

·综述·

负载纳米酶的组织工程支架在创面修复中的应用与进展

郝瑞南¹ 叶熙林¹ 徐柏龙² 孙芸² 刘惠玉² 饶烽³ 薛佳佳¹

¹有机无机复合材料国家重点实验室,生物医用材料北京实验室,先进弹性体材料研究中心,北京化工大学材料科学与工程学院,北京 100029;²北京市软物质科学与工程先进创新中心,生物纳米材料与转化工程实验室,生物过程北京市重点实验室,北京化工大学生物医学材料实验室,北京 100029;³北京大学人民医院创伤中心,国家创伤医学中心,北京 100044

通信作者:薛佳佳,Email:jiajiaxue@mail.buct.edu.cn

【摘要】 有效重建受损皮肤组织并恢复其完整性和功能性仍是当前创伤修复领域面临的重要医学问题。近年来,纳米酶和组织工程支架在再生医学领域的飞速发展,使得开发新型皮肤创伤修复材料成为可能。该综述立足于皮肤创伤修复与再生过程,简述了纳米酶及其催化机制,同时介绍了常见的负载纳米酶的组织工程支架及其制造策略,总结了负载纳米酶的组织工程支架在创面修复过程中抗菌、抗炎等阶段的应用并探讨了其未来发展方向。

【关键词】 生物相容性材料; 组织工程; 支架; 纳米酶; 创伤修复; 皮肤再生

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82002049);中央高校基本科研经费专项资金(buctrc202020)

Application and advances of nanozyme-loaded tissue engineering scaffolds in wound repair

Hao Ruinan¹, Ye Xilin¹, Xu Bolong², Sun Yun², Liu Huiyu², Rao Feng³, Xue Jiajia¹

¹State Key Laboratory of Organic-Inorganic Composites, Beijing Laboratory of Biomedical Materials, Center of Advanced Elastomer Materials, College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; ²Beijing Advanced Innovation Center for Soft Matter Science and Engineering, Bionanomaterials & Translational Engineering Laboratory, Beijing Key Laboratory of Bioprocess, Laboratory of Biomedical Materials, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; ³Trauma Center, Peking University People's Hospital, National Center for Trauma Medicine, Beijing 100044, China

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220806-00337

本文引用格式:郝瑞南,叶熙林,徐柏龙,等.负载纳米酶的组织工程支架在创面修复中的应用与进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(6):591-595. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220806-00337.

Hao RN, Ye XL, Xu BL, et al. Application and advances of nanozyme-loaded tissue engineering scaffolds in wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(6): 591-595. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20220806-00337.

Corresponding author: Xue Jiajia, Email: jiajiaxue@mail.buct.edu.cn

【Abstract】 At present, effective reconstruction of the integrity and functionality of damaged skin tissue remains an important medical problem in the field of wound repair. In recent years, the rapid development of nanozymes and tissue engineering scaffolds in the field of regenerative medicine has made it possible to develop new skin wound repair materials. Based on the process of skin wound repair and regeneration, this review briefly describes the nanozymes and its catalytic mechanism. At the same time, the common tissue engineering scaffolds loaded with nanozymes and their manufacturing strategies are introduced, the application of tissue engineering scaffolds loaded with nanozymes during the stages of anti-bacteria and anti-inflammation in the process of wound repair is summarized, and their future development direction is discussed.

【Key words】 Biocompatible materials; Tissue engineering; Stents; Nanozymes; Wound repair; Skin regeneration

Fund program: Youth Science Foundation Program of National Natural Science Foundation of China (82002049); Special Funds for Fundamental Scientific Research Expenses of Central Universities (buctrc202020)

皮肤作为人体最大的功能器官,承担着诸如感知疼痛、调节体温、分泌汗液以及多种物质的合成等重要的生理功能^[1]。作为人体与外界直接接触的主要屏障,皮肤起到保护机体免受外界有害影响的作用。但是手术切口及烧伤、慢性溃疡或糖尿病等疾病引起的大面积皮肤缺损,会导致



皮肤失去免疫屏障功能,从而增加细菌感染风险。皮肤创面修复是一个复杂且高度协调的动态过程,主要包括止血期、炎症期、增殖期和重塑期。目前,包括急性创面和慢性创面在内的皮肤损伤,在全世界范围内都是极具挑战性的临床问题。自体皮肤移植是皮肤损伤主要的治疗方法,但供体有限、继发损伤和感染风险限制了其应用,迫切需要开发新型医用创面敷料,以恢复皮肤的完整性,实现有效的创面修复。

近年来,随着组织工程和纳米技术的快速发展,研究人员发现了一些可模拟天然酶性能的纳米材料,如纳米酶。这些纳米材料能够调节细胞和组织内的氧化还原水平,从而消除或产生活性氧,起到抗炎、杀菌的作用^[2]。然而,纳米酶存在一些固有的不足,如活性氧寿命短、扩散距离有限,难以有效杀灭细菌^[3]。研究表明,将纳米酶与其他材料复合可以弥补单一纳米材料的不足。在皮肤组织修复领域,具有类酶活性的组织工程支架不仅能有效发挥纳米酶的作用,还可以集成多种功能,从而制备多功能的创面敷料。本综述简要介绍了纳米酶及其催化机制,重点介绍了常见的负载纳米酶的组织工程支架的制造策略及其在创伤修复中的应用进展和未来发展方向。

1 纳米酶

1.1 纳米酶的定义

纳米酶是一类制备简单、尺寸可控、功能可调的纳米材料,具有酶催化性质,在生理条件下能催化底物反应,表现出类似于天然酶的催化能力^[4]。可以通过调整纳米酶的尺寸、形态、化学成分和表面修饰等来改善其催化活性和特异性,以满足不同需求。目前已经研究了多种纳米材料来模拟不同天然酶,包括氧化酶、过氧化物酶(POD)、过氧化氢酶(CAT)、SOD等的功能^[5]。

1.2 纳米酶的催化机制

了解纳米酶的催化机制对于开发具有高催化效率和特定功能的新型纳米酶至关重要。目前,具有氧化还原酶活性的纳米酶可以大致分为以下2类:(1)助氧化剂型纳米酶,主要包括类氧化酶和POD,能够产生游离的自由基;(2)抗氧化剂型纳米酶,主要包括类CAT和SOD,能够清除游离的自由基^[6]。

研究表明,具有类氧化酶活性的纳米酶可以利用氧气催化底物生成过氧化氢^[7],在特定情况下还能产生超氧自由基。而POD模拟物可以将过氧化氢转化为羟自由基,提高细胞内活性氧水平。氧化铁纳米粒子(IONP)是最早且最广泛被研究的具有类POD活性的纳米酶。IONP的催化作用遵循芬顿反应或者类芬顿反应的原理,即过氧化氢和二价的铁离子结合产生强氧化性的羟基自由基^[8]。然而同样具备类POD活性的普鲁士蓝纳米粒子和氧化钴纳米粒子在催化过程中与IONP的催化机制不同。

研究表明,类CAT纳米酶能够将过氧化氢分解为水和氧气。这一过程依赖于纳米酶和底物的浓度,随着二

者浓度的增加,分解速度加快^[9],该过程可有效防止活性氧积累,保护细胞免受氧化应激损伤。对于具有类CAT活性的纳米氧化铈,研究者已经对其催化机制进行初步研究。研究表明,纳米氧化铈的活性取决于三价铈离子/四价铈离子比值。当三价铈离子/四价铈离子比值较低时,纳米氧化铈表现出类CAT的活性;然而较高的三价铈离子/四价铈离子比值使纳米氧化铈具有类SOD的活性。Celardo等^[10]对具有类CAT活性的纳米氧化铈的催化机制进行了详细研究,证实过氧化氢首先结合到四价铈离子表面的氧空位上,然后空位被还原,释放氧气,同时四价铈离子被还原为三价铈离子。随后,过氧化氢再次附着到空位上,将三价铈离子氧化为四价铈离子,同时生成水分子。

具有类SOD活性的纳米酶能够通过歧化反应将超氧化物歧化为氧气和过氧化氢,以减轻氧化损伤^[11]。然而,该反应产生的过氧化氢对细胞生物分子仍然具有毒性,因此需要进一步将过氧化氢转化为氧气和水,从而降低细胞内活性氧水平,提高细胞活力。研究表明,纳米氧化铈在三价铈离子/四价铈离子比值较高时具有类SOD的活性,其催化机制为超氧化物阴离子与四价铈离子发生氧化反应,生成氧气和三价铈离子^[10]。目前,纳米酶的催化机制仍不十分清楚,并且上述研究大多在体外进行,尚需进一步研究验证其在生物体内的作用机制。

2 具有类酶活性的组织工程支架的制备

2.1 具有类酶活性的水凝胶支架的制备

功能化的水凝胶被视为理想的创伤敷料,因为它具有良好的亲水性、生物相容性和类ECM的三维多孔结构等特点^[12-13]。通过合理设计,可以开发出负载治疗性药物、多肽、生长因子、细胞和纳米酶的功能化水凝胶敷料,以满足不同类型创面治疗的需求。其中最为常见的是负载纳米酶的水凝胶贴片。通过将纳米酶与水凝胶前体溶液混合,并通过物理或化学作用使水凝胶交联,可以获得具有类酶活性的贴片状水凝胶支架。纳米酶可以游离形式分散在水凝胶基质中,也可以通过接枝反应与聚合物链结合。此外,随着三维打印技术的飞速发展,可以通过三维打印机打印出负载纳米酶活性水凝胶贴片。在创面愈合方面,三维打印技术能够实现个性化形状和结构的组织打印,根据缺损形状或皮肤结构,打印出具有与皮肤结构相似的水凝胶。对于不规则创面,传统的贴片难以完美覆盖和贴合,而可注射水凝胶为修复不规则创面提供了解决方案。Jin等^[14]将同时具有类SOD酶和类CAT酶活性的含铜镍双金属中空纳米微球负载到可注射的热敏型泊洛沙姆水凝胶前体溶液中,通过升高温度,使聚合物链之间的相互作用力增强,导致聚合物形成网状结构,从而形成水凝胶。此外,为适用于不规则创面,另一种替代策略是构建水凝胶微球。通常可以通过批量乳化法、微流控法、光刻法、电喷法和机械破碎法制备水凝胶微球。与块状水凝胶相比,可注射的水凝胶微球尺寸更小,更适用于不规则创面和微小创面的治疗。Shen

等^[15]将二氧化锰-乳酸氧化酶通过化学键接枝到微流控法制备的甲基丙烯酸酯化透明质酸多孔微球上,制备出纳米酶功能化的可注射水凝胶微球。水凝胶微针是常见的负载纳米酶的形式之一,通过将负载纳米酶的水凝胶前体溶液倾倒在微针模具中,并多次负压除泡和浓缩固化,可制备负载纳米酶的水凝胶微针。与水凝胶贴片相比,水凝胶微针能够在皮肤受损部位实现纳米酶的深层递送。

2.2 具有类酶活性的静电纺丝纤维支架的制备

近年来,静电纺丝纳米纤维因具有孔隙率高、比表面积大以及类似 ECM 的结构和设计灵活等特点而备受科研人员关注^[16-17]。目前,许多研究者通过将纳米酶负载到纤维材料中,成功构建了具有类酶活性的纳米纤维支架,为不同类型创面的治疗提供了一种新选择。

静电纺丝纳米纤维能够增强纳米酶的活性和稳定性,其中一种简单有效的方法是将纳米酶与静电纺丝前驱体溶液混合,通过静电纺丝设备制备出具有类酶活性的纳米纤维支架。Hu 等^[18]将赤铁矿纳米酶添加到聚乙烯醇溶液中,通过静电纺丝制备了具有类 POD 活性的纳米纤维膜。另外一种方法是将聚合物溶液和纳米酶的前体溶液混合,通过静电纺丝技术和煅烧后处理技术,制备出具有类酶活性的纳米纤维,例如将掺杂钴盐和锰盐的静电纺丝纳米纤维进行煅烧,可以制备出具有中空结构的钴酸锰纳米纤维^[19]。此外,静电纺丝技术结合其他技术也可以制备出性能优异的具有类酶活性的纳米纤维,如结合水热反应,可在静电纺丝制备的二氧化钛纳米纤维上形成均匀的片状二硫化钼,得到核壳结构的具有类 CAT 活性的纳米纤维^[20]。聚合物辅助热化学还原法也可以用于制备具有类酶活性的纳米纤维,通过控制纳米酶的形态来影响其催化活性。有研究者首先通过静电纺丝技术制备四氧化三铁纳米纤维,然后在高温氩气条件下煅烧纤维膜,得到具有类 CAT 活性的纳米纤维膜,并证实这种方法制备的四氧化三铁纳米纤维展现出比商用四氧化三铁纤维更高的催化活性^[21]。对于一些活性较差的纳米酶,常将其与其他功能性纳米材料结合形成杂化物,然后通过静电纺丝技术制备具有类纳米酶活性的纳米纤维^[22]。

3 负载纳米酶的组织工程支架在创面修复中的应用

3.1 具有抗菌性能的负载纳米酶的组织工程支架的应用

细菌感染是创面愈合过程中的一个迫切需要解决的问题^[23]。抗菌药物的使用降低了由细菌感染引起的患者死亡风险,但抗菌药物的滥用导致多重耐药菌的出现,增加了创面治疗的难度^[24]。纳米酶通过催化活性氧的产生表现出广谱的抗菌活性,通过合理的调控和修饰,纳米酶有望成为抗菌治疗的新选择。

具有类氧化酶和类 POD 活性的纳米酶可以分别催化氧气和过氧化氢产生大量的活性氧,直接杀死细菌^[25]。负载铂纳米粒子的 9-苄甲氧羰基修饰的二苯丙氨酸水凝胶具有类氧化酶和 POD 活性,可以催化过氧化氢产生大量活性氧,

具有出色的抗菌效果^[26]。此外,纳米酶还可以释放少量金属离子,协同杀菌。Jia 等^[27]设计、合成了一种具有类 POD 活性的单宁酸螯合银纳米酶水凝胶,其中单宁酸螯合银纳米酶可以迅速催化过氧化氢产生羟自由基,杀死大鼠创面细菌。水凝胶中银离子的释放可以破坏细菌的细胞膜,实现长效抗菌。Li 等^[28]基于离子共价有机框架结构,合成了一种类 POD 和葡萄糖氧化酶的多酶活性复合纳米酶,可以通过催化葡萄糖氧化实现级联反应,有效产生羟自由基并杀死小鼠创面处的细菌。

尽管类 POD 纳米酶可以通过催化过氧化氢产生羟自由基来杀死细菌,但创面微环境中的过氧化氢的浓度限制了类 POD 的抗菌效果,并且过高的活性氧水平会对正常组织造成损伤。为解决这些问题,一种策略是利用纳米酶的近红外吸收和光热转化效率,采取光热疗法协同抗菌。Sang 等^[29]设计了一种负载二硫化钼的水凝胶创面敷料,可以通过近红外光热转化实现有效的抗菌。其中二硫化钼除了具有类 POD 的活性外,同时还具有光热转化效应,可通过光热治疗杀死小鼠创面处细菌;温和光热效应可以进一步促进二硫化钼纳米酶的催化活性,增强其抗菌效果。Li 等^[30]设计并制备了一种带有聚多巴胺涂层的双层水凝胶结构。聚多巴胺涂层不仅为水凝胶提供黏附性,还能将水凝胶中负载的银离子还原为银纳米粒子,赋予水凝胶光热转化能力和类 POD 活性。近红外光照射可增强银纳米酶的活性,产生羟基自由基,同时释放的银离子可以实现协同抗菌作用。这种局部光热的非侵入性疗法能有效地协同纳米酶,展现出出色的抗菌效果。

超声驱动的声动力疗法是一种出色的非侵入式抗菌疗法,它利用超声波激活声敏剂,触发纳米酶活性并产生活性氧,以起到抗菌作用。该疗法具有无创性和良好的组织穿透性等优势^[31]。然而,声敏剂在感染部位的富集程度较低,微环境中的缺氧会限制声敏剂的治疗效果。研究表明,将纳米酶与声敏剂结合可以改善声敏剂在小鼠感染部位的聚集情况,纳米酶在超声作用下也可恢复活性,催化内源性过氧化氢分解产生氧气,改善创面微环境的缺氧情况,从而促进活性氧的产生^[31]。这种基于纳米酶活性的“激活”和“阻断”方法使得声动力疗法成为一种精确可控的抗菌方法。然而,大部分研究仍基于全身给药策略递送声敏剂和纳米酶,无法有效实现感染部位的局部递送。因此亟待开发新型的负载纳米酶和声敏剂的组织工程支架,来实现创面部位的细菌感染治疗。

3.2 具有抗炎性能的负载纳米酶的组织工程支架的应用

细胞代谢产生的活性氧是一系列单电子还原反应的产物,包括超氧阴离子自由基、羟自由基、羟基自由基以及过氧化氢等^[32]。适量的活性氧在信号转导及细胞增殖、迁移和分化等方面发挥重要作用,但过量的活性氧会影响细胞和大分子物质的活性,阻碍创面愈合。具有抗炎活性的纳米酶通常表现出与抗菌纳米酶相反的催化活性,它们常具有类 CAT 和 SOD 活性,可与过量的活性氧反应,以保护正常

细胞和治疗剂的活性。目前可将能够清除活性氧的纳米酶负载到组织工程支架中,构筑多功能创面敷料。例如有研究者通过静电纺丝技术制备了包含氧化铈纳米颗粒的聚己内酯-明胶纳米纤维^[33],这种纳米纤维具有良好的降解性能,氧化铈纳米颗粒会随着纤维网络的降解而释放;氧化铈纳米酶通过模拟SOD活性,清除过量的活性氧,以保护细胞使其免受氧化应激损伤。

对于慢性创面,除了高水平的活性氧严重破坏氧化还原平衡以外,缺氧微环境容易导致血管再生困难,使得氧气和营养物质无法输送到受损组织,进一步加重炎症反应。因此,开发能清除活性氧并产生氧气的纳米酶功能化组织工程支架至关重要。近期,研究人员通过将聚乙二醇甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和丙烯酰胺经自由基聚合合成亲水性聚合物并与超支化聚-L-赖氨酸修饰的二氧化锰纳米酶交联,成功制备了多功能产氧水凝胶创面敷料^[34],其中二氧化锰纳米酶可以模拟CAT,催化过氧化氢产生大量的氧气,缓解糖尿病大鼠创面的炎症水平,并促进血管的生成。除了供给氧气外,Xiong等^[35]将来源于M2型巨噬细胞外泌体、二氧化锰纳米酶和碱性FGF整合到可注射透明质酸水凝胶中,其中M2型巨噬细胞外泌体可以诱导巨噬细胞极化,协同二氧化锰纳米酶催化过氧化氢产生氧气,显著缩短慢性糖尿病小鼠创面炎症阶段,促进血管生成。

除了改善创面处的氧化微环境以外,保护促进创面愈合治疗剂的活性也尤为重要。高水平的活性氧可能导致生物活性因子和核酸等生物大分子失活,从而影响其治疗效果。为解决上述问题,Wu等^[36]提出了一种独特的“种子和土壤”的策略,制备了一种负载聚乙炔亚胺功能化氧化铈纳米酶的胶原蛋白水凝胶,该水凝胶可以调节糖尿病创面中的活性氧水平,并保护一种具有促进血管再生的小分子非编码调控RNA——miRNA的活性。氧化铈纳米酶和miRNA能够有效清除创面的活性氧并促进血管再生,加快糖尿病大鼠创面愈合,有效促进创面处胶原蛋白沉积、血管新生。

具有类SOD或CAT活性的组织工程支架能清除细胞内过量的活性氧,有效防止氧化损伤和过度炎症反应。此外,静电纺丝纤维或水凝胶支架实现了纳米酶的局部递送和可控释放,有利于受损组织的细胞增殖、黏附和迁移。

3.3 条件响应型负载纳米酶的组织工程支架的应用

具有单一活性的纳米酶只能在创面愈合的特定阶段发挥功能。有研究人员观察到,某些金属氧化物或硫化物在不同pH值条件下表现出不同的类酶活性。通过设计组装新型纳米酶,可以获得条件响应型多功能创面敷料。Li等^[37]设计了一种基于二硫化钼纳米片的复合改性纳米酶,并将其负载到可注射水凝胶中。在酸性条件下,该纳米酶表现出类POD及葡萄糖氧化酶的活性,可消耗糖尿病大鼠创面处的葡萄糖并产生羟自由基以清除创面部位的细菌。而在碱性条件下,该纳米酶具有类SOD和CAT的活性,可以清除过量的活性氧,减少氧化应激损伤。条件响应型纳米

酶可以通过自响应或人为控制来表现出不同的酶活性。负载此类纳米酶的创面敷料突破了单一酶活性的局限性,在创面愈合不同阶段呈现出抗菌、抗炎、促修复等功能,最终促进复杂创面愈合。

4 总结与展望

本文总结了纳米酶的定义和其催化机制,以及用于皮肤创伤修复的具有类酶活性的组织工程支架的构建策略及研究进展。然而,目前负载纳米酶的组织工程支架仍存在一些问题和挑战。相对于天然酶,大多数报道的纳米酶在底物选择性方面表现较差,因此在设计纳米酶或负载纳米酶的敷料时,需要提高其催化选择性。随着纳米酶在生物医学领域中的应用增多,研究其生物安全性和毒性变得至关重要。未来的发展方向是深入了解纳米酶与生物体的相互作用机制,并开展系统性的生物安全性评估,以确保其在临床应用中的安全性和可靠性。此外,负载纳米酶的组织工程支架无法实时监测创面愈合状态,以致难以及时调整治疗手段,这是当前创面治疗的难点之一。虽然离完全解决这些问题还有一定距离,但相信随着多学科的发展与融合,将开发出更多治疗效果佳且安全可靠的基于纳米酶的新型组织工程支架,以满足临床需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Oliver S, Pham T, Li Y, et al. More than skin deep: using polymers to facilitate topical delivery of nitric oxide[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(2): 391-405. DOI: 10.1039/d0bm01197e.
- [2] Zhang Y, Jin Y, Cui H, et al. Nanozyme-based catalytic theranostics[J]. *RSC Adv*, 2019, 10(1): 10-20. DOI: 10.1039/c9ra09021e.
- [3] Li Y, Zhu W, Li J, et al. Research progress in nanozyme-based composite materials for fighting against bacteria and biofilms[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 198: 111465. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111465.
- [4] Wang X, Hu Y, Hui W. Nanozymes in bionanotechnology: from sensing to therapeutics and beyond[J]. *Inorg Chem Front*, 2016, 3(1): 41-60. DOI: 10.1039/C5QI00240K.
- [5] Dong H, Fan Y, Zhang W, et al. Catalytic mechanisms of nanozymes and their applications in biomedicine[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(5): 1273-1296. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.9b00171.
- [6] 戈明亮,李越颖,梁国栋. 纳米酶在传感检测中的应用研究进展[J]. *材料导报*, 2021, 35(19): 19195-19203. DOI: 10.11896/cldb.20060177.
- [7] Wang H, Wan K, Shi X. Recent advances in nanozyme research[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(45): e1805368. DOI: 10.1002/adma.201805368.
- [8] 李卓轩,封开政,张薇,等. 纳米酶的催化机制及应用[J]. *科学通报*, 2018, 63(21): 2128-2139. DOI: 10.1360/N972018-00426.
- [9] Yang W, Yang X, Zhu L, et al. Nanozymes: activity origin, catalytic mechanism, and biological application[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021, 448: 214170. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.214170.

- [10] Celardo I, Pedersen JZ, Traversa E, et al. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2011, 3(4):1411-1420. DOI:10.1039/c0nr00875c.
- [11] Dai Y, Ding Y, Li L. Nanozymes for regulation of reactive oxygen species and disease therapy[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2021, 32(9): 2715-2728. DOI: 10.1016/j.ccllet.2021.03.036.
- [12] Hao R, Cui Z, Zhang X, et al. Rational design and preparation of functional hydrogels for skin wound healing[J]. *Front Chem*, 2021, 9:839055. DOI:10.3389/fchem.2021.839055.
- [13] 周紫萱, 姜耀男, 肖仕初. 原位成形可注射水凝胶特性及其促创面愈合作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(1): 82-85. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200428-00243.
- [14] Jin X, Zhang W, Shan J, et al. Thermosensitive hydrogel loaded with nickel-copper bimetallic hollow nanospheres with SOD and CAT enzymatic-like activity promotes acute wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(45): 50677-50691. DOI:10.1021/acsmi.2c17242.
- [15] Shen J, Chen A, Cai Z, et al. Exhausted local lactate accumulation via injectable nanozyme-functionalized hydrogel microsphere for inflammation relief and tissue regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2022, 12:153-168. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.10.013.
- [16] Gul A, Gallus I, Tegginamath A, et al. Electrospun antibacterial nanomaterials for wound dressings applications[J]. *Membranes (Basel)*, 2021, 11(12): 908. DOI: 10.3390/membranes11120908.
- [17] Gao C, Zhang L, Wang J, et al. Electrospun nanofibers promote wound healing: theories, techniques, and perspectives[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(14):3106-3130. DOI: 10.1039/d1tb00067e.
- [18] Hu M, Korschelt K, Daniel P, et al. Fibrous nanozyme dressings with catalase-like activity for h₂O₂ reduction to promote wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(43):38024-38031. DOI:10.1021/acsmi.7b12212.
- [19] Gao L, Shaabani S, Reyes Romero A, et al. Correction: 'chemistry at the speed of sound': automated 1536-well nanoscale synthesis of 16 scaffolds in parallel[J]. *Green Chem*, 2023, 25(10):4138. DOI:10.1039/d3gc90037a.
- [20] Zhu W, Chi M, Gao M, et al. Controlled synthesis of titanium dioxide/molybdenum disulfide core-shell hybrid nanofibers with enhanced peroxidase-like activity for colorimetric detection of glutathione[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 528: 410-418. DOI:10.1016/j.jcis.2018.05.068.
- [21] Chen S, Chi M, Zhu Y, et al. A facile synthesis of superparamagnetic Fe₃O₄ nanofibers with superior peroxidase-like catalytic activity for sensitive colorimetric detection of l-cysteine[J]. *Applied Surface Science*, 2018, 440: 237-244. DOI: 10.1016/j.apsusc.2018.01.152.
- [22] Song W, Zhao B, Wang C, et al. Electrospun nanofibrous materials: a versatile platform for enzyme mimicking and their sensing applications[J]. *Composites Communications*, 2019, 12: 1-13. DOI: 10.1016/j.coco.2018.12.005.
- [23] 金荣华, 张珍珠, 徐鹏钦, 等. 三维生物打印抗菌型水凝胶对大鼠全层皮肤缺损创面的作用[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(2):165-174. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20210809-00274.
- [24] Mihai MM, Dima MB, Dima B, et al. Nanomaterials for wound healing and infection control[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(13):2176. DOI:10.3390/ma12132176.
- [25] Wang Q, Wei H, Zhang Z, et al. Nanozyme: an emerging alternative to natural enzyme for biosensing and immunoassay[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2018, 105: 218-224. DOI: 10.1016/j.trac.2018.05.012.
- [26] Chen J, Zhang S, Chen X, et al. A self-assembled fmoc-diphenylalanine hydrogel-encapsulated pt nanozyme as oxidase- and peroxidase-like breaking pH limitation for potential antimicrobial application[J]. *Chemistry*, 2022, 28(26):e202104247. DOI:10.1002/chem.202104247.
- [27] Jia Y, Lv X, Hou Y, et al. Mussel-inspired nanozyme catalyzed conductive and self-setting hydrogel for adhesive and antibacterial bioelectronics[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(9): 2676-2687. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.01.033.
- [28] Li Y, Wang L, Liu H, et al. Ionic covalent-organic framework nanozyme as effective cascade catalyst against bacterial wound infection[J]. *Small*, 2021, 17(32): e2100756. DOI: 10.1002/smll.202100756.
- [29] Sang Y, Li W, Liu H, et al. Construction of nanozyme-hydrogel for enhanced capture and elimination of bacteria[J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29: 1900518. DOI: 10.1002/adfm.201900518.
- [30] Li Y, Fu R, Duan Z, et al. Mussel-inspired adhesive bilayer hydrogels for bacteria-infected wound healing via NIR-enhanced nanozyme therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 210: 112230. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112230.
- [31] Sun D, Pang X, Cheng Y, et al. Ultrasound-switchable nanozyme augments sonodynamic therapy against multidrug-resistant bacterial infection[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2):2063-2076. DOI:10.1021/acsnano.9b08667.
- [32] Dickinson BC, Chang CJ. Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(8):504-511. DOI:10.1038/nchembio.607.
- [33] Rather HA, Thakore R, Singh R, et al. Antioxidative study of cerium oxide nanoparticle functionalised PCL-gelatin electrospun fibers for wound healing application[J]. *Bioact Mater*, 2017, 3(2): 201-211. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.09.006.
- [34] Tu C, Lu H, Zhou T, et al. Promoting the healing of infected diabetic wound by an anti-bacterial and nano-enzyme-containing hydrogel with inflammation-suppressing, ROS-scavenging, oxygen and nitric oxide-generating properties[J]. *Biomaterials*, 2022, 286:121597. DOI:10.1016/j.biomaterials.2022.121597.
- [35] Xiong Y, Chen L, Liu P, et al. All-in-one: multifunctional hydrogel accelerates oxidative diabetic wound healing through timed-release of exosome and fibroblast growth factor[J]. *Small*, 2022, 18(1): e2104229. DOI: 10.1002/smll.202104229.
- [36] Wu H, Li F, Shao W, et al. Promoting angiogenesis in oxidative diabetic wound microenvironment using a nanozyme-reinforced self-protecting hydrogel[J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(3):477-485. DOI:10.1021/acscentsci.8b00850.
- [37] Li Y, Fu R, Duan Z, et al. Injectable hydrogel based on defect-rich multi-nanozymes for diabetic wound healing via an oxygen self-supplying cascade reaction[J]. *Small*, 2022, 18(18): e2200165. DOI: 10.1002/smll.202200165.

(收稿日期: 2022-08-06)