

导电水凝胶及其在糖尿病创面修复中的应用研究进展

吕洋¹ 褚万立² 陈煜¹ 李玉婧³ 马西兰¹

¹北京理工大学材料学院,北京 100081;²解放军总医院第四医学中心烧伤整形医学部,北京 100048;³北京理工大学医学技术学院,北京 100081

通信作者:李玉婧,Email:liyj@bit.edu.cn;马西兰,Email:maxilan@bit.edu.cn

【摘要】 导电水凝胶作为一种新型功能性创面敷料,因具有适宜的电导率、良好的保湿性、优异的生物相容性,以及介导细胞迁移和增殖、促进血管生成和胶原沉积等生物学作用,在创面修复领域具有广阔的应用前景。通过结合临床上的电刺激疗法,导电水凝胶初步体现出促进肉芽组织形成、再上皮化和创面愈合的疗效,为糖尿病创面修复提供了新的治疗思路。该文基于不同的导电机制,总结了近年来电子导电型水凝胶和离子导电型水凝胶的研究进展,同时特别介绍了导电水凝胶在糖尿病创面修复中的应用情况,并对未来导电水凝胶创面敷料的发展进行展望。

【关键词】 糖尿病; 水凝胶; 敷料,水胶体; 创面修复; 电子导电型水凝胶; 离子导电型水凝胶

基金项目:北京理工大学青年教师学术启动计划(3320011182201);北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金(L222036);基础加强计划项目(2022-JCJQ-ZD-224-12)

Research advances on conductive hydrogels and their applications in the repair of diabetic wounds

Lyu Yang¹, Chu Wanli², Chen Yu¹, Li Yujing³, Ma Xilan¹

¹School of Materials Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ³School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Corresponding authors: Li Yujing, Email: liyj@bit.edu.cn; Ma Xilan, Email: maxilan@bit.edu.cn

【Abstract】 As a new type of functional wound dressing, conductive hydrogel, shows broad prospects of application in the field of wound repair due to its suitable electrical conductivity, good moisture retention, excellent biocompatibility, and biological effects such as mediating

cell migration and proliferation, and promoting angiogenesis and collagen deposition. Combined with the clinical electrical stimulation therapy, the conductive hydrogel primarily showed curative effects of promoting granulation tissue formation, re-epithelialization, and wound healing, providing a new treatment idea for the repair of diabetic wounds. This review summarized the research advances of electronic conductive hydrogels and ionic conductive hydrogels in recent years based on different conductive mechanisms. Meanwhile, the applications of conductive hydrogel in the diabetic wound repair were specifically introduced, and the future development of conductive hydrogel wound dressing was prospected.

【Key words】 Diabetes mellitus; Hydrogel; Bandages, hydrocolloid; Wound repair; Electronic conductive hydrogel; Ionic conductive hydrogel

Fund program: Beijing Institute of Technology Research Start-up Fund Program for Young Scholars (3320011182201); Beijing Natural Science Foundation-Haidian Original Innovation Joint Fund (L222036); Basic Strengthening Program Project (2022-JCJQ-ZD-224-12)

皮肤是人体最大的器官,由表皮和真皮两部分组成。物理、化学或生物等不同的外界因素常常会破坏皮肤正常解剖结构和功能,导致皮肤创面的形成^[1]。其中,由反复的组织损伤或特定的生理疾病所导致的慢性创面,往往不能有序、及时地进入创面愈合的各个阶段,并且伴随着严重的感染、溃疡或肿瘤的发生^[2]。据统计,2014年全球超过820万人深受慢性创面的影响,以糖尿病创面为代表的慢性创面修复周期长、治疗难度大、治疗费用高,对人类健康构成巨大威胁,给公共卫生系统和整个社会带来了巨大的经济负担^[3]。因此,如何有效促进糖尿病创面愈合,已经成为

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220929-00425

本文引用格式:吕洋,褚万立,陈煜,等.导电水凝胶及其在糖尿病创面修复中的应用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(6):586-590. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220929-00425.

Lyu Y,Chu WL,Chen Y,et al.Research advances on conductive hydrogels and their applications in the repair of diabetic wounds[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(6): 586-590. DOI: 10.3760/cma. j.cn501225-20220929-00425.



全球范围内亟待解决的难题。

新型创面敷料的研发和合理使用是有效修复各种急性创面的重要手段。导电水凝胶通过促进创面床电信号的传递,可以介导不同种类细胞的黏附、增殖、迁移和分化,加速创面愈合并重建皮肤的生理功能^[4]。本文通过介绍皮肤创面内源性电场的产生及其对于创面愈合的积极影响,提出了导电水凝胶创面敷料的临床意义;进一步,基于不同的导电机制,分别概述了近年来电子导电型水凝胶和离子导电型水凝胶的研究进展;最后,特别指出导电水凝胶在糖尿病创面修复中的应用情况,以及在应用过程中存在的困难和挑战,并对未来导电水凝胶创面敷料的发展进行展望。

1 创面的内源性电场与创面愈合

皮肤是一种对电信号敏感的组织,其电导率为 $1 \times 10^{-4} \sim 2.6 \text{ mS/cm}$ 。由于钠离子、氯离子等多种离子的跨表皮运输,完整皮肤的上皮组织会形成并维持 $15 \sim 60 \text{ mV}$ 的跨上皮电位(trans-epithelial potential, TEP),并作为表皮电池发挥作用。一旦上皮组织被破坏,创面处的TEP下降为0,强度 $100 \sim 200 \text{ mV/mm}$ 的创面内源性电场立即产生,并作为一种定向信号在引导上皮细胞、KC等沿着电势梯度迁移至创面床的同时,促进血管生成和神经生长,有效调控创面修复的各个阶段,直至创面愈合并重建原始的表皮电池^[5]。

研究表明,通过对放置在大鼠角膜上皮缺损创面床上的电极施加外部电流,以模拟创面内源性电流,可以诱导巨噬细胞、Fb和KC等发生定向迁移和增殖,进一步加速创面愈合^[6]。目前,应用电刺激疗法(electrical stimulation therapy, EST)促进慢性创面愈合的临床效果已得到初步证实。然而,EST作为独立疗法应用于创面修复仍具有便携性差、创面覆盖不完全以及缺乏抗炎和杀菌作用等局限性。开发具有类似皮肤电导率的柔性导电敷料,可实现创面的全覆盖,经与EST联用,能够更有效地传导内源性电流,可使外源性电刺激分布更均匀,引导细胞的迁移和增殖,加速创面的再生和修复,重建皮肤的TEP。

2 导电水凝胶

导电水凝胶是一种由亲水性基质与导电填料有机结合而成的新型复合水凝胶材料。具有适当电导率的水凝胶可维持多种哺乳类动物皮肤缺损创面的湿性环境,并增强创面床电信号传递,重建与电传导相关的生理功能,促进创面愈合^[7]。基于不同的导电机制,可将导电水凝胶分为两大类:电子导电型水凝胶和离子导电型水凝胶。

2.1 电子导电型水凝胶

2.1.1 基于导电聚合物的导电水凝胶 电子导电聚合物(electronically conductive polymer, ECP),如聚苯胺和聚吡咯等是一种具有高度共轭的骨架结构并显示独特电学、光学性质的功能高分子材料。经过不同程度的掺杂和表面功能化修饰,ECP的电导率可在 $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^5 \text{ S/cm}$ 之间发生变化。因其电导率在较宽范围内的高度可调节性,使得

ECP被广泛应用于导电水凝胶的研究^[7]。

通过接枝、掺杂等方法,将ECP结合到非导电聚合物水凝胶基质中,可以制备分散均匀、性质稳定的导电水凝胶。常见的是将ECP的单体接枝到亲水性天然高分子链上,经化学交联形成水凝胶网络结构。研究显示,接枝了苯胺单体的季铵化壳聚糖(QCS)可与氧化葡聚糖^[8]或苯甲醛基官能化的聚(乙二醇)-癸二酸甘油酯共聚物^[9]通过席夫碱反应交联,再经苯胺的原位聚合被制成一系列具有可注射性、抗菌性、强黏附性的导电水凝胶创面敷料。与商业膜敷料TegadermTM和普通QCS水凝胶创面敷料相比,结合了聚苯胺的QCS基水凝胶电导率更接近人体真皮(2.2 mS/cm),具有传输生物电信号、促进细胞迁移和增殖的能力,显著增强了小鼠全层皮肤缺损创面的愈合效果^[9]。此外,向基于ECP的导电水凝胶体系中引入各种掺杂剂,如聚苯乙烯磺酸^[10]和氯化铁^[11]等,可调整ECP的带隙结构并改善其亲水性,提高水凝胶的电导率和稳定性,在频繁运动的大鼠颈部和背部全层皮肤缺损创面模型中均显示出良好的加速愈合效果。

2.1.2 基于碳系纳米材料的导电水凝胶 碳系纳米材料是一种具有巨大电子离域平面的特殊共轭稠合芳香族聚合物材料,因具有优异的机械性能、光学性能和电学性能,而被广泛应用于导电水凝胶的研究。其中,碳纳米管和氧化石墨烯(GO)的应用最为常见,研究人员已成功将这2种材料与众多非导电基质材料(包括壳聚糖及其衍生物^[12]、透明质酸^[13]和丝素蛋白^[14]等)结合,用于构建电活性水凝胶材料。

此外,基于碳纳米管、GO的光热响应性和物理切割作用的高效杀菌特性,二者的引入丰富了抗菌、导电多功能水凝胶创面敷料的研究。例如,有学者基于N-羧乙基壳聚糖、苯甲醛封端的嵌段式聚醚F-127和碳纳米管,开发了一系列具有显著光热抗菌活性的导电纳米复合水凝胶创面敷料。其中,含质量分数2%碳纳米管的水凝胶创面敷料具有 $2.6 \times 10^{-2} \text{ mS/cm}$ 的电导率,并且在体内外均显示出良好的抗菌活性,显著上调了创面部位VEGF的表达,加快了小鼠全层皮肤缺损感染创面的修复,效果优于商业膜敷料TegadermTM^[15]。此外,通过将GO引入甲基丙烯酸缩水甘油酯功能化的QCS和甲基丙烯酸功能化的明胶体系中,同样得到了显著抗菌和促进小鼠全层皮肤缺损感染创面愈合的效果^[16]。

2.1.3 基于金属纳米材料的导电水凝胶 金属和金属氧化物具有高电子转移能力和强吸附能力,表现出良好的生物相容性和显著的导电性能。通过在水凝胶基质中引入金属纳米晶体,可以将金属导体的电子导电性赋予水凝胶。其中,银纳米颗粒(AgNP)因具有永久的化学惰性和良好的杀菌特性,已被成功引入各种天然高分子(如QCS^[17])与合成高分子(如聚丙烯酰胺^[18])水凝胶基质中,开发了一系列具有刺激响应性、机械性能良好、对革兰阳性菌和革兰阴性菌均显示出突出的抗菌能力的导电水凝胶创面敷料。

有学者基于聚多巴胺修饰的 AgNP(称为 PDA@AgNP)、聚苯胺和聚乙烯醇,通过超分子自组装作用制备了一种多功能导电水凝胶创面敷料。AgNP 和聚苯胺为水凝胶提供了优异的导电性,该导电水凝胶通过促进血管生成、加速胶原蛋白沉积和抑制细菌生长,加速了糖尿病大鼠足部全层皮肤缺损感染创面的愈合,效果显著优于用 PBS 处理的同型对照^[19]。此外,通过引入 PDA@AgNP 制备的聚吡咯接枝明胶基抗菌、抗氧化导电水凝胶的电导率与皮肤组织相似,满足皮肤传输生物电信号的需要,在创面敷料领域显示出巨大应用潜力^[20]。

2.2 离子导电型水凝胶

将大量的自由离子引入水凝胶的三维聚合物网络中,可以同时赋予水凝胶优异的离子导电特性、快速凝胶化、可注射性和高弹性等优异性能。均匀分布的导电离子克服了传统电子导电掺杂水凝胶因团聚所导致的力学和电学缺陷。此外,离子导电型水凝胶可更好地模拟组织细胞中的离子传输,为皮肤创面提供连续的导电微环境,在促进细胞迁移、增殖等方面具有突出优势。

四硼酸钠(俗称硼砂)作为一种高效的多元醇交联剂,可以与多达 4 个羟基形成动态硼酸酯键^[21],是常用于构建离子导电型水凝胶的离子盐溶液。将四硼酸钠、单宁酸引入人类胶原蛋白和聚乙烯醇的动态交联水凝胶网络中,可形成一种自适应性离子导电型水凝胶创面敷料。体外重力实验结果显示,硼酸酯键的动态交联作用赋予了水凝胶良好的自适应性,进而使得该导电水凝胶创面敷料可以完美地贴合大鼠全层皮肤缺损创面,促进深层创面组织中细胞间信号的传递^[22]。此外,以片状 GO 板和四硼酸钠为双交联剂,可研制一种基于胶原蛋白、瓜尔胶和聚 N-异丙基丙烯酰胺的可注射、光热响应、导电多功能水凝胶。小鼠全层皮肤缺损实验结果表明,该水凝胶显著促进了肉芽组织的形成和皮肤附属物的再生,加速了创面愈合,是一种有潜力的创面敷料材料^[23]。

3 导电水凝胶在糖尿病创面修复中的应用

近年来,糖尿病创面的临床治疗已逐步成熟规范,包括调控血糖、血管治疗重建局部血液循环、清创、生长因子和创面敷料应用、VSD 等,但治疗效果仍不尽如人意^[24]。通过与临床 EST 的联合,多功能导电水凝胶可充分上调 Fb、KC 以及各种免疫细胞的活性,初步体现了促进肉芽组织形成、再上皮化和创面愈合的良好疗效,为糖尿病创面治疗提供了新的思路。

3.1 抗菌导电水凝胶创面敷料

长期反复的细菌感染和血管生成受损是导致糖尿病创面慢性难愈的主要原因,因此在愈合早期防治细菌感染、重建创面局部血管网络对于糖尿病创面的修复至关重要。其中,根据抗菌策略的不同,非抗生素型抗菌、导电水凝胶创面敷料主要分为由非导电水凝胶基质提供抗菌活性者和由导电成分提供抗菌活性者。

3.1.1 由非导电水凝胶基质提供抗菌活性的导电水凝胶创面敷料 一方面,非导电水凝胶基质本身对细菌黏附具有极高的抵抗力。有学者充分利用亲水性聚 2-甲基丙烯酸羟乙基酯水凝胶基质的低细菌黏附性,通过原位掺杂聚吡咯,得到一种对蛋白质吸收和细菌黏附具有强抗性的导电水凝胶创面敷料。通过与 EST 联合使用,该水凝胶创面敷料显著促进了创面肉芽组织形成、新生血管化和再上皮化,显示出修复 2 型糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的巨大潜力^[25]。另一方面,非导电水凝胶基质本身具有显著的杀菌作用。基于 QCS 固有的抗菌活性,有学者通过在聚乙二醇/QCS 水凝胶体系中掺杂聚苯胺,构建了一种具有固有抗菌活性、可智能控释促血管生成药物—去铁胺的导电水凝胶创面敷料。通过与 EST 的联合使用,该水凝胶创面敷料显著促进了人脐静脉内皮细胞的迁移和增殖,刺激血管生成,促进再上皮化完全,加速了糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的修复^[26]。

3.1.2 由导电成分提供抗菌活性的导电水凝胶创面敷料 ECP 如带正电的聚苯胺,碳系纳米材料如 GO,金属纳米材料如 AgNP,以及一些自由离子如锌离子,均具有良好的抗菌活性,但其抗菌机制目前尚不清晰。通过聚吡咯和锌离子对壳聚糖分子的官能化修饰,经二醇络合、氢键和锌离子配位交联等多种动态的物理和化学相互作用,一系列高度可拉伸、抗菌、导电自愈水凝胶创面敷料被开发出来。相比于商业膜敷料 Hydrosorb™,采用该多功能导电水凝胶覆盖创面并施加 3 V 电压刺激,显著促进了血管生成和胶原成熟,加速了 2 型糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面闭合^[27]。此外,基于聚苯胺对革兰阳性菌的杀菌作用,通过将聚苯胺与高分子掺杂剂磺化透明质酸偶联制得的导电水凝胶创面敷料,经与 EST 联用,显示出了优异的抗菌效果,促进了糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的修复^[28]。

3.2 免疫调节导电水凝胶创面敷料

除了易形成一层细菌生物膜而阻断创面的愈合进程外,创面长期高血糖状态及复杂的微环境成为糖尿病创面慢性难愈的又一重要原因。研究表明,糖尿病患者创面处免疫细胞功能障碍导致 TNF- α 和 IL-6 等在内的促炎性细胞因子表达增加,而 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子和 VEGF 等生长因子的分泌减少,炎症反应持续发生、创面再上皮化受损而无法进一步愈合^[29]。其中,巨噬细胞的表型转换失衡是引起糖尿病创面持续炎症的关键,而促进巨噬细胞从促炎的 M1 表型向抗炎的 M2 表型转换也成为免疫调节导电水凝胶创面敷料的研究热点^[30]。同样地,根据免疫调节策略的不同,免疫调节导电水凝胶创面敷料主要分为由导电水凝胶基质材料提供免疫调节活性者和负载免疫调节分子者。

3.2.1 由导电水凝胶基质材料提供免疫调节活性的导电水凝胶创面敷料 研究表明,以糖胺聚糖为基质材料的水凝胶,如透明质酸,可捕获炎症趋化因子(如单核细胞趋化蛋白-1、IL-8 等),阻止糖尿病创面处 M1 型巨噬细胞的进

一步招募,调节免疫微环境,从而促进创面愈合^[31]。随着离子液体功能化透明质酸水凝胶中盐离子浓度的增加,其电导率从 0.28 mS/cm 增加到 0.76 mS/cm,在向皮肤传递生物电信号方面具有巨大潜力。在 3 V、25 Hz 的外源性电刺激下,相比于商业膜敷料 Tegaderm™,用含质量分数 6% 离子液体聚合物的透明质酸水凝胶创面敷料处理后,糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面处 TNF- α 的表达显著降低,同时 VEGF 的分泌显著上升,创面修复效果更佳,具有重要的临床意义^[32]。

3.2.2 负载免疫调节分子的导电水凝胶创面敷料 通过水凝胶缓释促创面愈合的细胞因子、生长因子或抗炎药物^[33]等,可以有效改善慢性创面的炎症微环境,实现皮肤组织更好地再生。近年来研究表明,TGF- β 具有阻断 M1 型巨噬细胞和中性粒细胞发育,而促进 M2 型巨噬细胞极化,并进一步诱导肌 Fb 活化和基质沉积的免疫调节功能^[34]。研究显示,壳聚糖碱性 FGF(bFGF)^[35]和 EGF^[36]水凝胶创面敷料,可实现对 bFGF 和 EGF 的缓慢释放,显著促进血管生成、再上皮化和胶原沉积,加速糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的愈合。此外,盐酸多西环素作为常见的抗炎药物,被负载于聚氨酯膜中,并通过三维打印技术和光固化法,与离子导电水凝胶条带复合成双层多功能创面敷料。该敷料可有效清除创面床的活性氧自由基,将巨噬细胞极化为 M2 表型,显著下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等关键炎症因子的表达水平,减轻创面炎症、加速血管生成和胶原沉积,显著促进糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合^[37]。

4 总结与展望

导电水凝胶作为一种湿性敷料,除具有保持创面湿润、吸收渗液和透氧透气等功能外,还富有模拟天然皮肤组织的电学特性,是一种有前途的、创新型创面敷料材料,获得了广泛关注并发展迅速。目前,导电水凝胶在制备和被应用于急性创面与糖尿病慢性创面修复的过程中仍面临一定的挑战和问题,如 ECP 溶解性差、纳米材料及金属离子掺杂的潜在毒性风险及复杂的糖尿病慢性创面微环境应对等。然而,进一步深入研究表明,导电水凝胶在急慢性创面中均具有促进细胞增殖和迁移、刺激血管生成,进而促进创面愈合的良好作用。且越来越多的研究者致力于优化、拓宽导电水凝胶的应用,如通过设计水凝胶基质材料内牢固的共价作用,成功克服聚吡咯的电导率在弱碱性生理环境(pH 值为 7.4)下因掺杂剂的流失而降低的问题^[25];开发胆碱基生物离子液体,在对细胞和组织有益的低阈值水平下制备生物相容性导电水凝胶创面敷料^[38];此外,随着对糖尿病创面的难愈机制及其复杂的微环境的进一步揭示,负载葡萄糖氧化酶的血糖调节型导电水凝胶^[39]也被开发出来。

目前,一系列具有抗菌、抗氧化、抗炎等性能的多功能水凝胶创面敷料被陆续开发出来,在不同层面改善了糖尿病慢性创面的修复情况。在未来,如何通过材料设计或负载各种活性因子等方法,将稳定的导电性能融入多功能水

凝胶创面敷料的开发中,既实现电学性能、机械性能和生物相容性三者之间的有效平衡,又优化 EST 的临床应用而助力于糖尿病慢性创面的修复,将始终是研究的关键和研究者们不懈奋斗的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration[J]. *Science*, 1997, 276(5309): 75-81. DOI: 10.1126/science.276.5309.75.
- [2] 马雯迪. 多功能复合水凝胶基伤口敷料的制备与性能研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [3] Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds[J]. *Value Health*, 2018, 21(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.jval.2017.07.007.
- [4] Hosoyama K, Ahumada M, Goel K, et al. Electroconductive materials as biomimetic platforms for tissue regeneration [J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(3): 444-458. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.011.
- [5] Korupalli C, Li H, Nguyen N, et al. Conductive materials for healing wounds: their incorporation in electroactive wound dressings, characterization, and perspectives[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(6): e2001384. DOI: 10.1002/adhm.202001384.
- [6] Zhao M, Song B, Pu J, et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 457-460. DOI: 10.1038/nature04925.
- [7] Gao C, Song S, Lv Y, et al. Recent development of conductive hydrogels for tissue engineering: review and perspective[J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(8): e2200051. DOI: 10.1002/mabi.202200051.
- [8] Zhao X, Li P, Guo B, et al. Antibacterial and conductive injectable hydrogels based on quaternized chitosan-graft-polyaniline/oxidized dextran for tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2015, 26: 236-248. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.08.006.
- [9] Zhao X, Wu H, Guo B, et al. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing[J]. *Biomaterials*, 2017, 122: 34-47. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.011.
- [10] Li S, Wang L, Zheng W, et al. Rapid fabrication of self-healing, conductive, and injectable gel as dressings for healing wounds in stretchable parts of the body[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(31): 2002370. DOI: 10.1002/adfm.202002370.
- [11] Gan D, Han L, Wang M, et al. Conductive and tough hydrogels based on biopolymer molecular templates for controlling in situ formation of polypyrrole nanorods[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(42): 36218-36228. DOI: 10.1021/acsami.8b10280.
- [12] Zhang B, He J, Shi M, et al. Injectable self-healing supramolecular hydrogels with conductivity and photo-thermal antibacterial activity to enhance complete skin regeneration[J]. *Chem Eng J*, 2020, 400: 125994. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125994.
- [13] Liang Y, Zhao X, Hu T, et al. Adhesive hemostatic conducting injectable composite hydrogels with sustained drug

- release and photothermal antibacterial activity to promote full-thickness skin regeneration during wound healing[J]. *Small*, 2019, 15(12): e1900046. DOI: 10.1002/smll. 20190 0046.
- [14] Tang P, Han L, Li P, et al. Mussel-inspired electroactive and antioxidative scaffolds with incorporation of polydopamine-reduced graphene oxide for enhancing skin wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(8): 7703-7714. DOI:10.1021/acsami.8b18931.
- [15] He J, Shi M, Liang Y, et al. Conductive adhesive self-healing nanocomposite hydrogel wound dressing for photothermal therapy of infected full-thickness skin wounds[J]. *Chem Eng J*, 2020, 394(8): 124888. DOI: 10.1016/j.cej.2020.124888.
- [16] Liang Y, Chen B, Li M, et al. Injectable antimicrobial conductive hydrogels for wound disinfection and infectious wound healing[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(5): 1841-1852. DOI:10.1021/acs.biomac.9b01732.
- [17] Hu C, Long L, Cao J, et al. Dual-crosslinked mussel-inspired smart hydrogels with enhanced antibacterial and angiogenic properties for chronic infected diabetic wound treatment via pH-responsive quick cargo release[J]. *Chem Eng J*, 2021, 411: 128564. DOI:10.1016/j.cej.2021.128564.
- [18] Blacklow SO, Li J, Freedman BR, et al. Bioinspired mechanically active adhesive dressings to accelerate wound closure[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw3963. DOI:10.1126/sciadv.aaw3963.
- [19] Zhao Y, Li Z, Song S, 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.
- [20] Wang S, Yuan L, Xu Z, et al. Functionalization of an electroactive self-healing polypyrrole-grafted gelatin-based hydrogel by incorporating a polydopamine@AgNP nanocomposite[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(7): 5797-5808. DOI:10.1021/acsabm.1c00548.
- [21] Liu C, Lei F, Li P, et al. A review on preparations, properties, and applications of cis-ortho-hydroxyl polysaccharides hydrogels crosslinked with borax[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 1179-1191. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.04.090.
- [22] Lei H, Fan D. Conductive, adaptive, multifunctional hydrogel combined with electrical stimulation for deep wound repair[J]. *Chem Eng J*, 2021, 421 Pt 1: 129578. DOI:10.1016/j.cej.2021.129578.
- [23] Zhang M, Deng F, Tang L, et al. Super-ductile, injectable, fast self-healing collagen-based hydrogels with multi-responsive and accelerated wound-repair properties[J]. *Chem Eng J*, 2021, 405: 126756. DOI:10.1016/j.cej.2020.126756.
- [24] 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.
- [25] Lu Y, Wang Y, Zhang J, et al. In-situ doping of a conductive hydrogel with low protein absorption and bacterial adhesion for electrical stimulation of chronic wounds[J]. *Acta Biomater*, 2019, 89: 217-226. DOI: 10.1016/j. actbio. 2019.03.018.
- [26] Wu C, Long L, Zhang Y, et al. Injectable conductive and angiogenic hydrogels for chronic diabetic wound treatment [J]. *J Control Release*, 2022, 344: 249-260. DOI: 10.1016/j. jconrel.2022.03.014.
- [27] Zhang J, Wu C, Xu Y, et al. Highly stretchable and conductive self-healing hydrogels for temperature and strain sensing and chronic wound treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(37): 40990-40999. DOI:10.1021/acsami.0c08291.
- [28] Wu C, Shen L, Lu Y, et al. Intrinsic antibacterial and conductive hydrogels based on the distinct bactericidal effect of polyaniline for infected chronic wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(44): 52308-52320. DOI: 10.1021/acsami.1c14088.
- [29] 曹望北, 高长有. 多功能水凝胶敷料治疗糖尿病致慢性创面的研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(11): 1090-1098. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210715-00249.
- [30] Wu X, He W, Mu X, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac051[2023-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601058/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac051.
- [31] Liu Y, Segura T. Biomaterials-mediated regulation of macrophage cell fate[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 609297. DOI:10.3389/fbioe.2020.609297.
- [32] Liu P, Jin K, Zong Y, et al. Ionic liquid functionalized injectable and conductive hyaluronic acid hydrogels for the efficient repair of diabetic wounds under electrical stimulation[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(7): 1795-1802. DOI: 10.1039/d2bm00026a.
- [33] Xia S, Weng T, Jin R, et al. Curcumin-incorporated 3D bioprinting gelatin methacryloyl hydrogel reduces reactive oxygen species-induced adipose-derived stem cell apoptosis and improves implanting survival in diabetic wounds [J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac001[2023-01-11]. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac001>. DOI: 10.1093/burnst/tkac001.
- [34] Nakkala JR, Li Z, Ahmad W, et al. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases[J]. *Acta Biomater*, 2021, 123: 1-30. DOI:10.1016/j.actbio.2021.01.025.
- [35] Hao Y, Zhao W, Zhang H, et al. Carboxymethyl chitosan-based hydrogels containing fibroblast growth factors for triggering diabetic wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 287: 119336. DOI:10.1016/j.carbpol.2022.119336.
- [36] Lee YH, Hong YL, Wu TL. Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobial and promoted biological properties for diabetic wound healing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111385. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111385.
- [37] Cao W, Peng S, Yao Y, et al. A nanofibrous membrane loaded with doxycycline and printed with conductive hydrogel strips promotes diabetic wound healing in vivo[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 60-73. DOI:10.1016/j.actbio.2022.08.048.
- [38] Walker BW, Lara RP, Mogadam E, et al. Rational design of microfabricated electroconductive hydrogels for biomedical applications[J]. *Prog Polym Sci*, 2019, 92: 135-157. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2019.02.007.
- [39] Liang Y, Li M, Yang Y, et al. pH/glucose dual responsive metformin release hydrogel dressings with adhesion and self-healing via dual-dynamic bonding for athletic diabetic foot wound healing[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3194-3207. DOI:10.1021/acsnano.1c11040.

(收稿日期: 2022-09-29)