

抗菌水凝胶治疗感染创面的研究进展



祖潇然^{1,2}, 韩愚弟¹, 周维³, 皇甫超济³, 张明², 韩岩^{1,2}

1. 解放军总医院第一医学中心整形修复科(北京 100039)
2. 解放军医学院(北京 100039)
3. 军事科学院军事医学研究院(北京 100850)

【摘要】 目的 对生物医学领域新兴抗菌水凝胶治疗感染创面的研究进展进行综述,旨在为临床治疗感染创面提供新的方法和思路。方法 广泛查阅近年来国内外抗菌水凝胶的研究文献,对治疗感染创面的抗菌水凝胶进行分类和总结。结果 抗菌水凝胶可以分为固有抗菌水凝胶、抗菌剂释放型水凝胶及环境响应型抗菌水凝胶 3 类,分别从抗菌材料、抗菌机制、抗菌能力、生物相容性等方面进行了优劣势探讨。固有抗菌水凝胶具有来源广、成本低、制备简单的特性,但抗菌能力相对较弱。抗菌剂释放型水凝胶引入了新的抗菌物质,如抗菌肽、金属离子、石墨烯材料等,为替代抗生素疗法提供了新的治疗策略。环境响应型抗菌水凝胶在抗菌材料基础上加入了光热效应、pH 值、磁力等环境促进因素,协同增强了水凝胶的抗菌性能,提高了水凝胶的精准调控功能和仿生效果。结论 多种材料的选择、多种抗菌剂的添加以及各种促进因素的作用,使复合抗菌水凝胶表现出多重特性。开发能够满足实际临床应用的抗菌水凝胶仍然是一个重大挑战,拓展抗菌水凝胶的应用范围、构建载药系统水凝胶、研发智能化水凝胶,仍是未来需要探索研究的新领域。

【关键词】 抗菌水凝胶; 感染创面; 抗菌材料; 抗菌剂

Research progress of antibacterial hydrogel in treatment of infected wounds

ZU Xiaoran^{1,2}, HAN Yudi¹, ZHOU Wei³, HUANGFU Chaoji³, ZHANG Ming², HAN Yan^{1,2}

1. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100039, P. R. China
 2. Chinese PLA Medical College, Beijing, 100039, P. R. China
 3. Institute of Military Medical Sciences, Academy of Military Science, Beijing, 100850, P. R. China
- Corresponding author: HAN Yan, Email: 13720086335@163.com

【Abstract】 Objective To review the research progress of new antibacterial hydrogels in the treatment of infected wounds in the field of biomedicine, in order to provide new methods and ideas for clinical treatment of infected wounds. **Methods** The research literature on antibacterial hydrogels at home and abroad was extensively reviewed in recent years, and the antibacterial hydrogels for the treatment of infected wounds were classified and summarized. **Results** Antibacterial hydrogels can be divided into three categories: inherent antibacterial hydrogels, antibacterial agent release hydrogels, and environmental response antibacterial hydrogels. The advantages and disadvantages of antibacterial materials, antibacterial mechanism, antibacterial ability, and biocompatibility were discussed respectively. Inherent antibacterial hydrogels have the characteristics of wide source, low cost, and simple preparation, but their antibacterial ability is relatively weak. New antimicrobial substances are added to antibacterial agent release hydrogels, such as antimicrobial peptides, metal ions, graphene materials, etc., providing a new therapeutic strategy for alternative antibiotic therapy. On the basis of the antibacterial material, environmental promoting factors such as photothermal effect, pH value, and magnetic force are added to the environmental response antibacterial hydrogels, which synergistically enhances the antibacterial ability of the hydrogel, improves the precise regulation function and bionic effect of the hydrogel. **Conclusion** The selection of a variety of materials, the addition of a variety of antibacterial agents, and the effect of various promoting factors make composite hydrogels show multiple characteristics. The development of antibacterial hydrogels that can effectively address practical clinical applications remains a significant challenge. In the future,

expanding the application range of antibacterial hydrogels, constructing drug-loaded hydrogels, and developing intelligent hydrogels are still new areas that need to be explored and studied.

【Key words】 Antibacterial hydrogel; infected wound; antibacterial material; antibacterial agent

皮肤作为人体最大的器官,具有重要的免疫屏障作用^[1]。皮肤损伤会引起皮肤结构完整性和屏障保护功能丧失,导致病原微生物入侵,引起感染^[2-3]。细菌感染会延迟伤口愈合过程,导致组织坏死、脓毒血症,甚至危及生命。目前临床上对于感染创面的治疗以局部清创术合并全身使用抗生素为主^[4]。然而,随着抗生素的滥用,临床上细菌耐药性已显著增加^[5],难治性感染创面已成为严重的社会医疗负担,临床亟需寻求一种新的有效治疗方法。

近年来,抗菌水凝胶在治疗感染伤口中的作用受到研究者的广泛关注^[6-9]。临床上已有部分商品制剂用于皮肤感染、骨髓炎和阴道炎的治疗中,如纳米银抗菌水凝胶和壳聚糖妇科抗菌水凝胶,已取得良好治疗效果。各种新型抗菌水凝胶也在研究中逐渐涌现。水凝胶材料为三维立体网络结构,具有优异的亲水性、生物相容性和生物可降解性^[10]。根据材料、抗菌物质和抗菌机制,水凝胶材料可分为固有抗菌水凝胶、抗菌剂释放型水凝胶以及环境响应型抗菌水凝胶3类;根据来源可分为天然水凝胶、合成水凝胶以及生物来源水凝胶;还可以根据其交联方式进行分类,如物理交联水凝胶、化学交联水凝胶以及杂化网络水凝胶。随着水凝胶的不断发展,目前已有多种材料和交联方法的多重选择,基于此构建的复合水凝胶可以具备两种或以上的材料特性。

新型抗菌物质的研究、高分子材料科学以及再生医学的发展促进了抗菌水凝胶设计和制备的优化,又陆续出现了自愈性水凝胶、仿生水凝胶、机器人水凝胶^[11]等新概念。本文将从抗菌材料及抗菌机制角度综述生物医学领域新兴的抗菌水凝胶治疗感染创面的研究进展。

1 固有抗菌水凝胶

固有抗菌水凝胶是选用本身就具有抗菌性能的材料制备出的抗菌水凝胶,无需引入额外的抗菌剂,其机制主要依赖于阳离子基团与细菌表面负电荷的相互作用^[12]。其优势在于不涉及抗生素的使用,可以避免细菌耐药性问题;以及该水凝胶材料成分简单,取材方便,成本较低,便于大规模使用。固有抗菌水凝胶根据材料不同,又可分为天然材料和合成材料。

1.1 固有天然抗菌材料

固有天然抗菌材料主要有壳聚糖及其衍生物、透明质酸、天然多糖以及姜黄、大麻、花椒、蒜等的提取物。这些材料来源于动物或植物,具有良好的生物相容性和可降解性。

壳聚糖是甲壳素脱乙酰化制备的天然阳离子聚合物,壳聚糖上的氨基很容易质子化,与带负电荷的细菌结合,起到杀菌作用。Deng等^[13]以季铵化壳聚糖和双醛细菌纤维素为原料,设计了一种具有高保水性、快速自愈性和可注射性的水凝胶伤口敷料。季铵基团的引入提高了壳聚糖在中性条件下的溶解度,带正电荷的基团可以通过静电黏附与带负电荷的细菌生物膜相互作用,有效破坏细菌生物膜,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性分别超过70%和90%。透明质酸是一种高分子量酸性直链黏多糖,其通过形成多糖-水合层干扰细菌与细胞表面位点的相互作用,来屏蔽细菌对细胞和底物的黏附。Bai等^[14]以氧化透明质酸和天然大分子没食子酸接枝季铵化壳聚糖为原料,通过希夫碱和迈克尔加成反应设计水凝胶,体外实验证实该水凝胶具有抗氧化和促细胞迁移的作用,并且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有抑制作用。姜黄素、大麻二酚等是从姜黄、大麻等中草药中提取的酚类化合物,可以通过抑制氧自由基的生成及改变细菌细胞膜酶活性,发挥抗菌作用。Khaleghi等^[15]利用姜黄素偶联透明质酸制备了一种水凝胶,体外抑菌实验、抗生物膜实验证实其对铜绿假单胞菌具有显著抑菌效果,且在小鼠皮肤创伤模型上显示出良好的促创面愈合潜力。Qi等^[16]通过大麻二酚交联海藻酸盐制备了一种修复骨缺损的抗菌水凝胶。体内、外实验均证明该水凝胶可以抑制炎症反应,从而对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有抑制作用,能有效促进骨细胞分化,修复感染性骨缺损。

天然抗菌材料制备的水凝胶生物相容性良好,但稳定性较差,不耐高温,易降解,并且天然材料各批次之间差异性大,导致产品性能不稳定。这些因素都限制了天然水凝胶材料的单独应用。

1.2 固有合成抗菌材料

固有合成抗菌材料是具有亲水性的高分子聚合物,通过物理或化学作用交联构筑大分子链网络

形成水凝胶,包括聚乙烯亚胺、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺等及其衍生物。

聚乙烯亚胺可以通过聚合化学反应形成渗透膜与带负电荷的细菌结合,最终导致细菌裂解死亡^[17]。Meng 等^[18]报道了一种由聚乙烯亚胺和聚葡萄糖醛形成的黏性水凝胶抗菌涂层,能够有效抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。Wu 等^[19]将支化聚丙烯酸和单乙醇胺组成静电驱动超分子网络,集成到添加壳聚糖季铵盐的共晶溶剂中,高分子聚合物通过静电作用吸附细菌,制成了一种具有高透明度、广泛可调力学性能、高回弹性、可靠黏接性、优异自愈能力、良好导电性及抗冻性的抗菌水凝胶。这种凝胶可以作为多功能皮肤用于难治性感染创面的修复,为制造仿生抗菌水凝胶提供了一种有前途的思路。Park 等^[20]将单宁酸引入到由聚乙烯醇和聚丙烯酸组成的双网络水凝胶中,构成一种坚韧、不膨胀的水凝胶,具有组织粘连、生物相容、止血的特性,且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有抑菌效果。

合成高分子材料单体类型丰富且聚合方法多元化,使其可设计性更强,制备的水凝胶在稳定性和抗菌长效性方面均较好。但相对天然材料,其生物相容性较差,如聚乙烯亚胺具有高细胞毒性。因此,与天然抗菌材料联合应用或通过物理交联或引入化学修饰基团对材料进行改性,中和两者优缺点,形成复合材料水凝胶能够适用于不同的应用场景。

2 抗菌剂释放型水凝胶

固有抗菌水凝胶材料的单一抗菌效果在面对严重感染时很难杀死周围环境中的细菌,因此开发新型复合抗菌水凝胶创面敷料,实现协同抗菌活性,降低创面感染风险显得尤为重要。

2.1 负载抗生素的水凝胶

抗生素是从微生物(包括细菌、真菌和放线菌)或高等动植物生命的次生代谢物中衍生出来的具有抗致病性或其他活性的化学物质,通过抑制细菌细胞壁合成、增强细菌细胞膜通透性、干扰细菌蛋白质合成、抑制细菌核酸复制和转录等作用杀死或抑制病原微生物^[21]。抗生素通常包括喹诺酮类抗生素、 β -内酰胺类抗生素、大环内酯类、氨基糖苷类抗生素等。Huang 等^[22]将万古霉素负载于甲基丙烯酸酐改性明胶和改性氧化海藻酸钠与金属基有机骨架结合制备的水凝胶敷料中,该水凝胶释放万古霉素抑制伤口细菌代谢,促进感染伤口愈合。Fu 等^[23]开发了一种负载庆大霉素的双交联水凝胶,该

水凝胶由甲基丙烯酸羟乙酯和丙烯酸自由基双交联构成。其对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的持久抗菌活性超过 28 d,可有效消除伤口中的细菌,并显著加速伤口愈合。含环丙沙星的角蛋白水凝胶可显著降低烧伤创面中铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的水平,并表现出与未感染烧伤创面相似的愈合模式,即再上皮化、巨噬细胞募集、胶原沉积和重塑^[24]。

抗生素虽在模型实验中效果显著,但实际临床中局部使用抗生素的作用效果以及与全身使用抗生素相比仍有待考证。且随着临床上对抗生素的广泛滥用,细菌耐药性产生愈加严重,抗生素内有效的抗菌成分正急剧减少。此外,各种耐药菌甚至“超级细菌”的出现,更增加了治疗感染的医疗负担。

2.2 负载抗菌肽的水凝胶

抗菌肽是天然分子,由阳离子氨基酸的短序列组成,它们可以与细菌带负电荷的细胞膜结合,从而导致细菌表面静电变化及膜透化,最终致细菌裂解。已有的抗菌肽及其合成衍生物,如 ϵ -聚 L-赖氨酸、人导管抗菌肽 LL-37、抗菌肽 epinecidin-1、凝血酶衍生肽 TCP-25,在感染伤口愈合中表现出良好效果。 ϵ -聚 L-赖氨酸是一种具有抗菌作用的天然阳离子多肽,Guo 等^[25]研究发现, ϵ -聚 L-赖氨酸涂层的抗菌和抗生物膜机制是通过氧化应激和静电渗透的原理实现。Zou 等^[26]制备了负载 ϵ -聚 L-赖氨酸的复合水凝胶,其中 ϵ -聚 L-赖氨酸可以快速释放,达到较高的杀菌性能。Kang 等^[27]对比了人导管抗菌肽 LL-37 和银纳米颗粒,发现 LL-37 可以快速消除金黄色葡萄球菌的生物膜,相比银纳米颗粒杀菌效果更强,可能在清除生物膜和治疗感染方面具有潜在的临床应用价值。Huang 等^[28]的实验研究证明抗菌肽 epinecidin-1 可以通过 S 期细胞来促进细胞周期进程,通过增加上皮细胞增殖、血管形成和胶原形成,从而促进猪模型中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染烧伤创面的皮肤完全再生。

抗菌肽具有很强的抗菌作用和广谱抗菌活性,很难使细菌产生耐药性,其生物相容性及可降解性优于其他抗菌剂。但单独的抗菌肽价格高昂、体内稳定性差、易受蛋白水解影响,故负载于各种材料中作为抗菌剂使用可以规避其缺点,具有更广阔的应用前景。

2.3 负载无机金属抗菌材料的水凝胶

无机金属离子(银离子、铜离子、锌离子、金离子等)、金属氧化物(氧化铜、氧化锌等)及其纳米

颗粒具有广谱抗菌性能。银离子^[29]一直被认为是最具代表性的抗菌剂,目前已在临床中实现商品化。银离子可以与细菌膜蛋白上带负电荷的硫醇基团结合,嵌入细菌膜引起蛋白质变性,最终导致细菌凋亡。铜离子因价格低、稳定性强,也受到了研究人员的广泛关注^[30]。Li等^[31]将铜离子与壳聚糖通过氨熏蒸法进行络合,制备了一种物理水凝胶,该水凝胶表现出优异的力学性能和热稳定性,对铜绿假单胞菌具有特异性杀伤作用。金属纳米颗粒是一种新型广谱高效抗菌剂,具有粒径小、比表面积大的特点,更容易与细菌结合。Wang等^[32]将银纳米颗粒负载入聚丙烯酰胺交联的纤维素网络水凝胶中,体外抗菌实验结果表明,复合水凝胶可以有效释放银纳米颗粒,从而起到抑菌作用。金属氧化物也被广泛用于无机抗菌剂的选择。Zhang等^[33]研究设计了氧化锌与天然材料甲壳素复合水凝胶作为感染全层皮肤伤口愈合材料,通过将工业氧化锌粉末依次加入碱性几丁质水溶液制得水凝胶。氧化锌的修饰使水凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的抗菌活性,并具有良好的生物相容性,通过促进成纤维细胞增殖、胶原沉积、上皮和肉芽组织新生,显著加速感染性全层伤口愈合。

金属有机框架是一种新型多孔纳米材料,其活性中心与金属及金属氧化物纳米颗粒中存在的活性中心相同或相似。金属有机框架本身可以释放具有抗菌活性的金属离子或有机配体,其次可以与细菌膜相互作用,或者通过外部光源刺激生成活性氧以及与其他抗菌材料组装等方式进行抗菌。Yao等^[34]制备了基于锌金属有机框架,包封甲基丙烯酸透明质酸的微针阵列水凝胶。锌金属有机框架可以持续稳定释放锌离子,对细菌荚膜氧化应激从而起到杀菌作用,同时还可以显著加速上皮细胞再生和新生血管形成,在伤口愈合上具有重要价值。Li等^[35]开发了一种可注射的自愈水凝胶,该水凝胶基于 γ -环糊精钾金属有机框架,与壳聚糖、透明质酸结合组成,体外细胞实验证实具有促进细胞增殖和迁移的作用,大鼠全层皮肤创面愈合实验证明该水凝胶可显著促进创面愈合,肉芽组织形成更好,胶原沉积更多,是治疗慢性全层皮肤创面愈合的良好方法。

无机金属抗菌材料具有高效广谱抗菌活性,但在体内具有潜在细胞毒性。现有研究仍无法做到控制其金属释放量,故在临床中的应用仍有所限制。

2.4 负载石墨烯和碳纳米材料的水凝胶

碳纳米材料,如石墨烯衍生物和碳纳米管,具

有完美的生物相容性,并显示出独特的抗菌活性。碳纳米材料制备水凝胶可以保持它们的电学性能、光学性能和机械性能。石墨烯是二维的 sp^2 碳原子片,呈蜂窝状结构,具有优异的性能、强度、导电性、抗菌性和分子载体能力。石墨烯及其衍生物氧化石墨烯和还原氧化石墨烯具有抗菌活性,可破坏细菌形态并导致细胞内物质渗漏。Di Giulio等^[36]报道了氧化石墨烯可显著抑制铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌生物膜的形成,并消除其已形成的生物膜。Yang等^[37]使用氧化石墨烯作为结构增强剂和抗菌剂降低了聚酯材料的脆性,构建了一种抗菌薄膜,该薄膜对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌具有良好抗菌活性,可以使细菌菌落数量减少80%。但其也存在缺陷,对哺乳动物细胞显示出低毒性。碳量子点作为碳基材料家族的最新成员,是一种零维碳基材料,被证明具有高度抗菌和抗生物膜的作用,但对混合感染无明显抑菌效果^[38-39]。碳点最常见的抗菌机制是阳离子特性^[40]或活性氧诱导的氧化应激作用^[41]。Baek等^[42]发现金属氧化物与碳基纳米材料结合时可以增加迁移率、表面积和光催化能力,通过对比氧化锌和氧化钛杂化的碳纳米管和氧化石墨烯,证实氧化锌共轭纳米氧化石墨烯表现出更高的抗菌性能,其最主要的抗菌机制可能是由于活性氧的产生,从而得出应用金属氧化物修饰碳纳米材料可能是针对多重耐药菌的一种有效抗菌办法的结论。

2.5 其他可用于负载抗菌剂的新型水凝胶

脱细胞基质是利用物理或化学方法对生物组织进行脱细胞处理而制备的一种新型生物材料,其特点是保留天然细胞外基质支架,相较于天然及合成材料具有更好的人体组织相容性。Cai等^[43]研究制备了一种可注射的负载万古霉素的猪真皮细胞外基质水凝胶支架,可用于加速止血、提高抗菌活性和促进组织修复。脱细胞基质水凝胶负载的万古霉素可在1 h内从水凝胶中释放,比细菌感染伤口时间短,累计释放率约80%,具有更快杀菌效果。脂肪组织脱细胞基质保留了天然细胞外基质的生物学特性,且比真皮细胞外基质更易获得,已在许多研究中证实可用于创面修复。已有研究^[44-45]证实利用人脂肪抽吸制备的脂肪脱细胞基质可以制备出平均纤维直径约100 nm的水凝胶支架。它包含纤维连接蛋白、层粘连蛋白、I型胶原蛋白和IV型胶原蛋白,具有良好的组织愈合能力,且可诱导脂肪再生,也可作为脂肪干细胞载体,在深部组织损伤修复中起重要作用。

抗菌剂释放型水凝胶的核心是在水凝胶的三维网络结构中负载高效抗菌剂。相比于单纯使用抗菌材料,通过负载抗菌剂制备的水凝胶具有多种搭配形式,可设计性更强。负载的物质可包括大分子蛋白质、小分子药物和纳米材料等,加入两种以上抗菌剂也可起到协同抗菌作用。

3 环境响应型抗菌水凝胶

环境响应型水凝胶又称为“智能水凝胶”,它能够感知、分析、处理和响应内部环境或其他环境因素中的刺激。标准的智能类别包括温度敏感、光敏感、pH 敏感、电磁敏感和压敏水凝胶。

3.1 光热抗菌水凝胶

光热抗菌水凝胶的抗菌机制是在水凝胶中加入光热剂,光热剂将光能转化为热量,局部高热引起细胞膜破裂和胞内蛋白质变性从而杀死细菌。无机金属离子、碳基纳米材料都是良好的光热剂,不仅本身具有抗菌作用,在光热催化下表现出更强的抗菌活性^[46]。Qian 等^[47]研究发现在 0.5 W/cm² 辐照功率的 808 nm 近红外光照射下,银和氧化银具有光催化性能和局部温度积累能力,以及更快速杀伤病原菌和裂解细菌生物膜的能力,在大鼠感染性伤口中实现了皮肤组织再生,有望成为一种新型光热响应抗菌剂。Li 等^[48]基于壳聚糖微球和改性氧化石墨烯网络,制备了一种光活化的复合水凝胶,体内、外实验表明该复合水凝胶在光照射下会产生活性氧,只需照射 10 min 即可产生优异的抗菌活性。这种光活化的水凝胶可以显著加速细菌伴随的伤口愈合,是一种很有前途的防止细菌感染的伤口敷料。

3.2 光动力抗菌水凝胶

光动力抗菌水凝胶是依靠光敏剂吸收光子能量,传递给氧气和其他生物活性分子以产生具有毒性的活性氧,破坏细菌细胞膜和胞内蛋白质从而杀死细菌。He 等^[49]制备了一种负载光敏剂氯 E6 的多功能水凝胶抗菌涂层,在 660 nm 激光照射条件下,涂层具有抗菌和促进成纤维细胞活化的作用。在 1 W/cm² 的辐照功率下,涂层能快速杀灭金黄色葡萄球菌,促进伤口愈合。Wang 等^[50]制备了一种负载有缺陷结构的氧化钼纳米颗粒的复合水凝胶,在近红外光和 660 nm 激光的双重照射下,复合水凝胶可以打破谷胱甘肽抗氧化平衡,积累活性氧。双光照射可在 15 min 内有效杀灭大肠杆菌和枯草芽孢杆菌,同时水凝胶还可以促进大肠杆菌感染伤口愈合。

3.3 pH 敏感水凝胶

与正常组织相比,感染后的微环境具有 pH 值较低的特点^[51]。此外,环境 pH 条件可以影响溶胶-凝胶相变行为,与水凝胶的流变机械性能直接相关。例如,Liu 等^[52]开发了一种 pH 响应型水凝胶,它由可逆的儿茶酚-硼酸键组成,该键由内在杀菌的氯化儿茶酚和苯硼酸形成。结果表明,该水凝胶在酸性条件下对革兰阳性菌和革兰阴性菌,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,均有良好的抑菌活性;相反,在碱性条件下,水凝胶则失去了其抗菌性能。Rashidzadeh 等^[53]报道了一种新型抗菌磁/pH 敏感水凝胶,基于海藻酸盐和氧化铁混合物制备而成。在 pH 7.4 时,作者观察到水凝胶具有 pH 依赖性的溶胀行为,其溶胀能力最大;双氯芬酸钠作为药物被负载于水凝胶珠中时,在 pH 7.4 时具有较高释放率;在 pH 7.4、作用时间 200 min 时,藻酸盐微球的缓释率接近 83%。除 pH 外,外磁场对磁珠中双氯芬酸钠的释放也有影响。这种磁/pH 敏感水凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有较强抗菌活性,在抗菌伤口治疗中具有潜在应用前景。

环境响应型抗菌水凝胶可以在温度、酸碱度等环境影响因素改变下发生相应变化,提供各种方法来精确控制细胞行为、组织功能和药物释放。它可以强化抗菌材料和抗菌剂的抗菌作用,或是起协同抗菌作用,具有高效、作用强、耐药性低、可调控、副作用小的优势,但需要触发的条件因素在临床应用中的可行性尚需要验证。

4 总结及展望

本文综述了生物医学领域新兴的抗菌水凝胶在治疗感染创面中的研究进展。固有抗菌水凝胶具有来源广、成本低、制备简单的优势,但往往抗菌效果较弱。抗菌剂释放型水凝胶由于抗菌剂的存在,相比前者显示出良好抗菌活性;新的抗菌物质,如抗菌肽、金属离子、石墨烯材料等为替代抗生素疗法提供了新的治疗策略;抗菌剂释放型水凝胶还可作为给药系统给药,达到药物持续释放和长期抗菌的目的。环境响应型抗菌水凝胶在抗菌材料本身性能上又加入了光热效应、pH 值、磁力等环境促进因素,增强了水凝胶的抗菌性能,提高了精准调控功能和局部仿生效果。

值得一提的是,一些材料如海藻酸盐、明胶等^[54]在赋予水凝胶抗菌性能的同时,还能改善水凝胶的力学性能,包括强度和韧性等方面,许多水凝胶在设计时将它们掺杂其中以改善其机械性能。

一些新兴的生物材料来源于动物或人体, 内含多种细胞因子和分子, 具有高度生物相容性, 是抗感染与促进组织修复结合的新思路。在最近研究中^[55], 研究者还制备出了能在温度、电、光照等环境刺激下将自身化学能转变成机械能, 自由爬行的柔性水凝胶机器人, 该水凝胶机器人实现了智能载药的功能, 给抗菌水凝胶的智能化研究提供了新方向。

抗菌水凝胶的发展需要不断整合微生物学、材料科学、生物工程学和临床医学的相关知识, 然而目前研究仅限于细胞和动物实验。开发一种能够满足实际临床应用的抗菌水凝胶仍然是一个重大挑战。对于人体来说, 高度的生物相容性和确切的抗菌及修复作用是抗菌水凝胶应用于临床的关键; 同时, 还应考虑其经济性、可操作性和生产稳定性。因此将其转化为有效的临床治疗策略还需要一些时间和进展。相信随着水凝胶设计的不断发展, 抗菌水凝胶有望为治疗感染创面提供新的方向和思路。

利益冲突 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突

作者贡献声明 祖潇然: 综述构思、文献收集、文章撰写及修改; 韩愚弟、周维: 文章修改、分析总结; 皇甫超济、张明: 资料收集、观点形成; 韩岩: 对文章的知识性内容作批评性审阅, 提出重要参考意见

参考文献

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(4): 244-253.
- Stracy M, Snitser O, Yelin I, *et al.* Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*, 2022, 375(6583): 889-894.
- Kalelkar PP, Riddick M, Garcia AJ. Biomaterial-based delivery of antimicrobial therapies for the treatment of bacterial infections. *Nat Rev Mater*, 2022, 7(1): 39-54.
- Hua C, Urbina T, Bosc R, *et al.* Necrotising soft-tissue infections. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(3): e81-e94.
- Ruddaraju LK, Pammi SVN, Guntuku GS, *et al.* A review on antibacterials to combat resistance: From ancient era of plants and metals to present and future perspectives of green nano technological combinations. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(1): 42-59.
- Tang N, Zhang R, Zheng Y, *et al.* Highly efficient self-healing multifunctional dressing with antibacterial activity for sutureless wound closure and infected wound monitoring. *Adv Mater*, 2022, 34(3): e2106842. doi: 10.1002/adma.202106842.
- Ding Q, Sun T, Su W, *et al.* Bioinspired multifunctional black phosphorus hydrogel with antibacterial and antioxidant properties: A stepwise countermeasure for diabetic skin wound healing. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(12): e2102791. doi: 10.1002/adhm.202102791.
- Liu W, Gao R, Yang C, *et al.* ECM-mimetic immunomodulatory hydrogel for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected chronic skin wound healing. *Sci Adv*, 2022, 8(27): eabn7006. doi: 10.1126/sciadv.abn7006.
- Shao Q, Zhang W, Qi J, *et al.* Laponite stabilized endogenous antibacterial hydrogel as wet-tissue adhesive. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2023, 145: 106009. doi: 10.1016/j.jmbm.2023.106009.
- Zhao C, Zhou L, Chiao M, *et al.* Antibacterial hydrogel coating: Strategies in surface chemistry. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, 285: 102280. doi: 10.1016/j.cis.2020.102280.
- Chen Z, Wang H, Cao Y, *et al.* Bio-inspired anisotropic hydrogels and their applications in soft actuators and robots. *Matter*, 2023, 6(11): 3803-3837.
- Zhong Y, Xiao H, Seidi F, *et al.* Natural polymer-based antimicrobial hydrogels without synthetic antibiotics as wound dressings. *Biomacromolecules*, 2020, 21(8): 2983-3006.
- Deng L, Wang B, Li W, *et al.* Bacterial cellulose reinforced chitosan-based hydrogel with highly efficient self-healing and enhanced antibacterial activity for wound healing. *Int J Biol Macromol*, 2022, 217: 77-87.
- Bai Q, Gao Q, Hu F, *et al.* Chitosan and hyaluronic-based hydrogels could promote the infected wound healing. *Int J Biol Macromol*, 2023, 232: 123271. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123271.
- Khaleghi M, Haghi F, Gholami M, *et al.* A fabricated hydrogel of hyaluronic acid/curcumin shows super-activity to heal the bacterial infected wound. *AMB Express*, 2023, 13(1): 29. doi: 10.1186/s13568-023-01533-y.
- Qi J, Zheng Z, Hu L, *et al.* Development and characterization of cannabidiol-loaded alginate copper hydrogel for repairing open bone defects *in vitro*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 212: 112339. doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112339.
- Milović NM, Wang J, Lewis K, *et al.* Immobilized N-alkylated polyethylenimine avidly kills bacteria by rupturing cell membranes with no resistance developed. *Biotechnol Bioeng*, 2005, 90(6): 715-722.
- Meng Q, Li Y, Shen C. Antibacterial coatings of biomedical surfaces by polydextran aldehyde/polyethylenimine nanofibers. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2(1): 562-569.
- Wu Y, Yang L, Wang J, *et al.* Degradable supramolecular eutectogel-based ionic skin with antibacterial, adhesive, and self-healable capabilities. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(30): 36759-36770.
- Park J, Kim TY, Kim Y, *et al.* A mechanically resilient and tissue-conformable hydrogel with hemostatic and antibacterial capabilities for wound care. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): e2303651. doi: 10.1002/advs.202303651.
- Jia B, Li G, Cao E, *et al.* Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings. *Mater Today Bio*, 2023, 19: 100582. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100582.
- Huang K, Liu W, Wei W, *et al.* Photothermal hydrogel encapsulating intelligently bacteria-capturing bio-MOF for infectious wound healing. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 19491-19508.
- Fu M, Gan Y, Jiang F, *et al.* Interpenetrating polymer network hydrogels formed using antibiotics as a dynamic crosslinker for treatment of infected wounds. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(15): e2200902. doi: 10.1002/adhm.202200902.
- Roy DC, Tomblyn S, Isaac KM, *et al.* Ciprofloxacin-loaded keratin hydrogels reduce infection and support healing in a porcine partial-thickness thermal burn. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(4): 657-668.
- Guo J, Cao G, Wang X, *et al.* Coating CoCrMo alloy with graphene oxide and ϵ -poly-L-lysine enhances its antibacterial and antibiofilm properties. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 7249-7268.

- 26 Zou YJ, He SS, Du JZ. ϵ -poly (*L*-lysine)-based hydrogels with fast-acting and prolonged antibacterial activities. *Chinese J Polym Sci*, 2018, 36: 1239-1250.
- 27 Kang J, Dietz MJ, Li B. Antimicrobial peptide LL-37 is bactericidal against *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0216676. doi: 10.1371/journal.pone.0216676.
- 28 Huang HN, Pan CY, Wu HY, *et al.* Antimicrobial peptide Epinecidin-1 promotes complete skin regeneration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected burn wounds in a swine model. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21067-21080.
- 29 Cheng Q, Wang Z, Hu S, *et al.* Glycopolymer-based multifunctional antibacterial hydrogel dressings for accelerating cutaneous wound healing. *J Mater Chem B*, 2023, 11(30): 7228-7238.
- 30 Ingle AP, Duran N, Rai M. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(3): 1001-1009.
- 31 Li P, Feng Z, Yu Z, *et al.* Preparation of chitosan-Cu²⁺/NH₃ physical hydrogel and its properties. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133: 67-75.
- 32 Wang S, Xiang J, Sun Y, *et al.* Skin-inspired nanofibrillated cellulose-reinforced hydrogels with high mechanical strength, long-term antibacterial, and self-recovery ability for wearable strain/pressure sensors. *Carbohydr Polym*, 2021, 261: 117894. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117894.
- 33 Zhang H, Zhang X, Cao Q, *et al.* Facile fabrication of chitin/ZnO composite hydrogels for infected wound healing. *Biomater Sci*, 2022, 10(20): 5888-5899.
- 34 Yao S, Chi J, Wang Y, *et al.* Zn-MOF encapsulated antibacterial and degradable microneedles array for promoting wound healing. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(12): e2100056. doi: 10.1002/adhm.202100056.
- 35 Li Q, Liu K, Jiang T, *et al.* Injectable and self-healing chitosan-based hydrogel with MOF-loaded α -lipoic acid promotes diabetic wound healing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 131: 112519. doi: 10.1016/j.msec.2021.112519.
- 36 Di Giulio M, Zappacosta R, Di Lodovico S, *et al.* Antimicrobial and antibiofilm efficacy of graphene oxide against chronic wound microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(7): e00547-18. doi: 10.1128/AAC.00547-18.
- 37 Yang Z, Sun C, Wang L, *et al.* Novel poly (*L*-lactide)/graphene oxide films with improved mechanical flexibility and antibacterial activity. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 507: 344-352.
- 38 Hao X, Huang L, Zhao C, *et al.* Antibacterial activity of positively charged carbon quantum dots without detectable resistance for wound healing with mixed bacteria infection. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 123: 111971. doi: 10.1016/j.msec.2021.111971.
- 39 Wang H, Song Z, Gu J, *et al.* Nitrogen-doped carbon quantum dots for preventing biofilm formation and eradicating drug-resistant bacteria infection. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(9): 4739-4749.
- 40 Hou P, Yang T, Liu H, *et al.* An active structure preservation method for developing functional graphitic carbon dots as an effective antibacterial agent and a sensitive pH and Al (iii) nanosensor. *Nanoscale*, 2017, 9(44): 17334-17341.
- 41 Nasrin A, Hassan M, Gomes VG. Two-photon active nucleus-targeting carbon dots: enhanced ROS generation and photodynamic therapy for oral cancer. *Nanoscale*, 2020, 12(40): 20598-20603.
- 42 Baek S, Joo SH, Su C, *et al.* Antibacterial effects of graphene- and carbon-nanotube-based nanohybrids on *Escherichia coli*: Implications for treating multidrug-resistant bacteria. *J Environ Manage*, 2019, 247: 214-223.
- 43 Cai D, Chen S, Wu B, *et al.* Construction of multifunctional porcine acellular dermal matrix hydrogel blended with vancomycin for hemorrhage control, antibacterial action, and tissue repair in infected trauma wounds. *Mater Today Bio*, 2021, 12: 100127. doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100127.
- 44 van Dongen JA, Getova V, Brouwer LA, *et al.* Adipose tissue-derived extracellular matrix hydrogels as a release platform for secreted paracrine factors. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(6): 973-985.
- 45 Vriend L, van der Lei B, Harmsen MC, *et al.* Adipose tissue-derived components: From cells to tissue glue to treat dermal damage. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(3): 328. doi: 10.3390/bioengineering10030328.
- 46 Yu YL, Wu JJ, Lin CC, *et al.* Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms on titanium implants via photothermally-triggered nitric oxide and immunotherapy for enhanced osseointegration. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 21. doi: 10.1186/s40779-023-00454-y.
- 47 Qian R, Xu Z, Hu X, *et al.* Ag/Ag₂O with NIR-triggered antibacterial activities: Photocatalytic sterilization enhanced by low-temperature photothermal effect. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 1507-1520.
- 48 Li Y, Wang J, Yang Y, *et al.* A rose bengal/graphene oxide/PVA hybrid hydrogel with enhanced mechanical properties and light-triggered antibacterial activity for wound treatment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111447. doi: 10.1016/j.msec.2020.111447.
- 49 He Y, Leng J, Li K, *et al.* A multifunctional hydrogel coating to direct fibroblast activation and infected wound healing via simultaneously controllable photobiomodulation and photodynamic therapies. *Biomaterials*, 2021, 278: 121164. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121164.
- 50 Wang Y, Yao H, Zu Y, *et al.* Biodegradable MoO_x@MB incorporated hydrogel as light-activated dressing for rapid and safe bacteria eradication and wound healing. *RSC Adv*, 2022, 12(15): 8862-8877.
- 51 Wang Z, Liu X, Duan Y, *et al.* Infection microenvironment-related antibacterial nanotherapeutic strategies. *Biomaterials*, 2022, 280: 121249. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121249.
- 52 Liu B, Li J, Zhang Z, *et al.* pH responsive antibacterial hydrogel utilizing catechol-boronate complexation chemistry. *Chem Eng J*, 2022, 441: 135808. doi: 10.1016/j.cej.2022.135808.
- 53 Rashidzadeh B, Shokri E, Mahdavinia GR, *et al.* Preparation and characterization of antibacterial magnetic-/pH-sensitive alginate/Ag/Fe₃O₄ hydrogel beads for controlled drug release. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 134-141.
- 54 Gharibi R, Shaker A, Rezapour-Lactoe A, *et al.* Antibacterial and biocompatible hydrogel dressing based on gelatin- and castor-oil-derived biocidal agent. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(8): 3633-3647.
- 55 Pantula A, Datta B, Shi Y, *et al.* Untethered unidirectionally crawling gels driven by asymmetry in contact forces. *Sci Robot*, 2022, 7(73): eadd2903. doi: 10.1126/scirobotics.add2903.

收稿日期: 2023-11-01 修回日期: 2024-01-10

本文编辑: 王雁

