

蒋永涛, 周子骞, 王晓龙, 等. 基于席夫碱键的槲皮素纳米凝胶的制备与评价 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (9): 59-65.

JIANG Y T, ZHOU Z Q, WANG X L, et al. Preparation and evaluation of quercetin nanogel based on Schiff base bond [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (9): 59-65.

基于席夫碱键的槲皮素纳米凝胶的制备与评价

蒋永涛, 周子骞, 王晓龙, 张梦迪, 韩硕, 刘俊峰, 罗万和*

(塔里木大学动物科学与技术学院, 新疆 阿拉尔 843300)

摘要: 旨在通过构建基于席夫碱键自组装的纳米凝胶载药系统, 改善天然黄酮类化合物槲皮素因溶解性差和靶向性缺失导致的抗菌应用受限问题。本研究通过修饰的 N,O-羧甲基壳聚糖 (N,O-carboxymethyl chitosan, N,O-CMCS) 和透明质酸醛 (hyaluronic acid aldehyde, OHA), 以席夫碱键自组装成槲皮素纳米凝胶, 以封装率和载药量为指标筛选最优处方; 以外观形态、再溶解性、粒径、Zeta 电位、傅里叶变换红外光谱和稳定性等指标对其进行表征分析; 通过体外释放评价所制备的槲皮素纳米凝胶在细菌感染部位中的靶向性; 通过溶血性试验评价其安全性。结果: 当转速为 800 r/min, N,O-CMCS 为 15 mg/mL、OHA 为 25 mg/mL 时, 封装率 (80.31±1.99)% 和载药量 (20.70±0.05)% 最大, 为最优处方; 所制备的槲皮素纳米凝胶为橘红色且清澈透明, 表现为凝胶状; 其冻干样溶解后为澄清透明的液体, 大大提高了槲皮素的溶解性; 平均粒径和 Zeta 电位分别为 (544.8±5.8) nm 和 (-33.20±0.26) mV; 透射电镜下为圆球形; 傅里叶变换红外光谱证实了槲皮素成功被 N,O-CMCS 和 OHA 所包裹; 稳定性试验证明槲皮素纳米凝胶具有较高的稳定性; 体外释放研究表明, 槲皮素纳米凝胶表现出明显的 pH 响应性, 具有靶向性; 溶血性研究表明, 槲皮素纳米凝胶未发生明显的溶血, 具有较高的安全性。本研究为细菌性感染疾病提供一种具有优异靶向性和溶解性的槲皮素纳米凝胶制剂。

关键词: 槲皮素; 纳米凝胶; 席夫碱键; 靶向性; 溶解性

中图分类号: S855.1 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)09-0059-07

Preparation and evaluation of quercetin nanogel based on Schiff base bond

JIANG Yongtao, ZHOU Ziqian, WANG Xiaolong, ZHANG Mengdi, HAN Shuo, LIU Junfeng, LUO Wanhe*

(College of Animal Science and Technology, Tarim University, Alar 843300, China)

Abstract: This study aimed to improve the limited antimicrobial application of quercetin, a natural flavonoid, due to poor solubility and lack of targeting by constructing a nanogel drug-carrying system based on self-assembly of Schiff base bonds. The modified N, O-CMCS and hyaluronic aldehyde were used to self-assemble quercetin nanogel by Schiff base bond in this study, and the best formula was selected by taking the encapsulation efficiency and loading capacity as indicators; its appearance, solubility, particle size, zeta potential, fourier transform infrared and stability spectroscopy were characterized. The *in vitro* release was used to evaluate the targetability of quercetin nanogel in bacterial infection sites; and its safety was evaluated through hemolysis test. The results were that, when the rotational speed was 800 r/min, N,O-CMCS was 15 mg/mL, and hyaluronic acid aldehyde was 25 mg/mL. And the encapsulation efficiency (80.31±1.99)% and loading capacity (20.70±0.05)% were the highest and optimal formulation. The prepared quercetin nanogel was orange red, clear and transparent; and it showed the shape of gel. After the freeze-dried sample was dissolved, it became a clear and transparent liquid, greatly improving the solubility of quercetin. The average particle size and zeta potential were (544.8±5.8) nm and (-33.20±0.26) mV, respectively. The transmission electron microscopy showed a spherical shape. The stability experiments demonstrated high stability of quercetin nanogels. Fourier transform infrared confirmed that quercetin was successfully encapsulated by N,O-CMCS and OHA. The *in vitro* release studies showed that quercetin nanogel showed obvious pH response and possessed targetability. The hemolysis study showed that quercetin nanogel had no obvious hemolysis and was of high safety. In conclusion, this study provided a quercetin nanogel preparation with excellent targetability and solubility for bacterial infections.

Keywords: quercetin; nanogel; Schiff base bond; targetability; solubility

收稿日期: 2024-12-17; 修回日期: 2025-07-16

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目 (32460904); 新疆生产建设兵团自然科学基金支持计划资助项目 (2024DA029); 第二批天山英才培养计划青年托举项目 (2023TSYCQNTJ0033)

第一作者: 蒋永涛, 男, 本科生

* 通信作者: 罗万和, 硕士, 讲师, 研究方向: 兽医药理学, E-mail: luowanhe0728@163.com。

槲皮素作为天然黄酮类化合物, 不仅具有优异的抗菌活性, 如对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 更因其抗生物膜效应、多靶点作用、抗炎-抗氧化协同效应及低耐药风险, 成为细菌感染治疗的理想候选^[1-2], 但因其溶解性较差和缺乏靶向性, 限制了槲皮素在临床中的应用^[3]。因此, 需要一种新的技术来改善槲皮素的溶解性和靶向性。纳米凝胶载药系统作为常见的药物递送系统, 其具有三维网状结构可包裹药物, 有助于改善槲皮素的溶解性和靶向性^[4-6]。壳聚糖 (chitosan, CS) 作为水凝胶材料, 因具有优异的生物相容性、可降解性、抗菌和抗氧化等多种生物学作用, 受到广泛的关注^[7], 但 CS 的水溶性较差, 限制了其临床应用^[8]。本实验室前期发现, CS 被一氯乙酸羧化后所得到的 N,O-羧甲基壳聚糖 (N,O-carboxymethyl chitosan, N,O-CMCS) 可大大提高 CS 的水溶性, 进而有助于扩展其临床应用^[9]。据报道, 机体被细菌感染后, 往往表现为酸性环境 ($\text{pH} \approx 5.5$)。通过席夫碱键自组装所形成的纳米凝胶载药系统在酸性环境中可发生靶向断裂, 具有明显的 pH 值响应性, 进而有助于提高药物在感染部位中的靶向性^[10]。透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 作为皮肤组织的天然成分之一, 可促进细胞修复和血管的形成, 进而有助于营养物质和氧气的运输^[11]。然而, HA 的抗菌活性差, 机械强度低, 限制了其在临床中的应用^[10]。实验室前期发现, HA 被高碘酸钠氧化后所形成的醛基团比其他醛形成的席夫碱更稳定, 可与 N,O-CMCS 的氨基形成更稳定的席夫碱键 ($-\text{C}=\text{N}-$), 进而提高槲皮素在细菌感染部位中的靶向性^[12]。

因此, 本研究通过修饰的 N,O-CMCS (含有 $-\text{NH}_2$) 和透明质酸醛 (hyaluronic acid aldehyde, OHA, 含有 $-\text{CHO}$), 以席夫碱键自组装成槲皮素纳米凝胶, 以期对细菌性感染疾病提供一种具有优异靶向性和溶解性的槲皮素纳米凝胶制剂。

1 材料与方 法

1.1 材 料

槲皮素 (批号 C15625032) 购自上海麦克林生化有限公司, 含量规格 97%; 乙二醇 (批号 C12785823) 购自上海麦克林生化有限公司, 含量规格 98%; 羧甲基壳聚糖 (批号 C804726) 购自上海麦克林生化有限公司, 含量规格 95%; 透明质酸 (批号 C15035593) 购自上海麦克林生化有限公司, 含量规格为 97%。

恒温恒湿培养箱 LRH-250-S 购自广州沪瑞明仪

器有限公司, 恒温磁力搅拌器 IT-09A-5 型购自上海一恒科技有限公司, 紫外可见分光光度计 UV-19001 购自苏州岛津仪器有限公司, 冷冻干燥机 FDU-1200 购自东京理化器械株式会社, 纳米粒度及 Zeta 电位分析仪 Malvern Zetasizer Nano ZS90 购自英国马尔文仪器有限公司, 透射电子显微镜 JEM-2100Plus 购自日本电子株式会社, 傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 仪 Frontier 购自上海珀金埃尔默有限公司和全波长全自动多功能酶标仪 synergy H1 购自美国博腾仪器有限公司。

1.2 槲皮素纳米凝胶制备

通过修饰的 N,O-CMCS (含有 $-\text{NH}_2$) 和 OHA (含有 $-\text{CHO}$), 以席夫碱键自组装成槲皮素纳米凝胶。以 N,O-CMCS (10.0、17.5 和 25.0 mg/mL) 和 OHA (10、15 和 20 mg/mL) 以及转速 (800、1000 和 1200 r/min) 为变量设计 $L_9(3^3)$ 正交试验, 筛选槲皮素纳米凝胶。具体制备方法如下: 称取一定量的 N,O-CMCS (0.100、0.175 和 0.250 g) 和 OHA (0.10、0.15 和 0.20 g), 分别置于 10 mL 的超纯水中, 搅拌至完全溶解。室温下, 在不同的转速 (800、1000 和 1200 r/min) 下, 以 1 mL/min 滴加速度缓慢滴加 OHA 至 N,O-CMCS 溶液中, 以确保充分混合并促进反应形成空白凝胶。最后, 将 0.1 g 槲皮素溶液缓慢滴加至空白水凝胶中, 滴加速度同样控制在 1 mL/min , 充分搅拌 2 h (维持转速在 800 r/min), 以促进槲皮素的均匀分散, 从而形成槲皮素纳米凝胶。

1.3 处方筛选及质量评价

在吸收波长 360 nm 下, 通过紫外分光光度计测定不同浓度 (0.1、1、5、10、10、25 和 50 mg/mL) 槲皮素溶液的 OD 值, 绘制其标准曲线。

通过紫外分光光度计测定其 OD 值后, 代入其标准曲线, 根据下列公式计算不同处方槲皮素纳米凝胶的包封率和载药量。重复 3 次, 取平均值。

包封率 = (纳米凝胶中槲皮素含量/槲皮素总量) $\times 100\%$;

载药量 = (纳米凝胶中槲皮素含量/纳米凝胶总量) $\times 100\%$ 。

以 N,O-CMCS、OHA 的浓度和转速为变量, 以包封率和载药量为指标, 筛选其最优配比。以《中国兽药典 (2020 版)》中对液体制剂的要求, 对其外观性状进行评价^[9]。

将槲皮素纳米凝胶稀释 100 倍后, 通过马尔文纳米激光粒度仪测定其 Zeta 电位和粒径, 重复 3 次取平均值。

将槲皮素纳米凝胶用蒸馏水稀释 100 倍摇匀, 经

过磷钨酸钠负染后, 吸取 10 μL 样品滴在带有薄膜的铜网上, 待室温下干燥 10 min 后通过透射电镜观察其微观形态。

通过 FTIR 仪分析槲皮素纳米凝胶及其各个组分之间的相互作用。具体为: 将干燥的槲皮素纳米凝胶冻干粉以及各个组分材料研磨成细粉备用, 然后分别小心加入到样品盘中。使用卡森切趾法, 每尺寸 2 mm, 以 4 cm^{-1} 的分辨率对每个样品扫描 32 次, 分别分析每个样品的特征峰。

1.4 稳定性试验

将槲皮素纳米凝胶分别置于高温 (40 $^{\circ}\text{C}$)、高湿 (90 \pm 5)% 和强光照 (4 500 \pm 500) lx 的环境下, 以外观性状为指标, 于 0、5 和 10 d 进行评价。

1.5 体外释放试验

将槲皮素纳米凝胶置于分别放入不同 pH 值为 5.5 和 7.4 的 PBS 中。在 0.5、1、2、4、8、12 和 24 h, 取出 1 mL 透析液, 并补充等量 PBS。通过纳米粒度及 Zeta 电位分析仪测定透析液中槲皮素纳米凝胶的粒径, 并计算和绘制槲皮素纳米凝胶在不同 pH 值的 PBS 中体外释放曲线。

1.6 溶血性试验

取无菌脱纤维兔血 2 mL, 加入生理盐水约 20 mL, 摇匀, 1 500 r/min 离心 15 min, 除去上清液, 沉淀的红细胞再用生理盐水按上述方法反复洗涤 3 次, 至上清液不显红色为止。注意动作轻柔, 避免红细胞破裂。将所得红细胞用生理盐水配成 2% 的混悬液, 供试验用。槲皮素纳米凝胶及各个组分分别配置成 10 mg/mL 的供试品溶液。取 0.8 mL 的生理盐水和 100 μL 红细胞悬液分别与 100 μL 上述的材料配制液混合均匀, 作为试验组。阳性对照组均为 0.9 mL 的超纯水和 100 μL 红细胞悬液, 阴性对照组均为 0.9 mL 的生理盐水和 100 μL 红细胞悬液。将所

有样品均放在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱静置 24 h, 并且从所有分组中分别取出 100 μL 上清液置于 96 孔板内, 每组 3 个复孔, 使用多功能酶标仪测 540 nm 处的 OD 值。根据如下公式计算溶血率:

$$\text{溶血率} = (\text{OD}_{\text{试验}} - \text{OD}_{\text{阴}}) / (\text{OD}_{\text{阳}} - \text{OD}_{\text{阴}}) \times 100\%$$

式中, $\text{OD}_{\text{试验}}$ 为槲皮素纳米凝胶不同浓度组的吸光度, $\text{OD}_{\text{阴}}$ 为生理盐水处理组的吸光度, $\text{OD}_{\text{阳}}$ 为去离子水处理组的吸光度。

2 结果

2.1 槲皮素纳米凝胶的最优配比

槲皮素溶液的标准曲线, 如图 1 所示。在浓度为 0~50 mg/mL 范围内, 其线性关系良好, 其标准曲线线性回归方程式为 $y = 0.06143x + 0.03230$, 相关系数 $R^2 = 0.9998$ 。在此基础上, 通过单因素试验, 以 N,O-CMCS 和 OHA 的浓度以及转速为变量, 以包封率和包封率为指标, 筛选其最优处方, 结果如表 1 所示。当转速为 800 r/min, N,O-CMCS 为 15 mg/mL、OHA 为 25 mg/mL 时为最优处方, 槲皮素纳米凝胶的包封率和载药量分别为 (80.31 \pm 1.99)%、(20.70 \pm 0.05)%。

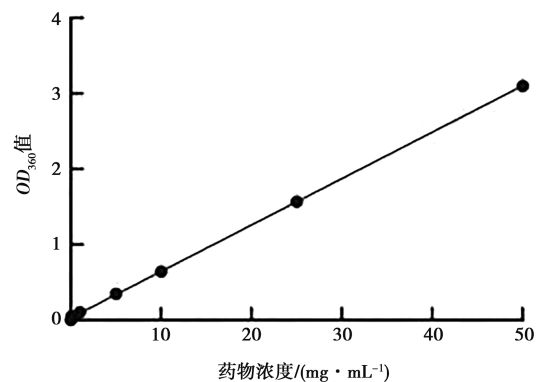


图 1 槲皮素的标准曲线

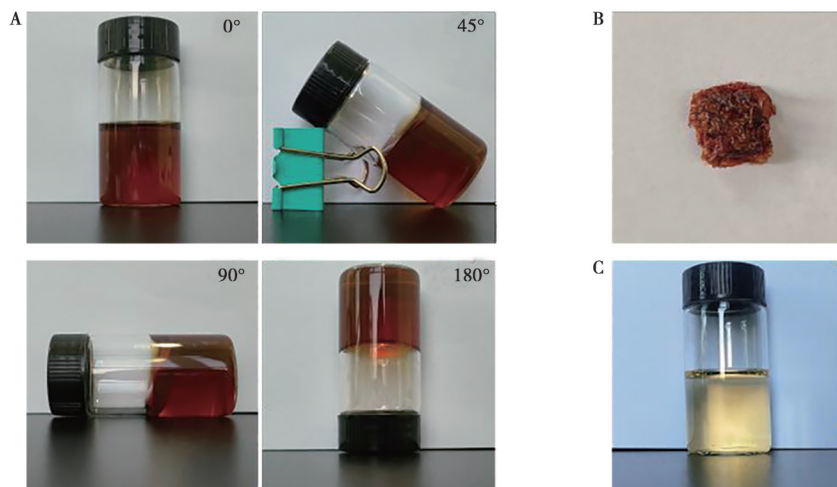
表 1 槲皮素纳米凝胶最优处方的筛选

试验分组	OHA/ (mg · mL ⁻¹)	N,O-CMCS/ (mg · mL ⁻¹)	转速/ (r · min ⁻¹)	包封率/%	载药量/%
1	10	10.0	800	36.02 \pm 0.28	18.02 \pm 0.17
2	10	17.5	1 000	35.87 \pm 1.67	14.31 \pm 0.60
3	10	25.0	1 200	56.35 \pm 0.08	16.09 \pm 0.03
4	15	10.0	1 000	64.71 \pm 0.98	15.88 \pm 0.39
5	15	17.5	1 200	73.19 \pm 0.67	22.51 \pm 0.20
6	15	25.0	800	80.31 \pm 1.99	20.07 \pm 0.05
7	20	10.0	1 200	77.60 \pm 0.58	15.86 \pm 0.19
8	20	17.5	800	65.37 \pm 0.77	17.43 \pm 0.21
9	20	25.0	1 000	58.68 \pm 0.04	13.03 \pm 0.01

2.2 表征情况

所制备的最优处方槲皮素纳米凝胶为橘红色，清澈透明，在倾斜的瓶中表现为凝胶状，未发现絮状物和沉淀（图 2A）；槲皮素纳米凝胶冻干后呈橘红色（图 2B）；冻干溶解后为澄清透明的液体（图 2C）。通过马尔文纳米激光粒度仪测定的槲皮素纳米凝胶的

平均粒径和 Zeta 电位分别为 (544.8 ± 5.8) nm 和 (-33.20 ± 0.26) mV。槲皮素纳米凝胶的透射电镜图如图 3 所示。通过所修饰的 N,O-CMCS（含有 $-\text{NH}_2$ ）和 OHA（含有 $-\text{CHO}$ ），以席夫碱键自组装形成了槲皮素纳米凝胶，其结构为圆球形。



A. 槲皮素纳米凝胶在不同倾斜角度的 PA 瓶中的外观；B. 槲皮素纳米凝胶的冻干形貌；C. 槲皮素纳米凝胶冻干后再溶解图。

图 2 槲皮素纳米凝胶的外观性状

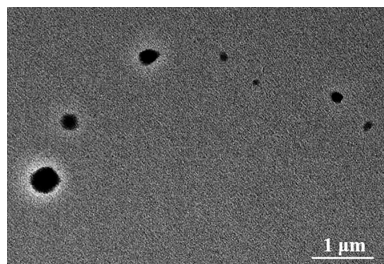


图 3 槲皮素纳米凝胶的透射电镜图

2.3 FTIR 分析

槲皮素纳米凝胶及其各个组分的 FTIR 结果，如图 4 所示。N,O-CMCS 和 OHA 通过席夫碱键，形成空白凝胶。在空白凝胶的 FTIR 中，N,O-CMCS 的特征性峰 $(1\ 317\ \text{cm}^{-1})$ 和 OHA 的特征性峰 $(1\ 323\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1374\ \text{cm}^{-1})$ 均消失，形成了新的特征性峰 $(1\ 306\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 421\ \text{cm}^{-1})$ ，这可能是形成席夫碱键的原因。当空白凝胶加入槲皮素后，空白凝胶特征性峰发生偏移 $(1\ 306\ \text{cm}^{-1}$ 向右偏移和 $1\ 421\ \text{cm}^{-1}$ 向左偏移)，形成了槲皮素纳米凝胶新的特征峰 $(1\ 316\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 413\ \text{cm}^{-1})$ ，这可能是由于槲皮素与

N,O-CMCS 和 OHA 之间的氢键的作用力导致的，也进一步说明槲皮素被 N,O-CMCS 和 OHA 所包裹。

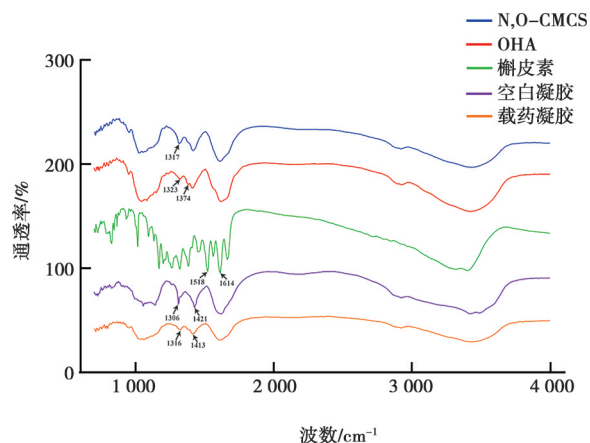


图 4 槲皮素纳米凝胶及其各个组分的 FTIR 分析

2.4 稳定性分析

结果表明，槲皮素纳米凝胶在高温、高湿和强光照下，其外观性状依然为橘红色，清澈透明，未发生明显的变化（图 5）。因此，所制备的槲皮素纳米凝胶具有较高的稳定性。

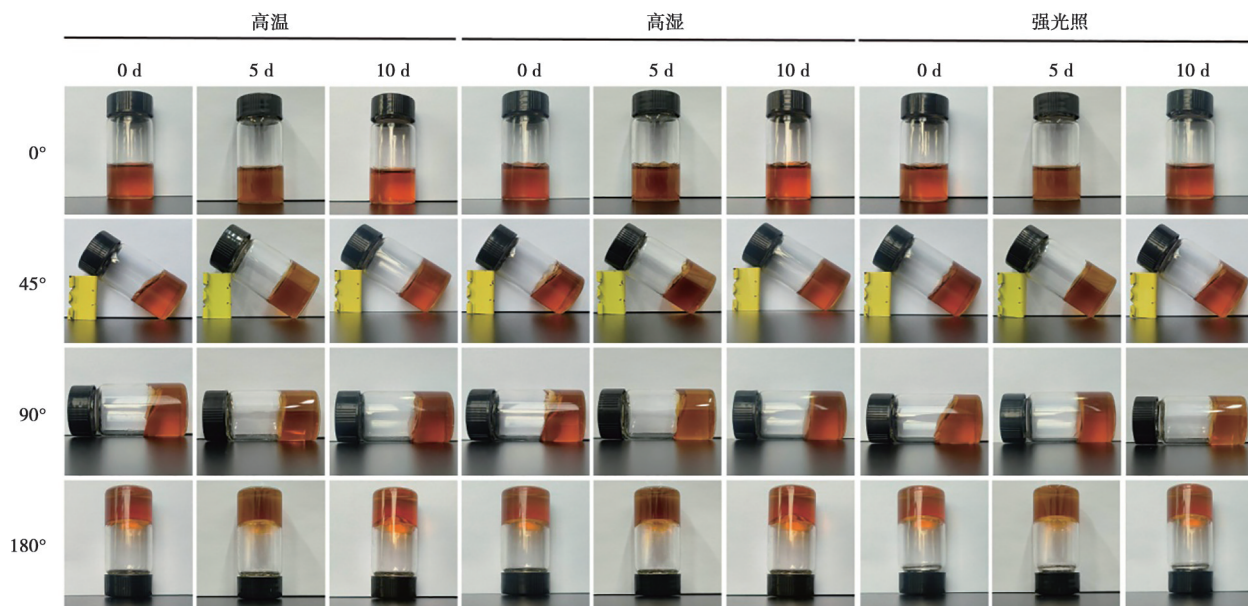
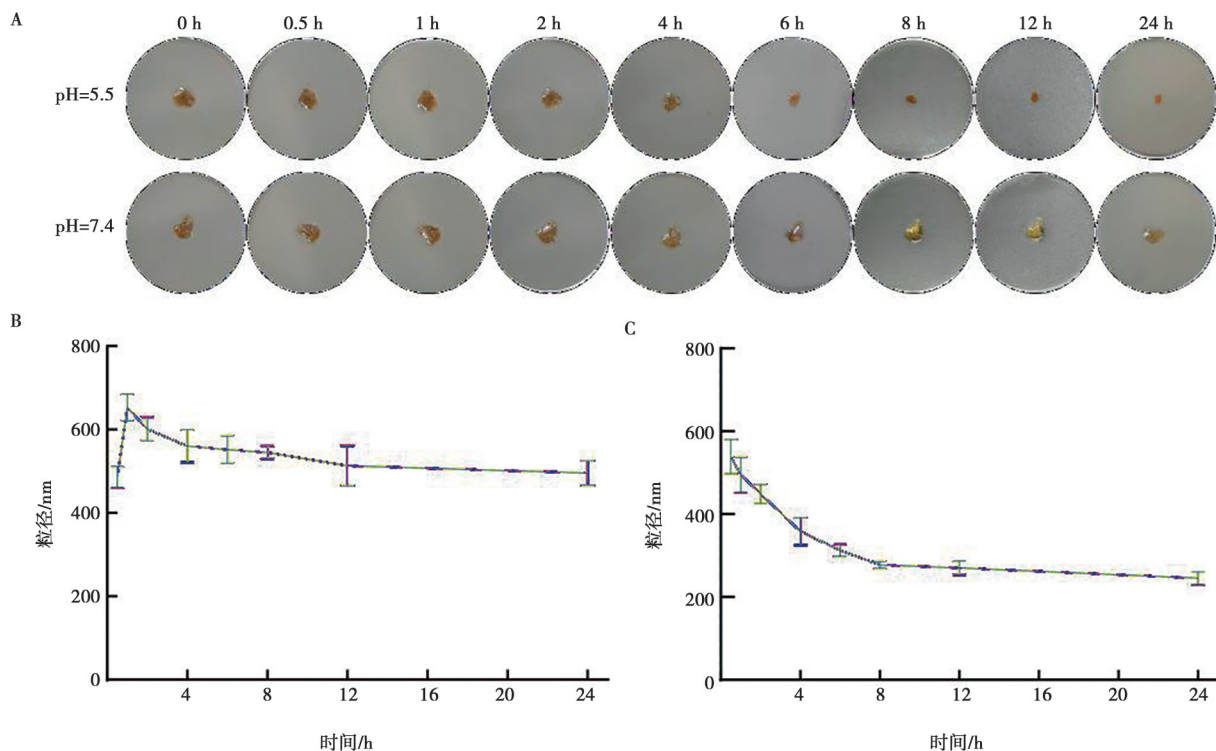


图5 槲皮素纳米凝胶的稳定性

2.5 体外释放

槲皮素纳米凝胶在 pH 值为 5.5 和 7.4 环境中的体外药物释放结果如图 5 所示。机体被细菌感染后，表现为酸性环境 (pH ≈ 5.5)。与 pH = 7.4 相比，槲皮素纳米凝胶在 pH = 5.5 的环境中，裂解更快 (图 6 A)。在 pH = 7.4 环境中，槲皮素纳米凝胶先发生溶

胀，导致其粒径增大 (653.1 ± 26.0) nm。随后，其粒径开始减少。24 h 时，其粒径为 (495.8 ± 24.1) nm (图 6 B)。在 pH = 5.5 环境中，槲皮素纳米凝胶立刻发生裂解，表现出明显的 pH 响应性，其粒径逐渐减少，24 h 时，其粒径为 (245.6 ± 12.7) nm (图 6 C)。



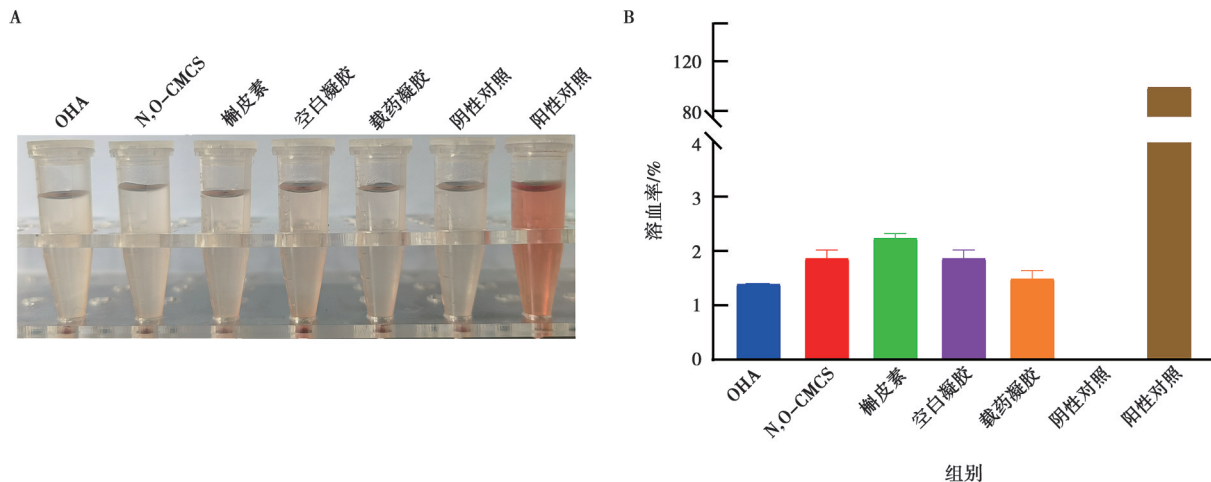
A. 槲皮素纳米凝胶在 pH 值为 5.5 和 7.4 环境中的裂解图；B. 槲皮素纳米凝胶在 pH 值为 7.4 环境中的粒径变化；C. 槲皮素纳米凝胶在 pH 值为 5.5 环境中的粒径变化。

图6 槲皮素纳米凝胶在不同 PBS 中的体外释放

2.6 溶血性研究

溶血性现象如图 7A 所示。槲皮素纳米凝胶及各个组分均未观察到溶血现象, 其中 OHA、N,O-CMCS、槲皮素、空白凝胶和载药凝胶的溶血率分别为

(1.41 ± 0.01)%、(1.83 ± 0.16)%、(2.18 ± 0.09)%、(1.83 ± 0.14)%和(1.50 ± 0.17)% (图 7B)。因此, 所制备的槲皮素纳米凝胶未发生明显的溶血反应, 对机体的影响较小, 安全性较高。



A. 槲皮素纳米凝胶及各个组分的溶血现象; B. 槲皮素纳米凝胶及各个组分的红细胞溶血率。

图 7 槲皮素纳米凝胶及各个组分的溶血性研究

3 讨论

槲皮素是一种具有抗菌作用的黄酮类化合物, 能够通过破坏细菌细胞膜和生物被膜的形成来抑制多种细菌的生长。然而, 其实际应用受到水溶性差、稳定性低、抗菌效果有限、体内代谢快以及潜在毒性等限制^[12-14]。本研究拟通过修饰的 N,O-CMCS 和 OHA, 以席夫碱键自组装成槲皮素纳米凝胶, 为细菌性感染疾病提供一种具有优异靶向性和溶解性的槲皮素纳米凝胶制剂。当 N,O-CMCS 为 15 mg/mL、OHA 为 25 mg/mL, 此时包封率 (80.31 ± 1.99)% 和载药量 (20.70 ± 0.05)% 最大, 即为槲皮素纳米凝胶最优处方。本研究通过席夫碱键所形成的槲皮素纳米凝胶, 包封率和载药量较大, 可包裹槲皮素的量较多, 有助于其发挥抗菌、抗氧化和抗炎等作用。实验室前期通过壳寡糖 (chitosan oligosaccharide, COS) 和 OHA, 以席夫碱键自组装所形成的恩诺沙星纳米凝胶, 其包封率和载药量分别为 (76.3 ± 2.6)% 和 (30.4 ± 1.3)%^[15]; 通过明胶和 N,O-CMCS 之间的静电作用力所形成的槲皮素纳米凝胶, 其包封率和载药量分别为 (77.3 ± 0.5)% 和 (18.9 ± 0.4)%^[9]。由此可以得出, 不同作用力所形成的纳米凝胶载药系统, 显著影响其包封率与载药量。席夫碱键相对于静电作用力所形成的纳米凝胶载药系统, 其包封率和载药量更大。这可能是由于席夫碱键作为化学键, 其稳定性更强。而静电作用力作为物理作用力, 其稳定性较弱。同

时, 这种包封率和载药量的差异, 也可能与被包裹的药物, 以及其生物材料相关。这也是下一步所要研究的方向。

槲皮素纳米凝胶的粒径较小, 可有助于提高纳米凝胶对细菌的穿透能力, 而表面修饰则可以延长其在体内的循环时间, 进一步增强靶向效果, 进而提高药物生物利用度。其 Zeta 电位为 (-33.20 ± 0.26) mV, 可与细胞膜发生静电作用, 靶向性地发挥药物抗菌作用; 其透射电镜图为圆球形, 说明通过所修饰的 N,O-CMCS 和 OHA, 以席夫碱键自组装形成了槲皮素纳米凝胶, 有效地包裹了槲皮素, 形成稳定的纳米凝胶载药系统。为了考察所制备的槲皮素纳米凝胶在细菌感染部位的靶向性, 将槲皮素纳米凝胶放于模拟的正常中性环境 ($\text{pH} = 7.4$) 和细菌感染的弱酸环境 ($\text{pH} = 5.5$) 中, 在不同时间点观察槲皮素纳米凝胶体外释放情况。在 $\text{pH} = 7.4$ 环境中, 槲皮素纳米凝胶先发生溶胀, 导致其粒径增大 (653.1 ± 26.0) nm。随后, 其粒径开始减少, 24 h 时, 其粒径为 (495.8 ± 24.1) nm。在 $\text{pH} = 5.5$ 环境中, 槲皮素纳米凝胶立刻发生裂解, 其粒径逐渐减少, 说明席夫碱键在 $\text{pH} = 5.5$ 环境下发生裂解。在 24 h 时, 其粒径为 (245.6 ± 12.7) nm, 此时大部分槲皮素纳米凝胶已发生裂解。由此说明, 所制备的槲皮素纳米凝胶在细菌感染部位 ($\text{pH} = 5.5$) 具有一定的靶向性。如金黄色葡萄球菌引起的奶牛乳房炎, 因局部 pH 呈弱酸性 (pH 值为 5.5~6.5), 故所制备的槲皮素纳米凝胶可

在感染部位发生响应性释放, 增强其抗菌作用^[16]。综上, 本试验制备的槲皮素纳米凝胶可提高槲皮素的溶解性和靶向性, 为细菌性感染疾病提供一种具有优异靶向性和溶解性的槲皮素纳米凝胶制剂。

参考文献:

- [1] LEE J H, PARK J H, CHO H S, et al. Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against *Staphylococcus aureus* [J]. Biofouling, 2013, 29 (5): 491-499.
- [2] 李珂, 刘金海, 翟广玉. 槲皮素衍生物及其生物活性研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59 (15): 1366-1374.
- [3] 董美林, 都海宇, 刘源. 负载槲皮素的羧甲基壳聚糖水凝胶促进糖尿病大鼠创面愈合 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29 (4): 692-699.
- [4] 汤小涵, 王哲, 闫巧, 等. 基于羧甲基壳聚糖-氧化透明质酸自组装行为构建的 pH 响应型纳米乳水凝胶给药系统 [J]. 中草药, 2022, 53 (16): 4992-5000.
- [5] 罗万和, 周继萍, 鞠牧洁, 等. 纳米凝胶提高硫酸头孢喹肟抗菌活性研究 [J]. 畜牧与兽医, 2023, 55 (3): 62-67.
- [6] 李霏霏, 张娜. 纳米凝胶载体系统的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51 (3): 177-182.
- [7] LIU Y, CHEN D, ZHANG A, et al. Composite inclusion complexes containing hyaluronic acid/chitosan nanosystems for dual responsive enrofloxacin release [J]. Carbohydr Polym, 2021, 252: 117162.
- [8] ALGHARIB S A, DAWOOD A, ZHOU K, et al. Designing, structural determination and biological effects of rifaximin loaded chitosan-carboxymethyl chitosan nanogel [J]. Carbohydr Polym, 2020, 248: 116782.
- [9] LUO W, JIANG Y, LIU J, et al. Antibiofilm activity of polyethylene glycol-quercetin nanoparticles-loaded gelatin-N,O-carboxymethyl chitosan composite nanogels against *Staphylococcus epidermidis* [J]. J Vet Sci, 2024, 25 (2): e30.
- [10] SUO H, HUSSAIN M, WANG H, et al. Injectable and pH-sensitive hyaluronic acid-based hydrogels with on-demand release of antimicrobial peptides for infected wound healing [J]. Biomacromolecules, 2021, 22 (7): 3049-3059.
- [11] AL-ZAHRANI M, BAUTHMAN N M, ALZAHIRANI Y A, et al. Transplantation of hyaluronic acid and menstrual blood-derived stem cells accelerated wound healing in a diabetic rat model [J]. Tissue Cell, 2024, 89: 102442.
- [12] XU Q, SU W, HUANG C, et al. Multifunctional polysaccharide self-healing wound dressing: NIR-responsive carboxymethyl chitosan/quercetin hydrogel [J]. Adv Healthc Mater, 2025, 14 (3): 2403267.
- [13] LIU Y, MA Q, TANG L, et al. A multifunctional hydrogel with mild photothermal antibacterial and antioxidant properties based on quercetin and dopamine-coated zinc oxide nanoparticles for healing bacteria-infected wound [J]. Chem Eng J, 2024, 497: 154518.
- [14] WANG M, PAN W, XU Y, et al. Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3083-3094.
- [15] LUO W, JIANG Y, LIU J, et al. On-demand release of enrofloxacin-loaded chitosan oligosaccharide-oxidized hyaluronic acid composite nanogels for infected wound healing [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253: 127248.
- [16] HU F, YUE H, LU T, et al. Cytosolic delivery of HBsAg and enhanced cellular immunity by pH-responsive liposome [J]. J Control Release, 2020, 324: 460-470.