纤维素基各向异性药物缓释水凝胶敷料的合成及其药效性能研究

沈 成, 郭 明*, 罗梓豪

(浙江农林大学化学与材料工程学院, 浙江 杭州 311300)

摘要: 新型敷料是药学、材料学和医学等多学科交叉领域的热点。制备具有良好生物相容性、药效活性和力学性能的敷料是新发展动态。本工作利用自赋生物相容性的木基材料作为基材, 冰晶诱导相分离法去除坚韧木质素成分, 形成三维微纳米网络结构的纤维素−半纤维素基体, 分子注入法内嵌天然药效分子单宁酸和辅助分子聚乙烯醇, 通过多重动态氢键作用制备出兼具力学强度与生物活性的新型敷料 (de-lignin gel with PVA added, PLG)。多种技术手段表征PLG的结构, 并考察PLG的药效功能。结果表明, 设计的PLG合成路线合理, 成功获得的PLG具有良好的各向异性力学强度和抗疲劳特性 (能量耗散22.8 kPa·mm^{-1}), 并具有较低的线性膨胀率、出色的黏附能力与抗溶胀特性。抗菌实验显示, PLG对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌率分别为74.3%和77.6%, 表明其具有广谱接触抑菌效应。PLG自由基清除率高达95.88%, 结合小鼠创面愈合实验, 证实了其通过双重抗氧化−抗菌机制有效降低炎症反应的能力。敷料的多层次结构设计和跨尺度性能探究, 为开发兼具力学适配性、生物活性和多功效的新型敷料提供了有意义的参考。动物实验经浙江农林大学实验动物伦理委员会批准, 且实验均严格按照相关指导原则和规定进行 (No. ZAFUAC202514)。

关键词: 水凝胶敷料; 微纳米网络; 各向异性; 抗菌性; 抗氧化性

中图分类号: R318 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)08-2604-11

Synthesis and pharmacodynamic properties of cellulose-based anisotropic drug sustained release hydrogel dressing

SHEN Cheng, GUO Ming*, LUO Zi-hao

(*College of Chemistry and Materials Engineering, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Hangzhou 311300, China*)

Abstract: New dressings represent a hot topic at the intersection of pharmacy, materials science, and medicine. The development of dressings with excellent biocompatibility, pharmacological activity, and mechanical properties is a new trend in this field. This study utilizes wood-based materials with inherent biocompatibility as the substrate. The ice crystal-induced phase separation method is employed to remove the tough lignin components, resulting in a three-dimensional micro-nano network structure of cellulose-hemicellulose matrix. Molecular injection is used to embed natural bioactive molecules tannin and auxiliary molecules polyvinyl alcohol in the matrix. Through multiple dynamic hydrogen bonding interactions, a novel dressing (de-lignin gel with PVA added, PLG) with both mechanical strength and biological activity is prepared. Various technical methods are employed to characterize the structure of PLG and investigate its bioactive functions. The results indicate that the designed PLG synthesis route is reasonable. The successfully obtained PLG exhibits excellent anisotropic mechanical strength and fatigue resistance (energy dissipation of 22.8 kPa·mm^{-1}). It also features a low linear expansion rate, outstanding adhesion capability, and anti-swelling properties. Antimicrobial experiments show that PLG exhibits antibacterial rates of 74.3% and 77.6% against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, respectively. This

收稿日期: 2025-04-07; 修回日期: 2025-07-07.
基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目 (LBMHZ24B060001).
*通讯作者 E-mail: guoming@zafu.edu.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0380

indicates its broad-spectrum contact antibacterial effect. The radical scavenging rate of PLG reached 95.88%. Combined with mouse wound healing experiments, it was confirmed that PLG effectively reduces inflammatory responses through a dual antioxidant-antibacterial mechanism. The multi-layered structural design and cross-scale performance exploration of the dressing provide meaningful references for developing novel dressings that integrate mechanical adaptability, bioactivity, and multi-functional properties. The animal experiments were approved by the Laboratory Animal Ethics Committee of Zhejiang A&F University (No. ZAFUAC202514). All experiments were carried out strictly in accordance with relevant guiding principles and regulations.

Key words: wood-based hydrogel; nano-network; anisotropy; antibacterial property; antioxidant property

敷料是用于覆盖和保护伤口、烧伤或其他皮肤损伤的材料, 其主要应用在创伤处理、慢性伤口管理、烧伤治疗及皮肤疾病治疗等领域。不断进步的敷料技术不仅改善了临床治疗效果, 也为患者提供了更好的护理体验。根据技术特性和使用目的, 伤口敷料可分为两大类: 传统敷料和新型敷料[1]。传统伤口护理产品, 如纱布、棉绒布等, 属于传统敷料, 通常适用于干燥且清洁度较高的伤口, 主要吸收开放性伤口的渗出液和分泌物[2]。传统敷料价廉易得而被广泛应用于多种伤口处理中。传统敷料也存在不足, 例如随着纱布敷料逐渐变干, 它容易与伤口表面粘连, 更换时可能导致二次伤害[3]。近年, 随着“湿性愈合理论”受到越来越多的关注和认可, 传统的干性敷料正在被更为先进的新型敷料所替代[4], 而材料学及药学的不断交叉融合极大地促进了药效敷料的迅速发展。

为了不断满足人们对医药学敷料日益提高的需求, 功能性药效敷料的研发得以迅速拓展以应对复杂情况[5]。其中, 水凝胶是由天然或合成聚合物制成的不溶性胶状材料 (含水量70%～90%)。由于其出色的特征结构和功能特性, 被认为是治疗慢性伤口的理想敷料[6]。高含水量使得水凝胶能够保持肉芽组织和上皮组织处于湿润状态, 有助于伤口愈合[7]。同时水凝胶敷料具有的柔软弹性, 在移除时不会给患者带来不适感。其还能通过降低皮肤伤口的温度来减轻疼痛。但是, 水凝胶敷料力学强度低, 使其在需要多次更换或处理复杂、难愈合创面时操作困难。水凝胶的高含水量也可能导致炎症与感染, 开展兼具抗菌及力学功能性水凝胶的制备是极有活力的研究。已有文献报道了木质材料独特的多级孔隙系统与取向纤维结构可构建高性能工程复合水凝胶[8], 木质基复合材料通过界面工程方法将水凝胶网络与纤维素微纤骨架耦合, 不仅保留了木材轴向的高抗拉强度, 同时赋予体系高达95%的含水率及自愈性。Wu等[9]将PVA前驱体溶液灌注至脱木质素木材 (de-lignin wood, DW) 的梯度孔道中, 界面-OH基团通过动态氢键交联形成三维孔道结构, 其超高的比表面积实现创面渗出液的快速吸附, 同时纤维素的天然抗菌组分赋予体系广谱抑菌特性。

木质材料 (如杨木、松木等) 的主要成分中, 木质素为骨架, 纤维素与半纤维素为立体网状构成成分。已有文献报道木质材料中注入金属/无机材料获得金属木、阻燃木等产品 (气凝胶、干凝胶等) 同时也有文献报道将木质材料纳米颗粒化后制成复合水凝胶。Li等[10]基于天然木材中水分和营养物质运输的原理, 将全组分蔗渣纤维与羧甲基纳米纤维素进行分子间交联, 通过双向冷冻制备的木质纤维素凝胶具有良好的力学性与生物相容性。这些工作均说明木质材料可作为凝胶辅料材料。但由于木质素骨架的存在, 凝胶的硬固度高, 用于药效敷料的制备难以达到适度力学性能的弹性体要求。将坚固木质素骨架去除而形成的纤维素–半纤维素基体, 其结构特征保留了三维空间网络结构以其为基材制备纤维素基凝胶敷料既具有良好的力学性能又有生物相容性, 是一项有实际应用且有活力的研究。

在敷料的实际应用中, 组织液过量积聚、病原微生物定植及炎症因子级联反应等不良反应构成了主要挑战[11]。敷料水凝胶凭借其与细胞外基质相似的三维多孔框架和可调控的理化特性, 已成为现有聚焦于抗菌抗氧化功能型特征的新型敷料研发的重要方向之一。Qiao等[12]开发的多巴胺改性氧化海藻酸钠基体与羧甲基壳聚糖凝胶, 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的灭活率超过99%, 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基清除率达90%, 但其溶胀率高达320%。因此, 开发具有良好抗溶胀能力和抗菌抗氧化性的各向异性木质基水凝胶敷料是极有意义的探索。

本研究利用脱木质素木材为凝胶骨架, 通过冰模板法和淬火法在定向排列的纤维素骨架中浸渍聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 与单宁酸 (tannic acid, TA) 功能分子, 制备出各向异性PVA木基水凝胶 (de-lignin gel with PVA added, PLG), 并探究高取向PLG的力学性能及其药效活性, 为伤口敷料应用提供借鉴。

材料与方法

药品与试剂 白杨木木材 (rapid-growth wood, RW, 直径 1 cm^3, 10年生, 秋季采样取自其树干部分); $NaClO_2$ (S104904, ≥ 98%)、CH_3COONa (S431679, ≥ 98%)、医用 PVA (J2122392, Mw 31 000～50 000, 醇解度 99.3%～100.0%) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司); CH_3COOH (20220607, ≥ 98%)、无水乙醇 (20250218, ≥ 99.5%) 购自国药集团化学试剂有限公司; 单宁酸 (TA ≥ 97%, T818845, 上海麦克林生化科技股份有限公司)。

主要仪器 恒温磁力搅拌器 (WERKE RO5, 日本 Eleya 公司); 真空干燥箱 (DZF6090, 上海赫田科学仪器有限公司); 电子天平 (BSM-120.4, 上海卓精电子科技有限公司); 傅立叶红外光谱仪 (IR Prestege-21, 日本 Shimadzu 公司); X 射线衍射仪 (XRD-6000 型, 日本 Shimadzu 公司); 冷场发射扫描电子显微镜 (Hitachi Regulus 8100, 日本 Hitachi High-Tech 公司); 微机控制电子万能材料试验机 (Instron 5967, 美国 Instron 公司); 质构仪 (TA.XT Plus, 英国 Stable Micro Systems 公司); 紫外可见分光光度计 (UV-2600, 日本 Shimadzu 公司); 恒温恒湿培养箱 (INCO250, 德国 Memmert 公司); 超净工作台 (BSC-1304IIA2, 中国苏州安泰空气技术有限公司)。

实验动物 健康 SPF 级雌性 ICR 小鼠 15 只购自杭州医学院, 许可证号: SYXK (浙) 2023-0013, 体重 50～60 g, 动物全程饲养与恒温 25 ± 1 ℃、恒湿 (55 ± 5)%, 12 h 明暗交替动物房内, 饮用水及饲料充足, 动物实验经浙江农林大学实验动物伦理委员会批准 (No. ZAFUAC202514)。

PLG 水凝胶样品的制备 参照文献方法[13]对杨木立方体试样 (1 cm × 1 mm ×1 cm) 进行脱木质素预处理。将试样置于 1% (wt) $NaClO_2$ 溶液中 (pH = 4.6, 醋酸调节), 95 ℃油浴中进行梯度脱木素处理 (1、2、3、4 h), 获得具有分级孔道结构的 DW, 依据处理时间差异将样品标记为 DW-1、DW-2、DW-3、DW-4, 经去离子水洗涤后于乙醇中保存备用。配制 7% PVA 溶液 (100 mL), 加热至 100 ℃后, 采用真空辅助浸渍技术将聚合物溶液灌注至 DW 孔隙内。通过程序化梯度冷冻处理 (−40 ℃/24 h→−20 ℃/24 h) 构建取向结构, 再经 105 ℃热退火处理 2 h 诱导 PVA 分子链有序排列, 最终水合至动态溶胀平衡状态, 获得具有轴向取向特征的 PLG 凝胶, 按照脱木质素的时间对应标记为 PLG-1 至 PLG-4。为进一步形成功能化改性水凝胶, 将 PLG 凝胶分别浸渍于梯度浓度 TA 溶液 (1.25%～5.0% *w*/*v*) 中, 37 ℃恒温进行 24 h 配位组装, 功能改性后 PLG 经表面清洁处理, 最终获得具有三级浓度梯度的功能化水凝胶, 形成具有各向异性的三维互穿网络结构。

PLG 水凝胶的形态结构表征 采用扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 在 5 kV 加速电压下进行表面拓扑结构分析, 通过多尺度观测 (×200、×500、×1 500) 揭示孔隙分布规律及纤维取向特征; 利用傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR) 追踪化学键振动模式, 扫描范围 400～4 000 cm^{-1}, 分辨率 4 cm^{-1}, 累计扫描 32 次, 重点检测羟基 (3 200～3 600 cm^{-1}) 及酯基 (1 700～1 750 cm^{-1}) 的配位构型演变; 通过 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 在 Cu $K\alpha$ 辐射 (λ = 0.154 nm) 条件下进行 PLG 凝胶晶体结构解析, 扫描参数 2θ = 10°～50°, 步长 0.02°, 扫描速率 5°·min^{-1}, 通过 MDI Jade 软件计算晶面间距及结晶度变化。根据公式 (1) 计算样品结晶度 C_{rI}。

$$C_{rI} = \frac{I_{002} - I_{001}}{I_{002}} \times 100\% \quad (1)$$

其中: I_{001} 为 2θ 001 (200 和 100) 衍射之间的极小峰值; I_{002} 为 2θ 002 间的极小峰衍射的极大峰值。

PLG 水凝胶力学性能表征 参照中国国家标准 GB/T1 927.12-2021 方法测试准静态压缩试验[14], 恒温恒湿环境, 采用微机控制电子万能材料试验机测定 PLG 的抗压能力。根据 ASTM D695 标准设定参数: 5 mm·min^{-1} 恒速施加轴向载荷, 同步通过 10 kN 高精度载荷传感器和激光引伸计实时监测应力−应变响应, 每组实验测定 5 个样品, 取均值。通过测算能量耗散系数和抗疲劳指数等参数, 综合评价材料的抗压强度和形变恢复能力。

黏附性能测试 参照文献[15]方法评估 PLG 水凝胶在不同材料表面 (金属、塑料、木材和玻璃等) 的黏附性能, 以此判断其作为药效敷料的黏附性。PLG 样品及 PVA 对照样品按照 10 mm × 10 mm × 1 mm 切割方形制样, 试样固定于两块相同材质的表面上, 采用交叉剪切试验定量评定 PLG 水凝胶的黏附强度。本研究选取了包括杨木、玻璃、纸张、塑料、聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 及聚四氟乙烯 (polytetrafluoroethylene, PTFE) 等多种材料作为基底。利用万能材料试验机, 在 20 mm·min^{-1} 的速度下进行拉伸测试, 以量化水凝胶与各种基材间的黏合强度。为提高数据的可靠性, 每组测试重复 5 次, 计算其平均值作为最终结果。

含水率及抗溶胀性测试 参照文献[16]方法, 将 PLG 样品和纯 PVA 样品切割成 10 mm × 10 mm × 1 mm 的方形试样, 记录初始重量 W_i。试样于 70 ℃真空烘箱

内干燥, 恒重后记录干燥质量W_d。比较干燥前后的质量变化, 根据公式 (2) 计算复合水凝胶PLG的含水率W_c。

$$W_c = \frac{(W_i - W_d)}{W_i} \times 100\% \quad (2)$$

制取10 mm × 10 mm × 1 mm的PLG与PVA凝胶试样, 称重并记录其初始重量W_i, 同时测量其原始尺寸S_i。室温下将试样置于蒸馏水中浸泡至溶胀平衡状态。浸泡过程中, 每小时取出1份样品, 滤纸吸去表面水分后称重, 获取溶胀后的重量W_s, 并再次测量其尺寸S_s。根据公式 (3) 计算PLG的重量变化比率W_r[17], 根据公式 (4) 计算尺寸变化比率S_r:

$$W_r = \frac{(W_s - W_i)}{W_i} \times 100\% \quad (3)$$

$$S_r = \frac{(S_s - S_i)}{S_i} \times 100\% \quad (4)$$

抗氧化性能测定　通过自由基清除实验定量评估水凝胶的抗氧化活性以评价抗炎性能。4.00 g PLG样品, 25 ℃浸渍于40 mL pH 7.4磷酸盐缓冲液 (PBS)中动态平衡24 h。移取1.0 mL浸提液与DPPH自由基乙醇液 (0.2 mmol·L^{-1}) 等体积混合, 避光条件下孵育30 min, 测定反应体系的吸光值 (λ_{max} = 517 nm), 3组平行测定取均值, 以等体积PBS与DPPH的混合溶液作为空白对照。根据公式 (5) 计算自由基清除率。

$$\text{DPPH清除率}(\%) = \left(1 - \frac{A_S}{A_C}\right) \times 100\% \quad (5)$$

其中: A_S为样品吸光度值; A_C为对照组吸光度值。

单宁酸体外释放研究　1 g PLG凝胶置于10 mL pH值分别为5.0和7.4的PBS溶液中, 37 ℃摇床中以80 r·min^{-1}的速度混合均匀。预设时间点从溶液中取出3 mL液体, 紫外分光光度计测量其中TA的吸光度值。需向原溶液中补充3 mL新鲜PBS溶液, 该过程重复直至TA释放达到平衡状态。根据公式 (6) 计算药物的累积释放量。

$$\text{Cumulative release}(\%) = \frac{(3\sum C_{n-1} + 10C_n)}{W_{loaded}} \times 100\% \quad (6)$$

其中: C_n和$C_{n\text{-}1}$分别为第n、n-1次取样溶液中TA的浓度; W_{loaded}为添加的药物量。

抗菌活性　冻干PLG水凝胶置于不同浓度 (1.25%、2.50%、3.75%和5.00%, *w*/*v*) 的TA溶液中, 37 ℃浸泡24 h, 分别标记为PLG-c1.25、PLG-c2.5、PLG-c3.75和PLG-c5组 (对应的脱木质素时间分别为1、2、3、和4 h)。处理后滤纸去除样品表面残留TA。定量菌落计数法评估水凝胶的广谱抗菌性能。选取金黄色葡萄球菌 (ATCC 6538, 革兰阳性菌) 和大肠杆菌 (ATCC 25922, 革兰阴性菌) 作为模式菌株, 将直径10 mm的圆形凝胶样品经紫外辐照灭菌处理 (30 W, 254 nm) 后, 置于无菌24孔板中, 加入1 mL初始浓度为1×10^6 CFU·mL^{-1}的新鲜菌悬液。37 ℃恒温摇床中动态接触培养12 h, 取100 μL菌液进行梯度浓度稀释。随后采用平板倾注法将稀释液接种于LB固体培养基表面, 恒温恒湿培养箱中37 ℃培养18 h, 统计有效菌落形成单位 (colony forming units, CFU), 记录菌落数。根据公式 (7) 计算抑菌率 (antibacterial rate):

$$\text{Antibacterial rate}(\%) = \left(1 - \frac{Q_S}{Q_C}\right) \times 100\% \quad (7)$$

其中: Q_S为样品组菌落数; Q_C为对照组菌落数。

小鼠创口愈合实验　使用4% (*w*/*v*) 水合氯醛溶液麻醉小鼠, 从其背部去除部分毛发, 医用酒精消毒, 在去毛的皮肤表面切割直径约为10 mm的近圆形全层皮肤伤口。将小鼠分为3组 (对照组、PVA凝胶处理组及PLG凝胶处理组), 每组5只小鼠。分别于第0、4、8、12和14天对伤口部位进行拍照, 观察伤口愈合情况。根据公式 (8) 计算伤口闭合率 (wound closure rate, WCR)。

$$\text{WCR} = [(\text{Area}_0 - \text{Area}_t)/\text{Area}_0 \times 100] \times 100\% \quad (8)$$

其中: Area_0和Area_t分别为第0和t天的伤口区域。

结果

1　PLG水凝胶的合成路线及形态结构分析

PLG的合成路线如图1所示, 通过冰模板法和淬火法在定向排列的纤维素骨架中浸渍PVA与TA, 成功制备出各向异性PVA木基水凝胶 (PLG)。

选择RW、DW-2、PLG-2进行宏观和微观形貌分析, 可观察到RW的微观形貌表征 (图2A、B), 其纤维结构呈高度规则排列特征。

经两步法脱木质素后, DW-2的孔隙率显著提升 (图2D、E), 木质素的去除导致了纤维素原纤维间氢键作用减弱, 材料呈现软化特性, 但纤维素骨架沿轴向的定向排列和多级孔道结构得以保留, 形成典型各向异性特征。PVA凝胶化处理后的PLG-2 (图2G、H) 显示, PVA水凝胶有效填充管腔空间, 同时完整保留木质纹理框架。高倍放大SEM图 (图2C、F、I) 揭示PVA在脱木质素基材孔隙中的均匀分布状态, 构建出具有三维多孔网络结构的复合材料。这种各向异性结构特征, 能够通过应力传递优化机制, 定向排列且致密的纤维素网络可以构成有效的纳米尺度物理屏障[18]使PLG材料兼具高强度力学性能和优异抗菌性能, 为开发新型木质基功能复合凝胶提供了结构基础。

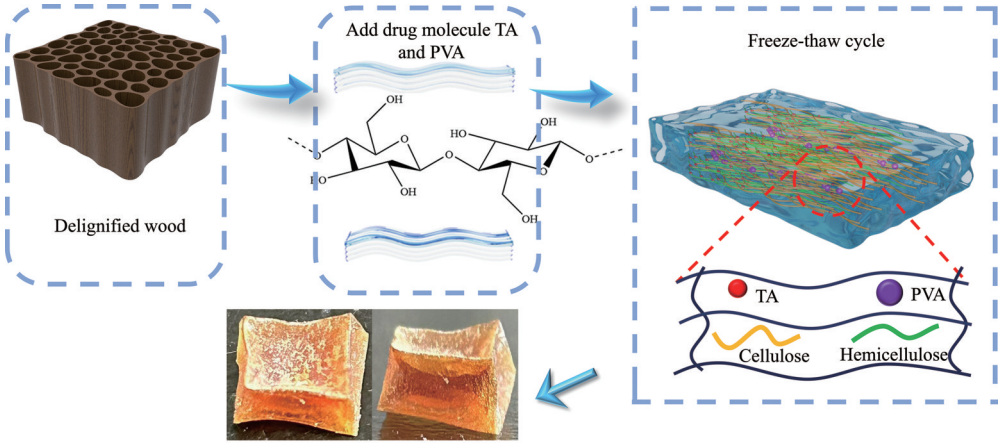


Figure 1 Schematic route for the synthesis of de-lignin gel with PVA added (PLG). TA: Tannic acid; PVA: Polyvinyl alcohol

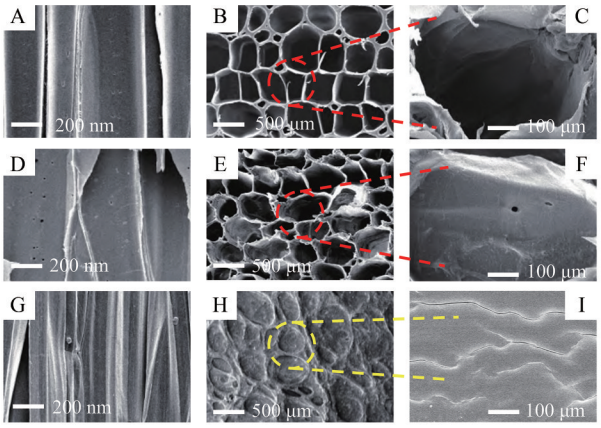


Figure 2 Electron microscope images of different materials. A − C: Microscopic morphology of the tangential and transverse sections of rapid-growth wood (RW), and a magnified view of the transverse section; D − F: Microscopic morphology of the string cross section and transverse section of de-lignin wood-2 (DW-2), and microscopic enlargement of the transverse section; G − I: Micrographs of the tangential and transverse sections of PLG-2, and a magnified view of the transverse section

2 PLG水凝胶的FT-IR及XRD光谱分析

RW、DW-2 和 PLG-2 的 FT-IR 谱如图 3A 所示。RW 与 DW-2 在 3 340 cm^{-1} (O-H 伸缩振动)、1 735 cm^{-1} (半纤维素乙酰基处伸缩振动)、1 240 cm^{-1} (脂肪酸组振动) 和 1 030 cm^{-1} (芳香 C-H 面内变形分配给木质素) 出峰，可观察到木质纤维素骨架纤维素与半纤维素的特征吸收峰，DW-2 在 3 340、1 735 和 1 030 cm^{-1} 的峰值强度明显减弱，表明半纤维素和木质素被化学处理部分去除。PLG-2 的峰值出现在 3 340 cm^{-1} (O-H 伸缩振动)、2 920 cm^{-1} (饱和的 CH_2/CH_3 基团伸缩振动) 和 1 030 cm^{-1} (C-O-C 伸缩振动) 处，PLG-2 的红外光谱中既能观察到木质基材的特征吸收峰，又有 PVA 的特征吸收峰，证明脱木质素骨架与 PVA 水凝胶的成功复合。

RW、DW-2、PLG-2 的 XRD 谱如图 3B 所示。DW-2 相较于 RW 在 16.2°和 22.5°的峰位没有发生变化且强度有所增加[19,20]，没有观察到与纤维素 II 相关的典型峰，表明脱木质素后纤维素骨架结构没有被完全破坏；脱木质素后的样品结晶指数由 65.78% 上升至 70.21%，表明木质基材的结晶度增加，木质素被有效脱除[21]。PLG-2 在 2θ 为 20.1°出现了弱而宽的衍射峰，这是 PVA 的特征衍射峰，证明了 PVA 结晶性，也说明 DW 与 PVA 成功复合，这与 SEM、FT-IR 分析的结论一致。

DW-1、DW-3、DW-4 以及 PLG-1、PLG-3、PLG-4 的

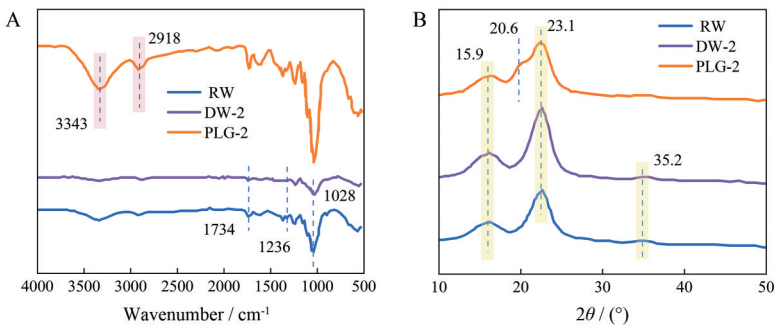


Figure 3 Structural characterization of PLG. A: Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) spectra of RW, DW-2, and PLG-2; B: X-ray diffraction (XRD) patterns of RW, DW-2, and PLG-2

FT-IR及XRD谱图结果呈现同样的规律性结果。

3　PVA复合木基水凝胶的力学性能分析

通过压缩循环实验测定PLG的力学性能, 以压缩10次为一个循环, 共进行5次循环, 分别对PLG-1、PLG-2、PLG-3和PLG-4凝胶进行循环压缩试验以测试其抗压性能。PLG的循环压缩性能测试如图4所示。

PLG-2拥有最大的压缩应力 (82.6 kPa), 且经过5次压缩循环后, 仍保留约70%的抗压能力 (58.4 kPa)。PLG-1、PLG-3和PLG-4的最大压缩应力和抗压稳定性均低于PLG-2。这说明当木质素与纤维素之间的相互作用达到平衡点才能够增强材料的整体结构稳定性。图5为抗压缩实验中的样品尺寸高度保持率、能量损耗率及各向异性性能。

PLG-2在经过90次的压缩循环后, 尺寸高度仍保

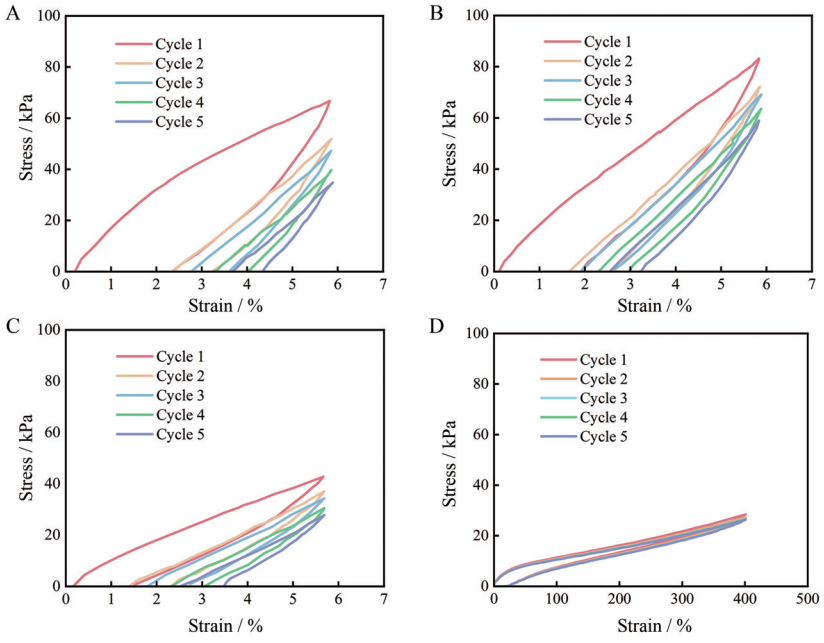


Figure 4　Cyclic compression tests of different hydrogels. A: PLG-1; B: PLG-2; C: PLG-3; D: PLG-4

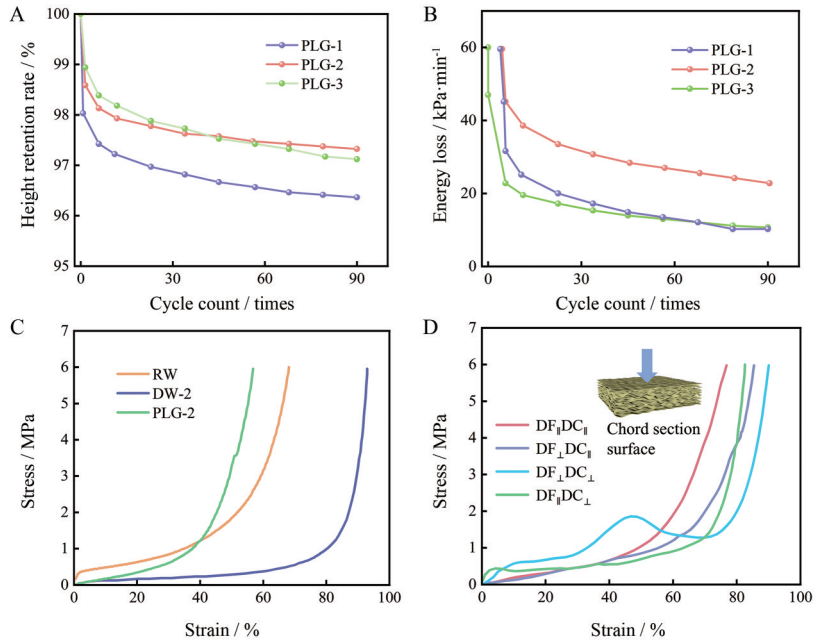


Figure 5　High retention rate, energy loss rate and anisotropic performance. A: High retention rates for PLG-1, PLG-2, and PLG-3; B: Energy loss rates of PLG-1, PLG-2, and PLG-3; C: Lateral single-sided compression stress-strain curves for RW, DW-2, and PLG-2; D: Stress-strain diagrams of PLG-2 under different orientation freezing directions and compression directions. DF: Directional freezing direction; DC: Directional cutting

持在97.37%, 样品能量损耗仅为22.8 kPa·mm^{-1}, 可见脱木质素2 h的复合水凝胶表现出更优异的抗压性能, 也说明成功获得了一定韧性的弹性体。RW、DW-2和PLG-2的横向单侧压缩应力−应变曲线如图5C、D所示。PLG-2与RW和DW-2相比具有高力学性能, 由此可见PVA的复合提高了水凝胶的力学强度。不同定向冷冻方向和不同压缩方向的PLG-2抗压强度比较, PLG-2具有较为显著的各向异性, 且垂直于木材纤维方向冷冻并压缩的力学强度最优, 各向异性水凝胶通过定向冷冻调控微观结构, 在特定方向形成梯度孔隙与增强相分布, 赋予材料优异的力学强度及循环耐久性 (图5D)。表明各向异性木基水凝胶具有优异的力学强度, 以其为药效敷料, 则展现出精准响应与长效稳定的优势。

4 PLG黏附性能分析

PLG在不同基底上黏附性能的测试结果如图6A所示, PLG能够对多种材料 (如木材、橡胶、塑料、玻璃、金属及纸张等) 表现出一定的黏附能力。值得注意的是, 它能够使50 g钢制砝码在仅有4 cm^{2}接触面积的情况下保持黏附。为了量化这种水凝胶对于不同材质 (包括但不限于木材、塑料和玻璃) 的粘合强度, 进行拉伸剪切测试来评估PLG凝胶在各类基材上的表现。

根据机械性能测试结果 (图6B), 发现PLG对具有较高极性的物质展现出更强的粘合力, 例如纸张 (28.55 kPa)、白杨木 (18.16 kPa)、海绵 (14.72 kPa)。相比之下, 在非极性或弱极性材料上, 如聚四氟乙烯 (9.46 kPa)、甲基丙烯酸甲酯 (5.64 kPa)、玻璃 (3.44 kPa) 和某些类型的塑料 (1.76 kPa), 其粘合效果则较弱。这主要是因为PLG复合水凝胶与目标物表面的相互作用取决于两者表面官能团间的化学亲和力, 例如氢键和氨基的作用机制。

此外, PLG与木质材料之间存在着强结合力, 这可能归因于木材表面富含羟基可以有效地与水凝胶内部游离的氨基形成稳定连接。类似地, 在PMMA或者带有极性基团的玻璃表面上也观察到了相似的行为, 这是因为这些材料含有可与纤维素链上质子化的氨基通过离子或偶极效应发生互动的带负电荷硅酸盐成分[22]。总之, PLG能够在亲水性极强的基底材料如纸张和木材上形成密集的氢键网络, 这是提高其整体黏附效率的关键因素之一。而伤口处的皮肤通常失去了由皮脂和角质细胞组成的屏障, 暴露出下面更亲水的组织。这些暴露出来的组织因含有较多的胶原蛋白及其他亲水成分, 所以具有更强的吸水能力, 说明PLG作为伤口敷料具有更加良好的黏附性能。

如图6C所示, 同一块水凝胶能够可逆地黏附于纸张、杨木、海绵、PTFE及塑料等多种材料上。经过3次粘合剥离循环后, 该PLG样品对不同基材的黏附强度仍能维持在初始值的97%左右。这表明PLG不仅对极性材料表面具备出色的黏附能力, 还拥有优异的重复使用性能。

5 PLG抗溶胀性能测试

药效敷料在医用治疗过程中, 伤口创面多是潮湿微光环境。因此, 敷料的溶胀性能也是衡量敷料性能的关键所在。在潮湿环境中, 水凝胶的稳定性主要由其含水量和抗溶胀性能决定。图7A直观地展示了PLG的抗溶胀性能。

与原始PVA凝胶相比, PLG凝胶在重量和尺寸变化率方面表现更佳。PLG具有高达75.6%的含水量, 测试的水凝胶经过长时间浸泡也能保持结构完整无断裂现象。然而原始PVA水凝胶在达到溶胀平衡后显示出显著的尺寸变化; 与之形成对比的是, 加入了各向异性木质纤维素框架作为支撑材料后的PLG, 在相同条件下表现出更小的体积膨胀率以及更好的抗溶胀特性。

将其置于水中5 h, PVA与PLG分别为23%和3%左右的尺寸增长 (图7B), 质量增幅分别为353%及9% (图7C)。无论是在平行还是垂直于纤维轴向方向上测量时, PLG都展现出了较低的线性膨胀程度。这可能是木质骨架能有效抑制凝胶吸水膨胀, 避免了其在外

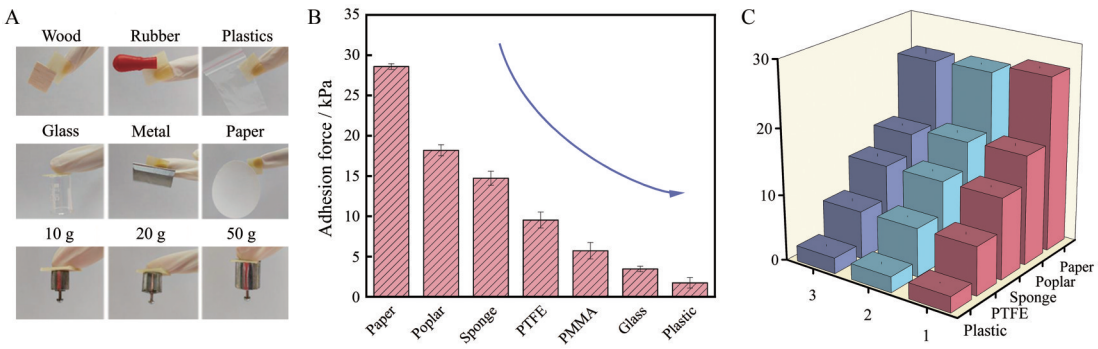


Figure 6 Adhesion performance. A: Adhesion of PLG to different substrates; B: Adhesion strength of PLG to different substrates; C: 3 Replicate adhesion experiments on the same PLG sample

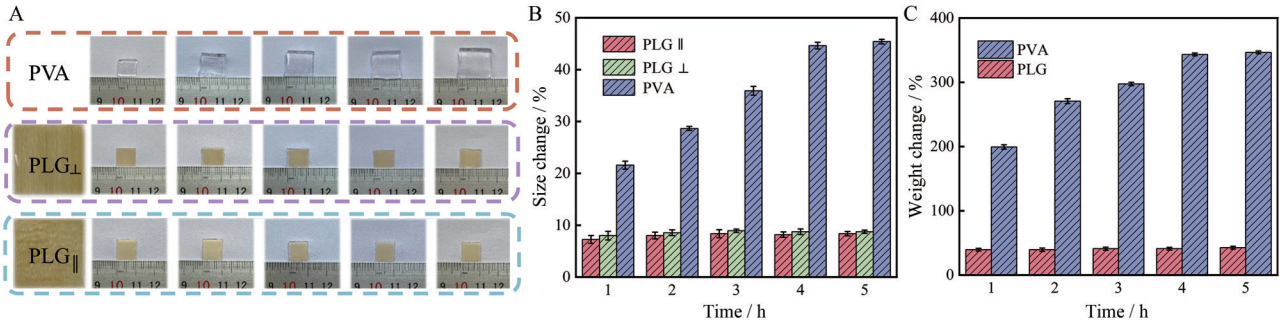


Figure 7　Anti-swelling performance. A: Macroscopic changes of PVA hydrogel and PLG hydrogel after 24 h of swelling at room temperature; B: Rate of change of PLG size with soaking time; C: Rate of change of PLG weight with soaking time

界压力下发生物理形态改变。因此, 具有良好抗溶胀性的PLG凝胶更加适合作为凝胶敷料。

对于PVA水凝胶而言, 一旦置于水中, 水分会快速渗透至其内部网络并与亲水性的酰胺基团结合, 进而引发明显的体积膨胀过程[23]。然而, 通过引入木材纤维素骨架到PVA水凝胶中, 则可以有效地控制这种过量吸水行为。一方面, 木基材料表面丰富的羟基能够与PVA分子链之间建立起强健的氢键连接, 从而降低了聚合物链段间的“熵弹性”; 另一方面, 木材细胞的外壁与PVA水凝胶多孔性特征相结合, 共同作用以抵消内外部之间的渗透压差异, 这两种机制共同赋予了PLG水凝胶优异的抗溶胀能力。

6　PLG抗氧化性能分析

采用DPPH自由基清除法研究水凝胶的体外抗氧化活性, 结果如图8所示。随着TA浓度的梯度增加(例如从0.1 mg·mL^{-1}逐步提升至0.5 mg·mL^{-1}), 水凝胶对DPPH自由基的清除效率逐步提升, 具体表现为清除率从88.36%逐步提升至95.88%。该现象表明, TA作为天然多酚类化合物, 其分子中丰富的邻苯二酚和没食子酸基团能够通过氢原子转移和单电子转移机制有效中和自由基, 从而发挥抗氧化作用。水凝胶基质的网络结构为TA提供了稳定的负载环境, 通过动态氢键或π-π堆积作用实现TA的可控缓释, 高浓度TA的持续释放显著延长了自由基清除的时效性。此外, 当TA浓度超过一定阈值时, 清除效率的增幅趋于平缓, 这可能与凝胶交联密度对TA扩散速率的限制或自由基清除反应的动力学平衡有关。该结果不仅验证了TA浓度与抗氧化活性的正相关性, 也为开发基于天然抗氧化剂的新型功能性水凝胶提供了理论依据。PLG调节体内的炎症反应和清除自由基的功能, 预期在抗炎抗氧化上具有良好功效。

7　TA体外释放分析

PLG水凝胶在不同pH条件的药物缓释性能如图9

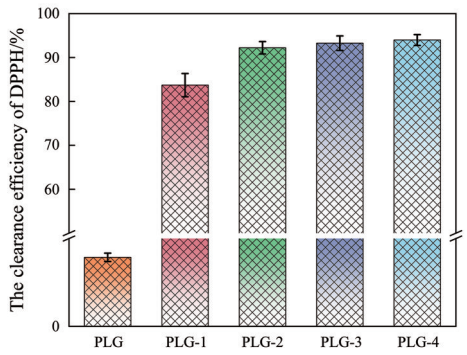


Figure 8　DPPH radical scavenging efficiency of PLG, PLG-1, PLG-2, PLG-3 and PLG-4 gels. DPPH: 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl

所示。无论是正常生理条件下 (pH = 7.4) 还是伤口组织渗出液条件下 (pH = 5.0), PLG的缓释性能均呈现先上升后平缓的趋势。在最初的1 h内, 药物释放比例约为25%; 在前5 h内, 药物属于快速释放阶段; 5～10 h药物属于慢速释放阶段; 10 h后属于缓速释放阶段, 即呈现出快速–慢速–缓速释放规律[24]。而单宁酸累积释放率在12～24 h降低主要源于释放后期动力学减缓, 以及释放出的单宁酸逐渐吸附至PLG凝胶的孔隙内部, 使其无法在取样时被有效测出。

同时, PLG在更符合伤口溃烂的条件 (pH = 5.0) 下的缓释效率更高 (图9A的缓释效率均高于图9B的缓释效率)。PLG在pH值为5.0的环境下, 24 h内的最大累积释放率可达到约80%, 而当pH调整至7.4时, 相同时间内仅释放了大约61%的药物量。

由于脱木质素时间的不同, PLG1-4的木质素含量不同, 其缓释效率也不尽相同。脱木质素2 h的PLG凝胶具有最佳的缓释性能, 说明去除木基材料中木质素过高或过低均无法得到最优缓释效果, 适量木质素的PLG才具有最优结果, 但整体而言没有显著差别。

8　PLG抗菌性能分析

在伤口愈合过程中, 具有抗菌特性的敷料能够有

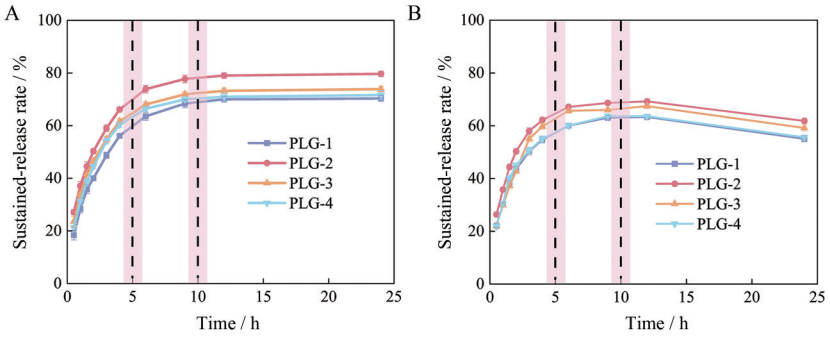


Figure 9 Slow-release performance. A: Drug release properties of PLG hydrogels at pH 5.0; B: Drug release properties of PLG hydrogels at pH 7.4

效降低细菌感染的风险, 促进细胞增殖, 并加快愈合速度。当TA作为活性成分被加载至水凝胶系统时, 不仅利用了其内在的抗氧化活性实现局部高效的抗菌效果, 而且该水凝胶基质还提供了缓慢释放机制, 使TA可以在较长时间内持续发挥功能, 从而增强抗菌作用的持久性和稳定性。对于大肠杆菌 (图10A) 和金黄色葡萄球菌 (图10B) 而言, PLG-c2.5组水凝胶产生的抑菌环直径分别为9和10 mm, 表明了其出色的抗菌能力。此外, 随着TA浓度提升至2.5%时, 观察到水凝胶抗菌效力的增长逐渐趋于稳定。这些发现证明了PLG水凝胶具备优秀的抗菌特性, 显示出其在创面修复领域中的广阔应用前景。

图10C展示了PLG凝胶分别对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率。PLG水凝胶在金黄色葡萄球菌和大肠杆菌上的抑制率分别达到了74.3%和77.6%。该现象表明该水凝胶本身具有一定的抗菌活性。这种活性可能来源于水凝胶的物理化学性质, 如其表面电荷、网状结构或其与微生物细胞膜的相互作用。此外, 可能与水凝胶的各向异性结构密切相关。各向异性水凝胶通常具有定向排列的网状结构或梯度分布的物理化学性质, 其表面电荷分布和孔径结构的非均一性可能增强对细菌的物理屏障作用。致密排列的纤维素之间的孔隙尺寸很可能显著小于常见细菌的尺寸。这会极大地阻碍细菌在水凝胶内部的迁移和定植, 将细菌限制在表面或浅层区域[25]。然而, 负载了TA的水凝胶显示出显著提高的抑菌效果, 尤其是在对金黄色葡萄球菌的抑菌效果最高可达99.8%。而其他载药复合水凝胶如PVA/柠檬酸/ε-聚赖氨酸水凝胶[26]、PVA/右旋糖酐/庆大霉素复合水凝胶[27]等, 其对于金黄色葡萄球菌的抑菌率均低于PLG凝胶 (分别为96.5%和94.3%)。这是因为TA作为天然的多酚类化合物, 富含酚羟基, 具有较强的还原性, 可以与细菌细胞壁上的金属离子发生螯合作用, 抑制细胞壁的合成。此外, TA通过与细菌细胞膜的磷脂相互作用, 破坏细胞膜的稳定性, 使膜的完整性受到损害, 从而导致细菌死亡。随着TA浓度的增加, 水凝胶中的TA释放量也增多, 增强了其抗菌效果, 此在金黄色葡萄球菌和大肠杆菌上均得到了验证。

9 小鼠伤口愈合分析

图11A直观显示小鼠创面的愈合情况。采用水凝胶敷料的实验组显著加速了伤口愈合过程。PLG凝胶

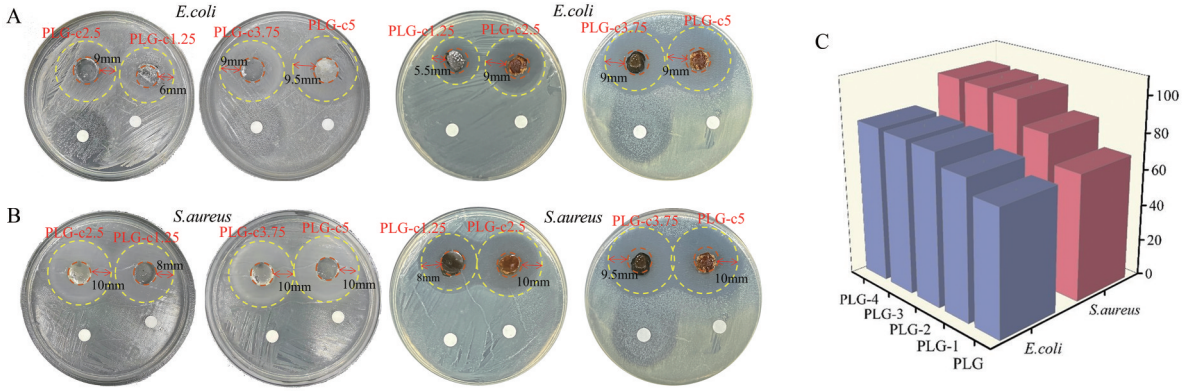


Figure 10 Antibacterial performance. A: Antibacterial effect of PLG, PLG-1.25, PLG-c2.5, PLG-c3.75 and PLG-c5 gels against *E. coli*; B: Antibacterial effect of PLG, PLG-1.25, PLG-c2.5, PLG-c3.75 and PLG-c5 gels against *S. aureus*; C: Inhibition rates of PLG, PLG-1, PLG-2, PLG-3, and PLG-4 gels against *E. coli* and *S. aureus*, respectively

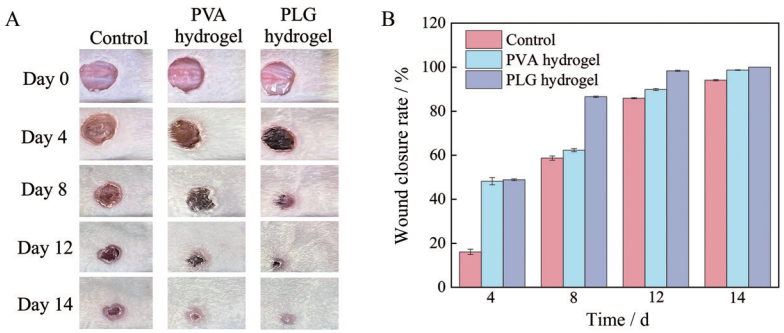


Figure 11　Mouse wound experiment. A: Mouse wounds at days 0, 4, 8, 12, and 14 d, respectively; B: wound closure rate (WCR) in mice. $n = 5$

表现出最显著的效果, 其在14天内就能实现完全愈合。图11B进一步通过量化分析展示了各组之间的愈合差异。在第4天时, PLG凝胶处理的WCR达到48.74%, 显示出比其他两组更好的恢复效果; 第8天时, 该数值上升至86.55%, 明显优于同期的其他处理; 第12天时, PLG凝胶组的WCR已达到98.41%, PVA凝胶组为89.80%, 纱布作为对照组的WCR仅为85.65%, 其伤口愈合效率最低; 在第14天时, PLG凝胶实现了创面的彻底修复, 此时对照组和PVA凝胶组的WCR分别为94.03%和98.67%。

这些结果可能归因于伤口自然愈合过程中产生的组织液渗出、炎症反应及潜在的细菌感染等问题。复合凝胶敷料PLG-2能够有效吸收多余的体液, 具备一定的抗菌性能, 装载并缓慢释放抗菌成分, 阻止病原微生物在受伤区域繁殖, 促进伤口更快更全面地恢复。

讨论

本研究利用基于木质材料的自赋生物相容性以及在药学/医用领域的潜在基材特性, 通过前驱体合成具有良好生物相容性、药效活性和力学性能的新型PLG-2水凝胶敷料。经实验验证该材料展现出显著性的力学性能: 其能量损耗系数低至22.8 kPa·mm^{-1}, 同时维持高达97.37%的形变恢复率。此外, PLG-2具有良好的黏附性能和优异的溶胀性能。在面对不同类型的基材时, 其黏附强度依然能够保持在初始值的97%, 在溶胀条件下, PLG-2只有3%的尺寸增长与9%的质量增幅。此外PLG-2展现出显著的双功能特性, 对DPPH自由基清除率高达95.88%, 凝胶的药物释放性能也表现出pH响应性, 针对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌分别实现74.3%和77.6%的强效抑菌率。结合小鼠伤口愈合实验, 证明这种抗炎与广谱抗菌的协同作用机制能够改善传统单一功能材料的局限, 为开发新型多功能伤口修复材料提供了重要的理论参考和实践基础。

作者贡献: 沈成负责凝胶敷料的制作与性能测试及文章的撰写; 郭明负责实验规划、凝胶的设计、谱图分析及论文的修改、校对; 罗梓豪负责木材的脱木质素与热退火处理。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Pandey S, Son N, Kang M. Synergistic sorption performance of karaya gum crosslink poly (acrylamide-co-acrylonitrile) @ metal nanoparticle for organic pollutants [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 210: 300-314.

[2] Hu ZQ, Chen GM. Novel nanocomposite hydrogels consisting of layered double hydroxide with ultra high tensibility and hierarchical porous structure at low inorganic content [J]. Adv Mater, 2014, 26: 5950-5956.

[3] Yuan HT, Jin X, Yao Y, et al. Construction of anisotropic hydrogel based on natural plant skeleton [J]. J Funct Polym (功能高分子学报), 2022, 35: 180-187.

[4] Du HY, Zhang JH. Shape memory polymer based on chemically cross-linked poly(vinyl alcohol) containing a small number of water molecules [J]. Colloid Polym Sci, 2010, 288: 15-24.

[5] Stammen JA, Williams S, Ku DN, et al. Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression [J]. Biomaterials, 2001, 22: 799-806.

[6] Fan MN, Chen XL, Chen JP. Research progress of hydrogel medical dressings [J]. Chin J Bioprocess Eng (生物加工过程), 2021, 19: 294-305.

[7] Zhang YY, Du LN, Jin YG. Application of environmentally sensitive hydrogels in drug delivery [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2021, 56: 1314-1331.

[8] Li JY, Wang X, Yue YY. A transparent, high-strength, and recyclable core-shell structured wood hydrogel integrated with carbon dots for photodegradation of rhodamine B [J]. ACS Appl Nano Mater, 2023, 6: 2894-2907.

[9] Wu ZY, Zhang P, Zhang HH, et al. Tough porous nanocomposite hydrogel for water treatment [J]. J Hazard Mater, 2022, 421: 126754.

[10] Li Z, Man J, Wang X, et al. Biodegradable sodium alginate/carra-

geenan/cellulose composite hydrogel wound dressings herbal extracts for containing promoting blood coagulation and wound healing [J]. Macromol Biosci, 2022, 23: 2220235.

[11] Ren JL. Construction and Performance Regulation of High-Strength/Multifunctional Nanocomposite Hydrogels Based on Xylan (以木聚糖为基质的高强度/多功能纳米复合水凝胶的构建及性能调控) [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2019.

[12] Qiao LP, Liang YP, Chen JY, et al. Antibacterial conductive self-healing hydrogel wound dressing with dual dynamic bonds promotes infected wound healing [J]. Bioact Mater, 2023, 30: 129-141.

[13] Sano K, Ishida Y, Aida T. Synthesis of anisotropic hydrogels and their applications [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2018, 57: 2532-2543.

[14] Xu QY, Hou MH, Wang LF, et al. Anti-bacterial, anti-freezing starch/ionic liquid/PVA ion-conductive hydrogel with high performance for multi-stimulation sensitive responsive sensors [J]. Chem Eng J, 2023, 477: 147065.

[15] Liu FL, Wang L, Zhai XR, et al. A multi-functional double cross-linked chitosan hydrogel with tunable mechanical and antibacterial properties for skin wound dressing [J]. Carbohydr Polym, 2023, 322: 121344.

[16] Elakkiya K, Bargavi P, Balakumar S. Unveiling pro-angiogenesis and drug delivery using dual-bio polymer with bio-ceramic based nanocomposite hydrogels [J]. Chemosphere, 2023, 341: 140131.

[17] Zhan YW, Fu WJ, Xing YC, et al. Advances in versatile anti-swelling polymer hydrogels [J]. Mater Sci Eng C, 2021, 127: 112208.

[18] Lizundia E, Puglia D, Nguyen TD, et al. Cellulose nanocrystal based multifunctional nanohybrids [J]. Prog Mater Sci, 2020, 112: 100668.

[19] French AD. Idealized powder diffraction patterns for cellulose polymorphs [J]. Cellulose, 2013, 21: 885-896.

[20] Nishiyama Y, Sugiyama J, Chanzy H, et al. Crystal structure and hydrogen bonding system in cellulose Iα from synchrotron X-ray and neutron fiber diffraction [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125, 47: 14300-14306.

[21] Ju XH, Bowden M, Brown EE, et al. An improved X-ray diffraction method for cellulose crystallinity measurement [J]. Carbohydr Polym, 2015, 123: 476-481.

[22] Gan DL, Xing WS, Jiang LL, et al. Plant-inspired adhesive and tough hydrogel based on Ag-lignin nanoparticles-triggered dynamic redox catechol chemistry [J]. Nat Commun, 2019, 10: 1487.

[23] Wang SN, Li K, Zhou Q. High strength and low swelling composite hydrogels from gelatin and delignified wood [J]. Sci Rep, 2020, 10: 17842.

[24] Jiang K, Zhou XS, He T. The synthesis of bacterial cellulose-chitosan zwitterionic hydrogels with pH responsiveness for drug release mechanism of the naproxen [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 209: 814-824.

[25] Zandieh M, Liu JW. Nanozyme catalytic turnover and self-limited reactions [J]. ACS Nano, 2021, 15: 15645-15655.

[26] Fan Y, Liang WC, Wang CY, et al. Preparation and properties of polyvinyl alcohol/ε-polylysine hydrogel wound dressing [J]. J Funct Polym (功能高分子学报), 2022, 35: 85-92.

[27] Hwang MR, Kim JO, Lee JH, et al. Gentamicinloaded wound dressing with polyvinyl alcohol/dextran hydrogel: gel characterization and *in vivo* healing evaluation [J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11: 1092-1103.