

具有免疫调节作用透明质酸纳米复合水凝胶的制备及性能研究

张煦显¹, 孙 雯^{2*}

(1. 中国石油蓝海新材料(通州湾)有限责任公司, 江苏 南通 226300;
2. 苏州科技大学环境科学与工程学院, 江苏 苏州 215009)

摘要:针对皮肤伤口愈合过程中细菌感染、氧化应激及免疫失调等关键问题,设计了一种具有免疫调节功能的透明质酸纳米复合水凝胶。该水凝胶以接枝己二胺的透明质酸和醛基化透明质酸为骨架,通过 Schiff 碱交联反应原位形成凝胶,并在成胶过程中负载姜黄素@ ZIF-8 纳米颗粒。系统表征了 2 种透明质酸衍生物及纳米颗粒的结构,评价了水凝胶的形貌、流变学性能、组织粘附性、体外抗菌活性、溶血率、细胞毒性及促巨噬细胞 M2 极化能力。结果表明,该水凝胶兼具抗菌、抗氧化及免疫调节功能,有望为皮肤伤口修复提供新型材料平台。

关键词:透明质酸;纳米复合水凝胶;免疫调节;姜黄素;ZIF-8

中图分类号:TQ427.26;R318.08

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2026)09-0194-07

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2026.09.033

Preparation and properties of an immunomodulatory hyaluronic acid nanocomposite hydrogel

ZHANG Xu-xian¹, SUN Wen^{2*}

(1.Blue Ocean New Materials (Tongzhou Bay) Co., Ltd., of CNPC, Nantong 226300, China; 2.School of Environmental Science and Engineering, Suzhou University of Science and Technology, Suzhou 215009, China)

Abstract: Aiming at the critical issues of bacterial infection, oxidative stress, and immune dysregulation during skin wound healing, this study designs an immunomodulatory hyaluronic acid (HA) nanocomposite hydrogel. The hydrogel was constructed using hexamethylenediamine-grafted HA and aldehyde-modified HA as the backbone, which formed an in situ gel via Schiff base crosslinking. Curcumin-loaded ZIF-8 (Cur@ZIF-8) nanoparticles were incorporated during the gelation process. The structures of the two HA derivatives and the nanoparticles were systematically characterized. The morphology, rheological properties, tissue adhesion, in vitro antibacterial activity, hemolysis ratio, cytotoxicity, and ability to promote macrophage M2 polarization of the hydrogel were evaluated. The results indicate that this hydrogel possesses antibacterial, antioxidant, and immunomodulatory functions, offering a promising material platform for skin wound repair.

Key words: hyaluronic acid; nanocomposite hydrogel; immunomodulation; curcumin; ZIF-8

皮肤作为人体最大的器官,承担着物理屏障、免疫监视及感觉传导等重要生理功能。创伤、烧伤、手术切口及慢性疾病(如糖尿病)等因素可导致皮肤缺损,引发一系列复杂的愈合过程^[1-2]。理想的伤口愈合需经历止血、炎症、增殖及重塑 4 个相互重叠的阶段。然而,临床实践中皮肤伤口常面临 3 大核心挑战:第一,病原微生物易在潮湿的创面环境中定植和增殖,形成生物膜,导致感染迁延不愈,严重时可能引发脓毒症^[3-4];第二,伤口局部过度产生的活性氧(ROS)会引发氧化应激,损伤细胞膜、DNA 及功能蛋白,阻碍修复进程^[5-6];第三,免疫细胞(尤其是巨噬细胞)功能失调,导致炎症反应无法从促炎的 M1 表型适时切换至抗炎促愈合的 M2 表型,造成慢

性炎症和组织纤维化^[7-8]。因此,开发一种能够同时应对细菌感染、缓解氧化应激并主动调节免疫微环境的新型伤口敷料,具有重要的临床意义和科学价值^[9]。

水凝胶因其三维网络结构、高含水量、良好的生物相容性及可调的理化性质,成为伤口敷料领域的研究热点^[10]。其中,透明质酸(hyaluronic acid)作为细胞外基质的重要组成部分,不仅参与维持组织水合作用,还能通过其受体(如 CD44)调节细胞增殖、迁移及促进巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化,是构建伤口修复材料的理想骨架^[11-13]。然而,天然透明质酸缺乏足够的力学强度和可调控的交联位点。为此,本工作采用己二胺(hexamethylenediamine,

收稿日期:2026-05-21;修回日期:2026-07-13

作者简介:张煦显(1971-),男,本科,工程师,研究方向为化工炼油领域的工艺过程应用和技术管理,1991013746@163.com;孙雯(1983-),女,博士,讲师,研究方向为纳米材料、膜材料及其在化工、医药和水处理等领域的应用,通讯联系人,sunwen-sophia@163.com。

HDA)接枝透明质酸得到氨基化衍生物(HA-ADH),以及使用高碘酸钠氧化透明质酸得到醛基化产物(HA-CHO),二者混合后即可通过 Schiff 碱反应形成动态共价交联网络,既赋予水凝胶可注射性和自愈合能力,又避免了外加交联剂的毒性风险。

为进一步增强水凝胶的功能性,将纳米材料与聚合物网络复合是一种有效策略^[14-15]。沸石咪唑酯框架材料(zeolitic imidazolate framework, ZIF-8)是金属有机框架的典型代表,具有高比表面积、易制备以及优良的药物负载能力^[16-17]。尤其值得关注的是,ZIF-8 可以释放具有广谱抗菌活性的 Zn^{2+} 。姜黄素(curcumin, Cur)是一种天然多酚化合物,不仅能够清除多种 ROS,还能通过调控 NF- κ B 等信号通路抑制炎症反应^[18]。将姜黄素负载于 ZIF-8 中所得载药纳米颗粒(Cur@ZIF-8)可实现抗菌 Zn^{2+} 和抗氧化姜黄素的协同释放。加之透明质酸免疫调节的特性与 Cur@ZIF-8 的抗菌抗氧化作用相协同,有望从多维度调控伤口微环境。

基于上述设计思路,本研究制备了 HA-HDA 和 HA-CHO 两种透明质酸衍生物,通过核磁共振氢谱(^1H nuclear magnetic resonance, ^1H NMR)验证其结构;合成了 ZIF-8 及 Cur@ZIF-8 纳米颗粒,利用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)观察其形貌。将上述组分混合后,即可通过 Schiff 碱交联形成纳米复合水凝胶,系统评价其微观形貌、流变学行为、组织粘附性能、体外抗菌活性、血液相容性(溶血率)及细胞毒性。特别地,通过体外巨噬细胞培养模型,验证了该水凝胶促进巨噬细胞向 M2 极化的能力。现有体外实验数据充分表明,该免疫调节透明质酸纳米复合水凝胶在协同抗感染、抗氧化及调控免疫反应方面展现出显著优势,有望成为促进皮肤伤口修复的新型功能敷料,为后续临床转化研究提供理论和材料基础。

1 实验部分

1.1 实验仪器

冷冻干燥机(FD-1C-50,北京博医康实验仪器有限公司),旋转流变仪(MCR 302,安东帕商贸有限公司),场发射扫描电子显微镜(SEM, SU8010,日本株式会社日立高新技术),紫外-可见分光光度计(UV-Vis, Cary100,安捷伦科技有限公司),核磁共振波谱仪(NMR, AVANCE NEO, 布鲁克公司),万能材料试验机(HZ-1004,恒准仪器科技有限公司)。

1.2 实验试剂

透明质酸钠、*N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、HDA、2-甲基咪唑、六水硝酸锌、叔丁基卡巴肼、高碘酸钠、购自上海麦克林生化有限公司。2,4,6-三硝基苯磺酸购自 Sigma 公司。姜黄素(Cur)购自上海毕得医药科技股份有限公司。2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)(ABTS)购自上海皓鸿生物医药科技有限公司。猪红细胞购自源叶。所用溶剂及其他试剂购自成都科龙化学有限公司。

1.3 透明质酸衍生物的制备

1.3.1 己二胺化透明质酸的制备

将透明质酸钠(5 mmol 重复单元)溶解于 100 mL 去离子水中,每隔 0.5 h 依次加入 EDC(5 mmol)和 NHS(5 mmol),再用 1 mol/L 的盐酸溶液调整 pH 至 4。在室温下搅拌反应 1 h 后,加入 HDA(5 mmol),再搅拌反应 24 h。反应结束后溶液用 MWCO 3 500 Da 透析袋在 0.1 mol/L pH 为 3.5 的氯化钠溶液中透析 2 d,再用去离子水透析 1 d,将透析过的溶液冻干后即可得到己二胺化透明质酸(HA-HDA)。

1.3.2 醛基化透明质酸的制备

将透明质酸钠(5 mmol 重复单元)溶解于 100 mL 去离子水中,然后加入高碘酸钠(4 mmol)避光反应 2 h。加入 2 mL 乙二醇继续反应 1 h,所得反应液用 MWCO 3 500 Da 透析袋在去离子水中透析 3 d,冻干后得产物醛基化透明质酸(HA-CHO)。

醛基含量使用叔丁基卡巴肼和 2,4,6-三硝基苯磺酸进行测定^[19]。首先是 HA-CHO 与过量的叔丁基卡巴肼反应,然后加入 2,4,6-三硝基苯磺酸测定未反应的叔丁基卡巴肼的含量,并计算出 HA-CHO 中醛基消耗的叔丁基卡巴肼的量,进一步得到醛基的含量。

1.4 Cur@ZIF-8 的制备

将 2-甲基咪唑(10 mmol)和 15 mg Cur 分散到 10 mL 甲醇中,室温超声 30 min 后加入六水硝酸锌(1 mmol),超声 3 min,静置 4 h。将反应液离心,使用甲醇洗涤 3 次,再使用去离子水洗涤 3 次。通过冷冻干燥得到 Cur@ZIF-8,并储存在 -20°C 备用。使用相同方法不添加 Cur 制备 ZIF-8。

1.5 水凝胶的制备

分别配置 2 种 HA 衍生物 HA-HDA(50 mg/mL)和 HA-CHO(50 mg/mL)的溶液备用。HA 水凝胶:等体积的 HA-HDA 溶液和 HA-CHO 溶液混合均匀后静置 1 h。HACZ 水凝胶:先将 Cur@ZIF-8(2 mg/mL)

分散于 HA-HDA 溶液中,然后与等体积的 HA-CHO 溶液混匀后静置 1 h。

1.6 水凝胶的结构和性能

1.6.1 表征方法

使用 ^1H NMR 对产物的结构进行表征确认。使用 SEM 观察 Cur@ZIF-8 和冻干水凝胶的形貌。使用旋转流变仪测定水凝胶的流变学性能。通过在 0.1~100 rad/s 角频率范围内和 1% 恒定应变下的动态频率扫描测试水凝胶的粘弹性。连续交替应变扫描的大应变为 500%,小应变为 1%。组织粘附性测试采用新鲜猪皮的搭接剪切模型,具体是使用 20 mm×40 mm 的矩形条状猪皮,在面积为 20 mm×20 mm 处涂抹 200 μL 水凝胶进行粘合,然后在万能材料试验机上测试,用公式(1)计算粘附强度。

$$\text{粘附强度}(\%) = F_{\max}/S \quad (1)$$

式中, $F_{\max}$ 为剪切极限应力,N; S 为猪皮上水凝胶粘附面积, m^2 。

通过触变性(小应变 1%,大应变 500%)测试水凝胶的自愈合能力。水凝胶的溶胀行为是将湿水凝胶(初始重量 W_d)加入到 30 mL PBS(pH 7.4)中,然后在特定的时间点将水凝胶取出,用滤纸除去表面多余水分后称重(W_t),由公式(2)计算质量的变化。

$$\text{质量变化}(\%) = (W_t/W_d) \times 100\% \quad (2)$$

1.6.2 Cur 和锌离子释放

将 1 mL 的 HACZ 水凝胶加入 30 mL PBS(pH=7.4)中,在 37℃ 恒温水浴摇床以 100 r/min 的转速下摇动。在预定的时间间隔,每次取出 2 mL 上清液待测,然后补充 2 mL PBS。通过 UV-Vis 测量上清液的吸光度(425 nm)。同时,锌离子的释放使用电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS, NexION 300×, PerkinElmer)测定。

1.6.3 抗氧化性能

通过对 ABTS $^+$ 自由基清除率验证水凝胶的抗氧化性能。避光条件下将 ABTS 与过硫酸钾在去离子水中混合,于室温反应 12 h 以制备 ABTS $^+$ 自由基,使用 PBS 稀释至适当浓度后,将梯度质量水凝胶样品(6、12、24、48、96 mg 和 192 mg)与 3 mL 稀释液充分混合。静置 30 min 后,通过 UV-Vis 测量不同样品在 734 nm 处的吸光度。将稀释的 ABTS $^+$ 自由基溶液定义为空白。由公式(3)计算 ABTS $^+$ 自由基的清除率。

$$\text{ABTS}^+ \text{ 自由基清除率}(\%) = [(A_0 - A_i)/A_0] \times 100\% \quad (3)$$

其中, A_0 为空白对照溶液在 734 nm 处的吸光度, A_i 为用不同样品(实验组)处理的所得溶液在 734 nm 处的吸光度。

1.6.4 抗菌性能

使用大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*) 评估水凝胶的抗菌活性。首先将凝胶前驱液进行紫外杀菌,并在 24 孔板中加入 200 μL 凝胶前驱液原位成胶,然后加入 600 μL 细菌悬浮液(10^6 CFU/mL),于 37℃ 培养箱中放置培养 24 h。使用逐步稀释法将细菌悬浮液进行稀释,将 100 μL 细菌稀释液加入琼脂板中进行涂布,并在 37℃ 恒温箱培养 24 h。最后对菌落数计数以评估凝胶的抗菌能力。

1.6.5 生物相容性

血液相容性:将冻干水凝胶(10 mg)与 3 mL 1% 的猪红细胞悬浮液混合,并在 37℃ 水浴摇床中振荡 1 h,将除去水凝胶样品后的红细胞悬浮液以 1 000 r/min 离心 30 min。使用 UV-Vis 测量上清液在 540 nm 处的吸光度。PBS 和 0.1% Triton X-100 分别用作阴性对照和阳性对照。水凝胶的溶血率由公式(4)计算。

$$\text{溶血率}(\%) = [(A_s - A_p)/(A_w - A_p)] \times 100\% \quad (4)$$

其中, A_s 、 A_p 和 A_w 分别对应于水凝胶,阳性对照和阴性对照组的吸光度。

细胞相容性:使用水凝胶浸提液评估水凝胶的细胞毒性。首先将水凝胶浸入新鲜培养基中 24 h,离心获得上清液作为水凝胶提取液。将 NIH-3T3 细胞接种到 96 孔板中,将培养基更换成水凝胶浸提液继续培养 24 h。分别通过 CCK-8(Invigentech)法和 LIVE/DEAD $^{\text{®}}$ 试剂盒(Shanghai BestBio)评估细胞活力,并在荧光显微镜(FV1200, Olympus)下观察细胞的形态。

1.6.6 免疫调节性能

使用 RAW264.7 巨噬细胞评估凝胶的免疫调节作用。首先将 RAW264.7 巨噬细胞培养 12 h,然后分为 5 组。空白对照组用 PBS 处理,剩余 4 组用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, 100 ng/mL, Solarbio)处理 24 h,然后分别加入 PBS、透明质酸钠(25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、Cur@ZIF-8(0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和 HACZ 水凝胶(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$),共培养 48 h 后,细胞用 CD206 染色,并用荧光显微镜(FV1200, Olympus)拍照。

2 结果与讨论

2.1 水凝胶的制备和表征

通过 ^1H NMR 对 HA-HDA 和 HA-CHO 的结构

进行表征。图 1(a)所示,化学位移 1.65~1.19 处的多重峰为 HDA 基团中亚甲基质子峰,HDA 的接枝度可通过与 HA 侧链上位移 1.94 处的甲基质子峰的积分对比,计算为 34%。图 1(b)所示,HA-CHO 的谱图中在位移 5.00 附近出现了多重峰,是醛基与邻位羟基发生分子内加成形成半缩醛的质子峰,从而证明了 HA-CHO 的成功制备;经过叔丁基卡巴腓法测定了醛基含量为 35%。

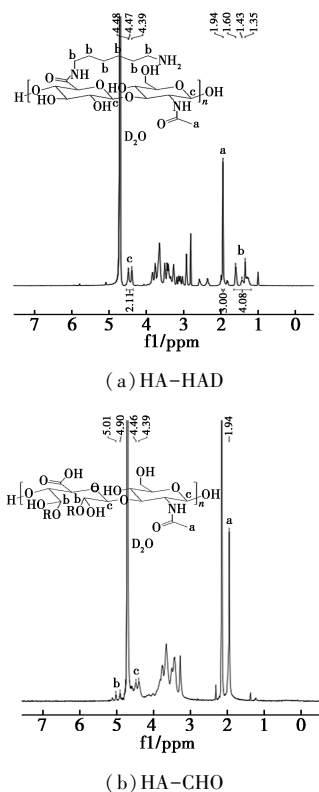


图 1 HA-HDA 和 HA-CHO 的 ^1H NMR 谱图

图 2 显示了负载 Cur 前后 ZIF-8 的形貌,均呈现出均匀、典型的十二面体形貌,且 Cur@ZIF-8 的粒径比纯 ZIF-8 略大,证明了 Cur 的成功负载。通过比较制备 Cur@ZIF-8 反应前后上清液中 UV-Vis 吸光度的变化,可以计算出 Cur 的负载量为 0.071 mg Cur/mg Cur@ZIF-8。

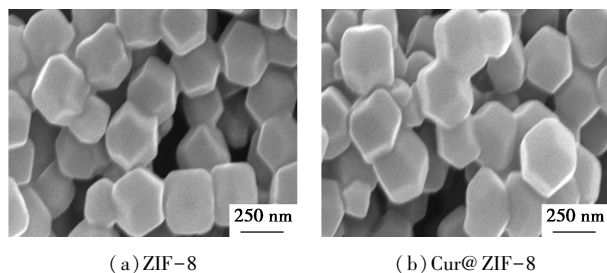


图 2 负载 Cur 前后 ZIF-8 的 SEM 图

将 HA-HDA、HA-CHO 和 Cur@ZIF-8 共混后

静置,即可以通过氨基和醛基之间的 Schiff 碱交联得到目标 HACZ 水凝胶。使用 HA-HDA 和 HA-CHO 共混形成的 HA 水凝胶作为对照组凝胶。如图 3 所示,所制备的两种水凝胶均显示出三维网络结构,且孔壁薄而连续,孔隙之间高度连通,有利于细胞的浸润和物质交换。

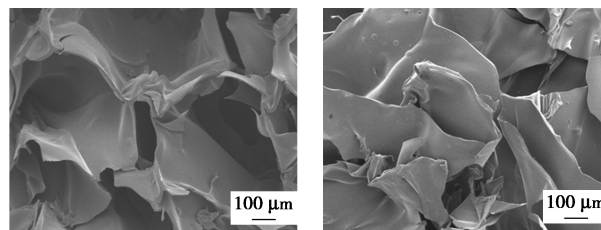
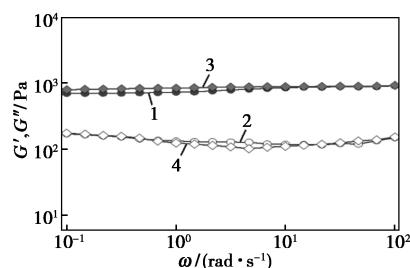


图 3 HA 和 HACZ 水凝胶的 SEM 图

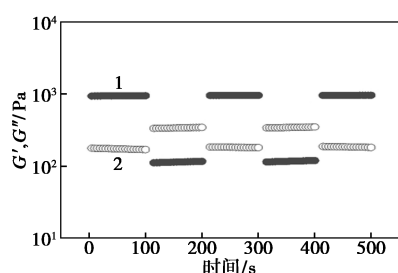
2.2 水凝胶的流变学和组织粘附性测试

由于伤口愈合过程是一个复杂且动态的生理过程,因此水凝胶需要具备多种优良特性。其中,良好的机械性能是不可或缺的,它能保证水凝胶在与伤口接触及后续的使用过程中,维持自身的形状与结构稳定性,且不轻易发生破损、变形等情况,从而持续有效地覆盖和保护伤口。为了评估水凝胶的机械性能,首先测试了水凝胶的流变性能。如图 4(a)所示,两组水凝胶的储能模量 G' 的数值在 0.1~100 rad/s 的角频率范围内都超过了损耗模量 G'' 的数值,这表明 2 组水凝胶均处于凝胶状态,展现出良好的弹性特性。另外,2 组水凝胶的 G' 值基本相当,表明了 Cur@ZIF-8 纳米颗粒的添加没有影响凝胶网络的形成和稳定性。使用连续交替应变扫描进一步评估水凝胶的自修复特性,如图 4(b)、(c)所示。在 1% 的低应变下,水凝胶的 G' 值显著高于 G'' 值,且与频率扫描数值基本吻合,表明水凝胶处于凝胶状态。当应变增加到 500% 时, G' 值下降到 G'' 值以下,表明发生了凝胶到溶胶的相转变。而当应变恢复到 1% 时,水凝胶的 G' 和 G'' 值迅速恢复至初试状态,展现了水凝胶优异的自修复性能。另外,水凝胶出色

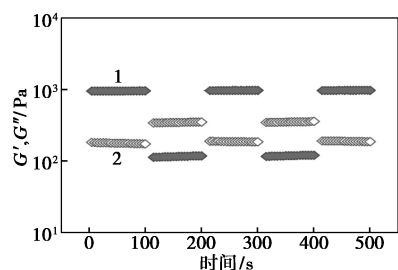


1—HA 的 G' ; 2—HA 的 G'' ; 3—HACZ 的 G' ; 4—HACZ 的 G''

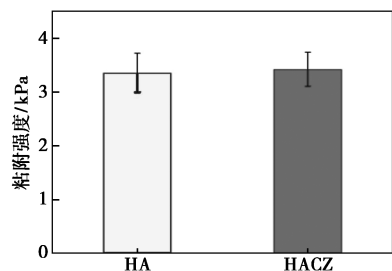
(a) 频率扫描



1—HA 的 G' ; 2—HA 的 G''
(b) HA 水凝胶连续交替应变扫描



1—HACZ 的 G' ; 2—HACZ 的 G''
(c) HACZ 水凝胶的连续交替应变扫描



(d) 组织粘附强度

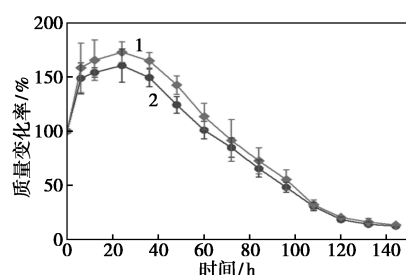
图4 水凝胶的流变学和组织粘附性测试

的黏附性能也极为关键,它能够确保水凝胶紧密贴合在伤口表面,不易脱落,使得伤口始终处于水凝胶的有效作用范围内,进而促进伤口的良好愈合。如图4(d)所示,两组水凝胶都展现出良好的组织粘附性。总之,所制备的水凝胶展现出良好的结构稳定性,为其后续作为伤口敷料的应用奠定了力学基础。

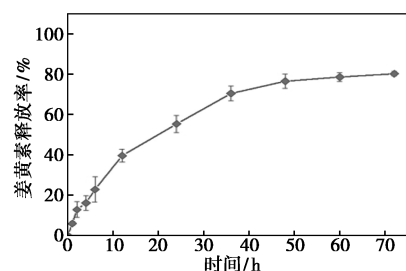
2.3 水凝胶的溶胀、活性物质释放和抗氧化性能测试

良好的降解性能是水凝胶作为伤口敷料另一不可或缺的特性。随着伤口的逐渐愈合,水凝胶需要能够在合适的时间内逐步降解,释放出对伤口愈合有益的成分,从而为伤口创造一个安全、有利的愈合环境,更好地促进伤口愈合。如图5(a)所示,将水凝胶浸泡到 PBS 中后,两组水凝胶展现出一致的溶胀降解特性。在初期,水凝胶都发生了溶胀,然后质量逐渐下降,并在第6天时趋于完全降解。该实验结果表明所制备水凝胶具备一定的组织液吸收能力,有望为伤口的愈合提供有利环境。另外,作为两

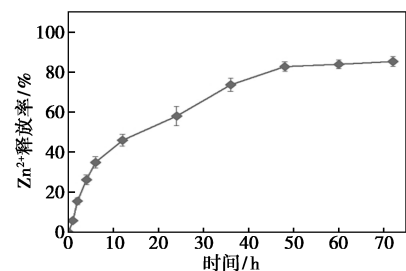
种活性组分, Cur 和 Zn^{2+} 可以持续从 HACZ 水凝胶中释放出来,二者展现出相似的释放曲线[图5(b)、(c)],并在第48 h以后趋于稳定,这为水凝胶在伤口处发挥抗氧化和抗菌性能提供了保证。使用 ABTS⁺ 自由基清除实验进一步验证了水凝胶的抗氧化性能,如图5(d)所示, HACZ 水凝胶对 ABTS⁺ 自由基的清除率展现出凝胶的浓度依赖性,在 32 mg/mL 的浓度时可以清除超过 95% 的自由基,展现出 HACZ 优异的抗氧化性能。同时,与 HA 水凝胶的抗氧化性能相比,进一步证明了 HACZ 水凝胶的优异抗氧化性能得益于 Cur 的添加。



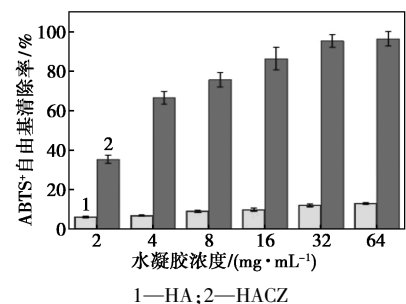
1—HACZ; 2—HA
(a) 溶胀曲线



(b) 姜黄素释放曲线



(c) Zn^{2+} 释放曲线

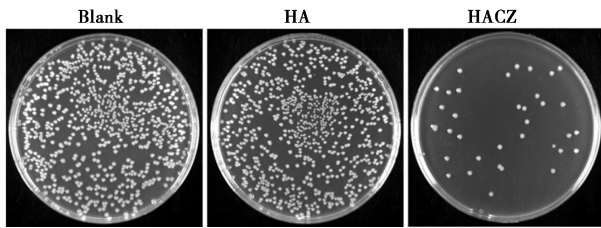


1—HA; 2—HACZ
(d) ABTS⁺ 自由基清除率

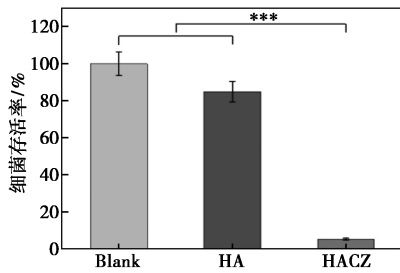
图5 溶胀、释放和抗氧化测试

2.4 抗菌性能和生物相容性

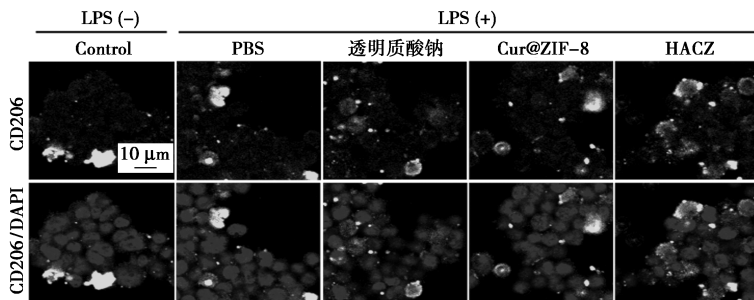
在伤口恢复的关键调控期,细菌感染是影响愈合速率的决定性因素之一,因此伤口敷料的抗菌性能显得尤为重要。因此,使用革兰氏阴性代表菌大肠杆菌(*E.coli*)对水凝胶的体外抗菌性能进行了评估。如图 6(a)、(b)所示,与空白组和 HA 水凝胶组相比,HACZ 水凝胶杀死了超过 95%的细菌,证明了 HACZ 水凝胶具有优异的抗菌性能。另外,优异的生物相容性是水凝胶作为伤口敷料应用的核心前提。首先使用 NIH 3T3 细胞对水凝胶的细胞毒性进行了测试,结果表明所有水凝胶均表现出良好的细胞活力,活/死染色实验结果显示为绿色和梭形细胞[图 6(c)],且细胞存活率与空白组相当[图 6(d)]。还采用阴阳双对照模型(分别以 PBS 和 0.1% Triton X-100 作为阴性和阳性对照)来探索和分析了水凝胶的血液相容性。如图 6(e)所示,两组水凝胶都展现出较低的溶血率($<3.0\%$)。总之,所制备水凝胶表现出优异的细胞相容性和血液相容



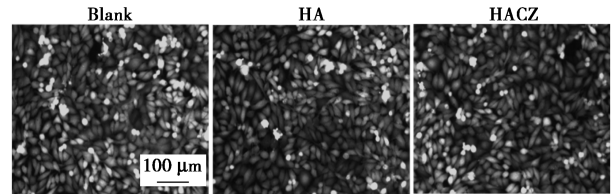
(a) 琼脂板上大肠杆菌菌落照片



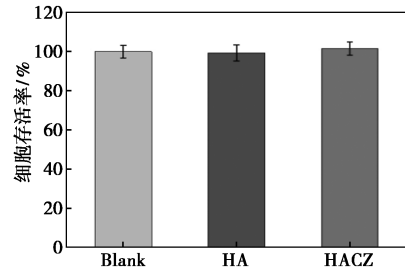
(b) 大肠杆菌存活率



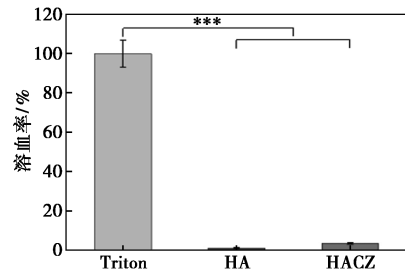
(a) 不同样品处理后巨噬细胞免疫荧光照片



(c) NIH 3T3 细胞培养 24 h 后的活/死染色照片



(d) 细胞存活率



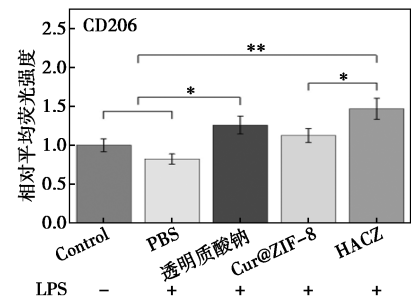
(e) 溶血率

图 6 抗菌和生物相容性测试

性,为其临床应用前景奠定了坚实的基础。

2.5 免疫调节性能

从免疫调节的角度来看,具有巨噬细胞表型调节能力的伤口敷料在组织修复中发挥着举足轻重的作用。选择 CD206 作为 M2 表型巨噬细胞的标记物,从图 7 中可以看出,透明质酸钠组和 HACZ 水凝胶组都显著增强了 CD206 的表达水平,表明了透明质酸钠介导了 HACZ 水凝胶良好的巨噬细胞极化调节性能。



(b) 相对平均荧光强度统计

图 7 免疫调节照片和统计图

3 结论

本研究成功制备了一种具有免疫调节功能的透

明质酸纳米复合水凝胶(HACZ),该凝胶以己二胺接枝透明质酸和醛基化透明质酸为骨架,通过 Schiff 碱交联原位形成,并负载了 Cur@ZIF-8 纳米颗粒。

系统表征和性能评价表明。

(1) 水凝胶具有三维多孔网络结构, 孔隙连通性好, 有利于细胞迁移和物质交换。

(2) 流变学测试显示水凝胶具有良好的弹性和自修复性能, 组织粘附强度满足伤口敷料要求。

(3) HACZ 水凝胶能够持续释放 Cur 和 Zn^{2+} , 并表现出浓度依赖性的 ABTS⁺ 自由基清除能力 (32 mg/mL 时清除率 > 95%)。

(4) 对大肠杆菌的抗菌率超过 95%, 溶血率低于 3%, 细胞存活率与空白组相当, 表明其优异的抗菌性能和生物相容性。

(5) 体外巨噬细胞极化实验证实, 水凝胶显著增强 CD206 (M2 表型) 的表达, 展现出良好的免疫调节性能。

综上所述, 该纳米复合水凝胶集抗菌、抗氧化、免疫调节及良好生物相容性于一体, 为皮肤伤口修复提供了一种有前景的新型功能敷料。

参考文献

- [1] Yang F, Xue Y, Wang F, *et al.* Sustained release of magnesium and zinc ions synergistically accelerates wound healing [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 26: 88–101.
- [2] Xu L, Zhang J, Luo J, *et al.* “Double-sided protector” Janus hydrogels for skin and mucosal wound repair: Applications, mechanisms, and prospects [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23: 387.
- [3] Huang B, An H, Chu J, *et al.* Glucose-responsive and analgesic gel for diabetic subcutaneous abscess treatment by simultaneously boosting photodynamic therapy and relieving hypoxia [J]. *Advanced Science*, 2025, 12 (31): e02830.
- [4] Wu F, Wang Y, Li Y, *et al.* Single-atom Cu anchored on carbon nitride as a bifunctional glucose oxidase and peroxidase nanozyme for antibacterial therapy [J]. *ACS Nano*, 2025, 19 (11): 10816–10828.
- [5] Liu Y, Yang X, Wu K, *et al.* Skin-inspired and self-regulated hydrophobic hydrogel for diabetic wound therapy [J]. *Advanced Materials*, 2025, 37 (16): 2414989.
- [6] Hong G, Li J, Wei W, *et al.* Starfish-inspired synergistic reinforced hydrogel wound dressing: dual responsiveness and enhanced bioactive compound delivery for advanced skin regeneration and management [J]. *ACS Nano*, 2025, 19, (10): 10180–10198.
- [7] Zhang T, Zhong X, Feng Z, *et al.* An active shrinkage and antioxidative hydrogel with biomimetic mechanics functions modulates inflammation and fibrosis to promote skin regeneration [J]. *Bioactive Materials*, 2025, 45: 322–344.
- [8] Butenko S, Nagalla R, Guerrero-Juarez C, *et al.* Hydrogel crosslinking modulates macrophages, fibroblasts, and their communication, during wound healing [J]. *Nature Communications*, 2024, 15 (1): 6820.
- [9] Wei T, Pan T, Peng X, *et al.* Janus liposozyme for the modulation of redox and immune homeostasis in infected diabetic wounds [J]. *Nature Nanotechnology*, 2024, 19 (8): 1178–1189.
- [10] Deng X, Wu Y, Tang Y. Microenvironment-responsive smart hydrogels with antibacterial activity and immune regulation for accelerating chronic wound healing [J]. *Journal of Controlled Release*, 2024, 368: 518–532.
- [11] Yang Y, Zhang J, Wu S, *et al.* Exosome/antimicrobial peptide laden hydrogel wound dressings promote scarless wound healing through miR-21-5p-mediated multiple functions [J]. *Biomaterials*, 2024, 308: 122558.
- [12] Qiao B, Wang J, Qiao L, *et al.* ROS-responsive hydrogels with spatiotemporally sequential delivery of antibacterial and anti-inflammatory drugs for the repair of MRSA-infected wounds [J]. *Regenerative Biomaterials*, 2024, 11: rbad110.
- [13] Lv Y, Cai F, He Y, *et al.* Multi-crosslinked hydrogels with strong wet adhesion, self-healing, antibacterial property, reactive oxygen species scavenging activity, and on-demand removability for seawater-immersed wound healing [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 159: 95–110.
- [14] Kamalipooya S, Fahimirad S, Abtahi H, *et al.* Diabetic wound healing function of PCL/cellulose acetate nanofiber engineered with chitosan/cerium oxide nanoparticles [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 653: 123880.
- [15] Liu D, Li L, Shi B, *et al.* Ultrasound-triggered piezocatalytic composite hydrogels for promoting bacterial-infected wound healing [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 24: 96–111.
- [16] Chen Y, Li Y, Song H, *et al.* Injectable nanocomposite hydrogel for accelerating diabetic wound healing through inflammatory microenvironment regulation [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2025, 20: 1679–1696.
- [17] Shi C, Liu P, Liu Y, *et al.* Accelerating chronic wound healing by breaking the pH limitations of biomolecule-loaded Nanozymes and remodeling the microenvironment in Cascade reactions [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2025, 700: 138370.
- [18] Zhang W, Liu W, Long L, *et al.* Responsive multifunctional hydrogels emulating the chronic wounds healing cascade for skin repair [J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 354: 821–834.
- [19] Tan H, Li H, Rubin J, *et al.* Controlled gelation and degradation rates of injectable hyaluronic acid-based hydrogels through a double crosslinking strategy [J]. *Journal of Tissue Engineering and Regeneration Medicine*, 2011, 5 (10): 790–797. ■