

分类号：Q81

单位代码：10363

密 级：公开

学 号：2200440102

负载二硫化钼丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备及促烫伤
感染治疗

Preparation of molybdenum disulfide
protein-chitosan composite film loaded with antibiotics
and its application for the treatment of burn infections

学生姓名：_____王大俊_____

指导教师：_____陶玉贵（教授）_____

专 业：_____生物与医药_____

研究方向：_____生物载体材料工程_____

论文答辩日期：_____年 月 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确和隐含的内容外，本论文不包含其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学术论文作者签名：

日期： 年 月 日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密，在 _____ 年解密后使用本版权书

本学位论文属于

不保密

学位论文作者签名：

指导教师签名：

日期： 年 月 日

日期： 年 月 日

负载二硫化钼丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备及促烫伤感染治疗

摘要

细菌感染导致伤口愈合缓慢一直是公共卫生领域的难题，特别是在抗生素治疗后导致的细菌耐药性问题。为了应对这一挑战，本研究旨在开发一种基于二硫化钼 (MoS_2) 的光热/光动力双重抗菌水凝胶纳米材料，以替代传统的抗生素治疗方法。光动力治疗 (PDT) 和光热治疗 (PTT) 作为一种不易引发细菌耐药性的非特异性抗菌策略，具有独特的抗菌机制和较少的副作用，因此受到广泛关注。

(1) 首先采用水热法合成了 MoS_2 纳米球，并在其表面修饰了中药活性成分绿原酸 (CGA)。随后，将修饰后的 MoS_2 纳米颗粒与壳聚糖 (CS) 和丝素蛋白 (SF) 交联形成水凝胶，并进一步制备成 $\text{MoS}_2\text{@CGA-CS/SF}$ (MCCS) 复合膜。通过一系列的物理表征方法，如扫描电子显微镜 (SEM) 和傅里叶变换红外光谱 (FTIR)，结果表明成功合成了 100-200nm 的 MoS_2 纳米球。在研究中，通过对不同组分比例的 CS 和 SF 进行混合交联实验，发现加入 10% 的丝素蛋白复合膜具有较高的透气率和抗张性能，显著高于单一的 CS 或 SF 膜。CS/SF 复合膜 (9:1) 具有较高的断裂伸长率 (28.4%) 和拉伸强度 (15.2 MPa)，并具有较好的吸水膨胀率和水蒸气渗透性，分别为 65% 和 $1.33\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 。此外，材料的光热转换效率达到了 36.6%，表现出良好的光热效果。

(2) 为了进一步验证 MCCS 复合材料的抗菌性能, MIC 和 CFU 实验结果表明, MCCS 对耐药性较强的 MDR *E. coli* 和 MDR *S. aureus* 的抑制率均超过 90%。采用 LIVE-DEAD 染色法来测量 MoS_2 纳米材料对细菌的影响, 在 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖+NIR 组中, 在 NIR 照射后, 细菌生长受到了更强烈的抑制, 大部分细菌已经死亡。这表明 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖通过结合化学治疗和光热治疗可以有效提高其抗菌活性。在小鼠烫伤模型实验中, 我们加入复合膜中, 并对伤口进行覆盖。结果表明, 该复合膜具有良好的抗感染和促伤口愈合效果。组织学染色分析表明, 该材料无明显毒性, 生物相容性良好, 可以有效地保护患者的伤口, 并加速伤口愈合。综上所述, 本文合成的负载 MoS_2 @CGA 的多功能壳聚糖复合膜具有良好的透气性、力学性能、光热效果和生物安全性, 能够有效杀死耐药细菌, 具有良好的促烫伤伤口愈合疗效, 为临床烫伤敷料药物的开发提供了新思路。

通过研究开发这种基于二硫化钼的光热/光动力双重抗菌水凝胶纳米材料, 我们提供了一种可替代传统抗生素治疗方法的新策略。光动力治疗和光热治疗作为一种不易引发细菌耐药性的非特异性抗菌策略, 具有独特的抗菌机制和较少的副作用。本研究的创新性在于将 MoS_2 、绿原酸、丝素蛋白和壳聚糖相结合, 成功制备出一种具有优异抗菌性能、良好生物相容性和促伤口愈合能力的复合膜。该研究为临床烫伤敷料药的开 发提供了新思路, 有望改善抗感染治疗的效果, 降低耐药细菌感染的风险, 并加速伤口愈合。

丝素蛋白-壳聚糖、二硫化钼、光热疗法、抗菌活性、烫伤敷料

Preparation of molybdenum disulfide protein-chitosan
composite film loaded with antibiotics and its application for the
treatment of burn infections

ABSTRACT

The purpose of this research is to develop a novel composite membrane that employs molybdenum disulfide and multifunctional silk fibroin-chitosan as matrices, with chlorogenic acid as an active ingredient, and assess its prospective medical applications through evaluations of its physical properties, antibacterial activity, and wound healing properties.

The composite membrane is synthesized by first developing molybdenum disulfide nanospheres using a hydrothermal method and then modifying the active ingredient chlorogenic acid onto nanospheres' surfaces. The MoS₂@CGA nanospheres are employed with chitosan and

silk fibroin to form a MoS₂@CGA-CS/SF (MCCS) hydrogel, which is dried to produce the composite membrane.

The MoS₂ nanospheres are successfully prepared using the hydrothermal method and chlorogenic acid modification. The MoS₂@CGA nanospheres are then crosslinked with chitosan and silk fibroin to produce the MoS₂@CGA-CS/SF (MCCS) composite membrane. The physical properties are analyzed using various methods like scanning electron microscopy (SEM) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Furthermore, the antibacterial performance and wound healing ability are determined using in vitro wound healing-promoting assays and in vivo mouse burn wound model experiments.

The composite membrane exhibits excellent physical characteristics, antibacterial traits, wound healing properties, and biocompatibility. Characterization testing demonstrated that MCCS had a photothermal conversion efficacy of 36.6% and a 95%/90% inhibition rate against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* with high resistance, respectively. The mouse burn wound nearly healed within 12 days of treatment, emphasizing the potential of this material as a new effective method for clinically treating burn wounds.

Dajun Wang (Biological Engineering)

Supervised by Yugui Tao

KEY WORDS: silk fibroin-chitosan composite membrane, molybdenum disulfide nanosphere, photothermal therapy, antibacterial activity, and burn wound dressing.

目录

摘要	IV
ABSTRACT	VI
第一章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 皮肤创伤及伤口愈合	2
1.2.1 皮肤的构造：组织和层次	2
1.2.2 皮肤创伤概述	4
1.2.3 伤口愈合的过程	5
1.3 伤口敷料的研究进展	6
1.3.1 湿性愈合理论	6
1.3.2 常见敷料的种类及其特点	7
1.3.3 伤口敷料未来研究趋势	9
1.4 水凝胶伤口敷料主要分类	10
1.4.1 基于天然高分子的水凝胶伤口敷料	10
1.4.2 基于合成高分子的水凝胶伤口敷料	11
1.5 抗菌水凝胶伤口敷料种类	12
1.5.1 自身抗菌水凝胶伤口敷料	12
1.5.2 负载抗菌剂水凝胶伤口敷料	14
1.6 选题依据与主要研究内容	16
1.6.1 选题依据	16

1.6.2 主要内容	17
第二章 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备	19
2.1 引言	19
2.2 材料与仪器	20
2.2.1 实验材料	20
2.2.2 实验仪器	20
2.3 实验方法	21
2.3.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备及表征	21
2.3.2 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖力学检测	23
2.3.3 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的透气性	24
2.3.4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜溶胀性	24
2.3.5 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜保水性	25
2.4 结果与分析	25
2.4.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的表征结果	25
2.4.2 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的力学性能	28
2.4.3 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的透气性	28
2.4.4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜溶胀性	29
2.4.5 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜保水性	30
2.5 本章小结	30
第三章 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抑菌实验和促烫伤愈合治疗	31
3.1 引言	31
3.2 材料与仪器	31
3.2.1 实验材料	31
3.2.2 实验仪器	32
3.3 实验方法	33
3.3.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抗菌实验	33
3.3.2 细胞膜损伤内容物泄露实验	34
3.3.3 细胞 LIVE-DEAD 试验	34
3.3.4 小鼠模型中烫伤伤口治疗的疗效	34
3.3.5 生物安全性评估	35
3.4 结果与分析	35
3.4.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抑菌效果	35
3.4.2 细胞膜损伤内容物泄露实验	37
3.4.3 荧光染色的抗菌活性分析	38
3.4.4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜促烫伤伤口愈合性能	40
3.4.5 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的安全性评估	41
3.5 本章小结	42
第四章 结论与展望	43
4.1 结论	43

4.2 展望	43
参考文献	44
致谢	51

第一章 绪论

1.1 引言

烫伤是一种常见的皮肤损伤，由于皮肤在高温、化学物质、电流等因素的作用下所受到的损伤。根据世界卫生组织（WHO）的数据，全球范围内每年约有 180,000 人死于烧伤相关的事故，其中大多数发生在低收入和中等收入国家。在美国，据美国烧伤协会（ABA）统计，每年约有 450,000 人因烧伤寻求治疗，其中约 40,000 人需要住院治疗。烫伤不仅会导致严重的疼痛，还可能引发感染、瘢痕形成和功能障碍等并发症。

烫伤感染是烫伤患者的主要死亡原因之一，尤其是在严重烫伤的情况下。感染可能由多种病原体引起，如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌等。这些细菌在烫伤伤口中繁殖，导致感染。感染的严重程度取决于许多因素，如病原体类型、病原体数量、烧伤程度、患者的年龄和免疫系统状况等。烧伤感染可能引发蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、败血症和多器官功能衰竭等严重并发症。

随着耐药性细菌的出现，烫伤感染的治疗变得越来越具挑战性。据美国疾病控制与预防中心（CDC）统计，每年约有 230,000 例耐药性细菌感染发生在美国，其中约 9,000 例与烫伤有关。耐药性细菌会导致抗生素治疗无效，从而增加患者的死亡风险。研究表明，与敏感细菌感染相比，耐药性细菌感染的死亡率增加了 2 倍。为了应对这一挑战，科学家们一直在寻找新型抗菌材料以治疗烫伤感染。这些材料应具有良好的生物相容性、生物降解性和抗菌活性，以便在不引起副作用的情况下有效地抑制病原体。近年来，一些新型抗菌材料和方法已经在研究和临床应用中取得了一定的进展，但仍需进一步优化和改进以满足日益严峻的抗感染挑战。传统抗菌疗法是指利用化学合成抗生素或其他抗菌药物治疗感染。随着时间的推移，细菌对抗生素的抗药性逐渐增强^[1-4]，导致传统抗菌治疗面临严重挑战。有些细菌能够形成生物膜保护自己，使传统抗生素难以渗透进入细胞内部，从而影响治疗效果。此外，传统抗菌疗法仅能针对通用病原体，无法根据患者个体情况进行调整。近年来，新型抗菌药物研发进展缓慢，因此传统抗菌药物仍是

主流治疗手段，但存在诸多限制。目前，广谱抗生素^[5, 6]的使用已变得非常普遍，但这会破坏人体内正常菌群，导致细菌耐药性加剧，使治疗变得更加困难。另外，抗生素可能引发多种副作用，如过敏反应、肝肾功能损害等。为解决这些问题，研究人员不断寻求新的治疗手段，如纳米药物。纳米药物^[7, 8]利用纳米材料的特殊属性，在细胞和分子层面精确靶向病原体，提高治疗效果。纳米药物还具有可调控性、可溶性和生物相容性等优势，能最大程度降低药物副作用和细菌耐药性风险。抗菌材料如银、铜、锌等金属材料以及纳米银^[9, 10]、纳米二氧化钛^[11-13]、纳米二硫化钼^[14-16]等纳米材料具有优良的抗菌性能，可用于制备抗菌敷料、贴片等，为烫伤感染治疗提供新思路 and 途径。因此，研究者在研究抗菌敷料和治疗烫伤感染方面取得了许多进展。近年来，银纳米颗粒逐渐成为烫伤敷料的主要材料之一。银纳米颗粒具有卓越的抗菌性能，能够抑制多种细菌的生长和繁殖，因此被广泛应用于抗菌敷料和贴片的制备。除了银纳米颗粒，纳米二氧化钛、纳米二硫化钼、纳米氧化锌^[17, 18]等纳米材料也具有有良好的抗菌性能，可以用于烫伤敷料和其他医疗器械的制备。除了抗菌敷料和纳米药物，烫伤治疗中的植皮技术也在不断发展和完善。植皮^[19, 20]是将患者自身健康皮肤移植到烫伤伤口，以促进伤口愈合和减少疤痕形成。随着医学技术的不断进步，植皮技术已得到广泛应用，并取得了显著效果。目前，植皮技术已不仅限于传统的手术植皮，还包括自体外植皮、异体植皮、人工皮肤等多种植皮方式。

本研究旨在探究绿原酸、壳聚糖、丝素蛋白和二硫化钼复合材料在抗菌治疗烫伤感染方面的应用潜力。我们将通过实验研究这些材料的抗菌活性、生物相容性和生物降解性，并评估其在烫伤感染治疗中的效果。此外，我们还将探讨这些材料的抗菌机制以及在复合材料中的协同作用。有助于推动绿原酸、壳聚糖、丝素蛋白和二硫化钼在烫伤感染治疗领域的应用，为烫伤患者提供更有效、更安全的治疗方案，降低感染导致的并发症和死亡风险。

1.2 皮肤创伤及伤口愈合

1.2.1 皮肤的构造：组织和层次

皮肤^[21]是覆盖人体的最大器官，具有防护、感知、调节体温等关键功能。它

由表皮、真皮和皮下组织构成，附属结构包括汗腺、皮脂腺等。表皮位于皮肤最外层，包括角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层。角质层主要由角化细胞组成，含有角蛋白能够保持皮肤滋润。透明层主要是由扁平化透明细胞构成，能够阻挡水分、电解质和有害化学物质的渗透，保持身体内电解质环境的平衡。颗粒层由扁平梭形细胞组成，包含大量碱性角质颗粒。角质层是由棘细胞构成的，这些棘细胞从下往上逐渐扁平化排列。基底层位于表皮底部，是由一层圆柱形的细胞组成的，这些细胞呈栅栏状排列。这些细胞通过增殖和分化向上形成表皮的其他类型的细胞。基底层中含有黑色素细胞，这些细胞能够产生黑色素，影响皮肤的颜色^[22, 23]。

真皮主要由细胞、细胞外基质和各种纤维构成。成纤维细胞^[24-26]是真皮的主要细胞之一，能产生胶原纤维、弹力纤维和细胞基质，是伤口愈合过程中的关键细胞之一。组织细胞具有吞噬细菌、色素颗粒和外来异物的能力，发挥清理和代谢废物的功能。真皮的纤维包括胶原纤维、弹力纤维等。细胞外基质充满纤维和细胞之间，为物质交换提供空间，支撑广泛的血管系统、神经束和淋巴系统。真皮中还存在丰富的细胞外基质，主要由水分、糖分、蛋白质等物质构成。细胞外基质起到填充真皮细胞之间空隙的作用，保持真皮的强度和稳定性，并提供营养物质和氧气的传递通道。此外，真皮中还有大量的细胞，包括成纤维细胞、组织细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞等。这些细胞不仅能促进皮肤细胞的生长和修复，还能对外界刺激作出反应，发挥保护和免疫功能。

皮下组织位于真皮下方，主要由脂肪组织和结缔组织组成。脂肪组织的分布和厚度因人而异，主要集中在面部、胸部、腹部、臀部等部位，起到保护和支撑内部器官的作用。结缔组织包括许多细小的结缔组织纤维束，通过与真皮的结缔组织纤维束相互连接，保持皮下组织的强度和稳定性。皮肤的结构组成非常复杂，涉及多种组织和细胞，它们相互协同，确保人体的健康和生命。

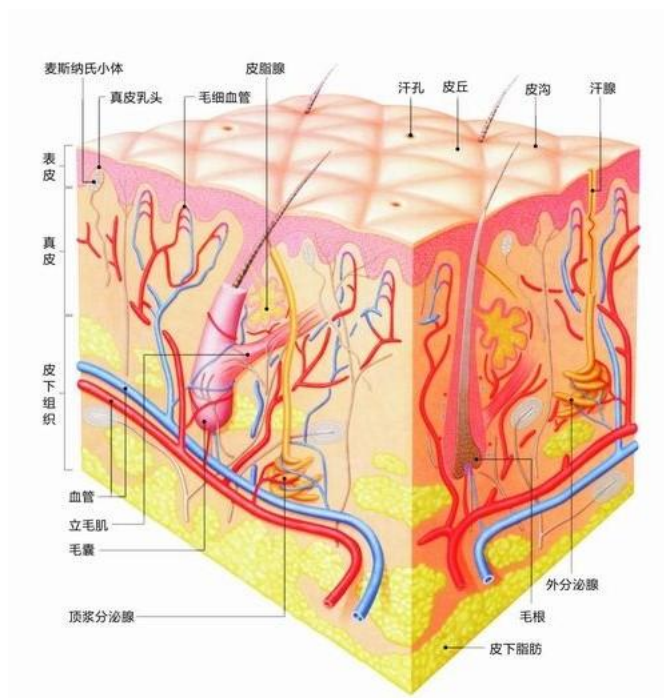


Figure 1-1 Structure and composition of skin

1. 2. 2 皮肤创伤概述

皮肤损伤在日常生活中非常常见,由外部物理或化学因素对皮肤造成的损害。这些因素包括摩擦伤、割伤、烧伤、冷冻伤等多种类型。不同种类的损伤对皮肤的损害程度、愈合过程以及后遗症都有差异,因此需要根据损伤类型采取不同的治疗方式。

摩擦伤是由于皮肤被摩擦或刮擦导致的损害,通常表现为皮肤表层受损、红肿、疼痛等症状。由于摩擦伤大多为表面性损伤,通常无需缝合处理,而是通过保持伤口清洁、敷药等保守治疗方法来促进愈合。割伤是指皮肤被锋利的物体切割而引起的损害,切口通常整洁、直线,较深的割伤可能需要缝合处理。治疗后需注意伤口的清洁和保湿,以促进伤口愈合。如果缝合处理得当,可以减少疤痕的形成。冷冻伤^[26, 27]是指皮肤接触低温物质(如冰雪等)而引起的损害。冷冻伤分为一度冷冻伤、二度冷冻伤和三度冷冻伤。治疗方法包括升温、局部敷药和植皮等方法。植皮在冷冻伤治疗中也是一种重要的手段,可以促进伤口愈合,减少疤痕的形成。

烧烫伤是一种常见的外伤类型,通常由高温的物体或液体对皮肤和组织造成损伤。烧烫伤的类型根据损伤的源头不同,可分为热烧伤^[28, 29]和化学烧伤^[30-32]

两类。热烧伤是由于高温物体或液体直接接触皮肤造成的伤害，常见的热源包括热水、油烟、热气体等。热烧伤的严重程度通常可分为三度烧伤、二度烧伤和一度烧伤。其中，三度烧伤是最为严重的热烧伤类型，指烧伤部位的皮肤完全炭化，甚至可以烧到骨头。二度烧伤则是指烧伤部位的皮肤出现破溃、水疱和红肿等症状。一度烧伤则是最为轻微的一种热烧伤类型，只有皮肤表层受到了损伤。化学烧伤则是由于强酸、强碱或其他化学物质接触皮肤而引起的伤害。化学烧伤的严重程度取决于接触时间、浓度和化学物质类型等因素。相比热烧伤，化学烧伤的损伤范围更为广泛，症状也更为严重。根据化学物质的性质不同，化学烧伤又可分为酸烧伤和碱烧伤。酸烧伤一般表现为组织坏死、溃疡和色素沉着，而碱烧伤则往往伴有水肿、溃疡和色素脱失等症状。

根据伤口的愈合过程，我们可以将其分为两类：急性创伤和慢性创伤^[33]。急性创伤通常是由外部的创伤或损伤引起的，例如前文提到的摩擦伤、割伤、撕裂伤等等。这些伤口会在创伤后立即发生生理反应，然后进入愈合阶段。虽然急性伤口的愈合过程较短，但也需要特殊的护理和治疗以确保伤口能够快速且有效地恢复。与之相反，慢性伤口则通常是由慢性疾病所引起的，比如糖尿病、血管疾病等等。这些伤口的治愈过程非常缓慢，可能需要几个月甚至更长的时间才能够痊愈。同时，慢性伤口也更容易受到感染和其他并发症的影响，比如溃疡、感染和肿瘤等等。因此，慢性伤口需要更加细致和全面的护理，以确保伤口能够愈合，并防止并发症的发生。

1.2.3 伤口愈合的过程

伤口康复是人体自我修补的一种过程，涉及一系列复杂且高度协同的阶段^[34, 35]。止血阶段（凝血阶段）：伤口愈合的第一个阶段发生在受伤后立即开始。当血管受损时，血小板会紧急聚集在伤口处，形成血小板栓塞。同时，凝血因子激活，形成纤维蛋白凝块，从而形成稳定的血栓，阻止继续出血。这个阶段通常持续几分钟到几小时。

炎症阶段：炎症阶段紧随止血阶段，通常在受伤后几小时内开始，持续约3-5天。在此阶段，炎症反应通过吞噬细菌、清除坏死组织和吸引生长因子等方式，为伤口愈合创造有利条件。白细胞（尤其是中性粒细胞和巨噬细胞）在此阶

段中起主要作用。

再生阶段（增殖阶段）：此阶段通常从受伤后第三天开始，持续约 2-3 周。在这个阶段，成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞开始大量增殖，形成新的细胞和基质。成纤维细胞产生胶原蛋白，形成疤痕组织；内皮细胞参与新血管生成；平滑肌细胞有助于伤口的收缩。同时，上皮细胞在伤口表面形成新的表皮层，恢复皮肤屏障功能。

重塑阶段（成熟阶段）：重塑阶段从受伤后 2-3 周开始，可持续数月甚至数年。在此阶段，胶原蛋白从原始的 III 型逐渐转变为成熟的 I 型，疤痕组织的力学强度逐渐增加。同时，新生血管逐渐减少，疤痕组织变得更加紧密和平滑。最终，伤口愈合完成，形成相对稳定的疤痕组织。虽然疤痕组织在强度上可以达到原有正常皮肤的 70-80%，但其弹性和完整性仍无法与正常皮肤相媲美。

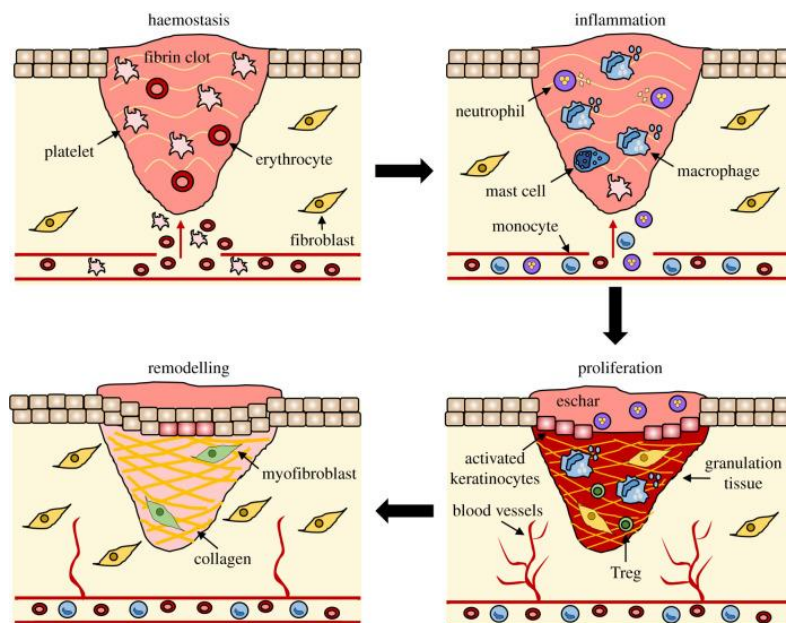


Figure 1-2 The stages of wound repair and their major cellular components

1.3 伤口敷料的研究进展

1.3.1 湿性愈合理论

传统的创面敷料通常是干燥的，如纱布、绷带和脱脂棉等，它们可以吸收渗出物并有助于伤口引流。但随着时间的推移，它们会粘附在伤口上，给替换敷料带来痛苦和困难，同时对新生肉芽组织再次造成伤害。以往，人们普遍认为保持

创面干燥有利于伤口愈合，然而，实际上湿润环境对伤口愈合的促进效果更为显著。自 1962 年英国的 Winter 博士首次提出“湿性愈合理论”以来，湿润环境对伤口愈合的积极影响已得到了广泛的认可^[34, 36]。湿性愈合的优势主要表现在以下几个方面：促进细胞迁移和增殖：湿润环境有利于细胞迁移和增殖，尤其是表皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞。在湿润环境中，细胞能更容易地在伤口表面形成新的组织，从而加速伤口愈合过程。降低感染风险：湿润环境有助于伤口自洁，可以减少细菌在伤口表面的附着和生长。此外，湿润环境有助于提高局部免疫细胞的活性，增强机体对感染的抵抗力。减少疼痛：湿润环境可以减少伤口表面的干燥，降低伤口表面神经末梢的刺激，从而减轻疼痛。减少疤痕形成：湿性愈合可以减少疤痕组织的形成。在湿润环境下，新生的肉芽组织能更快地覆盖伤口表面，从而降低疤痕组织的形成几率。加快伤口愈合速度：湿性愈合可以明显缩短伤口愈合的时间。研究发现，与干燥环境相比，湿润环境下的伤口愈合速度要快很多。保持伤口局部环境稳定：湿润环境有助于维持伤口局部的 pH 值、温度和氧气分压等生物学参数，这些条件对细胞生长和分化至关重要。因此，在伤口护理过程中，保持湿润环境非常重要。在选择敷料时，应根据伤口愈合各阶段的特点选择使用密闭式湿性敷料。随着医疗技术和材料的持续发展，现已有多种湿性敷料可供选择，如软膜敷料、水凝胶敷料、硅胶敷料等。与传统干燥敷料相比，湿性敷料能维持创面湿润，有助于促进细胞生长和重建组织结构。它们还能防止感染，促进血管新生，减少疤痕形成，使创面愈合更加完整和美观。此外，湿性敷料的使用可以减少敷料更换频率，缓解患者的疼痛和焦虑。

然而，需要注意的是，不同类型的湿性敷料在应用过程中存在一定的局限性和注意事项。例如，对于有渗出液的伤口，应该选择具有吸收液体功能的敷料；而对于表面有分泌物的创面，需要具有抗菌作用的敷料。此外，在选择敷料时，还需要考虑创面的大小、位置、深度等因素。综合以上这些优点，越来越多的医学界人士开始采用湿润环境来进行创面治疗，并取得了良好的疗效。

1.3.2 常见敷料的种类及其特点

目前众多的创伤敷料根据功能和原料分类如下^[37]：

(1) 传统干燥伤口敷料，例如棉纱布、绷带等，是常用的敷料。这类敷料由棉

纤维、高分子聚酯纤维等天然和非天然纤维制成，原材料来源广泛。其具备引流和保护创伤的效果。但随着时间的推移，这些敷料会变干并粘附在伤口上，导致病人更换敷料时的痛苦和二次受伤。所以，在伤口愈合护理过程中，常常需要采用其他功能性敷料或药物组成复合敷料以提高患者的使用体验。例如，利用软石蜡、碘或凡士林浸透的纱布可提供非粘性界面，减轻患者痛感。

(2) 半透明伤口敷料是一种新型的伤口处理材料，主要由聚氨酯制成^[38, 39]，包括薄膜敷料和泡沫敷料^[40]两种类型。这些敷料旨在创造一个有利于伤口愈合的微环境，兼具透气性和保护性。薄膜敷料是一种透明的半透明材料，具有良好的透气性和防水性，能有效防止液体和细菌侵入伤口。它的优点是能保持伤口的湿润环境，有助于加速愈合过程。然而，由于缺乏吸水能力，薄膜敷料不适用于渗出较多的伤口。泡沫敷料是由多孔聚氨酯泡沫制成，具有亲水性和疏水性。外层疏水性防止液体渗透，内层亲水性能吸收伤口渗出物。泡沫敷料具有高吸收性、缓冲性和保护性，可以适应不规则的伤口形状。它适用于慢性溃疡、肉芽伤口以及中度至重度渗出的伤口。

(3) 湿性伤口敷料是一种行之有效的创面治疗手段，有利于加速创面愈合并降低感染几率。常见的湿润敷料种类包括水胶体敷料、水凝胶敷料^[41-43]以及藻酸盐敷料^[40]。水胶体敷料包括内部胶体层和外部防水层，内部材质例如羧甲基纤维素、明胶和果胶等能构成凝胶状物质并吸收渗出物，同时具备一定程度的抗菌作用。适用于褥疮、轻度烧伤和外伤性伤口等轻至中度渗出的创面。水凝胶类敷料能生成高含水量的聚合物网状结构，具有良好的生物相容性及无刺激性，适用于坏死伤口、压疮、烧伤创面和干燥的慢性伤口，以及轻度渗出创面。藻酸盐敷料具备优越的吸水性能，能生成亲水性凝胶，减少液体积聚和微生物污染，适用于需要保持理想湿润环境和适宜温度的创面。常用的原材料包括聚氨酯、聚丙烯酰胺和右旋糖酐等。不同类型的湿性伤口敷料均有各自的特性和应用范围。

(4) 生物活性伤口敷料，主要由生物材料制成的敷料，其特点是具有较好的生物相容性和可生物降解性。生物活性敷料的原料主要是天然动植物来源或人工合成得到，包括胶原蛋白^[44]、透明质酸^[45, 46]、壳聚糖^[47, 48]、丝素蛋白^[49, 50]、弹性蛋白敷料^[51, 52]。这些材料不仅具有生物相容性，还具有促进伤口愈合和抗菌的生物活性。生物活性伤口敷料的应用范围非常广泛，不仅可以用于治疗创伤和手术切

口，还可以用于烧伤、糖尿病溃疡等慢性伤口的治疗。生物活性敷料可以有效地促进伤口愈合，缩短愈合时间，减少疤痕的形成，并且可以减少感染的风险。胶原蛋白敷料是目前最常用的生物活性敷料之一，它可以促进细胞增殖和血管生成，有助于加速伤口愈合。透明质酸敷料是一种透明胶状的物质，具有保湿和修复作用，能够减少疤痕的形成。壳聚糖敷料具有抗菌和止血作用，能够减少感染的风险。丝素蛋白敷料具有良好的生物相容性和生物可降解性，可以促进细胞增殖和组织再生。弹性蛋白敷料具有良好的弹性和可塑性，适用于复杂的伤口和部位。

1.3.3 伤口敷料未来研究趋势

过去几十年里，湿性愈合理论逐步被认可，人们普遍认为保持湿润环境对伤口愈合有益。因此，涌现出了各种新型湿性敷料，如藻酸盐敷料^[53, 54]、水凝胶敷料、泡沫敷料和薄膜敷料等。然而，目前尚无一种敷料能够完全满足理想敷料的要求。例如，藻酸盐敷料与创面的贴合性不佳，容易粘连伤口；水凝胶敷料的机械性能较差，易破损；泡沫敷料可能导致组织长入泡沫孔径，引发二次创伤，并在创面上留下残渣；薄膜敷料的水蒸汽透过率不高，透气性欠佳。

未来理想的伤口敷料应具备以下优点：优越的透气性和透湿性：理想的湿性伤口敷料应能够保持创面的湿润环境，同时防止积液和细菌侵入，从而有助于加速伤口愈合并降低感染风险。良好的生物相容性：未来的湿性敷料应具备优良的生物相容性，不会引发患者过敏反应或其他不良反应，以免影响伤口的愈合过程。高效的抗菌性能：理想的湿性敷料应具有高效的抗菌性能，能够防止细菌在创面上滋生，降低伤口感染的风险。自适应性：未来的湿性伤口敷料应能够根据伤口的不同阶段和需求自适应调节，如在炎症阶段提供足够的吸收能力，在再生阶段保持适当的湿度以促进细胞生长。贴合性和舒适性：理想的湿性敷料应具备优良的贴合性能，能够与伤口表面紧密接触，减少二次创伤的风险。同时，敷料应具有柔软舒适的质地，以降低患者的疼痛感。便于操作和更换：未来的湿性敷料应易于操作和更换，能够在不增加患者痛苦的情况下进行敷料的更换，有助于提高患者的依从性和舒适度。

1.4 水凝胶伤口敷料主要分类

水凝胶敷料是一种创新型敷料,相较于传统的干性敷料如纱布和绷带等,具有更为卓越的效果。它通过降低温度和低粘附性来缓解患者的疼痛,适用于各种类型的伤口。水凝胶由交联的高分子网络体系构成,具有亲水性、能吸收水分并保持一定形态。它是一种聚合物网络结构,可以分为天然和合成两大类。天然的亲水性高分子包括多糖类(如淀粉、纤维素、海藻酸、透明质酸和壳聚糖等)和多肽类(如胶原、聚 L-赖氨酸和聚 L-谷氨酸等)。合成的亲水高分子主要包括醇、丙烯酸及其衍生物(如聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺和聚 N-异丙基丙烯酰胺等)。

1.4.1 基于天然高分子的水凝胶伤口敷料

自然生物活性高分子在生物体内普遍存在,它们作为身体的基质成分或在创伤愈合过程中发挥活性作用。这些高分子以生物相容性和生物可降解性为特点,成为理想的创伤敷料原料。例如,海藻酸钠(SA)、壳聚糖(CS)、明胶、透明质酸(HA)等。

海藻酸钠^[55, 56]是一种线性的阴离子多糖,源自棕色海藻,由 1,4-联结 β -D-甘露醇酸和 1,4-联结 α -L-古罗酸残基组成的不同比例。与钙等二价离子互动时,能形成离子水凝胶。它具有极好的生物相容性,广泛应用于创伤愈合、药物传递、组织工程等生物医学领域。藻酸盐创伤敷料有多种形式,如水凝胶、薄膜、纳米纤维、海绵等。携带抗菌药物的藻酸盐基膜在创伤愈合方面效果显著。近期,藻酸盐水凝胶-电纺丝素纤维的生物活性创面敷料也得以开发^[57-59]。

壳聚糖^[60, 61]是一种线性天然多糖,来源于脱乙酰化的甲壳素,可以从螃蟹、虾等甲壳动物的外骨骼中提取。其生物相容性、血液相容性、可降解性以及止血、抗菌性能都很优良,对创伤愈合产生积极作用。但其主要氨基团 pKa 值为 6.3,在稀酸性介质溶解度较低,限制了使用。通过引入羧甲基基团等小化学基团,显著提高壳聚糖在中性条件下的溶解性,拓宽应用范围。

明胶是一种通过胶原蛋白水解得到的天然生物聚合物,具有生物相容性、可生物降解性和低抗原性,常用于创伤敷料和组织工程。同时,明胶易形成纳米纤

维结构,有利于细胞附着与增殖。研究者已成功利用明胶和小檗碱制备了明胶负载小檗碱混合水凝胶作为创伤敷料^[62]。混合配方提升了明胶在低于 30℃ 胶化温度的特性,使其更适应体温下的应用。研究发现,明胶/ZnO 纤维作为潜在创伤敷料,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有卓越的抗菌活性^[63, 64]。

透明质酸^[65, 66]是一种高分子量阴离子多糖,属于葡萄糖胺多糖家族成员。作为人体结缔组织的关键组成部分,它在组织修复过程中发挥重要作用。由于含有许多修饰位点,透明质酸可通过嫁接、连接反应基团等方法进行修饰。研究人员开发了一种仿生细胞外基质 (ECM) 水凝胶作为创伤敷料,由胶原和透明质酸构成,对促进血管生成和胶原形成具有出色表现^[67, 68]。

自然生物活性高分子如海藻酸钠、壳聚糖、明胶和透明质酸在创伤敷料领域具有广泛应用前景。因其生物相容性和生物可降解性等特性,它们在创伤愈合过程中发挥了至关重要的作用。为了满足复杂的创伤治疗需求,各种高分子材料不断被改进和开发,以提高其性能和适用性。然而,在开发新型创伤敷料时,仍需充分考虑材料的生物活性、生物安全性和成本效益等因素,以确保其在实际应用中能够取得理想的治疗效果。此外,应鼓励跨学科合作,通过综合运用生物学、材料科学、药学和医学等领域的知识,进一步研究和优化生物活性高分子的性能,使其在创伤敷料领域发挥更大的作用。同时,也要关注新型敷料在临床试验中的表现,以便为创伤治疗提供更有效、更安全的解决方案。随着科技的不断进步,新型生物材料的研究和开发越来越受到重视。例如,具有自我修复能力的生物活性材料已经成为研究热点,这种材料能够在受损后自动修复,减少创面感染的风险,并加速创伤愈合。此外,生物活性高分子的功能化修饰也在不断探索,如通过添加生长因子^[69, 70]、抗菌剂、抗炎药物等活性成分,赋予敷料更多的治疗功能,提高创伤愈合的效果。

1.4.2 基于合成高分子的水凝胶伤口敷料

合成高分子的制备和结构可通过各种手段精细调控,确保高度可重复性,并且还能改良以获得其他独特功能。利用这些合成高分子,我们能制作出各种形式的创伤敷料,比如纤维、薄膜、支架、水凝胶等,以应对各种皮肤损伤和创伤^[71, 72]。然而,合成高分子与天然高分子相比,缺少一些能与细胞互动的成分。因此,

当前研究的热门趋势就是将天然高分子和合成高分子混合，构建混合物用于制备创伤敷料。将天然高分子和合成高分子结合起来，具有巨大的研究价值和临床应用前景。未来的研究中，我们可以进一步优化混合物的比例和成分，以实现更好的生物相容性、生物降解性和机械性能。此外，还可以通过引入生长因子、细胞因子或干细胞等生物活性因子，进一步提高伤口敷料的治疗效果。除了上述合成高分子和天然高分子的混合物外，研究人员还在探索其他创新型伤口敷料。例如，纳米技术在伤口治疗领域的应用已经取得了显著的进展。纳米纤维、纳米粒子和纳米水凝胶等纳米材料具有高比表面积、良好的生物相容性和生物降解性，可以用作伤口敷料的载体，将药物、生长因子等有益物质定向释放到伤口部位，提高伤口愈合速度和质量。另外，生物印刷技术作为一种新兴的制备方法，同样在伤口治疗领域展现出巨大的潜力。通过精确地将生物材料、细胞和生长因子等组分按照预设的空间分布打印成所需的形状和尺寸，生物印刷技术可以实现对伤口敷料的定制化生产。此外，生物印刷技术还可以与组织工程相结合，制备具有生物活性和结构复杂性的仿生伤口敷料，进一步提高伤口愈合的效果。

随着科学技术的不断发展，新型伤口敷料的研究将不断取得突破，为伤口愈合提供更多的选择和更好的治疗效果。在未来的研究中，我们将继续探索更多高效、安全、便捷的伤口敷料，以满足临床治疗的需求并提高患者的生活质量。通过不断努力和 innovation，我们有信心能够找到更好的解决方案，帮助更多受伤的患者恢复健康。

1.5 抗菌水凝胶伤口敷料种类

1.5.1 自身抗菌水凝胶伤口敷料

壳聚糖（CS）是一种在水溶液中具有基本特性的正电荷聚氨基糖，存在于大量自然物质中。由于其卓越的生物相容性、抗菌活性、抗病毒活性和生物可降解性，CS 在食品包装、创伤敷料、抗菌纺织品、水净化、药物输送、基因输送和气体传感器等领域具有巨大的应用潜力。在弱酸性环境中，壳聚糖分子上的氨基部位发生质子化，形成带正电荷的季铵盐，具备抗菌特性。壳聚糖及其衍生物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有较强效果，而对哺乳动物细胞的毒性较低。研

究表明, 在 pH 5.5 的 0.5%-1%壳聚糖溶液中孵化 2 天后, 大肠杆菌被完全杀灭。同时, 0.1%的壳聚糖浓度便可抑制大肠杆菌生长。不同乙酰化程度的壳聚糖, 抗菌效果也有差别, 当乙酰化程度在 7.5%-15%时, 杀菌效果较好。然而, CS 在中性或碱性条件下水溶性较差, 限制了其在人体组织微环境中的广泛应用。因此, 改善 CS 衍生物的抗菌活性、水溶性及减少毒性成为研究热点。科学家们通过引入抗菌成分, 如季铵盐 (QAS)^[73, 74]、季铵磷酸盐 (QPS)^[75]、甜菜碱^[76]、抗菌肽^[77, 78]、一氧化氮 (NO) 供体^[79-81]、金属配位和物理整合等, 改善了 CS 衍生物的抗菌活性。其中, 季铵化 CS 衍生物因具有出色的抗病毒性能、抗菌活性、水溶性和足够的生物可降解性, 被广泛研究用于潜在的医学应用。

Zou 等人^[82]合成了具有不同烷基链长度的异氰酸酯末端季铵盐 (IQAS-Cn, n = 8, 10 或 12) 和异氰酸酯末端磺酸甜菜碱 (ISB)。接着, 通过共价键分别将 IQAS 与 CS 的 C₂-NH₂ 或 C6-OH 键合, 制备了具有不同取代度的季铵化 N 取代 CS 衍生物 (N-QCS) 和 O 取代 CS 衍生物 (O-QCS), 从而改善了它们的抗菌活性和水溶性。随后, 在 NH₂/OH 保护下, 将 ISB 与季铵化 CS 衍生物键合, 制备了双重改性 CS 衍生物 (QBCS 和 BQCS), 以降低其细胞毒性。这项工作为设计具有更广泛 pH 应用范围和更好生物相容性的 CS 衍生物提供了有价值的分子设计策略。

Viorica Patrulea 等人^[83]通过硫醇-马来酰亚胺反应将壳聚糖衍生物与具有不同分支程度和分子量的抗菌肽树状大分子 (AMPDs) 耦合。先前的研究表明, 将 AMPDs 简单地嵌入聚合物水凝胶会导致抗菌活性丧失, 同时增加对哺乳动物细胞的毒性。作者证明了将 AMPDs 与壳聚糖衍生物耦合使两种化合物具有协同作用。并发现将 AMPD 结合物嵌入各种生物聚合物配方中, 如纳米颗粒、凝胶和泡沫, 抗菌活性得以保留。通过电子显微镜和延时显微镜研究其作用机制, 发现 AMPD-壳聚糖结合物在损伤革兰阴性细菌的外膜和内膜后被内化。同时, 证明了 AMPD 结合物对哺乳动物细胞没有毒性。这一化学技术平台可用于开发新型破坏细胞膜的治疗方法, 以消除急性和慢性伤口中的病原体。

LL-37 肽是人类抗菌肽家族的成员, 已被证实可促进压疮愈合。然而, 由于伤口环境中该肽的稳定性较低, 其临床应用受到限制。Yang 等人^[84]将 LL-37 包裹在 CS 水凝胶 (2.5%w/v) 中。检测产品在培养的 NIH3T3 成纤维细胞中的细胞毒性。通过测量 RAW 264.7 巨噬细胞暴露于脂多糖后释放的肿瘤坏死因子- α

(TNF- α) 来检测免疫应答的影响。利用金黄色葡萄球菌评估抗菌活性。在小鼠模型中检测潜在的压疮影响。研究表明, 局部注射 LL-37/CS 水凝胶可以增强深层组织损伤伤口的抗炎和促血管生成细胞因子的产生, 克服慢性伤口环境中常见的慢性炎症和微循环不良问题。LL-37/CS 水凝胶能有效地将 LL-37 肽输送到创面部位, 产生抑菌和促愈合活性。

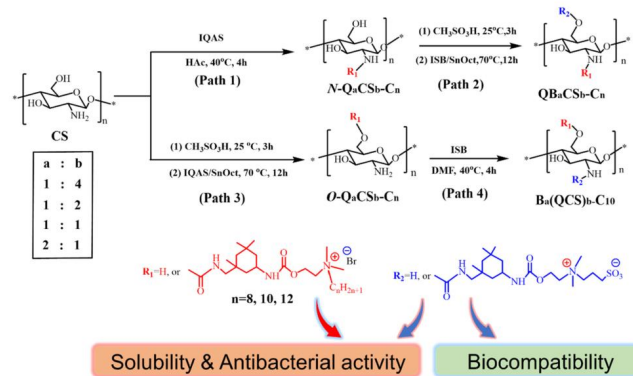


Figure 1-3 Synthetic routes of CS derivatives. a and b denoted the feed molar ratio of antimicrobials (IQAS-Cn, ISB) and CS or CS derivatives

1.5.2 负载抗菌剂水凝胶伤口敷料

金属氧化物, 例如氧化锌 (ZnO)^[85, 86]、氧化铜 (CuO)^[87-89]、二氧化钛 (TiO₂)^[90-92] 等具有抗菌特性。这些纳米材料可以加入到水凝胶中, 实现缓释抗菌剂的效果。金属氧化物的抗菌机制主要与金属纳米颗粒有所不同, 它们通过光催化在纳米粒子附近产生活性自由基 (活性氧和羟基自由基), 进而对细菌细胞内的蛋白质和 DNA 造成氧化损伤。

研究者已经在多种水凝胶中探讨了金属氧化物的应用。例如, 将氧化锌纳米颗粒 (ZnO NPs) 嵌入到聚丙烯酸 (PAA) 水凝胶中^[93], 实验发现这种水凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有较好的抗菌活性。而且, ZnO NPs 的添加还能够提升水凝胶的力学性能。氧化铜 (CuO) 纳米颗粒也可以与水凝胶结合, 形成抗菌活性的复合材料。研究人员将 CuO NPs 嵌入壳聚糖水凝胶中, 形成具有抗菌特性的复合材料, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的抑制效果。

二氧化钛 (TiO₂) 纳米颗粒在水凝胶抗菌应用方面也得到了广泛研究。例如, 将 TiO₂ NPs 与聚乙烯醇 (PVA) 水凝胶结合, 形成具有抗菌活性的复合水凝胶。

这种水凝胶在紫外光照射下具有较强的抗菌作用，能有效抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒在水凝胶中具有广泛的抗菌应用。通过将这些纳米材料加入水凝胶，可以实现缓释抗菌剂的效果，从而提高水凝胶的抗菌性能。在研究过程中，除了关注抗菌效果和材料制备方法外，我们还需要关注这些金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒在水凝胶中的安全性和生物相容性。在实际应用中，如何在实现有效抗菌作用的同时，降低潜在的毒性风险，是研究者需要重点关注的问题。

Cao 等人^[15]通过硫醇配体功能化和化学修饰壳聚糖合成了壳聚糖-二硫化钼（CS-MoS₂）纳米复合物，使 CS-MoS₂ 具有更高效的杀菌活性。研究发现，CS-MoS₂ 对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）和革兰氏阴性大肠杆菌（*E. coli*）具有显著的协同杀菌能力，显著降低了细菌存活率。

为了提高水凝胶中金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒的安全性和生物相容性，研究人员可以通过以下几种方法来优化抗菌水凝胶的性能：选择具有较低毒性的金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒。例如，氧化锌（ZnO）相对于纳米银（AgNPs）具有较低的毒性，因此在某些应用中，可以考虑使用 ZnO NPs 替代 AgNPs。控制金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒的释放速率。通过优化水凝胶的结构和组成，可以实现对金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒的缓慢释放，从而降低其毒性风险。开发新型的水凝胶材料。研究者可以通过改变水凝胶的化学组成和结构，设计出具有更高生物相容性和更低毒性的抗菌水凝胶。例如，使用天然聚合物（如壳聚糖、藻酸盐等）代替合成聚合物，可以提高抗菌水凝胶的生物相容性。利用多功能抗菌水凝胶。将不同种类的抗菌剂组合使用，可以实现协同抗菌效应，从而降低单一抗菌剂的使用浓度和毒性。研究水凝胶与细胞、组织和生物体的相互作用。通过深入了解金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒在水凝胶中的生物效应，可以为优化抗菌水凝胶的设计和应用提供重要指导。总之，金属纳米颗粒和金属氧化物纳米颗粒在水凝胶中具有广泛的抗菌应用前景。

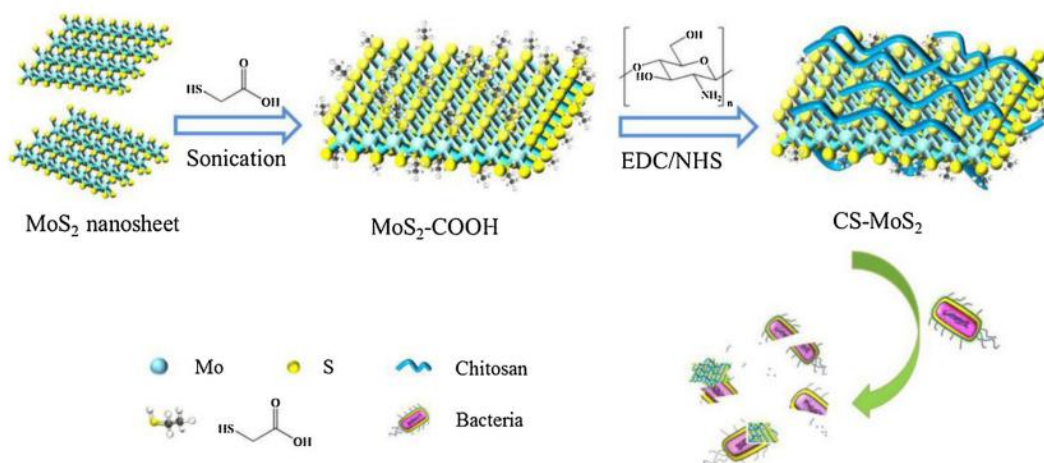


Figure 1-4 Schematic illustration of preparation and synergistic antibacterial activity of CS-MoS₂

1.6 选题依据与主要研究内容

1.6.1 选题依据

皮肤作为人体最大的器官，它同时也是我们的第一道保护屏障。广泛和深入的皮肤损伤可能给人体带来极大的危害。伤口感染敷料是一种用于加速伤口愈合的治疗方法，近几年来，新型伤口敷料引起了科学界的关注。理想的伤口敷料应具备良好的生物相容性、生物降解性、吸水能力、保留性、无细胞毒性、不粘附性以及抗菌效果。这样的敷料可以预防伤口感染、允许气体交换、轻松去除多余的伤口渗出物并维持伤口局部水分，从而加快伤口愈合过程。因此，开发一种低毒性、高效、具有抗菌功能的新型伤口敷料是治疗细菌感染性疾病的重要目标之一。纳米药物载体技术^[94]是将药物包裹在纳米粒子中，以提高其疗效。在治疗细菌感染、恶性肿瘤、糖尿病等疾病领域，纳米药物载体系统已经成为纳米生物技术的关键发展方向之一。MoS₂纳米球及其复合材料因其多种抗菌机制（包括细菌细胞的物理和化学损伤）而具有广泛的应用潜力。

纳米材料的研究为消除病原菌提供了一条有前景的道路。在各类纳米材料中，MoS₂与其他纳米金属和光催化剂相比具有更大的比表面积、载荷能力以及良好的生物相容性^[95, 96]。此外，MoS₂纳米球具有近红外吸收能力，能产生局部高温和活性氧，显示出比石墨烯纳米片更强的抗菌效果^[97]。然而，MoS₂纳米球^[98]表面带

负电荷，与带负电的细菌相斥，其分散性较差，容易团聚和聚集，这限制了其抗菌活性。通过使用富含活性基团的有机抗菌材料可以改善 MoS_2 的分散性，其阳离子表面可以通过静电作用与细菌结合，为解决 MoS_2 的问题提供了解决方案，从而提高了 MoS_2 的抗菌活性。通过物理吸附， MoS_2 与有机抗菌材料结合^[99]，在一定程度上提升了其抗菌活性。但是，在抗菌过程中，复合材料的稳定性无法保证，材料可能会脱落，降低与细菌的接触，进而减弱抗菌活性。因此，将 MoS_2 化学功能化为基于有机抗菌剂的复合材料为其发展开辟了新方向。

基于以上分析，本文重点研究了利用 MoS_2 作为基底和有机抗菌剂进行功能化制备的 MoS_2 基复合纳米材料方法。为了增强 MoS_2 与细菌的结合力，将 MoS_2 与阳离子抗菌剂 CS 通过静电相互作用加固结合。为了提高 MoS_2 的分散性，利用亲水性丝素蛋白（SF）与 MoS_2 结合，增强复合材料的光热稳定性。为了实现 MoS_2 的广谱抗菌目标，加入了抗菌活性成分绿原酸（CGA），构建了 $\text{MoS}_2/\text{CS}/\text{CGA}/\text{SF}$ 复合纳米材料，拓展了 MoS_2 在抗菌领域的应用。总之，本研究设计制备了具有显著研究意义的高效 MoS_2 基复合纳米材料，旨在控制和消除病原菌感染，在食品和医药领域具有潜在的应用价值。

1.6.2 主要研究内容

本文主要探讨了 MoS_2 纳米材料药物载体携带抗菌活性药物的制备以及其在抑制耐药细菌和促进伤口愈合方面的应用。研究过程中，通过水热法合成 MoS_2 纳米球，然后在其表面上修饰中药活性成分绿原酸。将纳米颗粒添加到壳聚糖和丝素蛋白中，形成交联水凝胶 $\text{MoS}_2@\text{CGA-CS}/\text{SF}$ （MCCS），干燥后得到复合膜。对复合膜进行了基本表征，包括扫描电子显微镜、透射电子显微镜和傅里叶变换红外光谱等分析，以确定其物理性质。

此外，还对药物载体系统进行了优化，并进行了体外抑制耐药细菌活性和作用机制的研究，以及体内小鼠伤口模型的建立和促伤口愈合关键指标的研究。具体实验内容如下：

（1）制备和优化 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的组成利用水热法，首先将二水合钼酸钠溶于水中，加入 L-半胱氨酸和聚乙烯吡咯烷酮，接着在高温高压下反应 24 小时，得到 MoS_2 纳米球沉淀，最后用水、乙醇交替洗涤和 60℃ 干燥

处理，得到 MoS_2 纳米球。通过正交试验，确定二硫化钼、壳聚糖、丝素蛋白、绿原酸各种成分的比例，并选择抑菌效果最佳的配比。在实验过程中，需要选取合适的正交表，列出各组试验的组合方案，制备出不同比例的复合材料，并测试其抑菌效果。然后对实验结果进行数据统计和分析，以确定各因素及其相互作用对抑菌效果的影响，最终确定最佳配比组合。

(2) MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜体外抑菌实验及小鼠实验实验中，研究了 PBS、CGA、 MoS_2 和 MoS_2 @CGA-CS (MCC) 对耐药大肠杆菌和耐药金黄色葡萄球菌的抑菌活性。在体内实验中，通过建立小鼠烫伤伤口模型，研究了 MoS_2 、 MoS_2 +NIR、MCCS+NIR 等组合对耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗效果。记录了小鼠体重变化、伤口尺寸和照片，并使用光热成像仪记录伤口区域的热图像。最后，对皮肤组织进行 H&E 染色分析，评价各种治疗组合的治疗效果。

综合研究结果表明， MoS_2 纳米材料药物载体系统在抑制耐药细菌和促进伤口愈合方面具有良好的应用前景。尤其是当 MoS_2 纳米材料与中药活性成分绿原酸结合时，可显著提高抗菌活性。此外，将 MoS_2 纳米颗粒与壳聚糖和丝素蛋白结合形成复合膜，既能增强抗菌效果，又能促进伤口愈合，为抗菌材料研究和临床应用提供了新的思路。本研究通过系统的实验研究和数据分析，成功制备了具有良好抑菌活性和促伤口愈合效果的 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜。这一研究成果为纳米材料药物载体系统在抑制耐药细菌和促进伤口愈合方面的应用提供了有益的理论依据和实践指导。

第二章 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备

2.1 引言

烫伤是一种常见的皮肤损伤，传统治疗方法包括使用抗生素等药物，但因耐药菌的出现，效果逐渐不佳。为了应对这种情况，中药活性成分绿原酸成为了一种备受关注的治疗方案。然而，绿原酸在体内容易被蛋白质灭活，限制了其临床应用。近年来，纳米材料二硫化钼因其良好的渗透性和光转化特性而被广泛应用于抗菌和抗肿瘤治疗^[100, 101]。研究表明，将二硫化钼与绿原酸联合应用可以有效抵抗耐药菌感染，成为根治耐药感染的有效方法。二硫化钼能增强绿原酸的稳定性和渗透性，同时还可以通过光转化作用破坏耐药菌的细胞壁和膜，发挥更强的抗菌作用^[102]。

治疗烫伤创面时，保持创伤表面的湿润环境和提供适宜的环境非常重要，因为这可以促进创伤的愈合。传统的治疗方法包括烫伤油、湿敷剂、烫伤药膏、水凝胶和中药提取物等。特别是壳聚糖水凝胶已经被证明在抗菌敷料的研究中表现出卓越的效果，这对于避免烫伤创面感染至关重要。丝素蛋白是一种天然高分子纤维蛋白，具有独特的力学性能，因此被广泛应用于合成生物医学材料。由于壳聚糖和丝素蛋白的互补性，它们可以联合形成复合膜，这可能具有更稳定的理化性能和更显著的促伤口愈合效果^[103, 104]。因此，这种复合膜可能成为治疗烫伤创面的一种有效方法。保持烫伤创面的湿润环境和提供适宜的环境是治疗烫伤的关键，而壳聚糖水凝胶和丝素蛋白复合膜可能成为治疗烫伤创面的有效方法。这些新型治疗方法可能会为治疗烫伤带来更好的效果和更快的恢复时间。

本研究旨在探究丝素蛋白和壳聚糖不同比例下制备的复合膜对于烫伤敷料的透气性能和力学性能的影响。经过一系列实验对比，确定了壳聚糖：丝素蛋白比例为 9:1 时，所制备的复合膜具有最佳的透气性能和力学性能。二硫化钼与绿原酸联合应用为烫伤治疗带来了新的可能性，同时壳聚糖水凝胶和丝素蛋白复合膜在烫伤创面的治疗中具有良好的应用前景。这些新型治疗方法为提高治疗效果、促进烫伤创面愈合以及减少感染风险提供了更多选择。

2.2 材料与仪器

2.2.1 实验材料

试剂名称	生产厂家
钼酸钠二水合物	阿拉丁生化科技有限公司
L-半胱氨酸	阿拉丁生化科技有限公司
绿原酸	阿拉丁生化科技有限公司
聚乙烯吡咯烷酮	阿拉丁生化科技有限公司
丝素蛋白	合肥拜尔迪化学科技有限公司
CS ($\geq 99.8\%$)	阿拉丁生化科技有限公司
HCL	阿拉丁生化科技有限公司
溴化钾 (KBr)	阿拉丁生化科技有限公司
二甲亚砜 (DMSO)	阿拉丁生化科技有限公司
β -甘油磷酸钠	阿拉丁生化科技有限公司
无水甲醇	国药集团化学试剂有限公司
无水乙醇	国药集团化学试剂有限公司
氯化钠 AR	国药集团化学试剂有限公司

2.2.2 实验仪器

试剂名称		生产厂家
冷冻干燥机	FD8-3	美国 SIM 公司
恒温磁力搅拌器	SZCL-2	上海岐耀设备有限公司
紫外可见分光光度计	UV-3600	日本岛津公司
荧光分光光度计	RF-5301PC	日本岛津公司
傅里叶红外光谱仪	IRPrestige-21	日本岛津公司
扫描电子显微镜	S-4800	日本日立公司
透射电镜	JEM-2010(HR)	日本电子株式会社

激光粒度仪	Mastersizer 3000	英国 Malvern 公司
荧光显微镜	DM2500 LED	德国莱卡公司
高速冷冻离心机	Z 326k	德国赫姆勒公司
超净工作台	BJ-2CD	上海博讯医疗生物有限公司

2.3 实验方法

2.3.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备及表征

(1) **二硫化钼纳米球的制备** 在本实验中，我们采用水热法合成 MoS_2 纳米球。首先，取 0.25 g 钼酸钠二水溶于 25 mL 水中，并将溶液的 PH 值调至 6.5，以达到最适合反应的环境。接着，将 0.5g L-半胱氨酸和 50mL 水加入上述溶液中，并混匀，以便在反应中提供 MoS_2 纳米球所需的硫源。此外，我们还加入了 0.025 g 聚乙烯吡咯烷酮，这是一种有效的表面活性剂，有助于稳定产物的形成。然后，将混合物移至高温高压反应釜中，在 200℃ 的烘箱中反应 24 h，以确保反应充分完成。反应结束后，我们将沉淀收集，并用水、乙醇和水三次交洗，以去除杂质和剩余的反应物。最后，在 60℃ 的条件下对产物进行烘干，以得到纯净的 MoS_2 纳米球。

(2) **负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜制备** 首先将 0.2 克的 MoS_2 和 0.2 克的绿原酸(CGA)混合到 30 毫升的水中，并使用搅拌器将其搅拌 4 至 6 个小时，这个步骤有助于使 MoS_2 和 CGA 均匀分散在水中。然后，离心分离出沉淀，将其洗涤三次，并在烘箱中干燥，这样就得到了 MoS_2 @CGA 复合物。 MoS_2 是一种优良的纳米材料，具有高比表面积和优异的电化学性能，而 CGA 则是一种天然的抗菌剂。

接下来，将 2 克壳聚糖(CS)加入 100 毫升 0.2 摩尔/升盐酸(HCl)溶液中，使用磁力搅拌器将其搅拌 6 个小时。壳聚糖是一种天然高分子材料，具有良好的生物相容性和生物可降解性，是制备复合材料的理想选择。在搅拌的过程中，壳聚糖会与盐酸发生反应，形成水凝胶样物质。将之前合成的 MoS_2 @CGA 复合物按比例加入水凝胶样物质并继续搅拌 6 个小时倒模，使混合物平铺于玻璃平板，置

于 4 °C 冰箱冷冻过夜，即得 MCCS 水凝胶。将所制得水凝胶置于 40°C 恒温干燥箱 12h 脱水制得所需复合膜。

(3) 材料的基础表征

为了深入研究 MoS₂ 纳米球的超微结构特征，首先将 MoS₂ 固体粉末溶解于乙醇溶液中，并经过 10 分钟的超声波处理以实现充分分散。通过这一过程，可确保 MoS₂ 粉末在乙醇溶液中达到均匀分布，有利于后续样品制备和扫描电子显微镜（SEM）观察。接下来，在干净的硅片上滴加溶液，待溶液完全挥发后重复滴加两次，以制备适当的样品。随后，将样品置于 SEM 的载物台上进行表面形貌和尺寸观察。基于这些特征，可以确认 MoS₂ 纳米球结构。值得注意的是，MoS₂ 纳米球结构在催化、电化学和光学性质方面表现出色，并在多个领域具有广泛应用。

在实验开始之前，需将 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖样品制备完成并置于紫外-可见光谱仪中进行测量。样品的吸收光谱通常在 200-800 nm 范围内进行测量，波长范围可根据需求调整。通过分析样品在不同波长下的吸收光谱，可以确定其在不同能级上的电子转移和吸收行为，从而推断出其电子结构和电子能级分布。在对 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖纳米复合材料进行表征时，采用傅立叶变换红外光谱（FTIR）测量样品在红外光谱范围内的吸收光谱，以确定样品中的官能团和化学键的类型与数量。在 FTIR 扫描过程中，样品会被红外光照射，不同化学键和官能团对应不同的红外光谱吸收峰。通过观察和分析样品的吸收光谱，可以确定样品中不同化学键和官能团的存在。

为了评估 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖纳米复合材料的光热转换效率，我们分别制备了不同浓度的样品，并将其加入到反应体系中。然后，使用 808 nm 的近红外光源照射样品 15 分钟，光源功率密度分别为 0.5W/cm²、1W/cm²、1.5W/cm² 和 2W/cm²。在照射过程中，采用高精度红外相机实时测量样品温度，精确度达到 0.1°C。通过分析测得的温度变化曲线，我们可以计算出 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖纳米复合材料的光热转换效率。光热转换效率是指光能转化为热能的比例，其计算公式为：

$$\eta = \Delta T / (I \times A)$$

其中， η 表示光热转换效率， ΔT 表示温度变化值， I 表示光源功率密度， A 表示样品的吸收面积。

2.3.2 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖力学检测

为了设计一个正交试验，需要首先确定试验的因素和水平。在这个例子中，因素为壳聚糖和丝素蛋白的配比，水平为 9 个，分别为 10:0、9:1、8:2、6:4、5:5、4:6、2:8、1:9 和 0:10。因此，我们需要设计一个 9 个因素、每个因素有 9 个水平的正交表。

以下是一个正交表设计，其中每个因素的水平均匀分布在不同的试验组中：

组别	壳聚糖配比	丝素蛋白配比
1	10	0
2	9	1
3	8	2
4	6	4
5	5	5
6	4	6
7	2	8
8	1	9
9	0	10

表 2-1 壳聚糖：丝素蛋白配比表

Table 2-1 Chitosan: Silk Fibroin Ratio

在进行试验时，每组试验都需要按照对应的配比制备壳聚糖和丝素蛋白的混合物，并进行相应的测试和记录。通过比较不同组的结果，可以确定壳聚糖和丝素蛋白配比对特定性质的影响。在进行样品的机械性能测试时，我们使用质构仪进行拉伸实验，以评估样品的拉伸强度（TS）、断裂伸长率（EB）和杨氏模量等指标。在准备样品时，我们首先需要将样品膜裁剪成大小为 $100\text{mm} \times 10\text{mm}$ 的矩形形状。在进行测试时，我们设置试样的初始间距为 50mm ，并采用恒定的拉伸速度为 0.5mm/s 。每个样品需要进行五次测量，并计算平均值以减少误差。拉伸强度和断裂伸长率的值可以通过应力-应变曲线计算得出，而杨氏模量的值则可以通过曲线线性部分的斜率计算得到。这些指标可以用来衡量样品的机械强度、延展性和刚度，以便更好地了解样品的物理特性和性能。

2.3.3 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的透气性

透气性是复合膜在某些应用场景下必须具备的重要性能指标。因此，在复合膜制备的过程中，透气性的检测是非常重要的。使用夹板的凸缘作为模板，从供试材料中切下样品。在室温（最低 20°C ）下加入足量的水，使液面与样品之间的空气间隙为 $(5 \pm 1)\text{mm}$ 。精确地将圆形样品盖在试验容器的凸缘上。夹紧样品，不要使其变形，并确保夹板与盖板之间形成水密封。如果样品表面有粘附涂层，粘附面应朝向容器的凸缘。对于没有粘附面或印有图案的材料，必须确保完全密封。重复此步骤 4 次，共制备 5 个样品。

称量并记录容器、样品和液体的质量（W），精确到 0.0001 克。将容器放入干燥箱或培养箱中，样品朝上，温度保持在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 。在 18 小时至 24 小时后，从干燥箱或培养箱中取出各容器，并记录试验时间（T），精确到 5 分钟。立即重新称量容器、样品和液体的质量（W），精确到 0.0001 克。

计算水蒸气透过率（MVTR）的结果使用以下公式：

$$X = (W - W') \times 1000 \times 24 / T$$

其中：

X 表示水蒸气透过率（MVTR），单位为克每平方米每 24 小时（ $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot 24/\text{h}$ ）；W 表示容器、样品和液体的质量，单位为克（g）；W' 表示试验期后容器、样品和液体的质量，单位为克（g）；T 表示试验期时间，单位为小时（h）。

2.3.4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜溶胀性

为了评估复合膜样品的溶胀性能，我们记录样品在孵育过程中的质量变化情况。首先将待测样品置于真空冷冻干燥机中干燥 72 小时，然后取出样品并记录其干燥后的重量（Wt）。接下来，将样品浸泡在 0.01 M PBS（pH=7.4）缓冲液中，并放置在 37°C 下孵育。在特定的时间点（例如 10 分钟、20 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟、150 分钟、180 分钟、240 分钟和 300 分钟）取出水凝胶，用滤纸轻轻吸去多余的表面水分，记录水凝胶的重量（WS）。水凝胶溶胀率（Es）的计算公式为：

$$Es = \frac{W_s - W_0}{W_s} \times 100\%$$

为了减少误差，我们进行了每个时间点的三次独立实验，并将结果取平均值。

2.3.5 负载 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜保水性

为了评估水凝胶的保水性能，通常需要进行定量的实验测定。首先，我们需要取一定量的冻干水凝胶样品，并将其在真空条件下去除水分和气体，以确保实验的准确性。接着，将样品置于超纯水中，使其达到溶胀平衡状态，以了解其对水分的吸附和保持能力。在进行实验之前，需要将样品表面的水分吸去，然后重新称重水凝胶样品 (W_0)。接下来，将样品放入恒温环境中（通常为 37℃），在每 12 小时的时间点取出水凝胶，用滤纸吸去表面的水分，并记录下水凝胶的湿重 (W_t)。通过计算水凝胶的保水率 (WR) 来评估其保水性能，计算公式如下：

$$WR = \frac{W_t - W_0}{W_t} \times 100\%$$

2.4 结果与分析

2.4.1 负载 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的表征结果

结果表明，经过液相超声制备的 MoS₂ 纳米球可以与绿原酸丝素蛋白和壳聚糖进行复合，形成 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合物。这种复合物表现出显著的抗菌效果，主要是由于 MoS₂ 纳米球具有一定的光热效应，能够将光能转化为热能，从而主动捕获并杀死细菌。

复合物的形成是通过分析紫外-可见光谱中特征峰的位移来评估的。在紫外-可见光谱中，MoS₂ 表现出典型的纵向表面等离子体共振带，表明其具有光热效应。与 MoS₂ 的共轭作用导致 CGA 的特征峰明显发生偏移，MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合物的特征峰也出现了移动，初步验证了其成功合成。该研究结果表明 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合物在抗菌和促进伤口愈合方面表现出卓越的性能。

通过傅里叶红外光谱分析，如图 2-1C 我们可以发现 CGA 的存在导致在 3300 cm⁻¹ 处出现了一个氨基峰，同时指纹区出现了一个明显的峰。这表明成功地将 CGA 负载到 MoS₂ 表面上，并且形成了新的化学键，从而产生了新的吸收峰。此外，我们还可以观察到在包裹壳聚糖后，指纹区也出现了明显的变化，这说明壳聚糖与 MoS₂ 和 CGA 之间也发生了相互作用。

除了傅里叶红外光谱分析外，我们还利用 SEM 观察了 MoS_2 NPs 的形态和大小。如图 2-1A 显示球状二硫化钼 NPs 的大小约为 100nm，分布均匀，符合应用于抑菌研究的 MoS_2 纳米球标准。这表明我们成功地合成了具有优异光热性质的 MoS_2 纳米粒子。

综合这些表征结果，我们可以得出结论，成功合成了具有光热特性的 MoS_2 ，并成功将 CGA 负载到其表面。此外， MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖水凝胶的形态特征也表明该复合材料成功合成，这些结果为进一步研究 MoS_2 复合材料的抗菌和促进伤口愈合能力提供了基础。

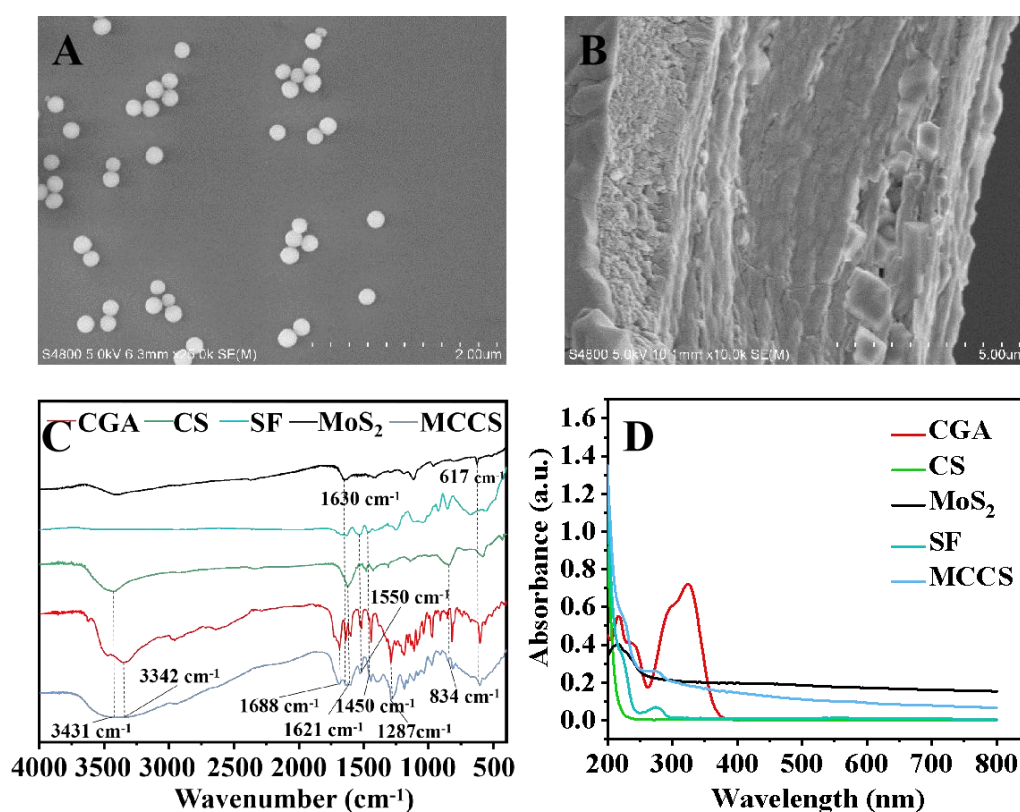


图 2-1 MCCS 表征结果图 (A) MoS_2 的扫描电镜图；(B) MCCS 水凝胶的扫描电镜图；(C) 材料的傅里叶变换红外光谱图；(D) 材料的紫外-可见光光谱图

Figure 2-1: Characterization results of MCCS. (A) Scanning electron microscopy image of MoS_2 ; (B) Scanning electron microscopy image of MCCS hydrogel; (C) Fourier-transform infrared spectroscopy of the material; (D) Ultraviolet-visible absorption spectra of the material.

MoS_2 是一种能够在 808nm 的近红外区域产生大量热量的光热剂，从而杀死细菌。为了深入了解 MoS_2 的光热特性，我们测量了其光热转换效率。 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖是一种良好的光热纳米材料，可以将光能转化为热能，导致快

速升温。图 2-A 展示了通过近红外照射（808 nm; 2 W/cm^2 ）得到的 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖升温曲线，分别使用了不同浓度（50、100、200 和 $400\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）的样品，以 PBS 作为对照。结果表明，随着浓度的增加，升高的温度也随之增加，且升高速度越快，呈正相关关系。图 2-2B 展示了在使用不同功率密度的近红外照射（808 nm; 0.5 W/cm^2 , 1 W/cm^2 , 1.5 W/cm^2 和 2 W/cm^2 ）后 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖（ $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）光热反应的升温曲线。此外，图 2-2D, E 展示了当 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖浓度为 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ ， ΔT_{max} 为 57.3°C ， I 为 2 W ， τ_s 是 334 时， MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖的光热转换效率（ η ）为 36.6%。根据这些结果，我们可以得出结论， MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖具有良好的光热转换效率，可以作为一种用于抑制细菌生长的光热纳米材料。

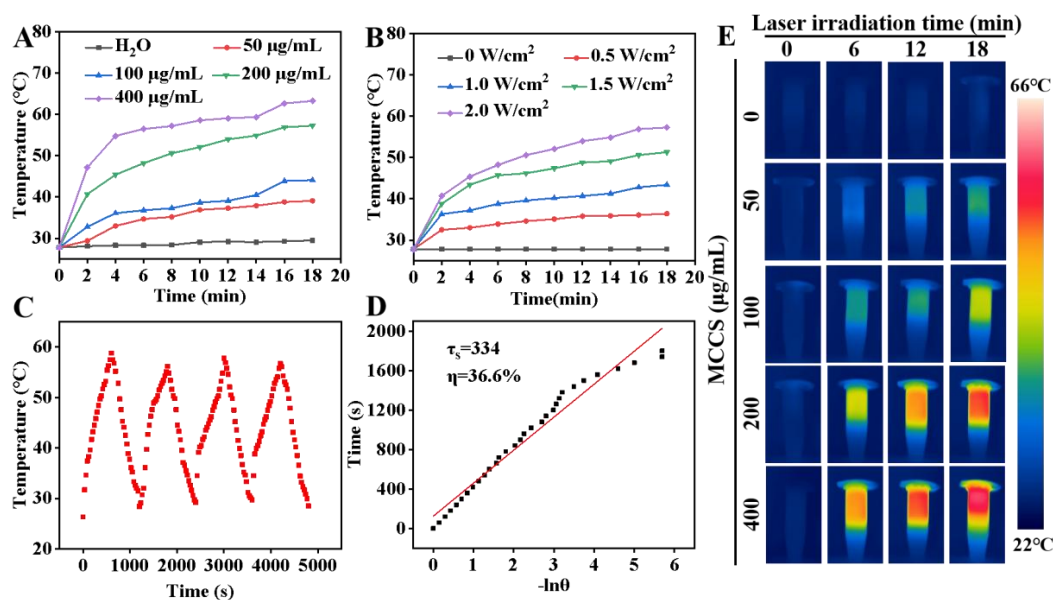


图2-2 MCCS光热性能结果图 （A）不同浓度MCCS的光热升温曲线；（B）不同功率近红外光处理MCCS的光热升温曲线；（C）MCCS的光热稳定性曲线；（D）MCCS的光热线性回归曲线（光热转换效率）；（E）不同浓度MCCS经近红外光处理后的热图像

Figure 2-2 MCCS thermophysical properties results (A) Photothermal heating curves of MCCS at different concentrations; (B) Photothermal heating curves of MCCS under different near-infrared power; (C) Photothermal stability curve of MCCS; (D) Linear regression curve of MCCS photothermal conversion efficiency; (E) Thermal images of MCCS at different concentrations after near-infrared light treatment.

2.4.2 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的力学性能

利用质构仪测试复合膜的力学性能的实验结果,表明加入 10% 的丝素蛋白可以显著提高复合膜的力学性能。在这个实验中,断裂伸长率和拉伸强度是两个重要的测试指标。断裂伸长率是指在材料断裂之前拉伸后的长度与原始长度之间的比值,而拉伸强度则是指在拉伸过程中材料所承受的最大应力。

实验结果图 2-3A, B 显示,单一的丝素蛋白的断裂伸长率为 6.6%,而将壳聚糖与丝素蛋白以 9:1 比例混合形成水凝胶后,复合膜的断裂伸长率达到 28.4%,是最高值。同样地,单一的壳聚糖复合膜的拉伸强度为 11.4 MPa,而将壳聚糖与丝素蛋白以 9:1 比例混合形成复合膜后,拉伸强度达到 15.2 MPa,同样为最高值。这表明加入 10% 的丝素蛋白对壳聚糖复合膜进行改性可以显著增强复合膜的综合力学性能。

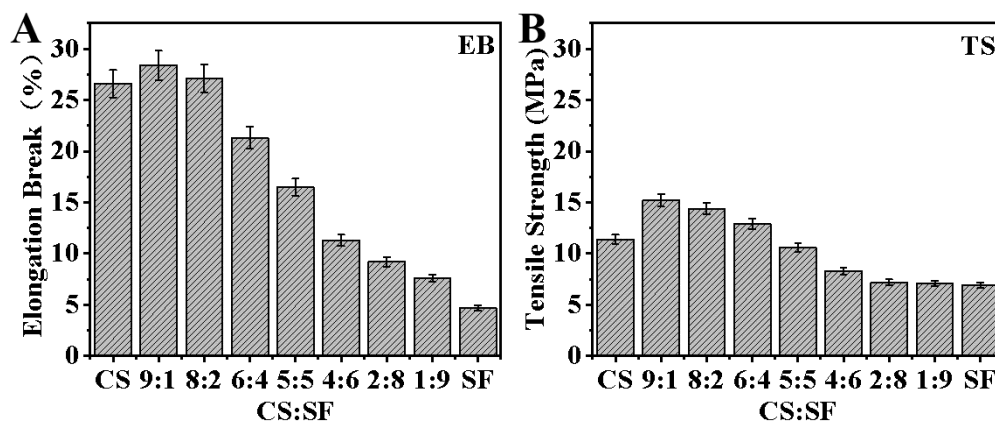


图2-3 不同比例CS:SF形成复合膜的断裂伸长率 (A) 和拉伸强度 (B)

Figure 2-3. Elongation at break (A) and tensile strength (B) of composite films formed with different ratios of CS:SF.

2.4.3 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的透气性

透气性是复合膜在某些应用场景下必须具备的重要性能指标。因此,在复合膜制备的过程中,透气性的检测是非常重要的。如图 2-4 所示,在 300 分钟内,该复合膜的氧气透过率保持稳定,这表明该复合膜的透气性能是稳定可靠的。此外,与单一的 CS 复合膜相比,CS 与 SF 以 9:1 比例混合形成的复合膜的水蒸气渗透性提高了约 16%。水蒸气渗透性是复合膜透气性的另一个重要指标,该实验

结果表明, CS 与 SF 以 9:1 比例混合制备的复合膜表现出更好的透气性能。

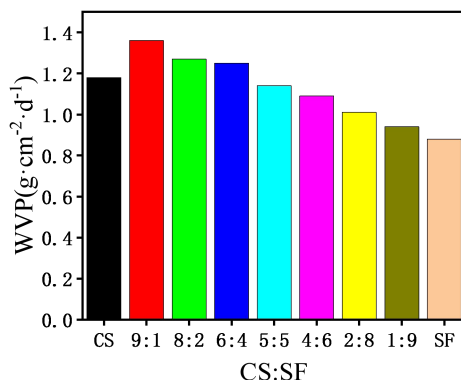


图2-4 不同比例CS:SF形成复合膜的水蒸气渗透性

Figure 2-4 Water vapor permeability of composite membranes formed by different ratios of CS:SF

2. 4. 4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜溶胀性

我们知道水凝胶作为敷料, 应具有理想的透气能力和渗液吸收能力。水凝胶内部有很多孔, 方便伤口透气且助于渗液的吸收, 对伤口的愈合能够起到积极作用。选取壳聚糖与丝素蛋白配比为 9:1 的水凝胶分别加入含有 0、50ug、100ug、150ug、200ug 二硫化钼的 MoS_2 @CGA 纳米复合材料, 如图 2-5 表明, 二硫化钼含量为 10、50ug、100ug、150ug 和 200ug 水凝胶的溶胀值分别为 534%、563%、641%、680%和 737%, 可以看出壳聚糖配比丝素蛋白为 9:1 水凝胶到达溶胀平衡时溶胀值最高, 纯丝素蛋白水凝胶的溶胀值最小。综上所述, 壳聚糖配比丝素蛋白为 9:1 水凝胶均具有较适宜的溶胀值, 能够满足伤口需求。

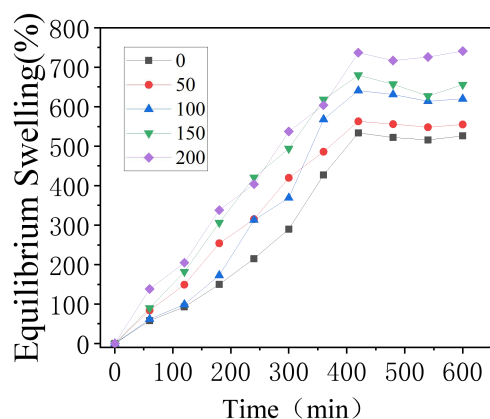


图2-5 不同比例CS:SF形成复合膜的溶胀率

Figure 2-5 Swelling ratio of composite films formed by different ratios of CS:SF.

2.4.5 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜保水性

经研究表明,湿润的微环境利于伤口的愈合。水凝胶作为敷料应该具备良好的保水能力,可以保持伤口处于湿润状态。本研究所用水凝胶样品的保水能力如图 2-6 所示,可以看出,七种水凝胶在 24 h 内的保水率均在 70%以上;

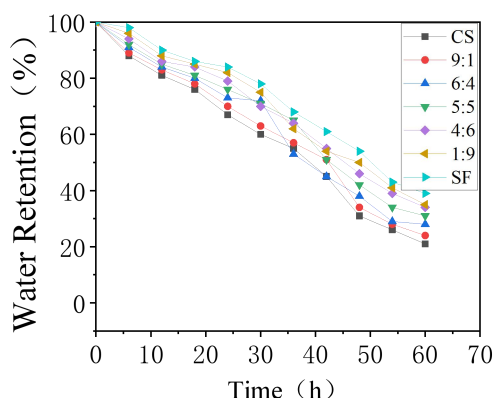


图2-6 不同比例CS:SF形成复合膜的保水性

Figure 2-6 Water retention of composite films formed by different ratios of CS:SF

2.5 本章小结

本研究旨在研发一种全新的复合膜伤口敷料,旨在有效地解决烫伤伤口感染的问题。为了克服传统壳聚糖(CS)复合膜的局限性,我们进行了一系列功能化改造。通过将壳聚糖(CS)与丝素(SF)进行交联,我们成功地研制出了高强度和高透气性的CS/SF复合膜,以提高其物理性能和使用效果。同时,为了更有效地对抗耐药菌的感染,我们采用了新型的光热疗法,并结合了中药活性成分,以替代传统的抗生素。

我们通过水热法合成了尺寸均一(100-200 nm)且分散性好的 MoS_2 纳米球作为复合膜的载体。实验结果表明,CS/SF复合膜(9:1)具有较高的断裂伸长率(28.4%)和拉伸强度(15.2MPa),并具有较好的吸水膨胀率和水蒸气渗透性,分别为65%和 $1.33\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 。此外,材料的光热转换效率达到了36.6%,表现出良好的光热效果。

第三章 负载 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抑菌实验和促烫伤愈合治疗

3.1 引言

在当前的研究中，我们成功地制备了一种具有抗菌活性的 MoS₂/CGA 修饰的壳聚糖/丝素蛋白复合膜（MCCS），旨在解决烫伤感染的治疗问题。这种复合敷料通过结合纳米材料 MoS₂ 的光热升温效应和中药提取物 CGA 的抗菌作用，实现了对多种细菌（包括耐药菌）的有效抑制。MCCS 复合膜的生物相容性和生物降解性也得到了评估，研究结果表明，该复合膜对人体组织具有良好的生物相容性，且在使用过程中能够逐渐降解，减少对环境的影响。此外，MCCS 复合膜在透气性、机械性能和稳定性方面的表现也令人满意，有助于维持烫伤创面的湿润环境，加速伤口愈合。

值得一提的是，本研究为烫伤治疗领域提供了一种新型抗菌敷料，有望解决传统抗生素治疗烫伤感染中的耐药性问题。这种复合敷料不仅在烫伤创面的治疗上具有优势，还为其他伤口敷料的研发提供了有益的借鉴。尽管本研究取得了一定的成果，但仍存在一些需要进一步研究的问题。例如，MCCS 复合膜在实际临床应用中的长期抗菌效果和安全性仍需评估。此外，为了满足不同烫伤患者的需求，还需研究如何优化 MCCS 复合膜的性能和生产工艺。未来的研究应继续关注抗菌敷料的开发，以提高烫伤感染治疗的效果和安全性。

3.2 材料与仪器

3.2.1 实验材料

试剂名称	生产厂家
钼酸钠二水合物	阿拉丁生化科技有限公司
L-半胱氨酸	阿拉丁生化科技有限公司

绿原酸	阿拉丁生化科技有限公司
聚乙烯吡咯烷酮	阿拉丁生化科技有限公司
丝素蛋白	广州骐源生物科技有限公司
壳聚糖 (≥99.8%)	阿拉丁生化科技有限公司
盐酸	阿拉丁生化科技有限公司
耐药性大肠杆菌	安徽工程大学
耐药性金黄色葡萄球菌	安徽工程大学
昆明鼠	南京大学模型动物研究中心
溴化钾 (KBr)	阿拉丁生化科技有限公司
二甲亚砜 (DMSO)	阿拉丁生化科技有限公司
β-甘油磷酸钠	阿拉丁生化科技有限公司
无水甲醇	国药集团化学试剂有限公司
无水乙醇	国药集团化学试剂有限公司
氯化钠 AR	国药集团化学试剂有限公司
牛肉膏	北京奥博星生物技术有限责任公司
琼脂粉	北京索莱宝科技有限公司
酵母提取物	上海生工生物工程有限公司
胰蛋白胨	国药集团化学试剂有限公司

3.2.2 实验仪器

试剂名称	生产厂家
冷冻干燥机	FD8-3 美国 SIM 公司
恒温磁力搅拌器	SZCL-2 上海岐耀设备有限公司
紫外可见分光光度计	UV-3600 日本岛津公司
荧光分光光度计	RF-5301PC 日本岛津公司
傅里叶红外光谱仪	IRPrestige-21 日本岛津公司

扫描电子显微镜	S-4800	日本日立公司
透射电镜	JEM-2010(HR)	日本电子株式会社
激光粒度仪	Mastersizer 3000	英国 Malvern 公司
荧光显微镜	DM2500 LED	德国莱卡公司
高速冷冻离心机	Z 326k	德国赫姆勒公司
超净工作台	BJ-2CD	上海博讯医疗生物有限公司

3.3 实验方法

3.3.1 负载 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抑菌实验

MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖的最小抑制浓度 (MIC) 是一种实验方法, 用于确定该复合物对细菌生长的最小有效浓度。具体实验步骤如下: 准备无菌的 96 孔板, 在每个孔中加入 100 μ L 的 LB 液体培养基。在第一个孔中加入 100 μ L 的 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖药物溶液, 然后进行倍数稀释, 直至最后一个孔混合完毕。丢弃 100 μ L 的混合物。在每个孔中加入 100 μ L 的细菌稀释液, 使 MDR *E. coli* 和 MDR *S. aureus* 的最终密度为 1×10^6 CFU/mL。使用卡那霉素和氨苄青霉素作为阳性对照, 不加入药物的孔作为阴性对照。在近红外组的细胞中, 将细菌样品照射近红外光 (2 W/cm^2) 6 分钟, 并在 37°C 的恒温培养箱中孵育 12 小时。最后, 使用酶标仪测量每个孔的 OD 值。实验中进行三次重复, 每个处理组的测量结果都取平均值, 以提高实验的准确性。

通过测量不同浓度下的细菌生长情况, 可以确定 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖的最小抑制浓度, 即能够抑制细菌生长的最小有效浓度。该实验方法可以用于评估该复合物在细菌感染中的抗菌作用, 并为其进一步的研究提供基础数据。

在评估 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖 (100 μ g/mL) 或 MoS₂ (100 μ g/mL) 对金黄色葡萄球菌的影响时, 将对数期的金黄色葡萄球菌接种到含有 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖或 MoS₂ 的培养基中。接着, 在 37°C 的振荡培养箱中培养 12 小时, 以确保菌落生长到适当的浓度。然后, 将样品分为不同的照射组, 以 0.5 W/cm^2 、 1 W/cm^2 、 1.5 W/cm^2 和 2.0 W/cm^2 的功率密度及 0s、120s、240s 和 360 s 的照射

时间进行照射。最后，采用计数方法确定不同照射条件下金黄色葡萄球菌的存活率，并比较各组之间的结果，以确定 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖或 MoS_2 在光照射下对金黄色葡萄球菌的最佳抑菌条件。

3.3.2 细胞膜损伤内容物泄露实验

为了深入了解细菌死亡的原因，本实验利用 UV-vis 分光光度法测定 260nm 处的吸光度，以评估细胞膜受损后胞内物质的外泄程度。具体实验步骤如下：选取多重耐药大肠杆菌 (MDR *E. coli*) 和多重耐药金黄色葡萄球菌 (MDR *S. aureus*)，将其接种到 LB 液体培养基中，在 37℃ 摇床中培养至对数生长期。随后，通过离心去除上层培养基，用 PBS 重新悬浮菌体，调整菌液浓度至 1×10^8 CFU/mL (对应 $\text{OD}_{260}=0.1$)。将菌液移至 96 孔板中，并分别加入 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖，使溶液最终浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 、100 $\mu\text{g/mL}$ 、150 $\mu\text{g/mL}$ 、200 $\mu\text{g/mL}$ 。接下来，在 37℃ 恒温摇床中继续培养 2 小时，然后利用无菌 0.22 μm 滤头过滤去除细菌和试剂。使用紫外分光光度计检测细胞渗出液在 260nm 处的吸光度值，以不含试剂的纯菌液作为空白对照，每个实验设置三个平行。

3.3.3 细胞 LIVE-DEAD 试验

为了全面评估 MoS_2 纳米材料及其复合物在抗菌应用方面的潜力，本研究采用 LIVE-DEAD 染色法对不同处理组的细菌进行了实验。首先，将待测细菌培养至对数生长期，用 PBS 冲洗并调整细菌浓度。随后，将细菌暴露于各处理组 (包括 100 $\mu\text{g/mL}$ 的 MoS_2 、 MoS_2 +NIR 和 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖溶液)，并在 37℃ 下进行孵育。对于 MoS_2 +NIR 和 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖+NIR 组，进一步进行 NIR 照射处理。接下来，分别向各处理组中加入绿色荧光染料 SYTO9 和红色荧光染料 PI，然后在 37℃ 下孵育 15-30 分钟。通过荧光显微镜观察各处理组的荧光信号，绿色荧光代表活细菌，红色荧光代表死亡细菌。通过分析不同处理组的荧光信号，可以评估 MoS_2 纳米材料及其复合物的抗菌效果。

3.3.4 小鼠模型中烫伤伤口治疗的疗效

采用昆明小鼠作为实验对象，鼠龄约为四周，按体重分组，每组包括 3 只小

鼠。所有小鼠均被置于适宜的温度 ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$) 和湿度 (50–60%) 的鼠舍内, 并喂养无菌水及专用饲料, 观察其生长状况 5 至 10 天并记录体重变化。实验开始前, 我们将小鼠分为四个组别, 包括 Blank 组、 MoS_2 组、 MoS_2 +NIR 组以及 MCCS+NIR 组, 旨在探究不同治疗条件对伤口愈合的影响。

我们将在每只实验小鼠背部创建直径约 1 厘米的浅层烫伤伤口, 并使用耐药金黄色葡萄球菌对伤口进行感染。接下来, 我们每天对伤口进行药物处理, 并在光照组用药后进行近红外光照射 6 分钟, 以模拟不同治疗条件。我们将记录小鼠体重变化, 并在治疗期间的第 1、3、6、9、12 天拍摄伤口照片并测量伤口尺寸。同时, 在光照治疗期间, 我们将使用光热成像仪拍摄记录小鼠伤口处的热图像, 以评估治疗效果。

治疗结束后, 我们将对小鼠进行安乐死处理, 切除伤口部位的皮肤组织并保存在 4% 多聚甲醛固定液中。随后, 我们将利用 H&E 染色分析皮肤组织, 并评估不同治疗条件下的治疗效果。

3.3.5 生物安全性评估

为了更全面地评估材料在体内的毒性, 我们在实验结束后对小鼠进行了解剖, 并对其心脏、肝脏、脾脏、肺和肾等重要器官进行了 H&E 染色分析。这些器官的生理变化可反映出材料对小鼠的潜在毒性影响。我们不仅仔细检查了不同组小鼠器官的细胞形态、组织结构和病理学变化, 还特别关注任何异常或异常增生的细胞或组织, 以及对细胞和组织的任何其他影响。在进一步评估了材料的体内生物安全性后, 我们确定是否存在潜在的安全问题, 并提供了更有效的安全保障, 为材料在临床应用中的安全性提供更全面的评估。通过这些检查, 我们可以更准确地了解材料在体内的毒性水平, 为其进一步的研究和应用提供重要参考。

3.4 结果与分析

3.4.1 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜抑菌效果

在体外抑菌活性的研究中, 我们使用金黄色葡萄球菌和大肠杆菌作为革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的代表实验菌。在 NIR 照射后用于 MIC 的 96 孔板溶液温

度升高的热成像图。通过 MIC 实验，我们发现该纳米材料对金黄色葡萄球菌有更强的生长抑制能力。在菌落形成单位（CFU）测试中，我们用 0.5 W/cm^2 、 1 W/cm^2 、 1.5 W/cm^2 和 2.0 W/cm^2 的功率密度和 0、120s、240s 和 360s 的光照时间对功率密度和光照时间进行了筛选。我们观察到， 2 W/cm^2 的功率密度和 300 秒的光照时间抑制了最多的细菌生长。

经过不同药物和光照处理后的细菌平板照片（如图 3-1 A, B 所示），实验结果表明 MCCS 对 MDR *E. coli* 和 MDR *S. aureus* 的抑制效果比单一的 MoS_2 和 CGA 更显著。通过 CFU 计数结果（如图 3-1 C, D 所示），可以进一步证实这一点。经过 MCCS ($200\text{ }\mu\text{g/mL}$) +NIR 处理后的 MDR *E. coli* 和 MDR *S. aureus* 的存活率分别为 9.6%和 2%，抑菌率均超过 90%。这些结果表明 MCCS 具有良好的抵抗耐药菌的作用。

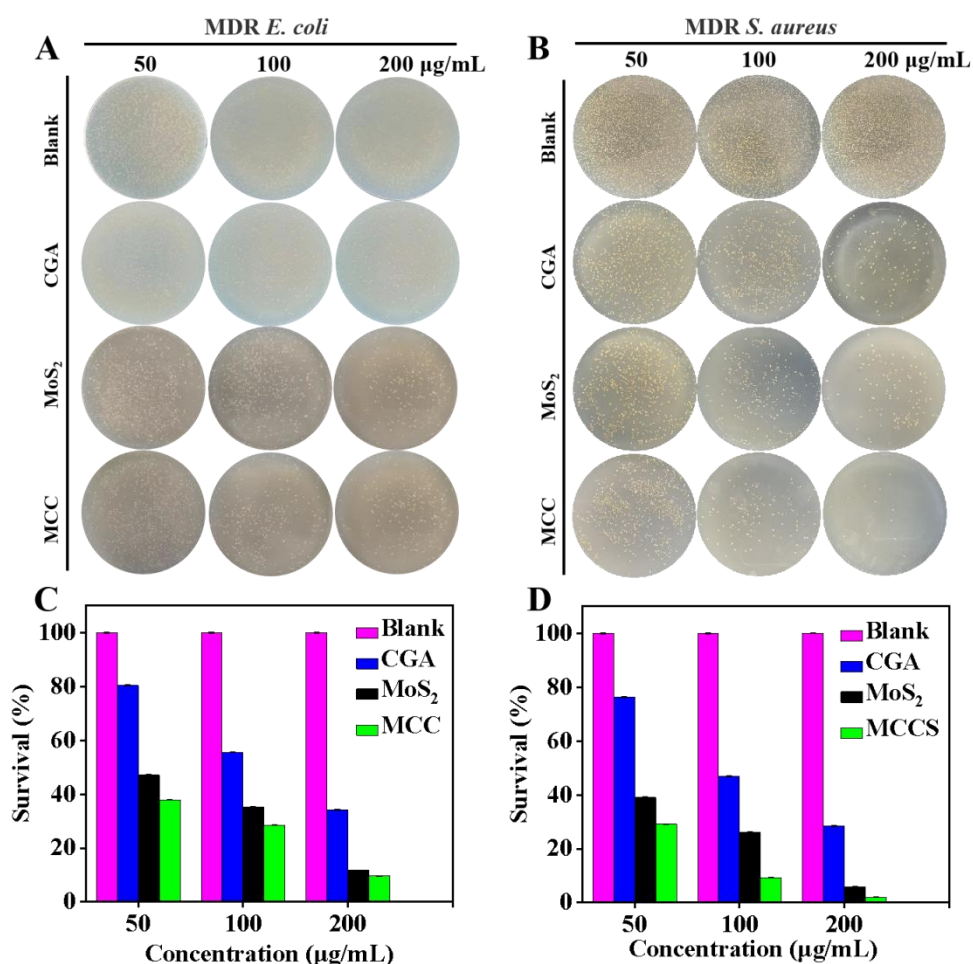


图 3-1 MCC 抑菌活性 MCC 作用 MDR *E. coli* 的 CFU 结果图 (A) 及其统计结果图 (C); MCC 作用 MDR *S. aureus* 的 CFU 结果图 (B) 及其统计结果图 (D)

Figure 3-1. MCC bacteriostatic activity against MDR E.coli shown in the CFU results (A) and their statistical analysis (C); CFU results of MCC against MDR S. aureus (B) and their statistical analysis (D)

3. 4. 2 细胞膜损伤内容物泄露实验

细菌死亡的一种机制就是通过外力破坏细菌的细胞膜,使细菌的生物整体性遭到破坏,致使细菌活力丧失甚至死亡,此时,钾和磷酸根之类的离子会最早泄露出来,其次是诸如 DNA、RNA、蛋白质之类的生物大分子,这些细胞内容物可以通过 UV-Vis 分光光度计在 260nm 处作为膜损伤的指示信号被检测到。因此我们可以通过检测细菌细胞膜外胞质成分的流出情况来评估细胞膜的完整性,OD₂₆₀ 的 UV-Vis 分光光度法是一种被广泛用来监测细胞膜完整性的表征手段。本实验采用 OD₂₆₀ 吸光度值评估细胞内容物的泄露,进一步证实 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖的抗菌机制是在机械外力的作用下引发细胞膜损伤导致细菌死亡。实验结果如图 3-2 所示,随着共孵育材料浓度的逐渐递增,观察到在 260nm 下的吸光度值也逐渐递增,这些结果显示 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖以剂量依赖型的方式与细菌的细胞膜接触并破坏,对细菌的细胞膜造成了不可逆的损害,随后胞内的周质蛋白和核酸泄露出来流入培养基,细菌的生物完整性遭到破坏从而失去活性。

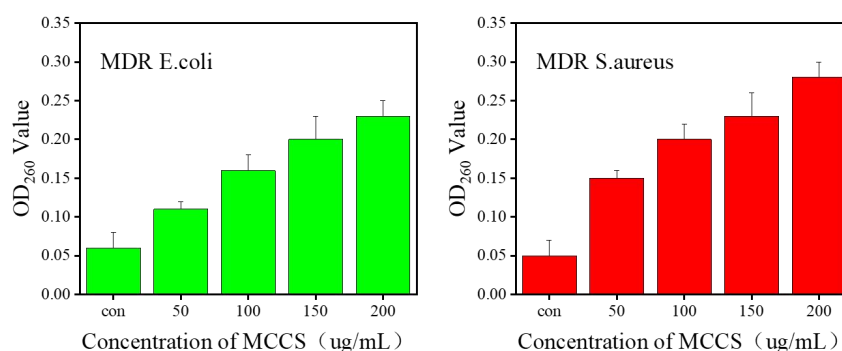


图 3-2 细菌细胞膜完整性对应的胞质成分泄露检测

Figure 3-2 Determination of cytoplasmic components corresponding to the integrity of bacterial cell membrane

3.4.3 荧光染色的抗菌活性分析

CFU 检测法仅能测量具有活性的细菌，从而确定 MoS_2 纳米材料的抗菌能力。为了更全面地评估纳米材料的抗菌作用，我们采用 LIVE-DEAD 染色法来测量 MoS_2 纳米材料对细菌的影响。LIVE-DEAD 染色法不仅可以观察活性细菌数量，而且通过使用 PI 染料，还可以观察失去活性的死亡细菌数量，从而更准确地评估 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖的抗菌效果。在 LIVE-DEAD 染色法中，我们使用两种荧光染料：绿色荧光染料 SYTO 9 用于标记活细菌，红色荧光染料 PI 用于标记死亡细菌，因为它无法穿透活细胞膜。

如图 3-3 所示，空白组使用 PBS 溶液作为空白对照。在空白组中，没有观察到红色细菌，说明细菌都保持活性。在 MoS_2 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 组中，观察到绿色细菌外还有部分红色细菌，表明部分细菌已死亡，这意味着 MoS_2 在这个浓度下能够抑制一定数量的细菌生长。同样浓度的 MoS_2 +NIR (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 处理的细菌也显示出相似的结果，只能抑制部分细菌生长。然而，在 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖+NIR 组中，在 NIR 照射后，细菌生长受到了更强烈的抑制，大部分细菌已经死亡。这表明 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖通过结合化学治疗和光热治疗可以有效提高其抗菌活性。

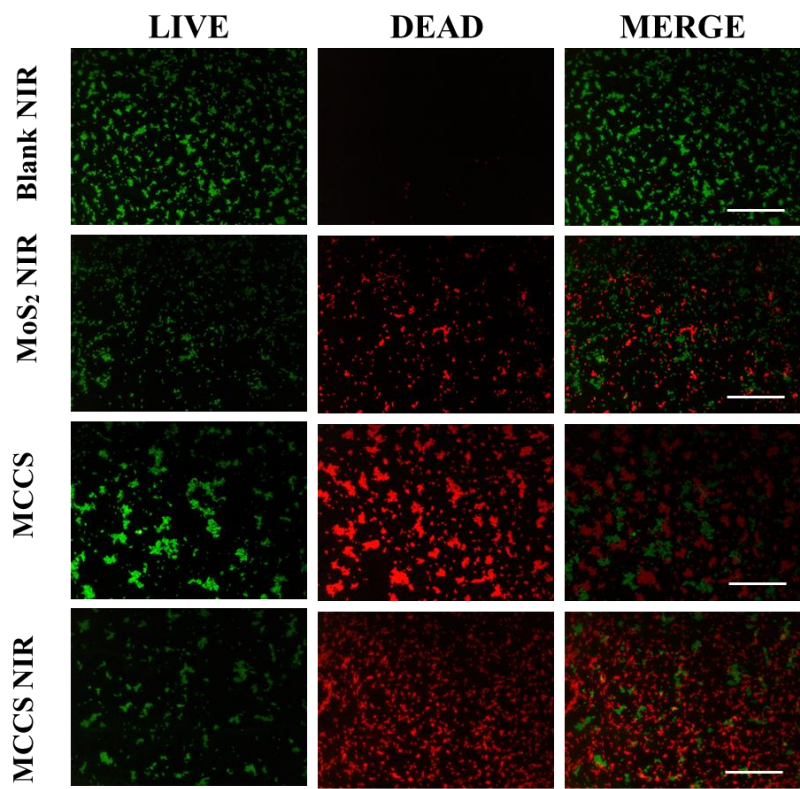


图 3-3. MDR *E. coli* 共聚焦荧光显微镜检测 比例尺=15 μ m

Figure 3-3. Confocal fluorescence microscopy of MDR *E.coli* Scale bar = 15 μ m

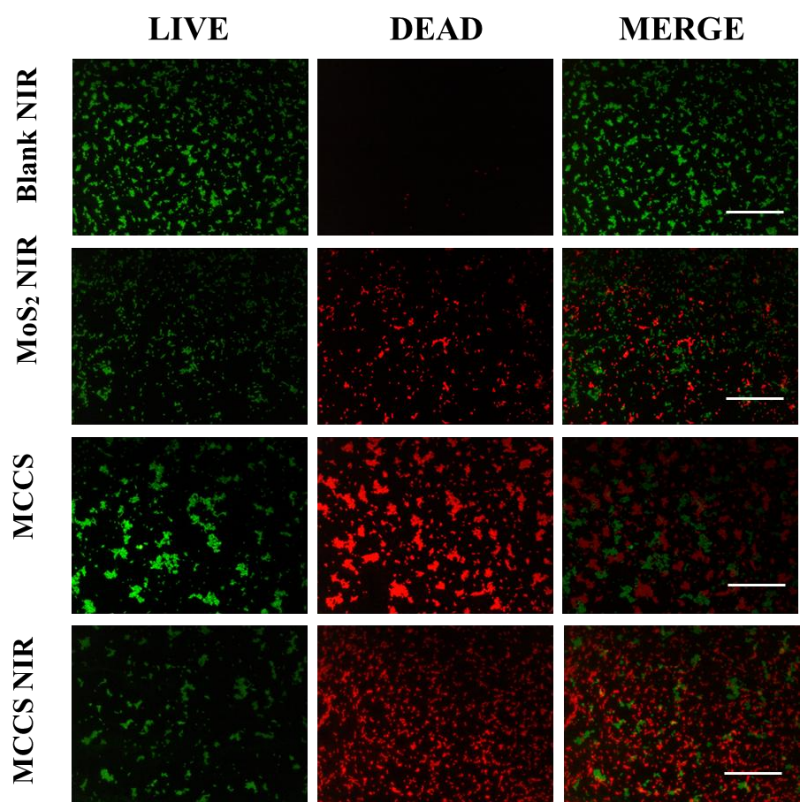


图 3-4. MDR *S. aureus* 共聚焦荧光显微镜检测 比例尺=15 μ m

Figure 3-4. Confocal fluorescence microscopy of MDR *S. aureus* Scale bar = 15 μm

3.4.4 负载 MoS_2 @绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜促烫伤伤口愈合性能

在活体治疗环境中，通过药物和光照处理使小鼠伤口局部升温超过 50°C (MoS_2 +NIR 组, MCCS+NIR 组)，从而有效杀死大部分细菌 (图 3-4 A, D)。治疗 12 天后，小鼠体重在较小范围内保持相对稳定，且变化趋势相近，表明该水凝胶材料对小鼠无明显毒副作用 (图 3-4C)。经过 MCCS+NIR 治疗 12 天后的小鼠伤口已经完全痊愈，而空白组的伤口出现明显感染且结痂 (图 3-4B)。相对 MoS_2 组， MoS_2 +NIR 组在第 9 天后的感染程度似乎下降得更快，这是因为光热升温产生的杀菌效果。此外，图 3-4E 反映了小鼠伤口面积的变化趋势，MCCS+NIR 组的下降趋势最为明显。H&E 染色图片 (图 3-4) 显示，空白组和 MoS_2 组小鼠伤口局部皮肤均有大量炎症区域， MoS_2 +NIR 组的炎症细胞有所减少，而 MCCS+NIR 组无明显炎症反应。这些结果证明，MCCS 水凝胶具有良好的抗菌和促烫伤伤口愈合疗效。这种新型水凝胶材料可能为治疗烫伤等皮肤损伤提供了新的治疗方法和方向，且其疗效可靠，毒副作用小。

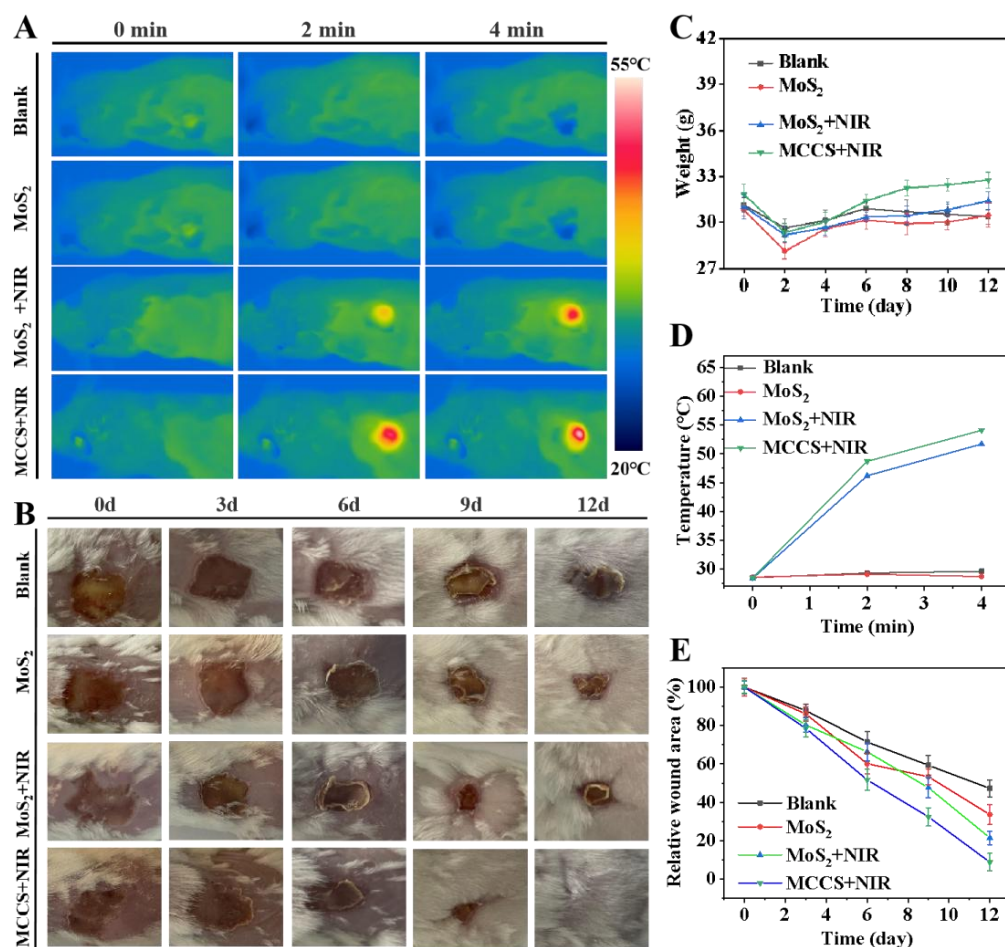


图3-4 小鼠烫伤模型 (A) 经药物和近红外光处理的小鼠伤口局部热图像; (B) 小鼠烫伤伤口愈合照片; (C) 治疗期间小鼠体重变化; (D) 小鼠伤口局部升温曲线; (E) 小鼠伤口面积变化曲线

Figure 3-4 Mouse burn model: (A) Thermal imaging of the mouse wound after drug and near-infrared light treatment; (B) Photographs of the mouse burn wound healing; (C) Changes in mouse weight during treatment; (D) Local temperature curve of the mouse wound during treatment; (E) Curve of the mouse wound area changes during treatment.

3. 4. 5 负载 MoS₂@绿原酸丝素蛋白-壳聚糖复合膜的安全性评估

为了确保使用的材料的安全性, 必须进行相关的研究。在本研究中, 通过对小鼠心、肝、脾、肺、肾等器官进行 H&E 染色检测 (图 3-5), 我们发现, MCCS 的细胞毒性非常低, 不会对小鼠造成明显的伤害。这表明, MCCS 复合膜具有良好的生物相容性。

通过对小鼠烫伤伤口模型实验的研究，我们发现，MCCS 水凝胶具有良好的抗菌和促烫伤伤口愈合的疗效，同时也证明了该材料的安全性和生物相容性。

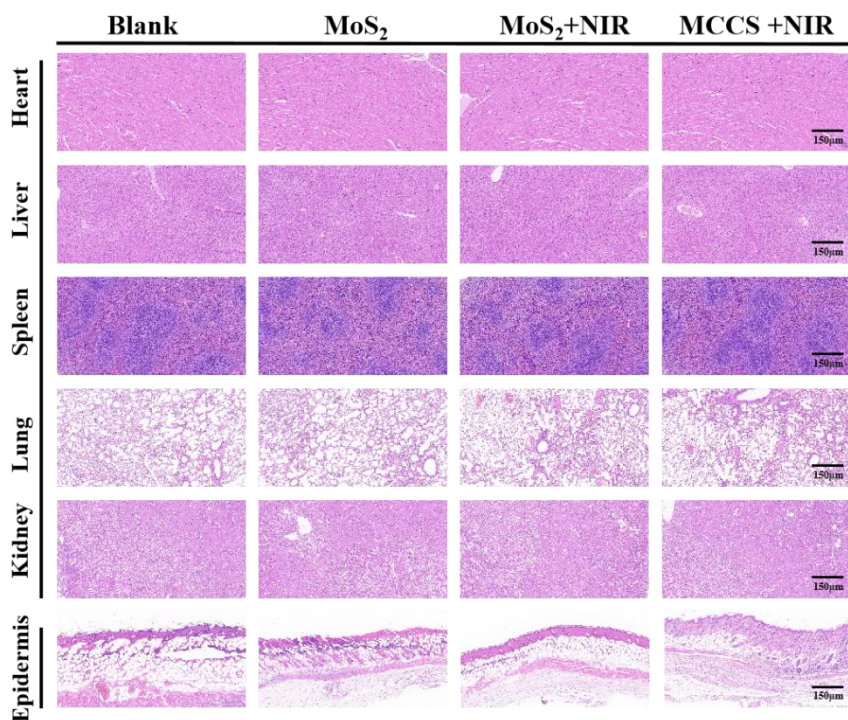


图3-5 小鼠心肝脾肺肾等脏器和伤口局部皮肤组织的H&E染色图

Figure 3-5: H&E stained images of mouse liver, spleen, lung, kidney, and local skin tissue at the site of injury.

3.5 本章小结

针对抗菌问题，我们利用了一种新型的中药活性成分（CGA），它是从中药材中提取出的一种天然化合物，具有显著的抑菌效果。我们的实验结果表明，MCCS 对耐药性较强的 MDR *E. coli* 和 MDR *S. aureus* 的抑制率均超过 90%。在小鼠烫伤模型实验中，我们加入复合膜中，并对伤口进行覆盖。结果表明，该复合膜具有良好的抗感染和促伤口愈合效果。组织学染色分析表明，该材料无明显毒性，生物相容性良好，可以有效地保护患者的伤口，并加速伤口愈合。

综上所述，本研究合成的负载 $\text{MoS}_2\text{@CGA}$ 的多功能壳聚糖复合膜具有良好的透气性、力学性能、光热效果和生物安全性，能够有效杀死耐药细菌，具有良好的促烫伤伤口愈合疗效，为临床烫伤敷料药物的开发提供了新思路。

第四章 结论与展望

4.1 结论

本研究旨在研发一种新型的复合膜伤口敷料，用于解决烫伤伤口感染的问题。研究人员采用了壳聚糖（CS）和丝素蛋白（SF）进行交联，研制出了高强度和高透气性的 CS/SF 复合膜，以提高其物理性能和使用效果。同时，为了更有效地对抗耐药菌的感染，他们采用了新型的光热疗法，并结合了中药活性成分 CGA，以替代传统的抗生素。该方案能够有效地提高敷料的抗菌能力，从而更好地保护患者的伤口，提高治愈率和效果。

通过水热法合成了尺寸均一且分散性好的 MoS_2 纳米球作为复合膜的载体。实验结果表明，CS/SF 复合膜（9:1）具有较高的断裂伸长率和拉伸强度，并具有良好的氧渗透性和水蒸气渗透性。此外，材料的光热转换效率也达到了较高水平，表现出良好的光热效果。

针对抗菌问题，利用了一种新型的中药活性成分 CGA，它是从中药材中提取出的一种天然化合物，具有显著的抑菌效果。实验结果表明，该复合膜能够有效杀死耐药细菌，具有良好的抗感染和促伤口愈合效果。组织学染色分析表明，该材料无明显毒性，生物相容性良好，可以有效地保护患者的伤口，并加速伤口愈合。

4.2 展望

综上所述，本研究合成的负载 MoS_2 @CGA 的多功能壳聚糖复合膜具有良好的透气性、力学性能、光热效果和生物安全性，能够有效杀死耐药细菌，具有良好的促烫伤伤口愈合疗效，为临床烫伤敷料药物的开发提供了新思路。未来，研究人员将进一步探究其抗菌分子机制，为抗感染治疗研究做出更多贡献。

参考文献

- [1] CHRISTAKI E, MARCOU M, TOFARIDES A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence [J]. *J Mol Evol*, 2020, 88(1): 26-40.
- [2] LEVY S B, MARSHALL B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses [J]. *Nat Med*, 2004, 10(12 Suppl): S122-9.
- [3] GOLD H S, MOELLERING R C, JR. Antimicrobial-drug resistance [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(19): 1445-53.
- [4] AHMADIAN E, SAMIEI M, HASANZADEH A, et al. Monitoring of drug resistance towards reducing the toxicity of pharmaceutical compounds: Past, present and future [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113265.
- [5] ZHANG T, DING Y, PENG J, et al. Effects of Broad-Spectrum Antibiotic (Florfenicol) on Resistance Genes and Bacterial Community Structure of Water and Sediments in an Aquatic Microcosm Model [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(10).
- [6] DEMPSTER G. USE AND ABUSE OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS [J]. *Can Med Assoc J*, 1964, 90(2): 80-1.
- [7] MASRI A, ANWAR A, KHAN N A, et al. The Use of Nanomedicine for Targeted Therapy against Bacterial Infections [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(4).
- [8] NATAN M, BANIN E. From Nano to Micro: using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(3): 302-22.
- [9] MOUSAVI S M, HASHEMI S A, GHASEMI Y, et al. Green synthesis of silver nanoparticles toward bio and medical applications: review study [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S855-s72.
- [10] YUAN Y, DING L, CHEN Y, et al. Nano-silver functionalized polysaccharides as a platform for wound dressings: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 644-53.
- [11] PELGRIFT R Y, FRIEDMAN A J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13-14): 1803-15.
- [12] AHMED O B, ALAMRO T. Evaluation of the antibacterial activities of face masks coated with titanium dioxide nanoparticles [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18739.
- [13] BAIG U, ANSARI M A, GONDAL M A, et al. Single step production of high-purity copper oxide-titanium dioxide nanocomposites and their effective antibacterial and anti-biofilm activity against drug-resistant bacteria [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 113: 110992.
- [14] KIM T I, KWON B, YOON J, et al. Antibacterial Activities of Graphene Oxide-Molybdenum Disulfide Nanocomposite Films [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(9): 7908-17.
- [15] CAO W, YUE L, WANG Z. High antibacterial activity of chitosan - molybdenum disulfide nanocomposite [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 215: 226-34.
- [16] CHEN F, LUO Y, LIU X, et al. 2D Molybdenum Sulfide-Based Materials for Photo-Excited Antibacterial Application [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(13): e2200360.
- [17] HAPPY A, SOUMYA M, VENKAT KUMAR S, et al. Mechanistic study on antibacterial action of zinc oxide nanoparticles synthesized using green route [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286: 60-70.

- [18] SINGH T A, SHARMA A, TEJWAN N, et al. A state of the art review on the synthesis, antibacterial, antioxidant, antidiabetic and tissue regeneration activities of zinc oxide nanoparticles [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 295: 102495.
- [19] SCHLOTTMANN F, BUCAN V, VOGT P M, et al. A Short History of Skin Grafting in Burns: From the Gold Standard of Autologous Skin Grafting to the Possibilities of Allogeneic Skin Grafting with Immunomodulatory Approaches [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(3).
- [20] OZHATHIL D K, TAY M W, WOLF S E, et al. A Narrative Review of the History of Skin Grafting in Burn Care [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(4).
- [21] PROKSCH E, BRANDNER J M, JENSEN J M. The skin: an indispensable barrier [J]. *Exp Dermatol*, 2008, 17(12): 1063-72.
- [22] LIN J Y, FISHER D E. Melanocyte biology and skin pigmentation [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 843-50.
- [23] MORT R L, JACKSON I J, PATTON E E. The melanocyte lineage in development and disease [J]. *Development*, 2015, 142(4): 620-32.
- [24] CORREA-GALLEGOS D, JIANG D, RINKEVICH Y. Fibroblasts as confederates of the immune system [J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1): 147-62.
- [25] JIANG D, RINKEVICH Y. Distinct fibroblasts in scars and regeneration [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2021, 70: 7-14.
- [26] CAVAGNERO K J, GALLO R L. Essential immune functions of fibroblasts in innate host defense [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1058862.
- [27] JOSHI K, GOYARY D, MAZUMDER B, et al. Frostbite: Current status and advancements in therapeutics [J]. *J Therm Biol*, 2020, 93: 102716.
- [28] RODRIGUES A E, DOLIVO D, LI Y, et al. Comparison of Thermal Burn-Induced and Excisional-Induced Scarring in Animal Models: A Review of the Literature [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(3): 150-62.
- [29] TOLLES J. Emergency department management of patients with thermal burns [J]. *Emerg Med Pract*, 2018, 20(2): 1-24.
- [30] WALSH K, HUGHES I, DHEANSA B. Management of chemical burns [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83(3): 1-12.
- [31] SYKES R A, MANI M M, HIEBERT J M. Chemical burns: retrospective review [J]. *J Burn Care Rehabil*, 1986, 7(4): 343-7.
- [32] HARDWICKE J, HUNTER T, STARUCH R, et al. Chemical burns--an historical comparison and review of the literature [J]. *Burns*, 2012, 38(3): 383-7.
- [33] GONDEK S, SCHROEDER M E, SARANI B. Assessment and Resuscitation in Trauma Management [J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(5): 985-98.
- [34] BROUGHTON G, 2ND, JANIS J E, ATTINGER C E. Wound healing: an overview [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(7 Suppl): 1e-S-32e-S.
- [35] VELNAR T, BAILEY T, SMRKOLJ V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(5): 1528-42.
- [36] WANG P H, HUANG B S, HORNG H C, et al. Wound healing [J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(2): 94-101.
- [37] OBAGI Z, DAMIANI G, GRADA A, et al. Principles of Wound Dressings: A Review [J]. *Surg Technol Int*, 2019, 35: 50-7.
- [38] WASIAK J, CLELAND H. Burns: dressings [J]. *BMJ Clin Evid*, 2015, 2015.

- [39] JIANG Q, CHEN J, TIAN F, et al. Silicone gel sheeting for treating hypertrophic scars [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 9(9): Cd013357.
- [40] WALKER R M, GILLESPIE B M, THALIB L, et al. Foam dressings for treating pressure ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): Cd011332.
- [41] DHALIWAL K, LOPEZ N. Hydrogel dressings and their application in burn wound care [J]. *Br J Community Nurs*, 2018, 23(Sup9): S24-s7.
- [42] YANG Z, HUANG R, ZHENG B, et al. Highly Stretchable, Adhesive, Biocompatible, and Antibacterial Hydrogel Dressings for Wound Healing [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(8): 2003627.
- [43] NAZARNEZHADA S, ABBASZADEH-GOUDARZI G, SAMADIAN H, et al. Alginate hydrogel containing hydrogen sulfide as the functional wound dressing material: In vitro and in vivo study [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 3323-31.
- [44] PENG W, LI D, DAI K, et al. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 208: 400-8.
- [45] GRAÇA M F P, MIGUEL S P, CABRAL C S D, et al. Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116364.
- [46] VIGANI B, ROSSI S, SANDRI G, et al. Hyaluronic acid and chitosan-based nanosystems: a new dressing generation for wound care [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(7): 715-40.
- [47] MATICA M A, AACHMANN F L, TØNDERVIK A, et al. Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23).
- [48] WANG C H, CHERNG J H, LIU C C, et al. Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13).
- [49] CHOUHAN D, MANDAL B B. Silk biomaterials in wound healing and skin regeneration therapeutics: From bench to bedside [J]. *Acta Biomater*, 2020, 103: 24-51.
- [50] LI T T, SUN L, ZHONG Y, et al. Silk fibroin/polycaprolactone-polyvinyl alcohol directional moisture transport composite film loaded with antibacterial drug-loading microspheres for wound dressing materials [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 207: 580-91.
- [51] WEN Q, MITHIEUX S M, WEISS A S. Elastin Biomaterials in Dermal Repair [J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(3): 280-91.
- [52] RODRÍGUEZ-CABELLO J C, GONZÁLEZ DE TORRE I, IBAÑEZ-FONSECA A, et al. Bioactive scaffolds based on elastin-like materials for wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129: 118-33.
- [53] VARAPRASAD K, JAYARAMUDU T, KANIKIREDDY V, et al. Alginate-based composite materials for wound dressing application:A mini review [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116025.
- [54] ZHANG M, ZHAO X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 162: 1414-28.
- [55] KHAN M U A, RAZAK S I A, HAIDER S, et al. Sodium alginate-f-GO composite hydrogels for tissue regeneration and antitumor applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 208: 475-85.
- [56] MALLAKPOUR S, MOHAMMADI N. Development of sodium alginate-pectin/TiO₂ nanocomposites: Antibacterial and bioactivity investigations [J]. *Carbohydr Polym*, 2022,

- 285: 119226.
- [57] YU J, ZHAO Z, SUN J, et al. Electrospinning Highly Concentrated Sodium Alginate Nanofibres without Surfactants by Adding Fluorescent Carbon Dots [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, 10(3).
- [58] DODERO A, DONATI I, SCARFI S, et al. Effect of sodium alginate molecular structure on electrospun membrane cell adhesion [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 124: 112067.
- [59] SHEN W, HSIEH Y L. Biocompatible sodium alginate fibers by aqueous processing and physical crosslinking [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 102: 893-900.
- [60] WANG W, MENG Q, LI Q, et al. Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2).
- [61] ARDEAN C, DAVIDESCU C M, NEMEŞ N S, et al. Factors Influencing the Antibacterial Activity of Chitosan and Chitosan Modified by Functionalization [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14).
- [62] ZHANG X, MIAO F, NIU L, et al. Berberine carried gelatin/sodium alginate hydrogels with antibacterial and EDTA-induced detachment performances [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 181: 1039-46.
- [63] LIN J, DING J, DAI Y, et al. Antibacterial zinc oxide hybrid with gelatin coating [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 81: 321-6.
- [64] LI H, CHEN Y, LU W, et al. Preparation of Electrospun Gelatin Mat with Incorporated Zinc Oxide/Graphene Oxide and Its Antibacterial Activity [J]. *Molecules*, 2020, 25(5).
- [65] HUANG B, HU D, DONG A, et al. Highly Antibacterial and Adhesive Hyaluronic Acid Hydrogel for Wound Repair [J]. *Biomacromolecules*, 2022, 23(11): 4766-77.
- [66] REN Y, MA S, ZHANG D, et al. Functionalized injectable hyaluronic acid hydrogel with antioxidative and photothermal antibacterial activity for infected wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 210: 218-32.
- [67] SUARATO G, BERTORELLI R, ATHANASSIOU A. Borrowing From Nature: Biopolymers and Biocomposites as Smart Wound Care Materials [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 137.
- [68] YING H, ZHOU J, WANG M, et al. In situ formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 101: 487-98.
- [69] HSU F M, HU M H, JIANG Y S, et al. Antibacterial polypeptide/heparin composite hydrogels carrying growth factor for wound healing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112: 110923.
- [70] CHEN Y, YU W, QIAN X, et al. Dissolving microneedles with a biphasic release of antibacterial agent and growth factor to promote wound healing [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(9): 2409-16.
- [71] LIU Y, MAO J, GUO Z, et al. Polyvinyl alcohol/carboxymethyl chitosan hydrogel loaded with silver nanoparticles exhibited antibacterial and self-healing properties [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 220: 211-22.
- [72] DING L, CHEN L, HU L, et al. Self-healing and acidochromic polyvinyl alcohol hydrogel reinforced by regenerated cellulose [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 255: 117331.
- [73] ZHANG J, TAN W, LI Q, et al. Preparation of Cross-linked Chitosan Quaternary Ammonium Salt Hydrogel Films Loading Drug of Gentamicin Sulfate for Antibacterial

- Wound Dressing [J]. Mar Drugs, 2021, 19(9).
- [74] CAO J, HE G, NING X, et al. Preparation and properties of O-chitosan quaternary ammonium salt/polyvinyl alcohol/graphene oxide dual self-healing hydrogel [J]. Carbohydr Polym, 2022, 287: 119318.
- [75] LI F, LIANG H, SHAN J, et al. Lignin-grafted quaternary ammonium phosphate with temperature and pH responsive behavior for improved enzymatic hydrolysis and cellulase recovery [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 234: 123779.
- [76] COSQUER A, FICAMOS M, JEBBAR M, et al. Antibacterial activity of glycine betaine analogues: involvement of osmoporters [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(9): 2061-5.
- [77] YAN Y, LI Y, ZHANG Z, et al. Advances of peptides for antibacterial applications [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 202: 111682.
- [78] JENSSEN H, HAMILL P, HANCOCK R E. Peptide antimicrobial agents [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 491-511.
- [79] YANG L, FEURA E S, AHONEN M J R, et al. Nitric Oxide-Releasing Macromolecular Scaffolds for Antibacterial Applications [J]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(13): e1800155.
- [80] 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.
- [81] BAO X, ZHENG S, ZHANG L, et al. Nitric-Oxide-Releasing aza-BODIPY: A New Near-Infrared J-Aggregate with Multiple Antibacterial Modalities [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2022, 61(32): e202207250.
- [82] ZOU W, GU J, LI J, et al. Tailorable antibacterial and cytotoxic chitosan derivatives by introducing quaternary ammonium salt and sulfobetaine [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 218: 992-1001.
- [83] PATRULEA V, GAN B H, PERRON K, et al. Synergistic effects of antimicrobial peptide dendrimer-chitosan polymer conjugates against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Carbohydr Polym, 2022, 280: 119025.
- [84] YANG X, GUO J L, HAN J, et al. Chitosan hydrogel encapsulated with LL-37 peptide promotes deep tissue injury healing in a mouse model [J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 20.
- [85] KARPURARANJITH M, THAMBIDURAI S. Chitosan/zinc oxide-polyvinylpyrrolidone (CS/ZnO-PVP) nanocomposite for better thermal and antibacterial activity [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 104(Pt B): 1753-61.
- [86] AHMED R, TARIQ M, ALI I, et al. Novel electrospun chitosan/polyvinyl alcohol/zinc oxide nanofibrous mats with antibacterial and antioxidant properties for diabetic wound healing [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120(Pt A): 385-93.
- [87] REVATHI T, THAMBIDURAI S. Cytotoxic, antioxidant and antibacterial activities of copper oxide incorporated chitosan-neem seed biocomposites [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 139: 867-78.
- [88] JAYARAMUDU T, VARAPRASAD K, PYRASANI R D, et al. Chitosan capped copper oxide/copper nanoparticles encapsulated microbial resistant nanocomposite films [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 128: 499-508.
- [89] NOURI A, YARAKI M T, GHORBANPOUR M, et al. Enhanced Antibacterial effect of chitosan film using Montmorillonite/CuO nanocomposite [J]. Int J Biol Macromol, 2018,

- 109: 1219-31.
- [90] ELMEHBAD N Y, MOHAMED N A, ABD EL-GHANY N A. Evaluation of the antimicrobial and anti-biofilm activity of novel salicylhydrazido chitosan derivatives impregnated with titanium dioxide nanoparticles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205: 719-30.
- [91] VENKATAPRASANNA K S, PRAKASH J, MATHAPATI S S, et al. Development of chitosan/poly (vinyl alcohol)/graphene oxide loaded with vanadium doped titanium dioxide patch for visible light driven antibacterial activity and accelerated wound healing application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt B): 1430-48.
- [92] MONTASER A S, WASSEL A R, AL-SHAYE'A O N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Schiff bases from chitosan and salicylaldehyde/TiO₂ nanocomposite membrane [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 802-9.
- [93] BAJPAI S K, JADAUN M, TIWARI S. Synthesis, characterization and antimicrobial applications of zinc oxide nanoparticles loaded gum acacia/poly(SA) hydrogels [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 153: 60-5.
- [94] YADAV V, ROY S, SINGH P, et al. 2D MoS₂ -Based Nanomaterials for Therapeutic, Bioimaging, and Biosensing Applications [J]. *Small*, 2019, 15(1): e1803706.
- [95] APPEL J H, LI D O, PODLEVSKY J D, et al. Low Cytotoxicity and Genotoxicity of Two-Dimensional MoS₂ and WS₂ [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(3): 361-7.
- [96] TEO W Z, CHNG E L, SOFER Z, et al. Cytotoxicity of exfoliated transition-metal dichalcogenides (MoS₂, WS₂, and WSe₂) is lower than that of graphene and its analogues [J]. *Chemistry*, 2014, 20(31): 9627-32.
- [97] WANG Y, WANG K, ZHANG C, et al. Solvent-Exchange Strategy toward Aqueous Dispersible MoS₂ Nanosheets and Their Nitrogen-Rich Carbon Sphere Nanocomposites for Efficient Lithium/Sodium Ion Storage [J]. *Small*, 2019, 15(45): e1903816.
- [98] GOVINDASAMY M, CHEN S M, MANI V, et al. Molybdenum disulfide nanosheets coated multiwalled carbon nanotubes composite for highly sensitive determination of chloramphenicol in food samples milk, honey and powdered milk [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 485: 129-36.
- [99] ZHANG W, SHI S, WANG Y, et al. Versatile molybdenum disulfide based antibacterial composites for in vitro enhanced sterilization and in vivo focal infection therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(22): 11642-8.
- [100] YIN W, YU J, LV F, et al. Functionalized Nano-MoS₂ with Peroxidase Catalytic and Near-Infrared Photothermal Activities for Safe and Synergetic Wound Antibacterial Applications [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(12): 11000-11.
- [101] WANG L, GAO F, WANG A, et al. Defect-Rich Adhesive Molybdenum Disulfide/rGO Vertical Heterostructures with Enhanced Nanozyme Activity for Smart Bacterial Killing Application [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(48): e2005423.
- [102] CHEN K, PENG C, CHI F, et al. Antibacterial and Antibiofilm Activities of Chlorogenic Acid Against *Yersinia enterocolitica* [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 885092.
- [103] EIVAZZADEH-KEIHAN R, RADINEKIYAN F, ALIABADI H A M, et al. Chitosan hydrogel/silk fibroin/Mg(OH)₂ nanobiocomposite as a novel scaffold with antimicrobial activity and improved mechanical properties [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 650.
- [104] KHOSRAVIMELAL S, CHIZARI M, FARHADIHOSSEINABADI B, et al. Fabrication and

characterization of an antibacterial chitosan/silk fibroin electrospun nanofiber loaded with a cationic peptide for wound-dressing application [J]. J Mater Sci Mater Med, 2021, 32(9): 114.

致谢

我在此要向所有关心、支持和帮助我的人们致以最诚挚的感谢和敬意。在这篇论文完成的过程中，得到了许多人的鼓励和支持，使我能够克服重重困难，最终完成了这篇研究生论文。

首先，我要感谢我的导师陶玉贵教授。在研究生期间，他不仅教会了我严谨的科学方法，还给了我无私的关怀和悉心的指导。在我的研究工作中，他不断给我提出宝贵的建议，帮助我解决研究中遇到的问题。同时，他的思维方式和工作态度也深深地影响了我。

我还要感谢实验室的师兄师姐和同学们，他们给了我许多支持和帮助。在实验室工作中，他们和我分享了他们的经验，与我进行讨论和交流，提出了许多有价值的建议，使我在研究中不断进步。他们的友情和支持给了我无穷的动力，使我更加努力地完成我的研究工作。

此外，我还要感谢我的家人和朋友。他们一直支持我，关心我，并且给予我鼓励和帮助，让我在完成研究的过程中感到温暖和支持。

最后，我要再次感谢评审专家和各位老师的指导和帮助，您的批评和指正对我的研究非常有益。我将认真对待您的建议，继续努力提高自己的研究水平。