

·综述·

水凝胶敷料对糖尿病足创面的促愈合作用研究进展

陈跃华¹ 徐俊² 徐兰举³ 张琳¹ 刘祥胜¹ 王淑芳¹¹南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室,天津 300071;²天津医科大学朱宪彝纪念医院糖尿病足科,天津 300134;³南开大学医学院,天津 300071

通信作者:王淑芳,Email:wangshufang@nankai.edu.cn

【摘要】近年来,糖尿病患者人数逐渐增加,发生糖尿病足患者人数也随之增加。糖尿病足具有较高的致残率和致死率,严重影响患者的生活质量,既缩短预期寿命,又带来沉重的社会负担。糖尿病足目前的治疗方法存在不足,组织工程的理念与方法为糖尿病足的治疗提供了新的思路 and 手段。本文介绍了糖尿病足的发病机制、导致糖尿病足创面难愈合的因素、用于治疗糖尿病足创面的功能性水凝胶敷料,以及功能性水凝胶敷料用于治疗糖尿病动物皮肤创面的技术方法,并对治疗糖尿病足创面的功能性水凝胶敷料未来发展方向进行了展望。

【关键词】糖尿病足; 组织工程; 水凝胶; 创伤敷料; 创面愈合

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1103504);国家自然科学基金面上项目(81671842、31870966)

Research advances on the promotive healing effect of hydrogel dressing for diabetic foot wound

Chen Yuehua¹, Xu Jun², Xu Lanju³, Zhang Lin¹, Liu Xiangsheng¹, Wang Shufang¹

¹Key Laboratory of Bioactive Materials for Ministry of Education, College of Life Science, Nankai University, Tianjin 300071, China; ²Department of Diabetic Podiatry, Chu Hisen-I Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; ³Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China
Corresponding author: Wang Shufang, Email: wangshufang@nankai.edu.cn

【Abstract】 In recent years, the number of diabetic patients has gradually increased, and the number of patients with diabetic foot has also increased. Diabetic foot has a high rate of disability and death, seriously affects the patients' quality of life, shortens life expectancy, and brings heavy social burden. The current treatment methods for diabetic foot are insufficient. The concepts and methods of tissue engineering provide new thoughts and means for the treatment of diabetic foot. This article introduces the pathogenesis of diabetic foot

wounds, the factors leading to non-healing of diabetic foot, the applications of functional hydrogel dressings in the treatment of diabetic foot and their technical methods of functional hydrogel dressings for treating skin wounds in diabetic animals, and the future development direction of functional hydrogel dressing for treating diabetic foot wounds is prospected.

【Key words】 Diabetic foot; Tissue engineering; Hydrogel; Wound dressing; Wound healing

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2017YFC1103504); General Program of National Natural Science Foundation of China (81671842, 31870966)

国际糖尿病联盟调查结果显示,2017年全球糖尿病患者人数约4.51亿,预计到2045年该病患者人数将增加至6.93亿^[1]。2013年的流行病学调查显示,我国成人2型糖尿病患病率为10.9%^[2]。糖尿病足是糖尿病常见的慢性并发症之一,据统计,糖尿病患者在一生中发生糖尿病足的概率为15%~25%^[3]。世界上每20秒就有1例患者因糖尿病足而失去下肢^[4]。糖尿病足溃疡患者5年的死亡风险是没有患足溃疡的糖尿病患者的2.5倍^[5]。

糖尿病足目前的治疗方法包括控制患者的血糖水平、减缓神经病变进展、改善下肢血液供应(促使创面,特别是缺血性创面的血流量增加)、清创和其他手术(去除坏死组织以改善愈合)、减压(降低创面的压力)、负压治疗(去除创面内渗出液,通过真空促进愈合和再生)、治疗感染和应用传统的创面敷料^[6-11]。虽然上述治疗方法取得了一定的积极效果,但尚不能令人满意。组织工程的核心是运用生命科学和生物医学工程的原理和方法,研究开发用于人体各种组织或器官损伤后修复其功能和形态结构的生物替代物的一门新兴学科,其理念与方法为糖尿病足的治疗提供了新的思路 and 手段。本文主要对糖尿病足的发病机制、导致糖尿病足创面难愈合的因素以及用于治疗糖尿病足创面的功能性水凝胶敷料等进行介绍。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200827-00393

本文引用格式:陈跃华,徐俊,徐兰举,等.水凝胶敷料对糖尿病足创面的促愈合作用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(1):95-98. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200827-00393.

Chen YH,Xu J,Xu LJ,et al.Research advances on the promotive healing effect of hydrogel dressing for diabetic foot wound [J].Chin J Burns Wounds,2022,38(1):95-98.DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200827-00393.



1 糖尿病足

1.1 糖尿病足的发病机制

常见的导致糖尿病足发生的危险因素包括血糖控制不良、周围神经病变、周围血管疾病和感染。持续的高血糖状态导致形成糖基化终末产物,进而诱导神经细胞的氧化应激,导致运动、自主和感觉神经病变^[12]。感觉神经病变导致保护性感觉丧失,运动神经病变导致足部畸形、足底压力分布不均,而自主神经病变则导致动静脉短路、皮肤干燥,这样当足部长期局部压力过大(形成胼胝)或受到轻微外伤后,就会导致足溃疡形成,而大多数患者无感觉,加之部分患者合并有周围动脉病变,导致溃疡持续存在,容易合并细菌感染,导致溃疡不易愈合^[5]。

1.2 导致糖尿病足创面难愈合的因素

血管的生成可以为创面提供氧气和营养物质,但是糖尿病足创面的发生影响了相关分子的水平,导致血管的生成受到抑制,最终影响创面愈合^[13]。糖尿病周围血管疾病以及神经病变是导致糖尿病足创面难愈合的重要因素。感染虽然不是导致糖尿病足溃疡形成的明确致病因素,但却是阻碍糖尿病足创面愈合的一个极其重要的原因^[14]。氧化应激也是导致糖尿病足创面难以愈合的原因之一,高水平的自由基导致创面愈合不良^[15]。糖尿病足创面难愈合的因素还包括缺乏功能性 ECM,导致创面愈合过程受阻;Fb 功能异常,分泌的胶原蛋白和促血管生成因子含量减少,缺乏促进自身迁移的与纤维连接蛋白结合的表面受体;基质金属蛋白酶水平异常,将 ECM 的降解与重塑之间的平衡打乱^[16]。

2 用于治疗糖尿病足创面的功能性水凝胶敷料

水凝胶是一类亲水性三维网络结构物质,它可以在水中迅速溶胀而不溶解^[17],其特点是具有良好的生物相容性和保水性^[18],在过去几十年中引起了广泛关注。由于水凝胶具有与 ECM 结构相似的特点,已被广泛研究和应用于生物医学领域,包括组织工程和药物递送^[19-20]。水凝胶由于具有创面敷料的基本特性并且可作为物理屏障防止微生物的入侵而成为糖尿病足创面治疗材料的研究热点;同时有研究表明,水凝胶敷料较传统敷料治疗糖尿病足溃疡效果更好^[21],因其作为湿性敷料可以使创面环境保持湿润,在湿润环境下不仅可以促进 Fb 和 KC 的增殖,加快表皮细胞的迁移,还可以降低创面感染率,减少瘢痕的形成^[22-23]。水凝胶敷料因其温和的制备过程可以负载生物活性物质或细胞;取决于最终的目的,水凝胶可通过负载不同物质定制自身的功能^[24]。因此,水凝胶敷料作为创面愈合材料在治疗糖尿病足创面方面具有良好的应用价值。

2.1 抗菌水凝胶敷料

微生物清除不完全会延长愈合的炎症阶段。如果不控制炎症,细菌生物膜就可能形成,导致胞外多糖基质的自我分泌,从而保护细菌使其免受宿主免疫反应和抗生素治疗的影响^[25]。临床上 60% 的慢性创面分泌物标本都含有细菌生物膜^[26],因此促进创面愈合的水凝胶敷料需要具有抗菌能

力,以防止或破坏创面中细菌生物膜的形成。通过实现抗菌功能促进创面愈合的研究很多,Li 等^[27]制备了一种含有银-氧化锌纳米颗粒的水凝胶敷料,该敷料对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌表现出良好的杀菌效果,体内动物模型实验结果显示该水凝胶敷料充分促进了创面的愈合。Chen 等^[28]制备了含去铁草酰胺和银离子的水凝胶敷料,敷料中的去铁草酰胺和银离子可通过分别发挥促进血管生成和抗菌的功能加快糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的愈合。Zhao 等^[29]将聚多巴胺修饰的银纳米粒子负载到水凝胶中,通过体内实验结果表明该敷料可通过促进血管生成、加速胶原沉积、抑制细菌生长等有效地促进糖尿病大鼠感染全层皮肤缺损创面愈合。为了获得抗菌的能力,研究者们常将银、锌等金属以各种形式负载到水凝胶中,还有部分研究者直接在水凝胶中负载抗生素;除负载组分发挥作用外,水凝胶的成分如壳聚糖本身也可以发挥抗菌作用。

2.2 促血管化水凝胶敷料

在普通创面愈合过程中,新毛细血管以迅猛的速率生成,产生的新血管网络的密度是正常组织血管网络密度的 2~3 倍,甚至能达到 10 倍^[30]。而糖尿病足患者创面的微血管形成受损,导致创面无法获得足够的氧气、营养物质和生长因子等^[31]。所以研究人员围绕着促进糖尿病足创面血管化开展研究工作,以促进糖尿病足创面愈合。

Zhu 等^[32]首先合成了聚乙二醇-柠檬酸盐-异丙基丙烯酸酯复合物(PPCN),并在其中负载了基质细胞衍生因子 1,实验表明该敷料可以加快糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面闭合、肉芽组织生成、上皮成熟和局部血管生成。Xiao 等^[33]将金属铜有机骨架纳米粒子用 PPCN 包裹制备了新型的复合水凝胶敷料,该敷料释放的铜离子可通过促进血管化从而促进糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面的愈合。在促血管化水凝胶敷料的研究中,由铜离子发挥促血管化功能的水凝胶敷料十分常见,还有研究通过负载趋化因子募集而来的细胞或直接负载的细胞分泌促血管生成相关因子促进创面血管化^[32,34]。

2.3 抗氧化水凝胶敷料

创伤形成后,内源性免疫细胞在各种细胞因子的刺激下聚集在创伤部位,产生超氧化物等活性氧。适量的活性氧可以预防创面感染,促进创面愈合。然而在糖尿病足创面中氧化还原稳态被破坏,强氧化性物质过度生成,导致抗氧化剂大量流失,最终导致细胞氧化损伤,创面的愈合因过度的氧化应激而受阻^[35-36]。Liu 等^[37]以明胶微球为载体,设计了含有姜黄素的温敏性水凝胶敷料,该敷料具有抗氧化作用和促进细胞迁移的能力,体内结果表明其能够促进糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面的愈合。除负载姜黄素、维生素 E、原花青素这类抗氧化药物外,Zhu 等^[32]和 Xiao 等^[33]制备水凝胶敷料时所使用的 PPCN 本身就具有一定的抗氧化能力。

2.4 多功能水凝胶敷料

由于创面愈合是一系列复杂的过程,这些复杂的过程可分为 3 个阶段:炎症期、增生期、塑形期,所以多阶段联合治疗成为进一步提高疗效的关键^[36],能够发挥多种功能的水凝

胶敷料在促进创面修复时显然更具有优势。越来越多的证据表明间充质干细胞(MSC)可通过内分泌和旁分泌途径分泌生物活性因子到靶组织和细胞,进而促进组织修复^[38]。Yoon等^[34]将趋化因子负载到水凝胶中,最终该水凝胶敷料可通过募集MSC促进糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合。da Silva等^[39]将脂肪干细胞负载到以透明质酸为基础的海绵状水凝胶中,然后通过糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面模型证明该水凝胶敷料具有调节炎症、促再上皮化、促进神经再生的功能。大量的证据表明MSC来源的外泌体可以加快创面修复^[38];Wang等^[40]通过静电相互作用将外泌体负载到水凝胶中,成功地制备了一种具有热敏、可注射、自愈、黏附、抗菌、止血和屏蔽紫外线作用的多功能创面敷料。

糖尿病足创面的治疗中血糖浓度的控制尤为重要,故还有很多水凝胶敷料具有控制局部血糖浓度的功能。Zhao等^[41]设计了对pH值和葡萄糖双响应的可注射水凝胶,进一步负载胰岛素和Fb后将其用作糖尿病足溃疡创面的生物活性敷料,实验结果显示该水凝胶敷料通过调控血糖浓度,增加新生血管和胶原沉积促进了糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合。Wang等^[42]制备了一种多功能水凝胶敷料,在负载抗菌多肽和纳米酶的同时还添加有胰岛素,最终实现了对胰岛素的可控缓释;糖尿病小鼠感染全层皮肤缺损创面的应用结果表明该水凝胶敷料可以在一定程度上调控血糖的水平,同时可以加速创面的愈合。除对创面愈合直接发挥作用外,有的水凝胶敷料还可以检测创面状态。Zhu等^[43]制备了可同时检测创面pH值和血糖水平2个波动参数进而监测糖尿病足创面状态的水凝胶敷料,该敷料还可以为创面提供湿润的环境。

3 总结与展望

一直以来,研究者们以导致糖尿病足难以治愈的重要因素为出发点,开发出具有1种或多种功能的水凝胶敷料,其中抗菌功能主要通过添加能够抗菌的金属或其他抗菌剂而实现,抗氧化功能则来源于一些抗氧化药物,促血管化功能主要通过铜离子作用实现。此外,各种细胞、细胞因子、多肽等也被负载到水凝胶中,外加水凝胶其本身的性质,使得部分水凝胶敷料具有了多种功能。但因为糖尿病足的复杂性和个体差异等问题,制备出能够满足所有糖尿病足患者治疗需求的水凝胶敷料显然很难实现,依据患者不同情况的定制化水凝胶敷料将会是未来的发展趋势。

在新组织工程产品开发的过程中,临床的治疗效果为研究者们提供了良好的灵感来源,现有的临床数据表明未来的科研工作者首先应重视糖尿病足的病理生理学特性,依据特定的病理生理学提出治疗手段、开发医用产品。其次,理想的不同类型的水凝胶敷料能提供湿润的创面环境,应具有抗菌作用和良好的透氧性,能吸收创面渗出液,并能促进组织再生,制备出的药物系统还须具有较长的作用时间和较高的效率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24):2515-2523. DOI:10.1001/jama.2017.7596.
- [3] Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes[J]. *JAMA*, 2005, 293(2): 217-228. DOI: 10.1001/jama.293.2.217.
- [4] Grigoriopoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, et al. Diabetic foot infections: an update in diagnosis and management[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(1):3. DOI:10.1007/s11892-017-0831-1.
- [5] Armstrong DG, Boulton A, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-2375. DOI: 10.1056/NEJMr1615439.
- [6] Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10):606-616. DOI:10.1038/nrendo.2015.130.
- [7] Gupta SK, Singh SK. Diabetic foot: a continuing challenge[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 771:123-138.
- [8] Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J R Soc Med*, 2017, 110(3): 104-109. DOI: 10.1177/0141076816688346.
- [9] Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(3): 599-610. DOI:10.1007/s12325-017-0478-y.
- [10] Cavanagh PR. Therapeutic footwear for people with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 Suppl 1:S51-55. DOI:10.1002/dmrr.435.
- [11] Huang C, Leavitt T, Bayer LR, et al. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing[J]. *Curr Probl Surg*, 2014, 51(7): 301-331. DOI:10.1067/j.cpsurg.2014.04.001.
- [12] Singh VP, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1):1-14. DOI:10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
- [13] Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2009, 8(2):95-104. DOI: 10.1177/1534734609337151.
- [14] Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot [J]. *Lancet*, 2005, 366(9498): 1736-1743. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
- [15] Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(6): 703-717. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.01.005.
- [16] Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. The diabetic foot: medical and surgical management[M]//Giatsidis G, Orgill DP, Yannas IV. *Dermal regeneration and induction of wound closure in diabetic wounds*. Cham: Springer International Publishing, 2018:155-172.
- [17] Lee KY, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering[J]. *Chem Rev*, 2001, 101(7):1869-1879. DOI:10.1021/cr000108x.
- [18] Grunfeld C. Diabetic foot ulcers: etiology, treatment, and prevention[J]. *Adv Intern Med*, 1992, 37:103-132.
- [19] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering[J]. *Science*, 1993, 260(5110):920-926. DOI:10.1126/science.8493529.
- [20] Oh JK, Siegwart DJ, Lee HI, et al. Biodegradable nanogels prepared by atom transfer radical polymerization as potential drug delivery carriers: synthesis, biodegradation, in vitro release, and bioconjugation[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(18):5939-5945.

- DOI:10.1021/ja069150l.
- [21] Bessman AN, Sapico FL. Infections in the diabetic patient: the role of immune dysfunction and pathogen virulence factors[J]. *J Diabetes Complications*, 1992, 6(4): 258-262. DOI: 10.1016/1056-8727(92)90062-p.
- [22] Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(6): 821-832. DOI: 10.1517/14656566.2015.1021780.
- [23] Gemechu FW, Seemant F, Curley CA. Diabetic foot infections[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 88(3): 177-184.
- [24] da Silva LP, Reis RL, Correlo VM, et al. Hydrogel-based strategies to advance therapies for chronic skin wounds[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2019, 21: 145-169. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-060418-052422.
- [25] Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfish MH. Nitric oxide therapy for diabetic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(12): e1801210. DOI: 10.1002/adhm.201801210.
- [26] Wang X, Cheng F, Liu J, et al. Biocomposites of copper-containing mesoporous bioactive glass and nanofibrillated cellulose: biocompatibility and angiogenic promotion in chronic wound healing application[J]. *Acta Biomater*, 2016, 46: 286-298. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.09.021.
- [27] Li XX, Dong JY, Li YH, et al. Fabrication of Ag-ZnO@carboxymethyl cellulose/K-carrageenan/graphene oxide/konjac glucomannan hydrogel for effective wound dressing in nursing care for diabetic foot ulcers[J]. *Appl Nanosci*, 2020, 10(3): 729-738. DOI: 10.1007/s13204-019-01194-z.
- [28] Chen H, Cheng RY, Zhao X, et al. An injectable self-healing coordinative hydrogel with antibacterial and angiogenic properties for diabetic skin wound repair[J]. *NPG Asia Mater*, 2019, 11: 3. DOI: 10.1038/s41427-018-0103-9.
- [29] Zhao Y, Li ZH, Song SL, et al. Skin-inspired antibacterial conductive hydrogels for epidermal sensors and diabetic foot wound dressings[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(31): 1901474. DOI: 10.1002/adfm.201901474.
- [30] DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(5): 979-984. DOI: 10.1189/jlb.4MR0316-102R.
- [31] Chellappan DK, Yenese Y, Wei CC, et al. Nanotechnology and diabetic wound healing: a review[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2017, 17(2): 87-95. DOI: 10.2174/1871530317666170421121202.
- [32] Zhu Y, Hoshi R, Chen S, et al. Sustained release of stromal cell derived factor-1 from an antioxidant thermoresponsive hydrogel enhances dermal wound healing in diabetes[J]. *J Control Release*, 2016, 238: 114-122. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.043.
- [33] Xiao J, Chen S, Yi J, et al. A cooperative copper metal-organic framework-hydrogel system improves wound healing in diabetes[J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(1): 1604872. DOI: 10.1002/adfm.201604872.
- [34] Yoon DS, Lee Y, Ryu HA, et al. Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2016, 38: 59-68. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.04.030.
- [35] Zhang L, Ma Y, Pan X, et al. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly (γ -glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 180: 168-174. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.10.036.
- [36] Xu Z, Han S, Gu Z, et al. Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(5): e1901502. DOI: 10.1002/adhm.201901502.
- [37] Liu J, Chen Z, Wang J, et al. Encapsulation of curcumin nanoparticles with MMP9-responsive and thermos-sensitive hydrogel improves diabetic wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(19): 16315-16326. DOI: 10.1021/acsami.8b03868.
- [38] Hu P, Yang Q, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration[J/OL]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 38[2020-08-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890717/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0178-8.
- [39] da Silva LP, Santos TC, Rodrigues DB, et al. Stem cell-containing hyaluronic acid-based spongy hydrogels for integrated diabetic wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(7): 1541-1551. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.976.
- [40] Wang M, Wang CG, Chen M, et al. Efficient angiogenesis-based diabetic wound healing/skin reconstruction through bioactive antibacterial adhesive ultraviolet shielding nanodressing with exosome release[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10279-10293. DOI: 10.1021/acs.nano.9b03656.
- [41] Zhao L, Niu L, Liang H, et al. pH and glucose dual-responsive injectable hydrogels with insulin and fibroblasts as bioactive dressings for diabetic wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(43): 37563-37574. DOI: 10.1021/acsami.7b09395.
- [42] Wang S, Zheng H, Zhou L, et al. Nanoenzyme-reinforced injectable hydrogel for healing diabetic wounds infected with multidrug resistant bacteria[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7): 5149-5158. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c01371.
- [43] Zhu YN, Zhang JM, Song JY, et al. A multifunctional pro-healing zwitterionic hydrogel for simultaneous optical monitoring of pH and glucose in diabetic wound treatment[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(6): 1905493. DOI: 10.1002/adfm.201905493.

(收稿日期: 2020-08-27)