

氧化石墨烯负载丁香酸三乙醇胺双网络复合水凝胶用于伤口修复研究

张博, 张静, 姜楠, 刘宇*
(辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036)

摘要:针对现有皮肤伤口敷料在抗菌性、药物缓释及生物相容性方面的不足,开发了一种基于氧化石墨烯(GO)和丁香酸三乙醇胺盐(STA)的双网络复合水凝胶(GO@STA/HPS/SA),以加速感染创面愈合。采用紫外分光光度法、傅里叶变换红外光谱、扫描电镜等表征材料结构,并对其溶胀率、抗菌性、体外释放、体外细胞相容性及促进小鼠皮肤缺损模型愈合效果进行评价。结果表明,STA对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有显著抑制作用;在pH=6.0、体表温度为32℃时,双网络水凝胶对STA的释放良好;GO@STA/HPS/SA组生物相容性优越,具有一定的促细胞增殖作用;GO@STA/HPS/SA组在小鼠皮肤缺损模型表现优越,明显高于空白及阳性对照。GO@STA/HPS/SA双网络复合水凝胶具备优异的抗菌性、可控药物释放及生物相容性,可显著加速感染创面愈合。

关键词:皮肤伤口;水凝胶;丁香酸盐;复合水凝胶;伤口愈合

中图分类号:TQ427.26;R318.08

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2026)03-0150-08

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2026.03.025

Dual-network composite hydrogel of graphene oxide-loaded syringic acid triethanolamine salt for wound repair

ZHANG Bo, ZHANG Jing, JIANG Nan, LIU Yu*

(School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

Abstract:To address the limitations of current skin wound dressings in antibacterial activity, drug release, and biocompatibility, a dual-network composite hydrogel based on graphene oxide (GO) and syringic acid triethanolamine salt (STA), named GO@STA/HPS/SA, was developed to promote healing of infected wounds. The material was characterized by UV spectrophotometry, FTIR, and SEM. Its swelling rate, antibacterial properties, in vitro release, cytocompatibility, and efficacy in a mouse skin defect model were evaluated. Results indicated that STA significantly inhibited *E. coli* and *S. aureus*. At pH 6.0 and 32°C, the hydrogel exhibited favorable STA release. The GO@STA/HPS/SA group showed superior biocompatibility and promoted cell proliferation, with significantly enhanced wound healing compared to controls. The GO@STA/HPS/SA dual-network hydrogel demonstrates excellent antibacterial activity, controlled drug release, and biocompatibility, significantly accelerating infected wound healing.

Key words: skin wound; hydrogel; the salt of syringic acid; composite hydrogel; wound healing

皮肤创口是临床常见病症,在糖尿病等病理因素作用下,伤口易发展为不易愈合的慢性创面,导致感染风险增加和愈合周期延长^[1-2]。伤口愈合主要包含止血期、炎症期、增殖期和重塑期4个精密调控的阶段^[3]。当前研究聚焦于开发新型治疗策略,旨在调控炎症微环境并加速组织再生进程^[4]。

水凝胶因其具备高含水率、透气性、药物缓释能力等性质,已成为伤口创面修复领域的研究热点^[5]。其中,双网络水凝胶(Double-network hydrogel)^[6],通过刚性/柔性双相网络的协同作用^[7],突破了传统水凝胶力学性能与可变形性之间的“trade-off”效应,采用光引发/自由基聚合等方法,将聚电解质刚

性网络与弹性聚合物网络进行拓扑交流^[8-9],形成具有分级多孔结构和动态交联点的三维网络^[10],赋予其优异的抗压强度、自修复性能和良好的稳定性^[11]。在临床中既可作为机械适配的创面覆盖物^[12-13],又能通过湿度调控促进上皮再生并降低感染率^[14],其药物控释特性更有利于实现精准治疗^[15]。

氧化石墨烯(Graphene oxide, GO)因其超高比表面积、可修饰的表面化学基团和抗菌性,常被用作药物载体或刚性材料使用^[16]。研究证实,GO的掺入可使水凝胶弹性模量提升2~3个数量级,热分解温度提高50℃以上^[17-18]。在生物医学应用中,加入GO的复合水凝胶不仅能通过物理穿刺作用抑制金

收稿日期:2025-09-29;修回日期:2026-01-03

基金项目:2025辽宁省高校基本科研项目创新发展项目(科技成果转化专项)(LJ242510140019)

作者简介:张博(2001-),男,硕士生,研究方向为皮肤外用制剂的开发,15841130966@163.com;刘宇(1980-),男,博士,博士生导师,教授,研究方向为皮肤外用制剂的开发,通讯联系人,lnliuyu@163.com。

黄色葡萄球菌等致病菌增殖^[19],其表面丰富的含氧基团还可促进生长因子负载和成纤维细胞定向迁移^[20-21],在糖尿病足溃疡等慢性创面治疗中显示出良好的应用前景^[22-23]。

丁香酸(Syringic acid, $C_9H_{10}O_5$)是天然苯丙素类化合物,具有广谱抗菌和抗氧化活性,还能通过抑制 NF- κ B 通路降低促炎因子表达水平^[24]。然而,低水溶性差的特性限制了其临床应用,目前研究热点主要集中在结构修饰和载药系统构建等^[25],本研究将丁香酸制成盐型,以增加其水溶性,从而更好地发挥药效。

本文设计合成丁香酸三乙醇胺(Syringic acid triethanolamine, STA)并将其物理装载于 GO 上,以海藻酸钠(SA)及羟丙基淀粉(HPS)为基质制备了 GO@STA/HPS/SA 双网络水凝胶,以期设计一种具有药物缓释性能、抗菌、抗氧化及促伤口愈合效果的水凝胶伤口敷料。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

IRAffinity-1 型红外光谱仪、UV-2550 型紫外吸收光谱仪,购自日本岛津分析仪器有限公司;DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器,购自西安莫吉娜仪器制造有限公司;差示扫描量热仪,购自瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司;3111 型二氧化碳细胞培养箱,购自美国赛默飞世尔科技公司;JEM-7610F Plus 型扫描电子显微镜,购自湖南艾克赛普测控科技有限公司。

丁香酸(分析纯)、丙酮、三乙醇胺、海藻酸钠、羟丙基木薯淀粉和乙醚等均购自天津莱博化工有限公司;石墨粉、浓硫酸和二甲基亚砷采购自天津市永大化学试剂有限公司;高锰酸钾采购自国药集团化学试剂有限公司;磷酸盐缓冲溶液采购于美国赛默飞公司;胎牛血清(FBS)采购自天津 Kermel 公司;3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT 试剂)采购自福州飞净生物科技有限公司。

1.2 菌种、细胞与实验动物

菌种:金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*), ATCC 6538、大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*), ATCC 25922。

细胞:小鼠成纤维细胞(L929)由 RSBM 公益细胞库提供。

小鼠:雄性 KM 小鼠,18~21 g 采购自辽宁长生生物技术股份有限公司,许可证号:SCXK(辽)

2020—0001。所有实验均遵守有关动物伦理的法律和制度准则,并经辽宁大学动物伦理委员会批准进行。

1.3 实验方法

1.3.1 STA 的合成、结构确证及抑菌性研究

将 0.50 g 丁香酸完全溶解于 40 mL 丙酮,过滤。向溶液中缓慢滴加 3 mL 三乙醇胺,直至不再出现白色絮状沉淀,过滤,洗涤,干燥,得白色晶体 STA,约 0.4 g,收率约为 80%,纯度 $\geq 98\%$ 。

通过核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)、傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、紫外吸收光谱(UV)和差示扫描量热(DSC)对 STA 进行结构确证。

STA 溶液由丁香酸最低抑菌浓度^[26]确定,为 2.5×10^{-2} mol/L。取 40 μL 菌液,将其稀释为 1×10^9 CFU/mL,取 1 mL 稀释菌液与 9 mL STA 溶液混合,再将 100 μL 混合液加至固体培养基,放入培养箱中培养。通过平板计数计算水凝胶的抑菌率,如式(1)所示:

$$\text{抑菌率}(\%) = [(C_{p0} - C_{p1}) / C_{p0}] \times 100\% \quad (1)$$

式中, C_{p0} 为对照组的菌落计数,CFU; C_{p1} 为实验组的菌落计数,CFU。

1.3.2 GO 的制备与表征

采用改良 Hummer's 方法制备 GO。量取 34.4 mL 浓硫酸加入到干燥的 250 mL 三颈圆底烧瓶中,在 5℃ 以下加入 2.5 g 石墨粉和 2.0 g 硝酸钠并不断搅拌。继续控制温度,在 1 h 内分批次加入 11.25 g 高锰酸钾,待瓶中溶液逐步由黑色变为草绿色并伴有颗粒出现时,梯度升温。35、65、85℃ 均保持 30 min。过程中溶液粘稠度逐渐增加并不断产生气泡,反应完成后,得到紫褐色糊状物。将产物静置 7 天,转移至热水中,搅拌滴加过氧化氢溶液至亮黄色。趁热进行离心(10 000 r/min, 5 min),收集沉淀物,干燥后即得片层状的 GO,收率约为 70%,纯度 $\geq 98\%$ 。使用 FT-IR、UV 和扫描电子显微镜(SEM)等对其进行表征。

1.3.3 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的制备及表征

将 GO 以 0.04% (质量体积比, w/v) 的浓度加入水中,再加入 0.5 g STA,经超声处理 30 min,得到均匀稳定的分散液。上述溶液与甘油按照 1:1 比例混合,加入 0.5% (w/v) 的 SA。60℃ 搅拌至完全溶解,加入 30% (w/v) 的 HPS 后搅拌均匀,静置 4 h 等待溶胀。接着在 100℃ 下加热 5 min 得到透明水凝胶,放入 -80℃ 冰箱冷冻过夜后取出,在室温下浸入 1% CaCl_2 溶液中交联 3 min 得到 GO@STA/HPS/

SA 复合水凝胶。

(1) 水凝胶溶胀性能测试

将复合水凝胶浸泡在 20 mL 去离子水中,在特定时间间隔取出,分别称其放置前后重量,分别记为 M_0 和 M_1 。根据式(2)计算溶胀率:

$$\text{溶胀率}(\%) = [(M_1 - M_0)/M_0] \times 100\% \quad (2)$$

式中, M_0 为初始重量,g; M_1 为吸水溶胀后的重量,g。

(2) 微观形貌

水凝胶样品进行真空喷金处理,采用 SEM 对制备的 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶进行分析,获取其形貌特征、层状结构及分散情况。

(3) 流变学测试

将制备好的水凝胶样品置于测试室,设置温度为 25℃、剪切速率范围为 0.1~1 000 s^{-1} 。测试过程中,通过记录不同剪切速率下的粘度变化,获得样品的流变曲线,分析其剪切变稀或增稠的特性,计算储能模量(G')和损失模量(G'')。

1.3.4 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的体外释放研究

对不同 pH 及不同温度条件下 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶中 STA 释放情况进行研究。取一定量的复合水凝胶加入 20 mL PBS 溶液中,置于 50 r/min 的恒温振荡器中,在特定的时间间隔,分别取 1 mL 溶液,并添加 1 mL 空白 PBS 溶液补充。采用紫外吸收光谱(UV)法测定 STA 浓度并绘制释放曲线。

1.3.5 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的体外细胞相容性测试

取对数生长期 L929 细胞,采用完全培养基调整细胞密度至 1×10^4 cells/mL。向 96 孔培养板每孔接种 100 μL 细胞悬液,培养至贴壁。24 h 后,吸弃原培养基,空白对照组添加 150 μL 完全培养基,实验组分别加入含不同水凝胶浸提液(HPS/SA、GO/HPS/SA、STA/HPS/SA 和 GO@STA/HPS/SA)的完全培养基 150 μL ,水凝胶浸提液与完全培养基的比例为 1:9,水凝胶浸提液制备方法是由 2 g 水凝胶在无菌条件下清洗,后浸泡于 10 mL 无菌 PBS 溶液中在 37℃ 培养箱静置 24 h 后得到的。分别于 12 h 和 24 h 时间点终止培养,每孔加入 20 μL MTT 溶液,继续孵育 4 h。弃去上清液,每孔加入 150 μL DMSO,使用酶标仪在 490 nm 下测定吸光度值。细胞存活率按式(3)计算:

$$\text{细胞存活率}(\%) = \frac{[(OD_0 - OD_c)/(OD_1 - OD_c)] \times 100\%}{(3)}$$

式中, OD_0 为水凝胶组吸光度; OD_1 为空白组吸光度; OD_c 为对照组的吸光度。

1.3.6 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的体内实验

选用 40 只 KM 小鼠[雄性,体重(22±2) g],随机分为 5 组:生理盐水组(空白对照)、商业水凝胶组(阳性对照组)、GO/HPS/SA 组(空白凝胶组)、STA/HPS/SA 组、GO@STA/HPS/SA 组。分组后采用异氟烷吸入麻醉,于小鼠脊柱双侧对称区域剃毛并消毒,随后用手术刀在小鼠背部切开全层皮肤,创建一个直径大约 8 mm 的全层皮肤伤口。术后即刻分组干预,每日监测创面状态,并于第 0、3、7、10 天记录愈合进程。创面图像经 ImageJ 软件分析,根据式(4)计算愈合率。此外,还通过苏木精-伊红染色法(H&E 染色)和马森染色法(Masson 染色)对伤口愈合情况进行了评估。

$$\text{愈合率}(\%) = [(S_0 - S_n)/S_0] \times 100\% \quad (4)$$

式中, S_0 为初始伤口面积, mm^2 ; S_n 为第 n 天时小鼠伤口面积, mm^2 。

1.3.7 数据分析

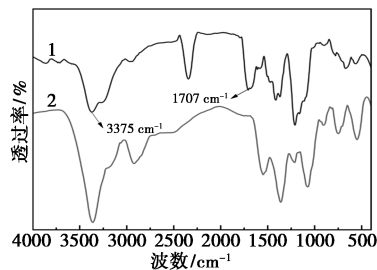
实验均重复 3 次,结果以均值±标准差(mean±SD)表示。数据可视化使用 Origin 2021 和 Graph-Pad Prism 8 软件完成,并采用方差分析(ANOVA)进行统计学处理,所有差异均以 $p < 0.05$ 为具有统计学显著性。

2 结果与讨论

2.1 STA 的结构确证和抑菌性研究

2.1.1 STA 的结构确证

在 STA 的红外光谱分析中(图 1),3 375 cm^{-1} 处呈现的宽峰主要归属芳香羟基的伸缩振动特征,该峰展宽现象源于分子间或分子内强氢键作用。位于 1 700 cm^{-1} 区域的尖锐吸收峰则明确表征羧酸基团的 C=O 伸缩振动,该峰位偏移与峰形变化反映了羧基质子化状态及其与三乙醇胺相互作用引起的化学环境改变。



1—丁香酸;2—丁香酸三乙醇胺(STA)

图 1 丁香酸和 STA 的红外图谱

图2为UV图谱,丁香酸特征吸收峰位于268 nm,而STA的吸收峰蓝移至261 nm,明显的波长位移显示了分子共轭体系被改变,通过电子云密度重排影响了 $\pi \rightarrow \pi$ 跃迁能级。结合DSC测试结果(图3),丁香酸在209℃呈现吸热熔融峰,而STA则在160℃展现典型吸热熔融过程,佐证了STA具有高度纯化的晶体结构,且合成过程未引入显著杂质。

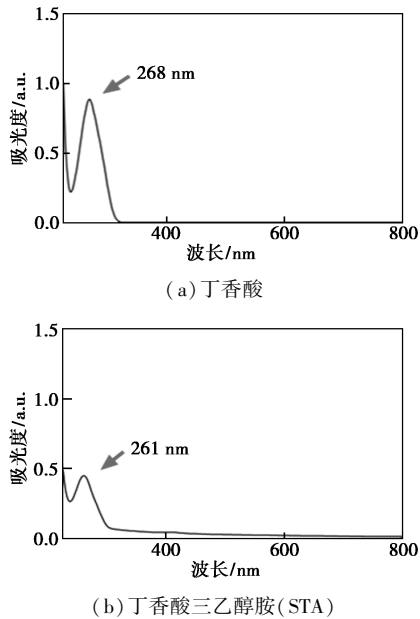


图2 丁香酸与STA的紫外图谱

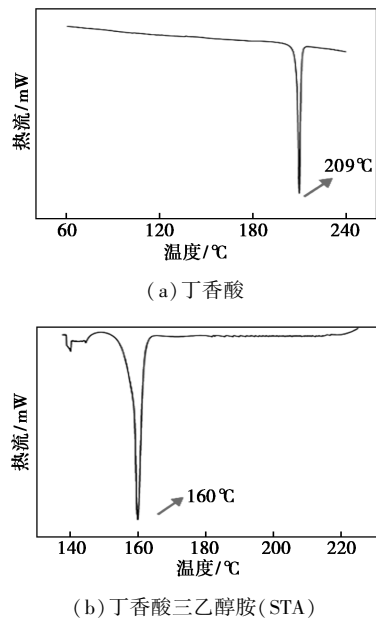


图3 丁香酸与STA的DSC图谱

$^1\text{H-NMR}$ 图(图4)中,7.34 ppm处的芳香质子信号印证了丁香酸苯环骨架的完整保留,三乙醇胺组分中与氧原子相连的亚甲基氢在3.89 ppm和3.62 ppm处形成特征分裂峰,2.80 ppm和2.07

ppm的共振信号则对应于脂肪链中的亚甲基及次甲基质子。上述谱图证明了STA的成功合成。

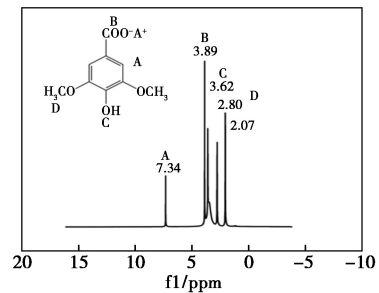


图4 STA的 $^1\text{H-NMR}$

2.1.2 STA的抑菌性实验

当STA的浓度达到 2.5×10^{-2} mol/L时,显著抑制了*E. coli*和*S. aureus*的生长,表明在此浓度阈值下STA已具备有效抗菌活性(图5)。抑菌率结果(图6)表明STA的抑菌性呈现剂量依赖性特征,当浓度提升至 5×10^{-2} mol/L时,其对两类病原菌的抑制率达到峰值。这一现象源于细菌膜渗透性的极限或特定分子靶点的结合位点饱和效应。此外,STA的抗菌能力是来自于丁香酸的抗菌功能基团酚羟基

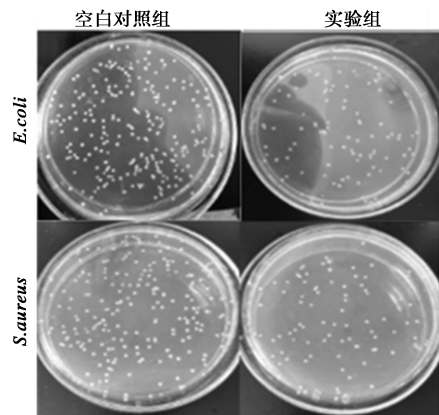


图5 STA浓度为 2.5×10^{-2} mol/L时对*E. coli*和*S. aureus*的平板计数结果图

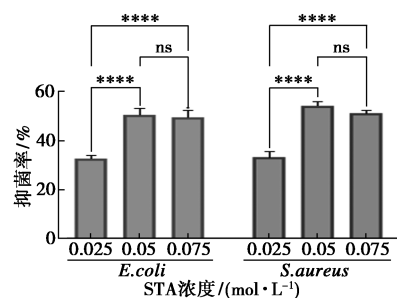


图6 不同浓度的STA对*E. coli*(左)和*S. aureus*(右)的抑菌率

注:****表示 $P < 0.0001$ 。

和协同增效的甲氧基。在前人的研究中已经证明了丁香酸的抗菌作用主要归因于对细胞膜产生的影响。例如,Zaldivar 等^[27]发现丁香酸会抑制大肠杆菌的生长和破坏细菌膜的完整性。Shi 等^[28]发现丁香酸会造成细菌内 ATP 浓度和 pH 降低以及细胞膜超极化从而证实了其对细菌细胞膜的损伤,还通过 AO/EB 染色实验和场发射扫描电子显微镜证实了其对细胞膜的损伤作用。同时,丁香酸可以诱导细菌离子外流和质子内流^[29],抑制细菌的生物膜和细胞外聚合物物质(EPS)^[30]。因此,推测 STA 的抗菌性能的作用机制主要是通过多种途径对细菌细胞膜造成影响。

2.2 GO 的表征

2.2.1 GO 的 FT-IR 图谱

如图 7 所示,在 3387 cm^{-1} 附近出现的宽峰特征明显,这一峰值通常与 GO 表面—OH 官能团的伸缩振动有关。此外,在 1736 cm^{-1} 处,观察到一个强烈的伸缩振动峰,考虑到 GO 表面含有—COOH 官能团,因此应为羧基 C=O 键的伸缩振动峰。基于这些显著的特征峰,确认了 GO 的成功合成。

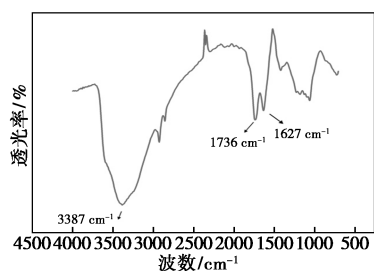


图 7 氧化石墨烯(GO)的红外图谱

2.2.2 GO 的 UV 图谱

如图 8 所示为 GO 的紫外吸收图谱,229 nm 处的宽峰可能与 GO 的 $\pi-\pi^*$ 跃迁或表面官能团(如—COOH、—OH 等)相关。氧化程度增加时,氧官能团的引入导致紫外吸收峰增宽或蓝移,表明 GO 的电子结构发生变化。与石墨烯相比,GO 通常表现出较强且宽的吸收峰,反映了其结构的改变。

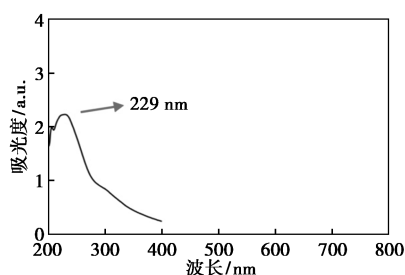


图 8 GO 的紫外吸收图谱

2.2.3 GO 的 SEM 图谱

如图 9 所示,GO 表面较为粗糙,这主要由于氧化过程中引入的功能团(如—OH、—COOH、C—O—C 等)导致的表面不规则性。其片层通常呈现不规则的二维形态,此外,GO 的边缘出现卷曲、破裂等不规则形态,在高分辨率下,还可以观察到细微的颗粒或功能团分布。

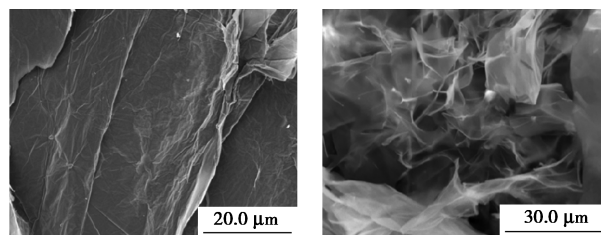


图 9 GO 的 SEM 图谱

2.3 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶形貌分析

通过 SEM 图像(图 10)可以清晰地看到双网络水凝胶内部呈现出交联的多孔结构。这些均匀分布的小孔洞为材料提供了较大的比表面积,有助于提高其吸水性并维持长时间的湿润环境,进而促进伤口的愈合。图 10(c)中,可以观察到水凝胶表面有着均匀附着的 STA 颗粒,证明了 STA 的溶解度良好,可以随着水分子自由扩散,通过水凝胶网络中的孔隙进行传递。此外,药物分子还能通过范德华力、氢键等物理作用下吸附在水凝胶表面。总体来看,SEM 图像所揭示的多孔交联特性使双网络水凝胶在实际应用中具备更强的耐久性和支撑性,在皮肤伤口敷料中的应用更具优势,有助于加速愈合过程并降低感染的可能性。

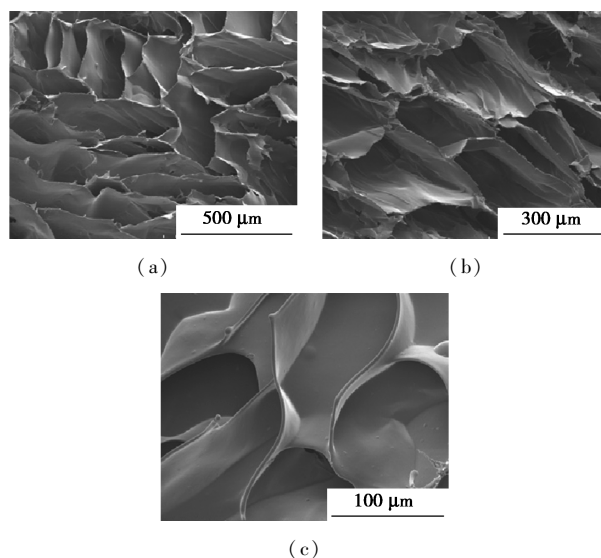
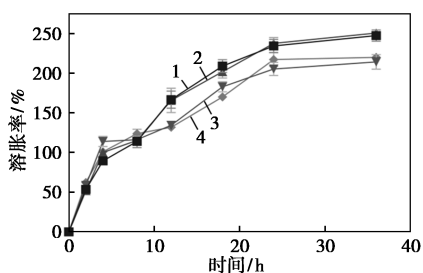


图 10 GO@STA/HPS/SA 双网络水凝胶的 SEM 图像

2.4 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶溶胀率分析

如图 11 所示, HPS/SA 水凝胶在第 24 h 溶胀率较高, 推测可能与 HPS 与聚合物网络的吸水性以及交联密度和亲水基团数量有关。引入 GO 形成的 GO/HPS/SA 复合水凝胶溶胀性未发生明显变化。相较之下, 负载 STA 的 STA/HPS/SA 体系和 GO@STA/HPS/SA 溶胀率明显降低, 推测因 STA 分子占据网络孔隙导致交联密度增加, 且疏水相互作用削弱了亲水渗透效率。

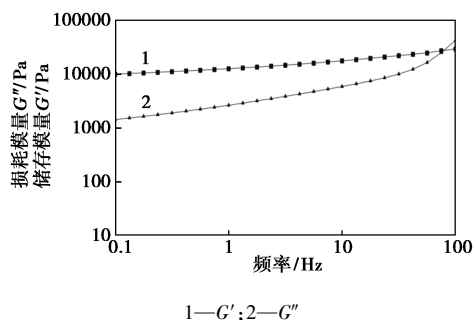


1—HPS/SA; 2—GO/HPS/SA; 3—STA/HPS/SA;
4—GO@STA/HPS/SA

图 11 4 种复合水凝胶在 36 h 内的溶胀率

2.5 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶力学性能分析

图 12 为流变学测试结果, 在 0~80 Hz, GO@STA/HPS/SA 双网络水凝胶的 G' 大于 G'' , 表现出较强的弹性和一定的粘性。随着频率的增加, G' 逐渐增大, 表明水凝胶在高剪切速率下仍能维持较强的弹性。 G'' 在低频区域均大于 1 000, 表现出材料的粘性特性, 有助于保持伤口环境的湿润, 避免敷料过干干燥。



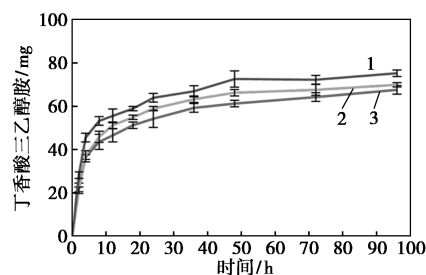
1— G' ; 2— G''

图 12 GO@STA/HPS/SA 双网络复合水凝胶的流变测试结果

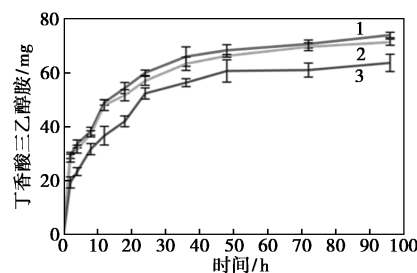
2.6 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶体外释放实验

如图 13(a) 所示, GO@STA/HPS/SA 双网络水凝胶对 STA 的释放在 pH=6.0 条件下相对较高, 可能是由于酸性环境中溶液中的质子与 HPS 发生离子交换, 从而促进 STA 释放。此外, SA 的 pK_a 值为 3.38~3.65 之间, 在 pH=6.0 时 SA 分子中的羧基

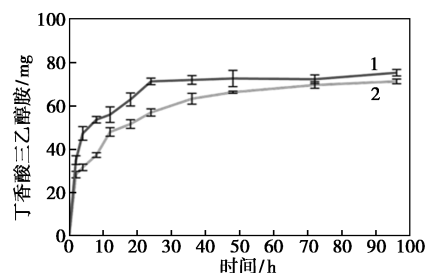
几乎完全电离, 使分子链的亲水性增强, 水凝胶溶胀程度增加, 溶胀后的水凝胶孔径变大, 有利于药物分子向外扩散, 从而加快了药物释放速率, 增加累积释放量。如图 13(b) 所示, 在 32℃ 和 37℃ 的释放曲线较为接近, 表明该水凝胶在体表伤口温度 32℃ 时能够得到较好的释放。根据图 13(c), 水凝胶中加入 GO、GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的释放量明显低于未添加 GO 的 STA/HPS/SA 组, 分析是由于 GO 与 STA 之间的分子间存在相互作用, 延缓 STA 释放。这一结果表明, GO 的引入有效实现了 STA 的缓慢释放。



1—pH=6.0; 2—pH=7.4; 3—pH=8.9
(a) 不同 pH 下的 STA 释放曲线



1—25℃; 2—32℃; 3—37℃
(b) 不同温度下的 STA 释放曲线



1—STA/HPS/SA; 2—GO@STA/HPS/SA
(c) STA/HPS/SA 及 GO@STA/HPS/SA 在室温及中性条件下 STA 的释放曲线

图 13 STA 释放曲线

2.7 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶细胞毒性研究

如图 14 所示, HPS/SA 和 GO/HPS/SA 双网络水凝胶组培养下 L929 细胞存活率无明显变化, 证明所选用的水凝胶基质及所添加的少量 GO 对 L929

细胞无明显毒副作用。STA/HPS/SA 和 GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组,与空白对照组相比 L929 细胞的存活率显著提高,这可能是因为水凝胶中所添加的 STA 具有一定促细胞增殖作用。

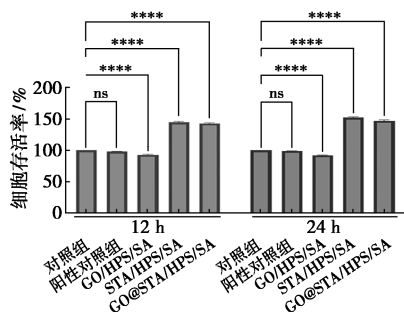


图 14 L929 细胞细胞存活率

注: **** 表示 $P < 0.0001$ 。

AO/EB 荧光染色后,活细胞在荧光显微镜下呈现绿色荧光,而死亡细胞则呈现红色荧光。如图 15 所示,培养 24 h 后各组细胞的死亡细胞数量较少,活细胞占主导地位,细胞形态完整、结构稳定。进一步证明了 GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶的生物相容性良好。

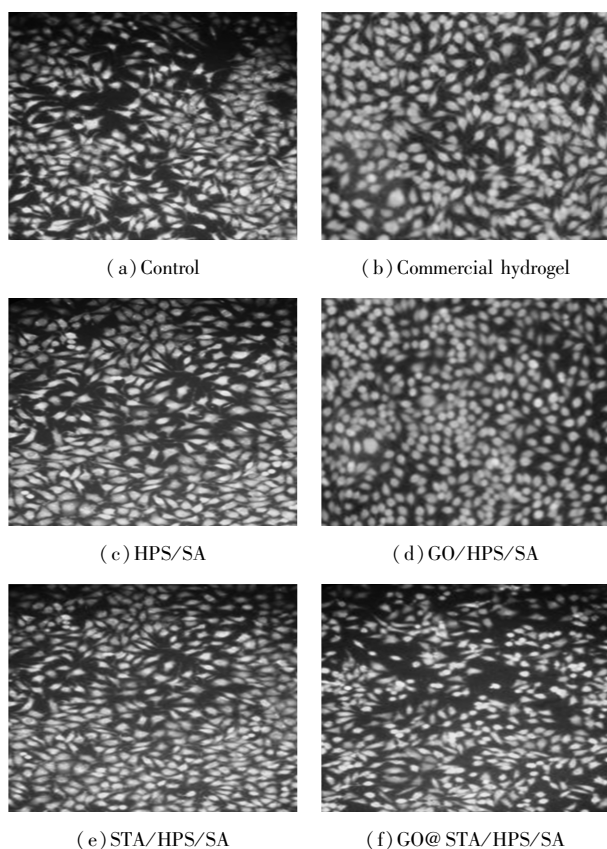


图 15 L929 细胞 AO/EB 荧光染色图

2.8 GO@STA/HPS/SA 复合水凝胶的体内实验

图 16 为伤口愈合情况及愈合率,相较于其余组

别,GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组在小鼠伤口愈合过程中表现出显著的促进愈合趋势。在第 10 天,经 GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组处理小鼠伤口愈合达 80%,有效加速了小鼠伤口闭合与组织修复进程。小鼠皮肤伤口组织 H&E 染色结果与 Masson 染色结果如图 17 所示。对照组及阳性对照组水凝胶组仍可见明显的炎症细胞浸润,与之相比,GO/HPS/SA、STA/HPS/SA、GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组皮肤组织结构完整。其中,GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组可观察到角质层和表皮分界清晰,上皮细胞排列较为整齐,皮肤附属腺可见毛囊和皮脂腺,数目较少,真皮内纤维完好无损,整齐排列,未发现明显的炎症细胞浸润,在各组别中促进愈合效果最佳。Masson 染色图中,蓝色区域为胶原纤维,粉红色区域为肌肉组织。STA/HPS/SA 和 GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶组皮肤表皮层细胞排列紧密,真皮层胶原纤维排列致密,皮下组织脂肪细胞分布均匀,证明小鼠伤口基本修复,组织结构基本恢复正常。而空白对照组、商业水凝胶组组中,小鼠伤口未完全愈合,真皮层仍存在空隙。GO/HPS/SA 双网络水凝胶组的皮层和真皮层之间连接不紧密,表明表皮与真皮的连接还没有完全恢复。

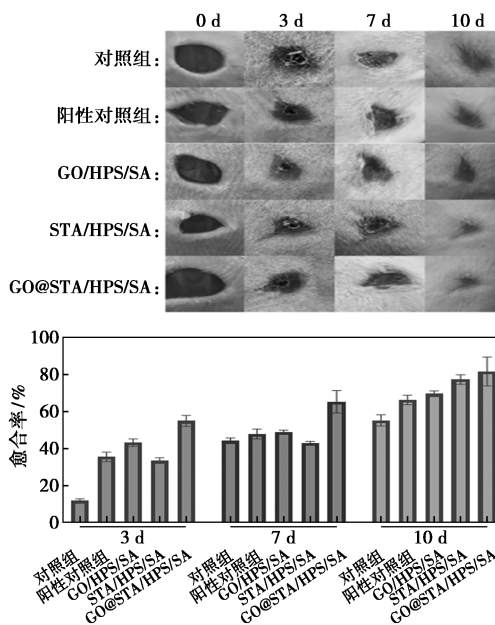


图 16 皮肤缺损小鼠的伤口愈合情况及伤口愈合率(第 0、3、7、10 天)

上述结果表明,GO@ STA/HPS/SA 双网络水凝胶能在一定程度上抑制炎症、促进血管生成及胶原重塑,显著加速创面组织修复进程。

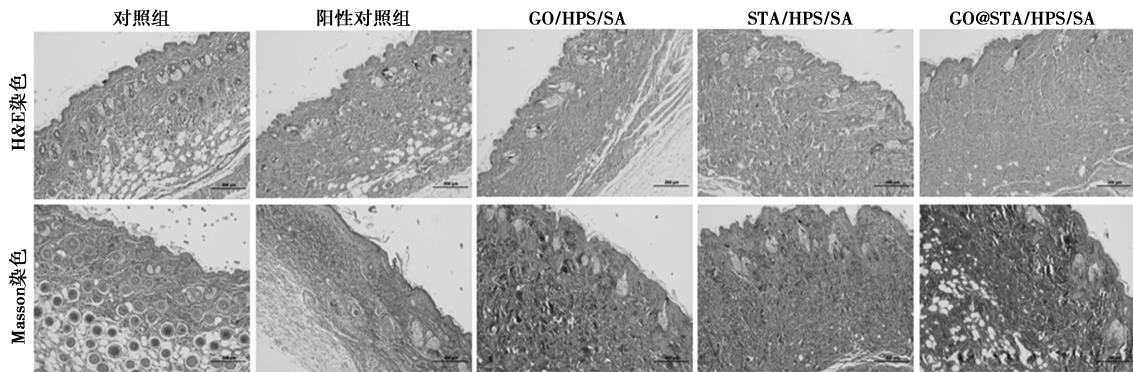


图 17 皮肤缺损小鼠的伤口组织 H&E 与 Masson 染色图(第 10 天)

3 结论

本研究开发了一种新材料水凝胶伤口敷料,并提供了理论参考和新的实践。首先,成功合成了 STA 和 GO,并将 GO 引入双网络水凝胶体系,将活性物质 STA 负载于 GO,同时加载到双网络复合水凝胶 GO@STA/HPS/SA 中,并对其结构和形貌进行表征。实验结果表明丁香酸三乙醇胺盐可以均匀的分散于水凝胶中,解决了丁香酸水溶性较差的问题。制备的 GO@STA/HPS/SA 水凝胶具有良好的溶胀性能、体外释放能力和抑菌性能,MTT 和 AO/EB 染色实验证明了其生物相容性良好,且具有一定促进 L929 细胞生长的能力,伤口愈合率、H&E 染色和 Masson 染色结果揭示了其促进伤口愈合的能力良好。本研究仍然存在一些局限性,在动物实验中并未验证 GO@STA/HPS/SA 水凝胶对细菌感染伤口和糖尿病等伤口的促进愈合能力,STA 及 GO 在体内的代谢问题也有待讨论,后续将聚焦于这些方面进行深入研究。此外,还需探索 GO@STA/HPS/SA 水凝胶其在材料性能优化、生产工艺改进以及临床转化等方面的问题。

参考文献

- [1] Zhang R, Wu H, Peng Y, *et al.* Human-induced pluripotent stem cell-derived exosomes promote skin wound healing through activating FGF2-mediated p38 pathway[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2025, 480(7): 4227-4242.
- [2] Tu H, Shi Y, Guo Y, *et al.* Young fibroblast-derived migrasomes alleviate keratinocyte senescence and enhance wound healing in aged skin[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 200.
- [3] Xing L, Chen B, Qin Y, *et al.* The role of neuropeptides in cutaneous wound healing: A focus on mechanisms and neuropeptide-derived treatments[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2024, 12: 1494865.
- [4] Wang Y, Tian R, Li Z, *et al.* Mesenchymal stem cells engineered by multicomponent coassembled DNA nanofibers for enhanced wound healing[J]. *Nano Letters*, 2024, 24(44): 13955-13964.
- [5] Yang H, Zeng T, Jiang T, *et al.* Recent progress on functional hydrogels as biomaterial for biomedicine[J]. *Results in Chemistry*, 2025, 16: 102464.
- [6] Chen Q, Chen H, Zhu L, *et al.* Engineering of tough double network hydrogels[J]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2016, 217(9): 1022-1036.
- [7] Zhang J, Shi Y, Wu Z, *et al.* Synergistic rigid-flexible dual-network hydrogel with robust absorbency and anti-freezing property[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2025, 220: 106623.
- [8] Wang Z J, Jiang J, Mu Q, *et al.* Azo-crosslinked double-network hydrogels enabling highly efficient mechanoradical generation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144(7): 3154-3161.
- [9] Huang X, Li J, Luo J, *et al.* Research progress on double-network hydrogels[J]. *Materials Today Communications*, 2021, 29: 102757.
- [10] Yin Y, Gu Q, Liu X, *et al.* Double network hydrogels: Design, fabrication, and application in biomedicines and foods[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2023, 320: 102999.
- [11] Nonoyama T, Gong J P. Double-network hydrogel and its potential biomedical application: A review[J]. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 2015, 229(12): 853-863.
- [12] Lu Y, Hu M, Huang Y, *et al.* Preparation of multifunctional hydrogels with in situ dual network structure and promotion of wound healing[J]. *Biomacromolecules*, 2024, 25(8): 4965-4976.
- [13] Hu L, Wang Y, Liu Q, *et al.* Real-time monitoring flexible hydrogels based on dual physically cross-linked network for promoting wound healing[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(10): 108262.
- [14] Zhang M, Zhu C. Dynamic hydrogels against infections: From design to applications[J]. *Gels*, 2024, 10(5): 331.
- [15] Qureshi M A U R, Arshad N, Rasool A, *et al.* pH-responsive chitosan dendrimer hydrogels enabling controlled cefixime release[J]. *European Polymer Journal*, 2024, 219: 113377.
- [16] Lu H, Zhang S, Guo L, *et al.* Applications of graphene-based composite hydrogels: A review[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(80): 51008-51020.

(下转第 165 页)

化学反应工程与工艺, 2010, (3): 279-283.

- [15] Zhang L, Kim J, Zhang J, *et al.* Ti₄O₇ supported Ru@Pt core-shell catalyst for CO-tolerance in PEM fuel cell hydrogen oxidation reaction[J]. Applied Energy, 2013, 103: 507-513.
- [16] Pang J, Zheng M, Li X, *et al.* Selective conversion of concentrated glucose to 1,2-propylene glycol and ethylene glycol by using RuSn/AC catalysts[J]. Applied Catalysis B: Environmental, 2018, 239: 300-308.
- [17] 张婷, 刘桂华, 陈斌斌, 等. 高比表面积氧化铝微粉从碱性废水中除氟[J]. 材料导报, 2020, 34(4): 4020-4024.
- [18] Yang S, Feng Y, Wan J, *et al.* Effect of CeO₂ addition on the structure and activity of RuO₂/γ-Al₂O₃ catalyst[J]. Applied Surface Science, 2005, 246(1/3): 222-228.
- [19] 张斌, 栾学斌, 侯朝鹏, 等. 蛋壳型 Ru/Al₂O₃ 催化剂的制备及其对邻苯二甲酸酯的加氢活性[J]. 石油化工, 2023, 52(7): 889-894.
- [20] Ji J, Duan X, Qian G, *et al.* Towards an efficient CoMo/γ-Al₂O₃ catalyst using metal amine metallate as an active phase precursor: Enhanced hydrogen production by ammonia decomposition[J]. International Journal of Hydrogen Energy, 2014, 39(24): 12490-12498.
- [21] Wang X, Lan G, Liu H, *et al.* Effect of acidity and ruthenium species on catalytic performance of ruthenium catalysts for acetylene hydrochlorination[J]. Catalysis Science & Technology, 2018, 8(23): 6143-6149.
- [22] Sun S W, Wang G, Zhou Y, *et al.* High-performance Ru@C₄N elec-trocatalyst for hydrogen evolution reaction in both acidic and alkaline solutions[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(21): 19176-19182.
- [23] 杨文超, 刘殿方, 高欣, 等. X 射线光电子能谱应用综述[J]. 中国口岸科学技术, 2022, 4(2): 30-37.
- [24] Narasimhan C S, Deshpande V M, Ramnarayan K. Mixed ruthenium-tin boride catalysts for selective hydrogenation of fatty acid esters to fatty alcohols[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 1989, 28(7): 1110-1112.
- [25] Huang Y, Ma Y, Cheng Y, *et al.* Active ruthenium catalysts prepared by Cacumen Platycladi leaf extract for selective hydrogenation of maleic anhydride[J]. Applied Catalysis A: General, 2015, 495: 124-130.
- [26] Zhang R, Jin H, Ma L, *et al.* Catalyst characteristics of the composite catalyst of Ru-Sn and Pd for hydrogenation of terephthalic acid[J]. RSC Advances, 2023, 13(39): 27036-27045.
- [27] Yang J, Cui L, Deng J. Catalytic properties of nanosize Ni-B amorphous alloy[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 1994, 15(12): 1848-1850.
- [28] 娄阳, 张元礼, 石鸣彦, 等. 2,2,4,4-四甲基-1,3-环丁二酮催化合成 2,2,4,4-四甲基-1,3-环丁二醇的工艺研究[J]. 石化技术与应用, 2015, 33(5): 405-407.
- [29] 华东化工学院等合编, 吴指南. 基本有机化工工艺学[M]. 北京: 化学工业出版社, 1990.
- [30] 童孟良, 王罗强, 陈东旭, 等. 异丙叉丙酮气相催化加氢制备甲基异丁基甲醇[J]. 石油炼制与化工, 2010, 41(11): 66-70. ■
- [24] Zhao Z, Yang Q, Sun Y, *et al.* Unveiling the antioxidant and anti-inflammatory potential of syringic acid: Mechanistic insights and pathway interactions[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1615294.
- [25] Srinivasulu C, Ramgopal M, Ramanjaneyulu G, *et al.* Syringic acid (SA)—A review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 108: 547-557.
- [26] Yang K, Dang H, Liu L, *et al.* Effect of syringic acid incorporation on the physical, mechanical, structural and antibacterial properties of chitosan film for quail eggs preservation. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 141: 876-884.
- [27] Zaldivar J, Ingram L O. Effect of organic acids on the growth and fermentation of ethanologenic Escherichia coli LY01[J]. Biotechnology and Bioengineering, 1999, 66(4): 203-210.
- [28] Shi C, Sun Y, Zheng Z, *et al.* Antimicrobial activity of syringic acid against Cronobacter sakazakii and its effect on cell membrane[J]. Food Chemistry, 2016, 197(Pt A): 100-106.
- [29] Campos F M, Couto J A, Figueiredo A R, *et al.* Cell membrane damage induced by phenolic acids on wine lactic acid bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 2009, 135(2): 144-151.
- [30] Minich A, Levarski Z, Mikulášová M, *et al.* Complex analysis of vanillin and syringic acid as natural antimicrobial agents against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1816. ■

(上接第 157 页)

- [17] Yang J S, Xie Y J, He W. Research progress on chemical modification of alginate: A review[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 84(1): 33-39.
- [18] Kritikos G, Karatasos K. Effect of nanofiller size on the mechanical properties of poly (acrylic acid)/graphene oxide nanocomposites[J]. Macromolecules, 2021, 54(9): 4164-4175.
- [19] Anand A, Unnikrishnan B, Wei S C, *et al.* Graphene oxide and carbon dots as broad-spectrum antimicrobial agents-A minireview[J]. Nanoscale Horizons, 2019, 4(1): 117-137.
- [20] Khan M U A, Stojanovic G M, Hassan R, *et al.* Role of graphene oxide in bacterial cellulose-gelatin hydrogels for wound dressing applications[J]. ACS Omega, 2023, 8(18): 15909-15919.
- [21] Ryu S B, Park K M, Park K D. In situ graphene oxide-gelatin hydrogels with enhanced mechanical property for tissue adhesive and regeneration[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022, 592: 24-30.
- [22] Liu J, Cui L, Lolic D. Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(12): 9243-9257.
- [23] Moreno-Castellanos N, Velásquez-Rincón M C, Rodríguez-Sanabria A V, *et al.* Encapsulation of beta-pancreatic cells in a hydrogel based on alginate and graphene oxide with high potential application in the diabetes treatment[J]. Journal of Materials Research, 2023, 38(10): 2823-2837.