

· 论 著 ·

本文亮点:

- (1) 制备了一种负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酰化明胶水凝胶(以下简称复合水凝胶),该水凝胶具备动态活性氧响应性纳米酶释放的能力。
- (2) 证明了复合水凝胶可有效改善创面的血流灌注并有效杀灭耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,从而显著促进小鼠烧伤感染性创面愈合。

Highlights:

- (1) The phenylboronic acid-modified gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogel loaded with copper-doped cerium oxide nanozyme (hereinafter referred to as composite hydrogel) was prepared, which exhibited the capability of dynamic reactive oxygen species-responsive nanozyme release.
- (2) It was demonstrated that the composite hydrogel effectively improved the wound blood perfusion and efficiently killed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, thereby significantly promoting the healing of infected burn wounds in mice.



负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的 GelMA 水凝胶的性能及其对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响

尚奕江¹ 陈玥蓉¹ 梁振² 王旭鹏¹

¹西安理工大学艺术与设计学院,西安 710048;²空军军医大学第一附属医院整形科,西安 710032

通信作者:王旭鹏,Email:wangxupeng@xaut.edu.cn

【摘要】 目的 探讨负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酰化明胶(GelMA)水凝胶(以下简称复合水凝胶)的性能及其对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响。**方法** 该研究为包含成组设计与重复测量设计的实验研究。制备具有三维疏松多孔网状结构的苯硼酸修饰的 GelMA 水凝胶(以下简称单纯水凝胶),采用水热法制备呈均匀球形结构的含铜氧化铈纳米酶。筛选出终质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的含铜氧化铈纳米酶对人脐静脉内皮细胞活力无明显影响且具有较高的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性,将其加入单纯水凝胶中制备复合水凝胶。取复合水凝胶用磷酸盐缓冲液(PBS)或过氧化氢溶液浸泡 24、48、72 h 后,计算复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比,样本数均为 3。取 30 只 8 周龄雄性 BALB/c 小鼠,于脊柱两侧对称位置造成 2 个烧伤创面后,滴加耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌液,构建烧伤感染性创面。按随机数字表法(分组方法后同)将小鼠分为对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组,每组 10 只小鼠(20 个创面)。对对照组小鼠创面不行药物

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260430-00178

收稿日期 2026-04-30

引用本文:尚奕江,陈玥蓉,梁振,等. 负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的 GelMA 水凝胶的性能及其对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2026, 42(8): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260430-00178.

Shang Yijiang, Chen Yuerong, Liang Zhen, et al. Performance of phenylboronic acid-modified GelMA hydrogel loaded with copper-doped cerium oxide nanozyme and its effect on healing of infected burn wounds in mice[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(8): 1-10. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20260430-00178.



干预,对单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面分别滴加单纯水凝胶、复合水凝胶,持续 14 d。于伤后 3、7、14 d,测量并计算剩余创面面积百分比,样本数为 4。于伤后 3 d,用“平板计数法”计算创面中 MRSA 浓度,样本数为 3。于伤后 5 d,采用激光散斑血流成像系统评估创面血流灌注量,样本数为 3。另取 6 只 8 周龄雄性 BALB/c 小鼠,分为 PBS 组和复合水凝胶埋置组,每组 3 只,分别于小鼠背部中央皮下注射 PBS 和皮下埋置复合水凝胶。于处理 14 d 后,采集腹腔全血,检测血常规指标和血生化指标。 **结果** 在 PBS 和过氧化氢溶液中分别浸泡 24、48、72 h 后,复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比总体比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 30.29、65.16, $P < 0.05$)。伤后 3、7、14 d,与对照组比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠剩余创面面积百分比均显著降低($P < 0.05$),且复合水凝胶组小鼠剩余创面面积百分比均明显低于单纯水凝胶组($P < 0.05$)。伤后 3 d,与对照组比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面中 MRSA 浓度均明显降低($P < 0.05$);复合水凝胶组小鼠创面中 MRSA 浓度明显低于单纯水凝胶组($P < 0.05$)。伤后 5 d,与对照组[(221±25)灌注单位]比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量[分别为(313±53)、(535±104)灌注单位]均明显升高($P < 0.05$);复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量明显高于单纯水凝胶组($P < 0.05$)。处理 14 d 后,复合水凝胶埋置组和 PBS 组小鼠血常规指标和血生化指标均维持在正常生理范围内且组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 复合水凝胶具有良好的生物相容性、活性氧响应性和优异的抗菌性,可通过早期消除创面 MRSA 和促进血流恢复,加速小鼠烧伤感染性创面愈合。

【关键词】 烧伤; 感染; 生物相容性材料; 水凝胶类; 活性氧; 含铜氧化铈纳米酶; 抗菌性能; 创面愈合

基金项目:陕西省青年杰出人才支持计划配套基金(106-451420001)

Performance of phenylboronic acid-modified GelMA hydrogel loaded with copper-doped cerium oxide nanozyme and its effect on healing of infected burn wounds in mice

Shang Yijiang¹, Chen Yuerong¹, Liang Zhen², Wang Xupeng¹

¹School of Art and Design, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China; ²Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Xupeng, Email: wangxupeng@xaut.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the performance of phenylboronic acid-modified gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogel loaded with copper-doped cerium oxide nanozyme (hereinafter referred to as composite hydrogel) and its effects on healing of infected burn wounds in mice. **Methods** This study was an experimental study including group design and repeated measures design. The phenylboronic acid-modified GelMA hydrogel (hereinafter referred to as simple hydrogel) with a three-dimensional loose porous network structure was prepared. The copper-doped cerium oxide nanozyme with a uniform spherical structure was prepared by a hydrothermal method. The copper-doped cerium oxide nanozyme with a final mass concentration of 100 µg/mL, which had no obvious effect on the viability of human umbilical vein endothelial cells and possessed high superoxide dismutase and catalase activities, was screened out and added into the simple hydrogel to prepare the composite hydrogel. After the composite hydrogels were soaked in phosphate buffer saline (PBS) or hydrogen peroxide solution for 24, 48, and 72 h, the release percentages of copper-doped cerium oxide nanozymes in the composite hydrogel were calculated, with sample size of 3. Thirty 8-week-old male BALB/c mice were taken, and after two burn wounds were created at symmetrical positions on both sides of the spine, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacterial suspension was dropped to construct infected burn wounds. According to the random number table method (the same grouping method below), the mice were divided into control group, simple hydrogel group, and composite hydrogel group, with 10 mice in each group (20 wounds). No drug intervention was performed on the wounds of the mice in control group, the simple hydrogel and composite hydrogel were dropped on the wounds of the mice in simple hydrogel group and composite hydrogel group, respectively, lasting for 14 d. At post injury day (PID) 3, 7, and 14, the percentage of residual wound area was measured and calculated, with sample size of 4. At PID 3, the MRSA concentration in the wound was calculated using the "plate counting method", with sample size of 3. At PID 5, the wound blood perfusion volume was evaluated by a laser speckle blood flow imaging system, with sample size of 3. Another 6 8-week-old male BALB/c mice were taken and divided into PBS group and composite hydrogel implantation group, with 3 mice in each group, and PBS was subcutaneously injected and composite hydrogels were

subcutaneously implanted into the center of the mice's backs, respectively. At 14 d after treatment, abdominal whole blood was collected, then the blood routine test indexes and blood biochemical test indexes were detected. **Results** After immersion in PBS and hydrogen peroxide solution for 24, 48, and 72 h, respectively, the overall differences in the release percentages of copper-doped cerium oxide nanozymes in the composite hydrogel were statistically significant (with F values of 30.29 and 65.16, respectively, $P < 0.05$). At PID 3, 7, and 14, compared with those in control group, the percentages of residual wound area of mice in simple hydrogel group and composite hydrogel group were all significantly reduced ($P < 0.05$); the percentages of residual wound area of mice in composite hydrogel group were significantly lower than those in simple hydrogel group ($P < 0.05$). At PID 3, compared with that in control group, the MRSA concentrations in the wounds of mice in simple hydrogel group and composite hydrogel group were both significantly decreased ($P < 0.05$); the MRSA concentration in the wounds of mice in composite hydrogel group was significantly lower than that in simple hydrogel group ($P < 0.05$). At PID 5, compared with (221±25) perfusion units in control group, the wound blood perfusion volumes of mice in simple hydrogel group and composite hydrogel group [(313±53) and (535±104) perfusion units, respectively] were both significantly increased ($P < 0.05$); the wound blood perfusion volume of mice in composite hydrogel group was significantly higher than that in simple hydrogel group ($P < 0.05$). At 14 d after treatment, the blood routine test indexes and blood biochemical test indexes of mice in composite hydrogel implantation group and PBS group were all maintained within normal physiological ranges. There were no statistically significant differences between the two groups of mice ($P > 0.05$). **Conclusions** The composite hydrogel possesses good biocompatibility, reactive oxygen species responsiveness, and excellent antibacterial properties, and the healing of infected burn wounds in mice can be accelerated by it through the early elimination of MRSA in the wounds and the promotion of blood flow recovery.

【Key words】 Burns; Infection; Biocompatible materials; Hydrogels; Reactive oxygen species; Cerium oxide copper nanoenzyme; Antibacterial property; Wound healing

Fund program: Supporting Fund for the Shaanxi Province Young Outstanding Talent Support Program (106-451420001)

创面因皮肤缺损导致天然免疫屏障破坏,易受外界病菌侵袭。其中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染是烧伤创面治疗中面临的严峻挑战之一^[1-3]。创面感染可引发并发症并威胁患者健康;同时,持续的炎症反应会导致局部免疫微环境失衡,形成细菌感染的恶性循环^[4-6]。鉴于现有临床敷料抗菌效果有限,亟需开发兼具抗菌与微环境调控功能的新型敷料。甲基丙烯酰化明胶(gelatin methacryloyl, GelMA)作为理想的敷料基材,具有良好的生物相容性与可降解性。GelMA在生理条件下易交联、可酶降解,并能促进ECM形成,在组织工程中展现出应用潜力^[7-9]。通过在GelMA分子链上引入苯硼酸基团,苯硼酸可与组织表面富含羟基的基团形成动态硼酸酯键,从而赋予水凝胶湿态黏附性与活性氧响应性,进而实现水凝胶的响应性降解与药物递送^[10-12]。为进一步调控微环境,体系内可引入兼具SOD和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性的氧化铈纳米酶。该纳米酶可通过级联反应清除活性氧并协同释放氧气,从而减轻氧化应激并促进创面愈合。此外,微量元素铜具备抗菌与促血管生成作用,在

创面修复领域具备良好应用潜力^[13-14]。

本研究团队制备一种负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的GelMA水凝胶(以下简称复合水凝胶),旨在构建兼具良好抗菌性与活性氧响应性的功能化支架,并深入研究其对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响。

1 材料与方法

本研究为包含成组设计与重复测量设计的实验研究,研究中对实验动物的处理符合国家和空军军医大学动物伦理委员会的有关规定。本研究遵循了“3R”原则,即减少(Reduction)、替代(Replacement)、优化(Refinement)原则,对实验动物给予人道的保护。

1.1 主要材料来源

36只健康无特殊病原体级8周龄体重25~30 g雄性BALB/c小鼠购自空军军医大学动物实验中心,实验动物生产许可证号:SCXK(军)2022-0011,使用许可证号:SYXK(军)2022-0018。所有小鼠饲养于无特殊病原体级屏障环境,环境温度21~24℃,并采用12 h明暗交替光照周期,保证充足食物和水。

人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)株购自中国科学院上海细胞库。MRSA ATCC 25922 购自美国模式培养物集存库。六水合硝酸铈和硝酸铜购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,猪皮明胶和氮蓝四唑购自美国 Sigma-Aldrich 公司,甲基丙烯酸酐、核黄素、甲硫氨酸购自上海麦克林生化科技股份有限公司,细胞计数试剂盒-8 购自美国 Abbkine 公司,光引发剂(苯基-2, 4, 6-三甲基苯甲酰基次膦酸锂)及 LS-1601-405 型蓝光固化光源和紫外光源购自苏州永沁泉智能设备有限公司。针头滤膜过滤器购自德国赛多利斯公司。无菌透明手术敷贴购自美国 3M 公司。

Quattro S 型扫描电子显微镜购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司, JEM-2100F 型透射电子显微镜购自日本 JEOL 公司, Spark 10M 型多功能酶标仪购自瑞士 TECAN 公司, RFLSI-ZW 型激光散斑血流成像系统购自深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司。

1.2 材料的制备与性能检测

1.2.1 苯硼酸修饰的 GelMA 水凝胶(以下简称单纯水凝胶)的制备与微观形貌观察 将 30 g 猪皮明胶溶于 1 000 mL PBS 中,加入终质量分数 8% 的甲基丙烯酸酐避光反应,经透析、冻干后得到 GelMA。随后将 20 g GelMA 溶于 500 mL PBS 中,依次加入 4-羧基苯硼酸、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺和 N-羟基琥珀酰亚胺行避光反应,再次经透析纯化及冷冻干燥,制得单纯水凝胶。将部分单纯水凝胶切成约 10 mm×10 mm×5 mm 大小的长方体薄片,低温冻干后行纵切面喷金处理,将样品置于扫描电子显微镜 100 倍放大倍数下观察单纯水凝胶的微观形貌。

1.2.2 含铜氧化铈纳米酶的制备 采用水热法制备含铜氧化铈纳米酶^[15]。首先,在 100 mg 六水合硝酸铈中加入 10 mL 去离子水,于室温下充分搅拌,至形成均匀溶液,将溶液置于高压水热反应釜中,于 180 °C 下反应 12.0 h。随后在该溶液中加入 100 mg 硝酸铜,充分搅拌并于高压水热反应釜中继续反应 4.5 h。反应结束后,将目的产物使用去离子水 and 无水乙醇交替洗涤数次后,得到含铜氧化铈纳米酶。

1.2.3 含铜氧化铈纳米酶的特征 将含铜氧化铈纳米酶分散于去离子水中,行充分超声处理,直

至形成均匀分散液,取适量分散液滴于硅片上,低温烘干后行表面喷金处理,然后采用扫描电子显微镜于 600 000 倍放大倍数下、透射电子显微镜于 1 000 000 倍放大倍数下观察含铜氧化铈纳米酶的微观形貌,采用 X 射线能谱仪分析含铜氧化铈纳米酶的元素组成。

1.2.4 含铜氧化铈纳米酶的细胞毒性检测 按照每孔 1×10^4 个的密度将 HUVEC 接种于 96 孔板中,置于 37 °C、含体积分数 5% 二氧化碳(以下简称常规培养)培养箱中培养 12 h。每孔分别加入终质量浓度为 0(无含铜氧化铈纳米酶,下同)、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶溶液,常规培养 24 h 后,按照细胞计数试剂盒-8 说明书,采用酶标仪检测波长 450 nm 处的吸光度值,以此表示 HUVEC 的活力。样本数为 3。

1.2.5 含铜氧化铈纳米酶的 SOD 和 CAT 活性检测 采用氮蓝四唑光还原法测定含铜氧化铈纳米酶的 SOD 活性。将终物质的量浓度 20.0 $\mu\text{mol/L}$ 的核黄素、终物质的量浓度 12.5 mmol/L 的甲硫氨酸、终物质的量浓度 75.0 $\mu\text{mol/L}$ 的氮蓝四唑与终质量浓度分别为 0、25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶混合溶解在 PBS 中(最终体积 1 mL)。用波长 405 nm 紫外光源室温下照射 30 min 后,采用酶标仪测定波长 560 nm 处的吸光度值,以此反映 SOD 活性。吸光度值越小, SOD 活性越高。样本数为 3。

通过测量过氧化氢清除率评估含铜氧化铈纳米酶的 CAT 活性。将终质量浓度分别为 0、25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶与 50 $\mu\text{mol/L}$ 过氧化氢溶液混合,形成 1 mL 反应混合物。将反应混合物在 37 °C 下孵育 2 h 后,采用酶标仪测定波长 240 nm 处的吸光度值,以此反映 CAT 活性。吸光度值越小, CAT 活性越高。样本数为 3。

1.2.6 复合水凝胶的制备及复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放情况检测 取 1.2.1 中制备的 1 g 单纯水凝胶,溶于 10 mL 含铜氧化铈纳米酶质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的光引发剂中,37 °C 水浴使单纯水凝胶完全溶解,并通过孔径为 0.22 μm 的针头滤膜过滤器过滤。使用蓝光固化光源照射 10 s 成胶,制得含铜氧化铈纳米酶的终质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的复合水凝胶。取 0.1 mL 复合水凝胶,置于培养皿中,在 37 °C 下用 1 mL PBS 或 1 mmol/L 过氧化氢溶液浸泡 24、48、72 h 后取出,烘干并称质量(记为 W_1)。另取 0.1 mL 复合水凝胶,直接烘干后称质量(记为

W_2)。计算复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比,含铜氧化铈纳米酶的释放百分比=[浸泡前复合水凝胶中的含铜氧化铈纳米酶质量-(W_2-W_1)]÷浸泡前复合水凝胶中的含铜氧化铈纳米酶质量×100%。样本数均为3。

1.3 复合水凝胶对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响

1.3.1 模型制备与分组处理 取30只BALB/c小鼠,单笼饲养1周适应新环境后,吸入异氟烷麻醉(麻醉方式后同)。将小鼠背部脱毛后,用1个在沸水中浸泡后的直径9 mm的圆柱形铁棒与背部皮肤接触20 s,先后于脊柱两侧对称位置造成2个烫伤(以下称烧伤)区域并切除坏死组织。随后,向每个创面滴加50 μ L浓度为 1×10^8 CFU/mL的MRSA菌液,构建直径为9 mm的烧伤感染性创面。按随机数字表法(分组方法后同)将小鼠分为对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组,每组10只小鼠(20个创面)。伤后0(即刻)d,对对照组小鼠创面仅用无菌透明手术敷贴封闭,对单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面分别滴加100 μ L 100 mg/mL单纯水凝胶、复合水凝胶后再用无菌透明手术敷贴封闭。于伤后3、7、10 d,对3组小鼠创面均再次同伤后0 d处理。其间常规饲养,共持续14 d。

1.3.2 创面愈合情况观测 每组按随机数字法取4只小鼠(每只小鼠任选1个创面,后同),于伤后3、7、14 d拍照并大体观察创面愈合情况,然后采用ImageJ软件(美国国立卫生研究院)测量伤后3、7、14 d后的剩余创面面积,并计算剩余创面面积百分比。

1.3.3 创面中MRSA浓度检测 于伤后3 d,每组取剩余3只小鼠,取50 mg创面组织转移至5 mL无菌PBS中匀浆。将匀浆液在37 $^{\circ}$ C下于摇床中孵育12 h后用PBS稀释(稀释比为1:10 000)。取100 μ L稀释后的混合液均匀涂抹到LB琼脂培养板上,常规培养24 h后拍照并计算MRSA浓度。

1.3.4 创面血流灌注量检测 于伤后5 d,每组取剩余3只小鼠,采用激光散斑血流成像系统评估创面血流灌注量。其中黑色表示无血流灌注,绿色表示血流灌注少,红色表示血流灌注充足,通过激光散斑血流成像系统自带的软件计算创面血流灌注量。

1.3.5 创面组织学检测 于伤后14 d行创面愈合情况观察后,每组取3只小鼠,麻醉后以颈椎脱臼

法处死,取创面处全层皮肤组织,常规固定后,行石蜡包埋、切片(切片厚度为5 μ m)。取部分切片,行HE染色后,采用数字化扫描系统在5倍放大倍数下观察创面肉芽组织生长情况、上皮化情况。另取部分切片,行Masson染色后,采用数字化扫描系统在5倍放大倍数下观察创面胶原沉积情况(阳性染色呈蓝色)。

1.3.6 复合水凝胶的体内生物安全性评价 另取6只BALB/c小鼠,单笼饲养1周适应新环境后麻醉。将小鼠分为PBS组和复合水凝胶埋置组,每组3只,分别于小鼠背部中央皮下注射100 μ L的PBS和皮下埋置100 μ L的100 mg/mL复合水凝胶。处理14 d后,麻醉后利用腹腔采血法收集小鼠全血,每只0.5 mL。分析全血中血常规指标包括白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、血红蛋白水平以及血小板计数和血生化指标包括ALT、AST、碱性磷酸酶、白蛋白、总胆红素、直接胆红素以及总胆汁酸水平。

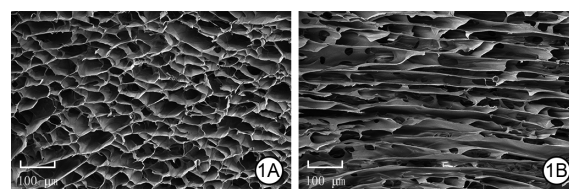
1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。所有计量资料数据均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较行独立样本 t 检验;单一时间点多个数据或多组间总体比较,行单因素方差分析;多个时间点多组间总体比较,行复测量方差分析;组间多重比较,行Bonferroni校正。所用统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单纯水凝胶的微观形貌

单纯水凝胶具有三维疏松多孔网状结构。见图1。



注:单纯水凝胶为苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶

图1 单纯水凝胶的微观形貌 扫描电子显微镜 $\times 100$ 。1A、1B.分别为单纯水凝胶的纵剖面、横剖面,均呈多孔疏松的网状空间结构

Figure 1 Micromorphology of simple hydrogel

2.2 含铜氧化铈纳米酶的表征

扫描电子显微镜显示,含铜氧化铈纳米酶呈现均匀的球形,未出现明显的团聚现象。透射电子显

显微镜显示,球形表面略粗糙。X射线能谱仪显示,含铜氧化铈纳米酶中均匀分布着铈、铜和氧元素。见图2。

2.3 含铜氧化铈纳米酶的细胞毒性

采用0、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶溶液培养24 h后, HUVEC的活力分别为 0.689 ± 0.063 、 0.674 ± 0.034 、 0.615 ± 0.098 、 0.495 ± 0.014 , 总体比较,差异有统计学意义($F=6.17, P=0.018$)。与用0 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶溶液培养相比,用150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶溶液培养后 HUVEC的活力明显下降($P<0.001$),而用50、100 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶溶液培养后 HUVEC的活力无明显变化(P 值分别为0.737、0.336)。

2.4 含铜氧化铈纳米酶的SOD和CAT活性

0、25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶的SOD活性分别为 0.724 ± 0.027 、 0.632 ± 0.025 、 0.414 ± 0.087 、 0.220 ± 0.033 、 0.114 ± 0.009 , 总体比较,差异有统计学意义($F=101.70, P<0.001$)。与0 $\mu\text{g/mL}$ 的含铜氧化铈纳米酶比较,25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶的SOD活性均明显提高($P<0.001$)。

0、25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶的CAT活性分别为 0.685 ± 0.054 、 0.576 ± 0.020 、 0.504 ± 0.032 、 0.268 ± 0.046 、 0.188 ± 0.060 , 总体比较,差异有统计学意义($F=66.11, P<0.001$)。与0 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶比较,25、50、100、150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶的CAT活性均明显提高(P 值分别为0.033、0.006、 <0.001 、 <0.001)。因150 $\mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶有明显的细胞毒性,结合SOD和CAT活性结果,后续实验选择制备含铜氧化铈纳米酶的终质量浓度为100 $\mu\text{g/mL}$ 的复合水凝胶。

2.5 复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放情况

在PBS中浸泡24、48、72 h后,复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比分别为 $(25.4 \pm$

$4.5)\%$ 、 $(39.8 \pm 3.8)\%$ 、 $(48.6 \pm 2.4)\%$, 总体比较,差异有统计学意义($F=30.29, P<0.001$)。在过氧化氢溶液中浸泡24、48、72 h后,复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比分别提升至 $(33.3 \pm 3.4)\%$ 、 $(50.5 \pm 2.2)\%$ 、 $(59.1 \pm 2.7)\%$, 总体比较,差异有统计学意义($F=65.16, P<0.001$)。重复测量方差分析显示,处理因素主效应、时间因素主效应均具有统计学意义(F 值分别为132.96、42.50, P 值分别为0.007、0.006),两者交互作用无统计学意义($F=0.88, P=0.451$)。

2.6 创面愈合情况

伤后3、7、14 d,与对照组比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠剩余创面面积百分比均显著降低($P<0.05$),且复合水凝胶组小鼠剩余创面面积百分比均明显低于单纯水凝胶组($P<0.05$)。见图3、表1。

2.7 创面中MRSA浓度

伤后3 d,对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面中MRSA浓度分别为 $(6.6 \pm 1.0) \times 10^7$ 、 $(3.5 \pm 0.7) \times 10^7$ 、 $(0.7 \pm 0.4) \times 10^7$ CFU/mL, 组间总体比较,差异有统计学意义($F=46.18, P<0.001$)。与对照组比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面中MRSA浓度均明显降低(P 值分别为0.012、 <0.001);复合水凝胶组小鼠创面中MRSA浓度明显低于单纯水凝胶组($P=0.028$)。

2.8 创面血流灌注量

伤后5 d,对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量分别为 (221 ± 25) 、 (313 ± 53) 、 (535 ± 104) 灌注单位,组间总体比较,差异有统计学意义($F=21.95, P<0.001$)。与对照组比较,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量均明显升高(P 值分别为0.193、 <0.001);复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量明显高于单纯水凝胶组($P=0.040$)。见图4。

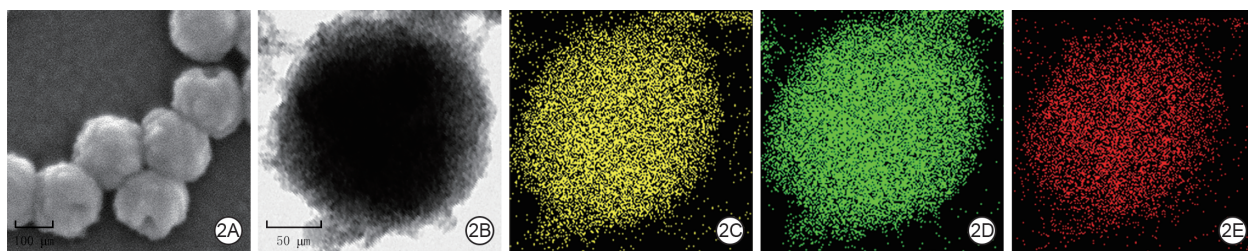
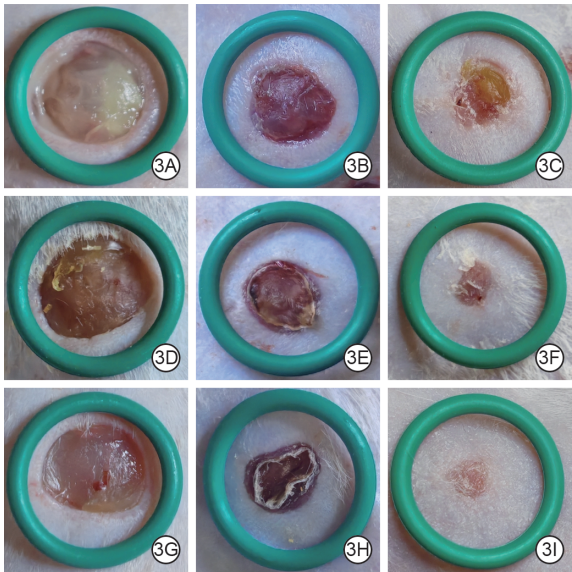


图2 含铜氧化铈纳米酶表征。2A.含铜氧化铈纳米酶呈现均匀的球形 扫描电子显微镜 $\times 600\,000$;2B.含铜氧化铈纳米酶球形表面略粗糙 透射电子显微镜 $\times 1\,000\,000$;2C、2D、2E.分别为含铜氧化铈纳米酶中铈元素、铜元素、氧元素的分布图

Figure 2 Characterization of copper-doped cerium oxide nanozymes



注:单纯水凝胶为苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶,复合水凝胶为负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;对照组小鼠创面仅用无菌透明手术敷贴封闭;单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面先分别滴加单纯水凝胶和复合水凝胶,再用无菌透明手术敷贴封闭;图中绿圈直径为 10 mm

图 3 3 组烧伤感染性创面小鼠伤后各时间点创面愈合情况。3A、3B、3C. 分别为对照组 3、7、14 d 的创面情况;3D、3E、3F. 分别为单纯水凝胶组伤后 3、7、14 d 的创面情况;3G、3H、3I. 分别为复合水凝胶组伤后 3、7、14 d 的创面情况,图 3I 中剩余创面面积明显小于图 3C、3F

Figure 3 Wound healing status in three groups of mice with infected burn wounds at each time point post injury

2.9 创面组织学情况

伤后 14 d, HE 染色显示,相较于对照组,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面肉芽组织生长更加明显,上皮化程度更高;复合水凝胶组小鼠创面肉芽组织的生长情况优于单纯水凝胶组,且基本完成上皮化。伤后 14 d, Masson 染色显示,相较于对照组,单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面组织中胶原分布更加有序和紧实;复合水凝胶组小鼠创面组织中胶原分布较单纯水凝胶组更加有序和紧实。见图 5。

2.10 复合水凝胶的体内生物安全性评价

处理 14 d 后,复合水凝胶埋置组和 PBS 组小鼠血常规指标和血生化指标均维持在正常生理范围内,且组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

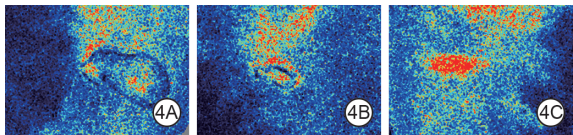
烧伤感染性创面的微环境较为复杂,过度炎症

表 1 3 组烧伤感染性创面小鼠伤后各时间点剩余创面面积百分比比较($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the percentages of residual wound area among three groups of mice with infected burn wounds at each time point post injury

组别	样本数	3 d	7 d	14 d
对照组	4	63.7 $\pm$ 3.0	45.8 $\pm$ 1.7	28.8 $\pm$ 3.8
单纯水凝胶组	4	57.8 $\pm$ 3.9	40.0 $\pm$ 1.6	18.5 $\pm$ 1.3
复合水凝胶组	4	53.5 $\pm$ 1.9	34.3 $\pm$ 1.0	11.0 $\pm$ 2.2
F 值		11.11	31.74	46.29
P 值		0.004	<0.001	<0.001
P ₁ 值		0.011	0.015	<0.001
P ₂ 值		<0.001	<0.001	<0.001
P ₃ 值		0.037	0.015	0.002

注:单纯水凝胶为苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶,复合水凝胶为负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;对照组小鼠创面仅用无菌透明手术敷贴封闭;单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面先分别滴加单纯水凝胶和复合水凝胶,再用无菌透明手术敷贴封闭;处理因素主效应, $F=70.80, P<0.001$;时间因素主效应, $F=7089.13, P<0.001$;两者交互作用, $F=26.72, P<0.001$;F 值、P 值为 3 组间各时间点总体比较所得;P₁ 值为单纯水凝胶组与对照组比较所得,P₂ 值为复合水凝胶组与对照组比较所得,P₃ 值为复合水凝胶组与单纯水凝胶组比较所得

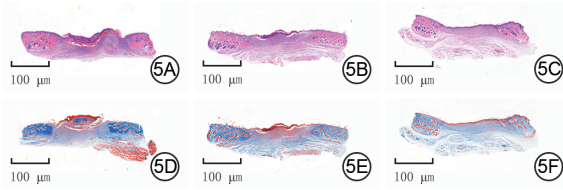


注:单纯水凝胶为苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶,复合水凝胶为负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;对照组小鼠创面仅用无菌透明手术敷贴封闭;单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面先分别滴加单纯水凝胶和复合水凝胶,再用无菌透明手术敷贴封闭;黑色表示无血流灌注,绿色表示血流灌注少,红色表示血流灌注充足

图 4 3 组烧伤感染性创面小鼠伤后 5 d 创面血流灌注情况。4A、4B、4C. 分别为对照组、单纯水凝胶组、复合水凝胶组的创面血流灌注情况,图 4C 创面血流灌注量明显多于图 4A、4B

Figure 4 Wound blood perfusion in three groups of mice with infected burn wounds at post injury day 5

导致活性氧过载与氧化损伤^[16],而渗出液与细菌(如 MRSA)定植会加剧免疫失衡,使治疗面临挑战^[17]。创面中过量的活性氧堆积和持续的炎症反应是阻碍创面愈合的根本原因^[18-19]。GelMA 水凝胶是理想的敷料选择,但其抗菌与抗炎能力尚不足^[20]。有研究表明,氧化铈可以刺激血管内皮细胞迁移和血管生成,减轻氧化应激,显著促进创面修复^[21-22],同时,Cu²⁺也常用于慢性创面的抗菌与促血管生成治疗^[23]。因此,本研究设计出一种兼具抗菌



注:单纯水凝胶为苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶,复合水凝胶为负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;对照组小鼠创面仅用无菌透明手术敷贴封闭;单纯水凝胶组和复合水凝胶组小鼠创面先分别滴加单纯水凝胶和复合水凝胶,再用无菌透明手术敷贴封闭

图 5 3 组烧伤感染性创面小鼠伤后 14 d 创面新生肉芽组织、上皮化程度和胶原沉积情况。5A、5B、5C. 分别为对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组新生肉芽组织和上皮化情况,图 5C 新生肉芽组织和上皮化情况优于图 5A、5B 苏木精-伊红 $\times 5$;5D、5E、5F. 分别为对照组、单纯水凝胶组和复合水凝胶组胶原沉积情况,图 5F 较图 5D、5E 胶原分布更加有序整齐 Masson $\times 5$

Figure 5 The newly formed granulation tissue, epithelialization degree, and collagen deposition in the wounds of three groups of mice with infected burn wounds at post injury day 14

和促进组织修复功能的复合水凝胶,并初步探究其在小鼠烧伤感染性创面中的应用效果。

本研究团队首先制备了含铜氧化铈纳米酶并观察到其呈球形结构,没有明显团聚现象。体外抗氧化实验结果显示,含铜氧化铈纳米酶的 SOD 和 CAT 活性呈浓度依赖性。该纳米酶具有 pH 依赖性双酶转换机制^[24],具体表现为:在中性生理微环境中,含铜氧化铈纳米酶的类过氧化物酶活性受到抑

制,主要发挥其 SOD 和 CAT 活性,显著降低微环境中的活性氧水平^[25];在微酸性病理微环境中,含铜氧化铈纳米酶发挥类过氧化物酶活性和类芬顿反应活性,通过 Cu^+ 和 Cu^{2+} 动态价态循环生成具有生物毒性的羟基自由基,引发细菌脂质过氧化并破坏细胞膜^[26]。此外,含铜氧化铈纳米酶释放的铜离子可以通过破坏细菌呼吸链及代谢途径引发类似“铜死亡”的效应,高效清除耐药菌^[27-28]。

为实现纳米酶的缓慢递送,本研究设计合成了具有活性氧响应性的单纯水凝胶。单纯水凝胶具有三维疏松多孔网状结构,该结构赋予了水凝胶吸水保湿、气体交换及渗液吸收能力,为 ECM 的形成提供条件^[29-30]。鉴于 $150 \mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶对 HUVEC 的活力具有抑制效果,而 $100 \mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶无明显细胞毒性且 SOD 和 CAT 活性高。因此,选择将 $100 \mu\text{g/mL}$ 含铜氧化铈纳米酶加载到单纯水凝胶中制备成复合水凝胶。含铜氧化铈纳米酶的体外释放结果显示,在模拟高活性氧环境中,复合水凝胶中含铜氧化铈纳米酶的释放百分比高于在正常生理环境中。这源于局部积聚的活性氧促使硼酸酯键断裂,导致水凝胶交联密度降低及网络降解,进而触发内部封装的含铜氧化铈纳米酶的释放以应对感染^[31]。

烧伤后创面积聚的过量活性氧会阻碍巨噬细胞极化并造成创面二次损伤^[32-33]。因此,清除多余活性氧与消除炎症状态是加速创面修复的重点。

表 2 2 组小鼠处理 14 d 后血常规指标和血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood routine test indexes and blood biochemical test indexes between the two groups of mice at 14 d after treatment

组别	样本数	血常规指标						
		白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	单核细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	红细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	血红蛋白 水平(g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/\text{L}$)
PBS 组	3	5.6 ± 0.4	4.30 ± 0.15	0.16 ± 0.04	1.46 ± 0.27	8.6 ± 0.6	134 ± 7	957 ± 231
复合水凝胶埋置组	3	5.8 ± 0.8	5.10 ± 0.42	0.15 ± 0.06	1.54 ± 0.33	8.5 ± 0.9	140 ± 9	$1\ 007 \pm 215$
<i>t</i> 值		0.24	3.11	0.24	0.32	0.20	0.90	0.27
<i>P</i> 值		0.818	0.036	0.821	0.762	0.847	0.416	0.796
组别	样本数	血生化指标						
		ALT 水平 (U/L)	AST 水平 (U/L)	碱性磷酸酶水平 (U/L)	白蛋白水平 (U/L)	总胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$)	总胆汁酸水平 ($\mu\text{mol/L}$)
PBS 组	3	45 ± 3	153 ± 20	202 ± 6	30.3 ± 1.3	1.58 ± 0.24	0.34 ± 0.09	1.52 ± 0.32
复合水凝胶埋置组	3	48 ± 4	146 ± 18	197 ± 6	29.6 ± 2.1	1.36 ± 0.20	0.30 ± 0.11	1.56 ± 0.25
<i>t</i> 值		1.00	0.38	1.01	0.48	1.22	0.49	0.17
<i>P</i> 值		0.363	0.719	0.356	0.656	0.276	0.649	0.872

注:PBS 为磷酸盐缓冲液,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶;复合水凝胶为负载含铜氧化铈纳米酶的苯硼酸修饰的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;分别于 PBS 组小鼠背部皮下注射 PBS、复合水凝胶埋置组小鼠背部皮下埋置复合水凝胶

得益于优异的SOD和CAT活性,含铜氧化铈纳米酶可以降低烧伤感染性创面中的氧化应激水平,打破活性氧与炎症的恶性循环^[34-35]。同时,水凝胶中引入的硼酸酯键形成的动态硼酸酯键对微环境中的活性氧具有响应性^[36],可实现创面中含铜氧化铈纳米酶的活性氧响应性释放^[37-38]。本研究团队继续评估了复合水凝胶对小鼠烧伤感染性创面愈合的影响。研究结果显示,复合水凝胶组小鼠创面渗出减少、愈合加快,于伤后14 d基本实现再上皮化;体内抗菌实验结果显示,伤后3 d,复合水凝胶组小鼠创面中MRSA浓度明显低于对照组与单纯水凝胶组,说明复合水凝胶在体内具有明显的控制感染的作用。此外,改善创面血流灌注对于加快烧伤感染性创面的愈合具有重要作用。伤后5 d,复合水凝胶组小鼠创面血流灌注量明显高于对照组和单纯水凝胶组,表明复合水凝胶的治疗显著改善了由炎症和感染导致的局部缺血。同时,局部使用纳米复合材料需要考虑其内在的安全性,本研究显示复合水凝胶的局部埋置不会对机体全身产生不良影响。

综上所述,本研究团队开发了一种复合水凝胶体系。该复合水凝胶可以响应活性氧释放含铜氧化铈纳米酶,具有显著的抗氧化特性。该复合水凝胶能降低小鼠烧伤感染性创面的感染水平,提高创面血流灌注,有效促进血管新生,并通过促进肉芽组织形成、上皮再生与胶原沉积,显著加速创面愈合进程,显示出在促进小鼠烧伤感染性创面愈合方面的巨大潜力。尽管如此,本探究团队未来还需要对如何提高纳米材料的靶向性以及促进创面愈合的具体分子机制等问题进行深入探究,为进一步开发烧伤感染性创面敷料提供新方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 尚奕江:实验操作、论文撰写;陈玥琰:数据整理、统计学分析;梁振:研究指导、论文修改;王旭鹏:研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Ma J, Li S, Zhang L, et al. Oxidativestress-scavenging thermo-activated MXene hydrogel for rapid repair of MRSA impaired wounds and burn wounds[J]. Mater Today, 2024, 80: 139-155. DOI: 10.1016/j.mattod.2024.08.010.
- [2] Xu M, Khan A, Wang T, et al. Mussel-inspired hydrogel with potent *in vivo* contact-active antimicrobial and wound healing promoting activities[J]. ACS Appl Bio Mater, 2019, 2(8): 3329-3340. DOI: 10.1021/acsabm.9b00353.
- [3] Li M, Hou L, Zhang Z, et al. Pomegranate peel extracellular vesicle-incorporated GelMA hydrogel targets Staphylococcus aureus infection and accelerates wound healing[J]. ACS Appl Bio Mater, 2026, 9(3): 1522-1532. DOI: 10.1021/acsabm.5c02091.
- [4] Liu Y, Yang Q, Zhang L, et al. An ROS-responsive antioxidant hydrogel with immunomodulatory activity for promoting diabetic wound healing[J]. Biomater Sci, 2026, 14(5): 1292-1308. DOI:10.1039/d6bm00018e.
- [5] Zhu Z, Ding J, Qin M, et al. Enhanced ·OH-scavenging activity of Cu-CeOx nanozyme via resurrecting macrophage Nrf2 transcriptional activity facilitates diabetic wound healing[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(12): e2303229. DOI: 10.1002/adhm.202303229.
- [6] Li X, Liang H, Huang Y, et al. Near-infrared light-responsive copper-cerium bimetallic oxide nanozyme with antibacterial and antioxidant abilities for periodontitis therapy[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 252: 114685. DOI:10.1016/j.colsurfb.2025.114685.
- [7] Luo D, Deng M, Ni P, et al. Nanoparticle-enhanced injectable GelMA composite hydrogel for gastrointestinal wound healing[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2026, 12(1): 588-599. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.5c01231.
- [8] Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez MM, et al. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels[J]. Biomaterials, 2015, 73: 254-271. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.08.045.
- [9] Ren L, Zhou X, Feng L, et al. ROS-scavenging and oxygen-generating MgMn-LDH integrated smart injectable hydrogel for microenvironment-reprogrammable spinal cord injury repair[J]. Mater Adv, 2026; 7 (7): 3586-3607. DOI: 10.1039/d6ma00108d.
- [10] Zhang X, Nan K, Zhang Y, et al. A novel injectable hydrogel prepared from phenylboronic acid modified gelatin and oxidized-dextran for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 1): 129666. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129666.
- [11] Zhu Y, Xiu Z, Jiang X, et al. Injectable hydrogels with ROS-triggered drug release enable the co-delivery of antibacterial agent and anti-inflammatory nanoparticle for periodontitis treatment[J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 205. DOI:10.1186/s12951-025-03275-4.
- [12] Wang KY, Jin XY, Ma YH, et al. Injectable stress relaxation gelatin-based hydrogels with positive surface charge for adsorption of aggrecan and facile cartilage tissue regeneration[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 214. DOI: 10.1186/s12951-021-00950-0.
- [13] Geng X, Liu K, Wang J, et al. Preparation of ultra-small copper nanoparticles-loaded self-healing hydrogels with antibacterial, inflammation-suppressing and angiogenesis-enhancing properties for promoting diabetic wound healing [J]. Int J Nanomed, 2023, 18: 3339-3358. DOI: 10.2147/IJN.S399933.
- [14] Borkow G, Melamed E. The journey of copper-impregnated dressings in wound healing: From a medical hypothesis to clinical practice[J]. Biomedicines, 2025, 13(3): 562. DOI: 10.3390/biomedicines13030562.
- [15] 顾雅男, 徐翔昊, 王彦平, 等. 氧化铈纳米酶-甲基丙烯酸酐化明胶水凝胶在小鼠全层皮肤缺损感染创面修复中的作用[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2024, 40(2): 131-140. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231120-00201.
- [16] Guo Y, Zhang X, Ban X, et al. Photothermally sterilizable hydrogel patch for accelerated burn wound healing[J]. Int J Biol Macromol, 2026, 363: 152156. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2026.152156.

- [17] Ho EC, Olson KE, Butler M, et al. Clinical impact of pleural fluid *Streptococcus pneumoniae* polymerase chain reaction testing in children with complicated pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2024,79(6):1487-1494. DOI:10.1093/cid/ciae439.
- [18] Tang Y, Zhao R, Yi M, et al. Multifunctional hydrogel enhances inflammatory control, antimicrobial activity, and oxygenation to promote healing in infectious wounds[J]. Biomacromolecules, 2024, 25(4): 2423-2437. DOI: 10.1021/acs.biomac.3c01386.
- [19] Han Y, Yin Z, Wang Y, et al. Photopolymerizable and antibacterial hydrogels loaded with metabolites from *Lactobacillus rhamnosus GG* for infected wound healing [J]. Biomacromolecules, 2024, 25(4): 2587-2596. DOI: 10.1021/acs.biomac.4c00124.
- [20] Abbas A, Li N, Naseer S, et al. Development of curcumin/ADP-loaded gelatin methacrylate hydrogel for enhanced wound healing with hemostatic, anti-inflammatory, and antibacterial properties[J]. Gels, 2026, 12(6): 456. DOI: 10.3390/gels12060456.
- [21] Tang Y, Peng F, Li C, et al. Nicotinamide mononucleotide modified CeO_2 hydrogels promote diabetic wound healing by managing exudate and reducing inflammation[J]. iScience, 2026,29(2):114247. DOI:10.1016/j.isci.2025.114247.
- [22] Fu Z, Chen L, Mo L, et al. Cerium oxide nanoparticles for enhanced healing of diabetic foot ulcers[J]. Front Bioeng Biotechnol, 13: 1695821. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1695821.
- [23] Zhang P, Li Y, Tang Y, et al. Copper-based metal-organic framework as a controllable nitric oxide-releasing vehicle for enhanced diabetic wound healing[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(16): 18319-18331. DOI: 10.1021/acsami.0c01792.
- [24] Liu J, Zhu Y, Fan Y, et al. The pH-dependent multiple nanozyme activities of copper-cerium dioxide and its application in regulating intracellular oxygen and hydrogen peroxide levels [J]. J Colloid Interface Sci, 2024, 654(Pt B): 1054-1062. DOI: 10.1016/j.jcis.2023.10.050.
- [25] Jin M, Peng L, Huang Y, et al. On-demand switching of a pH/ROS-responsive Ce single-atom nanozyme spray for infected wounds[J]. Nano Lett, 2026, 26(17): 5934-5944. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6c00541.
- [26] Li M, Ding Q, Hu S, et al. A triple-responsive nanozyme platform of AgAu-CeO_2 heterojunction integrated with probiotics for precision antibacterial therapy in periodontitis[J]. Biomaterials, 2026, 327: 123731. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123731.
- [27] Wang W, Cui Y, Wei X, et al. CuCo_2O_4 nanoflowers with multiple enzyme activities for treating bacterium-infected wounds via cuproptosis-like death[J]. ACS Nano, 2024, 18(24): 15845-15863. DOI: 10.1021/acsnano.4c02825.
- [28] Xiang C, Pu C, Zhong X, et al. Functional hydrogels promote chronic infectious wound healing by re-rousing macrophage M1 and inducing bacterial copper-like death[J]. Mater Today Bio, 2025, 31: 101571. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101571.
- [29] Krishnamoorthi R, Hsiao CY, Chou YP, et al. Green synthesis of a bacitracin@ Ag-CeO_2 nanocomposite@hydrogel for dual antibiofilm and anti-inflammatory therapy against MRSA wound infections[J]. J Mater Chem B, 2026, 14(13): 4125-4143. DOI: 10.1039/d5tb02286j.
- [30] Hou Q, Liu K, Lian C, et al. A gelatin-based composite hydrogel with a "one stone, two birds" strategy for photothermal antibacterial and vascularization of infected wounds[J]. Biomacromolecules, 2023, 24(7): 3397-3410. DOI: 10.1021/acs.biomac.3c00471.
- [31] Terriac L, Helesbeux JJ, Maugars Y, et al. Boronate ester hydrogels for biomedical applications: challenges and opportunities[J]. Chem Mater, 2024, 36(14): 6674-6695. DOI: 10.1021/acs.chemmater.4c00507.
- [32] Li Q, Song H, Li S, et al. Macrophage metabolism reprogramming EGCG-Cu coordination capsules delivered in polyzwitterionic hydrogel for burn wound healing and regeneration[J]. Bioact Mater, 2023, 29: 251-264. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.07.011.
- [33] Zhao M, Kang M, Wang J, et al. Stem cell-derived nanovesicles embedded in dual-layered hydrogel for programmed ROS regulation and comprehensive tissue regeneration in burn wound healing[J]. Adv Mater, 2024, 36(32): e2401369. DOI: 10.1002/adma.202401369.
- [34] Shirvani-FilAbadi M, Reisi S, Shirian S. Enhancement of wound healing through chitosan/gelatin/polyvinyl alcohol-based nanocomposites containing chrysin-loaded cerium oxide nanoparticles: a synergistic approach to tissue regeneration[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2026: 1-25. DOI: 10.1080/09205063.2026.2627417.
- [35] Zhao S, Ling J, Wang N, et al. Cerium dioxide nanozyme doped hybrid hydrogel with antioxidant and antibacterial abilities for promoting diabetic wound healing[J]. Chem Eng J, 2024, 497: 154517. DOI: 10.1016/j.cej.2024.154517.
- [36] Saravanakumar G, Kim J, Kim WJ. Reactive-oxygen-species-responsive drug delivery systems: promises and challenges[J]. Adv Sci (Weinh), 2016, 4(1): 1600124. DOI: 10.1002/advs.201600124.
- [37] 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]. Regen Biomater, 2024, 11: rbad110. DOI: 10.1093/rb/rbad110.
- [38] 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.