DOI：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.003

· 综述 ·

功能性水凝胶促进放射性皮肤损伤修复的研究进展

史宸宇，张嘉敏*，刘鉴峰*
中国医学科学院 & 北京协和医学院放射医学研究所，天津 300192

摘要： 放射性皮肤损伤（RISI）是肿瘤放射治疗的主要并发症，其难愈性与持续氧化应激、过度炎症、微循环障碍及 DNA 损伤等多重病理机制相关。目前，临床上缺乏有效统一的治疗方案，传统敷料难以干预这一复杂微环境。水凝胶材料凭借其三维仿生网络结构，不仅能模拟细胞外基质提供理想愈合微环境，更可作为智能药物递送平台，实现对创面微环境的主动干预与修复过程的精准调控。本文总结了 RISI 的病理机制，并系统综述了功能性水凝胶通过抗氧化、抗炎、促 DNA 修复、抗菌及促血管生成等策略促进 RISI 修复的研究进展，并对未来临床转化面临的挑战与前景进行了展望，为开发新一代智能敷料提供理论依据和新的策略。

关键词： 放射性皮肤损伤；水凝胶；病理机制；损伤修复；氧化应激；药物递送
中图分类号： R818

Research progress on functional hydrogels for promoting the repair of radiation-induced skin injury

SHI Chenyu, ZHANG Jiamin*, LIU Jianfeng*
Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Abstract: Radiation-induced skin injury (RISI) represents a significant complication of radiotherapy, characterized by impaired healing attributable to multiple pathological mechanisms, including persistent oxidative stress, excessive inflammation, microcirculatory dysfunction, and DNA damage. There is lack of effective and standardization treatment protocols in clinical practice, conventional wound dressings are inadequate for intervening in this complex microenvironment. Functional hydrogels, leveraging their three-dimensional biomimetic network structure, not only simulate the extracellular matrix to provide an optimal healing microenvironment, but also act as intelligent drug delivery platforms for proactive intervention in the wound microenvironment and precise regulation of the repair process. This review summarizes the pathological mechanisms of RISI and systematically reviews recent advancements in utilizing functional hydrogels for promoting RISI wound repair through five keys therapeutic strategies, including antioxidation, anti-inflammation, DNA repair enhancement, antibacterial action, and angiogenesis promotion. Finally, both the challenges and prospects of functional hydrogel in clinical translation are fully discussed. It provides a crucial theoretical foundation and novel strategies for developing next-generation smart wound dressings.

Key words: Radiation-induced skin injury; Hydrogels; Pathological mechanisms; Wound repair; Oxidative stress; Drug delivery

基金项目： 天津市科技重大专项与工程（24ZXRKSY00020）；国家自然科学基金项目（82572892）
* 通信作者
利益冲突： 作者均声明无利益冲突
伦理批件： 不需要
知情同意： 不需要
引用本文： 史宸宇，张嘉敏，刘鉴峰. 功能性水凝胶促进放射性皮肤损伤修复的研究进展[J]. 再生医学研究，2026，1（2）：131-140. doi：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.003.

Fund program: Tianjin Natural Science Foundation Project (24ZXRKSY00020); National Nature Science Foundation of China (82572892)
* Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Shi CY, Zhang JM, Liu JF. Research progress on functional hydrogels for promoting the repair of radiation-induced skin injury [J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(2): 131-140. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.003.

放射性皮肤损伤(radiation-induced skin injury, RISI)是肿瘤放射治疗中最常见的并发症之一,其临床表现为从早期的红斑、湿性脱屑到晚期的组织坏死、纤维化及经久不愈的溃疡,严重影响患者的生活质量与治疗效果。该损伤的病理机制复杂,涉及电离辐射引发的 DNA 损伤、活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生、持续性炎症反应、微血管系统破坏及异常组织重塑等多个相互关联的环节,形成一个从急性损伤到慢性修复障碍的恶性循环[1-5]。

目前,临床针对 RISI 的治疗手段仍较为有限,主要以对症处理为主,如使用皮质类固醇控制炎症、抗生素预防感染,以及生长因子促进愈合等[6]。然而,这些方法往往存在作用单一、系统性副作用大、药物利用率低等局限性。创伤敷料是管理创面最常用方式之一,但传统敷料(如无菌干纱布、油性纱布、药棉等)主要提供物理覆盖和渗液吸收功能,难以针对 RISI 特有的复杂病理微环境进行有效干预,更无法实现药物的精准控释与细胞行为的主动调控,因此在促进功能性组织再生方面作用有限[7]。

近年来,水凝胶材料因其独特的物理化学性质与生物学功能,在创面修复领域展现出显著优势。作为一种高含水量的三维网络结构,水凝胶能够高度模拟天然细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的组成与力学特性,为细胞迁移、增殖与分化提供理想的微环境[7-8]。同时,结构可功能化修饰的特性使其成为优异的药物递送平台,能够实现抗氧化、抗菌、抗炎、促血管生成及促 DNA 修复等多种活性成分的负载与可控释放,为干预 RISI 的多重病理环节提供了协同治疗策略。

本文系统综述功能性水凝胶在 RISI 修复中的研究进展。首先剖析 RISI 的病理机制,继而阐述水凝胶作为仿生基质与智能药物载体的基础特性。重点围绕抗氧化、抗炎、抗菌、促进 DNA 修复及促进血管生成等治疗策略,评述各类功能化水凝胶的设计理念、作用机制与研究现状,以期为开发新一代智能高效的 RISI 敷料提供理论依据与设计思路。

1 RISI 的病理机制

RISI 的病理演变是一个多阶段、多机制的动态过程。如图 1 所示,其初始环节源于电离辐射对细胞内生物大分子的直接损伤与间接效应:一方面,辐射能量可直接引起 DNA 链断裂,诱发基因组不稳定,进而干扰基因转录与蛋白合成,导致细胞凋亡、坏死或有丝分裂灾难等不同类型的细胞死亡[9];另一方面,辐射可电离组织中的水分子,产生大量以羟自由基为代表的 ROS,通过氧化应激机制广泛损伤蛋白质、脂质及核酸结构,并进一步抑制细胞内源性 DNA 修复能力[10]。

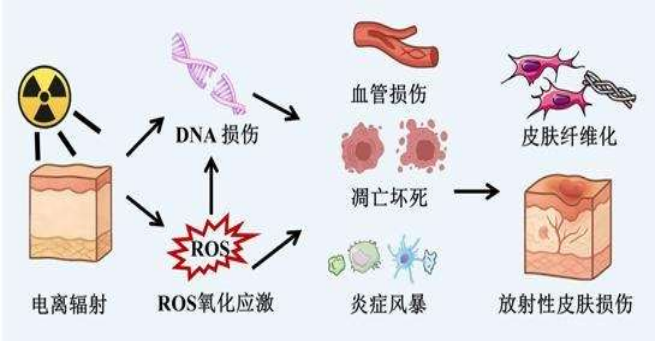


图 1 放射性皮肤损伤的病理机制。ROS:活性氧。

Figure 1 Pathological mechanisms of radiation-induced skin injury. ROS: reactive oxygen species.

同时,上述初始损伤迅速激活细胞内信号转导网络,特别是核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)等关键通路,促使免疫与非免疫细胞释放大量促炎因子,引发局部炎症“风暴”[11-14]。这种过度炎症不仅是急性期红、肿、热、痛等症状的基础,也会破坏皮肤屏障完整性,阻碍正常组织修复进程。同时,辐射对真皮微血管系统造成显著损伤,内皮细胞功能障碍、微血栓形成共同导致微循环障碍与组织灌注不

足。由此形成的缺血缺氧微环境与持续存在的氧化应激及慢性炎症相互交织,构成恶性循环,不断加剧组织损伤。随着病程进展,RISI 的核心机制从急性期的炎症与细胞死亡转向慢性阶段的异常修复与纤维化。在此过程中,转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)等信号分子发挥核心作用,驱动成纤维细胞异常活化并分化为肌成纤维细胞,导致胶原等 ECM 成分过度合成与异常沉积[15]。因此,RISI 的整体发展轨迹是从急性炎症、氧化损伤逐步演变为慢性纤维化的连续过程[16],临床表现为由早期红斑、湿性脱屑进展为晚期组织萎缩、硬化及难愈性溃疡。

2　水凝胶的基质功能与递送载体作用

针对上述 RISI 所涉及的复杂病理机制,水凝胶基质凭借其独特的物理化学与生物学特性,在干预损伤修复过程中展现出多方面的潜力。根据聚合物来源,水凝胶伤口敷料主要可分为天然聚合物基水凝胶和合成聚合物基水凝胶两大类,两者在材料来源、生物学特性及功能设计上各有侧重[17]。天然聚合物基水凝胶以生物源性大分子为构建单元,常见材料包括海藻酸钠、纤维素、明胶、透明质酸、丝素蛋白、壳聚糖和胶原蛋白等。其中,明胶、透明质酸及丝素蛋白因具有固有的生物相容性、细胞黏附位点及酶响应降解特性,在开发自愈合与智能型水凝胶敷料中备受关注[18]。这类材料的优势在于其优异的生物相容性、可降解性、低免疫原性及固有的生物活性(如透明质酸促进细胞迁移、壳聚糖抗菌),能够主动参与并促进修复过程。但其力学性能通常较弱,降解速率可能过快,且天然来源的原料存在批次差异,大规模标准化生产具有一定挑战。

合成聚合物基水凝胶则基于人工合成高分子,如聚乙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺及其共聚物等[19]。其突出优点在于分子结构与性能的高度可设计性,可通过化学方法精确调控力学强度、溶胀行为、降解动力学及环境响应性(如 pH、温度),从而获得性能均一、重复性好的材料体系。不足之处在于这类水凝胶材料通常缺乏天然生物活性与细胞识别信号,且部分合成单体的残留或降解产物可能引起生物相容性方面的顾虑。在损伤修复过程中,水凝胶不仅可以作为基质材料通过维持创面湿润、吸收过量渗出液来调控局部微环境;更能作为功能化平台,通过化学修饰或负载抗氧化、抗炎、促血管生成等活性成分,实现细胞行为的精准调控与治疗因子的可控释放,从而系统干预并加速 RISI 的修复进程。

2.1　模拟细胞外基质

水凝胶在修复过程中的核心功能之一是作为基质材料,模拟天然 ECM 的物理化学与生物学特性。水凝胶的亲水三维网络能为细胞提供必要的湿润环境与力学支撑;同时,其结构与成分(如基于明胶、透明质酸的材料)与天然组织高度相似[20-21],为细胞提供了适宜的栖息地,有利于细胞黏附、铺展、增殖与信号传导[22]。例如,Jeong 等[23]基于环糊精-金刚烷的主客体相互作用,构建了一种可注射超分子水凝胶,其结构设计核心在于利用主客体之间的特异性、可逆识别,实现材料的动态自组装与剪切稀化特性,从而赋予其优异的可注射性与自修复能力。该体系由环糊精改性明胶与金刚烷修饰的透明质酸自组装而成,并偶联人生长因子。该水凝胶模拟天然 ECM 结构,明胶骨架中丰富的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽有效促进了成纤维细胞的黏附与增殖,体外细胞实验结果表明,在 10 d 培养期内细胞增殖提高 11 倍($P<0.001$)。此外,小鼠皮下移植实验进一步证实,该水凝胶不仅能支持细胞存活,还可显著促进血管新生,展现出良好的再生修复潜力。

Yu 等[24]开发了一种基于天然生物材料壳聚糖的多功能光交联水凝胶〔甲基丙烯酰化明胶/巯基化壳聚糖/3-丁烯-1-胺修饰聚己内酯(gelatin-methacryloyl/thioglycolic acid-modified chitosan/3-buten-1-amine modified polycaprolactone nanofiber,GTP)〕,旨在模拟天然 ECM 以促进伤口修复。GTP 具有与天然 ECM 相似的结构、孔隙率高、载药能力强以及可实现药物可控释放等优势,能够更好地模拟天然 ECM 的结构。其中,GTP4 水凝胶具备快速光固化、优良抗菌性、抗氧化能力及可打印/可注射

等综合性能。该水凝胶溶胀率可达 620%，能为细胞提供高度亲水的三维生长空间；相应的体外细胞相容性实验显示，其能有效支持 NIH 3T3 细胞浸润与增殖，5 d 内细胞增殖提升 4 倍（$P<0.001$）。在小鼠急性创面修复应用中，GTP4 水凝胶显著促进了上皮再生、胶原沉积与血管生成，证实其在临床急性创面修复中具有良好的应用前景。

2.2 智能药物递送系统

除结构仿生外，水凝胶作为智能药物递送载体，为实现精准治疗提供了重要策略。其三维交联网络可实现多种治疗剂的高效负载，并通过扩散、降解或环境响应机制实现药物的可控释放，从而在病灶部位维持有效浓度，提高治疗效果并减少全身副作用。而 RISI 的病理微环境具有动态、复杂的特点，如易并发感染、存在特定酶或 ROS 水平变化等。通用的被动扩散式给药难以满足其精准治疗需求。因此，构建基于水凝胶的具有感知并响应特定微环境信号的智能药物递送系统，对于实现药物在 RISI 部位的可控释放具有重要意义。例如，针对 RISI 创面屏障功能受损、易继发细菌感染的临床难题，Alkekhia 等[25]设计了可以响应 β-内酰胺酶的智能水凝胶。β-内酰胺酶是一类耐药细菌针对 β-内酰胺类抗生素产生的耐药性酶类。该体系基于此采用含 β-内酰胺环的交联剂与多臂巯基聚乙二醇交联形成，可在致病菌分泌的 β-内酰胺酶作用下发生特异性降解。酶响应性降解实验显示，5%、10% 和 15%（w/v）的水凝胶在铜绿假单胞菌来源的 β-内酰胺酶中分别于 3.5、8 和 13 h 内完全降解，释放所包封的抗菌纳米颗粒。这种“感染触发-按需释药”的模式，尤其适用于预防或治疗 RISI 并发的细菌感染，能在保护正常组织的同时，精准地在感染部位释放抗菌药物，从而避免抗生素滥用并可能减缓耐药性的产生。此外，考虑到临床治疗中需对给药时机与剂量进行外部精准调控的需求，Zhao 等[26]开发了一种光响应超分子水凝胶，通过透明质酸链上 β-环糊精与偶氮苯之间的主客体作用构建。其智能响应核心在于偶氮苯分子在紫外光照射下可由反式异构化为顺式，导致其与 β-环糊精的包合作用减弱，从而降低网络交联密度；而在可见光照射下，其又可恢复为反式构型，使交联密度回升。利用不同波长光调控偶氮苯的异构化，可动态调整网络交联密度，进而可逆地控制表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）的释放行为。释放动力学研究表明，在紫外光照射下，EGF 的释放速率可达可见光下的 2 ~ 3 倍（$P<0.001$），实现了“按需给药”，并有效促进了肉芽组织形成与血管化。这种非侵入式、时空调控能力，能够根据 RISI 创面的不同愈合阶段（如急性期或肉芽期），主动干预并优化生长因子的递送过程，为实现个体化、适配性的修复方案提供了可能。

3 功能性水凝胶用于 RISI 修复

RISI 的修复并非单一病理环节的逆转，而是一个需要按序干预、多靶点协同的动态过程。针对 RISI 复杂的病理机制，研究者们通过不同的水凝胶结构设计与功能化修饰策略，发展了具有不同治疗功能的材料体系。如图 2 所示，功能性水凝胶的设计正转向遵循病理演变规律的“系统调控”。其核心逻辑在于：首先清除 ROS 并遏制其引发的过度炎症，为修复创造稳定的微环境；继而预防继发感染，为细胞修复活动提供安全的物理屏障，最终主动促进细胞内在修复机制（DNA 修复）与组织再生基础（血管新生），从而实现对从损伤启动到修复完成全链条的精准干预。本节内容将围绕上述不同功能方向，综述功能性水凝胶在 RISI 修复中的研究进展。

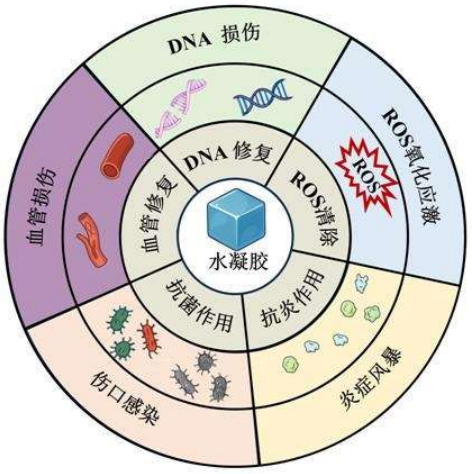


图 2 功能性水凝胶用于放射性皮肤损伤修复

Figure 2 Application of functional hydrogels in radiation-induced skin injury repair

3.1　抗氧化作用

在 RISI 病理进程中，过量 ROS 的积累是触发后续 DNA 损伤、脂质过氧化及炎症级联反应的共同起点。电离辐射诱导产生的 ROS 不仅直接损伤细胞 DNA、膜脂质及蛋白质结构，导致细胞凋亡与坏死[27]，还会通过激活异常信号通路加剧局部炎症反应，并干扰免疫细胞功能，从而严重延缓组织修复。因此，清除过量 ROS、打破氧化应激恶性循环，是 RISI 的首要干预策略。近年来，研究人员通过构建功能可设计的水凝胶，负载具有抗氧化功能的药物或活性分子，为局部 ROS 清除提供了理想平台。例如，Feng 等[28]开发了一种仿生 ECM 的糖肽水凝胶敷料〔葡甘露聚糖/$K_2(SL)_6K_2$(KK)肽@单宁酸(glucomannan/$K_2(SL)_6K_2$(KK)@tannic acid，GK@TA)〕，用于 RISI 管理。该糖肽水凝胶通过将 $K_2(SL)_6K_2$(KK)肽接枝于葡甘露聚糖主链，并引入天然多酚 TA 构建而成。其抗氧化能力评估显示，TA 中丰富的多酚基团赋予水凝胶显著的 ROS 清除能力，清除率超过 80%（$P<0.001$），且效果呈浓度依赖性。此外，该水凝胶能借助葡甘露聚糖与巨噬细胞表面受体的高亲和力，引导巨噬细胞向 M2 型极化，从而改善炎症微环境。动物实验表明，该糖肽水凝胶敷料在减轻急性放射损伤和促进损伤修复方面效果优于临床药物氨磷汀。Xia 等[29]则研制了一种无药物型的抗氧化水凝胶贴片。该水凝胶贴片由超支化聚(β-酰肼酯)大分子单体聚合物〔poly(β-hydrazide ester) macromer polymer，PBAE〕、甲基丙烯酰化透明质酸和丙烯酰胺共聚而成，并负载 EGF。其设计了基于 X 射线响应的级联释放机制：辐照产生的 ROS 触发 PBAE 中二硫键断裂，一方面通过清除 ROS 实现持续抗氧化，另一方面同步释放 EGF，促进组织再生。通过 1，1-二苯基-2-三硝基苯肼(1，1-diphenyl-2-picryhydrazyl，DPPH)和 2，2′-联氮双-(3-乙基苯并噻唑林-6-磺酸)二胺盐〔2，2′-azinobis(3-ethylbenzothi azoline-6-sulfonic acid) ammonium salt，ABTS〕自由基清除实验证明该凝胶对不同自由基的清除率达 85%（$P<0.001$）；动物实验表明该水凝胶能有效减轻氧化损伤、改善炎症、促进血管生成与胶原沉积，促进损伤修复。此外，Zhang 等[30]基于带不同电荷的高分子聚合物通过电荷平衡策略开发了一种多功能抗生物黏附的水凝胶。该水凝胶通过优化带负电荷的高分子聚合物(海藻酸钠和透明质酸)与带正电荷的聚合物(聚赖氨酸)的比例，形成电中性网络，能有效抵抗蛋白质吸附与细菌黏附，并具有良好的血液相容性与免疫逃避特性。包封的天然抗氧化剂姜黄素与表没食子儿茶素没食子酸酯可实现持续释放，赋予水凝胶良好的 ROS 清除能力。动物实验证实，该水凝胶能显著缓解辐射损伤进展，促进损伤修复，展现出良好的临床转化潜力。基于上述研究成果可知，通过引入抗氧化药物、天然多酚类或构建 ROS 响应性基团等构建功能性水凝胶，能高效清除创面过量 ROS，打破氧化应激恶性循环，为 RISI 的抗氧化治疗提供了多种有效的策略。

尽管上述抗氧化水凝胶在清除 ROS、缓解氧化应激方面展现出巨大潜力，但其设计仍面临一些共性挑战。例如，多数策略旨在清除 ROS，这可能无意中干扰了 ROS 在细胞信号传导和宿主防御中的正常生理功能。未来的研究空白在于开发智能响应型抗氧化系统，它不仅能根据 ROS 水平动态调节释放行为，还能区分不同类型的 ROS，实现更精准的调控，从而避免对正常愈合过程的潜在负面影响。

3.2　抗炎作用

在 ROS 的持续刺激下，过度活化的免疫反应与慢性炎症构成了阻碍愈合的关键屏障。辐射引发的过度炎性浸润与氧化应激共同破坏局部微环境稳态，导致促炎因子大量释放、炎性细胞聚集，并进一步引起血管功能障碍与组织修复延迟[31]。这种异常炎症状态若得不到有效控制，将严重阻碍上皮再生与肉芽组织形成。水凝胶的抗炎设计旨在扭转这一不利的免疫微环境。例如，Huang 等[32]开发了一种阿魏酸(ferulic acid，FA)-卡波姆 940 复合水凝胶。该水凝胶通过将 10% 的 FA 与卡波姆 940 交联制备而成。研究表明，FA 水凝胶能有效清除 ROS，下调 Caspase-1、白细胞介素-1β(interleukin-1β，IL-1β)等关键因子，抑制 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3，NLRP3)炎性小体活化，减轻氧化应激与炎症反应。在 γ 射线(40 Gy)照射构建大鼠皮肤辐射损伤模型中，该材料显示了优异的炎症抑

制功能,有效促进巨噬细胞极化,加速皮肤损伤修复。Hao 等[33]首次将干扰素-α 诱导蛋白 6(interferon-α inducible protein 6,IFI6)开发为一种用于治疗 RISI 的可喷雾复合水凝胶〔IFI6-聚多巴胺@氧化石墨烯/海藻酸钠(IFI6-polydopamine@graphene oxide/sodium alginate,IFI6-PDA@GO/SA)〕。该材料通过 PDA 将 IFI6 共价连接于 GO/SA 基底构建而成。研究表明,该水凝胶具有优异的抗炎功能,其负载的 IFI6 能有效抑制辐射后过度活化的 NLRP3 炎症小体,并通过激活单链 DNA 结合蛋白 1/热休克因子 1(single-strand DNA-binding protein 1/heat shock factor 1,SSBP1/HSF1)信号通路协同减轻氧化应激与炎症。动物实验证实,经该水凝胶治疗后,辐射损伤部位的 ROS 和炎症反应显著降低($P<0.05$),为 RISI 提供了一种兼具抗炎、抗氧化及主动修复功能的智能敷料新策略。Fu 等[34]通过紫外光-钙离子双重交联策略,开发了可调控的基于甲基丙烯酰明胶/海藻酸钠的双网络水凝胶,同时负载 Ti_3C_2Tx 纳米片,用于促进 RISI 的愈合。该水凝胶通过降解释放 Ti_3C_2Tx 纳米片,显著减轻氧化应激并调控巨噬细胞极化:流式细胞术分析表明,与单纯辐射组相比,其 M2/M1 巨噬细胞比例从 19.4% 提升至37.8%,有效打破慢性炎症循环。同时,该材料在体内外均表现出良好的生物相容性,可缓解 HaCaT 细胞的辐射损伤、促进细胞迁移增殖,并增强胶原沉积,从而加速创面修复。利用水凝胶负载或整合具有抗炎活性的天然成分(如 FA、IFI6),并通过抑制关键炎性通路(如 NLRP3),或促进巨噬细胞向抗炎 M2 型巨噬细胞极化的方式,能够有效调控 RISI 创面的过度炎症反应,为组织修复创造有利的微环境。

尽管上述抗炎策略取得了积极进展,但其设计逻辑与体内复杂的炎症网络相比仍显简化。对巨噬细胞的 M1/M2 调控是对炎症网络连续、动态功能状态的过度简化,缺乏对其他免疫细胞(如 T 细胞、中性粒细胞)的深入评估。从转化角度看,许多基于多肽或天然提取物的精巧设计,其化学成分的明确性、批次间的稳定性以及大规模生产的可行性面临严峻挑战。未来的突破点可能在于采用单细胞技术等前沿方法,在更完整的免疫微环境背景下评估其疗效与安全性。

3.3 抗菌作用

在 RISI 病理进程中,继发性细菌感染是阻碍创面愈合的重要威胁。受损的皮肤屏障与持续的炎性微环境为病原微生物定植提供了条件,而细菌感染又会进一步加剧局部炎症与氧化应激,形成阻碍修复的恶性循环[35]。因此,有效控制细菌感染成为 RISI 治疗的关键环节。例如,Zhu 等[36]研发了一种多功能双网络水凝胶〔季铵化壳聚糖/氧化透明质酸/裸藻淀粉@甲状旁腺激素相关肽衍生物-1-自组装肽 RADA 16(quaternized chitosan/oxidized hyaluronic acid/paramylon@PTHrP-1-RADA 16,QOP@P1R16)〕,用于治疗 RISI。该水凝胶的制备首先通过固相合成法将甲状旁腺激素相关肽衍生物-1(parathyroid hormone-related protein-1,PTHrP-1)与自组装肽 RADA 16(序列:Ac-RADARADARADA-RADA-NH_2)偶联,构建出具有超分子组装特性的 P1R16 肽;随后将其与季铵化壳聚糖、氧化透明质酸及裸藻淀粉复合,通过物理-化学交联形成稳定的双网络结构。该体系的抗菌性能评价显示,QCS 组分赋予材料优异的抗菌性能,对大肠杆菌(抑菌率约 75%)、铜绿假单胞菌(抑菌率约 60%)和金黄色葡萄球菌(抑菌率约 90%)均表现出显著抑制作用;P1R16 肽则有助于缓解辐射引起的氧化应激与细胞衰老。在大鼠 RISI 模型中,QOP@P1R16 能同步抑制感染、减轻炎症、促进血管生成与组织再生,显著抑制放射性损伤进展,促进损伤修复。Zhang 等[37]通过一步法,将 α-硫辛酸(α-lipoic acid,LA)、精氨酸与丝素蛋白共混,构建了一种全天然组分的多功能聚硫辛酸水凝胶。通过调节 LA 含量,可实现从可注射型到黏附贴片型的转变,从而分别用于体内填充以抑制肿瘤复发,或外敷以治疗 RISI。其核心功能包括广谱抗菌,抗菌实验结果表明,通过 LA 基小分子与精氨酸胍基的协同作用,能有效破坏细菌细胞膜,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*,MRSA)的 24 h 抗菌效率均超过 80%,显著优于各单一组分对照组(如精氨酸/丝素蛋白/明胶组仅降低细菌活性约 30%,$P<0.001$),为 RISI 修复提供了新材料策略。通过引入季铵化壳聚糖、LA 或精氨酸等具有固有抗菌性能的组分,功能性水凝胶

能够为放射性损伤创面提供有效的局部抗感染保护,阻断“感染-炎症”恶性循环。

赋予水凝胶抗菌功能对于管理感染高风险创面至关重要,但现有的策略优劣并存。季铵化聚合物等抗菌剂虽见效快,但可能引起细胞毒性并导致细菌耐药性。基于抗生素或金属离子的释放型策略则存在环境积累和抗菌谱窄的问题。理想的抗菌水凝胶不应只是广谱杀菌,更应能选择性抑制病原菌,同时保护有益菌群。此外,如何应对多重耐药菌仍是巨大挑战。

3.4　促进 DNA 修复

在外部病理压力(氧化、炎症)得到控制后,修复的重心转向辐射最根本的细胞损害——DNA 双链断裂。在 RISI 病理进程中,电离辐射引发的 DNA 损伤是最根本的细胞损害机制,可导致基因组不稳定与细胞死亡,是阻碍愈合的核心因素[38-39]。然而,传统小分子药物面临局部清除快、稳定性差的局限,而基于干细胞的细胞疗法则受限于创面微环境中细胞存活与功能维持的挑战。水凝胶材料为综合解决这一难题提供了理想的平台:其三维网络既能作为物理屏障维持移植细胞活性,又能作为功能化载体实现 DNA 修复药物的可控、持续释放,从而为从分子层面增强修复能力提供了不可或缺的递送策略与治疗基础。

Nie 等[40]开发了一种基于自组装多肽 pY-Gel 的超分子水凝胶,作为牙龈间充质干细胞(gingiva-derived mesenchymal stem cells,GMSCs)的递送载体。研究发现,该水凝胶能有效维持 GMSCs 在创面的滞留与活性,其条件培养基可显著增强辐射后 HaCaT 细胞的 DNA 损伤修复能力,具体表现为γ-H2AX焦点数显著减少,并诱导细胞周期 G_2/M 期停滞以提供修复时间(P<0.001)。机制研究表明,GMSCs-CM 通过激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)/信号转导子及转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路,上调磷酸化 EGFR 和磷酸化 STAT3 表达,进而促进皮肤细胞增殖、迁移及 DNA 修复。体内实验证实,pY-Gel 包裹的 GMSCs 能有效加速照射后损伤修复。Guo 等[41]设计了一种氧化硫酸软骨素修饰的多肽(oxidized chondroitin sulfate-peptide, oCP)分子,通过多肽自组装同时负载阿司匹林(aspirin,As)形成具有促进 DNA 修复功能的糖肽水凝胶(oCP@ As),用于促进 RISI 修复。该水凝胶通过席夫碱反应交联,负载药物 As。机制研究表明,该水凝胶能有效促进 DNA 双链断裂的同源重组修复,表现为关键修复蛋白 RAD51 的表达显著上调(P<0.001)。同时,它还能调控细胞周期进程,在辐照后显著降低细胞在辐射敏感的 G_2/M 期停滞的比例,证明其可通过减少易损细胞群体来增强整体放射抗性。除了突出的 DNA 修复功能,该水凝胶还具有抗炎抗氧化功能。细胞功能实验证实,oCP@ As能显著促进细胞迁移(3T3 细胞迁移率提升至38.1%)与血管生成,并在动物模型中有效加速表皮再生与血管新生,在 RISI 治疗中展现出多功能的修复前景。通过递送干细胞或其分泌物,以及直接偶联或负载小分子药物,水凝胶能够从促进同源重组、调控细胞周期等多途径增强细胞 DNA 修复能力,针对 RISI 的根本病因进行干预。

利用水凝胶递送干细胞或药物为 DNA 修复提供了策略,但其临床应用仍存在瓶颈。例如,干细胞疗法的安全性、长期存活率、潜在的成瘤风险,以及小分子药物的脱靶效应和长期生物相容性也有待考察。当前研究中,水凝胶仅作为“被动”的递送载体,未来的前沿方向是设计能够直接参与或稳定 DNA 修复的智能材料,或通过水凝胶的物理化学特性(如力学信号、导电性)主动调控细胞内的修复通路,从而减少对外源性生物制剂的依赖。

3.5　促进血管生成

在 RISI 的复杂病理进程中,微血管系统的严重受损是导致组织缺血、缺氧及修复障碍的核心环节。血管内皮细胞对辐射高度敏感,其功能障碍及毛细血管网络的破坏,不仅切断了组织再生的营养与氧气供应,更加剧了炎症浸润与细胞凋亡,形成难以自行逆转的恶性循环。因此,促进血管新生、重建微循环是修复过程的最终环节和效益放大的关键。例如,Hao 等[42]设计了一种多功能自组装肽 K16(序列:KYKYEYEYAGEGDSS-4Sa),用于修复 RISI。该肽可自组装形成三维多孔水凝胶,其体外吸附实验证实,N 末端的 4-磺基苯甲酸基团能特异性吸附促炎细胞因子(对 IFN-γ、IL-1β 和 TNF-α 的吸附率均>80%,而对 IL-10 的吸附率仅为14.96%),具备选

择性抗炎能力。同时,该水凝胶具有肝素模拟功能,可有效促进血管生成。体外实验证实,与 K16 水凝胶共培养的人脐静脉内皮细胞所形成的血管样结构,其网络密度和平均分支长度均显著优于对照组($P<0.001$)。体内实验进一步表明,K16 水凝胶能有效抑制早期炎症、促进血管生成与胶原沉积,从而加速损伤修复。Liu 等[43]基于猪真皮来源的脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix,ADM)构建具有促血管生成能力的水凝胶。研究表明,ADM 水凝胶一方面通过释放内源性生长因子直接刺激血管新生;另一方面通过促进内皮细胞的迁移与增殖来增强血管化潜能。关键的体内实验数据显示,经 ADM 水凝胶治疗 28 d 后,创面区域的血管标志物 CD31(内皮细胞标记)与 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)(血管平滑肌标记)的表达水平较对照组均显著提升 10%($P<0.01$),表明其有效促进了新生血管的形成与成熟。由此增强的血液灌注为创面提供了必需的营养与氧气,进而促进了肉芽组织形成与伤口愈合。通过赋予功能性水凝胶模拟促血管分子结构或利用可控释放生长因子,能有效促进内皮细胞行为与血管新生,改善创面灌注,为组织修复奠定基础。

促血管生成是打破缺血缺氧恶性循环的核心。然而,当前策略大多侧重于“启动”血管新生,而对新生血管的质量、成熟度及功能性关注不足。单纯持续释放生长因子可能导致血管结构紊乱、渗漏甚至血管瘤。因此,该策略的主要挑战在于如何实现血管生成的有序与可控。这需要水凝胶不仅能时序释放不同的生长因子组合,还能整合力学信号,引导内皮细胞形成成熟、有灌注功能的血管网络,并最终与循环系统有效整合。

4 结语与展望

RISI 的临床管理至今仍面临严峻挑战,其根源在于辐射所引发的多环节、持续恶化的复杂病理微环境。功能性水凝胶的核心突破在于超越了传统敷料的被动覆盖,演进为一种“集成化微环境调控平台”。它不仅在结构上模拟 ECM,更借助其可编程的能力,实现对氧化应激、过度炎症、感染、缺血及 DNA 损伤等多重病理过程的主动干预与再平衡。这标志着创面管理策略已从宏观物理保护迈向微观层面对分子与细胞行为的精准调控。

本文系统综述了功能性水凝胶在 RISI 修复中的研究进展:首先剖析 RISI 从急性氧化损伤、炎症风暴到慢性纤维化的动态演变规律;继而阐述水凝胶作为 ECM 模拟物与智能药物递送载体的双重基础作用;并重点围绕抗氧化、抗炎、抗菌、促血管生成及促 DNA 修复五大策略,评述了各类功能化水凝胶的设计理念、作用机制与修复效果,展现了其通过多途径协同促进组织再生的潜力。展望未来,本领域须直面当前研究体系与临床现实之间的关键挑战。一方面,虽已有众多智能响应型水凝胶(如 pH、酶或 ROS 响应)被开发以实现按需释药,但其设计多集中于单一信号响应或静态功能整合,难以匹配 RISI 病理演变的内在时序性。因此,下一代水凝胶的设计重点需转向开发具备“时序响应”能力的智能系统,使其能依据创面微环境的动态变化,程序化地调整治疗策略,从而实现与生理修复进程同步的时空调控。另一方面,尽管作用机制研究已涉及多种信号通路,但水凝胶的物理特性(如刚度、拓扑结构)对免疫微态及细胞命运的调控机制仍待深入解析,针对晚期放射性纤维化的干预策略也尚显薄弱。

为推动临床转化,未来研究需构建贯穿“设计-验证-应用”的完整链条。可借助人工智能与机器学习,实现材料构-效关系的理性设计与配方优化;利用患者来源的类器官或器官芯片等高仿生模型,在贴近人体的微环境中进行高效筛选与安全评估;并须系统性解决长期生物安全性、规模化生产稳定性及治疗成本效益等实际转化瓶颈。只有通过材料科学、临床医学与转化工程的深度融合,功能性水凝胶才能从一项前沿技术,真正转化为能够应对 RISI 复杂临床需求的革命性治疗手段,为患者带来实质性获益。

参考文献

1 Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, *et al*. Wound repair and regeneration[J]. Nature, 2008, 453(7193): 314-321. doi: 10.1038/nature07039.

2 Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of chronic wounds-2018[J]. JAMA, 2018, 320(14): 1481-1482. doi: 10.1001/jama.2018.12426.

3 Pena OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(8): 599-616. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1.

4 Singh M, Alavi A, Wong R, *et al*. Radiodermatitis: a review of our current understanding[J]. Am J Clin Dermatol, 2016, 17(3): 277-292. doi: 10.1007/s40257-016-0186-4.

5 Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis[J]. Breast Cancer Targets Ther, 2017, 9: 551-557. doi: 10.2147/BCTT.S149752.

6 Wang Y, Liu H, He Y, *et al*. Hydrogel-based strategies for the prevention and treatment of radiation-induced skin injury: progress and mechanistic insights[J]. Biomimetics, 2025, 10(11): 758. doi: 10.3390/biomimetics10110758.

7 Cui X, Wang J, Xu X, *et al*. Progress and application of multifunctional hydrogel in radioactive skin injury[J]. Adv Mater Interfaces, 2025, 12(11): 2400976. doi: 10.1002/admi.202400976.

8 Zhang S, Liu H, Li W, *et al*. Polysaccharide-based hydrogel promotes skin wound repair and research progress on its repair mechanism[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 248: 125949. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125949.

9 Yao L, Liu D. Research progress on the effects of ionizing radiation exposure on cardiovascular systems[J]. Chin J Radiol Health, 2023, 32(6): 691-694. doi: 10.13491/j.issn.1004-714X.2023.06.017.

10 Wang P, Fan L, Tian M. Research progress on the mechanism of radiation-induced skin injury[J]. Chin J Radiol Health, 2022, 31(4): 524-529. doi: 10.13491/j.issn.1004-714X.2022.04.027.

11 Xu Y, Liu Q, Li W, *et al*. Recent advances in the mechanisms, current treatment status, and application of multifunctional biomaterials for radiation-induced skin injury[J]. Theranostics, 2025, 15(7): 2700-2719. doi: 10.7150/thno.108309.

12 Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, *et al*. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries[J]. J Radiat Res, 2018, 59(6): 709-753. doi: 10.1093/jrr/rry067.

13 Choudhury FK, Rivero RM, Blumwald E, *et al*. Reactive oxygen species, abiotic stress and stress combination[J]. Plant J, 2017, 90(5): 856-867. doi: 10.1111/tpj.13299.

14 Sheng L, Zhang Z, Zhang Y, *et al*. A novel "hot spring"-mimetic hydrogel with excellent angiogenic properties for chronic wound healing[J]. Biomaterials, 2021, 264: 120414. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120414.

15 Juhl P, Bondesen S, Hawkins CL, *et al*. Dermal fibroblasts have different extracellular matrix profiles induced by TGF-β, PDGF and IL-6 in a model for skin fibrosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17300. doi: 10.1038/s41598-020-74179-6.

16 Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(2): 370-378. doi: 10.1111/bjd.13954.

17 Nezhad-Mokhtari P, Hasany M, Kohestanian M, *et al*. Recent advancements in bioadhesive self-healing hydrogels for effective chronic wound care[J]. Adv Colloid Interfac, 2024, 334: 103306. doi: 10.1016/j.cis.2024.103306.

18 Zhong Y, Xiao H, Seidi F, *et al*. Natural polymer-based antimicrobial hydrogels without synthetic antibiotics as wound dressings[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(8): 2983-3006. doi: 10.1021/acs.biomac.0c00760.

19 Wang Z, Cui H, Liu M, *et al*. Tough, transparent, 3D-printable, and self-healing poly(ethylene glycol)-gel (PEGgel)[J]. Adv Mater, 2022, 34(11): e2107791. doi: 10.1002/adma.202107791.

20 Yang Z, Chen H, Yang P, *et al*. Nano-oxygenated hydrogels for locally and permeably hypoxia relieving to heal chronic wounds[J]. Biomaterials, 2022, 282: 121401. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121401.

21 Buwalda SJ, Boere KW, Dijkstra PJ, *et al*. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials[J]. J Control Release, 2014, 190: 254-273. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.052.

22 Blache U, Stevens MM, Gentleman E. Harnessing the secreted extracellular matrix to engineer tissues[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(4): 357-363. doi: 10.1038/s41551-019-0500-6.

23 Jeong SH, Kim M, Kim TY, *et al*. Biomimetic supramolecular drug delivery hydrogels for accelerated skin tissue regeneration[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(9): 4581-4590. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00705.

24 Yu F, Khan AUR, Li Y, *et al*. A multifunctional nanofiber reinforced photo-crosslinking hydrogel for skin wound healing[J]. Compos Part B: Eng, 2022, 247, 110294.1-110294.14. doi: 10.1016/j.compositesb.2022.110294.

25 Alkekhia D, LaRose C, Shukla A. β-Lactamase-responsive hydrogel drug delivery platform for bacteria-triggered

cargo release[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(24): 27538-27550. doi: 10.1021/acsami.2c02614.

26 Zhao W, Li Y, Zhang X, *et al.* Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing[J]. J Control Release, 2020, 323: 24-35. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.04.014.

27 Liu G, Zeng Y, Lyu T, *et al.* High-throughput preparation of radioprotective polymers via hantzsch's reaction for *in vivo* X-ray damage determination[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6214. doi: 10.1038/s41467-020-20027-0.

28 Feng Z, Zhang Y, Yang C, *et al.* Bioinspired and inflammation-modulatory glycopeptide hydrogels for radiation-induced chronic skin injury repair[J]. Adv Healthcare Mater, 2022, 12(1): e2201671. doi: 10.1002/adhm.202201671.

29 Xia Y, Gui H, Li X, *et al.* X-ray responsive antioxidant drug-free hydrogel for treatment of radiation skin injury[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(4): 5671-5683. doi: 10.1021/acsami.4c16810.

30 Zhang J, Zhu Y, Zhang Y, *et al.* A balanced charged hydrogel with anti-biofouling and antioxidant properties for treatment of irradiation-induced skin injury[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 131: 112538. doi: 10.1016/j.msec.2021.112538.

31 Xu Z, Han S, Gu Z, *et al.* Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing[J]. Adv Healthcare Mater, 2020, 9(5): e1901502. doi: 10.1002/adhm.201901502.

32 Huang C, Huangfu C, Bai Z, *et al.* Multifunctional carbomer based ferulic acid hydrogel promotes wound healing in radiation-induced skin injury by inactivating NLRP3 inflammasome[J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 576. doi: 10.1186/s12951-024-02789-7.

33 Hao J, Sun M, Li D, *et al.* An IFI6-based hydrogel promotes the healing of radiation-induced skin injury through regulation of the HSF1 activity[J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20(1): 288. doi: 10.1186/s12951-022-01466-x.

34 Fu Y, Yuan Y, Zeng C, *et al.* MXene-integrated dual network hydrogel accelerates radiation-combined wound healing through modulating oxidative stress and immune response[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(37): 51671-51690. doi: 10.1021/acsami.5c10912.

35 Uberoi A, McCready-Vangi A, Grice EA. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection[J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(8): 507-521. doi: 10.1038/s41579-024-01035-z.

36 Zhu M, Shi G, Chen R, *et al.* A multifunctional parathyroid hormone-related supramolecular peptide-loaded dual network hydrogel for radiation-induced wound repair[J]. Materials Today Bio, 2025, 32: 101807. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.101807.

37 Zhang Z, Xia Y, Li X, *et al.* Arginine-solubilized lipoic acid-induced β-sheets of silk fibroin-strengthened hydrogel for postoperative rehabilitation of breast cancer[J]. Bioact, Mater, 2024, 40: 667-682. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.08.014.

38 Miyamoto T, Akutsu SN, Tauchi H, *et al.* Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology[J]. J Radiat Res, 2018, 59(suppl_2): ii75-ii82. doi: 10.1093/jrr/rry007.

39 Miyake T, Shimada M, Matsumoto Y, *et al.* DNA damage response after ionizing radiation exposure in skin keratinocytes derived from human-induced pluripotent stem cells[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(1): 193-205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.05.006.

40 Nie S, Ren C, Liang X, *et al.* Supramolecular hydrogel-wrapped gingival mesenchymal stem cells in cutaneous radiation injury[J]. Cells, 2022, 11(19): 3089. doi: 10.3390/cells11193089.

41 Guo J, Zhang X, Mao R, *et al.* Multifunctional glycopeptide-based hydrogel via dual-modulation for the prevention and repair of radiation-induced skin injury[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2024, 10(8): 5168-5180. doi: 10.1021/acsbiomaterials.4c00698.

42 Hao Y, Li H, Guo J, *et al.* Bio-inspired antioxidant heparin-mimetic peptide hydrogel for radiation-induced skin injury repair[J]. Adv Healthcare Mater, 2023, 12(20): e2203387. doi: 10.1002/adhm.202203387.

43 Liu X, Guo T, Huang Z, *et al.* Acellular dermal matrix hydrogels promote healing of radiation-induced skin injury in a rat model[J]. J Mater Chem B, 2024, 12(43): 11218-11229. doi: 10.1039/d4tb00941j.

（责任编辑：张卓）