



重组XVII型胶原蛋白微针经皮递送抗菌铜-DNA纳米颗粒用于皮肤抗感染修复

张藜¹, 陈祎凡¹, 夏江^{2*}, 王建浩^{1*}

1. 常州大学药学院, 常州 213164

2. 香港中文大学化学系, 香港 999077

* 联系人, E-mail: minuswan@cczu.edu.cn; jiangxia@cuhk.edu.hk

Recombinant type XVII collagen microneedles for transdermal delivery of antibacterial copper-DNA nanoparticles to treat skin infections

Li Zhang¹, Yifan Chen¹, Jiang Xia^{2*} & Jianhao Wang^{1*}

¹ School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China

² Department of Chemistry, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

* Corresponding authors, E-mail: minuswan@cczu.edu.cn; jiangxia@cuhk.edu.hk

doi: [10.1360/TB-2025-0145](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0145)

皮肤及软组织感染(skin and soft tissue infections, SSTI)是一种常见的细菌感染疾病, 涉及皮肤、肌肉以及韧带和肌腱等结缔组织。对于免疫系统受损的患者, SSTI可能导致慢性、难以愈合的感染性伤口, 甚至引发残疾、截肢或死亡。目前, SSTI的治疗手段主要包括手术清创、感染处理、血管重建、减压, 通过敷料维持创面湿润, 并做好血糖管理等。然而, 现有策略面临着抗生素依赖与耐药性加剧、感染控制与组织再生脱节、局部渗透与系统毒性的平衡等挑战, 亟需开发高效安全的新技术, 以实现抗菌治疗和组织再生的一体化。

常州大学王建浩研究团队与香港中文大学夏江团队展开合作, 开发出一种基于重组XVII型胶原蛋白(recombinant type XVII collagen protein, rCol XVII)的可生物降解再生胶原微针(regenerative collagen microneedles, rCol-MN)。借助该微针, 经皮递送抗菌铜-DNA纳米颗粒, 用于皮肤的抗感染修复^[1]。相关研究成果发表于*J Control Release*期刊。

自20世纪30年代抗生素问世以来, 细菌感染的威胁已显著降低。然而, 由于抗生素的滥用, 多重耐药菌(multi-drug-resistant, MDR)的出现已成为严重病原性感染的主要原因, 若不及时干预, 可能演变为全球性公共卫生危机^[2,3]。因此,

开发创新的非抗生素抗菌方法迫在眉睫。基于纳米科学和技术的飞速发展, 金属基纳米抗菌剂结合了金属的固有抗菌特性和多功能纳米技术, 在治疗多重耐药菌感染的伤口中展现出显著疗效, 被认为是抵御感染性疾病的最后一道防线^[4,5]。

众多抗菌纳米颗粒中, 铜基纳米颗粒(copper-based nanoparticles, CuNPs)因其卓越的杀菌能力、良好的生物相容性和生物安全性脱颖而出, 已广泛应用于牙科抗菌涂层和病毒消杀领域^[6,7]。铜离子的抗菌机制主要包括三个方面: (1) 破坏细菌外膜: 铜离子与细菌接触后, 穿透外膜并形成孔洞; (2) 干扰细菌功能: 营养物质从破损的膜壁中泄漏, 铜离子介导芬顿反应产生活性氧, 导致DNA氧化断裂; (3) 消灭病原体: 过量的铜离子诱导蛋白质毒性应激, 阻碍细胞内的代谢活动^[8]。同时, 铜离子可以通过金属-DNA配位与DNA单链共组装成三维纳米结构, 这是一种简单便捷的一锅法超分子自组装过程^[9,10]。因此, 基于铜离子与DNA链的配位驱动共组装, 可以轻松构建功能性CuNPs。聚多巴胺(polydopamine, PDA)作为一种通过多巴胺自聚合生成的生物相容性涂层, 进一步增强了纳米颗粒的稳定性, 并提供了功能化平台。此外, PDA优异的光热转换能力使其成为光热抗菌疗法的理想选择, 能

引用格式: 张藜, 陈祎凡, 夏江, 等. 重组XVII型胶原蛋白微针经皮递送抗菌铜-DNA纳米颗粒用于皮肤抗感染修复. 科学通报, 2025, 70: 2613–2615
Zhang L, Chen Y, Xia J, et al. Recombinant type XVII collagen microneedles for transdermal delivery of antibacterial copper-DNA nanoparticles to treat skin infections (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 2613–2615, doi: [10.1360/TB-2025-0145](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0145)

够高效吸收近红外光并将其转化为热量,诱导细菌死亡。这种光热抗菌方法具有低侵入性、深层组织穿透性、高选择性和避免耐药性等优势^[11,12]。基于此,该研究通过DNA-金属共组装和PDA表面自聚合两步法设计合成了铜基光热纳米抗菌剂——Cu-CpG@PDA纳米颗粒。

该纳米颗粒可通过调节铜离子和核酸免疫佐剂CpG寡核苷酸的比例,实现核层Cu-CpG纳米颗粒尺寸、形貌的精确控制,进而实现抗菌活性和先天性免疫激活性能的调控;通过梯度控制PDA壳层厚度,实现光热转化效率、结构稳定性与释放性能的平衡。体外实验结果表明,该纳米颗粒在近红外光照射下可产生光热效应,并在生理环境中持续释放抗菌铜离子和CpG寡核苷酸,通过铜离子抗菌机制、光热作用和先天性免疫激活实现广谱抗菌。尽管抗菌纳米颗粒具有优异的抗菌效果,但其皮下渗透性仍是一个亟待解决的挑战。微针(microneedle, MN)作为一种创新的递送平台,以其微创特性实现了高效透皮输送治疗药物,同时最大限度地减少皮肤损伤。通过调整高度、形状、纵横比、面积和针间距等参数,微针能够成功穿透皮肤,将药物高效递送至真皮层或表皮上层,且不会引起疼痛^[13,14]。为了解决皮下渗透性问题,开发了

一种基于胶原蛋白的微针,用于即时递送铜基抗菌纳米颗粒,以促进感染性全层伤口的愈合。

胶原蛋白因其显著的生物功能(如促进细胞黏附和增殖)以及良好的生物相容性、低免疫原性、快速止血性能和可降解性,已被广泛应用于生物材料领域。特别是XVII型胶原蛋白,作为一种形成半桥粒(hemidesmosomes, HDs)的跨膜蛋白,能够促进干细胞、周围细胞与细胞外基质之间的相互作用,从而调节皮肤稳态、衰老和伤口愈合^[15,16]。与其他类型的胶原蛋白相比,XVII型胶原蛋白的多个胶原重复域和非胶原域提供了更大的灵活性和多样性^[17],其能够形成特殊的分子间相互作用,如分子内链结构和分子间交联,从而增强细胞外基质的稳定性和机械强度。此外,XVII型胶原蛋白具有独特的细胞黏附位点和信号转导功能,能够调节细胞迁移、增殖和分化^[18]。

因此,该研究进一步将抗菌纳米颗粒掺杂到重组XVII型胶原蛋白微针中,得到了兼具抗菌和皮肤再生功能的微针系统。这一微针系统结合了PDA的光热转换特性、铜离子的抗菌特性、CpG寡核苷酸的先天免疫激活能力以及重组XVII型胶原蛋白的皮肤再生能力。在小鼠模型中,载有抗菌纳米

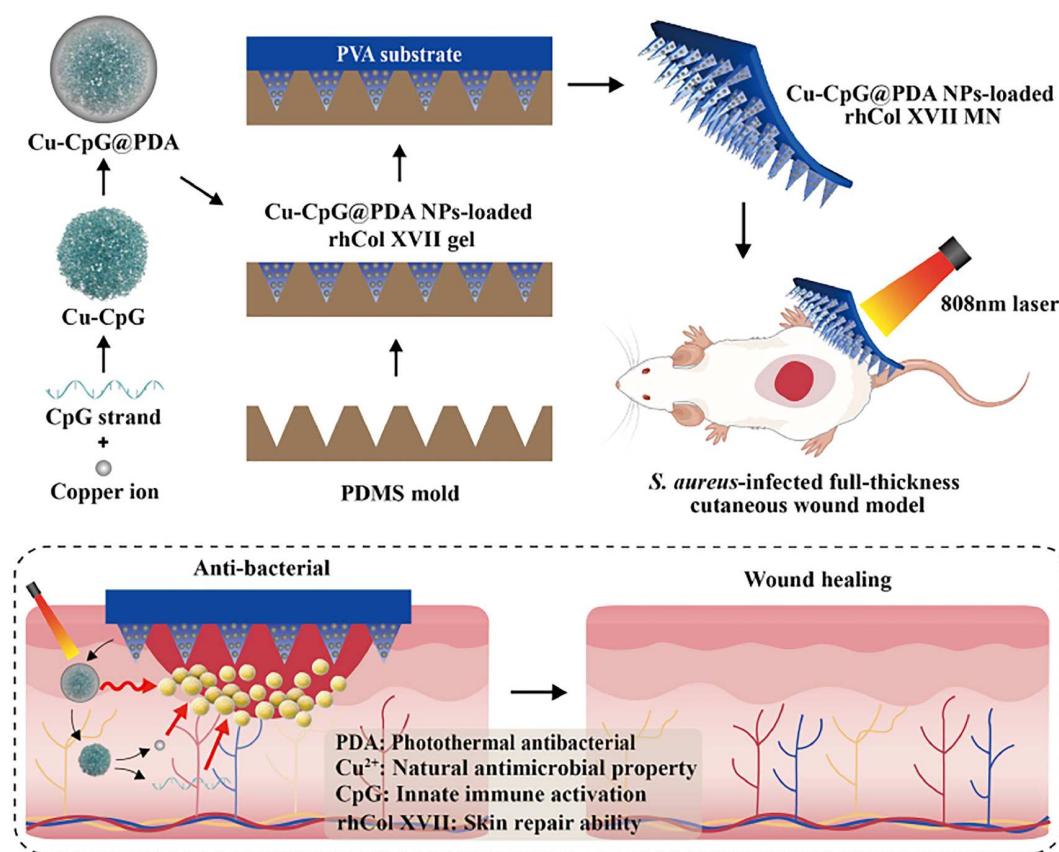


图1 负载Cu-CpG@PDA纳米粒胶原微针贴片的制备路线及其促进皮下感染创面愈合的治疗机制示意图^[1]。Reproduced with permission Copyright 2025 Elsevier

Figure 1 Schematic illustration of the preparation of Cu-CpG@PDA-loaded collagen microneedle patches and their therapeutic mechanism for promoting wound healing in subcutaneous infections^[1]. Reproduced with permission Copyright 2025 Elsevier

颗粒的胶原微针展现了显著的疗效：它不仅能够有效控制皮肤伤口感染，还能促进伤口部位胶原的有序沉积，加速感染性全层伤口的愈合，且无明显疤痕形成。此体系中，重组XVII型胶原蛋白的作用主要体现在两个方面：1)作为可降解微针的框架材料完成了纳米抗菌剂的皮下递送，实现了辅助抗菌作用；2)作为皮肤再生重组胶原的储存库，为开放性伤口提供了再生环境，加快了伤口愈合速度(图1)。

该研究创新性地使用重组XVII型胶原蛋白构建微针贴片，用于治疗皮肤及软组织感染，实现了感染控制与皮肤再

生的双重功效，为难愈合感染伤口的治疗提供了一种全新的解决方案，同时也为未来开发基于重组胶原的透皮输送系统奠定了重要基础。后续，该抗菌微针系统有望优化成临床适用的透皮输送平台，不仅用于多重耐药菌感染创面的抗感染与皮肤再生协同治疗，还能推广到糖尿病溃疡、烧伤等难愈性创面治疗场景。然而，实现这些实际应用还面临诸多挑战，需解决微针规模化生产的质量控制难题，在大型动物模型中验证系统安全性，并建立临床级评价体系，满足个体化治疗需求。

致谢 感谢国家重点研发计划战略性科技创新合作项目(2023YFE0203500)和国家自然科学基金(22375026)资助。

推荐阅读文献

- 1 Zhang L, Chen Y, Feng D, et al. Recombinant collagen microneedles for transdermal delivery of antibacterial copper-DNA nanoparticles to treat skin and soft tissue infections. *J Control Release*, 2025, 379: 191–201
- 2 MacNair C R, Rutherford S T, Tan M W. Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22: 262–275
- 3 Sun H, Sun M, You Y, et al. Recent progress of intelligent antibacterial nanoplateforms for treating bacterial infection. *Chem Eng J*, 2023, 471: 144597
- 4 Zhang X, Zhang Z, Shu Q, et al. Copper clusters: an effective antibacterial for eradicating multidrug-resistant bacterial infection *in vitro* and *in vivo*. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2008720
- 5 Kadiyala U, Kotov N A, VanEpps J S. Antibacterial metal oxide nanoparticles: challenges in interpreting the literature. *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 896–903
- 6 Frei A, Verderosa A D, Elliott A G, et al. Metals to combat antimicrobial resistance. *Nat Rev Chem*, 2023, 7: 202–224
- 7 Ermini M L, Voliani V. Antimicrobial nano-agents: the copper age. *ACS Nano*, 2021, 15: 6008–6029
- 8 Yimeng S, Huilun X, Ziming L, et al. Copper-based nanoparticles as antibacterial agents. *Eur J Inorg Chem*, 2023, 26: e202200614
- 9 Zhang J, Di Z, Yan H, et al. One-step synthesis of single-stranded DNA-bridged iron oxide supraparticles as MRI contrast agents. *Nano Lett*, 2021, 21: 2793–2799
- 10 Wang C, Di Z, Fan Z, et al. Self-assembly of DNA nanostructures via bioinspired metal ion coordination. *Chem Res Chin Univ*, 2019, 36: 268–273
- 11 Yan R, Chen J, Wang J, et al. A nanoflare-based strategy for in situ tumor margin demarcation and neoadjuvant gene/photothermal therapy. *Small*, 2018, 14: e1802745
- 12 Li B, Wang W, Zhao L, et al. Photothermal therapy of tuberculosis using targeting pre-activated macrophage membrane-coated nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 834–845
- 13 Yang Y, Luo R, Chao S, et al. Improved pharmacodynamics of epidermal growth factor via microneedles-based self-powered transcutaneous electrical stimulation. *Nat Commun*, 2022, 13: 6908
- 14 Lei X L, Cheng K, Li Y, et al. The eradication of biofilm for therapy of bacterial infected chronic wound based on pH-responsive micelle of antimicrobial peptide derived biodegradable microneedle patch. *Chem Eng J*, 2023, 462: 142222
- 15 Liu N, Matsumura H, Kato T, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature*, 2019, 568: 344–350
- 16 Rafat M, Jabbarvand M, Sharma N, et al. Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 70–81
- 17 Nishie W. Collagen XVII processing and blistering skin diseases. *Acta Derm Venerol*, 2020, 100: adv00054
- 18 Angelidis I, Simon L M, Fernandez I E, et al. An atlas of the aging lung mapped by single cell transcriptomics and deep tissue proteomics. *Nat Commun*, 2019, 10: 963