

文章编号: 1008-9357(2021)02-0182-13

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20201213001

抗氧化水凝胶的研究进展

陈 鹏, 杨凤英, 顾志鹏, 李乙文

(四川大学高分子科学与工程学院, 高分子材料工程国家重点实验室, 成都 610065)

摘要: 活性氧(ROS)是人体代谢过程中的重要中间产物,对维持人类正常生理活动起着关键作用,但其过度表达会引起一系列炎症反应,从而导致相关疾病的发生。近年来,随着对活性氧机理研究的深入,利用抗氧化材料清除 ROS 逐渐成为治疗炎症疾病的重要策略。其中,抗氧化水凝胶因其突出的生物相似性与多功能性,被视作清除体内 ROS 的重要材料之一。总结了目前抗氧化水凝胶的研究进展,包括材料的抗氧化机理、具体制备方法及其在生物医学领域的具体应用,并对抗氧化水凝胶的未来发展进行了展望。

关键词: 抗氧化; 水凝胶; 活性氧自由基; 多酚; 生物医学应用

中图分类号: O63

文献标志码: A

Recent Progress in Antioxidant Hydrogels

CHEN Peng, YANG Fengying, GU Zhipeng, LI Yiwen

(State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, College of Polymer Science and Engineering,
Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) is an important class of intermediate products during the metabolism process, which plays a key role to maintain the normal physiological activities in human body. The overexpression of ROS can lead to a series of inflammatory responses, resulting in a range of acute and chronic human inflammatory diseases. In recent years, the antioxidant materials have become a hot spot applied to scavenge ROS for treating inflammatory diseases. Meanwhile, the hydrogel is regarded as one of the promising materials due to its unique biomimic properties and multiple biofunctions. In this review, we summarize the recent advances in antioxidant hydrogels, including the antioxidant mechanism, the fabrication strategies, and related application in biomedical area. The further perspective in this field is also discussed.

Key words: antioxidant; hydrogel; ROS; polyphenol; biomedical application

活性氧自由基(ROS)在人体内对机体新陈代谢和发挥各项功能性具有重要的生物学意义。正常情况下人体对 ROS 的调控有成熟的平衡机制,如通过体内的氧化酶与抗氧化酶表达的动态平衡来实现体内 ROS 稳态,但这一过程容易受到各种内源、外源因素的影响,从而出现 ROS 过度表达的情况(如图 1(a)所示)^[1-3]。通常情况下,人体自身具有相应的抗氧化机制,如依赖体内的酶促和非酶促抗氧化剂直接清除过量游离 ROS 或

收稿日期: 2020-12-13

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0904500); 国家自然科学基金(21774079, 21975167)

作者简介: 陈 鹏(1999—), 男, 主要从事多酚抗氧化材料的研究。E-mail: 2018141431161@stu.scu.edu.cn

通信联系人: 顾志鹏, E-mail: guzhipeng2019@scu.edu.cn; 李乙文, E-mail: ywli@scu.edu.cn

引用格式: 陈 鹏, 杨凤英, 顾志鹏, 等. 抗氧化水凝胶的研究进展 [J]. 功能高分子学报, 2021, 34(2): 182-194.

Citation: CHEN Peng, YANG Fengying, GU Zhipeng, *et al.* Recent Progress in Antioxidant Hydrogels [J]. Journal of Functional Polymers, 2021, 34(2): 182-194.

阻断 ROS 生成的链式反应,但其调控能力是有限的,在 ROS 过度表达时无法实现对过量 ROS 的完全清除,超过正常水平的 ROS 表达可能通过与蛋白质、脂质、核酸等生物活性分子的相互作用导致细胞器功能异常、细胞衰老凋亡及细胞行为紊乱,从而引起炎症性疾病、组织和器官损伤甚至引发癌症^[1-4]。因此,如何下调体内 ROS 的过度表达,降低过表达 ROS 对细胞、组织和器官的损伤显得尤为重要。在日常生活中,人体大多依赖膳食摄入外源性抗氧化剂,而消化道的复杂环境会影响抗氧化剂的口服吸收效率与供给持续性,使饮食摄入抗氧化剂不足以成为抵抗自由基过剩的主要策略。因此,针对性利用抗氧化剂设计成抗氧化材料来应对自由基过度表达引起的炎症性疾病成为了当下的重要手段之一。

众所周知,人体抗氧化系统主要由酶促抗氧化和非酶促抗氧化系统组成。酶促抗氧化系统主要由超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽硫转移酶(GST)和醛酮还原酶(AR)等人体自身产生的具有抗氧化作用的活性酶组成,而这类活性酶往往与不同种类的微量元素密切相关^[1]。目前已有相关文献报道通过调控抗氧化酶活性从而平衡活性氧水平,但目前这方面研究并不成熟^[5,6]。非酶促抗氧化系统则主要依赖各种非酶类抗氧化剂,如各类脂溶性水溶性小分子抗氧化剂、蛋白性抗氧化剂、各类微量元素及源于植物的一些天然抗氧化剂,其中大多通过体外摄入,目前绝大多数抗氧化材料的设计则主要依赖这一类物质^[2]。这类抗氧化剂已被证实可以通过 3 种方式,包括电子转移(ET, electron transfer)、质子转移(PT, proton transfer)、氢原子转移(HAT, hydrogen atom transfer)实现自由基的清除,通常情况下,抗氧化剂在应用时这 3 种途径往往伴随发生^[7,8]。

在实际应用过程中,抗氧化材料通常被设计成零维结构的碳点、一维结构的抗氧化纳米纤维、二维结构的抗氧化涂层或者薄膜以及三维结构的抗氧化纳米粒子或者抗氧化水凝胶等。其中,水凝胶因其结构与细胞外基质的高度近似受到了广泛关注^[9,10]。这类由亲水高分子链组成,具有良好的渗透性、生物相容性、可载药性和维持体液稳定等特点的抗氧化水凝胶三维支架材料可以根据机体的需要,设计成各式各样的类型,在发挥抗氧化作用的同时,辅以细胞增殖、分化、组织再生等功能性,最终实现生物医学领域的应用(如图 1(b)所示)^[9-15]。本文针对目前抗氧化水凝胶领域的快速发展,就抗氧化水凝胶的抗氧化组分、抗氧化机理、抗氧化水凝胶的制备及其在不同生物医学领域的应用进行了归纳总结,并对抗氧化水凝胶的进一步发展进行了展望。

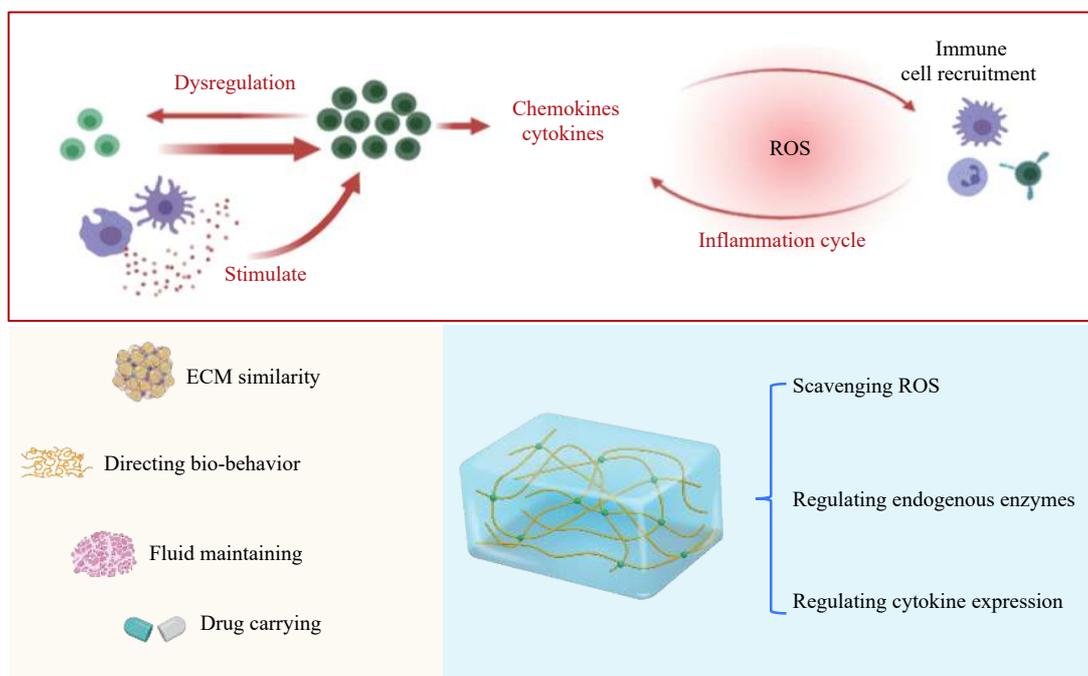


图 1 (a) 疾病状态下的氧化应激响应^[1-3]; (b) 水凝胶抗氧化优势及策略^[9-15]

Fig. 1 (a) Oxidative stress response in the disease^[1-3]; (b) Advantages and strategies of hydrogel^[9-15]

1 抗氧化水凝胶中的抗氧化组分

抗氧化水凝胶中的抗氧化组分有很多种类,大致可以归纳为天然多酚类、多糖类、氨基酸类及其他高分子类抗氧化组分^[9],这些组分能够单独被引入到水凝胶中制备成抗氧化水凝胶,也可以通过简单的组合、修饰及聚合等方式被设计成具有良好功能性的多功能抗氧化水凝胶。

1.1 天然多酚

天然多酚是植物界中种类最多、分布最广的一类物质,目前已知的多酚结构物已超过 8000 种,因其在植物各个器官中都有广泛分布,天然多酚也是人类饮食中重要的一部分,常见的多酚结构示于图 2^[8,16]。这些化合物在细胞保护、色素沉着、金属配合、离子运输与信号传递中发挥着重要作用。已有大量的研究证实天然多酚具有对活性氧的直接清除能力,可以实现抗癌、抗菌、抗炎、蛋白调控、免疫活性调节等功能,保护细胞免受紫外线诱导带来的损害^[17]。这主要基于多酚中酚羟基具有氢原子转移和电子转移效应,该羟基可以通过向活性氧提供一个氢原子或一个电子,从而稳定活性物种。此外,过渡金属与人体内氧化机制密切相关,它们能直接整合蛋白酶或结合细胞膜脂质诱导氧化应激,如具有氧化还原活性的铁和铜能够直接催化并参与到各类 ROS 形成过程中,砷、镉能够消耗谷胱甘肽并与蛋白质的巯基结合影响其活性。多酚中富含的酚羟基可以整合过渡金属,保护、活化抗氧化酶和抑制氧化酶从而抵抗氧化应激反应^[2,4]。

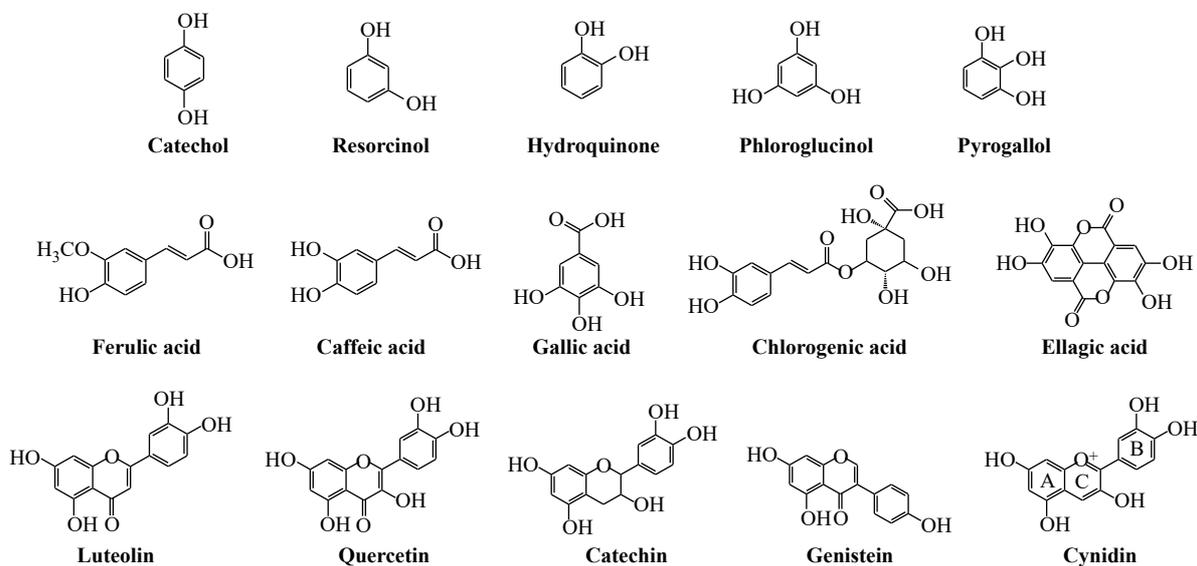


图 2 常见的多酚结构^[8,16]

Fig. 2 Structures of common polyphenols^[8,16]

类黄酮是最常见和分布最广的天然多酚类化合物,它们共同的结构是二苯丙烷结构,通常以糖基化衍生物的形式存在于植物中,常见的有黄酮类、黄酮醇类、黄烷酮类、黄烷醇类等,如槲皮素、葛根素、儿茶素、儿茶酚、白藜芦醇、姜黄素。类黄酮多酚除了能够通过氢原子转移和电子转移直接清除自由基和通过自由基络合稳定自由基外,还被证实能够抑制那些能产生活性氧的酶,如黄嘌呤氧化酶、蛋白激酶 C、环氧合酶、脂氧合酶、线粒体氧化酶和还原型辅酶-I(NADH)。据报道,绿茶儿茶素的主要成分没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)通过调控多种信号途径实现了有效的抗癌活性,抗动脉粥样硬化活性以及对 β -淀粉样蛋白的抑制作用从而应用于阿兹海默症的治疗^[18]。槲皮素也是另一种受到重视的天然多酚,能抑制突变的人体抑癌基因 p53 基因表达从而诱导病变细胞凋亡,并通过下调信号通路(Wnt16)抗体的表达来调控肿瘤微环境^[19]。George 等^[20]将从洋葱皮提取的槲皮素负载到了由甘蔗渣纤维素制备二醛纤维素与壳聚糖交联的水凝胶中,在 pH 为 5.0 的条件下显示出显著的自由基清除性能并能够实现有效的抗菌抗癌作用。

酸酯类多酚是另外一类含有酚结构的有机酸酯类化合物,在植物中以与其他天然化合物共轭的酯或糖苷的形式存在,如阿魏酸、没食子酸、单宁酸及衍生酯类。酸酯类多酚除了如前文提到的具有清除自由基的能力外,还能参与调控激活子蛋白-1(AP-1)转录因子的表达,从而参与控制炎症反应、细胞分化和增殖过程。

值得注意的是,酸酯类多酚往往还具有突出的抗菌活性。Pinho 等^[21]将包封有没食子酸的环糊精/纤维素交联水凝胶用于伤口修复,并达到了抗感染的效果。此外,酸酯类多酚中的单宁酸也被广泛地用作临床止血剂和抗菌剂^[22]。

1.2 多糖

多糖是由单糖聚合而成的生物大分子,自上世纪70年代起其生物活性就被广泛研究,在生物医学领域已经得到了普遍的应用。多糖富含羟基和羧基的结构为多糖带来了质子和电子的转移基础(如图3(a)所示),同时多糖可以通过多种共价键和非共价键与各种生物分子相互作用,包括核酸、蛋白质和磷脂等^[23],这些特性为多糖基抗氧化水凝胶的设计及其特异性应用提供了充足的空间。如壳聚糖中含有氨基、乙酰氨基、伯羟基和仲羟基,易被修饰改性获得各种抗氧化水凝胶以满足不同生物医学的应用需求^[24]。

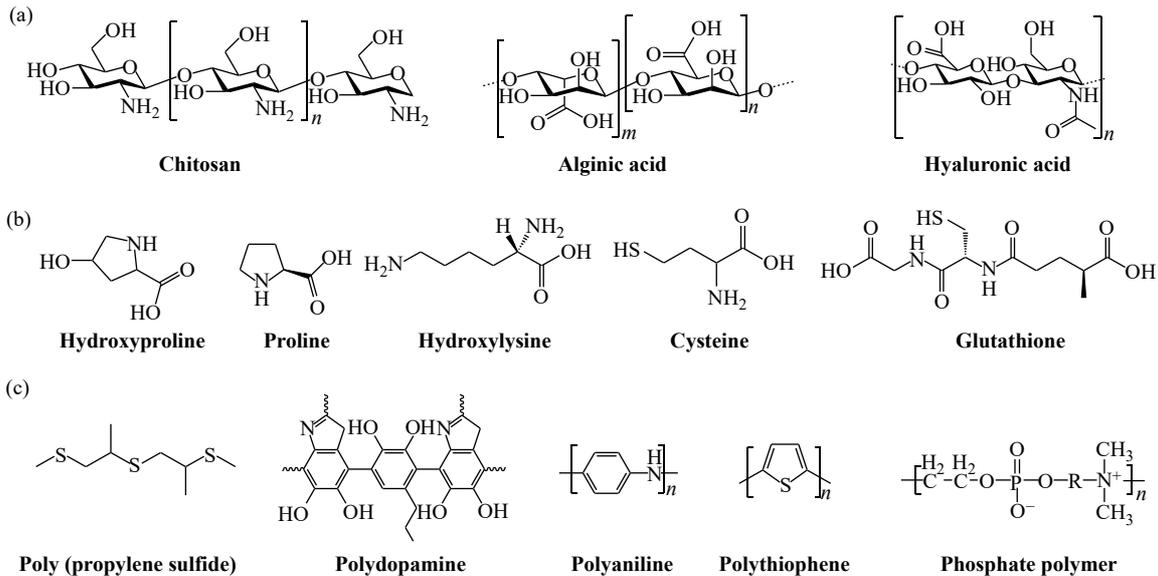


图3 天然多酚以外的常见抗氧化剂的结构:(a)多糖类^[23];(b)氨基酸及肽类^[30];(c)合成高分子类^[4,26]

Fig. 3 Structures of other antioxidants: (a) Common polysaccharide^[23]; (b) Common amino acids^[30]; (c) Common synthetic polymer^[4,26]

大多数多糖如真菌多糖和藻类多糖等在生物体内的自由基清除中能起到关键作用^[25]。首先,大多数氧化酶或抗氧化酶能与多糖结合,多糖的性质也会在一定程度上影响相关酶的活性,这些相互作用机理的深入研究将会不断拓宽人们对多糖基抗氧化水凝胶的设计及应用。其次,多糖中的醇羟基可以与游离态的过渡金属螯合,从而抑制金属对于氧化应激过程的强化作用,或抑制羟基自由基的生成。最后,多糖也可以直接清除自由基,如捕获脂质过氧化反应中的活性氧,让羟基氢与羟基自由基结合形成水,多糖碳原子形成碳自由基猝灭超氧自由基等^[25]。目前在抗氧化水凝胶的设计中,壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸、木质素等多糖有着大量的相关研究与应用实例^[26,27]。You 等^[28]基于“溶解-干燥-溶胀”方式制备了木质素/聚二甲基丙烯酰胺(PDMA)水凝胶,该水凝胶具有多能量耗散结构,力学性能突出,对于1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)有显著的清除效果,4 min内可以清除80%的DPPH自由基,10 min即可达到清除率的最大值(93.4%)。Yang 等^[29]制备了一种掺杂有木质素纳米颗粒的聚乙烯醇/壳聚糖水凝胶,木质素纳米颗粒与壳聚糖的协同作用增强了自由基清除能力,并且对革兰氏阳性菌种有明显的抑制作用。

1.3 氨基酸及肽类

在天然物质和食物中,人类生活所必需的氨基酸亦是一类性能优异的抗氧化剂。源自饮食中的蛋白或人体自身代谢过程中生成的活性肽和氨基酸都具有显著的清除活性氧能力。氨基酸类物质中的氨基、羟基、羧基及硫键等官能团不仅能够直接与活性氧发生反应,还能间接影响各类细胞因子,如炎症因子、细胞色素b245等,从而调控细胞行为,清除自由基。比如,精氨酸作为一类具有抗氧化功能的氨基酸被设计到抗氧化水凝胶中,能够提高水凝胶的抗氧化能力,从而通过清除自由基达到更好的修复组织的目的。另外,谷胱甘肽(GSH)是动物细胞内极其重要的抗氧化肽类,它可以参与众多的关键生化反应,有效捕获和清除自由基,保护基本酶和蛋白质的巯基不被氧化或失活,稳定的GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)平衡是维持细胞正常生理

过程的重要指标,也是细胞抗氧化系统正常运行的重要保证。同时,SOD是生物体内存在的另一种抗氧化金属蛋白酶,可以催化生物体中的超氧自由基歧化,在人体氧化和抗氧化平衡中起着至关重要的作用,它的表达也与大量的氨基酸类物质密切相关^[30]。目前已有大量研究尝试利用氨基酸类物质进行抗氧化水凝胶设计,但由于该方面的分子水平研究仍处于相对不足的状况,目前大量氨基酸类物质用于自由基清除还并不能从分子水平机理上得以详细解释。

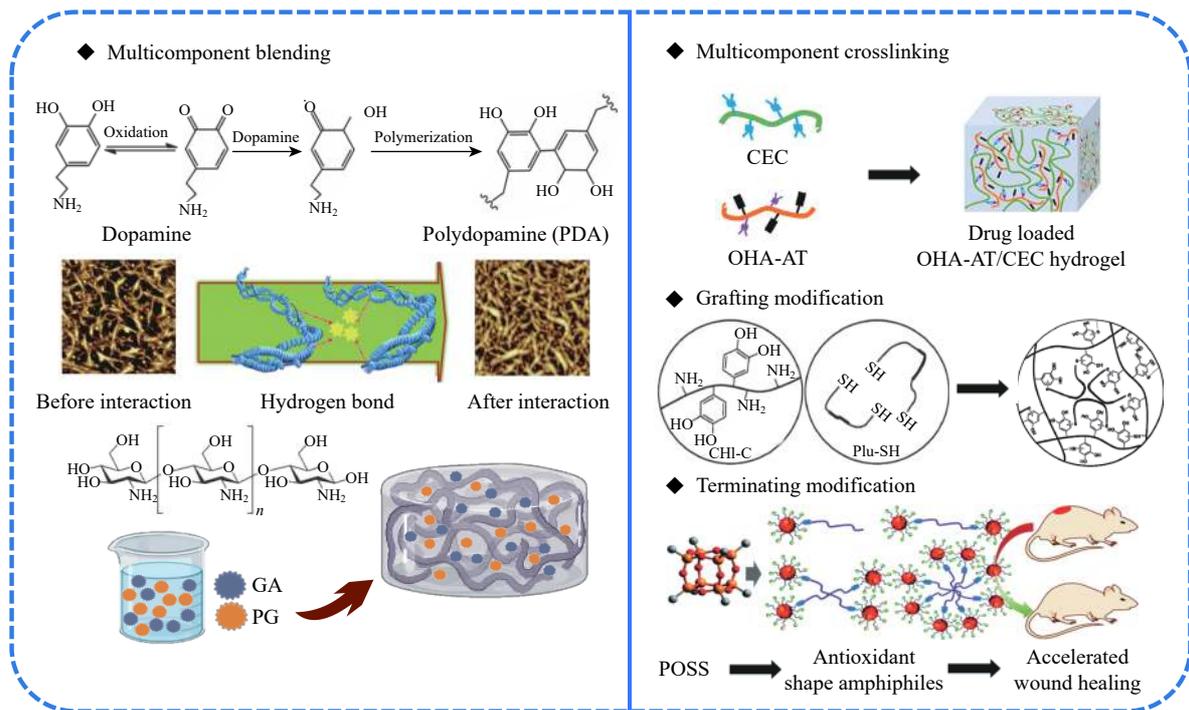
值得注意的是,肽类物质比起单纯的氨基酸拥有更丰富的氨基酸组成和配比设计,大量的官能团为水凝胶设计提供了大量的交联位点与接枝修饰等改性的可能(如图3(b)所示),如明胶、胶原小肽、寡肽等肽类物质在抗氧化水凝胶的设计中得到了广泛应用。如Thi等^[31]将偶联有没食子酸的明胶引入到偶联羟苯基丙酸明胶水凝胶中,该水凝胶相较于单独的羟苯基丙酸明胶体系有着更强的清除羟基自由基和DPPH自由基性能,并在体外模拟的H₂O₂诱导ROS微环境中显著抑制了人类成纤维细胞的氧化损伤,并具有突出的再生愈合特性,包括促进毛囊形成、新血管形成、胶原纤维有序排列等。Liu等^[32]利用微生物的转谷氨酰胺酶将丝肽修饰到羧甲基壳聚糖上,制备了一种具有突出抗氧化性能的水凝胶,该水凝胶对羟基自由基、DPPH自由基、H₂O₂都有明显清除效果,具有在组织再生领域的应用潜力。

1.4 其他合成高分子材料

尽管天然抗氧化物质具有良好的抗氧化性能和较好的生物相容性,但大多天然抗氧化剂都是小分子,在使用过程中通常存在着不稳定、血液循环半衰期短和有效剂量毒性等不足,通过聚合或修饰改性来传递和放大小分子抗氧化剂的功能性,因此,基于小分子抗氧化剂的高分子材料亦成为设计抗氧化水凝胶的一个重要研究方向。目前,已有多种人工合成的高分子材料被设计成抗氧化水凝胶,如聚硫化物、聚多巴胺、磷脂聚合物、聚苯胺、噻吩聚合物等(如图3(c)所示)。以人工合成聚多巴胺为例,多巴胺盐酸盐在弱碱性或氧化环境下自发聚合制备的聚多巴胺(PDA)是最为典型的一种人造黑色素,有着许多突出的性能,如抗氧化性、光保护性、金属螯合和信号传递等^[33-35]。PDA可以通过光吸收避免辐射引起的自由基生成,同时具有非常突出的自由基清除性能,对于多种自由基有着直接作用,此外PDA可以调控细胞因子与免疫行为,如抑制促炎性细胞因子(白细胞介素-1 β ,白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α)和炎性介质环氧合酶-2(COX-2)的表达从而降低组织氧化应激水平^[4]。近年来PDA水凝胶的相关应用已经扩展到了抗炎治疗、防晒和复合材料制造等领域。Wang等^[36]报道了PDA基抗氧化水凝胶具有通过消除辐射能从而阻碍自由基形成,猝灭多种自由基以及调节细胞因子和免疫系统等功能,从而实现优良的自由基清除功能。Liang等^[37]设计了一种明胶接枝多巴胺并掺杂有PDA涂层的碳纳米管的水凝胶作为伤口敷料,可以治疗感染伤口并促进其再生。聚苯胺由于其制备简单,成本低,生物相容性好且具有极为突出的导电性等优点在抗氧化领域也引起了广泛关注。聚苯胺在抗氧化水凝胶中应用较多,如Zhao等^[26]将聚苯胺接枝在季铵化壳聚糖上,相较纯的季铵化壳聚糖表现出了更好的水溶性,再与苯甲醛官能化的聚乙二醇与聚癸二酸甘油酯共聚物进行交联制备得到了一种导电性、可注射性、自修复性兼具的抗氧化水凝胶。这些良好的性能使该水凝胶在全层皮肤损伤模型中显著促进了伤口修复进程,包括促进血管内皮生长因子(VEGF)、表皮细胞生长因子(EGF)和肿瘤抑制因子(TGF- β)在内的生长因子的表达,其抗氧化能力在调节肉芽组织厚度和促进胶原蛋白沉积方面贡献显著。除此以外,为了将天然抗氧化物质用于抗氧化水凝胶设计,常需要将小分子物质接枝到基体上,含有接枝点的合成高分子如聚磷酸酯、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺等成为了优良基体的选择,这些高分子往往亲水性和可修饰性俱佳。

2 水凝胶抗氧化组分的引入方法

通常水溶性或亲水性的聚合物,通过一定方式的物理交联或化学交联都可以形成水凝胶。物理交联是通过物理作用如静电作用、离子对作用、氢键作用、链的缠绕等形成凝胶;化学交联是指在机械力、超声波、高能辐射、光、热等媒介和交联剂的作用下,大分子链通过化学键交联成网状结构凝胶。酶促交联、硫交联、席夫碱交联、酰胺酯化交联等动态交联方式是在化学交联水凝胶制备中常见的方式^[38]。为设计出符合实际需求的抗氧化水凝胶,除了选择合适的抗氧化物质外,还需要通过各种物理或化学的方法对水凝胶的制备过程进行精细化设计,赋予水凝胶量身定制的性能。在过去20年中,天然水凝胶逐渐被使用寿命长、凝胶强度高和吸水能力强的人工合成水凝胶替代,本节总结了抗氧化水凝胶的主要制备策略(图4)。

图 4 抗氧化水凝胶的制备策略^[39, 40, 44, 47, 49]Fig. 4 Fabrication methods of antioxidant hydrogels^[39, 40, 44, 47, 49]

2.1 物理方法

传统水凝胶可能存在力学性能、尺寸稳定性、热稳定性、响应性差的问题,此外部分抗氧化性能突出的天然小分子难以制备成水凝胶,应用受到限制。于是人们尝试将多种组分通过共混、氢键、链缠结等物理作用制备水凝胶,这种方式在一定程度上能够提高水凝胶的力学性能。例如, Zhu 等^[39]报道了通过氢键作用自组装制备一类胶原/PDA 的仿生抗氧化水凝胶,并通过改变 PDA 的浓度调节水凝胶的孔隙率、溶胀率和吸水性,得到了具有良好生物学特性和优良黏附力的新型抗氧化胶原蛋白水凝胶。

由于纳米粒子独特的纳米效应与界面效应,通过向水凝胶中掺入抗氧化纳米材料制备抗氧化水凝胶的策略也得到了深入研究。Chen 课题组^[40]在抗氧化水凝胶制备方面模仿了 Willner 课题组在金纳米填充聚丙烯酰胺复合水凝胶策略的基础上^[41],通过使用甲氧基聚乙二醇-*co*-聚己内酯共聚物作为载体,然后掺入姜黄素纳米粒子,原位制备了掺杂有姜黄素纳米粒子的 *N,O*-羧甲基壳聚糖/氧化藻酸盐的抗氧化复合可注射水凝胶,通过清除自由基能力的提高,该水凝胶显著促进了伤口修复过程中胶原的沉积和组织的重塑,对于创伤修复有着明显的促进作用,作为伤口敷料具有非常好的应用前景。此外,也有相关研究将天然抗氧化小分子直接掺入水凝胶以提高水凝胶的抗氧化性能。如 Liskova 等^[42]成功制备了一种用于促进骨再生的丰富酚壳聚糖水凝胶。将间苯三酚与没食子酸掺入到壳聚糖水凝胶中,提升了其抗氧化性能和抗菌活性,并能支持成骨细胞的黏附与生长。

2.2 化学方法

2.2.1 多组分化学交联水凝胶

虽然以物理交联的方法制备和加工水凝胶存在着明显优势,但是物理交联水凝胶存在着稳定性差、易受环境破坏等问题,因此化学交联的方法受到了广泛关注,尤其是在生物医学领域,多组分化学交联水凝胶更易于进行功能设计。目前多组分抗氧化水凝胶的化学交联主要有两种方式:一是通过交联剂;二是依赖高分子自带可交联的官能团。

我们团队与 Cheng 课题组^[43]合作,成功研发了依赖巯基透明质酸/PDA、巯基聚乙二醇/PDA 及聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸/PDA 交联的动态水凝胶。通过巯基与多巴胺的迈克尔加成作用,制备得到的水凝胶具有很好的生物黏附性、耐水性、不透皮及易擦拭性,并且具有出色的自由基清除能力、紫外光屏蔽性和良好的生物相容性,有望在防晒抗氧化水凝胶产品转化上取得一定的突破。Guo 课题组^[44]将 *N*-羧乙基壳聚糖和氧化透明质酸接枝苯胺四聚体聚合物通过简单的席夫碱交联方式制备出具有良好导电性能和抗氧化性能的复合

水凝胶。该水凝胶表现出稳定的流变性、高溶胀比、合适的胶凝时间、良好的体外生物降解性、电活性和自由基清除能力。同时,它装载抗生素后可有效防止伤口感染,从而促使这类抗氧化多功能水凝胶修复的皮肤中肉芽组织厚度更厚、胶原蛋白分布更广和血管生成更多。

2.2.2 接枝/修饰 除了多组分自发交联形成的水凝胶,很多具有优良力学性能的抗氧化水凝胶是在天然高分子(如纤维素、淀粉、壳聚糖、胶原蛋白等)上接枝抗氧化分子后通过高分子的凝胶化得到的。在载体表面产生自由基是最有效的接枝水凝胶的技术,引发剂、辐射、超声等手段均可以在水凝胶接枝共聚中产生自由基。Wang 等^[45]利用聚吡咯接枝到明胶上制备了一种具有导电性、自愈性的可注射水凝胶。他们首先将甲基丙烯酸酐接枝到明胶上,然后利用引入的双键将常用于抗菌抗氧化的导电聚合物聚吡咯接枝到明胶上,该水凝胶展现出了突出的自由基清除能力,并且其多功能性为水凝胶的应用场景提供了更多可能。Mandal 课题组^[46]报道了一种亲水性聚恶唑啉链开环聚合接枝到木质素基体的水凝胶,该水凝胶能有效降低巨噬细胞白介素-1 β 的表达,有效清除自由基并具有一定的抗炎活性,为临床提供了高效、低成本的水凝胶选择。除了接枝后与另一组分(聚合物)共聚形成水凝胶外,在原有水凝胶基础上接枝特定结构单元也能可控地赋予水凝胶特殊性质。自2002年受贻贝启发的多巴(DOPA)改性水凝胶的制备被报道以来^[47],利用DOPA结构单元修饰水凝胶备受关注。DOPA的关键结构单元是邻苯二酚结构,它能够与各种无机/有机/金属表面形成强共价键和非共价键,从而大大提升水凝胶的黏附性与力学性能。同时,大量研究表明,邻苯二酚官能化水凝胶组织黏附性极佳,且抗氧化活性较强。Guo 课题组^[27]制备了一系列透明质酸接枝多巴胺和氧化石墨烯(H_2O_2 /辣根过氧化物酶)组成的具有止血、抗氧化、导电、光热抗菌的多功能水凝胶用于伤口包扎。多巴胺通过接枝到透明质酸上可以显著赋予水凝胶很好的组织黏附性和抗氧化性,再配合氧化石墨烯制备成复合水凝胶可更好地发挥其功能。Wu 课题组^[47]将具有优异抗氧化性能的精氨酸衍生物与DOPA修饰的透明质酸交联制备了一种抗氧化性能更强的新型水凝胶。与DOPA修饰的透明质酸水凝胶相比,该水凝胶显示出了更高的DPPH自由基和羟基自由基的清除率,同时其生物相容性更高,除了能够有效清除ROS与降低丙二醛(MDA)的浓度外还能够促进SOD酶与GPx酶的表达。在伤口修复模型中,该水凝胶增强了VEGF的血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)的表达从而促进了细胞的黏附增殖迁移与血管生成,推动蛋白重组和组织再生的进程,为抗氧化水凝胶用于伤口愈合提供了更广阔的前景。

2.2.3 封端修饰 封端修饰主要用于超支化水凝胶的制备,在超支化聚合物的端基修饰特定功能结构基团,相较于普通聚合物链的接枝修饰方法,超支化聚合物封端修饰改性的水凝胶表面接触性能更好,其抗氧化结构能够更大程度地发挥自由基清除能力。Lee 等^[48]曾在单臂、双臂和四臂聚乙二醇(PEG)上引入不同数量的DOPA端基,制得的DOPA-PEG在水溶液中凝胶化速率大大提升,这是由于DOPA端基氧化形成了多巴醌等结构从而带来更多的交联位点,这样封端改性得到的水凝胶同时具备一定的自由基清除能力。本团队^[49]报道了一系列基于没食子酸官能化的多面体低聚倍半硅氧烷(POSS)封端修饰的杂化两亲聚合物用于伤口修复,该聚合物表现出了优越的生物相容性和自由基清除能力。在这项工作中,我们通过使用硫醇-烯点击化学方法将没食子酸修饰在POSS的位点上,直接为POSS引入了抗氧化活性;并用修饰后的POSS对单臂、双臂、四臂、八臂的叠氮官能化的PEG进行封端,同时,经由催化实施的“叠氮化物-炔烃”的加成反应也极大地促进了整个体系的生物相容性和水溶性。通过该方法制得的杂化两亲性聚合物有着大量的交联位点,三维结构也赋予了体系快速凝胶能力,有望与特定官能化的透明质酸等材料复合制得性能优异的抗氧化水凝胶。

3 抗氧化水凝胶的应用

近年来,随着抗氧化水凝胶的研究愈发成熟,抗氧化水凝胶已经应用在各个生物医学领域(图5),以下将针对抗氧化水凝胶现有较为成熟的与有望发展的应用进行深入讨论。

3.1 促进体表伤口愈合

人体最常见的皮肤损伤修复过程是一个动态过程,包括4个阶段:第1阶段发生在伤口失血过程,通过一系列凝血因子的激活表达,形成纤维蛋白凝块;第2阶段开始于蛋白水解酶与促炎因子从侵入的免疫细胞释放到伤口区域,产生炎症免疫反应,这类炎性细胞产生活性氧促进伤口修复进程,但过高浓度的ROS水平可能通过增加氧化应激与脂质过氧化甚至造成严重的细胞损伤而阻止伤口愈合。在这一阶段,所有的异物

与组织碎片都被嗜中性粒细胞与巨噬细胞从伤口床清除,此外细胞因子和相应酶的释放刺激成纤维细胞和成肌细胞的生长,在此过程中伤口渗出液为愈合过程提供了必需的水分;第3阶段是增殖,新的肉芽组织形成并在伤口区域生长,从而形成新的细胞外基质;第4阶段是重塑,在此阶段基质的组成进行更新,如III型胶原蛋白被I型胶原蛋白替代,以达到正常皮肤组织的物理性质。

近年来,在伤口包扎材料的设计中,水凝胶由于其细胞外基质相似性与柔性备受关注。首先,水凝胶可以为伤口组织提供多孔结构并具有一定的溶胀率,吸收组织渗出液,维持湿润的愈合环境,有效隔绝外部细菌的附着与增殖;其次,水凝胶可设计的延展性、压缩性、抗疲劳性、组织黏附性和自愈合能力有助于伤口敷料抵抗肢体运动引起的机械变形,有效解决敷料接触时间不足、耐久度低的问题。近年来,针对伤口愈合第2阶段炎症期设计了多功能(包括抗菌活性、止血性、导电性、注射性和自愈合能力等)的抗氧化水凝胶来配合抗氧化实现体表创面的愈合和组织再生重塑。

Ding等^[50]通过羧甲基壳聚糖的氨基和氧化右旋糖酐的醛基原位进行席夫碱交联制备了原位可注射黏性水凝胶。在大鼠烧伤创面原位注射该水凝胶后,水凝胶的多孔结构与多糖基团促进了细胞黏附,上皮细胞明显向伤口区域迁移,促进皮肤再生,同时其黏合性克服了传统缝合的缺陷。伤口修复过程往往伴随细菌感染,抗菌设计是伤口修复中的重要环节,Sahiner等^[51]用三羟甲基丙烷三缩水甘油基醚(TMPGDE)作为交联剂制备得到了一种具有超孔结构的水凝胶,该水凝胶对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、革兰氏阴性铜绿假单胞菌和白色念珠菌均有突出的抗菌效果。Guo课题组^[52]成功制备了一种依赖席夫碱和聚氧乙烯聚氧丙烯醚嵌段共聚物(PF-127)胶束交联的动态水凝胶。将季铵化壳聚糖与苯甲醛封端的PF-127混合交联,制备得到的水凝胶在重复变形下表现出了突出的延展性和可压缩性、良好的自修复功能、出色的生物相容性与抗菌性能,以及对于生物组织良好的黏附性、出色的自由基清除能力。

3.2 治疗类风湿关节炎

关节炎是一种影响关节功能,由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病。目前已有大量研究证实该疾病与炎症部位自由基的过度表达有关,在关节滑膜的炎性病变和骨质的破坏过程中,自由基直接或间接参与了滑膜与骨质的损伤。如高水平的过氧化氢会干扰三磷酸腺苷(ATP)的合成来抑制软骨蛋白多糖的合成,同时还通过抑制软骨细胞中的3-磷酸甘油醛脱氢酶加剧了蛋白水解和自由基介导的软骨降解作用,过氧亚硝酸盐和次氯酸能使修复过程中的关键蛋白金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)重组酶失活从而促进软骨损伤^[53]。

Pan等^[54]在富含血小板血浆壳聚糖热敏水凝胶中掺入黑磷纳米片,在近红外辐射下黑磷纳米片会产生局部热量从而实现血小板血浆生物治疗的可控释放,同时可以有效改善间充质干细胞在壳聚糖热敏水凝胶上的黏附性,减少周围组织摩擦,保护关节软骨,在小鼠实验中有效地降低了关节炎的水肿程度,促炎因子水平显著降低,对于羟基自由基有明显的清除效果,为类风湿关节炎治疗提供了潜在的可能性。Ma等^[55]制备了一种包封有绿原酸的壳聚糖/聚(2-乙基-2-咪啉)复合水凝胶,该水凝胶可以选择性地将具有抗氧化能力的绿原酸递送至炎症部位,同时水凝胶本身也具有一定的抗氧化活性,实现了良好的自由基清除,促进类风湿关节炎的治疗。

3.3 抑制心肌细胞氧化应激损伤

目前有大量研究报道了ROS与血管心肌细胞氧化应激反应和心血管组织损伤有密切关系,在动脉硬化、局部缺血性心脏病、高血压、心肌病和充血性心力衰竭等心血管疾病中ROS起到了关键作用^[56]。心血管系统氧化应激的主要来源包括:黄嘌呤氧化还原酶、还原型辅酶-I/II、线粒体细胞色素和血红蛋白^[57,58]。但是,通常被认为具有生物相容性并获得FDA批准的生物材料在实际应用于清除自由基抑制心肌细胞氧化应激损伤时,也可以诱导氧化应激反应并提高ROS的表达水平,可注射性水凝胶成为了这一领域的更优选择。Li等^[59]成功制备了一种热敏性壳聚糖氯化物/谷胱甘肽复合水凝胶来抑制心肌细胞的氧化应激损伤,其中谷胱甘肽通过与壳聚糖氯化物上的氨基反应形成酰胺键接枝到水凝胶中。该水凝胶具有优良的生物相容性,在体外能有效清除超氧阴离子、羟基自由基和DPPH自由基,在细胞测试中可以清除过量的ROS,从而有效支持心肌细胞的修复。Cheng等^[60]在壳聚糖/明胶热敏水凝胶体系中成功负载阿魏酸用于治疗心肌细胞应激损伤,在皮下注射和心肌注射中均表现出了优异的生物相容性,实现了阿魏酸的可控释放,有效增强了过氧化氢酶活性并减少了ROS的产生,降低了氧化应激诱导带来的损害,在心血管疾病的治疗中具有潜在应用价值。

3.4 修复肝、肾损伤

急性肝、肾脏损伤都是典型的炎症反应,目前已被证明其与 ROS 的过度表达有直接关系。ROS 增加致使肝、肾脏内蛋白质、DNA 和脂质等大分子氧化,尤其是脂质过氧化会产生大量的副产物,例如丙二醛和 4-羟基壬烯醛,这类脂质过氧化物对细胞有明显损伤,会导致膜硬度增加和内皮功能异常,与肝、肾脏损伤病理有直接关系。减少 ROS 的生成和抑制氧化应激被认为是潜在的治疗方法,补充外源性抗氧化剂是目前的主要手段,如虾青素、生育三烯酚、多酚物质等均被证实对于肝脏损伤有修复作用^[61]。外源性抗氧化剂可以通过抑制氧化应激过程,清除过量自由基,在肝、肾损伤的发病过程中发挥早期干预作用,如虾青素可以促进 SOD 的表达并能明显减少蛋白质与脂质的过氧化水平,多酚类物质能够降低肾脏内氧化酶活性和血清中硝酸盐/亚硝酸盐含量,增强 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽硫转移酶等内源性抗氧化酶的表达^[62]。水凝胶与生物外基质的高度相似性与可修饰性使其成为优良的药物载体材料,并可以通过凝胶基体选择,增强其抗氧化能力,调控药物释放性能。Zhao 等^[63]利用天冬氨酸制备的一种自组装多肽水凝胶可以在体内缓慢释放自由基清除剂四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)来针对性处理肾脏中线粒体的持续损伤,以增强其对急性肾损伤的长期治疗效力。研究证实,该水凝胶可以减少小鼠肾小管细胞凋亡、肾损伤分子和促炎因子表达,使肾脏损伤标志物肾损伤分子-1(Kim-1)的分子水平与巨噬细胞浸润明显降低,线粒体产生的 ROS 明显降低。该水凝胶具有突出的抗氧化效能,对于修复肝、肾损伤有着积极作用。

3.5 治疗糖尿病并发症

II 型糖尿病是最常见的糖尿病,由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗导致血糖浓度较高引起。肌肉和脂肪组织对葡萄糖摄取不足会导致细胞外高血糖症,从而导致组织损伤和病理性并发症,包括体表伤口、心脏病、白内障、周围神经损伤、视网膜病变等。氧化应激是高血糖诱导的糖尿病并发症的主要原因已经得到了证实,血糖与多种来源的 ROS 形成都有密切关系,反应性氧化物能直接参与胰岛素细胞内信号传导的相互作用。细胞上的高能量负荷主要是由糖量增加引起的,这会增强线粒体电子传输系统中 NADH 和黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体(FADH₂)的表达,能够直接影响超氧自由基的生成。血糖浓度增高时,还原型辅酶-II(NADPH)等氧化酶活性显著增强,细胞内脂质过氧化水平更高。针对这些问题,抗氧化水凝胶的研究已经取得了一些进展,但目前仅能缓解并发症,如表皮修复、心肌损伤等,而对于糖尿病的治疗还需要进一步探索。糖尿病足溃疡是典型的糖尿病并发症。糖尿病患者由于血管生成受损,毛细血管缩小和基底膜增厚容易在远端出现微循环障碍从而诱发足溃疡产生。Zhu 等^[64]基于抗氧化剂柠檬酸修饰的聚乙二醇与聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PPCN)共聚得到了一种在生理条件下可快速可逆相变实现药物释放的水凝胶,在该水凝胶中加入了一种内源性可促进血管生成和角质形成细胞因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1),使水凝胶中 PPCN 固有的抗氧化性能可以显著降低伤口的氧化应激水平,SDF-1 在氧化应激水平下降后能够更好地促进组织再生,加速血管、肉芽组织的生成与上皮细胞的成熟,从而加速伤口愈合。这类水凝胶在针对糖尿病并发症引起的表皮损伤治疗方面是一种具有广阔前景的治疗策略。

3.6 促进脊髓修复

脊髓损伤是脊柱损伤最严重的并发症,最初表现为原发性损伤,接着是氧化应激损伤,中枢神经系统中的神经元和神经胶质包括脊髓环境极易氧化产生脂质过氧化物等亲电物质,对神经系统造成严重伤害。干细胞支架治疗是一种有前景的治疗方式,干细胞用于修复受损的神经元,支架可提供细胞外基质指导细胞和组织的再生。然而脊髓损伤所导致的病灶部位微环境自由基水平较高,较差的氧环境会严重影响干细胞治疗,因此清除自由基在脊髓损伤的治疗中尤为重要。抗氧化水凝胶优良的抗氧化性能与细胞外基质的相似性使其成为得天独厚的支架材料。Gao 课题组^[65]报道了一种掺杂二氧化锰纳米粒子蛋白衍生肽(PPFLMLLKSTR)修饰的透明质酸水凝胶用于脊髓修复治疗。二氧化锰纳米粒子可以调控病灶部位氧化环境,同时肽修饰的水凝胶可以使间充质干细胞和神经组织桥接形成黏附性生长,能够有效提高间质干细胞的存活能力。他们将人胎盘中提取的羊膜细胞置于水凝胶中进行共培养,结果证实羊膜细胞在抗氧化水凝胶中培养对外加的 0.1 mol/L H₂O₂ 耐受能力相较于空白组有显著增强,主要是源于 H₂O₂ 诱导产生的 ROS 水平能够被抗氧化水凝胶显著降低,死细胞数量大大减少。在小鼠实验中,该水凝胶显著恢复了脊髓损伤小鼠的运动功能,并促进了中枢神经再生和大鼠脊髓横断损伤修复。因此,以抗氧化水凝胶作为支架,全面调节脊髓损伤微环境的手段有望作为一种基于干细胞治疗中枢神经系统疾病的有效策略。

3.7 促进眼角膜伤口愈合

角膜是眼表皮的无血管组织, 是眼睛前部最为重要的屈光介质。紫外光和碱性化学烧伤均可引起角膜的氧化损伤, 这可能会导致失明。角膜损伤与活性氧的过度表达有关, 过高水平的 ROS 不仅能致使眼角膜损伤, 还会抑制细胞自噬, 阻止角膜修复^[66, 67]。在正常条件下, 内源性的抗氧化剂可以维持角膜氧环境的稳定, 但在一些急性和慢性眼表疾病中, 人体自身的抗氧化防御系统可能无法降低大幅增加的活性氧水平, 因此需要补充外源性抗氧化材料清除过量的自由基。然而, 由于眼睛环境的特殊性, 短暂的药物停留时间和较低的利用度是局部用药的主要限制因素, 具有生物柔性的水凝胶作为一种适宜的持续给药载体得到了广泛关注。Tsai 等^[68] 选用天然多酚类化合物阿魏酸作为抗氧化药物, 以热敏性壳聚糖水凝胶作为载体制备了一类具有治疗角膜碱烧伤的抗氧化水凝胶体系。实验结果表明, 该水凝胶能够有效清除自由基, 抑制 IL-1.TNF- α , TGF- β 等细胞验证因子表达, 具有突出的抗炎功效并能够显著减少细胞凋亡, 并且该水凝胶可以持续缓慢释放阿魏酸, 达到长期治疗效果并实现较高的利用率。在兔模型生物实验中, 该抗氧化水凝胶治疗后的伤口面积显著减小, 炎症水平大大降低, 在治疗角膜损伤和炎症抑制方面展示出极好的潜在应用价值。

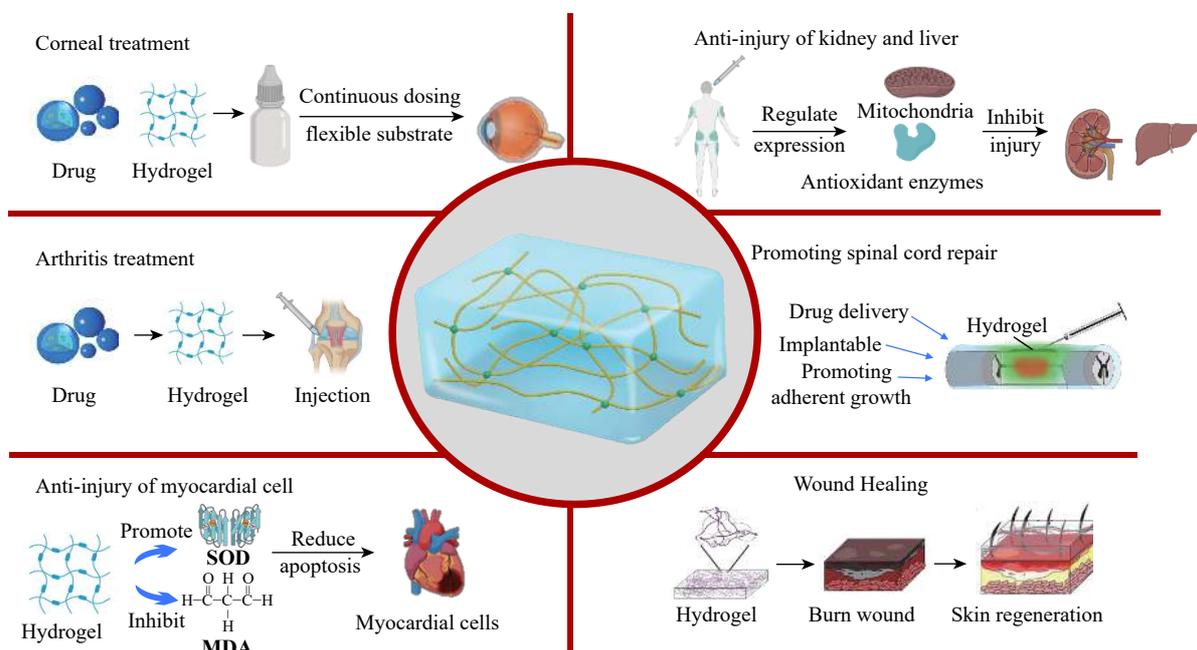


图 5 抗氧化水凝胶材料的生物医学应用^[54, 56, 62, 63, 65, 68]

Fig. 5 Biomedical applications of antioxidant hydrogels^[54, 56, 62, 63, 65, 68]

4 结论与展望

随着氧化应激与人类疾病机理的深入研究, 抗氧化理念与人类健康意识联系得更加紧密, 抗氧化策略已成为生物医药应用的热点研究对象。抗氧化水凝胶因其独特的细胞外基质相似性和高度可设计性在最近 20 年来得到了广泛研究, 通过各种物理和化学方法的修饰改性, 一系列特殊功能的水凝胶被报道, 并在促进慢性伤口修复、治疗炎症性疾病等多个领域得以应用, 展现出了巨大发展潜力。研究的进一步深入也将满足更多应用需求, 比如: 针对环境活性氧水平进行按需清除, 实现活性氧的智能平衡; 作为药物载体设计可控的降解周期; 建立更宽范围的活性氧平衡; 精准调控自由基清除与因子表达。相信在未来, 更智能、更高灵敏度的抗氧化水凝胶会陆续诞生, 并在生物医学领域得到进一步的应用。

参考文献:

- [1] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, *et al*. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007, 39(1): 44-84.

- [2] ZHANG J H, FU Y, YANG P, *et al.* ROS scavenging biopolymers for anti-inflammatory diseases: Classification and formulation [J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2020, 7(16): 2000632.
- [3] YANG P, GU Z P, ZHU F, *et al.* Structural and functional tailoring of melanin-like polydopamine radical scavengers [J]. *CCS Chemistry*, 2020, 2(2): 128-138.
- [4] HU J F, YANG L, YANG P, *et al.* Polydopamine free radical scavengers [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(18): 4940-4950.
- [5] CHAN P, CHENG J T, TSAI J C, *et al.* Effect of catechin on the activity and gene expression of superoxide dismutase in cultured rat brain astrocytes [J]. *Neuroscience Letters*, 2002, 328(3): 281-284.
- [6] LIANG M M, YAN X Y. Nanozymes: From new concepts, mechanisms, and standards to applications [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52(8): 2190-2200.
- [7] MITTLER R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance [J]. *Trends in Plant Science*, 2002, 7(9): 405-410.
- [8] VAUZOUR D, RODRIGUEZ-MATEOS A, CORONA G, *et al.* Polyphenols and human health: Prevention of disease and mechanisms of action [J]. *Nutrients*, 2010, 2(11): 1106-1131.
- [9] ANNABI N, TAMAYOL A, UQUILLAS J A, *et al.* 25th Anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(1): 85-124.
- [10] XU Z J, HAN S Y, GU Z P, *et al.* Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 9(5): 201901502.
- [11] FAN Z J, LIU B, WANG J Q, *et al.* A novel wound dressing based on Ag/graphene polymer hydrogel: Effectively kill bacteria and accelerate wound healing [J]. *Advanced Functional Materials*, 2014, 24(25): 3933-3943.
- [12] ZHAO X, DONG R N, GUO B L, *et al.* Dopamine-incorporated dual bioactive electroactive shape memory polyurethane elastomers with physiological shape recovery temperature, high stretchability, and enhanced C2C12 myogenic differentiation [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(35): 29595-29611.
- [13] GHOBRI L C, GRINSTAFF M W. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: A tutorial [J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(7): 1820-1835.
- [14] GECKIL H, GECKIL H, XU F, *et al.* Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics [J]. *Nanomedicine*, 2010, 5(3): 469-484.
- [15] NICHOL J W, KOSHY S T, BAE H, *et al.* Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(21): 5536-5544.
- [16] BOONYONG C, VARDHANABHUTI N, JIANMONGKOL S. Natural polyphenols prevent indomethacin-induced and diclofenac-induced Caco-2 cell death by reducing endoplasmic reticulum stress regardless of their direct reactive oxygen species scavenging capacity [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72(4): 583-591.
- [17] 沈扬, 朱方, 沈湾湾, 等. 植物多酚基元辅助递送 siRNA 的构效关系研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2020, 41(4): 633-638.
SHEN Y, ZHU F, SHEN W W, *et al.* Structure-function relationship of plant polyphenols for promoted siRNA delivery [J]. *Chemical Journal of Chinese university*, 2020, 41(4): 633-638.
- [18] KAKINEN A, ADAMCIK J, WANG B, *et al.* Nanoscale inhibition of polymorphic and ambidextrous IAPP amyloid aggregation with small molecules [J]. *Nano Research*, 2018, 11(7): 3636-3647.
- [19] HU K L, MIAO L, GOODWIN T J, *et al.* Quercetin remodels the tumor microenvironment to improve the permeation, retention, and antitumor effects of nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4916-4925.
- [20] GEORGE D, MAHESWARI P U, BEGUM K. Synergic formulation of onion peel quercetin loaded chitosan-cellulose hydrogel with green zinc oxide nanoparticles towards controlled release, biocompatibility, antimicrobial and anticancer activity [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 132: 784-794.
- [21] PINHO E, HENRIQUES M, SOARES G. Cyclodextrin/cellulose hydrogel with gallic acid to prevent wound infection [J]. *Cellulose*, 2014, 21(6): 4519-4530.
- [22] WANG C W, ZHOU H Y, NIU H Y, *et al.* Tannic acid-loaded mesoporous silica for rapid hemostasis and antibacterial activity [J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(12): 3318-3331.
- [23] KUZUHARA T, SEI Y, YAMAGUCHI K, *et al.* DNA and RNA as new binding targets of green tea catechins [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(25): 17446-17456.
- [24] GARCIA-VALDEZ O, CHAMPAGNE P, CUNNINGHAM M F. Graft modification of natural polysaccharides via reversible deactivation radical polymerization [J]. *Progress in Polymer Science*, 2018, 76: 151-173.
- [25] YIN M, ZHANG Y, LI H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 145.
- [26] ZHAO X, WU H, GUO B L, *et al.* Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing [J]. *Biomaterials*, 2017, 122: 34-47.
- [27] LIANG Y P, ZHAO X, HU T L, *et al.* Adhesive hemostatic conducting injectable composite hydrogels with sustained drug release

- and photothermal antibacterial activity to promote full-thickness skin regeneration during wound healing [J]. *Small*, 2019, 15(12): 1900046.
- [28] YOU X, WANG X, ZHANG H J, *et al.* Super tough lignin hydrogels with multienergy dissipative structures and ultrahigh antioxidative activities [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(35): 39892-39901.
- [29] YANG W, FORTUNATI E, BERTOGLIO F, *et al.* Polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels with enhanced antioxidant and antibacterial properties induced by lignin nanoparticles [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 181: 275-284.
- [30] LI Z, LI H T, ZHANG J H, *et al.* Ultrasmall nanoparticle ROS scavengers based on polyhedral oligomeric silsesquioxanes [J]. *Chinese Journal of Polymer Science*, 2020, 38(11): 1149-1156.
- [31] THI P L, LEE Y, TRAN D L, *et al.* *In situ* forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 103: 142-152.
- [32] LIU M, MIN L, ZHU C, *et al.* Preparation, characterization and antioxidant activity of silk peptides grafted carboxymethyl chitosan [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 104: 732-738.
- [33] ZOU Y, CHEN X F, YANG P, *et al.* Regulating the absorption spectrum of polydopamine [J]. *Science Advances*, 2020, 6(36): eabb4696.
- [34] WANG Z, ZOU Y, LI Y W, *et al.* Metal-containing polydopamine nanomaterials: Catalysis, energy, and theranostics [J]. *Small*, 2020, 16(18): 1907042.
- [35] WANG X H, YANG L, YANG P, *et al.* Metal ion-promoted fabrication of melanin-like poly(*L*-DOPA) nanoparticles for photothermal actuation [J]. *Science China Chemistry*, 2020, 63(9): 1295-1305.
- [36] WANG X H, CHEN Z, YANG P, *et al.* Size control synthesis of melanin-like polydopamine nanoparticles by tuning radicals [J]. *Polymer Chemistry*, 2019, 10(30): 4194-4200.
- [37] LIANG Y P, ZHAO X, HU T, *et al.* Mussel-inspired, antibacterial, conductive, antioxidant, injectable composite hydrogel wound dressing to promote the regeneration of infected skin [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 556: 514-528.
- [38] AHMED E M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review [J]. *Journal of Advanced Research*, 2015, 6(2): 105-121.
- [39] ZHU S C, GU Z P, XIONG S B *et al.* Fabrication of a novel bio-inspired collagen-polydopamine hydrogel and insights into the formation mechanism for biomedical applications [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(70): 66180-66190.
- [40] LI X Y, CHEN S, ZHANG B J, *et al.* *In situ* injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, *N*, *O*-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 437(1-2): 110-119.
- [41] PARDO-YISSAR V, GABAI R, SHIPWAY A N, *et al.* Gold nanoparticle/hydrogel composites with solvent-switchable electronic properties [J]. *Advanced Materials*, 2001, 13(17): 1320-1323.
- [42] LISKOVA J, DOUGLAS T E L, BERANOVA J, *et al.* Chitosan hydrogels enriched with polyphenols: Antibacterial activity, cell adhesion and growth and mineralization [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 129: 135-142.
- [43] WANG C P, WANG D, DAI T J, *et al.* Skin pigmentation-inspired polydopamine sunscreens [J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(33): 1802127.
- [44] QU J, ZHAO X, LIANG Y P, *et al.* Degradable conductive injectable hydrogels as novel antibacterial, anti-oxidant wound dressings for wound healing [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 362: 548-560.
- [45] WANG S, LEI J F, YI X L, *et al.* Fabrication of polypyrrole-grafted gelatin-based hydrogel with conductive, self-healing, and injectable properties [J]. *ACS Applied Polymer Materials*, 2020, 2(7): 3016-3023.
- [46] MAHATA D, JANA M, JANA A, *et al.* Lignin-graft-polyoxazoline conjugated triazole a novel anti-infective ointment to control persistent inflammation [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46412.
- [47] ZHANG S H, HOU J Y, YUAN Q J, *et al.* Arginine derivatives assist dopamine-hyaluronic acid hybrid hydrogels to have enhanced antioxidant activity for wound healing [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 392: 123775.
- [48] LEE B P, DALVIN J L, MESSERSMITH P B. Synthesis and gelation of DOPA-modified poly(ethylene glycol) hydrogels [J]. *Biomacromolecules*, 2002, 3(5): 1038-1047.
- [49] LI Z, ZHANG J H, FU Y, *et al.* Antioxidant shape amphiphiles for accelerated wound healing [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(31): 7018-7023.
- [50] 林柏仲, 赵丽, 王宏伟, 等. 生物黏合水凝胶研究进展 [J]. *功能高分子学报*, 2020, 33(2): 125-140.
LIN B Z, ZHAO L, WANG H W, *et al.* Progress in bioadhesive hydrogels [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2020, 33(2): 125-140.
- [51] SAHINER N, SAGBAS S, SAHINER M, *et al.* Biocompatible and biodegradable poly(tannic acid) hydrogel with antimicrobial and antioxidant properties [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 82: 150-159.
- [52] QU J, ZHAO X, LIANG Y P, *et al.* Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and

- compressibility as wound dressing for joints skin wound healing [J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 185-199.
- [53] RAJENDRAN P, NANDAKUMAR, N, RENGARAJAN T, *et al.* Antioxidants and human diseases [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 436: 332-347.
- [54] PAN W Z, DAI C B, LI Y, *et al.* PRP-chitosan thermoresponsive hydrogel combined with black phosphorus nanosheets as injectable biomaterial for biotherapy and phototherapy treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Biomaterials*, 2020, 239: 119851.
- [55] MA Y X, SONG Y X, MA F, *et al.* A potential polymeric nanogel system for effective delivery of chlorogenic acid to target collagen-induced arthritis [J]. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 2020, 30(7): 2356-2365.
- [56] HAN X X, LI L, XIE T, *et al.* "Ferrero-like" nanoparticles knotted injectable hydrogels to initially scavenge ROS and lastingly promote vascularization in infarcted hearts [J]. *Science China Technological Sciences*, 2020, 63(11): 2435-2448.
- [57] HARE J M, STAMLER J S. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(3): 509-517.
- [58] BOUEIZ A, DAMARLA M, HASSOUN P M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders [J]. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2008, 294(5): L830-L840.
- [59] LI J J, SHU Y, HAO T, *et al.* A chitosan-glutathione based injectable hydrogel for suppression of oxidative stress damage in cardiomyocytes [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9071-9081.
- [60] CHENG Y H, LIN F H, WANG C Y, *et al.* Recovery of oxidative stress-induced damage in Cisd2-deficient cardiomyocytes by sustained release of ferulic acid from injectable hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2016, 103: 207-218.
- [61] DENNIS J M, WITTING P K. Protective role for antioxidants in acute kidney disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 718.
- [62] ZHANG X Q, LI Z, YANG P, *et al.* Polyphenol scaffolds in tissue engineering [J]. *Materials Horizons*, 2021, 8(1): 145-167.
- [63] ZHAO M, ZHOU Y J, LIU S Y, *et al.* Control release of mitochondria-targeted antioxidant by injectable self-assembling peptide hydrogel ameliorated persistent mitochondrial dysfunction and inflammation after acute kidney injury [J]. *Drug Delivery*, 2018, 25(1): 546-554.
- [64] ZHU Y X, HOSH R, CHEN S Y, *et al.* Sustained release of stromal cell derived factor-1 from an antioxidant thermoresponsive hydrogel enhances dermal wound healing in diabetes [J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 238: 114-122.
- [65] LI L M, XIAO B, MU J F, *et al.* A MnO₂ nanoparticle-dotted hydrogel promotes spinal cord repair via regulating reactive oxygen species microenvironment and synergizing with mesenchymal stem cells [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 14283-14293.
- [66] BLACK A T, GORDON M K, HECK D E, *et al.* UVB light regulates expression of antioxidants and inflammatory mediators in human corneal epithelial cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 81(7): 873-880.
- [67] CEJKOVA J, TROSAN P, CEJKA C, *et al.* Suppression of alkali-induced oxidative injury in the cornea by mesenchymal stem cells growing on nanofiber scaffolds and transferred onto the damaged corneal surface [J]. *Experimental Eye Research*, 2013, 116: 312-323.
- [68] TSAI C Y, WOUNG L C, YEN J C, *et al.* Thermosensitive chitosan-based hydrogels for sustained release of ferulic acid on corneal wound healing [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 135: 308-315.



李乙文, 博士, 四川大学高分子科学与工程学院高分子材料工程国家重点实验室研究员, 博士生导师, 中国青年科协理事。主要从事人造黑色素和多酚功能材料的构筑合成、物性分析、材料加工和产品转化等方面的研究。近5年, 作为通信作者在 *Sci Adv*, *Angew Chem Int Ed*, *CCS Chem*, *Nano Today* 等期刊上发表论文 50 余篇, 获得授权专利 5 件, 实现技术转让 1 件。目前担任 *Mater. Express* (ASP) 副主编, *Giant* (Elsevier) 和 *Molecules* (MDPI) 编委, 以及《高等学校化学学报》和《中国化学快报》的青年编委。