

本文亮点:

- (1) 局部活性氧水平在创面修复中起重要作用。
- (2) 局部活性氧水平实时监测是局部靶向炎症调控的基础。
- (3) 通过精准调控局部活性氧与炎症反应水平可以促进创面愈合。



原位监测并调控局部活性氧水平促进创面修复

罗高兴 邓君

陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆市疾病蛋白质组学重点实验室, 重庆 400038

通信作者: 罗高兴, Email: logxw@yahoo.com

【摘要】 局部氧化应激、炎症反应是创面修复的重要环节, 决定着创面修复进程、结局与质量。活性氧是反映机体氧化应激与炎症反应状态的重要指标之一, 被认为是创面炎症调控的理想靶标。近年来, 随着纳米医学的快速发展, 通过学科间交叉融合, 本课题组和其他课题组成功研制出多种活性氧诊疗制剂, 以实时监测和调控创面活性氧水平, 最终达到提高创面修复速度、改善创面修复质量的目的, 从而为创面局部炎症反应诊疗提供新策略和新方向。该文分别就活性氧作为创面局部炎症反应的调控靶标、活性氧的原位监测及活性氧的精准调控做一总结。

【关键词】 炎症; 活性氧; 诊疗; 创面修复

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFA1101100); 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81920108022)

In situ monitoring and regulation of local reactive oxygen species levels to promote wound repair

Luo Gaoxing, Deng Jun

State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing Key Laboratory for Disease Proteomics, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Luo Gaoxing, Email: logxw@yahoo.com

【Abstract】 Local oxidative stress and inflammatory response are the essential procedures in wound repair, which determine the progress, prognosis, and quality of wound repair.

Reactive oxygen species is one of the important indexes reflecting oxidative stress and inflammatory response of body, which is considered as a promising target to be regulated in wound inflammation. Recently, with the rapid development of nanomedicine, our research group and other research groups have successfully developed various diagnosis and treatment reagents for reactive oxygen species through interdisciplinary integration, to monitor and regulate reactive oxygen species in wounds in real time, and to finally achieve the goal of improving the speed and quality of wound repair, thus providing a new strategy and direction for the diagnosis and treatment of local inflammatory response in wounds. This article summarizes reactive oxygen species as the regulatory target of local inflammatory response in wounds, *in situ* monitoring and precise regulation of reactive oxygen species.

【Key words】 Inflammation; Reactive oxygen species; Diagnosis and treatment; Wound repair

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFA1101100); Funds for International Cooperation and Exchange of the National Natural Science Foundation of China (81920108022)

随着社会的发展与疾病谱的改变, 创面患者数量逐年增加^[1], 除烧创伤等导致的创面外, 各种内科疾病也可导致皮肤创面形成。据统计, 我国每年皮肤创面治疗需求超过 1 亿人次, 治疗费用高达 7 600 多亿元, 给患者个人、社会、医疗系统均带来沉

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220720-00299

本文引用格式: 罗高兴, 邓君. 原位监测并调控局部活性氧水平促进创面修复[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 899-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220720-00299.

Luo GX, Deng J. In situ monitoring and regulation of local reactive oxygen species levels to promote wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(10): 899-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220720-00299.



重负担^[2]。虽然目前基于现代修复材料和三维打印技术等先进方法对创面修复的微环境、功能细胞和 ECM 等关键因素的调节进行了大量研究^[3-7],但是如何快速高质量修复各种皮肤创面仍面临着许多挑战,加强皮肤创面修复与组织再生研究正成为新时期国家健康战略的重大需求之一。

局部氧化应激、炎症反应是创面修复的重要环节,决定着创面修复进程、结局与质量。失控性炎症反应是导致创面难愈或不愈的重要原因之一,实现炎症反应水平有效监测并将其调控至最佳范围具有非常重要的意义。机体创面一旦形成就立即启动局部甚至全身的炎症反应,其初始目的是阻止损伤进程、启动并加速损伤修复、对抗病原微生物感染等。但持续失控的炎症反应往往会导致创面长期处于炎症期,使创面愈合延迟甚至停滞^[8-9]。创面局部炎症反应真实水平难以通过全身性炎症反应指标如白细胞计数、中性粒细胞比例、红细胞沉降率、急性时相反应蛋白(如 IL-6、C 反应蛋白、降钙素原等)进行快速实时客观评价^[10]。然而,只有明确了创面局部炎症反应水平,才可能进行精准调控。因此,如何实时监测与精准调控创面局部的炎症反应水平是皮肤创面修复与再生的重要研究方向。活性氧作为创面炎症反应与氧化应激的关键效应分子之一,是创面炎症调控的重要靶标,可作为反映创面炎症程度的有效参数^[11]。近年来,包括本课题组在内的多个研究团队聚焦于创面活性氧监测和调控的功能材料的研发,在促进皮肤创面修复方面取得了较好的成绩。本文就国内外利用功能材料原位实时监测调控活性氧的新进相关进展做一介绍。

1 活性氧是创面局部炎症反应的有效调控靶标

过度炎症反应导致大量活性氧的产生和细胞内的抗氧化能力降低。皮肤损伤后,巨噬细胞被激活,同时募集大量中性粒细胞向创面迁移,进而产生大量活性氧^[12]。同时,活化的中性粒细胞、巨噬细胞释放大量的炎症介质如 IL-1、TNF- α 、白三烯、前列腺素等,这一方面将更多的炎症细胞募集至创面,另一方面又可导致中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞产生更多的活性氧^[13-15]。炎症微环境影响体内抗氧化剂如 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等的生物活性,减弱其去除活性氧的能力,从而造成活性氧水平相对升高^[16]。

活性氧是创面炎症信号转导的中枢调节器,通过多种方式放大炎症作用,如活性氧通过调节内皮细胞间黏附分子表达促进更多的白细胞跨血管内皮迁移、募集至创面局部^[17]。此外,过量的活性氧通过激活核因子 κ B 信号通路,上调促炎性细胞因子的表达,维持巨噬细胞的促炎表型^[18];同时,过量的活性氧会导致脂质过氧化、蛋白质氧化及 DNA 损伤等,从而进一步激活巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞^[19-21]。因此,失控过量的活性氧致细胞因子和趋化因子释放增加,招募和激活更多的炎症细胞,引起机体炎症反应不断放大的恶性循环。综上,活性氧是创面过度炎症进展过程中的关键信号分子之一,调控活性氧水平至合适范围是改善创面愈合的有效途径^[22]。

2 创面局部活性氧水平的原位监测

创面局部活性氧水平的原位实时监测是当前研究的热点之一,目前人们正尝试研究应用荧光成像技术、磁共振成像(MRI)技术、光声成像技术等监测创面局部活性氧水平。

2.1 荧光成像技术

荧光成像技术由于敏感度高、成本低和成像过程简单,常被用来监测炎症部位的活性氧水平,以更好地诊断活性氧相关疾病^[23]。活性氧的高氧化活性可破坏一些共价键(烷氧键、过氧键、二硫键、酰基键和硼酸酯键等)或氧化一些化学结构中的杂原子(硫、硒等)^[24]。利用这一特性,研究者们开发了系列活性氧响应性荧光探针,通过荧光分子结构中化学键断裂或原子价态改变使荧光淬灭、升高或发射峰移位,进而监测活性氧的水平^[24]。同时,在探针上修饰特定的靶基团,可将其定位到具有响应膜受体的细胞中,进一步实现对胞内活性氧的荧光成像与测量。本研究团队近期开发了一种新型硫化氢供体,该硫化氢供体中的硼酸酯键可被活性氧氧化断裂,使供体释放荧光分子,进而显示红色荧光,以监测炎症部位高表达的活性氧^[25]。有学者开发了一款可监测糖尿病创面活性氧水平的双发光智能敷料,其主要成分是石墨烯量子点(GQD,蓝色荧光)修饰的发光多孔硅(PSi,红色荧光)纳米颗粒(称为 GQD@PSi)。由于荧光共振能量转移效应导致 GQD 荧光淬灭,GQD@PSi 初始显示红色。活性氧氧化 PSi 后导致其降解,GQD 荧光恢复,GQD@PSi 的荧光由红变蓝。依据该智能敷料中红色和蓝色

荧光强度的比值改变可快速、无创地监测创面活性氧水平。此智能敷料仅凭肉眼或手机摄像头就能实时监测创面活性氧,对创面的恶化或愈合情况的监测研究有重要意义^[26]。另外,有学者研发了一种便携式发光成像仪,将现有的活性氧响应探针经光学转换后实现了猪全层皮肤缺损创面的实时二维活性氧分布水平检测。此便携式发光成像仪能够在大型动物模型中实现创面活性氧的成像,表明其有望实现临床应用,使患者尽早获得更佳的疗效^[27]。然而,荧光探针由于生物安全性不佳、荧光成像技术稳定性与穿透性不强、荧光成像质量易受到自身荧光或背景信号的干扰等问题^[28],目前仍难以被应用于临床。

2.2 MRI 技术

MRI 技术是目前国际上最先进的成像技术之一,常在临床上被用于深部创面等软组织病理改变的评估。相较于临床其他诊断方式,MRI 具有安全性高、图像分辨率高、穿透性强、可多方位成像、几乎零背景信号等优点,但仍然存在成像速度慢、费用相对较高的不足^[29]。目前,由于缺乏有效的活性氧敏感造影剂,MRI 并未被用于临床局部组织活性氧水平的判断。本研究团队基于 MRI 技术,研发了血小板膜包裹中空多孔硅锰纳米球(称为 TMSN@PM)的纳米诊断制剂,此纳米诊断制剂能够实时无创监测创面局部活性氧水平。血小板膜可使 TMSN@PM 高效靶向并滞留于创面局部长达 24 h,被活性氧快速降解并释放大量锰离子以增强 T₁ MRI 信号,而信号强度改变量与活性氧物质的量浓度(0~500 μmol/L)呈正相关,且 TMSN@PM 具有极低的检测限(200 nmol/L)。此诊断制剂在小鼠糖尿病创面中实现了活性氧水平的实时监测进而反映局部炎症反应水平,若活性氧水平高于创面修复所需则进行调控,当活性氧水平接近创面修复所需范围则应停止干预,从而实现创面的精准给药治疗,避免抗炎过度或不足。该策略为评估体内炎症状态,开发无创、实时活性氧成像的新型纳米诊疗试剂提供了一种新手段,目前该纳米诊断制剂已经进入临床试验阶段^[30]。

2.3 光声成像技术

光声成像作为一种新兴的生物医学成像技术,具有对比度高、空间分辨率高、组织穿透性强、灵敏性强、安全性高、使用较便捷等优点,可提供活体深层组织高分辨率的医学影像^[31]。为了进一步扩展

光声成像在生物医学领域的应用,学者们近年来研制了一系列光声成像造影剂,并应用于体内活性氧水平的监测。如有学者开发了负载辣根过氧化物酶(HRP)及其底物 2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐(ABTS)的新型脂质体纳米探针(称为脂质体@HRP&ABTS),并将此纳米探针包裹于中空氧化锰纳米粒子中进一步制备成可注射凝胶。中空氧化锰纳米粒子暴露于过量活性氧可降解并释放脂质体@HRP&ABTS 探针,无色的 ABTS 被 HRP 氧化成在近红外区具有强吸收效应的氧化物,并转化为光声信号,此光声信号强度与活性氧的浓度呈正相关。此设计成功采用光声成像技术监测体内炎症部位的活性氧水平,可较好地判断创面局部活性氧及炎症反应水平^[32]。近年来有许多关于光声成像造影剂在活性氧监测方面的报道,但这些研究均处于实验阶段,并未应用于临床。

3 调控创面活性氧促进创面修复

目前已有多种活性氧清除剂被应用于创面治疗,包括天然抗氧化酶、非酶抗氧化小分子和人工合成纳米酶。

3.1 天然抗氧化酶

天然抗氧化酶主要包括 GSH-Px、SOD 和 CAT,其中 GSH-Px 可将过氧化氢分解为水,SOD 可将超氧阴离子转化为过氧化氢,CAT 可将过氧化氢转化为氧气^[33-34]。天然抗氧化酶具有反应条件温和、催化效率高、生物安全性高等优点,在调控创面过量活性氧方面具有很大的应用潜力。然而由于天然抗氧化酶的活性易受创面微环境如 pH 值、活性氧累积、蛋白酶及炎症因子分泌水平等影响,其活性氧清除效率大幅下降^[35-37]。为保持天然抗氧化酶的活性,常对天然抗氧化酶进行氨基酸置换修饰^[38]或设计可保持其活性的递送系统来输送天然抗氧化酶^[39]。有学者将铜/锌-SOD 第 97 位的极性不带电氨基酸(苏氨酸)作为靶残基,通过定点诱变的方法用天冬氨酸替代。体外研结果表明,天冬氨酸使铜/锌-SOD 的稳定性和催化效率均得到了明显的提高^[40]。此外,Chang 等^[41]研发了包裹 SOD 的羧甲基壳聚糖和羧甲基纤维素基可注射水凝胶,此水凝胶药物传递系统可持续缓释 SOD 到糖尿病大鼠创面中,具有保持 SOD 活性、提高 SOD 利用率的能力,此体系作为 SOD 载体对加速糖尿病创面愈合具有积极作用。

3.2 非酶抗氧化小分子

非酶抗氧化小分子包括维生素(如维生素 E/C、类胡萝卜素)、多酚类化合物(如咖啡酸)、含氮化合物(如谷胱甘肽)、黄酮类化合物、硫醚类和植酸等,具有来源广泛、稳定性高等优点^[33,42-45]。非酶抗氧化小分子一般通过还原性能清除活性氧或使活性氧失活。非酶抗氧化小分子在与活性氧反应的过程中其自身的抗氧化性能也会被消耗,且其较小的分子量导致其在体内代谢过快而不能有效滞留在炎症部位,因此相比于天然抗氧化酶,非酶抗氧化小分子存在活性氧清除效率不高和生物利用率低等问题^[46-48]。为解决以上问题,可将非酶抗氧化小分子与其他抗氧化剂协同作用以提高活性氧清除效率,或将其与稳定的装载系统结合以提高靶区滞留效果^[33]。Wang 等^[49]将抗氧化小分子槲皮素引入到八面体氧化铈纳米颗粒上制成纳米复合材料,此纳米复合材料可通过槲皮素和氧化铈协同高效清除活性氧,同时槲皮素可改善氧化铈对巨噬细胞向 M2 表型(抗炎)极化作用有限的问题,从而使更多巨噬细胞从促炎表型转化为抗炎表型以消除炎症。Miao 等^[50]设计了包裹抗氧化小分子多酚鞣花酸(PEA)的小肠吸收性聚合物——脂质混合纳米系统(称为 PEA-PLN),此抗氧化纳米系统具有载药量高、缓释时间长等特点。研究表明,在急性结肠炎小鼠模型中,PEA-PLN 在十二指肠和空肠中可被长时间保留,且与游离的抗氧化小分子 PEA 相比,PEA-PLN 药物吸收和结肠蓄积的程度分别提高了 5.3 倍和 1.4 倍。

3.3 人工合成纳米酶

近几十年来,随着纳米技术的发展,具有类酶活性的纳米材料(纳米酶,如氧化铈、铂、铜、普鲁士蓝纳米酶等)已成为天然抗氧化酶最有前途的替代品^[33,51-56]。这些具有独特微/纳米结构的纳米酶大多同时拥有多种抗氧化酶活性,活性氧清除谱广;此外纳米酶还具有稳定性高、活性可调、成本较低等优势^[36]。因此,探索具有高催化活性和稳定性的纳米酶为高效清除创面过量活性氧提供了可能。铜元素作为人体必需微量元素,是铜/锌-SOD 的核心成分。受此启发,本研究团队采用一步法合成了一种全新超小铜和氧化亚铜混合纳米酶制剂(平均直径约为 4 nm)。该纳米酶由铜和少量的氧化亚铜组成,铜在超小尺寸范围内对电子有强量子限制,能高效清除过氧化氢和超氧阴离子自由基;氧化亚铜

则可以促进电子转移反应,使过氧化氢或羟基自由基失活。但单独的氧化亚铜不稳定,而铜和氧化亚铜之间有效的电子-空穴分离,使得氧化亚铜可稳定存在,同时也提高了各自的活性氧清除能力。该纳米酶同时具有 CAT、SOD 和 GSH-Px 等多种酶活性,比目前报道的其他纳米酶活性氧清除效率高 1 个或 2 个数量级。将此纳米酶包裹于水凝胶中,此纳米酶在极低剂量(0.4 μg/kg)下可有效降低创面氧化应激和炎症反应水平,加速创面愈合,且生物安全性好^[46,57-58]。

4 总结与展望

本文总结了近年来国内外通过针对创面局部活性氧的精确诊断与治疗进而促进创面修复的新近研究进展。随着生物医学与纳米技术的发展,基于活性氧水平监测的精准调控功能材料已在动物创面模型上取得良好效果。为进一步加快产品转化及临床应用,笔者认为应优先选择临床上已成熟应用的诊断技术如 MRI 等,基于锰、钆、铁等开发更多具有活性氧特异性且灵敏度高的 MRI 增强剂。此外,可将功能材料和智能柔性电子皮肤相结合,通过集成传感器实时监测创面局部活性氧水平的变化,无线传输到便携式终端设备(如智能手机),实现活性氧水平的实时监测。当活性氧水平高于预设阈值时,及时启动触发位点药物释放,提供按需治疗;而当活性氧接近于预设阈值时则及时停止给药,克服传统创面活性氧诊疗的“黑箱”状态,从而实现创面的精准给药治疗。随着人工智能技术的快速发展,还可利用计算机和人工智能技术对创面活性氧水平进行监测,辅助医师对创面炎症进行诊断和预警。随着人工智能与物联网技术、植入芯片以及影像图像识别技术的发展,相信未来还会有更多更精准促进创面修复的辅助诊疗系统面世,以实现创面炎症诊疗的数字化、智能化与实用化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bull RH, Staines KL, Collarte AJ, et al. Measuring progress to healing: a challenge and an opportunity[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(4):734-740. DOI:10.1111/iwj.13669.
- [2] Bowers S, Franco E. Chronic wounds: evaluation and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(3):159-166.
- [3] 朱萌, 陈禹州, 区锦钊, 等. 水溶性壳聚糖水凝胶对糖尿病小鼠感染全层皮肤缺损创面的作用及其机制[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(10): 923-931. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220507-00175.
- [4] 张清荣, 陈长友, 徐娜, 等. 载 P311 微球的温敏壳聚糖水凝胶

- 对大鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 914-922. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220414-00135.
- [5] 宋薇, 李墨, 朱世钧, 等. 含人脐血来源富血小板血浆的三维生物打印墨水在裸鼠全层皮肤缺损治疗中的应用[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 905-913. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220618-00243.
- [6] El Ayadi A, Wang CZ, Zhang M, et al. Metal chelation reduces skin epithelial inflammation and rescues epithelial cells from toxicity due to thermal injury in a rat model[J/OL]. Burns Trauma, 2020, 8: tkaa024[2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3303377/>. DOI: 10.1093/burnst/kaa024.
- [7] 卢毅飞, 邓君, 王竞, 等. 乳酸乳球菌温敏水凝胶对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响及其机制[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(12): 1117-1129. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201004-00427.
- [8] Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound healing phases[M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022[2022-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/>.
- [9] Chen JL, Jayachandran M, Xu BJ, et al. Sea bass (*Lateolabrax maculatus*) accelerates wound healing: a transition from inflammation to proliferation[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 236: 263-276. DOI: 10.1016/j.jep.2019.03.012.
- [10] Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation[J]. Immunity, 2019, 50(4): 796-811. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.022.
- [11] Chelombitko MA. Role of reactive oxygen species in inflammation: a minireview[J]. Moscow Univ Biol Sci Bull, 2018, 73(4): 199-202. DOI: <https://doi.org/10.3103/S00963925180403X>.
- [12] Dunnill C, Patton T, Brennan J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process[J]. Int Wound J, 2017, 14(1): 89-96. DOI: 10.1111/iwj.12557.
- [13] Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, et al. The role of antioxidants on wound healing: a review of the current evidence [J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3558. DOI: 10.3390/jcm10163558.
- [14] 戚欣欣, 杨云稀, 孙炳伟. 严重烧伤患者早期外周血中性粒细胞趋化功能变化及影响因素[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(3): 204-209. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190801-00329.
- [15] 王洪涛, 韩军涛, 胡大海. 炎症反应在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用及其机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(5): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200310-00143.
- [16] Viana-Mendieta P, Sánchez ML, Benavides J. Rational selection of bioactive principles for wound healing applications: growth factors and antioxidants[J]. Int Wound J, 2022, 19(1): 100-113. DOI: 10.1111/iwj.13602.
- [17] Incalza MA, D'Orta R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. Vascul Pharmacol, 2018, 100: 1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
- [18] Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration[J]. Front Immunol, 2019, 10: 705. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00705.
- [19] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [20] Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, et al. Exercise-induced oxidative stress: friend or foe?[J]. J Sport Health Sci, 2020, 9(5): 415-425. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
- [21] Kiran KR, Deepika VB, Swathy PS, et al. ROS-dependent DNA damage and repair during germination of NaCl primed seeds[J]. J Photochem Photobiol B, 2020, 213: 112050. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112050.
- [22] Deng LL, Du CZ, Song PY, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8852759. DOI: 10.1155/2021/8852759.
- [23] Wu LL, Sedgwick AC, Sun XL, et al. Reaction-based fluorescent probes for the detection and imaging of reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species[J]. Acc Chem Res, 2019, 52(9): 2582-2597. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00302.
- [24] Yan KC, Sedgwick AC, Zang Y, et al. Sensors, imaging agents, and theranostics to help understand and treat reactive oxygen species related diseases[J]. Small Methods, 2019, 3(7): 1900013. DOI: 10.1002/smt.201900013.
- [25] Yao MY, Lu YF, Shi L, et al. A ROS-responsive, self-immolative and self-reporting hydrogen sulfide donor with multiple biological activities for the treatment of myocardial infarction[J]. Bioact Mater, 2021, 9: 168-182. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.011.
- [26] Cui YX, Duan W, Jin Y, et al. Graphene quantum dot-decorated luminescent porous silicon dressing for theranostics of diabetic wounds[J]. Acta Biomater, 2021, 131: 544-554. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.07.018.
- [27] Dacy A, Haider N, Davis K, et al. Design and evaluation of an imager for assessing wound inflammatory responses and bioburden in a pig model[J]. J Biomed Opt, 2019, 25(3): 1-9. DOI: 10.1117/1.JBO.25.3.032002.
- [28] Wang H, Yu DQ, Li B, et al. Ultrasensitive magnetic resonance imaging of systemic reactive oxygen species in vivo for early diagnosis of sepsis using activatable nanoprobe[J]. Chem Sci, 2019, 10(13): 3770-3778. DOI: 10.1039/c8sc04961k.
- [29] Li C, Li S, Zhao J, et al. Ultrasmall magneto-chiral cobalt hydroxide nanoparticles enable dynamic detection of reactive oxygen species in vivo [J]. J Am Chem Soc, 2022, 144(4): 1580-1588. DOI: 10.1021/jacs.1c09986.
- [30] Li XL, Liu Y, Qi XW, et al. Sensitive activatable nanoprobe for real-time ratiometric magnetic resonance imaging of reactive oxygen species and ameliorating inflammation in vivo[J]. Adv Mater (Weinh), 2022, 34(19): e2109004. DOI: 10.1002/adma.202109004.
- [31] Zeng Y, Dou TT, Ma L, et al. Biomedical photoacoustic imaging for molecular detection and disease diagnosis: "always-on" and "turn-on" probes[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(25): e2202384. DOI: 10.1002/advs.202202384.
- [32] Li JY, Han FX, Ma JJ, et al. Targeting endogenous hydrogen peroxide at bone defects promotes bone repair[J]. Adv Funct Mater, 2022, 32(10): 2111208. DOI: 10.1002/adfm.202111208.
- [33] Zhang CY, Wang X, Du JF, et al. Reactive oxygen species-regulating strategies based on nanomaterials for disease treatment[J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 8(3): 2002797. DOI: 10.1002/advs.202002797.
- [34] Zhang L, Yang QC, Wang S, et al. Engineering multi-enzyme-mimicking covalent organic frameworks as pyroptosis inducers for boosting antitumor immunity[J]. Adv Mater, 2022, 34(13): e2108174. DOI: 10.1002/adma.202108174.
- [35] Toro-Pérez J, Rodrigo R. Contribution of oxidative stress in the mechanisms of postoperative complications and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Redox Rep, 2021, 26(1): 35-44. DOI: 10.1080/13510002.2021.1891808.
- [36] Liang MM, Yan XY. Nanozymes: from new concepts, mechanisms,

- and standards to applications[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(8): 2190-2200. DOI:10.1021/acs.accounts.9b00140.
- [37] Deng LL, Du CZ, Song PY, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8852759. DOI:10.1155/2021/8852759.
- [38] Liu JF, Wei BB, Che CC, et al. Enhanced stability of manganese superoxide dismutase by amino acid replacement designed via molecular dynamics simulation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128: 297-303. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.126.
- [39] Zeng ZY, He X, Li CY, et al. Oral delivery of antioxidant enzymes for effective treatment of inflammatory disease[J]. *Biomaterials*, 2021, 271:120753. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.120753.
- [40] Kumar S, Bhardwaj VK, Guleria S, et al. Improving the catalytic efficiency and dimeric stability of Cu,Zn superoxide dismutase by combining structure-guided consensus approach with site-directed mutagenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2022, 1863(1):148505. DOI:10.1016/j.bbabi.2021.148505.
- [41] Chang GZ, Dang QF, Liu CS, et al. Carboxymethyl chitosan and carboxymethyl cellulose based self-healing hydrogel for accelerating diabetic wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 292:119687. DOI:10.1016/j.carbpol.2022.119687.
- [42] Petronek MS, Stolwijk JM, Murray SD, et al. Utilization of redox modulating small molecules that selectively act as pro-oxidants in cancer cells to open a therapeutic window for improving cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101864. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101864.
- [43] Yu XJ, Liu CY, Yang LR, et al. Study on the antioxidant and anticancer activities of *Sorbus pohuashanensis* (Hance) Hedl flavonoids in vitro and its screen of small molecule active components[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(6): 2243-2253. DOI: 10.1080/01635581.2021.1998560.
- [44] Lux PE, Fuchs L, Wiedmaier-Czerny N, et al. Oxidative stability of tocochromanols, carotenoids, and fatty acids in maize (*Zea mays* L.) porridges with varying phytate concentrations during cooking and in vitro digestion[J]. *Food Chem*, 2022, 378:132053. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.132053.
- [45] Guo YX, Sun Q, Wu FG, et al. Polyphenol-containing nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic delivery[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(22): e2007356. DOI: 10.1002/adma.202007356.
- [46] Liu TF, Xiao BW, Xiang F, et al. Ultrasmall copper-based nanoparticles for reactive oxygen species scavenging and alleviation of inflammation related diseases[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2788. DOI:10.1038/s41467-020-16544-7.
- [47] Lin SM, Wade JD, Liu SP. De novo design of flavonoid-based mimetics of cationic antimicrobial peptides: discovery, development, and applications[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(1): 104-119. DOI:10.1021/acs.accounts.0c00550.
- [48] Sridhar K, Inbaraj BS, Chen BH. Recent advances on nanoparticle based strategies for improving carotenoid stability and biological activity[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 713. DOI: 10.3390/antiox10050713.
- [49] Wang Y, Li CY, Wan Y, et al. Quercetin-loaded ceria nanocomposite potentiate dual-directional immunoregulation via macrophage polarization against periodontal inflammation[J]. *Small*, 2021, 17(41):e2101505. DOI:10.1002/sml.202101505.
- [50] Miao RM, Jin FQ, Wang ZG, et al. Oral delivery of decanoic acid conjugated plant protein shell incorporating hybrid nanosystem leverage intestinal absorption of polyphenols[J]. *Biomaterials*, 2022, 281:121373. DOI:10.1016/j.biomaterials.2022.121373.
- [51] Yang BW, Chen Y, Shi JL. Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 4881-4985. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00626.
- [52] Mu J, Li CX, Shi Y, et al. Protective effect of platinum nano-antioxidant and nitric oxide against hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2513. DOI: 10.1038/s41467-022-29772-w.
- [53] Xu HH, Lv Y, Qiu DX, et al. An ultra-stretchable, highly sensitive and biocompatible capacitive strain sensor from an ionic nanocomposite for on-skin monitoring[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(4):1570-1578. DOI:10.1039/c8nr08589g.
- [54] Xu Z, Liu YJ, Ma R, et al. Thermosensitive hydrogel incorporating prussian blue nanoparticles promotes diabetic wound healing via ROS scavenging and mitochondrial function restoration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(12):14059-14071. DOI: 10.1021/acsami.1c24569.
- [55] Han SI, Lee SW, Cho MG, et al. Epitaxially strained CeO₂/Mn₃O₄ nanocrystals as an enhanced antioxidant for radioprotection[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(31): e2001566. DOI: 10.1002/adma.202001566.
- [56] Xi JQ, Wei G, An LF, et al. Copper/carbon hybrid nanozyme: tuning catalytic activity by the copper state for antibacterial therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11):7645-7654. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b02242.
- [57] Peng Y, He DF, Ge X, et al. Construction of heparin-based hydrogel incorporated with Cu₅O ultrasmall nanozymes for wound healing and inflammation inhibition[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10):3109-3124. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.02.006.
- [58] 彭源, 卢毅飞, 邓君, 等. 氧化铜纳米酶对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面修复的作用及其机制[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(12): 1139-1148. DOI: 10.3760/ema.j.cn501120-20200929-00426.

(收稿日期:2022-07-20)