

可注射荧光硫化铋/金纳米簇水凝胶用于肿瘤术后光热治疗和促进伤口愈合性能分析

李卓 杨绍贤 刘蕊 杨正林 曹玉玉 孙红梅*

(湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 发酵工程教育部重点实验室, 国家细胞调控与分子药物“111”引智基地, 工业微生物湖北省重点实验室, 湖北省工业发酵协同创新中心, 武汉 430068)

摘 要 以生物相容性良好的壳聚糖(CS)和硫化铋-金纳米簇纳米颗粒($\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs NPs}$)为原料,制备了具有肿瘤术后残余组织光热治疗和促进术后伤口愈合功能的新型水凝胶敷料。通过在 CS 上接枝具有贻贝类活性的邻苯二酚基团,提高了水凝胶与组织的黏附性。在室温(25 °C)下,邻苯二酚改性壳聚糖(CHI-C)和 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs NPs}$ 经过简单搅拌混匀后,即可形成交联网络。本研究制备的 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶可在 1 min 内在小鼠黑色素瘤术后伤口原位形成交联网络,并且在 808 nm 近红外光照射下,其温度可升至 49.2 °C,从而可有效杀死残余肿瘤细胞,防止术后伤口细菌感染。在 365 nm 紫外光照射下,此水凝胶发射强烈的红色荧光,可用于实时精准监测其伤口填充情况,有利于伤口特别是不规则伤口的愈合。本研究制备的智能水凝胶为防止和降低肿瘤术后复发和伤口感染提供了新思路。

关键词 多功能水凝胶; 硫化铋-金纳米簇; 光热治疗; 荧光; 术后伤口

世界卫生组织发布的《2020 全球癌症报告》显示,2020 年全球癌症新发 1930 万,死亡近 1000 万,预计到 2040 年,全球癌症新发病例将达到 2700 万^[1]。目前,手术切除仍是实体肿瘤主要的临床治疗方式之一。手术切除后辅助全身化疗或局部放疗是目前防治癌症复发的主要策略^[2-3]。但是,由于某些恶性肿瘤对辐射或化疗药物不敏感,加上术后组织缺失容易引发细菌感染,造成术后伤口愈合不良^[4-5]。因此,亟需开发新的术后辅助治疗平台,实现残留肿瘤细胞清除,防止手术切除部位细菌感染。

水凝胶是目前生物材料领域的研究热点。水凝胶具有良好的生物相容性、生物降解性、稳定性以及可调的孔隙度和机械强度,可使伤口区域保持相当的潮湿无菌环境。尽管传统水凝胶制备方法简单,但由于不能完全覆盖不规则伤口,限制了其在伤口愈合过程中的应用。目前,研究者已经开发了具有不同特性的各种新型水凝胶敷料^[6-12],其中,可注射水凝胶可通过微创给药实现持续的药物释放,引起了广泛关注。荧光成像因具有非放射性、可视化、简便、安全和高灵敏度等优势,已被广泛用于肿瘤诊断、生物分子检测和药物分析等领域^[13-18]。将荧光纳米材料与水凝胶结合构筑多功能可注射水凝胶,可实现实时精确可视化监测伤口填充情况,防止伤口创面敷料贴合不完全造成伤口创面暴露而影响伤口愈合。

光热治疗(PTT)是指在近红外(NIR)激光照射下,聚集在肿瘤组织部位的纳米光热材料将光能转化为热能,从而使肿瘤部位局部升温并产生大量氧自由基,进而杀死肿瘤细胞的治疗方法^[19-21]。基于 NIR 的光热治疗被认为是一种有效的癌症治疗策略。同时,光热试剂可通过局部升温引发细菌内蛋白质变性和膜通透性的变化,最终杀死细菌^[22],进而改善伤口病灶微环境,促进伤口愈合。

基于此,本研究采用快速凝胶的方法设计了具有黏附性、光热性能、荧光性能和可注射的 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶。在室温(25 °C)下,邻苯二酚改性壳聚糖(CHI-C)和硫化铋-金纳米簇纳米颗粒($\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs NPs}$)经过简单搅拌混匀后,放置 1 min 即可形成交联网络。所制备的水凝胶具有以下优点:(1)可在小鼠创面原位凝胶化,适应不规则的创面形状,促进创面愈合;(2)具备优异的光热性能,可

2024-05-28 收稿; 2024-06-23 接受

湖北工业大学国家“111”细胞调控与分子药学中心合作资助项目(No. XBTK-2022007)和湖北省教育厅科研计划项目(No. B2017047)资助。

* E-mail: hmsunqi@163.com

杀死肿瘤残余组织及感染细菌,为降低术后肿瘤复发及改善术后伤口微环境提供保障;(3)具有荧光性能,可用于实时精确监测其在伤口部位的填充情况。本研究所制备的水凝胶为降低肿瘤术后复发风险和防止伤口感染提供了新的策略。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

RF-6000 荧光分光光度计(日本岛津公司); VERTEX70 近红外激光器(美国布鲁克公司); ZEN3690 马尔文激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司); FD-1D-50 冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司); WFH-203B 三用紫外灯(上海耀壮检测仪器设备有限公司); FLIR E40 红外热成像仪(上海前视红外光电科技有限公司); Varioskan LUX 多功能酶标仪、HAAKE RheoStress 6000 旋转流变仪和 Thermo Scientific Nicolet iN10 傅里叶变换红外光谱仪(美国 Thermo Fisher 公司); HITACHI SU8010 场发射扫描电子显微镜(日本 Hitachi 公司)。

牛血清白蛋白(BSA, $\geq 98.0\%$, 德国 Biofroxx 公司); HNO_3 (65%~68%, 国药集团化学试剂有限公司); 壳聚糖(CS, 脱乙酰度 $\geq 95\%$, 黏度 100~200 mPa·s, 中分子量, 上海麦克林生化科技有限公司); 胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司); 青霉素-链霉素溶液(双抗)和 DMEM 培养基(北京赛默飞世尔生物化学制品有限公司)。其它试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。昆明鼠(华中农业大学实验动物中心); 小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*, 编号 ATCC6538)和大肠杆菌(*E. coli*, 编号 ATCC25922)均购自北京北纳创联生物技术研究。实验用水为超纯水(18.2 M Ω ·cm)。

1.2 实验方法

1.2.1 水凝胶的制备

配制 CS-HCl 溶液(0.5 g CS 溶于 50 mL 0.1 mol/L HCl 溶液中)。将 0.24 g 3,4-二羟基苯甲酸、1.24 g 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺(EDC)和 0.37 g *N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS)溶于 25 mL HCl-无水乙醇(1:1, *V/V*)混合溶液中,将此溶液加入到 CS 溶液中,调至 pH 4.5~5.5,室温搅拌 12 h,得到的粗产物在稀 HCl(pH 5)中透析 2 d, 冷冻干燥后,得到 CHI-C。

参考文献[23]的方法制备 Bi_2S_3 -Au NCs NPs。称取 33 mg Bi_2S_3 -Au NCs NPs 固体粉末,超声下溶于 450 μL 超纯水中。称取 0.015 g CHI-C 于样品瓶中,加入 550 μL 超纯水,搅拌溶解。将 Bi_2S_3 -Au NCs NPs 溶液和 CHI-C 溶液混合,涡旋振荡约 1 min, 静置 1 min 左右,制得 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶。

1.2.2 水凝胶的光热性能评价

配制不同浓度($C_{\text{Bi}}=0$ 、1、2、3 和 4 $\mu\text{g/mL}$)的 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶,总体积为 1 mL,采用 808 nm NIR(2 W/cm²)照射 10 min, 用数显温度计每 30 s 记录一次溶液温度。

1.2.3 水凝胶的体外抗菌性能评价

将 *E. coli* 或 *S. aureus* 悬浮液(100 μL , 10^7 CFU/mL)与 1 mL Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶混合,用 808 nm NIR(2 W/cm²)照射 10 min。1 h 后,用 1 mL 无菌 PBS 重悬细菌。取 100 μL 重悬菌液涂布于琼脂平板上,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 24 h。以未经 NIR 照射的 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶为对照组。

1.2.4 MTT 法评价材料的细胞相容性

采用 MTT 法研究水凝胶的细胞相容性[24]。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下,将灭菌的 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶在含有胎牛血清(10%)和青霉素-链霉素(1%)的 DMEM 完全培养基中共孵育 24 h, 然后取上清液,与 B16F10 细胞继续孵育 24 h, 测量吸光度。

1.2.5 活体小鼠伤口愈合实验性评价

将 20 只 C57BL/6 雌性小鼠大腿内侧部位毛发剔除,皮下注射 B16F10 细胞(100 μL , 约 10^6 cell)后,每天定期观察小鼠原发肿瘤生长情况,以及小鼠的体重、进食、活动和精神状态,大约 7 d 后完成荷瘤小鼠模型构建。

在无菌条件下,在小鼠腹腔注射 80 μL 1.5%戊巴比妥溶液进行麻醉,用手术剪剥离肿瘤后,将 50 μL *S. aureus* 菌液(10^7 CFU/mL)滴在伤口上。所有小鼠随机分为 5 组:(1)空白对照组,对伤口不做任何治

疗处理; (2) 创口贴组, 作为阳性对照组; (3) BSA-CHI-C 水凝胶组; (4) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶组; (5) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶+NIR(808 nm, 2 W/cm²)组。实验期间共给药4次, 记录3、7、11和14 d小鼠伤口愈合情况, 在14 d处死小鼠并收集伤口组织。

1.2.6 统计学分析

采用 *t* 检验对不同组间的重复样本进行统计学分析, 计算 *p* 值。当 $p < 0.05$ (*)、 $p < 0.01$ (**) 和 $p < 0.001$ (***) 时, 其差异被认为有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 Bi_2S_3 -Au NCs材料性能评价

以牛血清白蛋白(BSA)为模板制备了 Bi_2S_3 -Au NCs 复合材料, 其水合粒径为 134.2 nm(图 1A), Zeta 电位约为 -18.1 mV(图 1B)。较低的电位使其在水溶液中可以稳定存在, 透射电镜(TEM)图如图 1C 所示, Bi_2S_3 -Au NCs 复合材料单个纳米颗粒的粒径约为 3 nm。所制备 Bi_2S_3 -Au NCs 复合材料的水合粒径比

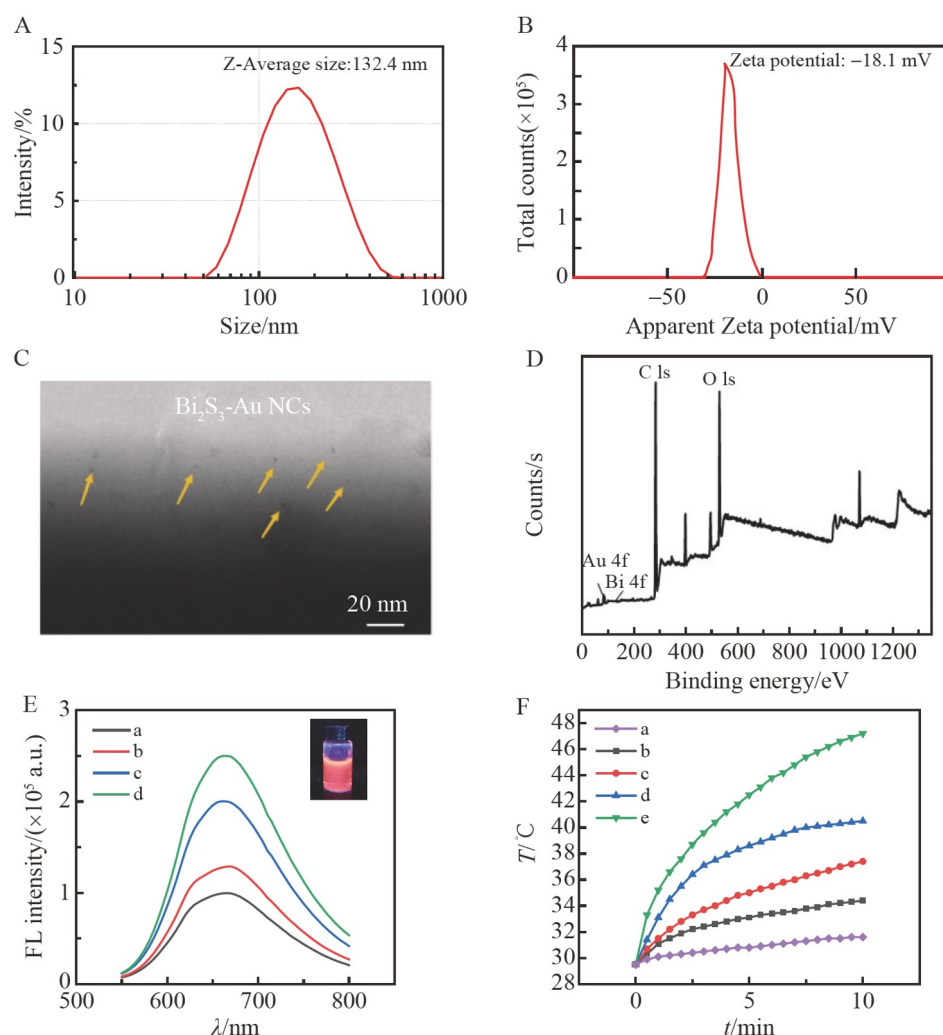


图1 硫化铋/金纳米簇(Bi_2S_3 -Au NCs)的(A)水合粒径、(B)Zeta 电位、(C)透射电镜(TEM)图和(D)X射线光电子能谱图; (E)不同浓度 Bi_2S_3 -Au NCs 复合材料的荧光发射光谱图($\lambda_{\text{Ex}}=500$ nm)(C_{Bi} (a~d): 1、2、3和4 $\mu\text{g/mL}$); (F)不同浓度 Bi_2S_3 -Au NCs的光热升温曲线(C_{Bi} (a~e): 0、1、2、3和4 $\mu\text{g/mL}$)

Fig.1 (A) Hydrodynamic size, (B) Zeta potential, (C) transmission electron microscopy (TEM) image and (D) X-ray photoelectron spectroscopy characterization of Bi_2S_3 -gold nanoclusters (Bi_2S_3 -Au NCs); (E) Fluorescence emission spectra ($\lambda_{\text{Ex}}=500$ nm) of different concentrations of Bi_2S_3 -Au NCs composite (C_{Bi} (a~d): 1, 2, 3 and 4 $\mu\text{g/mL}$); (F) Temperature curves of different concentrations of Bi_2S_3 -Au NCs (C_{Bi} (a~e): 0, 1, 2, 3 and 4 $\mu\text{g/mL}$)

透射电镜测量的粒径大,可能是由于在水溶液中纳米材料表面大量的 BSA 分子伸展所致。图 1D 的 X-射线光电子能谱(XPS)图显示纳米材料中含有 Au 和 Bi 元素,证明已经成功制备出 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 。由于 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 溶液显示出强烈的红色荧光(图 1E 插图),因此进一步分析了其荧光性能。图 1E 的荧光光谱显示,所制备材料的荧光强度显示出明显的浓度依赖性,随着浓度升高,荧光强度逐渐增大,在浓度为 $4\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时荧光强度最大,并且未出现荧光淬灭现象。

Bi_2S_3 和 Au NCs 都具有较强的光热转换能力,因此考察了 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 复合材料的光热性能。以纯水为对照,采用 808 nm 红外激光器照射不同浓度($C_{\text{Bi}}=1、2、3$ 和 $4\text{ }\mu\text{g/mL}$)的 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 溶液,采用数显温度计记录温度升温曲线。结果表明, Bi 浓度为 $4.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 溶液经 NIR(808 nm 、 2 W/cm^2)照射 10 min 后,溶液温度达到 $47\text{ }^\circ\text{C}$,升高了 $18.2\text{ }^\circ\text{C}$,而纯水在相同条件下温度仅升高了 $2.6\text{ }^\circ\text{C}$ (图 1F),表明 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 具有较好的光热性能。

2.2 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的构建

在室温搅拌下,将 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 与 CHI-C 溶液混合, 1 min 内即可快速形成水凝胶(图 2A)。在此过程中, CHI-C 和 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 中的 BSA 通过氢键作用形成多孔网络。从图 2B 中可看出, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶可紧密附着于翻转的手指和猪皮上,说明此水凝胶具有优异的黏附性,为其用于术后伤口管理提供了基础(图 2B)。

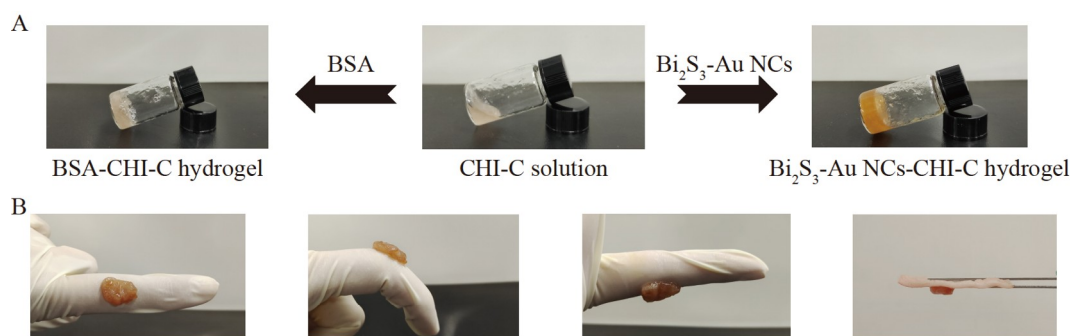


图2 (A) $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的制备过程; (B) 水凝胶的黏附性照片

Fig.2 (A) Preparation process of $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel; (B) Photos of adhesion of $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel

所制备的水凝胶在紫外光激发下显示出强烈的荧光,这为其用于实时检测水凝胶敷料伤口填充情况提供了可能(图 3A 和 3B)。为了验证 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的成功制备,首先对其进行了红外光谱分析。结果显示, CS 和 CHI-C 均显示出归属于 O-H 和 N-H 的伸缩振动吸收峰(3356 cm^{-1}); 与 CS 相比, CHI-C 在 1539 和 1298 cm^{-1} 处分别出现了对应于芳香族 C=C 及酚类结构的特征吸收峰^[25],进一步证实了 CHI-C 的成功合成(图 3C)

采用旋转流变仪研究了水凝胶的流变特性。如图 3D 所示,在 $1\%\sim 100\%$ 应变范围内, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶对振荡呈线性响应,并且 G' 高于 G'' ,表明此水凝胶为黏弹性固体。频率扫描测试结果(图 3E)显示, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的黏度随剪切速率的增加而明显降低。借助扫描电镜观察水凝胶其内部结构、形貌及孔径大小(图 3F),此水凝胶为多孔网络结构。TEM 图显示, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs}$ 均匀分布在水凝胶中(图 3G)。以上结果均证明已成功制备具有荧光性能的 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶。

2.3 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的光热性能评价

考察了 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶在 808 nm 近红外光照射下的光热性能。如图 4 所示,当 Bi 浓度达到 $4.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的温度升高了 $14.8\text{ }^\circ\text{C}$,而在相同条件下 BSA-CHI-C 水凝胶的温度仅升高了 $3.7\text{ }^\circ\text{C}$,表明所制备的多功能 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶具有良好的光热性能。

2.4 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶的抗菌性能评价

采用涂布平板法考察了水凝胶的光热抗菌活性。如图 5 所示, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶+NIR 组

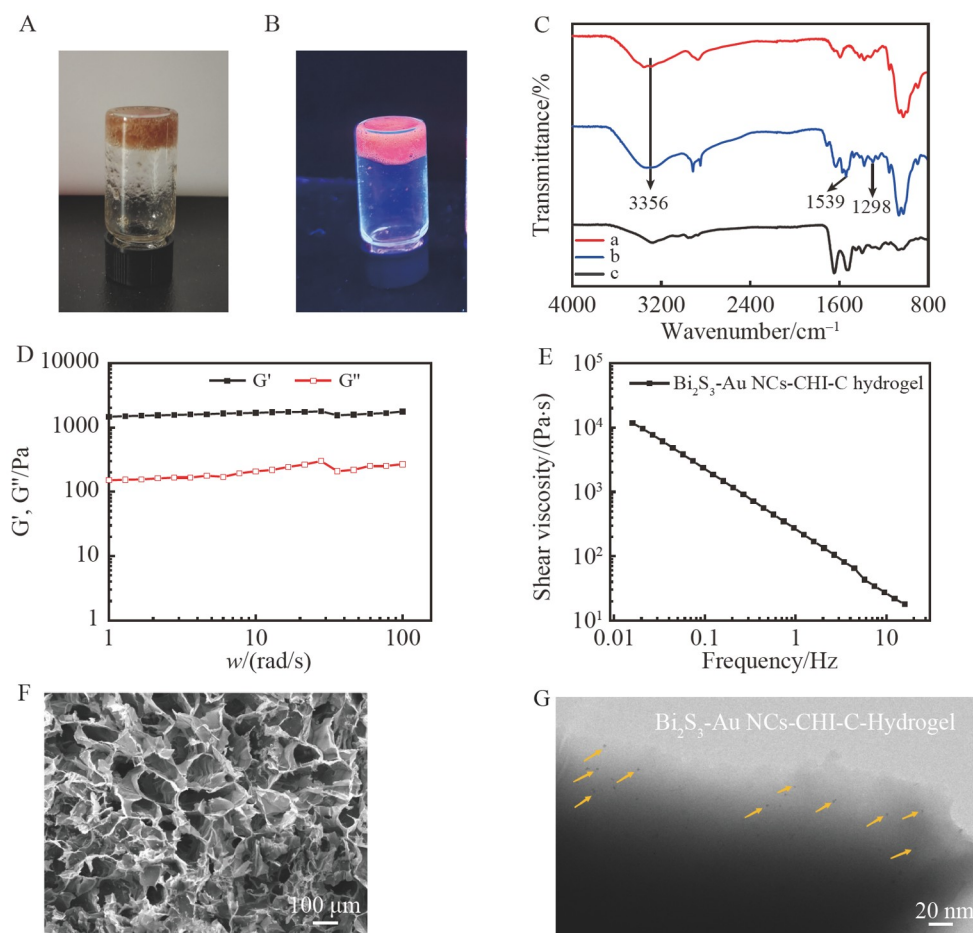


图3 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶在(A)自然光下和(B) 365 nm 紫外光照射下的照片; (C) CS (a), CHI-C (b) 和 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶 (c) 的红外光谱图; 水凝胶的流变测试: Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶的(D)振幅扫描和(E)频率扫描图; (F) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶的扫描电镜(SEM)图像; (G) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶的 TEM 图像

Fig.3 Optic photos of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel composite under (A) daylight and (B) irradiation of 365 nm light. (C) Fourier transform infrared spectra of (a) CS, (b) CHI-C and (c) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel. Rheological testing of hydrogels: (D) Amplitude scanning and (E) frequency scan of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel; (F) Scanning electron microscope (SEM) image of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel; (G) TEM image of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel

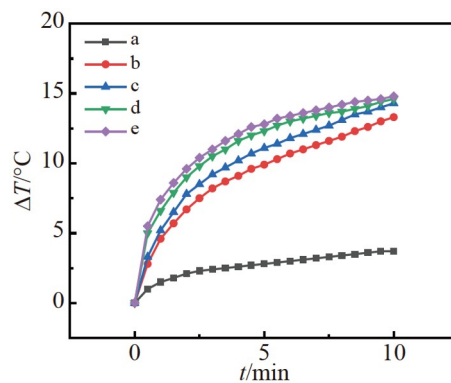


图4 不同浓度(C_{Bi})的 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶在 808 nm 近红外光(NIR)照射下的光热升温曲线: (a) 0 $\mu\text{g/mL}$; (b) 1 $\mu\text{g/mL}$; (c) 2 $\mu\text{g/mL}$; (d) 3 $\mu\text{g/mL}$; (e) 4 $\mu\text{g/mL}$

Fig.4 Temperature curves of different concentrations (C_{Bi}) of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel under 808 nm near infrared (NIR) light: (a) 0 $\mu\text{g/mL}$; (b) 1 $\mu\text{g/mL}$; (c) 2 $\mu\text{g/mL}$; (d) 3 $\mu\text{g/mL}$; (e) 4 $\mu\text{g/mL}$

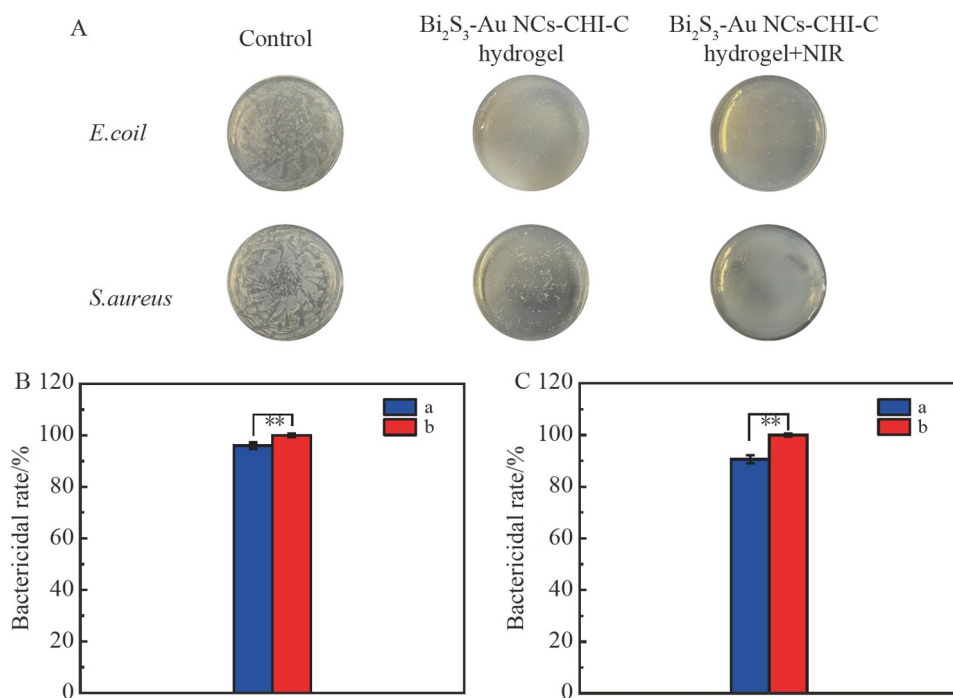


图5 (A) 不同处理条件下的菌落形成图; 不同处理条件下对(B)大肠杆菌和(C)金黄色葡萄球菌的杀菌率: (a) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶, (b) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶+NIR

Fig.5 (A) Photographs of bacteria growing under different treatments; Bactericidal rate of (B) *E. coli* and (C) *S. aureus* under different treatments: (a) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel, (b) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel+NIR

的琼脂平板表面未出现明显菌落,而对照组均出现了大量菌落,说明 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶具有较强的光热杀菌活性。

2.5 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶的细胞生物相容性和细胞水平光热性能评价

水凝胶伤口敷料作为生物材料,应具备良好的生物相容性。细胞相容性是评价材料的生物相容性的主要方法之一。通过 MTT 法评价了制备的水凝胶的细胞毒性。结果表明, Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶与 B16F10 细胞共孵育 24 h 后,细胞存活率均在 90%以上,说明此水凝胶具有良好的细胞相容性(图 6A)。经

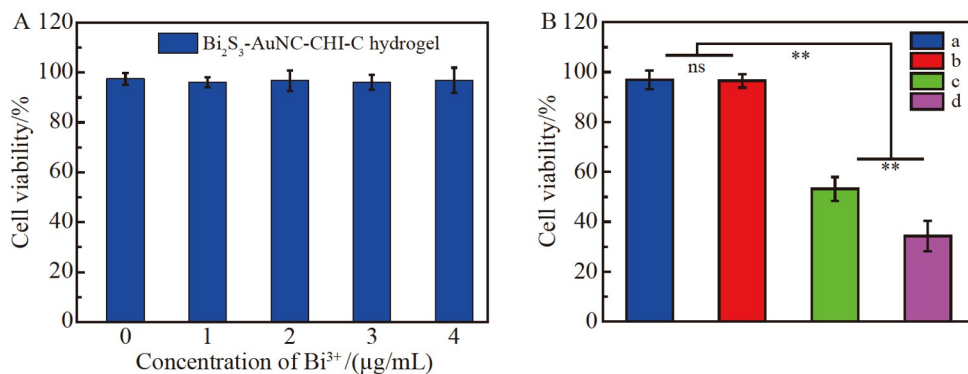


图6 (A) 不同浓度的 Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C 水凝胶与 B16F10 细胞共孵育 24 h 后的细胞存活率; (B) 不同处理条件下的 B16F10 细胞的细胞存活率: (a) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel, (b) BSA-CHI-C hydrogel, (c) BSA-CHI-C hydrogel+NIR, (d) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel+NIR

Fig.6 (A) Cell visibilities of B16F10 cells incubated with different concentrations of Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel composite for 24 h; (B) Cell viabilities of B16F10 cells incubated with B16F10 cells under different treatment conditions: (a) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel, (b) BSA-CHI-C hydrogel, (c) BSA-CHI-C hydrogel+NIR, (d) Bi_2S_3 -Au NCs-CHI-C hydrogel+NIR

过 NIR 光照后, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶组细胞存活率明显降低, 说明 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶在 NIR 照射下具有较强的杀死肿瘤细胞的能力(图 6B)。

2.6 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶活体评价

采用小鼠模型进一步评价了 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶促进伤口愈合的性能。 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶可以贴合于术后小鼠的伤口上(图 7A), 并且显示出较强的红色荧光, 通过监测荧光强度可实时精确监测其在伤口部位的填充情况(图 7B)。经 808 nm 近红外光照射 10 min 后, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶($C_{\text{Bi}}=2 \mu\text{g/mL}$)温度能够达到 49.2°C (图 7C)。在近红外光照射下, 治疗 11 d 后, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶组小鼠的伤口出现明显收缩; 14 d 后, 这一组小鼠伤口几乎完全愈合, 其它组小鼠伤口愈合效果较弱, 甚至有肿瘤复发迹象(图 7D 和 7E)。在治疗期间, 实验组小鼠的体重平稳增长, 表明所制备的水凝胶没有影响小鼠的正常生理机能(图 7F)。H&E 染色结果显示, 对比其它组, $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C+NIR}$ 水凝胶治疗组小鼠伤口处形成了较薄的完整表皮, 并且没有明显的淋巴细胞和中性粒细胞浸润, 说明所制备的水凝胶在近红外光照射下具有较好的防止肿瘤复发及促进伤口愈合的功能(图 7G)。

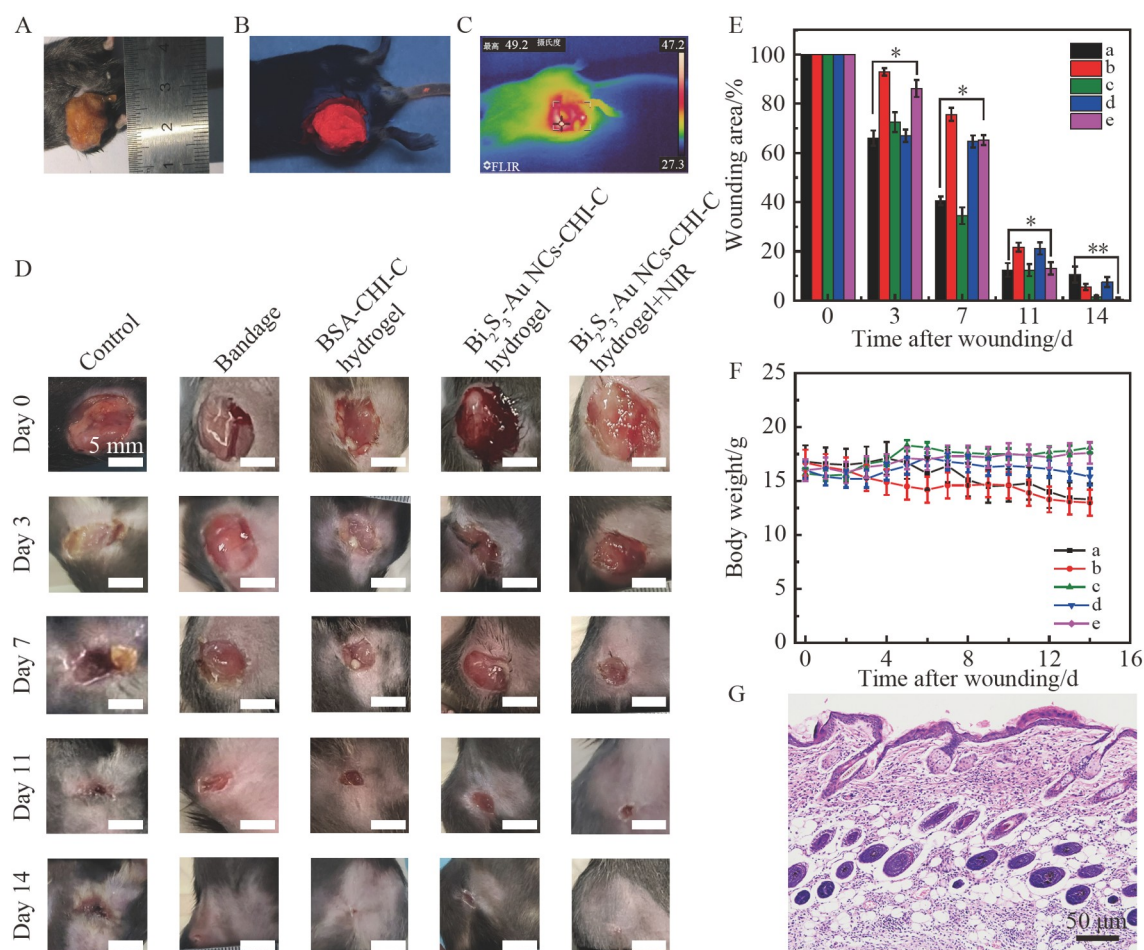


图7 (A) 敷水凝胶小鼠图像; (B) 敷水凝胶小鼠在 365 nm 光照下的图像; (C) 敷水凝胶小鼠的红外热图像; (D) 小鼠伤口的愈合的图像, 标尺为 5 mm; (E) 小鼠伤口的尺寸量化图; (F) 小鼠体重变化图: (a) 对照组, (b) 绷带, (c) BSA-CHI-C 水凝胶, (d) $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶, (e) $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶+NIR; (G) 治疗 14 d 后伤口组织的 H&E 染色图

Fig.7 (A) Images of mice treated with $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel; (B) Fluorescence image of mice treated with $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel under 365 nm light; (C) Infrared thermal image of mice treated with $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel; (D) Images of wound healing process; (E) Quantitative map of wound size and (F) weight change of mice: (a) control, (b) bandage, (c) BSA-CHI-C hydrogel, (d) $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel, (e) $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ hydrogel+NIR; (G) H&E staining image of wound tissue after 14-day treatment

3 结论

采用快速凝胶法制备了一种黏附能力强、光热转换效率高的可注射荧光 $\text{Bi}_2\text{S}_3\text{-Au NCs-CHI-C}$ 水凝胶,并将其用于黑色素瘤术后辅助治疗。实验结果表明,此水凝胶可以有效杀死残留肿瘤细胞,防止术后伤口细菌感染,促进术后伤口快速愈合。本研究为实体肿瘤术后辅助治疗提供了新方法。

References

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. *Ca-Cancer J. Clin.*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WU Ai-Jun, ZHU Min, ZHU Yu-Fang. *J. Inorg. Mater.*, 2022, 37(11): 1203-1216.
吴爱军, 朱敏, 朱钰方. *无机材料学报*, 2022, 37(11): 1203-1216.
- [3] WANG S, ZHENG H, ZHOU L, CHENG F, LIU Z, ZHANG H, ZHANG Q. *Biomaterials*, 2020, 260: 120314.
- [4] XIAO Bo, XU Shi-Lin, WU Feng-Xin, LIU Xuan-Xin, HUANG Yu-Guang, XU Hai-Yan. *Chin. J. Biomed. Eng.*, 2022, 41(6): 717-723.
校搏, 许仕琳, 吴凤新, 刘暄欣, 黄宇光, 许海燕. *中国生物医学工程学报*, 2022, 41(6): 717-723.
- [5] JIANG Y J, CAO Y Y, WU J, BAI R X, WAN S F, DAI L, SU J T, SUN H M. *Mater. Today Bio*, 2024, 25: 100960.
- [6] HE J, SHI M, LIANG Y, GUO B. *Chem. Eng. J.*, 2020, 394: 124888.
- [7] ZHANG S H, LI Y M, QIU X F, JIAO A Q, LUO W, LIN X J, ZHANG X H, ZHANG Z R, HONG J C, CAI P H, ZHANG Y H, WU Y, GAO J, LIU C S, LI Y L. *Bioact. Mater.*, 2021, 6(10): 3461-3472.
- [8] CHENG H, SHI Z, YUE K, HUANG X, XU Y, GAO C, YAO Z, ZHANG Y S, WANG J. *Acta Biomater.*, 2021, 124: 219-232.
- [9] HUANG W C, YING R, WANG W, GUO Y, HE Y, MO X, XUE C, MAO X. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30(21): 2000644.
- [10] ZHANG S, HOU J, YUAN Q, XIN P, CHENG H, GU Z, WU J. *Chem. Eng. J.*, 2020, 392: 123775.
- [11] WANG Wu, FAN Xiao-Lei, XIE Jie, HU Yi-He, ZENG Min. *Chin. J. Tissue Eng. Res.*, 2024, 28(5): 682-689.
王武, 樊晓磊, 谢杰, 胡懿何, 曾敏. *中国组织工程研究*, 2024, 28(5): 682-689.
- [12] ZHANG M, HUANG Y, PAN W, TONG X, ZENG Q, SU T, QI X, SHEN J. *Carbohydr. Polym.*, 2021, 253: 117213.
- [13] JING Yuan-Hao, LIU Bao-Rui, LI Ru-Tian. *Chin. J. Cancer Biother.*, 2023, 30(6): 523-527.
井源浩, 刘宝瑞, 李茹恬. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 523-527.
- [14] WU Yi-Dong, HONG Dan, HAO Wen-Juan, YE Dong. *Chin. J. Biomed. Eng.*, 2021, 40(5): 590-596.
吴益栋, 洪丹, 郝文娟, 叶栋. *中国生物医学工程学报*, 2021, 40(5): 590-596.
- [15] XU Wen-Jing, ZHAO Lin-Lin, ZHENG Ze-Lin, GAO Liu-Yi, LI Zheng-Zheng. *Acta Mater. Compos. Sin.*, 2022, 39(1): 266-274.
徐文静, 赵琳琳, 郑泽邻, 高留意, 李征征. *复合材料学报*, 2022, 39(1): 266-274.
- [16] IKEDA N, ARAMAKI K. *J. Oleo Sci.*, 2022, 71(8): 1169-1180.
- [17] ZHANG J, DONG H, JING X, WANG X, SHI Y, HE C, MA B, NIE J, ZHANG J, MA G. *ACS Appl. Bio Mater.*, 2023, 6(5): 1992-2002.
- [18] CHEN Xiao-Fang, ZHENG Guo-Shuang, LI Mao-Yuan, YU Wei-Ting. *Chin. J. Tissue Eng. Res.*, 2024, 28(5): 789-794.
陈小芳, 郑国爽, 李茂源, 于炜婷. *中国组织工程研究*, 2024, 28(5): 789-794.
- [19] FENG Zhi-Zi, SHEN Shi-Yang, MO Ran. *Chin. J. Pharm.*, 2022, 53(1): 28-36.
冯之资, 沈诗洋, 莫然. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(1): 28-36.
- [20] GAO P, WANG H, CHENG Y. *Chin. Chem. Lett.*, 2022, 33(2): 575-586.
- [21] SUN J, ZHAO H, XU W, JIANG G Q. *Front. Chem.*, 2022, 10: 1024177.
- [22] TONG C Y, ZHONG X H, YANG Y J, LIU X, ZHONG G W, XIAO C, LIU B, WANG W, YANG X P. *Biomaterials*, 2020, 243: 119936.
- [23] ZHAO X, LI S, HUANG T, SUN H, ZHU H, GUO H, LIU M. *New J. Chem.*, 2020, 44(43): 18724-18731.
- [24] WANG Y, WU Y, LONG L, YANG L, FU D, HU C, KONG Q, WANG Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, 13(28): 33584-33599.
- [25] HUANG Tong-Dai, CAO Yu-Yu, JIANG Yun-Jing, ZHAI Bei-Bei, BAI Rong-Xian, WU Jie, YOU Xiang-Yu, SUN Hong-Mei. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2023, 51(6): 982-993.
黄童黛, 曹玉玉, 江云静, 翟贝贝, 白荣先, 吴杰, 尤祥宇, 孙红梅. *分析化学*, 2023, 51(6): 982-993.

Injectable Fluorescent Bi₂S₃/Au Nanoclusters Hydrogel for Postoperative Photothermal Therapy of Tumor and Promoting Wound Healing

LI Zhuo, YANG Shao-Xian, LIU Rui, YANG Zheng-Lin, CAO Yu-Yu, SUN Hong-Mei*

(Key Laboratory of Fermentation Engineering (Ministry of Education), National '111' Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, Key Laboratory of Industrial Microbiology in Hubei, Hubei Province Cooperative Innovation Center for Industrial Fermentation, School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Abstract Herein, a new multifunctional hydrogel wound dressing was fabricated for the first time based on the crosslinking between catechol-modified chitosan (CHI-C) and bismuth sulfide-gold nanocluster nanoparticles (Bi₂S₃-Au NCs NPs) by simple stirring at room temperature within 1 min. Benefit from the good biocompatibility of CHI-C and excellent photothermal ability of Bi₂S₃-Au NCs NPs, it could achieve postoperative photothermal therapy of tumor residual tissue and wound healing. More importantly, the as-prepared hydrogel with fluorescent property could accurately monitor the postoperative wound filling in real-time, which was critical to wound healing, especially for irregular wounds. The smart hydrogel was expected to provide a new perspective for preventing and reducing cancer recurrence and wound infection after surgery.

Keywords Multifunctional hydrogel; Bismuth sulfide-gold nanocluster nanoparticles; Photothermal therapy; Fluorescence; Postoperative wounds

(Received 2024-05-28; accepted 2024-06-23)

Supported by the Collaborative Grant-in-Aid of the HBUT National "111" Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics (No. XBTK-2022007) and the Scientific Research Program Project of Hubei Provincial Department of Education (No. B2017047).