

# 智能纳米酶材料：新型杀菌武器与促进糖尿病伤口愈合的新策略

庞永鸿

福建师范大学，福建福州，350108；

**摘要：**糖尿病慢性感染伤口<sup>[1]</sup>，尤其是糖尿病足溃疡（DFU），因其顽固的细菌生物膜和受损的愈合微环境（如高氧化应激、持续炎症和血管生成障碍），已成为临床治疗的重大难题。传统抗生素和清创疗法由于穿透性差、易产生耐药性且功能单一，难以有效应对这一挑战。近年来，智能纳米酶<sup>[2]</sup>材料的出现为这一领域带来了革命性的突破。纳米酶是一类具有酶样特性的纳米材料，作为天然酶的替代品在各种应用中显示出巨大的潜力。与传统材料不同，智能纳米酶不仅具有类似天然酶的高效催化活性，更能智能响应糖尿病伤口特有的微环境信号（如弱酸性、过高水平的过氧化氢和特定酶），实现精准、按需的治疗。本综述旨在阐述智能纳米材料的概念分类以及其杀菌机制与促进糖尿病感染伤口愈合机制。

**关键词：**智能纳米酶；糖尿病伤口；杀菌；伤口愈合

**DOI：**10.69979/3029-2808.25.02.057

## 引言

近年来，糖尿病患者不断增加。糖尿病是一种合并症，影响着全球约 5.37 亿人，预计到 2045 年将增加到 7.83 亿人<sup>[3]</sup>。糖尿病伤口（DW）是糖尿病患者常见的慢性并发症，受到氧化应激（OS）、过度炎症、周围神经病变（PN）和血管生成受损的影响<sup>[4]</sup>。高血糖会上调促炎细胞因子的表达并诱导神经细胞的氧化应激，还会导致糖化血红蛋白、血管收缩、红细胞膜紊乱、缺氧、复杂的细菌生物膜感染，并最终导致炎症期延长和不愈合的慢性伤口<sup>[5]</sup>。纳米酶材料作为一种新型人工酶，具有成本低、稳定性好等优点，可以有效模拟天然酶活性，调节创面微环境，实现缓解氧化应激、降低血糖、重建血管、有效杀菌以及促进感染创面愈合等作用<sup>[6]</sup>。基于纳米酶及其相关策略的疗法已在抗菌治疗以及糖尿病伤口愈合中得到广泛应用。

## 1 纳米酶概念、分类以及应用。

### 1.1 纳米酶的概念

天然酶是高效生物催化反应的基石，但其存在稳定性差、制备纯化成本高、储存条件苛刻等固有局限性。为了克服这些缺点，研究人员长期致力于开发具有酶样活性的模拟酶。2007 年，阎锡蕴院士团队发现四氧化三铁<sup>[7]</sup>，磁性纳米颗粒具有类似过氧化物酶的催化活性，并首次提出了“纳米酶”的概。这一发现开辟了一个全新的研究领域。纳米酶兼具天然酶的高催化活性和纳米

材料独特的光、电、磁性质，展现出稳定性高、成本低、可大规模制备等突出优势<sup>[8]</sup>。

### 1.2 纳米酶的分类

纳米酶的分类方式多样，主要可根据其模拟的酶类型和材料组成进行划分。

#### 1.2.1 按模拟的酶类型分类

这是最基础的分类方法，基于纳米酶催化<sup>[9]</sup>的反应类型：

氧化还原酶模拟酶：这是种类最多、研究最广泛的一类。主要包括：过氧化物酶、氧化酶、过氧化氢、超氧化物歧化酶。

水解酶模拟酶：如某些金属氧化物纳米材料，能催化酯键、肽键等的水解反应。

其他：还包括模拟卤过氧化物酶、葡萄糖氧化酶等活性的纳米酶。

#### 1.3 按材料组成分类

这是最常用的材料化学分类方法。分为金属基纳米酶、金属氧化物/硫化物纳米酶、碳基纳米、MOF/COF 基纳米、其他纳米酶。

#### 1.4 纳米酶的应用

纳米酶作为新一代人工模拟酶具有低成本、易回收、可调控、效率高、稳定性强、多酶活性等优点，既弥补了天然酶作用条件温和、重复性差等不足，又优化了传统模拟酶不易调控、酶活性位点单一等弊端<sup>[10]</sup>，为诸多

领域带来技术的革新,具有广泛的应用前景。纳米酶的应用主要体现在生物医药、农业与食品安全和环境、能源与化工等方面。

## 2 纳米酶的杀菌机制

纳米酶的杀菌作用主要源于其类酶催化活性,其核心机制是催化产生高反应活性的活性氧物种 (ROS),引发细菌的氧化应激损伤<sup>[11]</sup>。

### 2.1 ROS 介导的氧化应激杀伤 (主要机制)

多种纳米酶可以模拟天然氧化还原酶<sup>[11]</sup>,催化内源性或外源性底物生成大量 ROS<sup>[12]</sup>,如羟基自由、超氧阴离子、单线态等。这些 ROS 能无差别地攻击细菌的关键组成部分。ROS<sup>[13]</sup>不仅可氧化细胞膜上的磷脂双分子层和不饱和脂肪酸,导致膜通透性增加、内容物泄漏、细胞结构崩解。而且会破坏蛋白质和酶:ROS 能氧化蛋白质中的巯基 (-SH) 和氨基酸残基,使蛋白质失活、变性、聚集,导致细菌代谢功能障碍。另外,ROS 可以破坏 DNA,能引起细菌 DNA 链的断裂和碱基修饰,干扰其复制和转录,最终导致细胞凋亡。

安徽医科大学王咸文教授团队通过乙二醇辅助共沉淀法<sup>[14]</sup>合成了具有氧化酶、过氧化物酶及谷胱甘肽过氧化物酶多重酶样特性的铜掺杂普鲁士蓝 (CuPB) 纳米材料,该材料利用铜离子与革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖侧链肽键的特异性配位作用实现细菌靶向粘附,并通过构建纳米笼结构抑制细菌 ABC 转运蛋白功能,阻断物质交换与营养供应,其抗菌机制整合了活性氧生成与金属离子灭菌作用,转录组测序证实该策略可显著干扰细菌代谢通路,为革兰氏阳性菌感染治疗提供了具有临床转化潜力的创新方案。

催化路径主要包括:

过氧化物酶<sup>[15]</sup> (POD) 样活性:在  $H_2O_2$  存在下,催化  $H_2O_2$  生成毒性极强的  $\cdot OH$  ( $H_2O_2 \rightarrow \cdot OH$ )。这是最常用、最有效的杀菌路径之一。

氧化酶 (OXD) 样活性<sup>[15]</sup>:能直接催化环境中的  $O_2$  生成  $O_2 \cdot^-$  或  $H_2O_2$ ,无需外加  $H_2O_2$ 。

过氧化氢酶<sup>[16]</sup> (CAT) 样活性:虽然其作用是分解  $H_2O_2$  生成  $O_2$ ,但在某些情况下,产生的  $O_2$  气泡可以物理性破坏生物膜结构,增强杀菌效果。

### 2.2 物理性损伤

部分纳米材料本身具有尖锐的边缘 (如  $MoS_2$  纳米片),可通过直接的物理接触“切割”或刺穿细菌细胞壁/膜。

## 2.3 离子释放

一些金属基纳米酶 (如  $Ag$ 、 $ZnO_2$ ) 可缓慢释放金属离子 ( $Ag^+$ 、 $Zn^{2+}$ ),这些离子能与细菌蛋白酶上的巯基结合,使其失活,并扰乱细胞内的电解质平衡。有研究者设计并合成了一种新型多功能银纳米颗粒<sup>[17]</sup>,能够在细菌和哺乳动物细胞中实现不同的银释放速率,解决感染性伤口抗菌作用和促进皮肤愈合的双重需求。

### 2.4 光热/光动力协同增强

许多纳米酶还具有优异的光热转化效率或光催化活性。在近红外光照射<sup>[18]</sup>下,它们可以同时发挥:比如光热治疗和光动力治疗,催化产生更多 ROS。这种“纳米酶+光热+光动力”的多重协同疗法能极大提升杀菌效率。

有研究者通过高光热磁性  $NiONPs$  和万古霉素 (Van) 改性金纳米颗粒 ( $AuNPs$ ) 的静电自组装,构建了用于选择性去除 MRSA 的纳米复合  $NiONPs@AuNPs@Van$  (NAV)。在 MRSA 存在和近红外辐照下, Van 介导的  $AuNPs$  可以在 MRSA 表面自聚集,原位产生光热效应,并与磁性  $NiONPs$  一起杀死 99.6% 的 MRSA<sup>[19]</sup>。另外,纳米材料介导的一氧化氮 (NO) 疗法是一种通过协同抗菌作用有效对抗耐药细菌的有前途的策略。有研究者开发了一种具有精确近红外 (NIR) 光控一氧化氮释放特性 (GNS/HPDA-BNN6) 的金纳米星/空心聚多巴胺 Janus 纳米结构<sup>[20]</sup>。GNS/HPDA-BNN6 可有效消除感染创面中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA),并通过光热和 NO 的协同治疗作用促进创面愈合。值得注意的是,协同作用通过下调一些耐药基因和多药外排泵的表达,显著降低了 MRSA 的耐药性。

## 3 纳米酶材料在糖尿病伤口治疗中的应用

### 3.1 糖尿病伤口

糖尿病伤口,特别是糖尿病足溃疡,因其复杂的病理微环境 (持续炎症、高氧化应激、易感染、血管生成受损) 而成为临床治疗的重大挑战<sup>[21]</sup>。目前常见的临床治疗方法<sup>[22]</sup>如抗生素治疗、胰岛素治疗、手术清创和常规伤口敷料等都存在弊端,且预后不理想加剧了糖尿病患者的经济和身体负担。因此,开发新的、有效的和负担得起的糖尿病伤口的治疗方法是改善糖尿病患者生活质量的重中之重。

### 3.2 纳米酶材料对于糖尿病伤口的意义

近年来,基于纳米酶的糖尿病伤口治疗系统通过融合纳米材料和天然酶的独特优势,引起了广泛的关注。

与天然酶相比,纳米酶具有类酶催化活性,能够通过多种催化反应同时调控伤口微环境,而且具有更稳定的催化活性、更低的生产成本和更大的可作性。值得注意的是,许多纳米酶具有多酶活性,可以在整个治疗过程中同时级联多个酶催化反应。此外,它们有利的光热声学特性可用于进一步增强治疗效果。纳米酶作为一种具有类酶催化活性的纳米材料,能够通过多种催化反应同时调控伤口微环境,为糖尿病伤口治疗提供了新颖的多功能策略。目前常见的临床治疗方法。

### 3.3 纳米酶材料对于糖尿病伤口的治疗应用

纳米酶的治疗策略是靶向催化,将伤口微环境中的有害物质转化为无害或有益物质<sup>[23]</sup>。通过清除过量 ROS、生成抗菌物质、缓解伤口缺氧,促进血管生成<sup>[24]</sup>和细胞增殖以及调节炎症,促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎、促修复的 M2 型极化来促进伤口愈合。因此,多酶样纳米酶可以满足糖尿病伤口治疗的多方面需求并形成高效的级联系统<sup>[25]</sup>,除了氧化还原酶样纳米酶外,一氧化氮合酶(NOS)模拟物的整合通过调节引发炎症的细胞因子(例如白细胞介素、单核细胞、中性粒细胞)来促进伤口愈合<sup>[26]</sup>。

有研究者利用透明质酸封装的 L-精氨酸和超小金纳米颗粒以及 Cu<sub>1.60</sub> 纳米颗粒共载磷掺杂石墨氮化碳纳米片(ACPCAH)。这种纳米酶水凝胶喷雾<sup>[1]</sup>具有五种酶样活性,包括超氧化物歧化、过氧化氢、葡萄糖氧化、过氧化物酶和一氧化氮合酶样活性。充分研究了 ACPCAH 的 SOD-CAT-GOx-POD/NOS 级联反应声动力学/声热协同增强的动力学和反应机理。体外和体内试验均表明,这种纳米酶水凝胶喷雾剂可被 DFU 微环境激活,减轻炎症、缓解缺氧、降低血糖、促进血管生成、消除病原菌,从而有效加速糖尿病伤口愈合。

有研究者通过在用于糖尿病大鼠感染伤口的 PCN-224 中引入金纳米簇(AuNCs)<sup>[27]</sup>,构建了具有光催化和抗菌活性的纳米平台,金 NPs@PCN 在近红外照射下通过 CDT 和 PDT 产生高水平的 ROS,并在相对较低的温度(<57°C)下通过 PTT 杀死细菌。多种模式的组合可以避免剂量依赖性材料的生物毒性,减少 PTT 灭菌所需的高温条件。同时,金 NCs@PCN 可以通过增强 CD31、VEGF、EGF 和 bFGF 等因子的表达来促进血管生成和上皮细胞修复。最后,合成的 MOF 杂化纳米酶有望通过促进血管再生和上皮细胞修复来根除伤口感染,加速糖尿病伤口愈合。

### 4 挑战和展望

综上所述,纳米酶材料通过其协同抗菌和主动促愈合的双重作用,能够在一定环境下有效杀菌和为糖尿病伤口治疗提供了革命性的解决方案。它们能够同时应对感染、氧化应激、炎症和血管生成障碍这一系列相互关联的挑战,展现出远超传统方法的优势。尽管前景广阔,纳米酶材料走向抗菌以及临床糖尿病伤口治疗仍面临挑战。比如生物安全性、纳米酶在体内的长期滞留、代谢途径、潜在毒性及对各类细胞的精确影响需进行全面、长期的评估等问题。另外,在复杂的情况下保持高催化活性是一大挑战。未来的研究将聚焦于开发更智能、更安全的纳米酶系统<sup>[28]</sup>。通过表面功能化修饰提高靶向性,结合生物可降解材料提高安全性,并探索其与生长因子或药物的联用策略,最终实现抗菌以及糖尿病伤口的高效、个性化治疗。

### 参考文献

- [1] SHANG L, YU Y, JIANG Y, et al. Ultrasound-Augmented Multienzyme-like Nanozyme Hydrogel Spray for Promoting Diabetic Wound Healing [J]. ACS Nano, 2023, 17(16): 15962-77.
- [2] HUANG Y, REN J, QU X. Nanozymes: Classification, Catalytic Mechanisms, Activity Regulation, and Applications [J]. Chem Rev, 2019, 119(6): 4357-412.
- [3] BUS S A, VAN NETTEN J J, LAVERY L A, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 Suppl 1: 16-24.
- [4] YU C, JIANG Z, LI G, et al. Hydrogel complex of natural actives for diabetic wound treatment [J]. Materials & Design, 2025, 257: 114515.
- [5] LI G, LIU H, YI J, et al. Integrating Incompatible Nanozyme-Catalyzed Reactions for Diabetic Wound Healing [J]. Small, 2023, 19(10): 2206707.
- [6] XING S, LIU B, HE L, et al. Nanozymes in infected wound therapy: catalytic mechanisms, rational design and combination therapy [J]. Acta Biomaterialia, 2025.
- [7] GAO L, ZHUANG J, NIE L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles [J]. Nature Nanotechnology, 2007, 2(9): 577-83.
- [8] WEI H, WANG E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation



- n artificial enzymes [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(14): 6060–93.
- [9] LIANG M, YAN X. Nanozymes: From New Concepts, Mechanisms, and Standards to Applications [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(8): 2190–200.
- [10] 朱青萌, 陈燕. 纳米酶: 对天然酶的“模拟”和“超越” [J]. *化学教育(中英文)*, 2025, 46(14): 1–7.
- [11] KALELKAR P P, RIDDICK M, GARCIA A J. Biomaterial-based antimicrobial therapies for the treatment of bacterial infections [J]. *Nature Reviews Materials*, 2022, 7(1): 39–54.
- [12] DHARMARAJA A T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(8): 3221–40.
- [13] CHEN S, HUANG F, MAO L, et al. High Fe-Loading Single-Atom Catalyst Boosts ROS Production by Density Effect for Efficient Antibacterial Therapy [J]. *Nano-Micro Letters*, 2024, 17(1): 32.
- [14] ZHANG W, NIU Q, CUI Y, et al. Copper-Doped Prussian Blue Nanozymes: Targeted Starvation Therapy Against Gram-Positive Bacteria via the ABC Transporter Inhibition [J]. *Advanced Functional Materials*, n/a(n/a): e07939.
- [15] LIU X, YANG H, HAN Y, et al. Rational Coordination Modification of MOF-808-His-Tyr-Cu: Dual Oxidase and Peroxidase Mimics, and Catalytic Applications [J]. *Inorg Chem*, 2025, 64(28): 14445–54.
- [16] XU B, NIU R, DENG R, et al. A Cu-Based Single-Atom Nanozyme Platform with Multi-Enzyme Simulated Activities for Immunotherapy of Prostate Cancer by Regulating Cholesterol Metabolism and Triggering Pyroptosis [J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(46): 2405265.
- [17] ZHU J, ZENG Q, LIU Y, et al. Smart Nanosilver Strikes Twice: Precision Bacteria Killing Meets Autophagy-Boosted Healing for Infected Wounds [J]. *Advanced Functional Materials*, n/a(n/a): 2507797.
- [18] HUANG Y, LI J, YU Z, et al. Elaborated Bio-Heterojunction With Robust Sterilization Effect for Infected Tissue Regeneration via Activating Competent Cell-Like Antibacterial Tactics [J]. *Advanced Materials*, 2024, 36(48): 2414111.
- [19] DU T, CAO J, XIAO Z, et al. Van-mediated self-aggregating photothermal agents combined with multifunctional magnetic nickel oxide nanoparticles for precise elimination of bacterial infections [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 325.
- [20] LIANG Z, LIU W, WANG Z, et al. Near-infrared laser-controlled nitric oxide-releasing gold nanostar/hollow polydopamine Janus nanoparticles for synergistic elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and wound healing [J]. *Acta Biomater*, 2022, 143: 428–44.
- [21] HUANG F, LU X, YANG Y, et al. Microenvironment-Based Diabetic Foot Ulcer Nanomedicine [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(2): e2203308.
- [22] XIAO X, ZHAO F, DUBOIS D B, et al. Nanozymes for the Therapeutic Treatment of Diabetic Foot Ulcers [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2024, 10(7): 4195–226.
- [23] CHAO D, DONG Q, YU Z, et al. Specific Nano drug for Diabetic Chronic Wounds Based on Antioxidase-Mimicking MOF-818 Nanozymes [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(51): 23438–47.
- [24] LIU W S, LIU Y, GAO J, et al. Biomembrane-Based Nanostructure- and Microstructure-Loaded Hydrogels for Promoting Chronic Wound Healing [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 385–411.
- [25] TAO N, LI H, DENG L, et al. A Cascade Nanozyme with Amplified Sonodynamic Therapeutic Effects through Comodulation of Hypoxia and Immunosuppression against Cancer [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1): 485–501.
- [26] MALONE-POVOLNY M J, MALONEY S E, SCHOFENFISCH M H. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(12): e1801210.
- [27] ZHAO X, CHANG L, HU Y, et al. Preparation of Photocatalytic and Antibacterial MOF Nanozyme Used for Infected Diabetic Wound Healing [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(16): 18194–208.
- [28] 赵雪丽. 基因工程化仿生纳米酶系统的构建及其用于改善 HCM 心肌纤维化的研究[D], 2024.
- 作者简介: 庞永鸿(1998.12–), 男, 汉族, 广东湛江人, 硕士在读, 研究方向: 生物友好纳米材料。