

## pH响应性透明质酸复合水凝胶的制备与性能评价

李蓝航 贾程 彭川燕 钱宝利 颜诗绘 巩凯

## Preparation and performance evaluation of pH-responsive hyaluronic acid composite hydrogel

LI Lanhang, JIA Cheng, PENG Chuanyan, QIAN Baoli, YAN Shihui, GONG Kai

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20250512.001>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### D型Fmoc-苯丙氨酸/透明质酸复合双网络水凝胶的制备及应用

Preparation and application of Fmoc-D<sup>1</sup> phenylalanine/hyaluronic acid composite double-network hydrogel  
复合材料学报. 2021, 38(10): 3443–3453 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20210513.003>

#### 硅酸钙-海藻酸钙复合水凝胶膜的制备及表征

Preparation and characterization of calcium silicate-calcium alginate composite hydrogel film  
复合材料学报. 2017, 34(11): 2401–2406 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20170302.006>

#### 磺胺嘧啶银/聚乙烯醇水凝胶复合材料的制备及性能表征

Preparation and properties of sulfadiazine Ag/polyvinyl alcohol hydrogel composites  
复合材料学报. 2017, 34(12): 2668–2673 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20170310.002>

#### 聚乙二醇改性纳米纤维素/聚乙烯醇复合水凝胶的制备及性能

Preparation and properties of polyethylene glycol-modified cellulose nanofibers/polyvinyl alcohol composite hydrogel  
复合材料学报. 2017, 34(4): 708–713 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20160819.001>

#### 氧化石墨烯/海藻酸钙水凝胶复合膜对水中Cd(II)的吸附

Adsorption of Cd(II) in water by graphene oxide/calcium alginate hydrogel composite membrane  
复合材料学报. 2020, 37(6): 1458–1465 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20191016.001>

#### MWCNTs增强聚乙二醇-聚乙烯醇复合水凝胶的制备及性能

Preparation and properties of MWCNTs reinforced polyethylene glycol-polyvinyl alcohol composite hydrogel  
复合材料学报. 2017, 34(6): 1191–1198 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20160919.004>



扫码关注微信公众号，获得更多资讯信息

DOI: 10.13801/j.cnki.fhclxb.20250512.001

# pH 响应性透明质酸复合水凝胶的制备与性能评价



分享本文

李蓝航, 贾程, 彭川燕, 钱宝利, 颜诗绘, 巩凯\*

(江南大学 生命科学与健康工程学院, 无锡 214122)

**摘要:** 为设计一种多功能的复合水凝胶伤口敷料, 本文首先以透明质酸为原料, 经氧化制得氧化透明质酸 (Oxidized hyaluronic acid, OHA); 然后以 OHA 和羧甲基纤维素 (Carboxymethyl cellulose, CMC) 为主体材料, 利用硼砂交联制备了 OHA-CMC 水凝胶; 最后, 将醋酸银、庆大霉素 (Gentamicin, GM) 和芦荟素载入水凝胶基质中, 制得载药 OHA-CMC 水凝胶。通过 FTIR、<sup>1</sup>H NMR、SEM 等手段, 对 OHA-CMC 水凝胶的结构、微观形貌和力学性能进行了分析。研究表明, OHA-CMC 水凝胶具有良好的力学性能、稳定性、自愈性能和生物相容性, 扫描电镜图像显示其具有均匀的微孔网状结构。载药 OHA-CMC 水凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别达到 97.9% 和 99.9%, 表现出显著的抗菌活性; 同时, 能有效下调 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达, 降幅分别为 35.50%、82.43%、45.77%、62.66%, 具有良好的抗炎性能。细胞划痕实验进一步证实, OHA-CMC 水凝胶具有促进划痕愈合的作用。

**关键词:** 水凝胶; 伤口敷料; pH 响应性; 抗菌活性; 抗炎性能

中图分类号: TB332 文献标志码: A 文章编号: 1000-3851(2026)04-2389-10

## Preparation and performance evaluation of pH-responsive hyaluronic acid composite hydrogel

LI Lanhang, JIA Cheng, PENG Chuanyan, QIAN Baoli, YAN Shihui, GONG Kai\*

(School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract:** To design a multifunctional composite hydrogel wound dressing, hyaluronic acid was first used as the raw material to prepare oxidized hyaluronic acid (OHA) via oxidation in this study. Subsequently, OHA and carboxymethyl cellulose (CMC) were employed as the main matrix materials, and the OHA-CMC hydrogel was fabricated through borax-mediated cross-linking. Finally, silver acetate, gentamicin (GM), and aloin were incorporated into the hydrogel matrix to obtain the drug-loaded OHA-CMC hydrogel. The structure, micro-morphology, and mechanical properties of the OHA-CMC hydrogel were analyzed using FTIR, <sup>1</sup>H NMR, SEM, and other characterization techniques. The results demonstrate that the OHA-CMC hydrogel exhibits excellent mechanical properties, stability, self-healing ability, and biocompatibility. SEM images reveal that it has a uniform microporous network structure. The drug-loaded OHA-CMC hydrogel achieves antibacterial rates of 97.9% against *Escherichia coli* and 99.9% against *Staphylococcus aureus*, showcasing significant antibacterial activity. Additionally, it effectively downregulates the expression of inflammatory cytokines including IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ , with reduction rates of 35.50%, 82.43%, 45.77%, and 62.66%, respectively, indicating strong anti-inflammatory performance. Cell scratch assays further confirm that the OHA-CMC hydrogel promotes wound healing by enhancing scratch closure.

**Keywords:** hydrogel; wound dressings; pH-responsive; antibacterial activity; anti-inflammatory property

收稿日期: 2025-03-24; 修回日期: 2025-04-17; 录用日期: 2025-04-24; 网络首发时间: 2025-05-12 16:39:20

网络首发地址: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20250512.001>

基金项目: 国家自然科学基金 (51303069)

National Natural Science Foundation of China (51303069)

通信作者: 巩凯, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为生物医用材料与药物递送系统 E-mail: [gongkai@jiangnan.edu.cn](mailto:gongkai@jiangnan.edu.cn)

引用格式: 李蓝航, 贾程, 彭川燕, 等. pH 响应性透明质酸复合水凝胶的制备与性能评价 [J]. 复合材料学报, 2026, 43(4): 2389-2398.

LI Lanhang, JIA Cheng, PENG Chuanyan, et al. Preparation and performance evaluation of pH-responsive hyaluronic acid composite hydrogel[J]. Acta Materiae Compositae Sinica, 2026, 43(4): 2389-2398(in Chinese).

在生物医学材料不断革新的当下，水凝胶以其独特的三维网络结构、良好的亲水性和可调控的理化性质，成为众多领域研究的焦点<sup>[1-2]</sup>。尤其是在伤口愈合、组织工程等领域中，水凝胶展现出巨大的潜力，其能够模拟细胞外基质环境，为细胞的黏附、增殖和分化提供适宜的微环境，同时作为药物载体实现药物的可控释放<sup>[3-4]</sup>。

然而，传统水凝胶敷料在应对复杂伤口微环境时仍存关键瓶颈。一方面，依赖单一抗生素的抗菌策略因作用靶点单一，易诱导细菌产生耐药性，临床长期使用疗效显著下降<sup>[5-6]</sup>；另一方面，过度炎症反应的调控面临挑战<sup>[7]</sup>，现有材料多缺乏抗菌与抗炎的协同机制，或因化学抗炎剂的细胞毒性难以兼顾安全性与有效性。此外，传统交联体系赋予的静态结构难以响应伤口 pH 波动等动态微环境变化，导致降解可控性与组织相容性失衡，限制了其在感染性复杂伤口中的应用。

针对上述难题，本研究致力于开发兼具智能响应性与多机制协同功能的新型水凝胶。区别于传统共价或离子键交联体系，研究以氧化透明质酸 (Oxidized hyaluronic acid, OHA) 与羧甲基纤维素 (Carboxymethyl cellulose, CMC) 为基材，通过硼砂介导的硼酸酯动态键合构建水凝胶网络，该动态交联结构赋予材料 pH 响应性自修复能力与可控降解特性，即可在伤口酸性环境中缓慢降解释放药物，而在正常生理环境保持结构稳定，精准适配愈合不同阶段的微环境需求<sup>[8-9]</sup>。在抗菌设计上突破单一抗生素依赖，构建“醋酸银-庆大霉素”协同抗菌系统<sup>[10]</sup>：Ag<sup>+</sup>通过破坏细菌细胞膜与 DNA 结构，与庆大霉素抑制蛋白质合成的作用靶点形成互补，双通路干扰细菌代谢，显著延缓耐药性产生<sup>[11-12]</sup>。抗炎策略则创新性引入天然多酚类成分芦荟素，其分子结构中的活性基团可特异性调控炎症细胞功能，抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子释放，相较传统化学抗炎剂，在降低细胞毒性的同时减轻炎症反应，进而加速伤口愈合<sup>[13-16]</sup>。

本文通过红外光谱仪、核磁共振仪、扫描电镜和流变仪等手段系统表征 OHA-CMC 水凝胶的结构、微观形貌和力学性能。并考察了 OHA-CMC 水凝胶的抗菌性能、抗炎性能、pH 响应性、生物相容性和促进伤口愈合能力。研究表明，所构建的 OHA-CMC 水凝胶具有良好的生物相容

性，有作为抗菌抗炎医用敷料的潜在应用价值。

## 1 实验材料及方法

### 1.1 实验材料

透明质酸 (1 080 kDa) 由安华生物提供；高碘酸钠 (分析纯)、醋酸银 (分析纯)、羧甲基纤维素 (800~1 200 mPa·s)、硼砂 (99.99%)、芦荟素 (分析纯) 购自阿达玛斯试剂有限公司；DMEM 细胞培养基购自赛默飞世尔科技；人永生表皮细胞购自逸漠生物；去离子水为实验室自制。

### 1.2 水凝胶的制备

首先称取 1 g 透明质酸 (Hyaluronic acid, HA) 于 100 mL 去离子水中，搅拌至溶解，得到 1% 透明质酸水溶液。避光条件下称取 0.53 g NaIO<sub>4</sub> 溶于 10 mL 水中，缓慢加入到透明质酸溶液中，在 35℃ 避光搅拌反应 12 h，反应结束后加入 1 mL 乙二醇淬灭反应，用去离子水透析 72 h，经冷冻干燥得到氧化透明质酸 (OHA)，如图 1 所示。

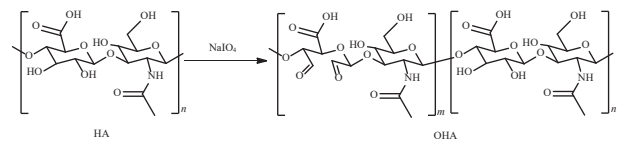


图 1 氧化透明质酸 (OHA) 制备路线

Fig. 1 Preparation route of oxidized hyaluronic acid (OHA)

称取 30 mg OHA 和 30 mg CMC，将其溶于 1.5 mL 去离子水中，置于离心管中进行涡旋混匀，直至形成透明均质溶液。向溶液中加入 60 mg 四硼酸钠十水合物，在 50℃ 加热搅拌至溶解，将水凝胶前驱溶液倒入模具中，于 25℃ 静置 24 h，得到 OHA-CMC 水凝胶。在上述水凝胶前驱溶液中加入适量 Ag<sup>+</sup>、硫酸庆大霉素和芦荟素，同样在 25℃ 静置 24 h，制得载药 OHA-CMC 水凝胶。

### 1.3 结构与性能表征

#### 1.3.1 结构表征

采用核磁氢谱 (瑞士布鲁克, AVANCE II 400 MHz) 和红外光谱 (布鲁克, TENSOR II) 分析氧化透明质酸及水凝胶的结构特征。

#### 1.3.2 微观形貌表征

采用 SEM (日本日立公司, SU8010) 观察复合水凝胶的微观结构。将水凝胶样品冻干后切开，置于 SEM 下观察并进行拍摄。

#### 1.3.3 力学性能测试

制备直径 2.5 cm、厚度约 1~2 mm 的圆形水凝

胶样品。将样品放置在流变仪(赛默飞, HAAKE MARS60)样品台上,分别进行频率扫描和应变扫描,根据测试数据,绘制成曲线图并对其进行分析。此外,对水凝胶进行自修复性能表征,首先测试水凝胶在1%~1 000%阶跃应变下的模量变化,其次在外力作用下将整体水凝胶分成两部分,重新接触,观察其宏观自修复能力。

### 1.3.4 水凝胶的溶胀性能

精确称量样品的初始质量,随后将试样置于室温环境下的10 mL磷酸盐缓冲溶液(PBS)中浸泡,每隔特定时间间隔取出试样,用滤纸吸除表面残留液体后进行二次称重。水凝胶的溶胀率按照下式计算:

$$\text{溶胀率} = \frac{W_i - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (1)$$

其中:  $W_0$  为样品的初始重量(g);  $W_i$  为浸泡不同时间后样品的重量(g)。

### 1.3.5 水凝胶的 pH 响应性释药

本实验通过动态透析法研究了 OHA-CMC 的体外药物释放情况。实验中,分别取 0.3 g 载药后水凝胶样品置于 5 mL 不同 pH 的 PBS 中,并将其置入截留分子量为 25 kDa 的透析袋中。随后将透析袋浸入 20 mL PBS 溶液中。在 37°C 和 60 r/min 条件下的恒温摇床中进行释放测试。在 1、2、4、6、8、12、24、36、48、72 h 的时间点分别取出 1 mL 样品进行显色和吸光度测定,并同时向透析系统中补充 1 mL 新鲜 PBS。其中  $\text{Ag}^+$  和庆大霉素浓度根据标准样品显色制备的标准曲线计算而得。药物累积释放量公式如下:

$$E_r = \frac{V_s \sum_{i=1}^{n-1} C_i + V_0 C_n}{m_0} \times 100\% \quad (2)$$

其中:  $E_r$  为药物的累积释放量;  $V_s$  为 PBS 置换体积;  $V_0$  为总释放液的 PBS 体积;  $C_i$  为第  $i$  次置换取样时释放液中药物的浓度;  $n$  为取样次数;  $m_0$  为水凝胶中药物的初始负载量。

### 1.3.6 水凝胶的抗菌性能

首先,将生长至对数期的 100  $\mu\text{L}$  菌液 ( $2 \times 10^6$  CFU·mL<sup>-1</sup>) 与不同样品 (PBS、OHA-CMC 水凝胶、载药 OHA-CMC 水凝胶) 接触 4 h ( $n=3$ ,  $n$  表示平行测定的次数)。然后将细菌悬液转移到新的培养管中,在 37°C 下 120 r/min 孵育 12 h。将细菌悬液用 PBS 溶液进行 20 倍稀释,取 50  $\mu\text{L}$  已稀释的菌悬液均匀涂布在 LB 固体培养基表面,于

37°C 静置培养 24 h,对平板拍照,并通过 Image J 软件对平板上的菌落进行定量以计算存活率。

### 1.3.7 生物相容性测试

#### 1.3.7.1 血液相容性

采用体外溶血性实验对水凝胶的血液相容性进行评估。将 50 mg 水凝胶置于 0.5 mL PBS 中 37°C 浸提 24 h,得到水凝胶浸提液。分别将 0.5 mL 庆大霉素溶液 (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、醋酸银溶液 (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和水凝胶浸提液与 0.5 mL 红细胞悬浮液 (4%) 加入 1.5 mL EP 管中混匀,在 37°C 下孵育 1 h。阳性对照组以 0.5 mL 红细胞悬液与 0.5 mL 超纯水混合配制,阴性对照组则以 0.5 mL 红细胞悬液与 0.5 mL PBS 混合。实验组与对照组在相同条件下同步孵育后,所有样本于 5 000 r/min 转速下离心 5 min,取上清液使用酶标仪(帝肯, Infinite<sup>®</sup> 200 PRO)测定 540 nm 处吸光度值。水凝胶的溶血率计算公式如下:

$$\text{溶血率} = \frac{A_h - A_p}{A_t - A_p} \times 100\% \quad (3)$$

其中,  $A_h$ 、 $A_p$  和  $A_t$  分别是样品上清液部分、阴性 (PBS) 和阳性对照组 (无菌去离子水) 的吸光度值,每组样品测试 3 次并计算平均值与标准偏差。

#### 1.3.7.2 细胞相容性

采用 CCK-8 法对原料及水凝胶的细胞毒性进行研究。取 0.2 g 水凝胶试样经紫外灭菌处理 30 min 后,置于 2 mL 完全培养基中浸提 24 h。将人表皮永生化 HaCaT 细胞以  $6 \times 10^4$  个/mL 的密度接种于 96 孔培养板,待细胞贴壁后,替换为梯度稀释的样品浸提液。共培养 24 h 结束,弃去浸提液,加入 10% 的 CCK-8, 37°C 孵育 1 h。在 450 nm 波长下用酶标仪测量吸收度,计算相对活性。每组试验重复 3 次,细胞活力的计算公式如下:

$$\text{细胞存活率} = \frac{A_s - A_0}{A_c - A_0} \times 100\% \quad (4)$$

其中:  $A_s$  为实验组样品的吸光度值;  $A_0$  为背景组样品的吸光度值;  $A_c$  为对照组样品的吸光度值。

### 1.3.8 细胞划痕愈合测试

将 HaCaT 细胞 ( $1 \times 10^6$  个/mL) 接种在 6 孔培养板中 48 h,形成细胞单层,使用 200  $\mu\text{L}$  移液器枪头制作细胞划痕,然后用 PBS 洗涤两次。将细胞分别与水凝胶浸提液和基础 DMEM 培养基一起孵育,并使用倒置荧光显微镜(尼康, ECLIPSE Ts2)在特定时间捕获细胞图像。划痕愈合率的计算公

式如下:

$$\text{划痕愈合率} = \frac{C_0 - C_t}{C_0} \times 100\% \quad (5)$$

其中,  $C_0$  和  $C_t$  分别代表干预前后的划痕区域。

### 1.3.9 水凝胶抗炎性能测试

将 THP-1 细胞离心重悬后, 稀释到  $5 \times 10^5$  个/mL, 以每孔 2 mL 铺入 6 孔板, 培养 24 h 后, 加入 100 ng/mL 佛波酯 (PMA), 进行初步诱导, 24 h 后显微镜观察诱导情况, 吸弃上清液, 并同时加入 0.5  $\mu\text{g/mL}$  脂多糖 (LPS) 和水凝胶浸提液, 培养 24 h 后 Trizol 法提取总 RNA, 根据逆转录试剂盒操作将 RNA 逆转录为 cDNA, 最后采用实时荧光定量 PCR 技术 (RT-PCR, 伯乐 CFX96) 来检测炎症相关基因 (IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 的 mRNA 表达水平。

RT-PCR 反应条件和体系按照 PerfectStart Green qPCR SuperMix 系列试剂盒设定, 以 GAPDH 为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  法计算相关基因的 mRNA 的相对表达量。以上所用到的引物序列列于表 1。

## 2 结果与讨论

### 2.1 所制备试样的结构表征

利用  $\text{NaIO}_4$  氧化透明质酸, 制得醛基化 HA, 即 HA 单体糖环的 2 号位和 3 号位置的糖环开环, 其两端分别生成一分子的醛基。图 2(a) 为 HA 和 OHA 的  $^1\text{H NMR}$  图谱, 可知, 与 HA 相比, OHA 在化学位移  $\delta=4.9 \times 10^{-6} - 5.2 \times 10^{-6}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ 、HDO 峰  $\delta=4.79 \times 10^{-6}$ ) 处出现了新的峰, 该峰归属于 OHA 在氧化后形成的醛基与临近羟基形成的半缩醛质子峰。

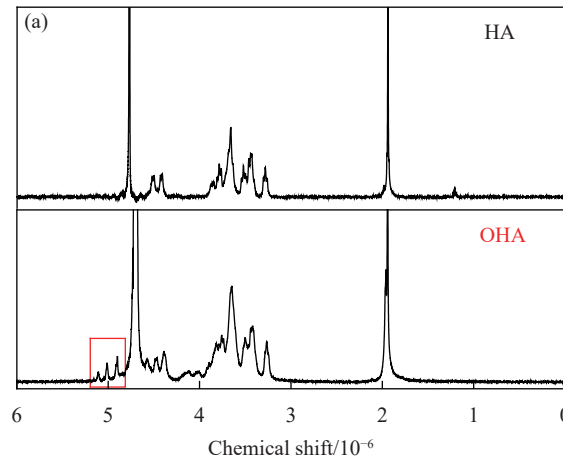


表 1 引物序列表  
Table 1 Primer sequences

引物名称	引物序列(5'—3')
GAPDH F	GGAGTCAACGGATTGGTC
GAPDH R	TGGGTGGAATCATATTGGAACAT
IL-6 F	GGTACATCCTCGACGGCATCT
IL-6 R	GTGCCTCTTTGCTGCTTTCAC
IL-8 F	TGCTAAAGAACTTAGATGTCAG
IL-8 R	GGTCCACTCTCAATCACT
TNF- $\alpha$ F	CTGCCCAATCCCTTTATT
TNF- $\alpha$ R	CCCAATTCTCTTTTTGAGCC
IL-1 $\beta$ F	CTCGCCAGTGAAATGATGGCT
IL-1 $\beta$ R	GTCGGAGATTTCGTAGCTGGAT

Notes: GAPDH F and GAPDH R are forward and reverse primers for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene respectively; IL-6 F and IL-6 R are forward and reverse primers for Interleukin-6 gene respectively; IL-8 F and IL-8 R are forward and reverse primers for Interleukin-8 gene respectively; TNF- $\alpha$  F and TNF- $\alpha$  R are forward and reverse primers for tumor necrosis factor- $\alpha$  gene respectively; IL-1 $\beta$  F and IL-1 $\beta$  R are forward and reverse primers for Interleukin-1 $\beta$  gene respectively.

所制备样品的 FTIR 图谱如图 2(b) 所示, 在 OHA 中,  $1\ 735\ \text{cm}^{-1}$  处出现新吸收峰, 这是醛基 ( $-\text{CHO}$ ) 中羰基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) 的伸缩振动特征峰, 证明  $\text{NaIO}_4$  氧化 HA 后成功引入醛基。而在  $1\ 000 - 1\ 200\ \text{cm}^{-1}$  区域, 存在与 HA 类似的键伸缩振动吸收峰, 表明糖环基本骨架在氧化过程中未完全破坏。在 OHA-CMC 水凝胶的 FTIR 图谱中,  $1\ 346\ \text{cm}^{-1}$  处出现硼酸酯键 ( $\text{B}-\text{O}-\text{C}$ ) 的伸缩振动吸收峰, 这是硼砂与 OHA 和 CMC 上羟基反应形成硼酸酯键的证据, 证明了 OHA-CMC 水凝胶的成功制备。另外四者在  $3\ 000 - 3\ 600\ \text{cm}^{-1}$  区域均有宽吸收峰, 这归因于各分子中的丰富的羟基 ( $-\text{OH}$ ) 伸缩振动, 并因羟基间氢键作用而宽化。

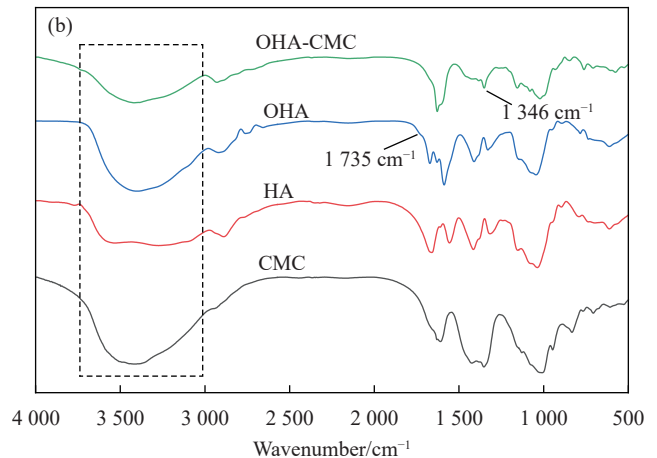


图 2 (a) 透明质酸 (HA) 与 OHA 的  $^1\text{H NMR}$  图谱; (b) HA、OHA、羧甲基纤维素 (CMC) 及 OHA-CMC 水凝胶 FTIR 图谱

Fig. 2 (a)  $^1\text{H NMR}$  spectra of hyaluronic acid (HA) and OHA; (b) FTIR spectra of HA, OHA, carboxyl methyl cellulose (CMC) and OHA-CMC hydrogel

## 2.2 所制备试样的微观形貌表征

从图3水凝胶截面 SEM 图像中可以清晰地看到,所制备的 OHA-CMC 水凝胶呈现出相对均匀且密集的微孔结构。根据相关文献报道,这样的结构特点能够确保伤口处及时获得充足的水分,维持湿润的愈合环境,避免伤口干燥结痂而影响愈合进程<sup>[17]</sup>;同时,也有助于各类营养物质快速抵达伤口部位,为细胞的增殖、迁移等活动提供必要的物质基础,进而加速伤口的愈合,在伤口护理方面展现出显著优势<sup>[18-19]</sup>。

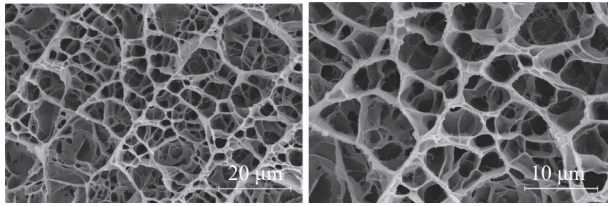


图3 水凝胶截面 SEM 图像

Fig. 3 Cross-section SEM images of the hydrogel

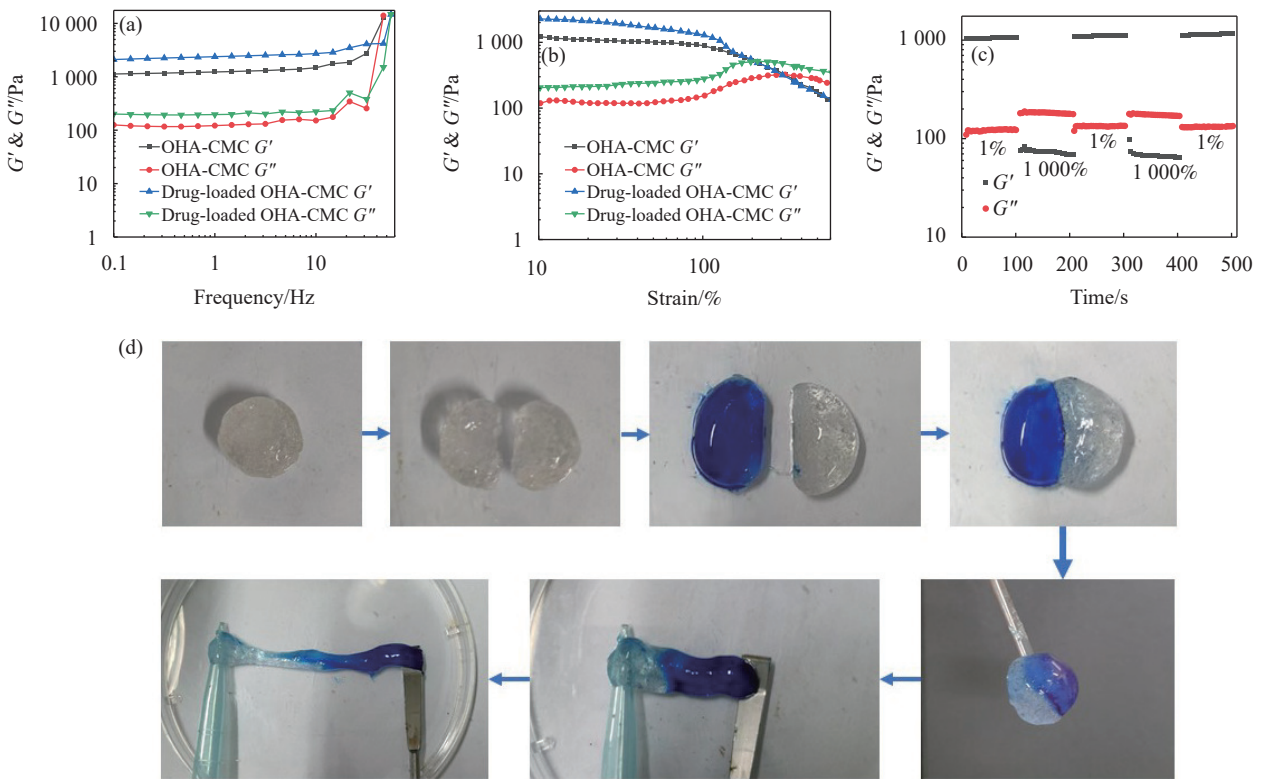
## 2.3 所制备试样的力学性能表征

在 1% 应变下的频率扫描中(图4(a)),随着频率增加,载药与未载药水凝胶的储能模量( $G'$ )和

损耗模量( $G''$ )变化趋势一致。在低频段,二者较为平稳且 $G'$ 大于 $G''$ ,呈现凝胶特性;在高频段,二者均上升,可能原因是链段运动跟不上外力频率,可逆化学键动态交换受限,网络结构刚性增强使 $G'$ 上升,链段运动滞后性增加致 $G''$ 上升。

图4(b)中,在前期低应变下水凝胶保持 $G'$ 大于 $G''$ 的凝胶特性,随着应变增大,逐渐转变为 $G'$ 小于 $G''$ 的溶胶状态。为测试水凝胶的自修复能力,图4(c)通过记录在不同应变(1%和1000%)交替作用下,水凝胶的 $G'$ 和 $G''$ 随时间的变化。在1000%高应变作用时,水凝胶网络结构被破坏,模量下降,且 $G'' > G'$ ;当应变降至1%时, $G'$ 和 $G''$ 恢复为 $G'' < G'$ 的状态,表明水凝胶内部的相互作用重新形成,网络结构得到修复,即水凝胶发生了自愈合过程。在图4(d)中水凝胶在遭受外力破坏并重新接触30 min后,能重新形成一个整体,且仍然具有一定的延展性<sup>[20-21]</sup>,与图4(c)阶跃应变结果相互佐证了水凝胶的自修复能力。

综合来看,该凝胶基于其在动态力学行为中呈现的频率依赖性模量变化特征、应变诱导的凝



$G'$ —Storage modulus;  $G''$ —Loss modulus

图4 (a) 1% 应变下的频率扫描; (b) 1 Hz 下的应变扫描; (c) 阶跃应变下水凝胶的模量变化; (d) 水凝胶自愈性能表征

Fig. 4 (a) Frequency scan at a strain of 1%; (b) Strain scan at a frequency of 1 Hz; (c) Modulus changes of the hydrogel under step strains; (d) Hydrogel self-healing performance test

胶-溶胶转变特性以及外力破坏后经接触可恢复整体性与延展性的自修复能力, 显示出良好的动力学性能与结构稳定性, 在生物医用材料领域具备应用潜力。

### 2.4 所制备试样的溶胀性能表征

在伤口敷料的评价体系中, 吸液能力占据着重要地位, 理想的伤口敷料应具备适宜的吸液性能, 以便有效清除伤口渗液<sup>[22-23]</sup>。图5展示了载药与未载药 OHA-CMC 水凝胶的溶胀情况。

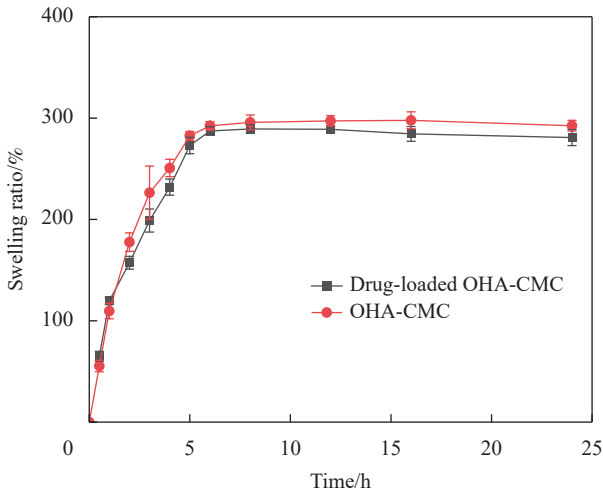


图5 载药与未载药 OHA-CMC 水凝胶在磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 中的溶胀曲线

Fig. 5 Swelling curves of drug-loaded and unloaded OHA-CMC hydrogels in phosphate buffer solution (PBS)

在最初的 1 h 内, 水凝胶的溶胀率呈现出迅速的上升态势, 表明水凝胶在该时段具有极快的吸水溶胀速度。这可能是由于初始阶段水凝胶与外界液体之间存在显著的渗透压差异, 促使水分子快速向水凝胶内部渗透。同时, 水凝胶内部独特的多孔结构为水分子的进入提供了充足的空间, 使水分子能够迅速填充水凝胶内部。

随着时间的推移, 水凝胶与外部溶液之间的渗透压逐渐趋于平衡, 溶胀度的增长速度也随之减慢, 溶胀曲线逐渐变得平缓。大约在 5 h 后, 水凝胶的溶胀率达到相对稳定的状态。经测定, 未载药的 OHA-CMC 水凝胶最终溶胀率为 292.45%, 而负载药物的 OHA-CMC 水凝胶最终溶胀率为 280.79%。这一结果有力地证明了所制备的 OHA-CMC 水凝胶具有较为出色的吸液能力, 能够满足伤口敷料在吸液方面的基本要求。此外, 载药与未载药的水凝胶溶胀率数值差异不大, 表明药物的载入对水凝胶的溶胀性能影响相对较小, 不会

对水凝胶作为伤口敷料的吸液功能产生显著的负面影响。

### 2.5 所制备试样的响应性释药性能表征

在本文所制备的 OHA-CMC 水凝胶体系中, 其内部网状结构主要源于硼酸酯键的形成。同时, 所负载的庆大霉素 (GM) 作为一种氨基糖苷类抗生素, 其结构中含有大量氨基, 能够与氧化透明质酸的醛基部位发生反应, 生成席夫碱键。值得注意的是, 硼酸酯键和席夫碱均具有 pH 响应特性, 这使得水凝胶能够实现对微环境 pH 的响应性释药功能<sup>[24-25]</sup>。

基于此, 考察了不同 pH 条件下水凝胶中银离子与庆大霉素的累积释药量展开了测试, 具体结果如图6所示。在 pH=7.4 的中性环境中, Ag<sup>+</sup> 和 GM 的释药量分别为 31.22% 和 24.77%; 而在 pH=5.0 的酸性条件下, 二者的释药量则显著增加, 分别达到 75.86% 和 69.46%。这是由于在酸性环境下, 硼酸酯键和席夫碱键会逐渐发生断裂, 致使水凝胶的内部结构变得松散, 进而极大地促进了药物的释放。与之相反, 在中性条件下, 硼酸酯键和席夫碱键较为稳定, 水凝胶结构紧密, 限制了药物的释放, 从而导致药物释放量较少。

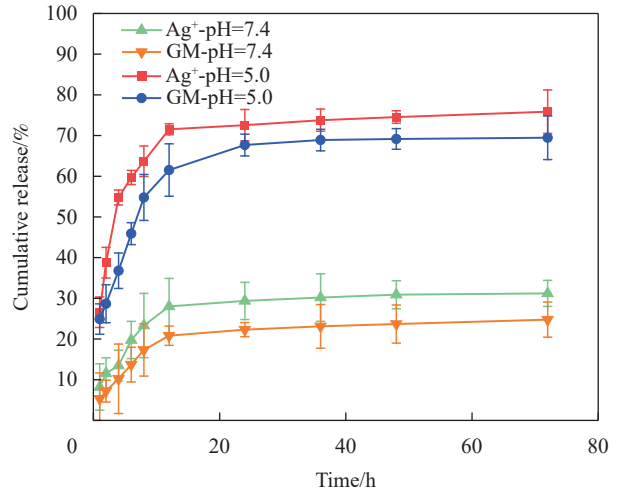


图6 在不同 pH 条件下水凝胶中 Ag<sup>+</sup>和庆大霉素 (GM) 的释药曲线  
Fig. 6 Release profiles of Ag<sup>+</sup> and gentamicin (GM) in hydrogels at different pH conditions

另外, 溶胀也为释药提供了结构基础, 溶胀曲线 (图5) 显示, 载药与未载药 OHA-CMC 水凝胶在 PBS (pH=7.4) 中, 溶胀速率随时间先快速上升后趋于平稳。这一过程中, 水凝胶网络结构舒展, 形成药物释放通道。释药曲线 (图6) 中, 累积释放率随时间增加, 初期增速快, 后期趋于平

稳,与溶胀趋势一致,表明溶胀是释药的前提,溶胀达到平衡后,药物扩散通道稳定,释药也逐步进入动态平衡。

综上所述,本研究通过对不同 pH 条件下 OHA-CMC 水凝胶中药物释放量的分析,充分证实了该水凝胶基于硼酸酯键和席夫碱键的 pH 响应性释药特性,为其在特定微环境药物递送领域的应用提供了有力依据。

## 2.6 所制备试样的抗菌性能表征

图 7 展示了不同材料对大肠杆菌 (*E. coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的抑菌效果及抑菌率。图 7(a) 为抑菌效果的直观呈现,可以看出,空白对照和未载药水凝胶中细菌生长旺盛,而负载醋酸银、庆大霉素和芦荟素的水凝胶处理后,平板中几乎无菌落生长。图 7(b)、图 7(c) 分别定量展示了对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑菌率。载药水凝胶对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑菌率分别为 97.9% 和 99.9%,显示出较好的抗菌性能。

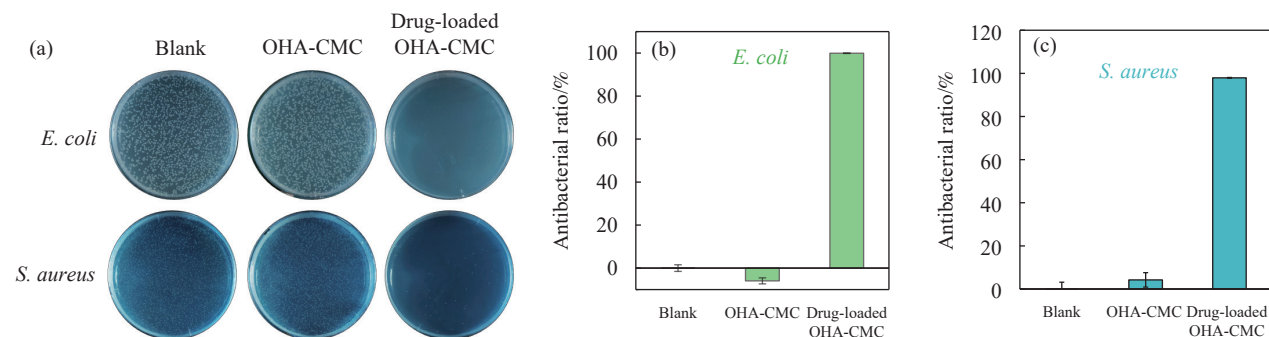


图 7 (a) OHA-CMC 水凝胶和负载  $\text{Ag}^+$ 、GM 和芦荟素的 OHA-CMC 水凝胶对大肠杆菌 (*E. coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的抗菌效果图; (b), (c) Image J 菌落计数后的抗菌率统计图

Fig. 7 (a) Antibacterial effect images of OHA-CMC hydrogel and  $\text{Ag}^+$ , GM-, and aloin-loaded OHA-CMC hydrogel against *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*); (b), (c) Statistical graph of antibacterial rates after Image J colony counting

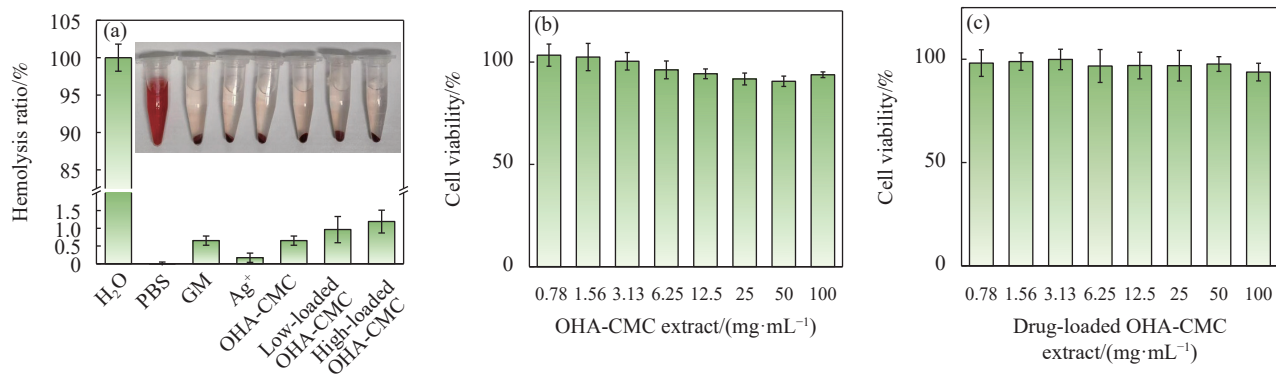


图 8 (a) 溶血率数据图及溶血实验拍照直观图; 未载药 OHA-CMC 水凝胶 (b) 和载药 OHA-CMC 水凝胶 (c) 的细胞毒性

Fig. 8 (a) Hemolysis rate data plot and photographic image of the hemolysis experiment; Cytotoxicity of the unloaded OHA-CMC hydrogel (b) and the drug-loaded OHA-CMC hydrogel (c)

## 2.7 所制备试样的生物相容性测试

生物相容性是生物医用材料的关键评价指标,以此评估材料的安全性可避免材料对人体造成伤害<sup>[26]</sup>。

溶血率结果如图 8(a) 所示,阳性对照 H<sub>2</sub>O 的溶血率接近 100%, GM、醋酸银、空白 OHA-CMC 水凝胶、低载药水凝胶(含 100 μg/mL GM、100 μg/mL 芦荟素)以及高载药水凝胶(含 300 μg/mL GM、300 μg/mL 芦荟素)等样本溶血率分别为 0.65%、0.17%、0.65%、0.96%、1.19%,远低于溶血临界安全范围(5%)。这表明这些水凝胶具有良好的血液相容性,有望作为生物医用材料应用于相关领域,如伤口敷料等,为临床应用提供了可能性和安全性保障。

通过检测人永生化角质形成细胞 HaCaT 与水凝胶浸提液共培养后的细胞活力,来系统评估该水凝胶的细胞毒性,其结果如图 8(b)、图 8(c) 所示,细胞均维持着较高的相对细胞存活率。

以上实验结果清晰地表明,本研究制备的

OHA-CMC 水凝胶具备良好的生物相容性。

### 2.8 所制备样品的细胞划痕愈合性能测试

透明质酸作为细胞外基质的重要组成部分，在伤口愈合过程中发挥着关键作用<sup>[27]</sup>。它具有强大的保水能力，能够为伤口营造一个湿润的微环境，有利于细胞的迁移和增殖，促进表皮的修复<sup>[28-29]</sup>。

考察了 OHA-CMC 水凝胶对 HaCaT 细胞划痕

的促愈合作用，结果如图 9(a) 所示。由图可知，随着时间的推移，水凝胶组的划痕愈合面积相较空白组更快。图 9(b) 为根据 Image J 划痕面积计算的划痕愈合率统计图，结果显示，在 24 h、48 h、72 h 时间点，载药水凝胶组的划痕愈合率均高于空白组。这表明水凝胶能够促进 HaCaT 细胞的划痕愈合，具有良好的促愈合作用。

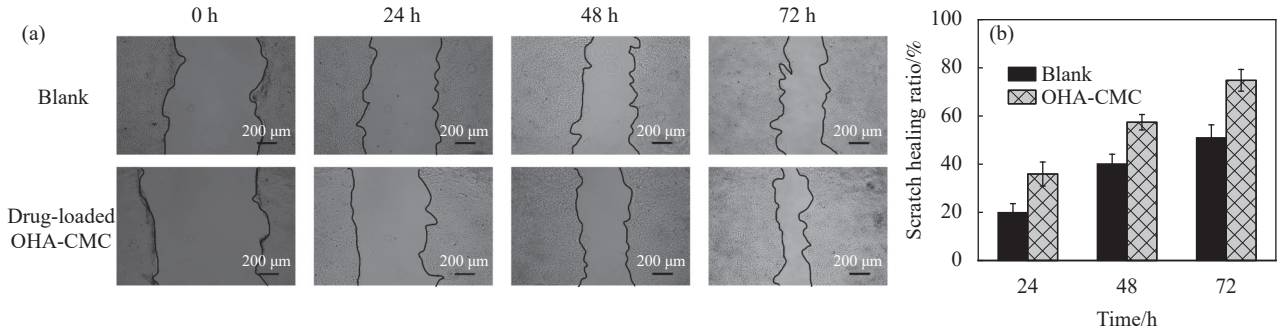


图 9 (a) 水凝胶对 HaCaT 细胞划痕愈合面积的影响；(b) Image J 处理图片划痕面积愈合率的统计图

Fig. 9 (a) Effect of hydrogel on the healing area of HaCaT cell scratches; (b) Statistical graph of the healing rate of scratch area of Image J processed images

### 2.9 所制备样品的抗炎性能表征

正常炎症反应是伤口愈合的必经阶段，炎症反应可以帮助清除伤口处的病原体、坏死组织和异物，为后续的伤口愈合创造条件<sup>[26]</sup>。然而过度或持续的炎症反应会阻碍伤口愈合，破坏伤口周围的细胞和基质，影响细胞的增殖和迁移，从而延缓伤口的愈合进程<sup>[30-31]</sup>。此外，持续的炎症还可能引发感染，进一步加重伤口的病情。

芦荟素是从天然植物芦荟中提取的成分，可以通过调节相关信号通路，抑制炎症介质如前列腺素、白三烯、组胺等的释放，从而减轻炎症反应<sup>[32]</sup>；同时，芦荟素也可以调节免疫细胞的活性，

使免疫反应更加平衡，避免过度炎症反应。因此本文在水凝胶中载入芦荟素这一天然提取物，来实现水凝胶的抗炎性能，相较于传统化学合成类的抗炎药物，提高了其生物相容性和安全性。

通过 qPCR 实验检测了 THP-1 细胞中炎症因子 mRNA 的水平，实验结果如图 10 所示。载药 OHA-CMC 水凝胶处理后的细胞，其炎症相关因子的 mRNA 相对表达量相较于模型组均有明显降低，水凝胶组相较于 LPS 诱导的炎症模型组，其 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平分别下降了 35.50%、82.43%、45.77%、62.66%，这些结果表明负载芦荟素的水凝胶具有一定的抗炎能力，可以通过降

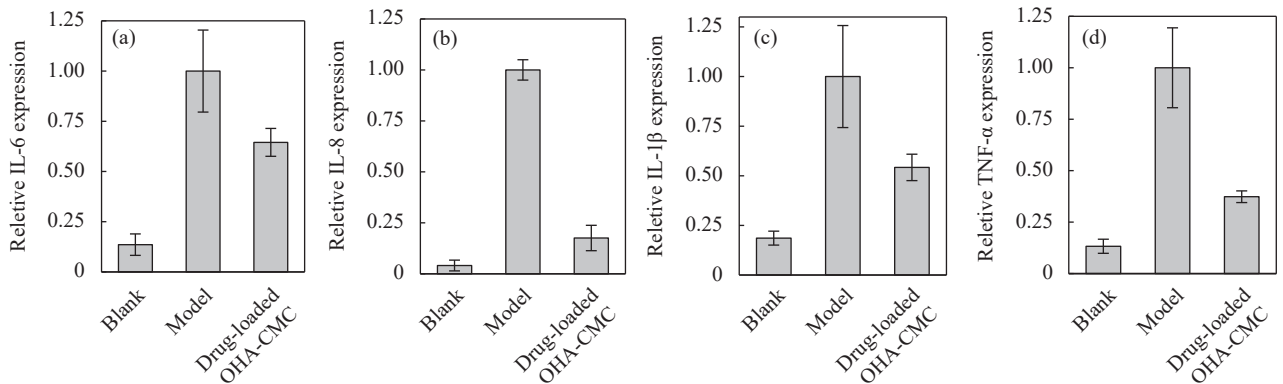


图 10 炎症相关因子 (IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ) 的相对表达量

Fig. 10 Relative expression of inflammation-related factors (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )

低炎症因子水平对伤口愈合过程起到一定的促进作用。

### 3 结论

(1) 以氧化透明质酸和羧甲基纤维素为基础原料, 以硼砂为交联剂, 构建了内部由硼酸酯键形成的氧化透明质酸-羧甲基纤维素 (OHA-CMC) 水凝胶。

(2) OHA-CMC 水凝胶呈现出均匀且密集的微孔结构, 具有良好的力学性能、稳定性、自愈性能和生物相容性。

(3) 载药 OHA-CMC 水凝胶具有可控释放药物的特性, 同时具备良好的抗炎抗菌特性和促进伤口愈合特性。

### 参考文献:

- [1] YANG Z, HUANG R, ZHENG B, et al. Highly stretchable, adhesive, biocompatible, and antibacterial hydrogel dressings for wound healing[J]. *Advanced Science (Weinh)*, 2021, 8(8): 2003627.
- [2] JIANG F, CHI Z, DING Y, et al. Wound dressing hydrogel of enteromorpha prolifera polysaccharide polyacrylamide composite: A facile transformation of marine blooming into biomedical material[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(12): 14530-14542.
- [3] CAO J, WU P, CHENG Q, et al. Ultrafast fabrication of self-healing and injectable carboxymethyl chitosan hydrogel dressing for wound healing[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(20): 24095-24105.
- [4] DING C, TIAN M, FENG R, et al. Novel self-healing hydrogel with injectable, pH-responsive, strain sensitive, promoting wound-healing, and hemostatic properties based on collagen and chitosan[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, 6(7): 3855-3867.
- [5] DE LA FUENTE-NUNEZ C, CESARO A, HANCOCK R E W. Antibiotic failure: Beyond antimicrobial resistance[J]. *Drug Resistance Updates*, 2023, 71: 101012.
- [6] MACLEAN R C, MILLAN A S. The evolution of antibiotic resistance[J]. *Science*, 2019, 365(6458): 1082-1083.
- [7] XU Z, HAN S, GU Z, et al. Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 9(5): e1901502.
- [8] YANG G, ZHANG Z, LIU K, et al. A cellulose nanofibril-reinforced hydrogel with robust mechanical, self-healing, pH-responsive and antibacterial characteristics for wound dressing applications[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 312.
- [9] CHO S, HWANG S Y, OH D X, et al. Recent progress in self-healing polymers and hydrogels based on reversible dynamic B—O bonds: Boronic/boronate esters, borax, and benzoxaborole[J]. *Journal of Materials Chemistry A*, 2021, 9(26): 14630-14655.
- [10] ELBIALY N A, ELHAKIM H K A, MOHAMED M H, et al. Evaluation of the synergistic effect of chitosan metal ions ( $\text{Cu}^{2+}/\text{Co}^{2+}$ ) in combination with antibiotics to counteract the effects on antibiotic resistant bacteria[J]. *RSC Advances*, 2023, 13(26): 17978-17990.
- [11] POOLE K. At the nexus of antibiotics and metals: The impact of Cu and Zn on antibiotic activity and resistance[J]. *Trends in Microbiology*, 2017, 25(10): 820-832.
- [12] STABRYLA L M, JOHNSTON K A, DIEMLER N A, et al. Role of bacterial motility in differential resistance mechanisms of silver nanoparticles and silver ions[J]. *Nature Nanotechnology*, 2021, 16(9): 996-1003.
- [13] TORNERO-MARTÍNEZ A, DEL CARMEN SILVA-LUCERO M, SAMPEDRO E C, et al. *Aloe vera* and fermented extracts exhibit an anti-inflammatory effect on human glioblastoma/astrocytoma U373 MG cells[J]. *Plant Foods for Human Nutrition*, 2022, 77(1): 37-43.
- [14] CARBALLO-LÓPEZ G I, OJEDA-GONZÁLEZ J, MARTÍNEZ-GARCÍA K D, et al. Enhanced anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of nanoparticles loaded with a combination of *Aloe vera-Moringa oleifera* extracts[J]. *Molecular Omics*, 2025, 21(3): 185-201.
- [15] SULIMAN R S, ALGHAMDI S S, ALI R, et al. Metabolites profiling, in vitro, in vivo, computational pharmacokinetics and biological predictions of *Aloe perryi* resins methanolic extract[J]. *Plants*, 2021, 10(6): 1106.
- [16] DUTTA P. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: Release of silver ions and mechanism of antibacterial action[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2011, 6: 1833-1852.
- [17] GUAN Q, HOU S, WANG K, et al. Micropore structure engineering of injectable granular hydrogels via controlled liquid-liquid phase separation facilitates regenerative wound healing in mice and pigs[J]. *Biomaterials*, 2025, 318: 123192.
- [18] SHI B, ZHU T, LUO Y, et al. Three-dimensional bioprinted cell-adaptive hydrogel with anisotropic micropores for enhancing skin wound healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 280(4): 136106.
- [19] ZHENG S, GUAN Y, YU H, et al. Poly-L-lysine-coated PLGA/poly(amino acid)-modified hydroxyapatite porous scaffolds as efficient tissue engineering scaffolds for cell adhesion, proliferation, and differentiation[J]. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43(25): 9989-10002.
- [20] QU J, ZHAO X, MA P X, et al. pH-responsive self-healing in-

- jectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 58: 168-180.
- [21] XIONG M, CHEN Y, HU H J, et al. Multifunctional pH-responsive hydrogel dressings based on carboxymethyl chitosan: Synthesis, characterization fostering the wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 341: 122348.
- [22] MINSART M, VAN VLIERBERGHE S, DUBRUEL P, et al. Commercial wound dressings for the treatment of exuding wounds: An in-depth physico-chemical comparative study[J]. *Burns & Trauma*, 2022, 10: tkac024.
- [23] SHAMS S, SHAHROUSVAND M, MOHAMMADIROVSHANDEH J, et al. Encouraging collagen and epithelial layer formation via poly (lactic acid)/hyaluronic acid hybrid wound dressing containing niacinamide[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 306(2): 141463.
- [24] CHEN Y, WANG X, TAO S, et al. Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties[J]. *Military Medical Research*, 2023, 10(1): 37.
- [25] TERRIAC L, HELESBEUX J J, MAUGARS Y, et al. Boronate ester hydrogels for biomedical applications: Challenges and opportunities[J]. *Chemistry of Materials*, 2024, 36: 6674-6695.
- [26] LIANG Y, HE J, GUO B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 12687-12722.
- [27] YE H, ZHANG R, ZHANG C, et al. Advances in hyaluronic acid: Bioactivity, complexed biomaterials and biological application: A review[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2025, 48(1): 49-61.
- [28] SIMIŃSKA-STANNY J, PODSTAWCZYK D, DELPORTE C, et al. Hyaluronic acid role in biomaterials prevascularization[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(30): 2402045.
- [29] 李兢思, 甘秋云, 朱琳艳, 等. 透明质酸用于伤口敷料的研究进展[J]. *化纤与纺织技术*, 2022, 51(7): 18-21.
- LI Jingsi, GAN Qiuyun, ZHU Linyan. Research progress on the application of hyaluronic acid in wound dressings[J]. *Chemical Fiber & Textile Technology*, 2022, 51(7): 18-21(in Chinese).
- [30] ZHANG K, JIAO X, ZHOU L, et al. Nanofibrous composite aerogel with multi-bioactive and fluid gating characteristics for promoting diabetic wound healing[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121040.
- [31] LONG L, LIU W, HU C, et al. Construction of multifunctional wound dressings with their application in chronic wound treatment[J]. *Biomaterials Science*, 2022, 10(15): 4058-4076.
- [32] 李晓敏, 张红霞, 范莹, 等. 芦荟胶抗炎功效研究[J]. *日用化学工业 (中英文)*, 2022, 52(12): 1320-1325.
- LI Xiaomin, ZHANG Hongxia, FAN Ying, et al. Study on the anti-inflammatory effect of *Aloe vera* gel[J]. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 2022, 52(12): 1320-1325(in Chinese).