盐酸小檗碱双交联水凝胶的制备及其性能初步评价

王报捷[1,2]，江南[3]，曾君颖[3]，邱玉琴[3]，曾位位[1*]（1.汕头大学医学院，广东 汕头 515041；2.深圳市龙岗区第三人民医院，广东 深圳 518112；3.广东药科大学药学院，广东 广州 510006）

摘要：目的 构建负载盐酸小檗碱的双交联水凝胶体系，并评价其理化特性与释药行为。**方法** 采用热压灭菌联合冷冻干燥法制备高复溶率的可溶性丝素蛋白。通过优化丝素蛋白与单宁酸浓度及配比，确立稳定的丝素蛋白-单宁酸水凝胶基质；进一步引入葡萄糖酸-δ-内酯（GDL）调控凝胶化过程，构建丝素蛋白-单宁酸/海藻酸钠-钙离子双交联水凝胶，并载入盐酸小檗碱。随后，分别在不同pH的缓冲液中考察其体外释药特性。**结果** 丝素蛋白与单宁酸的最佳质量浓度分别为4%与0.25%时凝胶形成稳定。当GDL添加量为0.32 g时，双交联水凝胶可快速形成并在不同温度下保持色泽稳定。该水凝胶具备可注射性，并且其负载的盐酸小檗碱在pH 7.4下的释放速率显著快于在pH 5.5下。**结论** 所制备的盐酸小檗碱双交联水凝胶兼具可注射性与pH敏感性，可为慢性创面局部递药系统及新型水凝胶敷料的开发提供依据。

关键词：盐酸小檗碱；丝素蛋白；双交联水凝胶；pH响应性

中图分类号：R944　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0428-06

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.005

Preparation and Preliminary Evaluation of Berberine Hydrochloride-Loaded Dual-Network Hydrogels

WANG Baojie[1,2], JIANG Nan[3], ZENG Junying[3], QIU Yuqin[3], ZENG Weiwei[1*] (1.*Shantou University Medical College*, *Shantou*, *Guangdong* 515041, *China*; 2.*The Third People's Hospital of Longgang District Shenzhen*, *Gangdong* 518112, *China*; 3.*School of Pharmacy*, *Guangdong Pharmaceutical University*, *Guangzhou*, *Guangdong* 510006, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a dual-crosslinked hydrogel loaded with berberine hydrochloride and to evaluate its physicochemical properties and drug release behavior. **METHODS** Soluble silk fibroin with high resolubility rate was prepared by autoclaving combined with freeze-drying. A stable silk fibroin – tannic acid hydrogel matrix was established by optimizing the concentration and ratio of silk fibroin to tannic acid. Glucono-δ-lactone (GDL) was then introduced to modulate the gelation process, thereby constructing a silk fibroin – tannic acid/sodium alginate-Ca^{2+} dual-crosslinked hydrogel dual-crosslinked hydrogel loaded with berberine hydrochloride. The *in vitro* drug release profiles were investigated in buffers at different pH values. **RESULTS** The optimal mass concentrations of silk fibroin and tannic acid were 4% and 0.25%, respectively, under which a stable hydrogel was formed. When 0.32 g of GDL was added, the dual-crosslinked hydrogel formed rapidly and maintained color stability at different temperatures. The hydrogel exhibited injectability, and the release rate of its loaded berberine hydrochloride was significantly faster at pH 7.4 than at pH 5.5. **CONCLUSION** The as-prepared berberine hydrochloride-loaded dual-crosslinked hydrogel possesses both injectability and pH responsiveness, the developed hydrogel can provide a scientific basis for the development of localized drug delivery systems and novel dressings for chronic wounds.

KEYWORDS:berberine hydrochloride; silk fibroin; dual-crosslinked hydrogel; pH responsiveness

小檗碱（berberine）是一种源自黄连、黄柏等中药材的苄基异喹啉季铵生物碱。近年来，小檗碱在促进创面愈合方面的潜力日益受到关注[1]。其不仅通过抗菌、抗炎和抗氧化应激优化创面愈合微环境，还能够通过激活多种生长因子和细胞因子促进细胞增殖、迁移及血管生成加速创面愈合[2-4]。然而，小檗碱的水溶性较差，在制剂中常以其盐形式应用，如临床上常用的盐酸小檗碱（berberine hydrochloride，BBH）。该化合物是外排转运体P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的底物，口服生物利用度极低

基金项目：2024年度国家级大学生创新创业训练计划（202410573006）；深圳市龙岗区科技创新专项资金医疗卫生科技计划项目（LGWJ2023-117）

作者简介：王报捷，在读硕士研究生　　***通信作者：**曾位位，主任药师，研究方向：药物新剂型，E-mail：3825219928@qq.com

(<1%),因而虽适用于胃肠道局部感染的治疗,却严重限制了其系统性疾病的治疗应用[5,6]。在外用领域,小檗碱是中药制剂伤科黄水的主要活性成分[7,8],现有剂型多采用溶液浸渍纱布外敷,存在作用时间短、需频繁换药、易于创面粘连等问题。因此,开发新型递药系统对于拓展小檗碱在创面修复领域的应用具有临床价值。

水凝胶是一类通过物理或化学交联形成的三维网络结构材料,因其良好的生物相容性、可调控的力学性能和丰富的官能团,已成为新型伤口敷料的研究热点[9]。此类敷料能吸收渗液并维持创面湿润环境,减轻疼痛;其良好的柔韧性与贴合度,可适应不规则创面,形成物理屏障以抵御感染。基于天然高分子构建的水凝胶敷料,因其良好的生物安全性、广泛的材料来源、较低的原料成本及简便的制备工艺而备受关注。丝素蛋白(Silk fibroin,SF)作为一种从蚕丝中提取的天然纤维蛋白,具有良好的生物相容性、可控的生物降解性和可调节的力学性能,在生物医学领域已成为研究热点。SF不仅具备低免疫原性和固有的生物活性,还能通过促修复与抗炎的双重调节机制,在创面修复领域展现出显著潜力,已有多种SF基水凝胶被证实具有良好治疗效果[10]。然而,纯SF水凝胶通常存在机械强度不足、凝胶化过程缓慢等问题,限制了其进一步应用[11]。海藻酸钠(sodium alginate,SA)作为一种天然多糖,可在钙离子等作用下通过离子交联快速形成水凝胶,其特有的多孔结构有利于水分与药物的扩散与释放。凭借其良好的生物相容性、可降解性和吸液性能,SA在伤口管理中也占有重要地位,但纯SA水凝胶同样面临药物控释能力弱、自身生物活性有限等挑战。

为弥补上述单一材料的不足,本研究设计并构建了一种双交联型复合水凝胶敷料。其设计思路如下:首先,利用单宁酸(tannic acid,TA)富含的多酚结构,通过氢键、静电作用等非共价相互作用与SF结合,形成第一重网络。该网络不仅旨在增强水凝胶的机械性能,还期望引入抗菌、抗氧化等功能。其次,引入经Ca^{2+}离子交联的SA作为第二重网络,其目的是提供快速凝胶化能力、优异的吸液保水性能。最终,通过SF/TA与SA/Ca^{2+}双网络的协同与互穿,以期实现水凝胶在药物控释和生物活性方面的协同提升。在此基础上,本研究进一步将BBH负载于该双网络水凝胶中,系统评估其可注射性及药物缓释性能等关键理化特性,综合评价其作为创面局部给药新型递送系统的潜力。

1 仪器与材料

1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);TG16-WS台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);MX-S涡旋混匀仪(大龙兴创实验仪器股份公司);DGJ-56T10NDP真空冷冻干燥机(北京赛欧华创科技有限公司);SU8010扫描电子显微镜(Hitachi)。

盐酸小檗碱(纯度:95%,上海源叶生物科技有限公司);单宁酸(纯度:98%,山东科源生化有限公司);溴化锂(分析纯,山东科源生化有限公司);海藻酸钠(M/G=1∶2,分子量100 kDa,山东科源生化有限公司);D-葡萄糖酸内酯(纯度:99%,上海麦克林生化科技有限公司);碳酸钙(纯度:99.8%,上海麦克林生化科技有限公司);家蚕茧壳(西北家蚕基地)。

2 方法与结果

2.1 高效液相色谱法测定BBH的含量

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Diamonsil C_{18}(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.05 mol·L^{-1} KH_2PO_4(pH=3.2,35∶65);流速:1.0 mL·min^{-1};柱温:30 ℃;检测波长:345 nm;进样量:10 μL。

2.1.2 线性范围及方法学验证 称取50 mg BBH粉末,用甲醇溶解后定容至100 mL得0.5 mg·mL^{-1}的贮备液。取上述贮备液用甲醇稀释得浓度为10 μg·mL^{-1}的母液。量取适量母液,用甲醇稀释配制为0.5、1.0、2.0、4.0、10.0、20.0、40.0 μg·mL^{-1}的系列标准溶液,依照“2.1.1”项下色谱条件进样测定。以浓度(c)为横坐标,对应的峰面积(A)为纵坐标进行线性回归,A=39.485 07c-8.753 27(R^2=0.999 8),线性范围为0.5~40 μg·mL^{-1}。低、中、高浓度的日内和日间*RSD*<2%,满足检测要求。

2.2 BBH在不同介质中的平衡溶解度测定

为筛选适用于后续水凝胶体外释放研究的接收介质,测定了BBH在不同介质中的平衡溶解度。分别于蒸馏水、醋酸盐缓冲液(pH=5.5,0.1 mol·L^{-1})、磷酸盐缓冲液(PBS,pH=7.4,0.1 mol·L^{-1})、含5%吐温80的醋酸盐缓冲液及含5%吐温80的PBS中加入过量BBH,置室温或37 ℃水浴中搅拌72 h,离心、过滤后,将滤液适当稀释,采用HPLC法测定BBH浓度。

结果如表1所示。BBH的溶解受介质离子强度与pH的显著影响。相同温度下，BBH在水中的溶解度高于在PBS中，这主要归因于PBS中较高浓度的K^+、Cl^-、PO_4^{3-}等离子产生的盐析效应。在离子强度相近的条件下，BBH在PBS（pH=7.4）中的溶解度明显高于醋酸盐缓冲液（pH=5.5）。当介质中加入5%吐温80后，BBH的溶解度显著提高。基于上述溶解度结果，为满足体外释放试验的漏槽条件，后续研究可选用含5%吐温80的PBS或含5%吐温80的醋酸盐缓冲液作为释放介质。

2.3 可溶性丝素蛋白的制备

以天然蚕茧为原料，采用碳酸盐脱胶结合溴化锂溶解法制备可溶性丝素蛋白。具体步骤如下：取20 g蚕茧，置于含0.75 g $NaHCO_3$和0.25 g Na_2CO_3的1 L去离子水中，煮沸0.5 h。取出后沥水，用去离子水反复搓洗3遍，该脱胶过程重复进行3次。将脱胶后的蚕丝于60 ℃烘箱中干燥10 h。采用溴化锂溶解法处理脱胶蚕丝：配制9.3 mol·L^{-1}溴化锂溶液，与脱胶蚕丝一同加入圆底烧瓶，60 ℃水浴加热2 h，得到微黄色透明粘稠溶液。经脱脂棉过滤除去杂质后，将溶液装入透析袋，以去离子水为透析液进行透析脱盐。透析全程24 h，分别于2、4、6、8、12、24 h更换透析液。精密量取体积V（mL）的SF溶液，60 ℃烘干至恒重，称得重量为M（mg），按公式（1）计算浓度C（mg·mL^{-1}，其中10 mg·mL^{-1}对应于1%）。

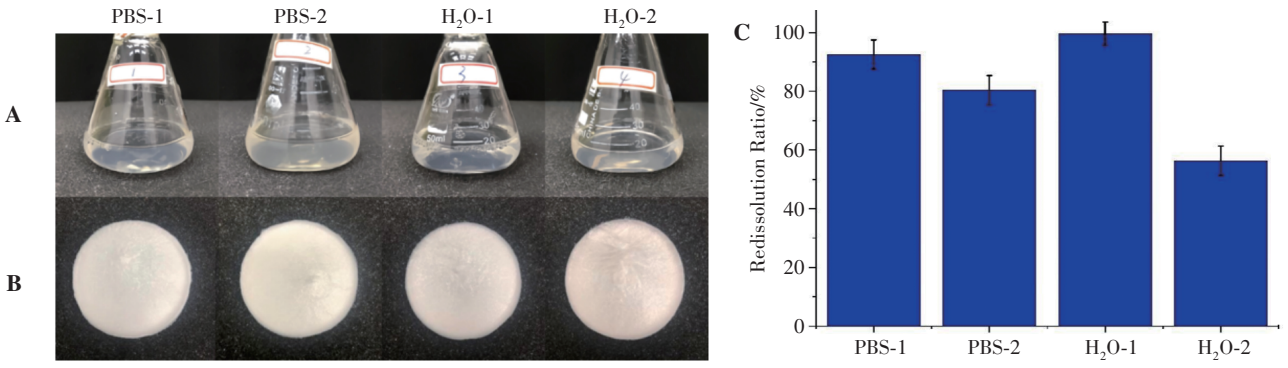
$$C = \frac{M}{V}$$ 公式（1）

SF溶液在4 ℃下仅能短期保存，约5 d即出现变质。为提高其储存稳定性，本研究采用热压灭菌结合冷冻干燥的工艺进行处理。将SF溶液分别用PBS（pH=7.4）和去离子水稀释至3%（*w/v*），并分为4组：PBS-1、PBS-2、H_2O-1和H_2O-2。各组溶液装入锥形瓶，以耐高温封口膜密封。其中PBS-1与H_2O-1组经热压灭菌处理（121 ℃、0.1 MPa，20 min），灭菌前后溶液外观未见明显变化（图1A）。随后，将所有样品置于−20 ℃预冻8 h，再经冷冻干燥48 h，获得蓬松海绵状固体（图1B）。冻干产物密封避光保存。

为评价复溶性能，取0.4 g冻干海绵加入5 mL去离子水，测定其中SF浓度并计算复溶率。结果如图1C所示：未灭菌组（PBS-2、H_2O-2）复溶率较低，且

表1 BBH在不同介质中的平衡溶解度（$\bar{x}\pm s$）

温度	溶剂	溶解度/mg·mL^{-1}
室温（25 ℃）	水	1.59±0.15
	醋酸盐缓冲液（pH=5.5）	0.033±0.005
	含5%吐温80的醋酸盐缓冲液（pH=5.5）	0.074±0.004
	磷酸盐缓冲液（pH=7.4）	0.043±0.000
	含5%吐温80的磷酸盐缓冲液（pH=7.4）	0.231±0.019
37 ℃	水	2.31±0.10
	醋酸盐缓冲液（pH=5.5）	0.072±0.004
	含5%吐温80的醋酸盐缓冲液（pH=5.5）	0.080±0.003
	磷酸盐缓冲液（pH=7.4）	0.098±0.007
	含5%吐温80的磷酸盐缓冲液（pH=7.4）	0.260±0.043



注：A.3% SF溶液在热压灭菌（121 ℃，20 min）前后的外观对比；B.经冷冻干燥后所得SF海绵的宏观形貌；C.不同预处理条件下制得的SF冻干海绵在去离子水中的复溶率比较（PBS-1：PBS为溶剂，灭菌；PBS-2：PBS为溶剂，未灭菌；H_2O-1：H_2O为溶剂，灭菌；H_2O-2：H_2O为溶剂，未灭菌）。

图1 灭菌处理对SF溶液、冻干形态及复溶性能的影响

PBS稀释组的复溶率较去离子水组高约20%，可能与PBS中氯化钠、氯化钾等中性盐在复溶过程中溶解有关。经热压灭菌处理的PBS-1组复溶率为92.5%，H_2O-1组则高达99.6%，接近完全溶解。结果表明，灭菌处理可显著提升冻干海绵的复溶性能（复溶率均>90%）。因此，后续实验均采用先热压灭菌、后冷冻干燥的工艺制备可溶性丝素蛋白。

2.4 丝素蛋白-单宁酸（SF-TA）水凝胶的制备

2.4.1 成胶温度的优化　取500 μL 4% SF溶液，在持续搅拌下逐滴加入等体积的0.25% TA溶液。将混合液分别置于室温（25 ℃）、37 ℃及40 ℃条件下静置凝胶。采用倒置试管法监测凝胶化过程，每小时观察1次，以溶液在倒置试管中不流动时判定为成胶，记录所需时间。结果如表2所示，温度升高可显著缩短成胶时间，其中40 ℃条件下凝胶化效率最高。

表2　温度对SF-TA混合溶液凝胶时间的影响

温度	25 ℃	37 ℃	40 ℃
凝胶时间	3 d	19 h	12 h

2.4.2 SF与TA浓度配比对凝胶行为的影响　为筛选合适的凝胶配方，分别取500 μL浓度为2%、4%、6%的SF溶液，在持续搅拌下逐滴加入等体积、不同浓度（0.05%～15%）的TA溶液。将混合液置于40 ℃水浴中，观察并记录凝胶时间。

结果表明，当TA浓度较高（≥2.5%）时，加入后溶液局部迅速出现棕色聚集物，未能形成均匀水凝胶。当TA浓度过低时，体系在24 h内亦无法凝胶，且部分样品因TA长时间受热氧化而呈现异常颜色（如绿色或棕色）。如图2所示，仅在以下配比中能形成稳定的水凝胶：2%SF-0.25%TA、2%SF-0.1% TA、4%SF-0.5%TA、4%SF-0.25%TA、6%SF-1%TA、6%SF-0.5%TA。综合比较凝胶时间，后续实验选用成胶较快的4%SF-0.25%TA组合进行进一步优化。

2.5 SA-Ca^{2+}/SF-TA双交联水凝胶的制备与优化

在持续磁力搅拌条件下，将0.1 g海藻酸钠（SA）缓慢加入10 mL去离子水中，搅拌至完全溶解。随后，按照表3所示的质量梯度加入葡萄糖酸内酯（GDL），搅拌溶解后，再加入0.01 g碳酸钙（$CaCO_3$），继续搅拌至体系均匀，得到系列SA-GDL-Ca^{2+}前驱液。取与前驱液等体积的4%SF-0.25%TA溶液，混合均匀后，在室温下记录凝胶时间。GDL-20、GDL-24、GDL-28和GDL-32组的成胶时间分别为10、2、1.5、1 h，表明GDL加入量的增加显著加快了体系的凝胶化速度。

表3　各实验组GDL添加量

组别	GDL-20	GDL-24	GDL-28	GDL-32
GDL/g	0.020	0.024	0.028	0.032

将平行制备的不同GDL含量双交联水凝胶分别置于冷藏（4 ℃）、室温（25 ℃）及37 ℃条件下过夜，观察其颜色变化。除GDL-20组外，其余各组水凝胶在冷藏条件下颜色均保持稳定。然而，在室温（25 ℃）及37 ℃条件下，GDL-20、GDL-24及GDL-28组均出现不同程度的颜色变绿现象。TA作为一种多酚化合物，其溶液本身呈浅黄色（pH 3.5～4.5），在中性至弱碱性条件下易氧化并颜色加深，转为棕色或绿色。在本研究的SA-GDL-Ca^{2+}体系中，SA溶解后呈弱碱性；GDL加入后水解生成葡萄糖酸，营造温和酸性环境，促使$CaCO_3$溶解并中和体系酸碱度。若GDL添加量不足，体系则仍维持弱碱性，可能导致TA在该环境下发生颜色变化。综合考量凝胶的长期颜色稳定性与成胶效率，最终确定最佳制备条件为：将4%SF－0.25%TA溶液与GDL-32组SA-GDL-Ca^{2+}前驱液混合，于室温下静置，使其自然形成SA-Ca^{2+}/SF-TA双交联水凝胶。

2.6 双交联水凝胶的可注射性评价

采用1 mL注射器及26 G针头评价水凝胶的可

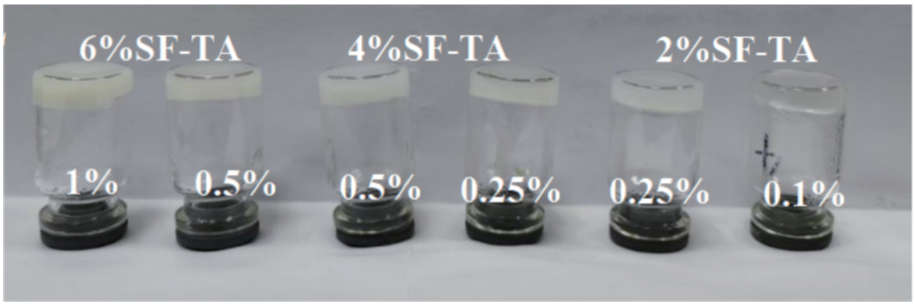


图2　在不同SF与TA配比下形成的水凝胶外观

注射性。将SF-TA前驱液与SA-GDL-Ca^{2+}前驱液等体积混合后装入注射器，在平面上挤出绘制“GDPU”字样。如图3所示，水凝胶在挤出过程中表现出良好的流动性，可连续、顺畅地通过细针头，成功形成完整字迹。该现象表明该水凝胶具备显著的剪切变稀行为，即在注射剪切力下黏度降低，利于注射；挤出后剪切力消失，又能迅速恢复凝胶状态，适用于不规则创伤区域的局部给药。

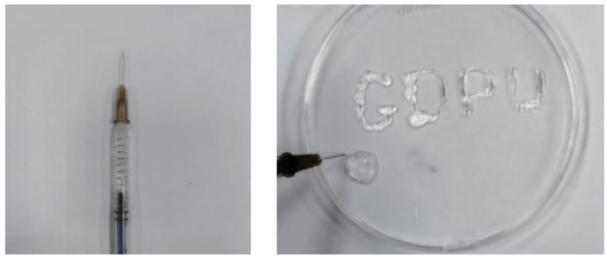
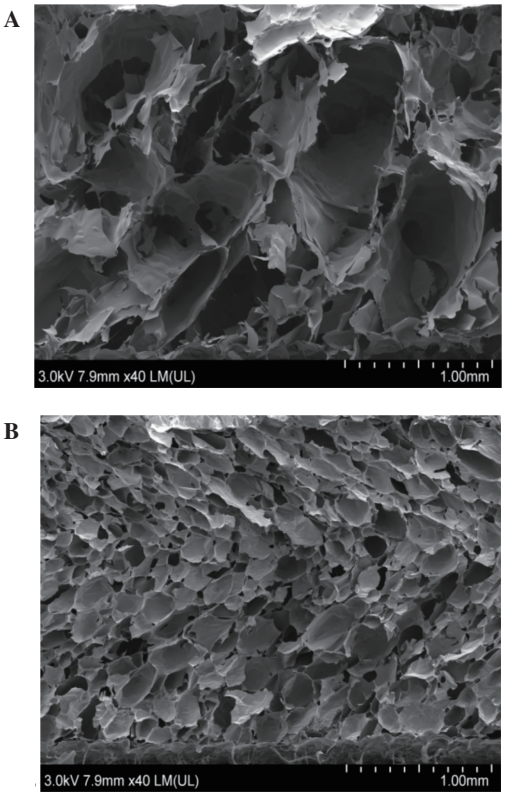


图3　双交联水凝胶的可注射性评价

2.7　水凝胶结构的扫描电镜观察

分别制备SA-Ca^{2+}单交联水凝胶和SA-Ca^{2+}/SF-TA双交联水凝胶。将2种水凝胶置于冻干机中预冻7 h后，继续真空干燥48 h，得到空白水凝胶冻干海绵。随后，将冻干样品完全浸入液氮中充分脆化，并使用专用工具于液氮环境下迅速掰断，以获得平整的断面。将样品粘贴于样品台后，经喷金处理，置于扫描电镜下观察其微观形貌。

如图4所示，单交联与双交联水凝胶样品内部均呈现疏松多孔的三维网络结构。在单交联水凝胶中，SA与Ca^{2+}之间的交联促进了凝胶网络的形成，但其交联点相对稀疏，所形成的网络骨架较为开放松散[12]。相比之下，双交联水凝胶的孔洞尺寸明显更小，结构更为致密，且分布更加均匀。这可能是由于SF和TA的加入引入了额外的分子间作用，提高了体系的交联密度[13]。



注：A.SA-Ca^{2+}单交联水凝胶；B.SA-Ca^{2+}/SF-TA双交联水凝胶。

图4　水凝胶扫描电镜图

2.8　载盐酸小檗碱水凝胶的体外释放研究

2.8.1　载药水凝胶的制备　取2 mL SA-Ca^{2+}单交联水凝胶或SA-Ca^{2+}/SF-TA双交联水凝胶，逐滴滴加200 μL BBH溶液（1 mg·mL^{-1}），混匀，作为载药水凝胶。

2.8.2　体外释放试验　分别将上述2种载药水凝胶（载药量0.2 mg）封入截留分子量为8～14 kDa的透析袋中，随后置于含10 mL释放介质[含5%吐温80的PBS（pH=7.4）或醋酸盐缓冲液（pH=5.5）]的试管中。将所有样品置于37 ℃恒温振荡器中，以100 r·min^{-1}振荡。于预设时间点（1、2、4、8、12、24、36、48、72 h）各取出5 mL释放介质，并立即补加等体积新鲜介质。取样液经适当稀释后，采用HPLC法测定BBH浓度C_i，按公式（2）计算累积释放率。

$$累积释放率(\%)=\frac{C_i\times 10+5\times\sum_{0}^{i-1}C_{i-1}}{0.2}\times 100\%$$

公式（2）

如图5所示，对于单交联的SA-Ca^{2+}水凝胶，BBH在pH=5.5与pH=7.4介质中的释放行为未表现出显著差异。而在SF-TA/SA-Ca^{2+}双交联水凝胶体系中，药物释放则呈现出明显的pH依赖性：在pH=7.4条件下，BBH的释放速率显著高于pH=5.5条件。这一现象可能部分归因于弱酸性环境中丝素蛋白（SF）和海藻酸钠（SA）所含羧基（-COOH）的部分质子化，使其负电荷减少，分子间氢键作用增强，从而导致水凝胶网络结构收缩并趋于致密化，孔径减小，不利于药物分子的扩散[14,15]。此外，单宁酸（TA）在酸性条件下更易形成分子间氢键及疏水相互作用，亦可能进一步强化基质结构的稳定性，共同延缓药物在低pH环境下的释放[16]。

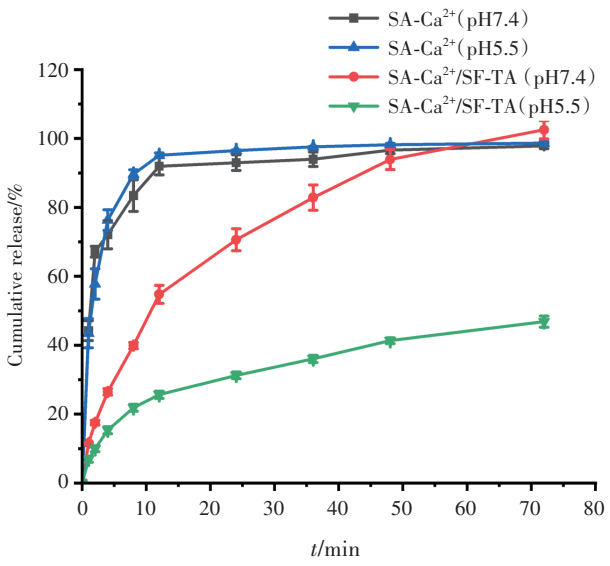


图5　载盐酸小檗碱水凝胶的体外释放行为

3　结论

慢性伤口愈合是涉及多阶段、长时间的组织修复过程，该过程中创面局部的理化环境发生动态变化。正常健康皮肤表面呈弱酸性（pH=4~6），而伤口形成后，特别是发展为慢性伤口时，创面微环境常转向碱性（pH=7~9）[17]。本研究构建的BBH双交联水凝胶表现出显著的pH依赖释药行为：在pH=5.5条件下72 h累积释放率低于50%，而在pH=7.4环境下可实现近完全释放（约100%）。这一特性表明该水凝胶在碱性创面区域能快速释药，从而增强局部治疗作用；而在正常酸性皮肤表面则释放缓慢，有利于减少不必要的药物损失和潜在耐药风险，体现出良好的微环境响应性与局部给药适应潜力。

参考文献

[1] 顾佳楠，吕川. 小檗碱促创面愈合的药理活性及应用[J]. 海军军医大学学报，2025，46(4)：530-535.

[2] Sun N，Chan F Y，Lu Y J，*et al*. Rational design of berberine-based FtsZ inhibitors with broad-spectrum antibacterial activity[J]. PLoS One，2014，9(5)：e97514.

[3] 徐佑东，张艳，孟宪丽，等. 基于反向对接法的黄连碱抗炎机制分子模拟研究[J]. 中药与临床，2016，7(2)：56-60.

[4] Hu H F，Luo F L，Zhang Q，*et al*. Berberine coated biocomposite hemostatic film based alginate as absorbable biomaterial for wound healing[J]. Int J Biol Macromol，2022，209(Pt B)：1731-1744.

[5] 陈跃杰，周雪，朱丹. 小檗碱及其盐类药物的制剂学研究进展[J]. 中国药物评价，2022，39(2)：140-147.

[6] 张爱琳，关枫，李伟男，等. 小檗碱无载体自组装纳米药物的研究进展[J]. 中国新药杂志，2025，34(2)：153-158.

[7] 柯威，吴铁涛，吕丽雪，等. 伤科黄水的临床运用、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志，2025，40(7)：3638-3644.

[8] 吴宇键，郑芳昊，刘东文，等. 盐酸小檗碱透过羧甲基壳聚糖-海藻酸钠聚电解质水凝胶的规律研究[J]. 中国现代应用药学，2024，41(5)：664-671.

[9] Farajollahi A. Injectable hydrogel：a promising frontier in cancer therapy[J]. Prog Biophys Mol Biol，2026，199：46-68.

[10] Peng L，Zhou P，Liao F Y，*et al*. Silk fibroin hydrogels：gelation mechanisms，fabrication techniques，and biomedical applications[J]. Int J Biol Macromol，2025，322：146699.

[11] Yang D Z，Sun C Q，Han Z，*et al*. Intermolecular interaction simultaneously mediated network morphology and β-sheet crystallization of silk fibroin/polyacrylamide hydrogel for its excellent adhesive strain sensing performances[J]. Sci China Mater，2024，67(5)：1533-1542.

[12] Zhang Y X，Wang Y S，Chen Y，*et al*. Effects of secondary cross-linking on the physicochemical properties of sodium alginate-hydrogel and in vitro release of anthocyanins[J]. Int J Biol Macromol，2024，276：133926.

[13] 段冰潮，郝红丹，何雨乐，等. 单宁酸/丝素蛋白光热复合水凝胶的制备与性能表征[J]. 复合材料学报，2025，42(9)：5270-5280.

[14] Naeem A，Yu C Q，Zhu W F，*et al*. Gallic acid-loaded sodium alginate-based (polyvinyl alcohol-co-acrylic acid) hydrogel membranes for cutaneous wound healing：synthesis and characterization[J]. Molecules，2022，27(23)：8397.

[15] ElTatawy R A，Ismail A M，Ayoup M S，*et al*. Preparation and kinetic studies of a new antibacterial sodium alginate gelatin hydrogel composite[J]. Sci Rep，2024，14：29206.

[16] Musa I，Rotaru-Zavaleanu A D，Sfredel V，*et al*. Post-stroke recovery：a review of hydrogel-based phytochemical delivery systems[J]. Gels，2025，11(4)：260.

[17] Ferdowsizadeh O，Poorkhalil A，Pezeshki-Modaress M，*et al*. Nano-fibrous smart wound dressing based on pH-responsive methacrylates copolymers：a review[J]. Int J Pharm，2025，685：126264.

（收稿日期：2026-01-21；在线出版日期：2026-04-13）