌های حیوانی نیز در حدود ۸۵ درصد در روز دوازدهم باقی می‌ماند [85]. در ترکیب‌های تقویت‌شده با موادی مانند نقره و اکسید روی، این میزان تا حدودی بهبود می‌یابد و به راندمان ضد باکتریایی ۹۵ تا ۹۷ درصد و بسته شدن زخم حدود ۹۵ تا ۹۸ درصد ارتقا پیدا می‌کند؛ هر چند که، عملکرد آن‌ها همچنان به سطح سامانه‌های مبتنی بر باریم‌تیتانات نمی‌رسد [87]. در مقابل، باریم‌تیتانات با ضریب پیزوالکتریک ۱۵۰ تا ۲۰۰ pC/N؛ یعنی حدود ۱۵ تا ۲۰ برابر بزرگ‌تر از اکسید روی، تحت سونوگرافی میدان الکتریکی بسیار قوی‌تری ایجاد می‌کند. این میدان قوی‌تر موجب جدایش مؤثرتر الکترون ـ حفره، تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن و درنهایت، عملکرد ضد باکتریایی و ترمیمی بسیار بالاتر می‌شود. به عنوان نمونه، در هیدروژل‌های حاوی باریم‌تیتانات، بقای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس پس از ۱۰ دقیقه تابش اولتراسوند تنها ۳,۴ درصد گزارش شده است (بیش از ۹۶ درصد نابودی)، و زخم‌پوش‌های مبتنی بر این ماده در مدل حیوانی به حدود ۹۲,۶ درصد ترمیم زخم در روز چهاردهم رسیده‌اند [77]. ترکیبات هیبریدی مانند نقره ـ باریم‌تیتانات یا طلا ـ باریم‌تیتانات حتی عملکرد قوی‌تری نشان می‌دهند. این مواد علاوه بر ضریب پیزوالکتریک بالا، از رسانایی الکترونی بهتر نیز برخوردارند که موجب افزایش شدت میدان داخلی، بهبود مهاجرت حامل‌های بار و تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود. به همین دلیل، نمونه‌های نقره ـ باریم‌تیتانات در محیط‌های عفونی به راندمان ضدباکتریایی ۹۹ تا ۹۹,۹ درصد و ترمیم زخم نزدیک به ۹۹ درصد در روز دوازدهم رسیده‌اند؛ در حالی که اکسید روی تحت شرایط مشابه قادر به

ارائه چنین عملکردی نیست. تفاوت در رفتار سلولی نیز همین الگو را دنبال می‌کند: اکسید روی تنها تحریک ملایمی در فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها ایجاد می‌کند، اما باریم‌تیتانات علاوه بر تحریک الکتریکی مؤثر، از طریق تولید کنترل‌شده گونه‌های فعال اکسیژن هم التهاب را کاهش می‌دهد، هم باکتری‌ها را از بین می‌برد و هم بستری مناسب‌تر برای تکثیر و مهاجرت سلولی فراهم می‌سازد [72,74]. از این رو بر اساس داده‌های کمی گزارش‌شده در مقالات، می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش ضریب پیزوالکتریک، شدت میدان الکتریکی، میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن، قدرت ضد باکتریایی و سرعت ترمیم زخم نیز به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد. این اختلاف عملکرد در مقایسه میان اکسید روی و باریم‌تیتانات تقریبا معادل ۱,۵ تا ۲ برابر در سرعت ترمیم زخم و ۲ تا ۵ برابر در قدرت ضدباکتریایی برآورد می‌شود.

با وجود این مزایا، یکی از مهم‌ترین چالش‌های احصاشده در توسعه و ارزیابی سامانه‌های پیزوالکتریک، عدم قطعیت در مقدار واقعی میدان الکتریکی تولیدشده و نبود استانداردهای قابل اعتماد برای اندازه‌گیری، مقایسه و پیش‌بینی رفتار الکتریکی مواد در محیط مرطوب و پیچیده زخم است. تفاوت قابل ملاحظه ضرایب پیزوالکتریک میان مواد؛ مثلا گستره ۱۵۰ تا ۲۰۰ pC/N در باریم‌تیتانات در مقایسه با محدوده ۱۰ تا ۱۵ pC/N در اکسید روی، می‌تواند خروجی الکتریکی و در نتیجه مهاجرت فیبروبلاست‌ها، تکثیر کراتینوسیت‌ها و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی را تحت تأثیر قرار دهد، هر چند که، شدت میدان واقعی تنها به ضریب پیزوالکتریک وابسته نیست، بلکه عواملی نظیر مقدار نیروی مکانیکی، الگوی تنش، ساختار بستر، درجه پلاریزاسیون، ضخامت لایه‌ها، شرایط رطوبتی زخم و حتی روش آزمون نیز نقش تعیین‌کننده‌ای به عهده دارند. این پیچیدگی‌ها مقایسه مستقیم کارایی مواد مختلف را دشوار می‌سازد ضمن اینکه بر ضرورت استانداردسازی پروتکل‌های ارزیابی و توسعه ابزارهای اندازه‌گیری کوچک‌مقیاس برای پایش لحظه‌ای میدان الکتریکی تأکید می‌کند. ترکیب این داده‌ها با مدل‌سازی عددی می‌تواند به پیش‌بینی‌پذیر شدن رفتار سیستم و ایجاد معیارهای مقایسه‌پذیر کمک کند. چالش دیگر به ماهیت خودتوان این سامانه‌ها باز می‌گردد. زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک با هدف رفع نیاز از تجهیزات تحریک الکتریکی تعبیه‌شده در خارج از بدن طراحی شده‌اند، اما تحریک میدان الکتریکی آن‌ها به نیروی مکانیکی عضو وابسته است؛ بنابراین در نواحی کم‌تحرک بدن ممکن است میدان کافی برای تحریک مؤثر تولید نشود. از سوی دیگر، شدت و الگوی نیروهای طبیعی بدن بسیار متغیر می‌باشد و این امر کنترل خروجی الکتریکی را دشوار می‌کند. توسعه سامانه‌های چندلایه، ساختارهای توزیع‌کننده میدان و طراحی سیستم‌های خودتنظیم که بر اساس شرایط زخم، خروجی سامانه را تنظیم می‌کنند، از راه‌کارهای مهم برای غلبه بر این محدودیت‌ها است.

معضلات زیست‌سازگاری و ایمنی نیز از چالش‌های کلیدی‌اند. برخی سرامیک‌های پیزوالکتریک با کارایی بالا مانند PZT به دلیل وجود سرب در آن‌ها امکان استفاده در کاربردهای زیستی را ندارند. حتی مواد زیست‌سازگارتر همچون اکسید روی، باریم‌تیتانات یا حتی نانوذرات نقره در صورت آزادسازی کنترل‌نشده اجزای ترکیب می‌توانند منشأ و زمینه‌ساز استرس اکسیداتیو، التهاب یا اختلال در روند ترمیم باشند. استفاده از مواد بدون سرب، طراحی پوشش‌های محافظ نانومتری، کنترل رهایش یون‌ها، بهره‌گیری از نانوساختارهای فعال‌شونده با محرک‌های خاص و توسعه مواد تجزیه‌پذیر با سرعت تخریب هم‌تراز با فرایند ترمیم زخم، از رویکردهای قابل اتکا برای افزایش ایمنی و کارآمدی هستند. علاوه بر این‌ها، انجام مطالعات توزیع زیستی درازمدت برای تعیین سرنوشت مواد در بدن ضروری خواهد بود.

از دیدگاه مکانیکی نیز محدودیت‌هایی وجود دارد. از یک سو، سرامیک‌ها، شکننده و برای بهره‌برداری در بافت نرم چندان مناسب نیستند و از سوی دیگر، پلیمرهای انعطاف‌پذیر اغلب میدان الکتریکی کمتری تولید می‌کنند و ممکن است در محیط مرطوب نیز دچار افت عملکرد شوند. توسعه داربست‌های هیبریدی سرامیک ـ پلیمر، الیاف الکتروریسی‌شده، هیدروژل‌های رسانا و ساختارهای چندلایه می‌تواند تعادل بهینه‌ای میان انعطاف‌پذیری و کارایی الکتریکی ایجاد کند. به‌کارگیری تحریک کمکی مانند اولتراسوند نیز در افزایش خروجی الکتریکی مواد نرم مؤثر است. البته ترکیب مواد پیزوالکتریک با مواد رسانا چالش‌هایی چون کنترل شدت تحریک، ایمنی الکتریکی و جلوگیری از تحریک بیش از حد را هم در بر دارد؛ از این رو طراحی سامانه‌های خودتنظیم اهمیت مضاعف می‌یابد. در مدیریت عفونت نیز وضعیت مشابهی گزارش می‌شود. گرچه

بسیاری از مواد پیزوالکتریک تحت تحریک قادر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد اثرات ضدمیکروبی هستند، اما وجود بیوفیلم‌ها و میکروارگانیسم‌های مقاوم در زخم‌های مزمن سبب می‌شود این اثرات به‌تنهایی کافی نباشند. ترکیب این مواد با نانوذرات ضدباکتری، پلی‌فنول‌ها، هیدروژل‌های رسانا یا لایه‌های کاتالیستی پایدار رویکردی چندوجهی برای کنترل عفونت و بهبود روند ترمیم فراهم می‌سازد.

در سطح مطالعات بالینی، هنوز هیچ زخم‌پوش پیزوالکتریکی وارد مرحله کارآزمایی انسانی نشده است. برای کم‌کردن فاصله میان فناوری آزمایشگاهی و کاربرد بالینی، ایجاد مدل‌های حیوانی پیشرفته‌تر که ویژگی‌های زخم‌های مزمن انسانی، به ویژه زخم‌های دیابتی و ایسکمیک را بهتر شبیه‌سازی کنند ضروری است. آغاز کارآزمایی‌های بالینی کوچک‌مقیاس، توسعه مسیرهای تولید صنعتی کم‌هزینه مانند چاپ سه‌بعدی و فرایندهای رول به رول، و تدوین مسیرهای رگولاتوری مشخص‌تر می‌تواند مسیر تجاری‌سازی را ساده‌تر کند. نهایتا، ادغام زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک با حسگرهای زیستی و الگوریتم‌های هوش مصنوعی، امکان پایش پیوسته شاخص‌هایی مانند pH، دما، اکسیژن یا گلوکز و تنظیم خودکار شدت تحریک را فراهم می‌آورد. با تحقق این سطح از یکپارچگی، زخم‌پوش‌ها از حالت یک ابزار منفعل به یک سامانه درمانی پویا و هوشمند تبدیل می‌شوند و می‌توانند اثرگذاری بالینی قابل توجهی به همراه داشته باشند.

جمع‌بندی

ترمیم مؤثر زخم، به دلیل تأثیرات گسترده بر رفاه حال بیماران و اجتناب از عوارض جانبی پرهزینه، بسیار حائز اهمیت است. در عین حال که زخم‌پوش‌ها باید به طور اختصاصی برای انواع جراحات طراحی شوند، تسریع فرایند بهبودی، اولویت اصلی همه آن‌ها به شمار می‌رود. فرایند ترمیم زخم با ترویج تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی از طریق تحریک الکتریکی شتاب می‌گیرد. به این ترتیب، مواد قابل حملی که قابلیت تولید الکتریسیته دارند و در زخم‌پوش‌ها به کار می‌روند راه‌کار نوینی را در بهبود زخم ارائه می‌دهند. زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای داشته‌اند و راه‌حل‌های درمانی متعددی برای ترمیم زخم‌های مختلف پیشنهاد کرده‌اند. تحقیق حاضر، مروری جامع بر این دسته از زخم‌پوش‌هاست که از پیزوالکتریسیته برای تحریک الکتریکی بهبود زخم استفاده می‌کنند. دو رویکرد بنیادین در کاربرد این زخم‌پوش‌ها مشاهده می‌شود؛ رویکرد اول، تقویت ترمیم (مشتمل بر تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی) از طریق تحریک الکتریکی و رویکرد دوم، استفاده از پیزوالکتریسیته یا سایر روش‌های ضد عفونی برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن جهت بهبود زخم‌های آلوده به باکتری است.

با وجود مزایای مشهود استفاده از اثر پیزوالکتریک در ایجاد تحریک الکتریکی برای زخم‌پوش‌ها، چالش‌های مهمی نیز وجود دارد که نیازمند بهبود است. یکی از این چالش‌ها، در نظر گرفتن موضع استفاده از زخم‌پوش بر روی بدن انسان در طراحی آن است. از آنجایی که تولید تحریک الکتریکی با استفاده از اثر پیزوالکتریک نیازمند حرکت مکانیکی برای تبدیل الکترومکانیکی است و این ویژگی ذاتی مواد پیزوالکتریک محسوب می‌شود لذا زخم‌هایی که در نواحی بی‌حرکت قرار دارند نمی‌توانند به طور مؤثری از این نوع زخم‌پوش‌ها برای تحریک الکتریکی بهره‌مند شوند. ثانیا، بیشتر مواد با اثرات پیزوالکتریک برای زخم‌پوش‌ها، سرامیک‌های پیزوالکتریک و پلی (وینیلیدین فلوراید) و کوپلیمرهای آن هستند که در مواد پیزوالکتریک سنتزی امکان آلوده شدن محیط در اثر تولید ذرات خطرآفرین در طول فرایند تولید و تخریب در موضع کاربرد بسیار محتمل است. مواد دیگری نیز اثرات پیزوالکتریک را نشان می‌دهند که البته مواد پیزوالکتریک طبیعی با زیست‌سازگاری مطلوب و زیست‌تخریب پذیری مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی جذاب‌تر هستند. به همین دلیل، این مواد نسبت به دیگر مواد پیزوالکتریک برای این گونه کاربردها در محیط بیولوژیکی، سازگارتر، و پایدار و ایمن هستند. با این وجود، مواد پیزوالکتریک طبیعی کماکان در زخم‌پوش‌ها به کار گرفته نمی‌شوند و جنبه‌های متنوع پتانسیل کاربردی آن‌ها هنوز به طور کامل مورد شناسایی و بهره‌برداری قرار نگرفته است.

افزون بر این، طراحی ایدئال زخم‌پوش‌ها مستلزم آن است که نیازهای ویژه انواع مختلف زخم را به دقت تأمین کند و به شیوه‌ای هوشمندانه در جهت تحقق اهداف ترمیم زخم عمل کند. نظر به اینکه درمان هر نوع زخم، الزامات و ویژگی‌های منحصر به فرد خود را دارد عملکرد چندوجهی زخم‌پوش‌ها، شامل

خواص ضد باکتریایی، قابلیت رهایش دارو و امکان پایش وضعیت زخم برای دستیابی به درمان دقیق و سریع، امری ضروری است که در نهایت می‌باید بر اساس میزان و مرحله پیشرفت بهبودی زخم، خدمات درمانی هوشمندانه و دقیقی را به منظور تسریع فرایند ترمیم ارائه دهند. در حال حاضر، تحریک الکتریکی ارائه‌شده توسط مواد پیزوالکتریک به تنهایی پاسخگوی نیازهای متنوع فرایند بهبود زخم نیست. در مقابل، کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا با ارائه عملکردهای گوناگون از جمله هموستاز، تسکین درد، خواص ضد باکتریایی و امکان نظارت بر زخم می‌توانند نقش مکمل را ایفا کنند. بر این اساس، برخی از زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک که پیشتر به آن‌ها اشاره شد از کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا در ساخت زخم‌پوش‌های چندلایه بهره می‌برند. در این ساختار، لایه رسانا می‌تواند در تعامل با لایه پیزوالکتریک، تحریک الکتریکی مورد نیاز زخم را فراهم آورد تا به عنوان یک لایه فعال در بهبود زخم عمل کند. گزارش‌های متعددی نشان می‌دهند که بیومواد رسانای بسیاری برای استفاده در زخم‌پوش‌ها مناسب هستند. همچنین، برخی از هیدروژل‌های رسانا که در سایر زمینه‌های زیست‌پزشکی مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرند، دارای پتانسیل لازم برای تبدیل شدن به لایه‌های رسانا در زخم‌پوش‌ها می‌باشند. علاوه بر این می‌توانند برای تأمین و تضمین راحتی بیمار، نیاز زخم‌پوش‌ها به انعطاف‌پذیری، کشش و چسبندگی را نیز فراهم کنند.

این مرور با جمع‌بندی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تلفیق مواد پیزوالکتریک با سایر بیومواد، به ویژه کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا، رویکردی امیدوارکننده در طراحی زخم‌پوش‌های نوین به شمار می‌رود. استفاده از موادی نظیر باریم‌تیتانات، اکسید روی و پلی (وینیلیدین فلوراید) به منظور تحریک الکتریکی و ترکیب آن‌ها با عوامل ضدمیکروبی و تسریع‌کننده ترمیم، امکان ایجاد زخم‌پوش‌هایی با عملکرد چندگانه و سازگار با نیازهای مختلف زخم را فراهم می‌سازد. با توجه به پتانسیل بالای این فناوری در بهبود نتایج درمان و کاهش هزینه‌ها، تحقیقات آتی می‌تواند بر بهینه‌سازی مواد، طراحی ساختارها و ارزیابی بالینی این زخم‌پوش‌های هوشمند متمرکز شود و انتظار می‌رود که تحقیقات پیش رو در این زمینه، منجر به پیشرفت‌های چشم‌گیر و کاربردهای درمانی گسترده‌تر این نوع زخم‌پوش‌ها گردد و این فناوری‌ها بتوانند نقش به‌سزایی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به انواع زخم ایفا کنند.

سپاسگزاری

این اثر تحت حمایت مادی بنیاد ملی علم ایران (INSF) برگرفته شده از طرح شماره (۴۰۴۲۹۱۰) انجام شده است که نویسندگان صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مراجع

[1] A. Nourian Dehkordi, F. Mirahmadi Babaheydari, M. Chehelgerdi, and S. Raeisi Dehkordi, "Skin tissue engineering: Wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies," *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 10, no. 1, pp. 1–20, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2

[2] B. S. Kim, G. Gao, J. Y. Kim, and D. Cho, "3D Cell Printing of Perfusable Vascularized Human Skin Equivalent Composed of Epidermis, Dermis, and Hypodermis for Better Structural Recapitulation of Native Skin," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, no. 7, p. 1801019, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adhm.201801019

[3] I. Lavers, "Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options," *Journal of Aesthetic Nursing*, vol. 6, no. 4, pp. 172–180, 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.12968/joan.2017.6.4.172

[4] Y. Gilaberte, L. Prieto-Torres, I. Pastushenko, and Á. Juarranz, *Anatomy and Function of the Skin*. Elsevier Inc., 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X

[5] M. Zhao, "Electrical fields in wound healing—An overriding signal that directs cell migration," *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 20, no. 6, pp. 674–682, 2009. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.12.009

[6] G. P. Schatten, *Current Topics in Developmental Biology*. Academic Press, 2003.

[7] C. Korupalli et al., "Conductive Materials for Healing Wounds: Their Incorporation in Electroactive Wound Dressings, Characterization, and Perspectives," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 6, p. 2001384, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adhm.202001384

[8] A. Guo et al., "Effects of Physiological Electric Fields on Migration of Human Dermal Fibroblasts," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 130, no. 9, pp. 2320–2327, 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1038/jid.2010.96

[9] X. Zhao, B. Guo, H. Wu, Y. Liang, and P. X. Ma, "Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing," *Nature Communications*, vol. 9, p. 2784, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1038/s41467-018-04998-9

[10] M. Zhao et al., "Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-γ and PTEN," *Nature*, vol. 442, no. 7101, pp. 457–460, 2006. [Online]. Available: https://doi.org/10.1038/nature04925

[11] S. Khorshidi and A. Karkhaneh, "Hydrogel/fiber conductive scaffold for bone tissue engineering," *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 106, no. 3, pp. 718–724, 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/jbm.a.36282

[12] M.-C. Chen, Y.-C. Sun, and Y.-H. Chen, "Electrically conductive nanofibers with highly oriented structures and their potential application in skeletal muscle tissue engineering," *Acta Biomaterialia*, vol. 9, no. 3, pp. 5562–5572, 2013. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.024

[13] P. Zarrintaj et al., "Conductive biomaterials as nerve conduits: Recent advances and future challenges," *Applied Materials Today*, vol. 20, p. 100784, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100784

[14] C. Ribeiro, V. Sencadas, D. M. Correia, and S. Lanceros-Méndez, "Piezoelectric polymers as biomaterials for tissue engineering applications," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 136, pp. 46–55, 2015. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.08.043

[15] A. Najjari et al., "Smart piezoelectric biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: a review," *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 67, no. 2, pp. 71–88, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1515/bmt-2021-0265

[16] G. L. Sulik, H. K. Soong, P. C. T. Chang, W. C. Parkinson, S. G. Elner, and V. M. Elner, "Effects of steady electric fields on human retinal pigment epithelial cell orientation and migration in culture," *Acta Ophthalmologica*, vol. 70, no. 1, pp. 115–122, 1992. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1992.tb02102.x

[17] J. Pu, C. D. McCaig, L. Cao, Z. Zhao, J. E. Segall, and M. Zhao, "EGF receptor signalling is essential for electric-field-directed migration of breast cancer cells," *Journal of Cell Science*, vol. 120, no. 19, pp. 3395–3403, 2007. [Online]. Available: https://doi.org/10.1242/jcs.002774

[18] K. Kohata et al., "Enhancement of fracture healing by electrical stimulation in the comminuted intraarticular fracture of distal radius," *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 23, no. 6, pp. 485–493, 2013. [Online]. Available: https://doi.org/10.3233/bme-130774

[19] K. Kapat, Q. T. H. Shubhra, M. Zhou, and S. Leeuwenburgh, "Piezoelectric Nano-Biomaterials for Biomedicine

and Tissue Regeneration," *Advanced Functional Materials*, vol. 30, no. 44, p. 1909045, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adfm.201909045

[20] J. Dai et al., "Piezoelectric dressings for advanced wound healing," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 12, no. 8, pp. 1973–1990, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D3TB02492J

[21] John Tan Nguyen and W. Cheng, "A Review on Epidermal Nanogenerators: Recent Progress of the Future Self-Powered Skins," *Small Structures*, vol. 3, no. 8, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/sstr.202200034

[22] K. S. Ramadan, D. Sameoto, and S. Evoy, "A review of piezoelectric polymers as functional materials for electromechanical transducers," *Smart Materials and Structures*, vol. 23, no. 3, p. 033001, 2014. [Online]. Available: https://doi.org/10.1088/0964-1726/23/3/033001

[23] Z. L. Wang et al., "Lateral nanowire/nanobelt based nanogenerators, piezotronics and piezo-phototronics," *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 70, no. 3, pp. 320–329, Nov. 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.mser.2010.06.015

[24] E. S. Chambers and M. Vukmanovic-Stejic, "Skin barrier immunity and ageing," *Immunology*, vol. 160, no. 2, pp. 116–125, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/imm.13152

[25] W. Peng et al., "Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 208, pp. 400–408, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.002

[26] E. M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta, E. Chiesa, S. Pisani, and B. Conti, "Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 8, p. 735, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735

[27] T. Li, M. Sun, and S. Wu, "State-of-the-Art Review of Electrospun Gelatin-Based Nanofiber Dressings for Wound Healing Applications," *Nanomaterials*, vol. 12, no. 5, p. 784, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/nano12050784

[28] Y. Liang, J. He, and B. Guo, "Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing," *ACS Nano*, vol. 15, no. 8, pp. 12687–12722, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04206

[29] O. Castaño, S. Pérez-Amodio, C. Navarro-Requena, M. Á. Mateos-Timoneda, and E. Engel, "Instructive microenvironments in skin wound healing: Biomaterials as signal releasing platforms," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 129, pp. 95–117, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.03.012

[30] K. Las Heras, M. Igartua, E. Santos-Vizcaino, and R. M. Hernandez, "Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions," *Journal of Controlled Release*, vol. 328, pp. 532–550, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.039

[31] Y. J. Cheah, M. R. Buyong, and M. H. Mohd Yunus, "Wound Healing with Electrical Stimulation Technologies: A Review," *Polymers*, vol. 13, no. 21, p. 3790, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/polym13213790

[32] F. Lin et al., "Lymphocyte Electrotaxis In Vitro and In Vivo1," *Journal of Immunology*, vol. 181, no. 4, pp. 2465–2471, 2008. [Online]. Available: https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2465

[33] J. I. Hoare, A. M. Rajnicek, C. D. McCaig, R. N. Barker, and H. M. Wilson, "Electric fields are novel determinants

of human macrophage functions," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 99, no. 6, pp. 1141–1151, 2015. [Online]. Available: https://doi.org/10.1189/jlb.3a0815-390r

[34] K. Wang et al., "A Platform to Study the Effects of Electrical Stimulation on Immune Cell Activation During Wound Healing," *Advanced Biosystems*, vol. 3, no. 10, p. 1900106, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adbi.201900106

[35] B. Dalisson and J. Barralet, "Bioinorganics and Wound Healing," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, no. 18, p. 1900764, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adhm.201900764

[36] X. Ren et al., "Keratinocyte electrotaxis induced by physiological pulsed direct current electric fields," *Bioelectrochemistry*, vol. 127, pp. 113–124, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2019.02.001

[37] M. Rouabhia, H. J. Park, A. Abedin-Do, Y. Douville, M. Méthot, and Z. Zhang, "Electrical stimulation promotes the proliferation of human keratinocytes, increases the production of keratin 5 and 14, and increases the phosphorylation of ERK1/2 and p38 MAP kinases," *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, vol. 14, no. 7, pp. 909–919, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/term.3040

[38] E. Konstantinou, Z. Zagoriti, A. Pyriochou, and K. Poulas, "Microcurrent Stimulation Triggers MAPK Signaling and TGF-β1 Release in Fibroblast and Osteoblast-Like Cell Lines," *Cells*, vol. 9, no. 9, p. 1924, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/cells9091924

[39] M. Zhao, "Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors," *Journal of Cell Science*, vol. 117, no. 3, pp. 397–405, 2003. [Online]. Available: https://doi.org/10.1242/jcs.00868

[40] S. Schreml, R. M. Szeimies, L. Prantl, S. Karrer, M. Landthaler, and P. Babilas, "Oxygen in acute and chronic wound healing," *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 257–268, 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x

[41] P. Olczyk, Ł. Mencner, and K. Komosinska-Vassev, "The Role of the Extracellular Matrix Components in Cutaneous Wound Healing," *BioMed Research International*, vol. 2014, pp. 1–8, 2014. [Online]. Available: https://doi.org/10.1155/2014/747584

[42] M. Rouabhia, H. Park, S. Meng, H. Derbali, and Z. Zhang, "Electrical Stimulation Promotes Wound Healing by Enhancing Dermal Fibroblast Activity and Promoting Myofibroblast Transdifferentiation," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 8, p. e71660, 2013. [Online]. Available: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071660

[43] D. S. Weiss, W. H. Eaglstein, and V. Falanga, "Exogenous Electric Current Can Reduce the Formation of Hypertrophic Scars," *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. 1272–1276, 1989. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03146.x

[44] I. S. Foulds and A. T. Barker, "Human skin battery potentials and their possible role in wound healing," *British Journal of Dermatology*, vol. 109, no. 5, pp. 515–522, 1983. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1983.tb07673.x

[45] P. L. Farber, F. C. Isoldi, and L. M. Ferreira, "Electric Factors in Wound Healing," *Advances in Wound Care*, 2020.

[Online]. Available: https://doi.org/10.1089/wound.2019.1114

[46] A. T. Barker, L. F. Jaffe, and J. W. Vanable, "The glabrous epidermis of cavies contains a powerful battery," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 242, no. 3, pp. R358–R366, 1982. [Online]. Available: https://doi.org/10.1152/ajpregu.1982.242.3.r358

[47] C. Chen, X. Bai, Y. Ding, and I.-S. Lee, "Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering," *Biomaterials Research*, vol. 23, no. 1, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1186/s40824-019-0176-8

[48] J. Hunckler and A. de Mel, "A current affair: electrotherapy in wound healing," *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, vol. 10, pp. 179–194, 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.2147/jmdh.s127207

[49] J. Milne, A. Swift, J. Smith, and R. Martin, "Electrical stimulation for pain reduction in hard-to-heal wound healing," *Journal of Wound Care*, vol. 30, no. 7, pp. 568–580, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.7.568

[50] R. Luo, J. Dai, J. Zhang, and Z. Li, "Accelerated Skin Wound Healing by Electrical Stimulation," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 16, p. 2100557, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adhm.202100557

[51] L. C. Kloth, "Electrical Stimulation Technologies for Wound Healing," *Advances in Wound Care*, vol. 3, no. 2, pp. 81–90, 2014. [Online]. Available: https://doi.org/10.1089/wound.2013.0459

[52] F. R. Fan, W. Tang, and Z. L. Wang, "Flexible Nanogenerators for Energy Harvesting and Self-Powered Electronics," *Advanced Materials*, vol. 28, no. 22, pp. 4283–4305, 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adma.201504299

[53] Z. L. Wang, G. Zhu, Y. Yang, S. Wang, and C. Pan, "Progress in nanogenerators for portable electronics," *Materials Today*, vol. 15, no. 12, pp. 532–543, 2012. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/S1369-7021(13)70011-7

[54] H. Ryu and S. Kim, "Emerging Pyroelectric Nanogenerators to Convert Thermal Energy into Electrical Energy," *Small*, vol. 17, no. 9, p. 1903469, 2019. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/smll.201903469

[55] I. Smalley, T. Min, X. Bian, Y.-Z. Dong, P. Zhang, and Y. Wen, "Rational Design of Intelligent and Multifunctional Dressing to Promote Acute/Chronic Wound Healing," vol. 5, no. 9, pp. 4055–4085, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00500

[56] R. Dong and B. Guo, "Smart wound dressings for wound healing," *Nano Today*, vol. 41, p. 101290, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290

[57] S. M. Lee et al., "Physical, morphological, and wound healing properties of a polyurethane foam-film dressing," *Biomaterials Research*, vol. 20, no. 1, 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1186/s40824-016-0063-5

[58] R. C. Op 't Veld, X. F. Walboomers, J. A. Jansen, and F. A. D. T. G. Wagener, "Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances," *Tissue Engineering Part B: Reviews*, vol. 26, no. 3, pp. 230–248, Jun. 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0281

[59] C. Khouri, S. Kotzki, M. Roustit, S. Blaise, F. Gueyffier, and J.-L. Cracowski, "Hierarchical evaluation of electrical stimulation protocols for chronic wound healing: An effect size meta-analysis," *Wound Repair and Regeneration*,

vol. 25, no. 5, pp. 883–891, Sep. 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/wrr.12594

[60] S. B. Rajendran, K. Challen, K. L. Wright, and J. G. Hardy, "Electrical Stimulation to Enhance Wound Healing," *Journal of Functional Biomaterials*, vol. 12, no. 2, p. 40, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/jfb12020040

[61] X. Jia, G. Jin, T. Ye, and Y. Chen, "Tunable underwater sound absorption via piezoelectric materials with local resonators," *International Journal of Mechanical Sciences*, vol. 285, p. 109812, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2024.109812

[62] Y. Chen, X. Zhang, and C. Lu, "Flexible piezoelectric materials and strain sensors for wearable electronics and artificial intelligence applications," 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D4SC05166A

[63] X. Pan, Y. Wu, Y. Wang, G. Zhou, and H. Cai, "Mechanical energy harvesting based on the piezoelectric materials: Recent advances and future perspectives," *Chemical Engineering Journal*, vol. 497, p. 154249, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.154249

[64] J. Jacob, N. More, K. Kalia, and G. Kapusetti, "Piezoelectric smart biomaterials for bone and cartilage tissue engineering," *Inflammation and Regeneration*, vol. 38, no. 1, p. 2, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1186/s41232-018-0059-8

[65] "(PDF) Development of ceramic-controlled piezoelectric devices for biomedical applications," in ResearchGate. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102203-0.00002-0

[66] Ayda Bouhamed et al., "A Comprehensive Review of Strategies toward Efficient Flexible Piezoelectric Polymer Composites Based on BaTiO3 for Next-Generation Energy Harvesting," *Energies*, vol. 17, no. 16, pp. 4066–4066, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/en17164066

[67] S. Esmaeili, M. H. Ehsani, D. Toghraie, and S. Saber-Samandari, "The investigation of piezoelectric features of lead-free barium titanate ceramic materials at different initial temperatures in the tetragonal phase using molecular dynamics simulation," *Results in Physics*, vol. 63, p. 107851, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.rinp.2024.107851

[68] A. Sood et al., "Physicochemical, electrochemical, and biological characterization of field assisted gold nanocluster-coated barium titanate nanoparticles for biomedical applications," [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D3TB01928D

[69] H. Kordbacheh, A. A. Katbab, M. Aghvami-Panah, and N. Haghighipour, "Piezoelectric scaffold based on polycaprolactone/thermoplastic polyurethane/barium titanate/cellulose nanocrystal for bone tissue engineering," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 288, p. 138681, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138681

[70] C. A. L. Bassett and R. O. Becker, "Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress," *Science*, vol. 137, no. 3535, pp. 1063–1064, 1962. [Online]. Available: https://doi.org/10.1126/science.137.3535.1063

[71] E. Lipiec, J. Kowalska, A. Wiecheć, P. M. Zieliński, W. M. Kwiatek, and M. Iwaniec, "Infrared Spectroscopy in Molecular Study of the Piezoelectric Effect in Pig's Shin Bone," *Acta Physica Polonica A*, vol. 121, no. 2, pp. 539–

542, 2012. [Online]. Available: https://doi.org/10.12693/APhysPolA.121.539

[72] M. Wu et al., "Piezoelectric nanocomposites for sonodynamic bacterial elimination and wound healing," *Nano Today*, vol. 37, p. 101104, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101104

[73] Q. Xu et al., "Piezoelectric film promotes skin wound healing with enhanced collagen deposition and vessels regeneration via upregulation of PI3K/AKT," *Nano Research*, vol. 17, no. 8, pp. 7461–7478, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s12274-024-6717-z

[74] Y. Chen et al., "3D-printed piezocatalytic hydrogels for effective antibacterial treatment of infected wounds," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 268, p. 131637, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131637

[75] Y. Wei, Q. Yu, Y. Zhan, H. Wu, and Q. Sun, "Piezoelectric hydrogels for accelerating healing of diverse wound types," *Biomaterials Science*, vol. 13, no. 3, pp. 568–586, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D4BM01347F

[76] D. Liu et al., "Ultrasound-triggered piezocatalytic composite hydrogels for promoting bacterial-infected wound healing," *Bioactive Materials*, vol. 24, pp. 96–111, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.11.023

[77] W. Xu et al., "Ultrasmall BaTiO3 Nanoparticle-Based Piezoelectric Adhesive Bandage for Ultrasound-Driven, Drug-Free Antibacterial Wound Healing," *Nano Letters*, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5c04796

[78] K. S. Srikanth, A. Wazeer, P. Mathiyalagan, S. Vidya, K. Rajput, and H. S. Kushwaha, "25 - Piezoelectric properties of ZnO," in *Nanostructured Zinc Oxide*, K. Awasthi, Ed., in *Metal Oxides*. Elsevier, 2021, pp. 717–736. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818900-9.00024-3

[79] J. P. O'Connor, D. Kanjilal, M. Teitelbaum, S. S. Lin, and J. A. Cottrell, "Zinc as a Therapeutic Agent in Bone Regeneration," *Materials*, vol. 13, no. 10, art. no. 10, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/ma13102211

[80] S. Kishi and M. Yamaguchi, "Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures," *Biochemical Pharmacology*, vol. 48, no. 6, pp. 1225–1230, 1994. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90160-0

[81] A. Sirelkhatim et al., "Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism," *Nano-Micro Letters*, vol. 7, no. 3, pp. 219–242, 2015. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x

[82] S. Norozi, M. Ghollasi, A. Salimi, R. Halabian, and M. Shahrousvad, "Mesenchymal stem cells osteogenic differentiation by ZnO nanoparticles and polyurethane bimodal foam nanocomposites," *Cell Tissue Bank*, vol. 25, no. 1, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s10561-023-10090-4

[83] R. Ghelich, R. Mehdinavaz Aghdam, F. S. Torknik, and M. R. Jahannama, "Low Temperature Carbothermal Reduction Synthesis of ZrC Nanofibers via Cyclized Electrospun PVP/Zr(OPr)4 Hybrid," *International Journal of Applied Ceramic Technology*, vol. 13, no. 2, pp. 352–358, 2015. [Online]. Available: https://doi.org/10.1111/ijac.12475jtambg

[84] J. W. Rasmussen, E. Martinez, P. Louka, and D. G. Wingett, "Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications," *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 7, no. 9, pp. 1063–1077, 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1517/17425247.2010.502560

[85] S. H. Bhang et al., "Zinc Oxide Nanorod-Based Piezoelectric Dermal Patch for Wound Healing," *Advanced Functional Materials*, vol. 27, no. 1, p. 1603497, 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adfm.201603497

[86] X. Wang et al., "Ultrasound-responsive microfibers promoted infected wound healing with neuro-vascularization by segmented sonodynamic therapy and electrical stimulation," *Biomaterials*, vol. 313, p. 122803, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122803

[87] X. Ju et al., "Dual-function polyionic liquid piezoelectric hydrogel: Combining antibacterial activity and electrical stimulation for infected wound treatment," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 700, p. 138317, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jcis.2025.138317

[88] N. C. Carville et al., "Biocompatibility of ferroelectric lithium niobate and the influence of polarization charge on osteoblast proliferation and function," *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 103, no. 8, pp. 2540–2548, 2014. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/jbm.a.35390

[89] R. Chen et al., "Sodium alginate based piezoelectric hydrogel for promoting healing of infected wounds at movable parts," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 285, p. 138287, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138287

[90] F. Wang et al., "An ultrasound-responsive hydrogel with piezoelectric-enhanced electrokinetic effect accelerates neurovascular regeneration for diabetic wound healing," *Materials Today*, vol. 84, pp. 48–64, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.mattod.2025.02.003

[91] A. Nain et al., "Progress in the development of piezoelectric biomaterials for tissue remodeling," *Biomaterials*, pp. 122528–122528, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122528

[92] W. Sun et al., "Scaffold-Based Poly(Vinylidene Fluoride) and Its Copolymers: Materials, Fabrication Methods, Applications, and Perspectives," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 10, no. 5, pp. 2805–2826, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01989

[93] W. Sun et al., "Scaffold-Based Poly(Vinylidene Fluoride) and Its Copolymers: Materials, Fabrication Methods, Applications, and Perspectives," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 10, no. 5, pp. 2805–2826, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01989

[94] F. FotouhiArdakani, M. Mohammadi, and S. Mashayekhan, "ZnO-incorporated polyvinylidene fluoride/poly(ε-caprolactone) nanocomposite scaffold with controlled release of dexamethasone for bone tissue engineering," *Applied Physics A*, vol. 128, no. 8, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s00339-022-05762-z

[95] C.-F. Jeffrey Kuo et al., "In vivo degradation study of polyvinylidene fluoride/polybutylene succinate/modified organic montmorillonite nanocomposite films implanted in the gastrointestinal tract," *Polymer Degradation and Stability*, vol. 172, p. 109058, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2019.109058

[96] A. M. Abd El-Aziz and M. Afifi, "Influence the β-PVDF phase on structural and elastic properties of PVDF/PLZT

composites," *Materials Science and Engineering B*, vol. 301, p. 117152, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.117152

[97] X. Hu, M. You, N. Yi, X. Zhang, and Y. Xiang, "Frontiers | Enhanced Piezoelectric Coefficient of PVDF-TrFE Films via In Situ Polarization," [Online]. Available: https://doi.org/10.3389/fenrg.2021.621540

[98] J. A. Westphal et al., "Innervation of an Ultrasound-Mediated PVDF-TrFE Scaffold for Skin-Tissue Engineering," *ProQuest*, p. 2, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/biomimetics9010002

[99] O. Gryshkov et al., "PVDF and P(VDF-TrFE) Electrospun Scaffolds for Nerve Graft Engineering: A Comparative Study on Piezoelectric and Structural Properties, and In Vitro Biocompatibility," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 21, art. no. 11373, 2021. [Online]. Available: https://doi.org/10.3390/ijms222111373

[100] H.-F. Guo et al., "Piezoelectric PU/PVDF electrospun scaffolds for wound healing applications," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 96, pp. 29–36, 2012. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.014

[101] J. Ren et al., "Piezoelectric dual network dressing with adaptive electrical stimulation for diabetic infected wound repair via antibacterial, antioxidant, anti-inflammation, and angiogenesis," *Chemical Engineering Journal*, vol. 491, p. 151801, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.151801

[102] T. Liu et al., "Micro-Electro Nanofibrous Dressings Based on PVDF-AgNPs as Wound Healing Materials to Promote Healing in Active Areas," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 20, pp. 771–789, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.2147/IJN.S506489

[103] A. Wang et al., "Piezoelectric nanofibrous scaffolds as in vivo energy harvesters for modifying fibroblast alignment and proliferation in wound healing," *Nano Energy*, vol. 43, pp. 63–71, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2017.11.023

[104] L. Wu et al., "Recent advances in the preparation of PVDF-based piezoelectric materials," *Nanotechnology Reviews*, vol. 11, no. 1, pp. 1386–1407, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0082

[105] R. Augustine et al., "Electrospun poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene)/zinc oxide nanocomposite tissue engineering scaffolds with enhanced cell adhesion and blood vessel formation," *Nano Research*, vol. 10, no. 10, art. no. 1549, 2017. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s12274-017-1549-8

[106] X. Shi, Y. Chen, Y. Zhao, M. Ye, S. Zhang, and S. Gong, "Ultrasound-activable piezoelectric membranes for accelerating wound healing," [Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D1BM01062J

[107] L. Wang et al., "A Biocompatible Self-Powered Piezoelectric Poly(vinyl alcohol)-Based Hydrogel for Diabetic Wound Repair," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 14, no. 41, pp. 46273–46289, 2022. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.2c13026

[108] T. Lu et al., "Self-powered chitosan/graphene oxide hydrogel band-aids with bioadhesion for promoting infected wounds healing," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 283, p. 137374, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137374

[109] Y. Zhang et al., "A healing promoting wound dressing with tailor-made antibacterial potency employing piezocatalytic processes in multi-functional nanocomposites," *Nanoscale*, vol. 14, no. 7, pp. 2649–2659, 2022.

[Online]. Available: https://doi.org/10.1039/D1NR07386A

[110] Z. Zhang et al., "LIPUS Responsive Dopamine-Modified PVDF Piezoelectric Nanofiber Membrane for Full-Thickness Skin Wound Healing," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 20, pp. 5693–5707, May 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.2147/IJN.S496921

[111] C. Zou et al., "ZnO@PVDF/CS Piezoelectric Nanofibrous Membrane Promotes the Healing of Infected Wounds Stimulated by Low-Intensity Pulsed Ultrasound," *ACS Applied Materials & Interfaces*, p. acsami.5c22922, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.5c22922

[112] E. Fukada, "Recent developments of polar piezoelectric polymers," *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, vol. 13, no. 5, pp. 1110–1119, 2006. [Online]. Available: https://doi.org/10.1109/tdei.2006.247839

[113] M. Polak, K. Berniak, P. K. Szewczyk, J. E. Karbowniczek, M. M. Marzec, and U. Stachewicz, "PLLA scaffolds with controlled surface potential and piezoelectricity for enhancing cell adhesion in tissue engineering," *Applied Surface Science*, vol. 621, p. 156835, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.156835

[114] Y. Zou, J. Qin, Z. Huang, G. Yin, X. Pu, and D. He, "Fabrication of Aligned Conducting PPy-PLLA Fiber Films and Their Electrically Controlled Guidance and Orientation for Neurites," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 8, no. 20, pp. 12576–12582, 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.6b00957

[115] J. Tian, F. Jiang, Q. Zeng, M. PourhosseiniAsl, C. Han, and K. Ren, "Biocompatible Piezoelectric Polymer Poly(Lactic Acid)-Based Stethoscope for Wearable Health Monitoring Devices," *IEEE Sensors Journal*, vol. 23, no. 6, pp. 6264–6271, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1109/JSEN.2023.3240120

[116] L. Wu et al., "BaTiO3 Doping Enhances Ultrasound-Driven Piezoelectric Bactericidal Effects of Fibrous Poly(L-Lactic Acid) Dressings to Accelerate Septic Wound Healing," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 16, no. 49, pp. 67477–67490, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.4c17407

[117] Q. Liu et al., "Self-powered biodegradable piezoelectric fibrous composites as antibacterial and wound healing dressings," *Applied Materials Today*, vol. 37, p. 102120, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102120

[118] C. Zhang et al., "Piezoelectric nanocomposite electrospun dressings: Tailoring mechanics for scar-free wound recovery," *Biomaterials Advances*, vol. 167, p. 214119, 2025. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.214119

[119] E. Fukada, "New Piezoelectric Polymers," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 37, no. 5B, pp. 2775–2780, 1998. [Online]. Available: https://doi.org/10.1143/jjap.37.2775

[120] D. Puppi, F. Chiellini, A. M. Piras, and E. Chiellini, "Polymeric materials for bone and cartilage repair," *Progress in Polymer Science*, vol. 35, no. 4, pp. 403–440, 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.01.006

[121] A. Di Martino, M. Sittinger, and M. V. Risbud, "Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering," *Biomaterials*, vol. 26, no. 30, pp. 5983–5990, 2005. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.016

[122] S. Rajala et al., "Cellulose Nanofibril Film as a Piezoelectric Sensor Material," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 8, no. 24, pp. 15607–15614, 2016. [Online]. Available: https://doi.org/10.1021/acsami.6b03597

[123] M. Zaborowska, A. Bodin, H. Bäckdahl, J. Popp, A. Goldstein, and P. Gatenholm, "Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration," *Acta Biomaterialia*, vol. 6, no. 7, pp. 2540–2547, 2010. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.004

[124] A. Mehrabi et al., "Evaluation of inherent properties of the carboxymethyl cellulose (CMC) for potential application in tissue engineering focusing on bone regeneration," *Polymer Advances and Technology*, vol. 35, no. 1, p. e6258, 2024. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/pat.6258

[125] Slila Chayanun, Anahita Ahmadi Soufivand, J. Faber, S. Budday, Boonrat Lohwongwatana, and A. R. Boccaccini, "Reinforcing Tissue-Engineered Cartilage: Nanofibrillated Cellulose Enhances Mechanical Properties of Alginate Dialdehyde–Gelatin Hydrogel," *Advanced Engineering Materials*, vol. 26, no. 4, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/adem.202300641

[126] S. Ghosh, S. Vaidya, N. More, R. Velyutham, and G. Kapusetti, "Piezoelectric-based bioactive zinc oxide-cellulose acetate electrospun mats for efficient wound healing: an in vitro insight," *Frontiers in Immunology*, vol. 14, p. 1245343, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1245343

[127] E. Fukada, "History and recent progress in piezoelectric polymers," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 47, no. 6, pp. 1277–1290, 2000. [Online]. Available: https://doi.org/10.1109/58.883516

[128] A. Hänninen, E. Sarlin, I. Lyyra, T. Salpavaara, M. Kellomäki, and S. Tuukkanen, "Nanocellulose and chitosan based films as low cost, green piezoelectric materials," *Carbohydrate Polymers*, vol. 202, pp. 418–424, 2018. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.09.001

[129] E. Prokhorov et al., "Chitosan-BaTiO3 nanostructured piezopolymer for tissue engineering," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 196, p. 111296, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111296

[130] S. Banerjee, S. W. Ali, and S. N. Naik, "Chitin and Chitosan—Foremost Hybrid Piezoelectric Materials for Energy Harvesting Applications," in *Hybrid Materials for Piezoelectric Energy Harvesting and Conversion*, John Wiley & Sons, Ltd, 2024, pp. 301–319. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/9781394150373.ch12

[131] Y. Chen et al., "Piezoelectric and photothermal dual functional film for enhanced dermal wound regeneration via upregulation of Hsp90 and HIF-1α," *Applied Materials Today*, vol. 20, p. 100756, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100756

[132] A. Zulbaran-Rojas et al., "Home-Based Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing-A Double-Blinded Randomized Control Trial," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 17, no. 1, pp. 15–24, 2023. [Online]. Available: https://doi.org/10.1177/19322968211035128

[133] L. C. Kloth, "Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials," *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, vol. 4, no. 1, pp. 23–44, 2005. [Online]. Available: https://doi.org/10.1177/1534734605275733