

蜂蜜在辅助治疗慢性伤口中的应用研究进展

高小云¹ 张文想² 邱伟乐² 李佳² 乔江涛² 刘利强²

(1 烟台市食品药品检验检测中心, 烟台 264003; 2 河北工程大学生命科学与食品工程学院, 邯郸 056038)

摘要: 蜂蜜作为一种具有数千年应用历史的天然药食同源产品, 广泛用于传统伤口治疗, 然而其作用机制尚未完全阐明。蜂蜜的活性主要归因于过氧化氢、酚类化合物等, 其成分与活性因蜜源植物和蜜蜂品种而异。本文系统综述了蜂蜜促进伤口愈合的分子机制, 包括其抗炎、抗氧化、抗菌和免疫调节作用, 以及促进血管生成、上皮再生和细胞外基质增殖的能力。目前, 部分医用级蜂蜜已被开发为临床敷料, 但在复杂慢性伤口治疗中的精准应用仍需深入研究和严格的安全性评估。

关键词: 蜂蜜; 慢性伤口; 辅助治疗

Research Progress on the Application of Honey in Adjuvant Therapy of Chronic Wounds

Gao Xiaoyun¹ Zhang Wenxiang² Qiu Weile² Li Jia² Qiao Jiangtao² Liu Liqiang²

(1 Yantai Center for Food and Drug Control, Yantai 264003, China; 2 College of Life Sciences and Food Engineering, Hebei University of Engineering, Handan 056038, China)

Abstract: Honey, as a natural medicinal and edible product with thousands of years of application history, has been extensively utilized in traditional wound management. However, its precise mechanisms of action remain incompletely elucidated. The bioactivity of honey is primarily attributed to components such as hydrogen peroxide and various phenolic compounds, with its precise composition and efficacy varying significantly depending on the floral source (nectariferous plants) and bee species. This article systematically reviews the molecular mechanisms by which honey promotes wound repair, encompassing its anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, and immunomodulatory effects. Furthermore, it details honey's capacity to stimulate angiogenesis, epithelial regeneration, and extracellular matrix (ECM) proliferation. Currently, several medical-grade honey preparations have been successfully formulated into clinical wound dressings. Nevertheless, the precise clinical translation and rigorous safety evaluation of honey in the management of complex chronic wounds necessitate further in-depth investigation.

Key words: honey; chronic wound; adjuvant therapy

伤口感染是指当病原微生物侵入伤口并在局部繁殖, 引发宿主免疫反应, 导致伤口出现炎症、组织损伤或功能障碍的病理过程, 临床上常见的感染伤口的微生物有金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等。慢性伤口, 又称不愈合伤口, 特征是经皮氧分压低、组织坏死、恶臭气味、新生成的结缔组织变色且易碎等^[1]。伤口愈合的生理学过程复杂多变, 包括多种功能细胞

的协调, 以帮助恢复受损皮肤的正常功能和结构。慢性伤口发生率正逐年上升^[2], 其原因主要是伤口感染的细菌耐药性增强, 甚至出现多重耐药的情况, 这也是导致机体死亡的重要原因^[3]。感染伤口的细菌来源有内源性, 如周围皮肤、胃肠道、口腔^[4]。还有外源性, 如环境或医疗器械带入。最常见的污染源是内源性污染源^[5]。

作者简介: 高小云 (1993-), 女, 本科, 助理工程师, 研究方向为食品检测, E-mail: 1071239629@qq.com

通讯作者: 刘利强 (1978-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为食品加工与安全, E-mail: llqiang99@126.com

天然产品中含有各种治疗性化合物，包括抗菌剂、抗氧化剂、抗炎剂、促进上皮再生和胶原形成的刺激物，它们均能促进伤口愈合。近年来抗生素的滥用，导致耐药性细菌增加，因此现代生物学研究的重点正在转向天然抑菌剂。蜂蜜是一种天然产品，具有很高的药用价值，能够促进感染伤口的愈合。《本草纲目》记载蜂蜜味甘平、无毒，外用治疮疡、烫伤。20世纪中期，欧洲和美国发现了蜂蜜治疗感染性伤口的有效性。2007年，美国联邦药物管理局（FDA）批准了MEDIHONEY®（一种基于麦卢卡蜂蜜的药物）用于治疗不同类型的伤口^[6]。近年来有多项关于蜂蜜在伤口愈合中应用的研究报道，因此，有必要系统地综述蜂蜜在辅助治疗伤口愈合中的生物作用。

1 蜂蜜辅助治疗伤口的作用机制

1.1 伤口的生理学变化

在皮肤受到损伤后，皮肤巨噬细胞（Tissue-resident macrophages）通过识别损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns, DAMPs）被激活，释放细胞因子与趋化因子，介导中性粒细胞及血液中单核细胞向炎症部位聚集^[7]。单核细胞在创面微环境中分化为M1型巨噬细胞，此过程受肥大细胞分泌的单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）正向调控。肥大细胞通过释放组胺等介质诱导局部血管扩张，提高免疫细胞浸润效率。活化后的中性粒细胞通过产生活性氧（ROS）、释放抗菌肽及形成中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）实现病原的清除，同时分泌基质金属蛋白酶-9（MMP-9）促进基底膜降解以支持再上皮化。M2型巨噬细胞通过表达转化生长因子- β （TGF- β ）、血管内皮生长因子（VEGF）等介质参与组织重塑；表皮朗格汉斯细胞（Langerhans cells）则通过调控角质形成细胞增殖，加速上皮屏障修复^[8]。此外，辅助性T细胞Th1、Th2及调节性T细胞（Regulatory T cells）通过分泌IFN- γ 、IL-4/IL-13及IL-10等细胞因子，协同调控炎症消退与组织稳态重建^[9]。

1.2 蜂蜜的抗菌机理

蜂蜜是一种天然存在的高度复杂的物质，有数百种成分。蜂蜜的成分主要取决于蜜源，其次为季节和

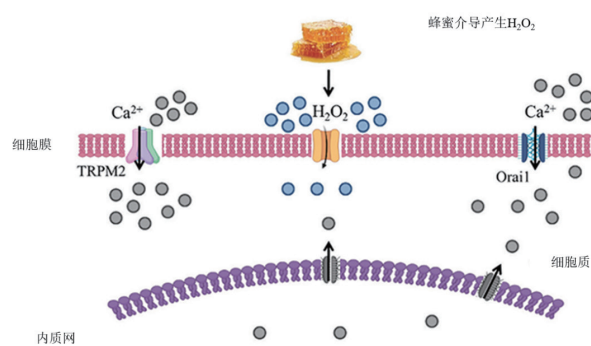


图1 葡萄糖氧化酶在蜂蜜稀释时被激活^[15]

环境条件等，这些因素影响了蜂蜜的生物活性，进而影响到治愈伤口的能力。蜂蜜中的活性成分除了蜂蜜本身的酸性环境和渗透压等固有特性外，其在各类伤口中的促进愈合作用还与其靶向多重修复通路、重建受损组织结构完整性的能力密切相关。蜂蜜对伤口的愈合作用机制目前还不完全清楚，现有的研究认为蜂蜜的作用主要表现在与机体免疫系统的协同作用。某些蜂蜜具有的理化特性影响细菌的生存和繁殖，即高渗透压、低水分活性、酸度和某些化学物质，包括过氧化氢（H₂O₂）、酚类化合物、甲基乙二醛（MGO）和蜜蜂防御素-1^[10]。此外，蜂蜜通过刺激一氧化氮的产生、细胞因子、淋巴细胞和抗体形成的免疫调节来发挥抗菌活性。当蜂蜜被加入稀释到一定浓度的溶液时，葡萄糖氧化酶被激活，然后与葡萄糖相互作用形成葡萄糖酸和H₂O₂。H₂O₂是一种天然抗菌剂，最近的研究表明蜂蜜中H₂O₂对人角质细胞再生起作用。特异性水通道蛋白（AQP₃）可以促进H₂O₂通过质膜进入细胞内，并通过钙调节蛋白（Orail1）和瞬时受体电位M2型通道（TRPM2）诱导细胞外Ca²⁺促进伤口愈合^[11]。图1为蜂蜜治疗伤口愈合机制的图解，表明细胞外空间的H₂O₂通过AQP₃进入细胞质，激活TRPM2和Orail1进行细胞迁移，促进创面愈合。此外，通过过氧化氢酶、siRNA介导的TRPM2和Orail1通道抑制作用降低细胞内Ca²⁺浓度，从而减弱组织对蜂蜜的应答效应。研究同时报道，在蜂蜜参与创面处理过程中AQP₃的表达上调，该调控机制可能通过增强细胞膜透水性和促进创面再上皮化过程来加速伤口愈合^[12]。酚类化合物是次生代谢产物的重要家族之一，植物主要产生酚类化合物来保护自己免受生物和非生物胁迫及氧化损伤，

这些物质均来源于花蜜。蜂蜜中的酚类化学物质主要有酚酸类和类黄酮类, Biluca等研究无刺蜂蜂蜜的酚类成分及其在RAW264.7巨噬细胞中的抗炎作用和自由基清除活性。结果表明, 无刺蜂蜂蜜具有细胞相容性, 可降低NO水平, 刺激促炎细胞因子的分泌^[13]。蜜蜂防御素-1是一种抗菌肽(AMP), 由蜜蜂的唾液腺产生, 存在于蜜蜂的血淋巴中, 在初级加工过程中被添加到蜂蜜中。防御素是蜜蜂免疫系统中AMP的组成部分, 包括蜜蜂抗菌肽-1(Apidaecin-1)、蜜蜂抗菌肽(Abaecin)和膜翅抗菌肽(Hymenoptaecin)三大类。防御素-1对多种病原体起作用, 包括G⁺和G⁻细菌; Biluca^[14]研究了防御素-1对创面生物膜的抗菌作用, 结果表明, 蜂蜜可显著降低创面病原菌在多微生物生物膜中的生存能力; 在24 h和48 h后, 防御素-1对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌有效, 但不能根除生物膜中的粪肠球菌。

1.3 MH对伤口的调控

皮肤屏障被破坏后, 感染性细菌在伤口处定植, 在皮肤表面形成生物膜, 损害免疫状态, 产生毒力因子, 使宿主难以自然或通过抗生的作用将其清除。蜂蜜能够辅助抗生素治疗, 促进伤口的愈合。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)作为重要伤口感染微生物, 因多重耐药特性及临床高流行率对人类健康构成严重威胁, 亟需新型治疗策略^[16]。通过蛋白质组学与基因组学分析评估发现麦卢卡蜂蜜(manuka honey, MH)对MRSA有调控效应。研究显示, MH显著下调MRSA关键毒力因子基因表达, 包括脂肪酶、杀白细胞素、溶血素及纤维连接蛋白、结合蛋白等^[17]。其中, 肠毒素C3型编码基因表达改变最为显著。经MH处理的MRSA中, 调控操纵子agrABCD与SaeSR相关基因表达受到抑制, 该调控系统在葡萄球菌属中同时参与生物膜形成与致病性调控。此外, MH还可能通过上调另一调控基因sarV的表达, 促进MRSA自溶素与蛋白酶水平升高。实验证实, MH不仅抑制葡萄球菌生物膜形成, 还可消除已形成的生物膜。此效应可能与MH处理后传感器组氨酸激酶(SaeS)及其应答调节因子(SaeR)表达下调有关, 因SaeRS基因突变已被证实可通过增强蛋白酶活性抑制生物膜形成^[18]。Roberts^[19]

等研究发现, 在使用麦卢卡蜂蜜处理伤口后, 铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)的鞭毛活性受到抑制, 致使该菌粘附性降低, 进而侵袭性和毒性随之下降。Lu^[20]等研究发现临床上使用蜂蜜治疗伤口时, 蜂蜜中的糖分可以消除铜绿假单胞菌已产生的生物膜, 与抗生素协同缩短了感染周期, 降低了抗生素的用量。

1.4 免疫调节作用

研究显示, 蜂蜜天然提取物可刺激单核细胞分泌TNF- α 、IL-1 β 及IL-6。促炎与抗炎机制均涉及细胞因子调控, 因创面区域单核细胞分泌的细胞因子可调节多种参与组织修复的活性细胞类型。与对照组(糖溶液)相比, 澳大利亚胶树蜂蜜作用最显著, 新西兰MH亦显著提升细胞因子水平, 提示除糖类外的其他成分参与蜂蜜对伤口的调控效应, 但具体活性成分尚未明确^[21]。

类似地, Minden等通过dHL-60中性粒细胞模型, 在抗炎刺激因子(IL-4、TGF- β 及IL-13)存在条件下, 评估0.5%与3%医用蜂蜜(MH)对细胞因子、趋化因子及基质降解酶释放的影响。0.5%浓度MH具有抗炎特性, 可显著促进IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)、IL-4、成纤维细胞生长因子13(FGF-13)、单核细胞趋化蛋白1(CCL2/MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 β (CCL4/MIP-1 β)、巨噬细胞炎症蛋白-3 α (CCL20/MIP-3 α)及IL-8(CXCL8)分泌, 同时显著抑制蛋白酶3合成; 而3%浓度MH则显著增加TNF- α 与IL-8释放, 其他分泌均受抑制。该结果表明, 在此炎症模型中, MH通过差异化调控细胞因子、趋化因子及基质降解酶的释放发挥效应, 提示创伤治疗中需精准调控MH浓度以实现最佳抗炎效果^[22]。另一项研究, Gannabathula^[23]等通过激活MH中的阿拉伯半乳糖蛋白(Arabinogalactan proteins, AGPs), 刺激中性粒细胞活性从而调控免疫系统功能。此外, 研究在Jungle蜂蜜中发现一种分子量为261 Da的未知分子, 该分子可诱导中性粒细胞趋化性迁移, 并显著抑制白细胞的炎性浸润(leukocyte invasion)。中性粒细胞活化引起的ROS增加也是Jungle蜂蜜抗癌作用的原因。Gelam蜂蜜(GH)减少了诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环加氧酶(COX-

2)的产生,表明它具有抗炎特性^[24]。

1.5 抗氧化活性

蜂蜜的抗氧化活性主要归因于其富含的多种次级代谢产物,包括:黄酮类化合物(槲皮素quercetin、芹菜素apigenin、白杨素chrysin、松属素pinocembrin、高良姜素galangin、山奈酚kaempferol及橙皮素hesperetin)、酚酸类(咖啡酸caffeic acid、阿魏酸ferulic acid、对香豆酸p-coumaric acid及鞣花酸ellagic acid)、抗坏血酸(ascorbic acid)、硒元素(selenium)、美拉德反应产物(Maillard reaction products)、活性肽及特定氨基酸。蜂蜜中酚类物质中羟基基团数量及其在芳香环上的取代位点可显著调节其抗氧化性。此外,酚类化合物通过还原及螯合-催化-脂质过氧化链式反应的三价铁离子(Fe^{3+}),进一步发挥抗氧化作用^[25]。没食子酸(gallic acid)是蜂蜜中抗氧化效能最显著的成分。蜂蜜同时含有水溶性和脂溶性抗氧化剂,使其可在细胞不同部位中发挥天然抗氧化功能^[26]。基于此,Larsen^[27]系统评估了蜂蜜及其植物化学组分的抗氧化活性,并分析了原料蜜在加工为含片(lozenges)及滴剂(honey drops)使用过程中化学组成与抗氧化活性的动态变化。多种抗氧化检测模型表明,酚类含量高的含片及滴剂较原料蜂蜜表现出更强的自由基清除能力和氧化还原调控能力。

1.6 血管生成

在伤口愈合的增殖期,新生血管的形成通过输送必需 O_2 成为修复进程中的关键步骤,该血管生成机制受到血清及周围细胞外基质微环境的严格调控。 H_2O_2 通过浓度依赖性机制促进白细胞向创面迁移。巨噬细胞在ROS刺激下释放VEGF,进而促进血管新生。此外,蜂蜜的高糖成分为湿润创面提供局部细胞能量来源,辅以氨基酸、维生素、微量元素等成分,可能通过增强细胞营养促进内皮细胞增殖^[28]。

Chaudhary^[29]等采用体外成纤维细胞模型和体内糖尿病创面模型评估了蜂蜜的血管生成效应。划痕迁移实验显示,印度黑莓蜂蜜处理组在细胞迁移率和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达方面与FDA认证的标准医用蜂蜜(MH)处理组相当。体内实验证实,0.1%(v/v)的印度黑莓蜂蜜能显著促进伤口愈

合、上皮再生及血管快速生成。

2 蜂蜜在辅助治疗伤口愈合中的应用

医用蜂蜜(Medical Grade Honey, MGH)是通过伽马射线照射灭菌以杀灭梭状芽孢杆菌芽孢,遵循严格的卫生标准、不含污染物和无农药残留,并根据国际准则进行生产的医疗辅助用品。医用蜂蜜被批准用于伤口治疗,并在体外表现出显著的杀菌作用,甚至对部分耐受抗生素的细菌也有疗效。MGH使伤口护理克服了以前用其他形式的蜂蜜进行伤口治疗时观察到的安全风险^[21]。

2.1 麦卢卡蜂蜜在伤口护理中的应用

MH产自澳大利亚和新西兰,由蜜蜂采集桃金娘科(*Rhodomyrtus tomentosa*)植物麦卢卡树(*Leptospermum scoparium*)的花蜜酿造而成,其核心特征是具有显著的抗菌活性,被广泛用于医疗、保健和食品领域。甲基乙二醛(MGO)是MH的核心抗菌成分,含量远高于普通蜂蜜。MGO是通过修饰MH中大量存在于麦卢卡花中的二羟基丙酮(DHA)产生的,MGO浓度与MH的抗菌作用直接相关。除了MGO,MH还含有200多种次级代谢物,主要由碳水化合物(80%~85%)和水(15%~17%)、蛋白质(0.1%~0.4%)、灰分(0.2%)以及维生素、矿物质、氨基酸、有机酸和酶组成^[30]。一般用UMF(Unique Manuka Factor)来衡量MH的效力,UMF代表独特的麦卢卡因子,MH中三种特征化学成分的含量MGO、DHA和Leptosperin(独麦素即3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯-4-双葡萄糖糖苷)直接影响UMF等级。UMF评分范围为0~4表示质量不高,5~9表示质量一般,10~15表示质量较高,>16表示质量很高^[31],具有高UMF的MH可用于治疗慢性伤口。掺铜离子的硼酸盐生物活性玻璃颗粒嵌入与MH交联的甲基纤维素泡沫中,可显著增强蜂蜜的促愈合潜力,其机制涉及血管生成能力与广谱抗菌活性的协同提升。在使用过程中,泡沫的形成有利于提高孔隙度,以醋酸纤维素和不同浓度的MH为原料,采用静电纺丝工艺制备具有良好拉伸性能、生物相容性和抗菌性能的纳米纤维垫。通过理化表征证实,该复合体系形成多孔泡沫结构(孔隙率 $\geq 85\%$)兼具机械稳定性与临床可操作性

[32]。进一步采用静电纺丝技术构建由醋酸纤维素与梯度浓度MH共混的纳米纤维膜，ATR-FTIR分析显示，MH特征官能团成功螯合于纤维基质中，形态学检测到纤维直径与MH浓度呈正相关，浓度依赖性调控机制可能源于溶液电导率与粘弹性的改变[33]。静电纺丝技术构建的纳米纤维膜限制了伤口部位微生物的生长，增强了清除DPPH自由基的能力，表现出较强的抗氧化性能。将抗菌型MH与明胶基水凝胶结合构建三维（3D）贴片，可优化打印工艺效率并实现促组织再生效应。经3D打印的MH-明胶复合贴片具备最佳孔隙率（ $78.3\% \pm 4.2\%$ ）、高形状精度（尺寸误差 $<5\%$ ）及结构稳定性（弹性模量 1.2 ± 0.3 kPa），适用于伤口的动态微环境[33]。3D打印贴片抑制了感染溃疡部位常见的金黄色葡萄球菌（抑菌率达99.5%）和铜绿假单胞菌生物膜形成（生物膜密度降低87%）等。3D打印贴片使人表皮角质形成细胞（HEK）72 h增殖率提升2.1倍，真皮成纤维细胞（HDF）迁移速率加快，24 h划痕愈合率提高58%。在SD大鼠急性创面模型中，局部应用MH复合贴片使创面收缩率提高40%（第7天），并加速肉芽组织成熟；临床试验显示，糖尿病足溃疡患者使用含3D打印贴片后，上皮化速率较对照组提升1.8倍，且未发现细胞毒性[34]。

2.2 胶兰蜂蜜在伤口护理中的应用

胶兰蜂蜜（Gelang Honey, GH）是马来西亚的一种野生单花蜂蜜，由大蜜蜂（*Apis dorsata*）专一性采集桃金娘目桃金娘科白千层（*Melaleuca cajupati powell*）花蜜，并充分酿造而成[35]。Tan[36]等用SD大鼠为模型动物研究了GH在促进伤口愈合方面的有效性，通过在颈部皮肤制造 2×2 cm的全层切除性损伤进行实验，与未处理组和生理盐水处理组相比，使用制备的GH原位凝胶处理的伤口显示出更快的伤口收缩时间，结痂较少、瘢痕较薄。为进行组织学和分子分析，收集了皮肤样本，与对照水凝胶组和Opsite膜敷料处理组相比，胶兰蜂蜜水凝胶敷料在伤口愈合方面效果显著，加速了上皮化阶段。胶兰蜂蜜水凝胶处理组在烧伤创面诱导后的7 d内显著减少了炎症反应，RT-PCR研究表明GH水凝胶处理显著降低了促炎细胞因子的产生[37]。

2.3 蜜露蜂蜜在伤口护理中的应用

蜜露蜂蜜（Honeydew Honey, HDH）是一种由蜜蜂采集植物的蜜露加工而成的蜂蜜。蜜露通常在植物的茎、叶或果实表面形成，蜜蜂通过采集这些蜜露，并在其体内经过酶的转化和水分的蒸发，最终将其转化为蜜露蜂蜜。这种蜂蜜相较于传统的花蜜蜂蜜，因其特殊的来源和成分，被认为具备不同于一般花蜜蜂蜜的生物活性，包括抗菌、抗氧化以及提升免疫系统功能等[38]。

Fernandes[39]等探讨了HDH的伤口愈合活性，该研究中调查了患有持续性静脉性腿部溃疡的25人经无菌HDH治疗下肢溃疡的疗效。在这个过程中，100%辐照无菌HDH用于清洁的伤口，在治疗6周内，每个伤口至少检查两次。经HDH治疗，所有患者平均伤口面积大大减少，18名患者报告疼痛和不适减轻，80%的患者对蜂蜜疗法的总体满意度良好。另外，Blanchard[40]等在角质形成细胞和成纤维细胞的体外伤口愈合模型中使用HDH进行了伤口愈合实验，结果显示HDH通过作用于成纤维细胞和角化细胞来加速伤口愈合，愈合过程涉及多种 Ca^{2+} 依赖性细胞信号通路。

2.4 Revamil蜂蜜在伤口护理中的应用

Revamil蜂蜜（RH）是一种MGH，原产于荷兰。在英国，RH凝胶是一种含有最高纯度RH的亲水性伤口凝胶，富含多种酶（pH值3.5），敷料为聚醋酸酯，除了对蜂蜜或蜂产品过敏者外都可以使用[41]。体外试验证明RH可以用于各种类型的伤口，RH显著减少抗生素耐药的 G^+ 和 G^- 细菌的数量。RH用于治疗一名8个月大的男婴，该男婴左手因热水严重烧伤，且伤口已发生继发性感染，感染菌株具有多重耐药性。男婴接受RH敷料治疗，敷料可以方便地每3~4天更换一次。结果表明创面在14天内恢复，创面渗出物极少，创面周围皮肤完整[42]。

3 蜂蜜辅助伤口愈合的不足

蜂蜜在辅助伤口愈合治疗中的应用得到了广泛关注，在促进伤口愈合方面具有显著的优点，然而也存在一些不足和局限性。不同种类蜂蜜的生物活性可能因其地理分布或植物来源的不同而有显著差异，而这些差异是由花粉的来源或分布决定的。除此之外，

在特定季节开花的丰富程度也会影响蜂蜜的有效成分含量。Kavanagh^[43]等人评估,在城镇地区发现的爱尔兰蜂蜜的总酚类成分(TPC)为28.26 mg GAE/100 g,在农村地区发现的TPC为20.32 mg GAE/100 g; Muñoz等人观察到秘鲁多花野生桉树蜂蜜品种的TPC最高(207.89 ± 2.18 mg GAE/100 g),与单花类型(83.15 ± 4.09 mg GAE/100 g)相比变化最小^[30]。在单花品种中,澳大利亚和新西兰发现的MH报告的TPC值最高,为203~217 mg GAE/100 g。蜂蜜的TPC也因气候条件而异,在肯尼亚半干旱地区蜂蜜的TPC为98.3777 mg GAE/100 g,湿热地区为116.1777 mg GAE/100 g,高降水地区为141.7177 mg GAE/100 g^[44]。

4 展望

蜂蜜作为一种具有多重生物活性的天然产物,在慢性伤口治疗中展现出巨大的应用潜力,然而其从传统经验走向循证医学和标准化临床实践仍面临严峻挑战,未来研究需着力解决以下几大关键问题:首先,成分标准化与质量控制的缺失是制约蜂蜜临床应用的核心瓶颈。蜂蜜的生物学活性高度依赖于其植物来源、地理环境、采收季节及加工工艺,导致不同批次、不同产地产品活性成分含量差异显著。目前,仅有麦卢卡蜂蜜等少数品种建立了以UMF、MGO为代表的初步分级体系,绝大多数药用蜂蜜缺乏统一、可靠的活性标志物与效能评价标准。未来应系统开展多中心、大样本的蜂蜜成分谱研究,整合代谢组学、蛋白组学等高新技术,构建“成分-活性-功效”关联数据库,推动建立基于特定生物活性指标的医用级蜂蜜质量认证体系。其次,临床转化证据薄弱、剂型创新亟待突破。尽管已有诸多水凝胶、纳米纤维、3D打印贴片的蜂蜜基敷料,但仍缺乏大临床多中心随机对照试验的支持。临床研究的质量参差不齐,且对慢性伤口的异质性(如糖尿病足溃疡、静脉性腿溃疡、压力性损伤等)考虑不足。未来应鼓励跨学科合作,将材料科学、生物工程与临床医学相结合,开发具有环境响应性、可控释放、实时监测功能的“智能型”蜂蜜复合敷料。再次,分子机制研究的深度与广度仍显不足。现有成果多集中于蜂蜜的体外抗菌、抗氧化等表型观察,而对其在复杂伤口微环境中对细胞生长的动

态调控、免疫代谢、信号通路的机制知之甚少。

综上,蜂蜜在慢性伤口治疗领域的未来发展,必须坚持以“机制阐释深化为基础、产品技术创新为驱动、临床证据积累为支撑”的三位一体策略,方能使这一古老智慧真正转化为惠及广大患者的现代医疗解决方案。

参考文献

- [1] 沈佳斌,朱怡蓉,杨金花,等.高性能慢性伤口敷料的研究进展[J].四川师范大学学报(自然科学版),2025,48(2):143-153.
- [2] Sen C K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates[J]. *Advances in Wound Care*, 2019, 8(2): 39-48.
- [3] Bach M S, Vries C R D, Sweere J M, et al. Filamentous bacteriophage delays healing of *Pseudomonas*-infected wounds[J]. *Cold Spring Harbor Laboratory*, 2020, 35(2): 29-39.
- [4] Thaarup I C, Iversen A K S, Lichtenberg M, et al. Biofilm survival strategies in chronic wounds[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4): 775-782.
- [5] Percival, Steven L, Finnegan, et al. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2024, 42(2): 293-309.
- [6] Hadagali MD, Chua LS. The anti-inflammatory and wound healing properties of honey[J]. *Eur Food Res Technol*, 2014, 239(6): 1003-1014.
- [7] 张泽宇,刘语菲,周洁,等.抗菌肽抗菌机理及其在糖尿病足溃疡局部抗感染治疗中的应用[J].*中国生物医学工程学报*,2024,43(06):751-758.
- [8] Scepankova H, Combarros-Fuertes P, Fresno JM, et al. Role of honey in advanced wound care[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4784-4792.
- [9] Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 700-712.
- [10] 吴俊,徐锦忠,陈磊.常见蜂蜜和糖浆特征成分及功能性差异研究[J].*中国蜂业*,2018,69(5):4-6.
- [11] 郭娜娜,赵亚周,王凯,等.蜂蜜对创伤愈合的作用及机理研究进展[J].*中国农业科技导报*,2021,23(02):123-133.
- [12] Martinotti S, Calabrese G, Ranzato E. Honeydew honey: biological effects on skin cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435(1): 185-192.
- [13] Martinotti S, Laforenza U, Patrone M, et al. Honey-mediated wound healing: H₂O₂ entry through AQP₃ determines extracellular Ca²⁺ influx[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 764-772.
- [14] Biluca FC, da Silva B, Caon T, et al. Investigation of phenolic compounds, antioxidant and anti-inflammatory activities in stingless bee honey (*Meliponinae*)[J]. *Food Res Int*, 2020, 129: 108756.
- [15] Naskar A, Chatterjee K, Roy K, et al. Mechanistic roles of different varieties of honey on wound healing: recent update[J]. *Journal of*

- Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 2024, 15(1): 5–20.
- [16] Jenkins R, Burton N, Cooper R. Proteomic and genomic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) exposed to manuka honey in vitro demonstrated down-regulation of virulence markers[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(3): 603–615.
- [17] Alangari AA, Ashoori MD, Alwan W, et al. Manuka honey activates the aryl hydrocarbon receptor: implications for skin inflammation[J]. Pharmacol Res, 2023, 194: 106–122.
- [18] Minden-Birkenmaier BA, Meadows MB, Cherukuri K, et al. Manuka honey modulates the release profile of a dHL-60 neutrophil model under anti-inflammatory stimulation[J]. J Tissue Viability, 2020, 29(2): 91–99.
- [19] Roberts A E, Maddocks S E, Cooper R A. Manuka honey reduces the motility of *Pseudomonas aeruginosa* by suppression of flagella-associated genes[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(3): 716.
- [20] Lu J, Cokcetin N N, Burke C M, et al. Honey can inhibit and eliminate biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Scientific Reports, 2019(10): 1–15.
- [21] 朱文振, 范营营, 谢绍华, 等. 蜂蜜抗炎作用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2024, 45(14): 426–434.
- [22] Minden-Birkenmaier BA, Meadows MB, Cherukuri K, et al. Manuka honey modulates the release profile of a dHL-60 neutrophil model under anti-inflammatory stimulation[J]. J Tissue Viability, 2020, 29(2): 91–99.
- [23] Gannabathula S, Skinner MA, Rosendale D, et al. Arabinogalactan proteins contribute to the immunostimulatory properties of New Zealand honeys[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(4): 598–607.
- [24] McLoone P, Warnock M, Fyfe L. Honey: an immunomodulatory agent for disorders of the skin[J]. Food Agric Immunol, 2016, 27(3): 338–349.
- [25] Saikaly SK, Khachemoune A. Honey and wound healing: an update[J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18(2): 237–251.
- [26] Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: a narrative review and meta-analysis[J]. J Tissue Viability, 2016, 25(2): 98–118.
- [27] Larsen P, Ahmed M. Evaluation of antioxidant potential of honey drops and honey lozenges[J]. Food Chemistry Advances, 2022(1): 1–8.
- [28] Scepankova H, Combarros P, Fresno JM, et al. Role of honey in advanced wound care[J]. Molecules, 2021, 26(16): 47–58.
- [29] Chaudhary A, Bag S, Banerjee P, et al. Wound healing efficacy of Jamun honey in diabetic mice model through reepithelialization, collagen deposition and angiogenesis[J]. J Tradit Complement Med, 2020, 10(6): 529–543.
- [30] Gošli ņ ski M, Nowak D, Kłębukowska L. Antioxidant properties and antimicrobial activity of manuka honey versus Polish honeys[J]. J Food Sci Technol, 2020, 57(4): 1269–1277.
- [31] 沙芳芳, 赵瑞丽, 张璐, 等. 麦卢卡蜂蜜促健康功能研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(19): 348–359.
- [32] Schuhladden K, Mukoo P, Liverani L, et al. Manuka honey and bioactive glass impart methylcellulose foams with antibacterial effects for wound-healing applications[J]. Biomed Mater, 2020, 15(6): 65–78.
- [33] Ullah A, Ullah S, Khan MQ, et al. Manuka honey incorporated cellulose acetate nanofibrous mats: fabrication and in vitro evaluation as a potential wound dressing[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 155: 479–489.
- [34] Brites A, Ferreira M, Bom S, et al. Fabrication of antibacterial and biocompatible 3D printed Manuka-gelatin based patch for wound healing applications[J]. Int J Pharm, 2023, 632: 122–141.
- [35] Chi Thent Z. Gelam honey: a review of its antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and wound healing aspects[J]. Med Health, 2016, 11(2): 105–116.
- [36] Tan M K, Hasan Adli D S, Tumiran M A, et al. The efficacy of Gelam honey dressing towards excisional wound healing[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2022(2): 805–819.
- [37] Jacob S, Nair AB, Shah J, et al. Emerging role of hydrogels in drug delivery systems, tissue engineering and wound management[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(3): 357–366.
- [38] Shaaban B, Seeburger V, Schroeder A, et al. Sugar, amino acid and inorganic ion profiling of the honeydew from different hemipteran species feeding on *Abies alba* and *Picea abies*[J]. PLoS One, 2020, 15(1): 1–12.
- [39] Fernandes K, Frost E, Remnant E, et al. The role of honey in the ecology of the hive: nutrition, detoxification, longevity, and protection against hive pathogens[J]. Front Nutr, 2022, 9: 954–966.
- [40] Blanchard S, Verheggen F, Van De Vreken I, et al. Combined elevation of temperature and CO₂ impacts the production and sugar composition of aphid honeydew[J]. J Chem Ecol, 2022, 48(9): 772–781.
- [41] Henry N, Jeffery S, Radotra I. Properties and use of a honey dressing and gel in wound management[J]. Br J Nurs, 2019, 28(6): 30–35.
- [42] 王凡乐, 林韦康, 陶春霖. 赤椴蜂蜜抗炎作用的初步研究[J]. 生物化工, 2023, 9(05): 107–109.
- [43] Kavanagh S, Gunnoo J, Marques Passos T, et al. Physicochemical properties and phenolic content of honey from different floral origins and from rural versus urban landscapes[J]. Food Chem, 2019, 272: 66–75.
- [44] Mokaya HO, Bargul JL, Irungu JW, et al. Bioactive constituents, in vitro radical scavenging and antibacterial activities of selected *Apis mellifera* honey from Kenya[J]. Int J Food Sci Technol, 2020, 55(3): 1246–1254. 