负载姜黄素可打印氨基酸基低共熔凝胶敷料制备及其体外性能和治疗口腔溃疡药效作用研究

关晓朵[1]，严文政[1]，李惠杰[1]，杨根生[1]，杨庆良[1*]，贺　悦[2*]
1. 浙江工业大学药学院，浙江 杭州　310014
2. 浙江省皮肤病医院，浙江 湖州　313200

摘　要：目的　制备基于氨基酸的低共熔凝胶敷料，对其体外性能及体内治疗口腔溃疡药效作用进行研究。**方法**　以赖氨酸、脯氨酸、精氨酸、甘氨酸为氢键供体，乳酸、柠檬酸、甘油、甘露醇、苹果酸为氢键受体，制备筛选低共熔溶剂（deep eutectic solvent，DES），以姜黄素溶解度为指标确定最优体系。基于甲基丙烯酰化明胶/甲基丙烯酰化壳聚糖（gelatin methacryloyl/chitosan methacryloyl，GelMA/CSMA）复合基质，结合 3D 打印技术优化处方工艺制备凝胶敷料，评价其机械性能、黏附性、溶胀特性和生物相容性，并构建 SD 大鼠口腔溃疡模型验证体内疗效。**结果**　最优 DES 体系（脯氨酸-乳酸 1∶12）对姜黄素的增溶能力达 0.789 mg/mL，较水中溶解度提升 700 余倍。最优打印处方和工艺参数分别为 1% CSMA-5% GelMA，0.1%苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰基膦酸锂（lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate，LAP），0.02%柠檬黄，20% DES 添加量，100 μm 打印层高，25 s 逐层曝光时间。所得氨基酸基凝胶敷料机械性能优异，黏附力 25 min 达 2.5 N，6 h 溶胀率约 500%。体外生物相容性显示，L929 细胞存活率均＞90%，DES 体系无显著细胞毒性；SD 大鼠口腔溃疡模型中，该凝胶可局部缓释姜黄素，使溃疡面积较对照组减少 40%，并有效降低中性粒细胞密度及炎症浸润程度。**结论**　成功制备负载姜黄素的氨基酸基 DES 凝胶敷料，具有良好的伤口适配性与精准药物释放行为，为口腔溃疡提供了高效、安全的治疗策略。

关键词：低共熔溶剂；氨基酸；姜黄素；凝胶敷料；口腔溃疡
中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)15 - 5874 - 16
DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.009

Preparation, *in vitro* performance, and therapeutic efficacy against oral ulcers of curcumin-loaded printable amino acid-based deep eutectic gel dressings

GUAN Xiaoduo[1], YAN Wenzheng[1], LI Huijie[1], YANG Gensheng[1], YANG Qingliang[1], HE Yue[2]
1. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China
2. Zhejiang Provincial Dermatology Hospital, Huzhou 313200, China

Abstract: Objective　To prepare an amino acid-based deep eutectic gel dressing and study *in vitro* performance and the *in vivo* therapeutic effect on oral ulcer. **Methods**　Deep eutectic solvents (DESs) were screened using lysine, proline, arginine, and glycine as hydrogen bond donors, and lactic acid, citric acid, glycerol, mannitol, and malic acid as acceptors, with curcumin solubility identifying the optimal system. Gel dressings were prepared by optimizing the formulation process based on the composite matrix of gelatin methacryloyl/chitosan methacryloyl (GelMA/CSMA) in combination with 3D printing technology. Its mechanical properties, adhesiveness, swelling, and biocompatibility were evaluated, and *in vivo* efficacy was verified in an SD rat oral ulcer model. **Results** The optimal DES system (proline-lactic acid, 1:12) increased curcumin solubility over 700-fold (0.789 mg/mL) compared to its solubility in water. The optimal printing formulation and process parameters were as follows: 1% CSMA, 5% GelMA, 0.1% lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate (LAP), 0.02% tartrazine, 20% DES content, 100 μm layer height, and a layer-by-layer exposure time of 25 s. The obtained amino acid-based gel dressing had excellent mechanical properties, with a 2.5 N adhesion force at 25 min and an approximately 500% swelling ratio at 6 h. *In vitro* biocompatibility showed that the survival rate of L929 cells was all

收稿日期：2026-02-16
基金项目：湖州市科技局公益研究项目—人口健康类（2025GY121）；浙江省中医药科技计划项目资助（2025ZL027）
作者简介：关晓朵，女，硕士研究生，研究方向为药物新剂型。Tel: 13458456645　E-mail: 221125070253@zjut.edu.cn
***通信作者：**贺　悦，女，副主任药师，硕士生导师，研究方向为基础药学研究与医院制剂开发。Tel: (0572)8064844　E-mail: hy66@zjspfb.com
杨庆良，男，副教授，博士生导师，研究方向为药物新剂型。Tel: (0571)88871077　E-mail: qyang@zjut.edu.cn

above 90%, and the DES system had no significant cytotoxicity. It also showed high *in vitro* biocompatibility (L929 viability > 90%, non-cytotoxic). *In vivo*, the gel achieved localized, sustained curcumin release in SD oral ulcer model rats, reducing ulcer area by 40% with decreased neutrophil density and inflammatory infiltration. **Conclusion** Successfully prepared an amino acid-based DES gel dressing loaded with curcumin, which exhibits excellent wound adaptability and precise drug release behavior, offering an efficient and safe therapeutic strategy for oral ulcers.

Key words: deep eutectic solvents; amino acids; curcumin; gel dressings; oral ulcer

口腔溃疡是口腔黏膜最常见的炎症之一[1]，以局部灼痛、进食困难和高复发率为主要临床特征。传统敷料（如普通药膜）成本低、易获取，但干燥环境会延缓上皮细胞迁移，减缓愈合进程[2]，且易与新生肉芽组织[3]粘连，造成更换时的二次损伤与疼痛。因此，伤口愈合理论逐渐由“干性愈合[4]”向“湿性愈合[5]”转变。功能型敷料（如水胶体、泡沫及薄膜[6]）能维持适宜的湿性环境[7]，加速细胞增殖与迁移，保留内源性生长因子来促进愈合[8-9]。此外，载药凝胶敷料更是实现了从“环境管理”到“靶向治疗”的跨越。此类敷料能负载多种活性成分，通过局部精准给药显著提高生物利用度，有效规避全身性不良反应，并对伤口愈合的不同病理阶段（止血、炎症、增生和重塑[10-12]）进行干预。

近年来，基于天然产物的药用敷料日益受到关注，其核心优势在于多靶点[13]、协同作用机制。姜黄素是从姜黄 *Curcuma longa* L.根茎中提取的疏水性多酚[14]，具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗癌和促进细胞凋亡[15-16]等作用，在创面愈合治疗中展现出独特潜力。但姜黄素水溶性差、口服生物利用度低[17]，且具有显著的光不稳定性[18]，严重限制其临床应用。现有用于口腔溃疡的载姜黄素敷料，如 Liu 等[19]报道的金属有机框架微针贴片载药量低且穿刺易致黏膜损伤；Guo 等[20]研究的聚氨酯姜黄素贴片残留碎片可能刺激黏膜。

低共熔溶剂（deep eutectic solvents，DES）为克服上述缺陷提供了新策略，它通常是由氢键供体（hydrogen bond donor，HBD）和氢键受体（hydrogen bond acceptor，HBA）通过氢键作用形成的熔点低于任一组分的物理混合物[21]。通过调控各组分的种类、物质的量配比及含水量，可实现对其相行为、物理性质及溶解性能的定向设计。其中，氨基酸基 DES 兼具来源广、成本低、可设计性强、可生物降解[22]等优势，能高效溶解姜黄素、提升其光稳定性，为创面敷料提供了理想的药物递送平台。

本研究旨在构建以脯氨酸和乳酸为功能组分的 DES 体系，通过优化处方组分提高姜黄素的溶解度；进而将该DES体系与光固化生物高分子材料（gelatin methacryloyl/chitosan methacryloyl，GelMA/CSMA）复合，结合 3D 打印技术制备载姜黄素氨基酸基低共熔凝胶敷料。系统评价该凝胶敷料的理化性能（包括流变学、溶胀、机械及黏附性能）、药物释放行为及生物相容性，并构建 SD 大鼠口腔溃疡模型验证其治疗效果，以期为口腔溃疡的局部治疗提供新型功能性敷料。

1 仪器与材料

1.1 仪器

AB135-6 型分析电子天平，梅特勒托利多科技（中国）有限公司；Nicolet iS 型傅里叶变换红外光谱仪、Multifuge X1R 型台式通风型离心机、MultiskanFC 型酶标仪，赛默飞世尔科技（中国）有限公司；SU8010 型扫描电子显微镜，日本日立有限公司；HD 600 MHz 型核磁共振氢谱仪，德国 Bruker Physik-AG 公司；TU-1900 型紫外可见分光光度计，北京普析通用仪器有限责任公司；X’Pert PRO 型 XRD 分析仪，荷兰 Panalytical 公司；LGJ-10 型真空冷冻干燥机，北京松原华兴科技有限公司；Mono X 型 3D 打印机，深圳纵维立方科技有限公司；DHR 20 型旋转流变仪、XT Plus 型质构仪，美国 TA 公司；动物生化分析仪，深圳迈瑞动物医疗科技股份有限公司。

1.2 试剂

苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰基膦酸锂（lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate，LAP），上海引昌新材料有限公司；姜黄素、醋酸、柠檬酸、甘油、甲醇，国药集团化学试剂有限公司；*L*-精氨酸、*L*-脯氨酸、*L*-赖氨酸、甘氨酸，上海麦克林生化科技有限公司；甘露醇、苹果酸，阿拉丁试剂有限公司；壳聚糖、明胶、甲基丙烯酸酐（methacrylic anhydride，MA）、碳酸氢钠、2-羟基-4′-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮［2-hydroxy-4′-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone，I2959］、乙酸、柠檬黄、二苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦［diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide，TPO］，上海阿拉

丁生化科技有限公司；乳酸，上海凌峰化学试剂有限公司；磷酸盐缓冲液（PBS），武汉博士德生物工程有限公司；DMEM 高糖培养基、CCK-8 试剂盒、Calcein-AM/PI 活/死细胞染色试剂盒，碧云天生物技术有限公司；青/链霉素，北京索莱宝科技有限公司；胎牛血清，杭州天杭生物科技有限公司。

1.3　动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只，体质量 180～200 g，购自浙江省医学科学院动物中心，合格证号为 20220009019261。该研究获得浙江工业大学实验动物伦理委员会批准，伦理号为 MGS20240313009。

2　方法与结果

2.1　氨基酸基姜黄素 DES 的制备及最优比例筛选

2.1.1　氨基酸基 DES 的制备　按照表 1 所示物质的量比将各氢键供体与氢键受体混合，于 80 ℃恒温水浴搅拌加热至形成澄清、均一的体系。用偏振光显微镜判断样品中是否有晶体残留或析出。结果如图 1 所示，15 种 DES 视野内均无亮斑或几何晶体出现，表明制备成功。

表 1　不同组合的氨基酸基 DES

Table 1　Different combinations of amino acid-based DES

氢键供体	氢键受体	物质的量比	氢键供体	氢键受体	物质的量比
赖氨酸	乳酸	1∶1、1∶6、1∶12	脯氨酸	乳酸	1∶1、1∶6、1∶12
	柠檬酸	1∶1、1∶2、1∶3		柠檬酸	1∶1、1∶2、1∶3
	甘油	1∶5、1∶6、1∶7		甘油	1∶5、1∶6、1∶7
	甘露醇	3∶1		葡萄糖	1∶1、1∶2、1∶3
	苹果酸	1∶1、1∶2、1∶3		甘露醇	3∶1
精氨酸	乳酸	1∶1、1∶6、1∶12		苹果酸	1∶1、1∶2、1∶3
	柠檬酸	1∶1、1∶2、1∶3	甘氨酸	柠檬酸	1∶1、1∶2
	甘油	1∶5、1∶6、1∶7		甘油	1∶5
	葡萄糖	1∶3		甘露醇	3∶1
	甘露醇	3∶1		葡萄糖	1∶1

2.1.2　姜黄素标准曲线的建立　精密称取姜黄素对照品，甲醇溶解后于 200～600 nm 扫描，确定最大吸收波长为 420 nm。配制 1～6 μg/mL 系列质量浓度的姜黄素对照品溶液，避光测定其在 420 nm 处的吸光度（A）值，绘制标准曲线，进行线性回归，得到线性回归方程为 Y＝0.160 6 X＋0.005 3，R^2＝0.999 7，结果表明姜黄素在此质量浓度范围内与 A 值呈良好的线性关系。

2.1.3　不同氨基酸基 DES 对姜黄素溶解度的影响考察及 Cur-DES 的制备　按照“2.1.1”项下筛选出的 15 种 DES 的物质的量比配制不同溶液，并向其加入过量的姜黄素，取适量用甲醇溶解后参照“2.1.2”项下方法测定姜黄素溶解度。测定结果见表 2。当脯氨酸与乳酸物质的量比为 1∶12 时，姜黄素有最佳溶解度（0.789 mg/mL），并以此制备 Cur-DES 溶液。

2.1.4　傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectroscopy，FT-IR）与核磁共振氢谱（nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy，^{1}H-NMR）分析

（1）FT-IR：精密称取脯氨酸、乳酸、脯氨酸-乳酸（1∶12）样品各 1 mg，分别与 100 mg 干燥、光谱纯的溴化钾粉末按比例混合，经研磨、压片处理后，利用傅里叶变换红外光谱仪进行检测。设定扫描光谱范围为 400～4 000 cm^{-1}，分辨率为 4 cm^{-1}。

（2）^{1}H-NMR：精密称取 5 mg 脯氨酸-乳酸（1∶12）样品溶于 0.5 ml 氘代甲醇，转移至核磁管中，使用核磁共振仪采集 ^{1}H-NMR 谱进行结构表征。

（3）FT-IR 和 ^{1}H-NMR 分析结果：结果如图 2、3 所示。在 FT-IR 谱图（图 2）中，脯氨酸-乳酸（1∶12）与单独的脯氨酸和乳酸相比，在 3 200～3 500 cm^{-1} 区域吸收峰明显展宽并向低波数方向发生红移，证明体系中形成了氢键。此外，脯氨酸-乳酸（1∶12）在 1 700 cm^{-1} 附近的 C＝O 伸缩振动区峰位发生了微小移动和强度变化，进一步说明分子间相互作用增强。再结合 ^{1}H-NMR 谱图（图 3），可以证明目标产物脯氨酸-乳酸（1∶12）制备成功。

2.1.5　稳定性考察

（1）存储稳定性：将 Cur-DES 置于室温［（25.0±0.2）℃］下，于 30 d 内的特定时间点（1、2、3、4、5、7、14、21、30 d）取样，在最大吸收波长处测定其 A 值以评价其稳定性。

（2）光照稳定性：对比姜黄素在氨基酸基 DES 和甲醇体系中，经 4 h 强光［（4 500±500）lx］直射前后的 A 值变化，以评估氨基酸基 DES 对姜黄素的光保护作用。

（3）稳定性考察结果：结果如表 3、4 所示。表 3 结果显示，样品 A 值在 14 d 内保持稳定，30 d 内整体变化较小，表明体系中姜黄素未发生明显沉淀或聚集，分散性良好，短期储存稳定性较好。表 4 结果显示，强光照射 4 h 后，姜黄素在氨基酸基 DES 中的 A 值由 3.53 降至 3.45（降解率 2.27%），而甲醇溶液中的姜黄素由 2.84 至 1.13（降解率 60.21%），表明 Cur-DES 具有良好的光稳定性。降解率计算公

图 1　DES 体系的偏光显微镜图像

Fig. 1　DES system polarized light microscopy images

表 2　不同氨基酸基 DES 对姜黄素的溶解度考察（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 2　Solubility of curcumin in different amino acid-based DESs（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

氢键供体	氢键受体	物质的量比	姜黄素溶解度/(mg·mL^{-1})
赖氨酸	乳酸	1∶6	0.201±0.009
		1∶12	0.552±0.014
	苹果酸	1∶1	0.052±0.008
		1∶2	0.096±0.006
		1∶3	0.127±0.008
	甘露醇	3∶1	0.155±0.010
精氨酸	乳酸	1∶6	0.047±0.011
		1∶12	0.288±0.011
脯氨酸	乳酸	1∶6	0.384±0.013
		1∶12	0.789±0.010
	柠檬酸	1∶1	0.016±0.008
		1∶2	0.060±0.010
		1∶3	0.079±0.009
	甘油	1∶5	0.022±0.008
		1∶6	0.024±0.011

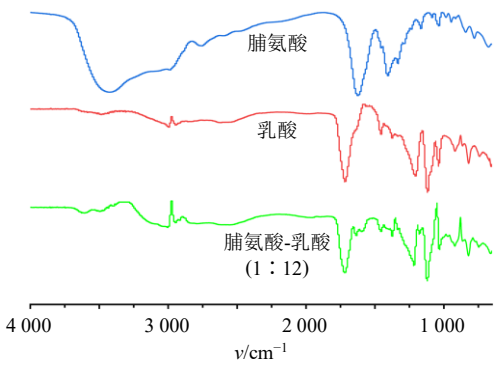


图 2　脯氨酸、乳酸和脯氨酸-乳酸（1∶12）的 FT-IR 谱图

Fig. 2　FT-IR spectra of proline, lactic acid and proline-lactic acid (1:12)

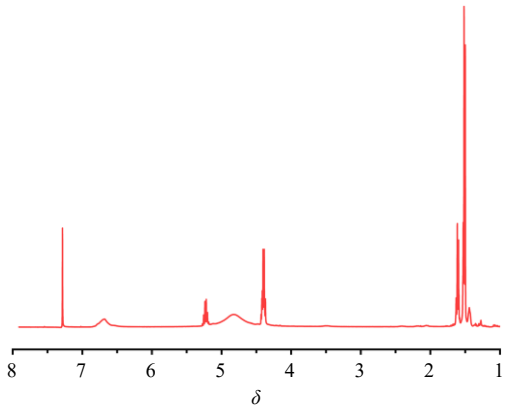


图 3　脯氨酸-乳酸（1∶12）的 ^{1}H-NMR 谱图

Fig. 3　^{1}H-NMR spectra of proline-lactic acid (1:12)

表 3　DES-Cur 储存稳定性考察（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 3　Storage stability of DES-Cur（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

t/d	A 值	t/d	A 值	t/d	A 值
1	1.98±0.08	4	1.91±0.06	14	1.84±0.04
2	1.98±0.07	5	1.89±0.08	21	1.81±0.05*
3	1.95±0.08	7	1.87±0.07	30	1.80±0.07*

与第 1 天比较：*P<0.05。

*P < 0.05 *vs* day 1.

表 4　Cur-DES 光照稳定性考察（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 4　Photostability of Cur-DES（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

样品	姜黄素 A 值	
	甲醇	氨基酸基 DES
光照前	2.84±0.10	3.53±0.13
光照后	1.13±0.09***	3.45±0.06

与同一体系下光照前比较：***P<0.001。

***P < 0.001 *vs* same system before illumination.

式如下。

降解率＝(A_0－A_1)/A_0

A_0 表示光照前 A 值，A_1 表示光照后 A 值

2.2　氨基酸基 DES 凝胶敷料的制备

2.2.1　CSMA 与 GelMA 的制备　将 1 g 壳聚糖溶于 100 mL 1%醋酸溶液中，制备 0.01 g/mL 壳聚糖溶液。随后，缓慢滴加 0.5 mL MA，于 60 ℃水浴中反应 12 h。然后，采用饱和碳酸氢钠溶液中和反应液，并使用截留相对分子质量为 8 000～14 000 的透析袋连续透析 5 d（每日更换去离子水 2 次）。最后，经−80 ℃预冻及 24 h 冷冻干燥，即得白色海绵状固体甲基丙烯酰化壳聚糖（methacrylated chitosan，CSMA）。

将 10 g 明胶溶于 100 mL 预热的 PBS 中，避光条件下缓慢滴加 10 mL MA，反应 3 h。加入 200 mL PBS 终止反应，所得溶液经离心处理后，采用截留相对分子质量为 8 000～14 000 的透析袋连续透析 7 d（每日换去离子水 2 次）。最后，产物经−80 ℃预冷及 24 h 冻干，即得白色泡沫状液体甲基丙烯酰化明胶（methacrylated gelatin，GelMA）。

2.2.2　CSMA 与 GelMA 的表征

（1）FT-IR：精密称取 CSMA、GelMA、明胶、壳聚糖样品各 1 mg，与 100 mg 干燥、光谱纯的溴化钾粉末充分混合。在波数 4 000～400 cm^{-1} 区域进行表征，通过对比壳聚糖、明胶的 FT-IR 验证反应是否成功。结果如图 4、5 所示。图 4 中，CSMA 在 1 659、1 540、1 310 cm^{-1} 处对应的酰胺键（-NH-CO-）的特征吸收峰的强度，较壳聚糖明显增强，同时在

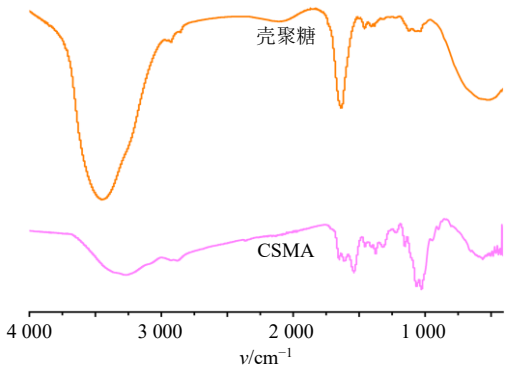


图 4　壳聚糖和 CSMA 的 FT-IR 图谱

Fig. 4　FT-IR spectra of chitosan and CSMA

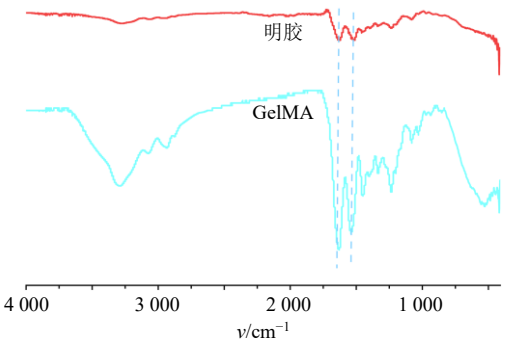


图 5　明胶和 GelMA 的 FT-IR 图谱

Fig. 5　FT-IR spectra of gelatin and GelMA

1 730～1 740 cm^{-1} 区域无明显吸收峰，证实了 MA 与壳聚糖发生了 *N*-酰化反应并具有良好的选择性。图 5 结果显示，与明胶相比，GelMA 在 1 640 cm^{-1}（酰胺带 I，C=O 伸缩振动）和 1 537 cm^{-1}（酰胺带 II，N-H 与 C-N 耦合）处的吸收峰强度及峰形发生了明显变化，表明明胶中的-NH_2 与 MA 发生了缩合反应，成功引入了甲基丙烯酰基，证明 GelMA 制备成功。

（2）^{1}H-NMR：精密称取壳聚糖、CSMA、明胶、GelMA 样品各 5 mg，分别溶解于 0.50 mL 氘代水（D_2O）中，经超声处理至完全溶解后，转移至核磁管以供氢谱测定。^{1}H-NMR 谱图进一步证实了化学改性的成功，结果如图 6 所示。CSMA 较壳聚糖在 δ 5.4～5.6 处新增了乙烯基质子峰，并在 δ 1.8 处出现了甲基峰，证实 MA 成功接枝到壳聚糖分子链上。同样，GelMA 在 δ 5.24、5.62 处出现了归属于烯烃双键的特征峰，证明明胶已顺利完成甲基丙烯酰化

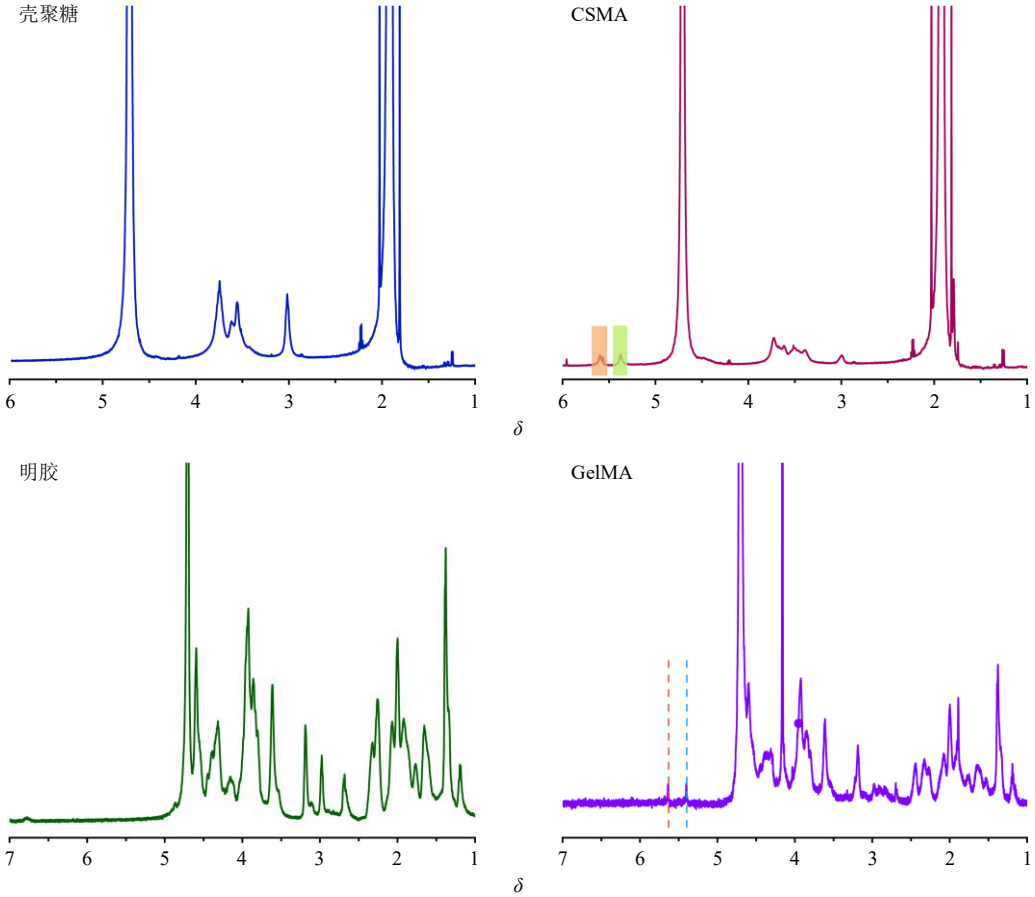


图 6　壳聚糖、CSMA、明胶和 GelMA 的 ^{1}H-NMR 图谱

Fig. 6　^{1}H-NMR spectra of chitosan, CSMA, gelatin and GelMA

改性。

2.2.3　氨基酸基姜黄素 DES 凝胶敷料处方设计处方的选择　首先，制备不同 CSMA-GelMA 用量（0.5%、1.0%、1.5%、2.0%）的水凝胶，通过对比 I2959 与 LAP 的成胶时间与交联速率筛选出较优的光引发剂。随后，采用单因素实验优化不同用量 CSMA（0.5%、1.0%）与 GelMA（5.0%、10.0%）复合基质、光引发剂 LAP 用量（0.05%、0.10%、0.20%、0.30%）、光吸收剂柠檬黄用量（0.01%、0.02%、0.03%、0.04%）、DES 用量（10%、20%、30%、40%、50%）及打印参数（层高、曝光时间）。

使用 SolidWorks 2020 3D 建模软件构建标准模型（图 7），经 Photon WorkShop V2.1.24 软件切片后导入 3D 型打印机成型。最后通过游标卡尺测量尺寸偏差以确定最优工艺条件。结果见图 8～12 和表 5～7。

图 8 为不同凝胶光交联的示意图。成胶时间随 CSMA 与 GelMA 用量的增加而缩短。同等用量下，

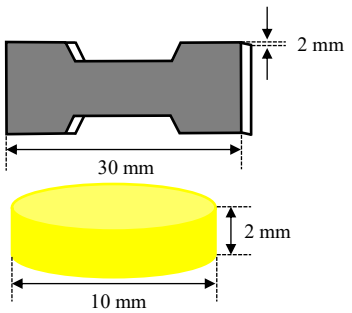


图 7　哑铃和圆柱数字模型示意图

Fig. 7　Dumbbell and cylindrical digital model

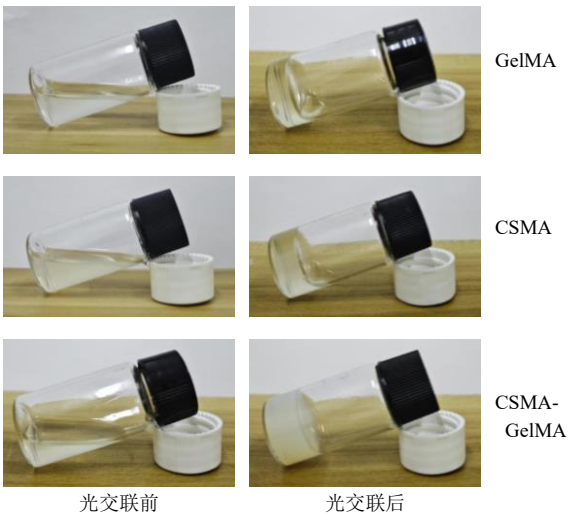
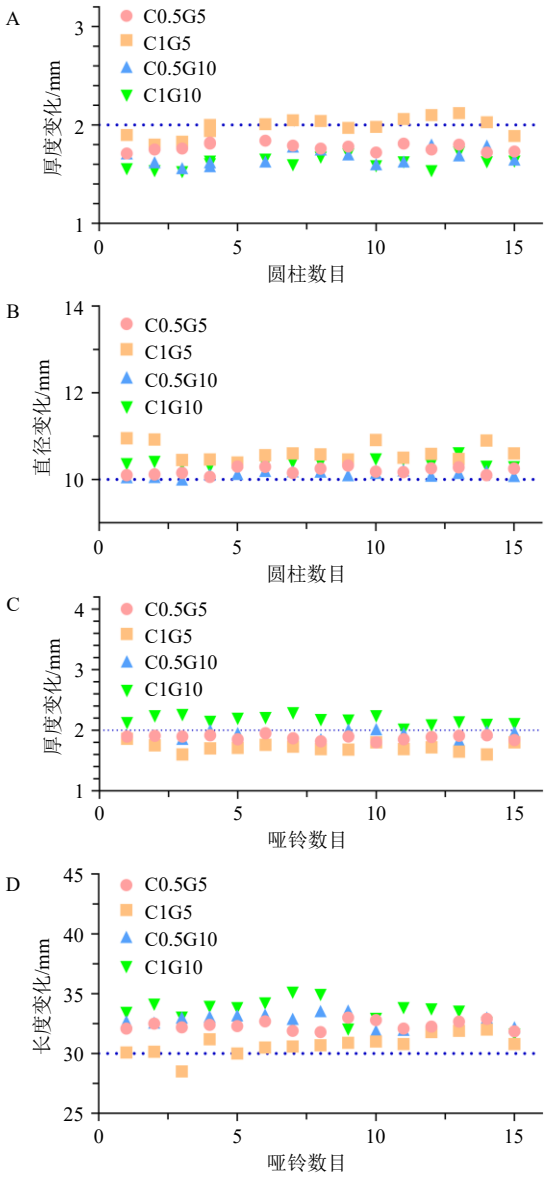


图 8　不同凝胶光交联的示意图

Fig. 8　Schematic diagram of photochemical crosslinking in different gels



A-圆柱体厚度变化；B-圆柱体直径变化；C-哑铃实体厚度变化；D-哑铃实体长度变化；图 10～12 同。

A-changes in cylinder thickness; B-changes in cylinder diameter; C-changes in solid thickness of dumbbell; D-changes in solid diameter of dumbbell; sames as figures 10—12.

图 9　不同 CSMA-GelMA 用量对打印成型性的影响

Fig. 9　Influence of different CSMA-GelMA dosage on printability

LAP 引发速率高于 I2959，固化效率更佳，故选其为光引发剂（表 5）。表 6 为不同打印条件下的打印结果，图 9～12 为不同打印条件下圆柱体及哑铃形厚度与直径的变化。综合图表来看，CSMA 与 GelMA 用量对样条宏观尺寸无显著影响，但高浓度体系会导致宽度偏差增大。这是因为光交联密度的增加，诱发了边缘过度固化，且所得疏松的三维网络结构可能干扰药物释放。权衡成型质量与结构特

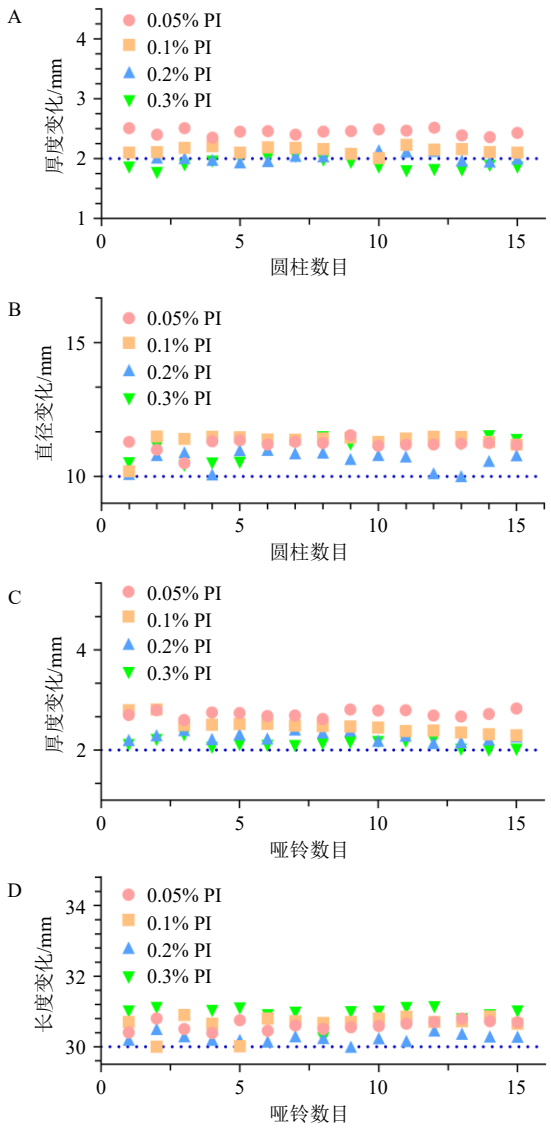


图 10 光引发剂对打印成型性的影响

Fig. 10 Influence of photoinitiators on printability

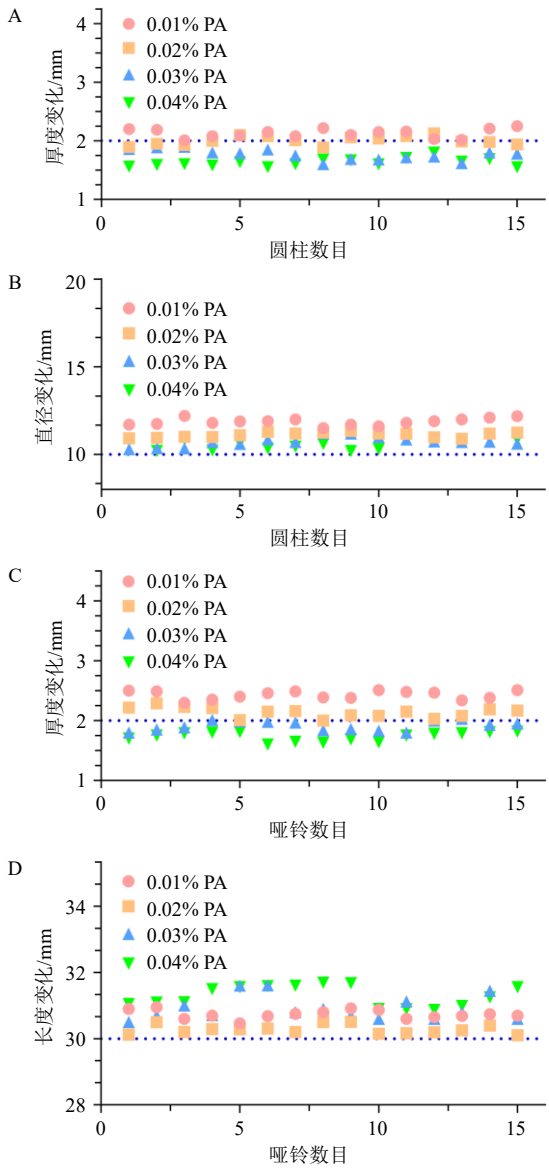


图 11 光吸收剂对打印成型性的影响

Fig. 11 Influence of photoabsorbers on printability

性，选定 C1G5（1% CSMA/5% GelMA）为最优基质组合（图 9），并确定 LAP 用量为 0.10%（图 10）。随柠檬黄用量从 0.01%增至 0.04%，圆柱体厚度相对稳定，而哑铃形长度和厚度及圆柱体直径呈下降趋势（图 11）。0.02%柠檬黄的打印偏差最小，成型精度最优，故选其为最佳用量。DES 含量对打印实体成型性影响较小，但打印尺寸普遍高于标准值，可能因其氢键结构增强光吸收导致过度固化。占比过高会导致可交联双键密度降低，降低凝胶强度并增大尺寸波动，综合考虑选定 20%为最佳添加量（图 12）。打印参数方面（表 7），50 μm 层高因精度不足致形态缺失，150～200 μm 则出现过度固化，故选定 100 μm 为最佳层高；曝光时间 20 s 交联不充分，30 s 过度交联致厚度偏差过大，故确定 25 s 为最优曝光时间。

综上，基于最优处方组成、用量及打印工艺参数制备 CSMA-GelMA-Cur，CSMA-GelMA-DES-Cur 凝胶敷料。具体为（总量为 100 g）：1% CSMA，5% GelMA，0.1% LAP，0.02%柠檬黄，20% DES（含 14.35 mg Cur），73.88%去离子水。该条件下，凝胶成型完整、尺寸偏差小、机械性能适宜，可适配口腔溃疡敷料的制备需求。

2.3 氨基酸基 DES 凝胶敷料体外性能研究

2.3.1 形态学测定 将冷冻干燥后的 CSMA-GelMA 和 CSMA-GelMA-DES 复合凝胶经液氮脆断，用导电胶将断面粘贴于金属载物台一侧，喷金处理后，采用扫描电子显微镜（scanning electron

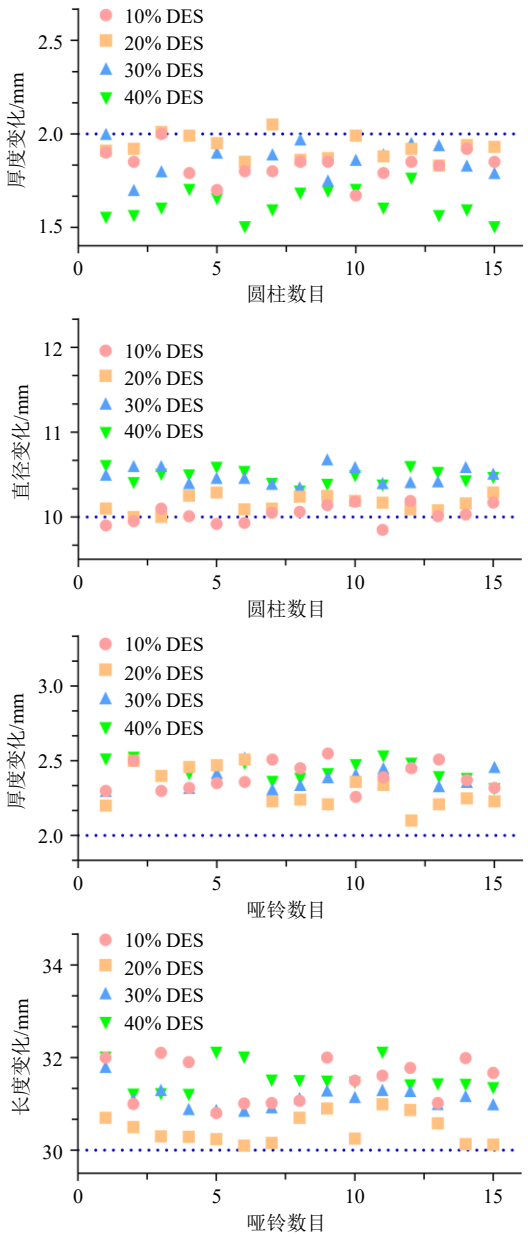


图 12　DES 的添加量对打印成型性的影响

Fig. 12　Influence of additive amount of DES on printability

表 5　不同光引发剂的固化时间（$\bar{x} \pm s$, $n = 3$）

Table 5　Curing time of different photoinitiators ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

CSMA-GelMA 用量/%	固化时间/s	
	I2959 (365 nm)	LAP (405 nm)
0.50	41.67±1.53	29.00±1.00
1.00	37.33±2.08	25.00±1.00
1.50	23.67±1.53	17.67±1.53
2.00	21.00±1.00	11.67±1.53

microscope，SEM）（加速电压 6 kV）观察其多孔结构。结果（图 13）显示，CSMA-GelMA-DES 凝胶具有均匀的多孔结构，平均孔径约 50 μm，且孔隙分布均匀。与 CSMA-GelMA 相比，其平均孔径明显更小，内部互联结构更为致密。这主要归因于 DES 与 CSMA 及 GelMA 分子间的氢键作用，提高了体系的交联密度。

表 6　不同处方设计打印结果（$\bar{x} \pm s$, $n = 3$）

Table 6　Printing results of different formulation designs ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

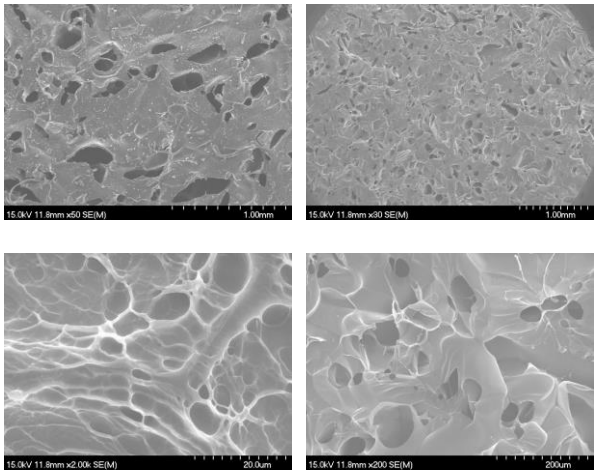
处方设计		圆柱体		哑铃	
		直径/mm	厚度/mm	长度/mm	厚度/mm
CSMA-GelMA	C0.5G5	10.20±0.10	1.93±0.15	28.97±2.78	1.87±0.06
	C1G5	11.53±0.32	1.77±0.06	32.27±0.60	1.87±0.12
	C0.5G10	10.90±0.36	1.60±0.10	32.87±0.51	1.80±0.10
	C1G10	11.67±0.35	1.57±0.06	33.17±0.70	2.17±0.12
LAP	0.05%	24.00±1.00	1.13±0.03	33.57±0.21	2.70±0.10
	0.10%	21.00±1.00	1.14±0.02	33.87±0.15	2.53±0.25
	0.20%	20.00±1.00	1.29±0.02	34.33±0.15	2.23±0.21
	0.30%	19.00±1.00	1.33±0.02	35.00±0.10	2.13±0.21
柠檬黄	0.01%	20.67±1.15	1.19±0.03	33.83±0.21	2.40±0.10
	0.02%	20.00±1.00	1.11±0.02	33.27±0.21	2.17±0.06
	0.03%	16.33±0.58	1.07±0.05	32.67±0.85	2.00±0.17
	0.04%	15.00±1.00	1.10±0.02	32.17±0.76	1.70±0.10
DES	10%	13.00±0.10	1.90±0.10	34.70±0.61	2.47±0.15
	20%	13.10±0.10	1.83±0.21	35.00±0.30	2.37±0.15
	30%	13.20±0.26	1.63±0.15	35.07±0.25	2.40±0.10
	40%	13.30±0.26	1.97±0.15	35.23±0.25	2.47±0.06

表 7　层高和曝光时间对打印成型性的影响

Table 7　Influences of layer height and exposure time on printability

层高/μm	逐层曝光时间/s	是否脱落	打印完整性
50	25	是	形态完整，边缘有残缺
100	25	否	形态完整，厚度无明显差异
150	25	否	形态完整，厚度差异大
200	25	否	形态完整，过度固化，厚度差异大
100	20	是	形态完整，厚度差异大
100	25	否	形态完整，厚度无明显差异
100	30	否	形态完整，厚度略增加
100	35	否	形态完整，过度固化，厚度差异大

2.3.2　流变学行为测定　在 25 ℃、应变 1%的条件下，对 CSMA-GelMA 及 CSMA-GelMA-DES 前驱体溶液进行动态频率扫描（0.1～100 rad/s），测定其储能模量（G'）与损耗模量（G''），每组重复 3 次。结果（图 14）显示，低频区 $G''>G'$，体系呈类液体行为；随着角频率增加，G'增速超过 G''，体系逐渐



CSMA-GelMA　　CSMA-GelMA-DES

图 13　CSMA-GelMA 和 CSMA-GelMA-DES 的 SEM 图

Fig. 13　SEM images of CSMA-GelMA and CSMA-GelMA-DES

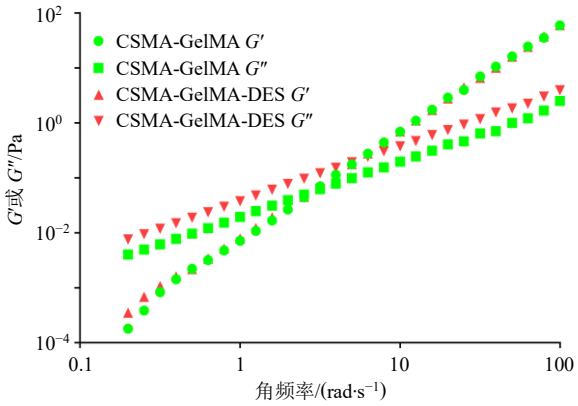


图 14　CSMA-DES 和 CSMA-GelMA-DES 的流变性能

Fig. 14　Rheological properties of CSMA-GelMA and CSMA-GelMA-DES

向类固体转变，弹性响应占主导。该流变特性由交联速率与交联密度决定，直接影响给药系统在黏膜环境中的机械强度与弹性行为。

2.3.3　溶胀性能测定　将制备的等尺寸圆柱形凝胶（Φ 20 mm×H 10 mm）浸没于 37 ℃的 PBS 中。定期取出凝胶样品，用滤纸轻轻吸干多余水分后称定质量，重复操作直至溶胀平衡。结果如图 15 所示，随着 GelMA 与 DES 组分的加入，凝胶溶胀率逐渐降低，并于 6 h 达到溶胀平衡。结果表明，通过组分优化可有效抑制过度溶胀，保障凝胶在湿润生理环境中的结构稳定性。溶胀率计算公式如下。

$$溶胀率=(W_t-W_0)/W_0$$

W_0 和 W_t 分别为初始和预设时凝胶的质量

2.3.4　机械性能与黏附性能测定　机械性能采用质构仪以 30 mm/min 的速度压缩圆柱形凝胶至断裂，

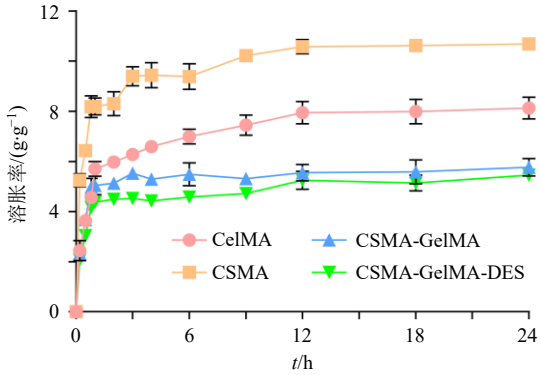


图 15　不同凝胶样品的溶胀率随时间变化的曲线（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig. 15　Curves of swelling rates of different gel samples over time ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

记录应力-应变曲线，同时获得压缩强度，重复 3 次。

体外黏附力测试用质构仪测定。取 1 cm² 生理盐水清洗后的新鲜鸡蛋膜固定于 P6 探头，凝胶表面滴加 100 μL 人工唾液浸润后，以 0.5 mm/s 速度、0.049 N 触发力按压 30 s，再以相同速度拉伸分离，记录最大分离力。

黏附时间参照小杯桨法测定。将 1 cm² 鸡蛋膜固定于搅拌桨，滴加人工唾液按压 1 min 后，加入 100 mL 人工唾液于 37 ℃、30 r/min 条件下搅拌，记录脱落时间。

结果如图 16 和表 8 所示，与未加 DES 的软脆凝胶相比，CSMA-GelMA-DES 水凝胶压缩强度显著提升。这归因于 DES 的氢键网络与聚合物链相互作用，增强了其力学性能。该凝胶在湿润状态下，最大黏附力达 2.5 N，持续时间约为 25 min。这种湿态黏附性能，有助于凝胶在复杂口腔环境下的稳定滞留，从而有效保护受损黏膜并促进其生物功能恢复。

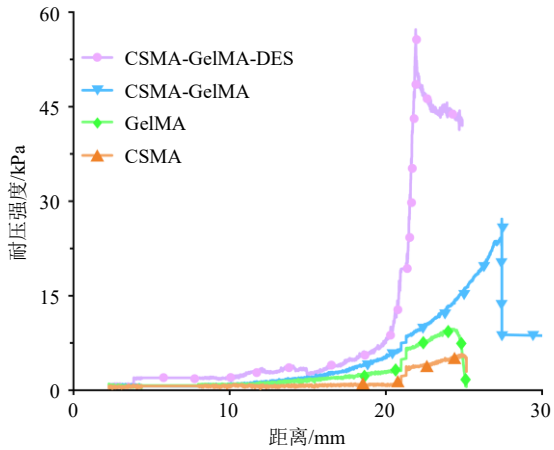


图 16　不同凝胶的应力-应变曲线

Fig. 16　Stress-strain curves of different gels

表 8　机械强度与黏附性能测定结果（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 8　Results of mechanical atrength and adhesion performance tests ($\bar{x} \pm s$, n =3)

组别	压缩强度/kPa	黏附时间/min	黏附力/N
CSMA	5.13±0.32	0.75±0.05	0.70±0.10
GelMA	10.50±0.50**	5.10±0.10***	1.00±0.06*
CSMA-GelMA-DES	57.55±0.78***	26.47±2.89***	3.15±0.15***
CSMA-GelMA	27.30±1.18***	7.93±0.40***	1.56±0.05***

与 CSMA 组比较：*P<0.05　**P<0.01　***P<0.001。

*P < 0.05　**P < 0.01　***P < 0.001 *vs* CSMA group.

2.3.5　体外药物释放考察　将 CSMA-GelMA-DES-Cur 凝胶封装于截留相对分子质量为 3 500 的透析袋中，浸入 200 mL 含 0.75%聚山梨酯 80 的 PBS（满足漏槽条件）中，37 ℃恒温摇床中振荡。在预设时间点取样 2 mL，并立即补足等温、等体积的新鲜 PBS。采用紫外分光光度计测定最大吸收波长处的 A 值。计算姜黄素的质量浓度及累积释放率。结果（图 17）显示，2 组凝胶均表现为前 10 h 快速释放、后趋于平缓（至 72 h）的缓释特征。其中，CSMA-GelMA-DES-Cur 组的累积释放率约为 45%，显著高于未添加 DES 组，这是由于 DES 抑制了打印过程中姜黄素的析出，提升了该制剂的载药稳定性与生物利用度。结果证实该体系作为口腔黏膜给药系统具有良好的临床应用潜力。

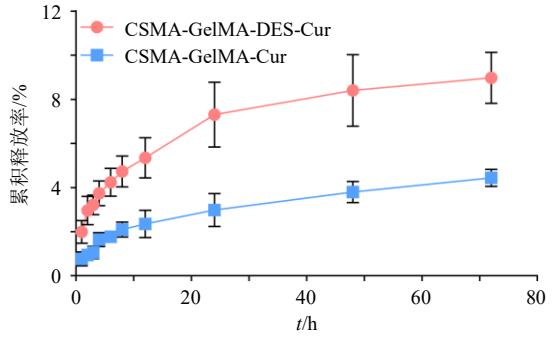


图 17　CSMA-GelMA-DES 和 CSMA-GelMA 凝胶中姜黄素的体外释放曲线（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Fig. 17　*In vitro* release curve of curcumin in CSMA-GelMA-DES and CSMA-GelMA gel ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

2.3.6　生物相容性考察

（1）体外细胞毒性评价（CCK-8 法）：取对数生长期的小鼠成纤维细胞 L929，以 5 000 个/孔的密度接种于 96 孔板中，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 24 h 待其贴壁。分别取 CSMA-GelMA、CSMA-GelMA-DES、CSMA-GelMA-DES-Cur 样品 75 mg 于 5 mL 含 10%胎牛血清完全培养基中浸提（37 ℃，避光）12 h。弃 96 孔板原培养基，然后加入各组浸提液 100 μL，空白组（不接种细胞）、对照组均加入不含药物的培养基。继续培养 24、48、72 h 后，每孔加入 10 μL CCK-8 试剂，孵育 2 h。利用酶标仪测定细胞活性。结果如表 9 所示，各组细胞存活均维持在 90%以上，且组间无显著差异。细胞存活率计算公式如下。

细胞存活率＝($A_{实验}$－$A_{空白}$)/($A_{对照}$－$A_{空白}$)

$A_{实验}$为实验组测得的 A 值，$A_{空白}$为空白组测得的 A 值，$A_{对照}$为对照组测得的 A 值

表 9　L929 细胞在不同凝胶中的细胞存活率（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 9　Cell viability of L929 cells in different gels ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	剂量/(mg·mL^{-1})	细胞存活率/%		
		24 h	48 h	72 h
对照	–	101.78±5.16	104.96±1.41	102.91±3.94
CSMA-GelMA	15	100.49±3.86	107.25±1.03	102.95±2.17
CSMA-GelMA-DES	15	97.53±1.72	92.74±5.56	94.28±7.24
CSMA-GelMA-DES-Cur	15	97.34±2.99	94.71±3.54	90.91±8.26

（2）活/死细胞染色实验：采用钙黄绿素-AM（Calcein-AM）和碘化丙啶（propidium iodide，PI）对 L929 细胞进行活/死细胞染色实验表征材料毒性。将 L929 细胞接种于 35 mm 共聚焦小皿，分别取 CSMA-GelMA、CSMA-GelMA-DES、CSMA-GelMA-DES-Cur 样品 75 mg 于 5 mL 完全培养基中浸提（37 ℃，避光）12 h。加入紫外灭菌的凝胶浸提液 1 mL 作为实验组，加入等体积完全培养基作为对照组，共培养 48 h 后，弃去培养基并用 PBS 清洗。每孔加入 100 μL 含 2 μmol/L Calcein-AM 与 PI 的染色工作液，37 ℃避光孵育 30 min，再次以 PBS 清洗后于共聚焦显微镜下观察。结果如图 18 和表 10 所示，染色 24、48 h 时，镜下观察显示各组细胞形态正常，表明所用材料对细胞具有良好的生物相容性。且在 48 h 时，CSMA-GelMA-DES-Cur 组表现出更强的细胞增殖活性。

（3）细胞迁移实验：采用划痕实验评估凝胶对细胞迁移的影响。分别取 CSMA-GelMA、CSMA-GelMA-DES、CSMA-GelMA-DES-Cur 样品 75 mg 置于 5 mL 无血清培养基中浸提，无菌过滤后备用。当 6 孔板内 L929 细胞达 90%～100%密度时，用 200 μL 枪头划痕，PBS 清洗后加入浸提液干预。分别于 0、24 h 在光学显微镜下观察划痕愈合情况，计算细胞迁移率。结果（图 19 和表 11）显示，L929

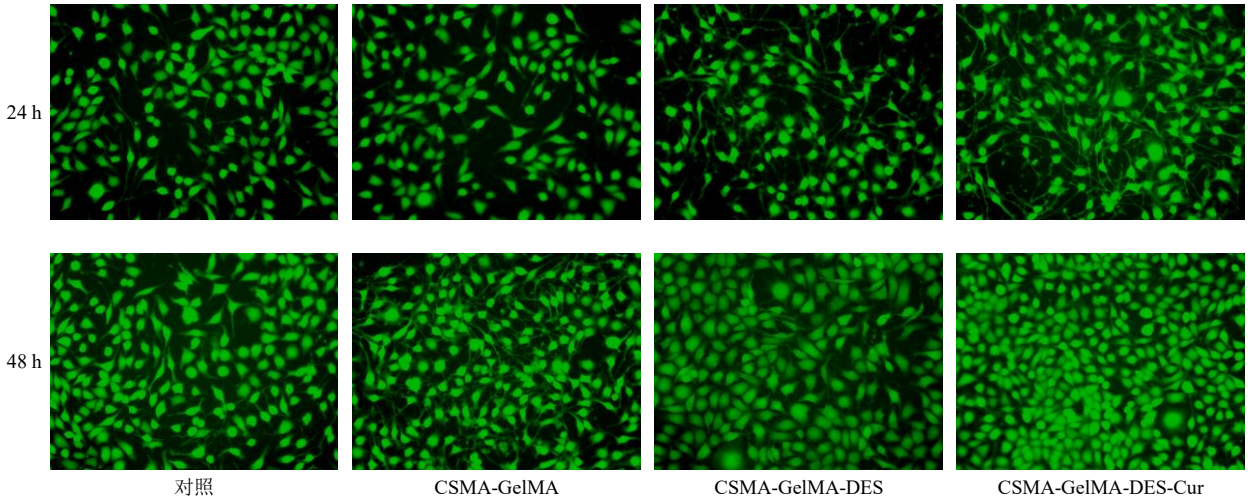


图 18 L929 细胞在不同凝胶中的活/死染色图像（×40）

Fig. 18 Live/dead staining images of L929 cells in different gels (× 40)

表 10 相对细胞数（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 10 Relative cell count ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	剂量/(mg·mL^{-1})	相对细胞数/%	
		24 h	48 h
对照	–	97.04±2.58	101.20±1.59
CSMA-GelMA	15	87.44±2.45	109.93±0.49***
CSMA-GelMA-DES	15	91.14±6.19	117.66±0.82***
CSMA-GelMA-DES-Cur	15	84.78±1.22	162.26±4.98***

与相同组别 24 h 比较：***P<0.001。

***P < 0.001 *vs* same group 24 h.

细胞与载姜黄素凝胶提取物共培养 24 h 后，其迁移率较对照组显著提高。这表明该凝胶可有效促进细胞迁移，为口腔黏膜缺损愈合提供了有利的治疗潜力。计算公式如下。

迁移率＝(A_0－A_t)/A_0

A_0 表示初始划痕面积，A_t 表示在 t 时刻的划痕面积

2.4 氨基酸基 DES 凝胶敷料药效学研究

2.4.1 口腔溃疡模型的构建与给药 选择 20 只适应性喂养 5 d 的 SD 大鼠，经异氟烷麻醉，在其左下颊

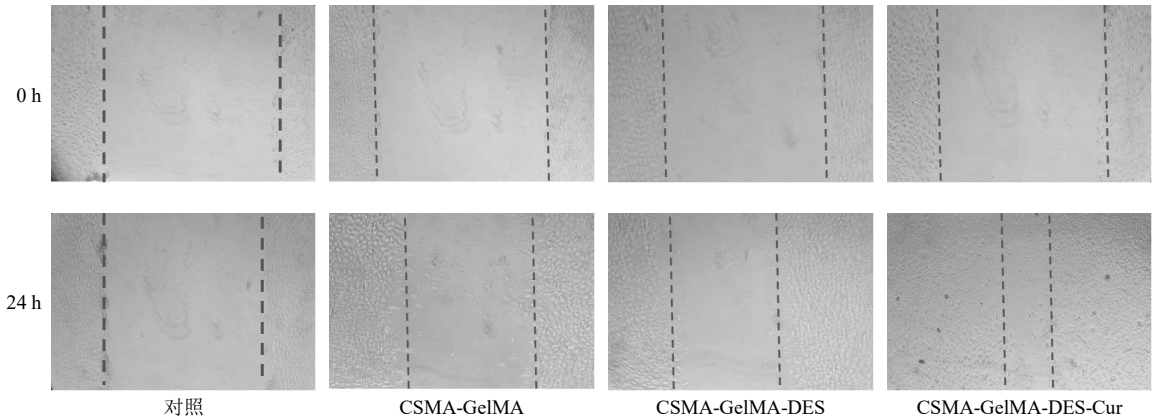


图 19 L929 细胞在不同凝胶中的迁移图像

Fig. 19 Migration images of L929 cells in different gels

黏膜注射 0.1 mL 50%冰醋酸溶液诱导溃疡。24 h 后，实验区出现明显溃疡，表面呈黄白色，有部分溃疡渗出，表明建模成功。随后采用完全随机分组法将大鼠分为 4 组：对照组、阳性对照组、CSMA-GelMA-Cur 组、CSMA-GelMA-DES-Cur 组。给药时将打印凝胶敷料在溃疡区域轻压 30 s，确保紧密贴合，每次给药时间不少于 30 min。阳性对照组给予市售醋酸地塞米松贴片（0.3 mg/片，SD 大鼠体质量 300 g，采用体表面积换算系数 6.17，每只大鼠的剂量为 9.30 μg），每日 1 次；对照组正常饲养，不给予药物处理。实验组每日给药 1 次，连续给药 7 d。各组均于给药后 2 h 内禁食禁水，以保证药物的疗效。

2.4.2 大鼠溃疡面积记录 第 1、3、5、7 天拍照记录大鼠溃疡，并用 Image J 软件计算愈合率，结果

表 11　细胞迁移率（$\bar{x} \pm s$, $n = 3$）

Table 11　Cell migration rate ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	剂量/(mg·mL^{-1})	迁移率/%
对照	–	19.46±1.28
CSMA-GelMA	15	27.44±2.02*
CSMA-GelMA-DES	15	39.44±1.18***
CSMA-GelMA-DES-Cur	15	82.84±1.56***

与对照组比较：*P<0.05　***P<0.001。

*P < 0.05　***P < 0.001 *vs* control group.

见图 20 和表 12。造模 2 d 后各组创面无明显差异；持续给药 5～7 d 后，各组溃疡面积均减小。CSMA-GelMA-DES-Cur 组愈合效率不仅优于地塞米松贴片，且明显高于不含 DES 的对照组，表明 DES 可提高姜黄素溶解度与生物利用度。该载药凝胶贴片在口腔溃疡治疗中具有临床潜力。

2.4.3　溃疡面组织病理学分析　建模后第 7 天处死大鼠，取溃疡周围口腔黏膜组织，经生理盐水漂洗、4%多聚甲醛固定 24 h 后，脱水、石蜡包埋、切片。经苏木精-伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色、脱水封片后，于光学显微镜下观察上皮结构及炎症细胞浸润情况。结果（图 21）显示，对照组口腔黏膜上皮结构破坏，基底层大量中性粒细胞浸润，炎症程度高；阳性对照组及 CSMA-GelMA-Cur 组炎症细胞浸润程度低于对照组；CSMA-GelMA-DES-Cur 组上皮结构完整，中性粒细胞密度显著降低，炎症浸润明显减少。上述结果表明，CSMA-GelMA-DES-Cur 组对口腔溃疡炎症具有良好的治疗作用。

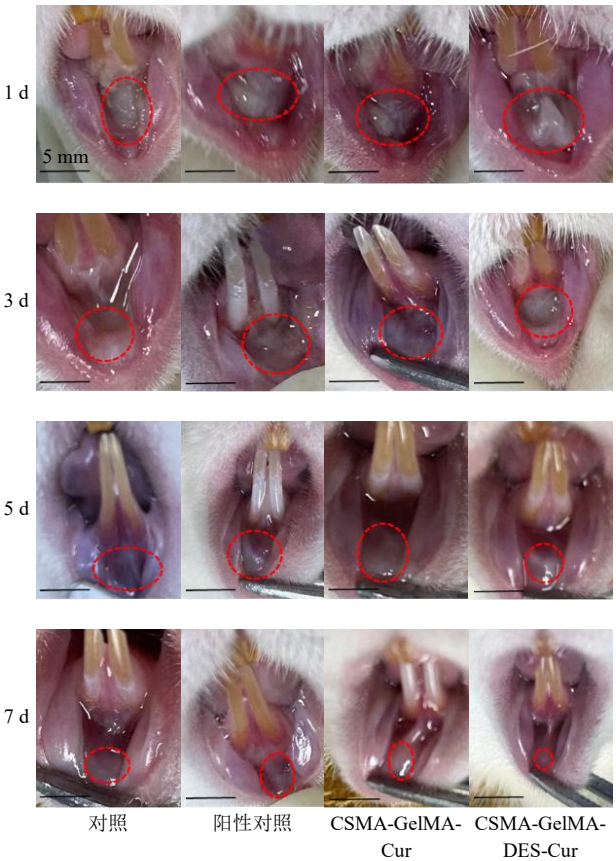


图 20　大鼠溃疡面积变化

Fig. 20　Changes in ulcer area of rats

表 12　溃疡愈合率（$\bar{x} \pm s$, $n = 5$）

Table 12　Ulcer healing rate ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(μg·只$^{-1}$)	溃疡愈合率/%			
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
对照	–	7.00±2.65	22.00±2.65	34.33±4.04	53.33±3.06##***
阳性对照	9.30	10.67±1.53	29.67±4.51	46.33±3.21	70.33±1.53#***
CSMA-GelMA-Cur	10.76	11.00±2.65	30.00±2.00	50.67±1.53	77.33±2.08#***
CSMA-GelMA-DES-Cur	10.76	10.67±2.08	38.00±2.65	65.00±5.00	90.00±2.00***

与第 1 天比较：***P<0.001；与第 7 天 CSMA-GelMA-DES-Cur 组比较：#P<0.05　##P<0.01。

***P < 0.001 *vs* day 1; #P < 0.05　##P < 0.01 *vs* day 7 CSMA-GelMA-DES-Cur group.

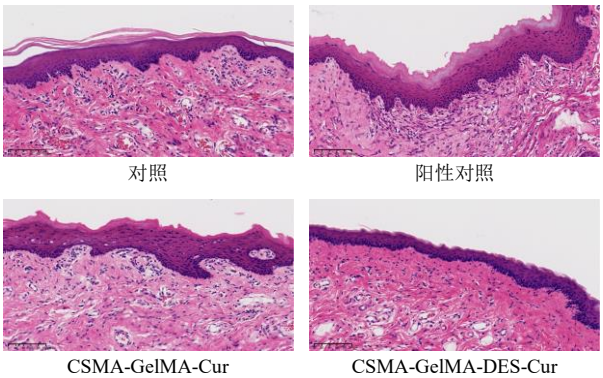


图 21　HE 染色结果

Fig. 21　HE staining results

2.4.4　大鼠体质量记录　每天记录各组大鼠的体质量，观察大鼠生长状况及是否正常进食、饮水。结果如表 13 所示，造模初期，大鼠因溃疡疼痛导致摄食量下降，体质量增长缓慢；随治疗推进，各组体质量均有所回升。CSMA-GelMA-DES-Cur 组与其他各组相比，不仅在整个实验过程中体质量持续上升，且在第 7 天达到最高值。结果表明，CSMA-

表 13 SD 大鼠体质量变化（$\bar{x} \pm s$, $n = 5$）

Table 13 SD rat weight changes ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(μg·只$^{-1}$)	体质量/g							
		第 0 天	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
对照	–	266.30±6.21	272.97±7.55	273.93±5.74	277.43±4.83	277.53±4.00	282.00±3.46	286.00±3.61	289.33±2.52*
阳性对照	9.30	251.60±7.36	259.47±7.91	266.70±4.23	277.70±2.62	278.63±4.95	284.17±2.52	288.00±1.80	292.93±3.30***
CSMA-GelMA-Cur	10.76	271.80±12.74	274.67±12.90	275.67±14.22	282.00±13.11	290.33±18.23	292.00±15.10	298.33±17.56	303.67±18.34**
CSMA-GelMA-DES-Cur	10.76	271.77±7.92	276.33±5.51	278.37±5.63	287.00±3.00	293.33±5.77	295.00±5.00	304.00±5.29	310.00±5.00***

与第 0 天相比：*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001。

*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001 *vs* day 0.

GelMA-DES-Cur 能够有效改善溃疡疼痛导致的体质量增长缓慢的问题。

2.4.5 安全性指标考察 选取 20 只 SD 大鼠，适应性喂养 5 d 后，按完全随机分组法分为 4 组：对照组、阳性对照组（醋酸地塞米松贴片）、CSMA-GelMA-Cur 组及 CSMA-GelMA-DES-Cur 组。按照“2.4.1”项下方法给药，末次给药后 24 h 处死大鼠。采集口腔黏膜组织制备切片（按照“2.4.3”项下方法），观察组织病理学变化，同时采集血液分离血清，采用动物生化分析仪检测肝功能指标：丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST），肾功能指标：肌酐、尿素。

结果（图 22）显示，各组上皮结构完整，无明显炎症细胞浸润及组织坏死，表明所用材料无显著刺激性，生物相容性良好。表 14 显示各生化指标与对照组无显著性差异，均处于生理参考范围内，无肝肾毒性。综上所述，该材料表现出良好的体内安全性。

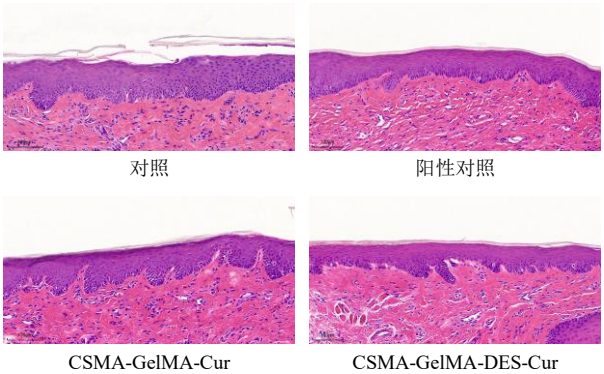


图 22 口腔黏膜切片

Fig. 22 Oral mucosal biopsy

表 14 安全性考察结果（$\bar{x} \pm s$, $n = 5$）

Table 14 Safety assessment results ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(μg·只$^{-1}$)	ALT/(U·L^{-1})	AST/(U·L^{-1})	肌酐/(μmol·L^{-1})	尿素/(mmol·L^{-1})
对照	–	110.67±6.61	127.43±13.80	45.30±1.28	5.31±0.19
阳性对照	9.30	108.77±5.49	146.47±20.63	41.83±3.45	5.37±0.10
CSMA-GelMA-Cur	10.76	110.03±20.06	120.50±20.09	44.33±1.17	6.09±0.33
CSMA-GelMA-DES-Cur	10.76	93.63±6.45	126.10±8.72	42.10±1.51	5.53±0.55

3 讨论

本研究成功开发了一种基于脯氨酸-乳酸的 DES 可打印凝胶敷料，为口腔溃疡治疗提供了一种新的解决方案。与以往报道中采用的传统 DES（如 Parsana 等[23]报道的氯化胆碱-乙二醇体系）相比，本研究创新性地选用氨基酸基 DES，从源头规避了传统 DES 潜在的生物安全性风险。脯氨酸与乳酸经分子间氢键形成稳定的 DES 体系，该体系可能与姜黄素之间形成强静电相互作用和氢键作用，从而显著提升姜黄素的溶解度，为天然活性成分的高效递送提供新策略。将该 DES 引入以 GelMA/CSMA 为基质的光固化体系后，可能通过氢键作用与聚合物分子链上的氨基、羟基等活性基团发生分子间交联，进而提高体系的交联密度，形成更为致密且均匀的多孔网络结构（孔径约 50 μm）。这种分子组装方式不仅提升了凝胶的机械强度与黏附性能（2.5 N），还表现出约 500%的高溶胀率，使其能动态适配口腔湿润环境。通过系统优化 3D 打印工艺参数，制备出兼具优异成型精度与个性化适配能力的新型敷料。体外生物相容性实验证实细胞存活率超过 90%，体现了良好的安全性。在 SD 大鼠口腔溃疡模型中，该敷料通过 DES 调控的药物缓释行为，有

效减轻中性粒细胞浸润并显著促进创面愈合。

但本研究仍存在诸多局限性，需结合后续研究完善以推动临床转化。首先，在模型相关性方面，SD 大鼠口腔溃疡模型在发病机制、局部微环境等方面与人体存在差异，这可能影响疗效预测的准确性。其次，长期生物安全性有待深入评估，包括敷料降解产物的潜在毒性，以及 DES 组分在体内的代谢行为。此外，3D 打印技术的临床转化面临成本与规模化生产的挑战。尽管 3D 打印技术近年来在生物医药领域的应用日益广泛（如 Yang 等[24]报道的个性化骨骼修复支架，Shinde 等[25]开发的可打印水凝胶生物墨水体系），但其打印产品质量均一性以及标准化生产流程等方面仍是未来产业化生产需要解决的问题。最后，本研究动物实验中阳性对照组起始体质量低于其他组，可能是造模或者随机分组过程中的个体差异导致。

综上所述，本研究通过 DES 与 3D 打印技术的有机结合，构建了一个集高效载药、可控释放与优良生物相容性于一体的局部药物递送平台。尽管仍面临模型相关性、长期安全性及临床转化可行性等方面的挑战，但本研究为将难溶性天然活性成分转化为临床疗法提供了具有前景的策略。后续研究方向可包括系统评价敷料的长期生物安全性、优化打印工艺以降低成本等，以验证其临床应用潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Yu W W, Li X, Liu X F, *et al*. Spermidine-functionalized Janus hydrogel microneedles inhibit ferroptosis and promote healing of oral ulcers [J]. *Bioact Mater*, 2026, 60: 299-319.

[2] Qiao Z, Zhang K L, Liu H F, *et al*. CSMP: A self-assembled plant polysaccharide-based hydrofilm for enhanced wound healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(6): 2303244.

[3] Liu T F, Lu Y F, Zhan R X, *et al*. Nanomaterials and nanomaterials-based drug delivery to promote cutaneous wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 193: 114670.

[4] Dong R N, Guo B L. Smart wound dressings for wound healing [J]. *Nano Today*, 2021, 41: 101290.

[5] Jin X Z, Duan J J, *et al*. Multifunctional plasma-activated alginate dressing potentiates the moist healing of chronic infected wounds [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(34): 48111-48122.

[6] Minsart M, Van Vlierberghe S, Dubruel P, *et al*. Commercial wound dressings for the treatment of exuding wounds: An in-depth physico-chemical comparative study [J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac024.

[7] Vessally E, Rovnag R. Recent advances in polysaccharide-based nanocomposites as wound healing and transdermal drug delivery systems: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321: 144743.

[8] Lu Z J, Sun C, Hu P Y, *et al*. pH-responsive multifunctional drug-loaded covalent organic framework hydrogel dressing for enhanced bacteria-infected wound healing [J]. *Mater Des*, 2025, 257: 114487.

[9] Qiao L P, Liang Y P, Chen J Y, *et al*. Antibacterial conductive self-healing hydrogel wound dressing with dual dynamic bonds promotes infected wound healing [J]. *Bioact Mater*, 2023, 30: 129-141.

[10] Jiang L, Wang X M, Jiang H. Versatile chitosan-based hydrogel dressings for multi-scenario wound management [J]. *Small*, 2026, 22(14): e14813.

[11] Luo X Z, Cheng S W, Zhang W, *et al*. Near-infrared fluorescence probe for indication of the pathological stages of wound healing process and its clinical application [J]. *ACS Sens*, 2024, 9(2): 810-819.

[12] Zhu M, Ou J Z, Chen Y Z, *et al*. Programming of macrophage polarization in different stages for accelerating wound healing [J]. *Chem Eng J*, 2024, 491: 152131.

[13] Shen J Y, Tong Z, Han B, *et al*. Synergistic wound healing: Unraveling the multi-target effects of traditional Chinese medicine and its biomaterials on chronic wound pathways [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 12889-12912.

[14] 冯雪, 朱双益, 胡溪, 等. HIF-1α/VEGFR2/ERK1/2 通路在姜黄素治疗大鼠腹膜透析相关腹膜纤维化的作用 [J]. 中国药学杂志, 2025, 60(21): 2285-2292.

[15] Bertoncini-Silva C, Vlad A, Ricciarelli R, *et al*. Enhancing the bioavailability and bioactivity of curcumin for disease prevention and treatment [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(3): 331.

[16] 赵笑雨, 陈怡莹, 张海亮, 等. 共载姜黄素及顺铂 pH 敏感脂质体制备及其体外抗乳腺癌活性评价 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 52-67.

[17] 罗益蓉, 王隽, 朱宗萍, 等. 姜黄多糖为稳定剂制备口服姜黄素纳米乳及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 1935-1944.

[18] Meng K X, Tu X Z, Sun F X, *et al*. Carbohydrate polymer-based nanoparticles in curcumin delivery for cancer therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 304: 140441.

[19] Liu J H, Zhang Z P, Lin X F, *et al*. Magnesium metal-organic framework microneedles loaded with curcumin for

accelerating oral ulcer healing [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 594.

[20] Guo X L, Yang L, Sheng N, *et al*. Antibacterial antioxidant polyurethane/curcumin patch with anti-swelling ability for tissue adhesion and treatment of oral ulcers [J]. *Chem Eng J*, 2025, 511: 162131.

[21] 梁佩云, 黄钰景, 陈浩铭, 等. 超声辅助低共熔溶剂提取莱菔子中萝卜硫素的工艺优化及其铜绿假单胞菌生物膜抑制活性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1960-1969.

[22] Han W F, Yuan M H, Fan Z L, *et al*. Optimization of CO_2 capturing performance of amino acid-based deep eutectic solvent phase change absorbents: Introducing DBN into HBA [J]. *Sep Purif Technol*, 2025, 354: 128798.

[23] Parsana N, El Seoud O, Al-Ghamdi A, *et al*. Deep eutectic solvent and poly(vinyl alcohol) based self-healable, injectable and adhesive “Eutectogel”: An emerging drug delivery vehicle [J]. *Chem Select*, 2024, 9(1): e202304157.

[24] Yang L, Li W Z, Ding X Y, *et al*. Biomimetic mineralized organic-inorganic hybrid scaffolds from microfluidic 3D printing for bone repair [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(1): 2410927.

[25] Shinde S, Kim K H, Pawar O, *et al*. 3D-printable alginate-MoS_2-AgNW hydrogel bioink for dual-mode wearable capacitive biosensors [J]. *Int J Bioprinting*, 2025, 11(5): 301-314.

[责任编辑 郑礼胜]