

功能性纳米水凝胶治疗糖尿病慢性难愈性创面的研究进展

张进华, 宗建春*

重庆医科大学附属第二医院急救部, 重庆

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月11日

摘要

糖尿病是全球高发的代谢性疾病。糖尿病慢性难愈性创面作为糖尿病最常见的并发症, 具有发病率高、愈合时间长、感染风险高、治疗困难的特点。目前针对糖尿病慢性难愈性创面的敷料有许多, 水凝胶作为一种新型材料, 具有特殊的三维交联网络结构以及良好的吸水性、透气性、生物相容性, 在药物搭载及药物控释方面优势明显, 被广泛应用于糖尿病慢性难愈性创面的治疗。纳米粒子(NP)是纳米结构的基本组成部分, 具有独特的尺寸和特性, 也可用于药物负载并提供持续的药物输送, 促进创面愈合。为满足临床治疗糖尿病慢性创面的需求, 近年来许多研究人员将水凝胶与纳米颗粒相结合形成纳米水凝胶用于治疗糖尿病慢性创面。将纳米粒子和水凝胶结构组合, 形成具有单个成分所没有的独特性质的先进材料, 使其具有多种生物活性功能, 以匹配伤口愈合过程中不同阶段的功能要求, 从而更有效地促进慢性伤口的修复。本文基于糖尿病创面难愈合的因素、水凝胶敷料和纳米粒子, 以及功能性纳米水凝胶敷料治疗糖尿病慢性创面的进展作一综述, 为临床治疗糖尿病慢性创面寻找高效、安全的新策略提供依据。

关键词

糖尿病, 慢性伤口, 水凝胶, 伤口敷料, 伤口愈合, 纳米粒子

Research Progress on Functional Nanohydrogel Treatment of Chronic Wounds in Diabetes

Jinhua Zhang, Jianchun Zong*

Emergency Department of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张进华, 宗建春. 功能性纳米水凝胶治疗糖尿病慢性难愈性创面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1386-1393. DOI: 10.12677/acm.2025.1541070

Abstract

Diabetes is a metabolic disease that is highly prevalent worldwide. As the most common complication of diabetes, chronic and difficult-to-healing wounds are characterized by high incidence, long healing time, high risk of infection and difficulty in treatment. Currently, there are many dressings for chronic and difficult-to-heal wounds in diabetes. As a new material, hydrogel has a special three-dimensional cross-linking network structure and good water absorption, breathability, and biocompatibility. It is used in drug delivery and drug control. It has obvious advantages in terms of release and is widely used in the treatment of chronic difficult-to-heal wounds in diabetes. Nanoparticles (NPs) are fundamental components of nanostructures, with unique sizes and properties, and can also be used for drug loading and provide continuous drug delivery, promoting wound healing. To meet the clinical needs of chronic wounds in diabetes, many researchers have combined hydrogels with nanoparticles to form nanohydrogels for the treatment of chronic wounds in diabetes. Combining nanoparticles and hydrogel structures to form advanced materials with unique properties that a single component does not have, giving them multiple biologically active functions to match the functional requirements of different stages of the wound healing process, thereby more effectively promoting chronicity repair of wounds. This article provides a review on the factors that make it difficult to heal diabetic wounds, the progress of hydrogel dressings, nanoparticles and functional nanohydrogel dressings in the treatment of chronic diabetic wounds, providing a basis for finding efficient and safe new strategies for clinical treatment of chronic diabetic wounds.

Keywords

Diabetes, Chronic Wounds, Hydrogels, Wound Dressings, Wound Healing, Nanoparticles

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损引起的一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 是一个全球性的健康问题。近年来, 由于人们饮食和生活方式的改变、工作压力和缺乏锻炼, 糖尿病的发病率急剧上升[1][2]。据文献报道, 预计到 2030 年, 全球将有 4.39 亿成年人(占 20~79 岁成年人口的 7.7%)患有糖尿病, 至 2045 年更是将激增至 7 亿[3]。糖尿病相关并发症, 如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、慢性难愈性创面等, 是造成糖尿病人生活质量受损, 残疾和过早死亡的原因[4]。其中慢性伤口发病率高、愈合时间长、感染风险高、治疗困难, 是糖尿病患者非外伤性截肢的主要原因之一, 严重影响患者的生活质量, 增加了社会 and 患者家庭的经济负担[5][6]。

目前, 临床上治疗糖尿病慢性创面的方法主要是机械清创联合抗生素或其他抗菌制剂, 以局部治疗为主。创面清洁后, 为参与再生的细胞的生化过程和活性提供最佳条件至关重要, 其中包括伤口床环境的适度湿度、氧气补充、正常气体交换、最佳温度和 pH 值[7]。因此, 根据伤口情况选择合适的伤口敷料对于糖尿病创面的愈合至关重要。目前已有多种医用敷料用于糖尿病慢性创面治疗, 早期常见的传统敷料包括医用脱脂棉纱布、绷带等, 传统敷料能吸收创面渗透物, 保持伤口干燥, 避免细菌感染, 具有一定保护创面的作用[8]。但传统敷料无法与伤口进行反应, 不具有抗菌、抗炎、促进伤口愈合等功效, 作用较为单一; 同时, 传统敷料可能与伤口发生粘连, 在换药、拆除敷料过程中可能对伤口造成二次伤

害, 延长愈合时间。新型敷料的出现旨在解决传统敷料作用单一及可能造成二次伤害的问题。水凝胶作为新型敷料, 与传统敷料相比, 具有良好的亲水性及类细胞外基质结构, 被广泛用于创面愈合。近年来, 基于纳米材料的水凝胶是复合材料研究的热门, 被广泛应用于创面愈合领域。功能性纳米水凝胶通过其多功能性(如抗炎、抗菌、促血管生成等)在糖尿病慢性难愈性创面治疗中展现出巨大潜力, 是未来临床治疗的重要方向。

本文基于糖尿病创面难愈合的因素、水凝胶敷料和纳米粒子、以及功能性纳米水凝胶敷料治疗糖尿病慢性创面的进展作一综述, 为临床治疗糖尿病慢性创面寻找高效、安全的新策略提供依据。

2. 糖尿病慢性创面

伤口愈合是皮肤损伤重建的基本阶段, 是一个复杂的自然过程, 包括止血、炎症、增殖和重塑四个阶段。在伤口愈合过程中, 若受到微生物或是一些病理机制的影响, 可能导致伤口无法愈合形成慢性伤口。糖尿病慢性难愈性创面的形成与糖尿病引起的血管病变、神经病变、免疫功能障碍和感染等因素密切相关。葡萄糖水平的升高引起伤口周围的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和蛋白激酶 C 含量升高、一氧化氮阻断、DNA 改变等, 导致持续的炎症反应及氧化应激损伤, 是糖尿病创面难以愈合的重要原因[9] [10]。此外, 血管生成障碍导致缺氧、极高的细菌感染风险, 亦是影响糖尿病创面愈合的关键因素[11]。糖尿病患者机体长期处于高血糖、血液高凝状态, 免疫系统紊乱, 机体防御能力降低, 微小的创伤即可引起微生物侵袭, 极易发生感染, 且一旦感染较难治愈[12]。因此, 局部控制血糖、尽早消除炎症、提高抗氧化能力以及避免感染是成功治疗糖尿病慢性难愈性创面的关键因素。目前, 寻找更好的治疗糖尿病慢性创面的策略已成为学者们高度关注的话题。

3. 水凝胶敷料和纳米颗粒

水凝胶(Hydrogel)是一种新型材料, 是由亲水性聚合物组成的三维交联网络体系。目前已广泛应用于食品工业、伤口敷料、药物递送、人工器官等[13]。与其他伤口敷料相比, 水凝胶特殊的结构和高含水量使其具有高透氧性及良好的渗出物吸收能力[14], 还能够为伤口提供湿润的愈合环境, 加强局部坏死组织的自溶清除, 保证新生组织的营养供应, 模拟原始愈合过程[11]。纳米粒子(NP)是纳米结构的基本组成部分, 具有独特的尺寸和特性[15]。纳米纤维支架是模拟组织形成的自然环境的人工细胞外基质, 与其他形式的支架相比, 其具有高的表面体积比, 能更有效地促进细胞粘附、增殖和分化[16]。

研究表明, 水凝胶及纳米纤维均具有特殊多孔结构, 能作为药物、细胞和纳米颗粒等治疗剂的递送载体[14], 还能提高载药量、有效控制治疗剂的释放速率, 产生持久的治疗作用[17], 即可减少伤口换药频次, 减轻患者痛苦, 被广泛应用于生物医学领域。另一方面, 水凝胶和纳米颗粒可以保护受伤区域免于水分流失, 有助于排出渗出物, 并抑制微生物的侵入或生长。与其他常规敷料相比, 两者的这些特殊性质促进了伤口的更快愈合, 特别是在慢性伤口中, 例如糖尿病性溃疡[18] [19]。基于这些优异性, 水凝胶和纳米颗粒现已成为用于治疗糖尿病慢性溃疡的热门材料, 受到研究者的广泛关注。

4. 功能性纳米水凝胶

新技术依赖于新材料的开发, 而新材料可能只是已知成分的创新组合[15]。聚合物水凝胶及纳米粒子两者的特殊结构使其均具有药物装载、药物释放、可吸收和保留渗出液等作用[15], 两种不同材料组合的好处是纳米粒子和水凝胶产生了具有单个成分所没有的独特性质的先进材料。这种混合可以导致每种组分的协同性质增强: 例如, 水凝胶的机械强度, 并伴随着减少纳米颗粒的聚集[20]; 纳米材料使水凝胶对 PH、温度、ROS 等环境变化敏感, 有利于实现精准药物释放。

研究发现, 用于慢性伤口治疗的新型敷料应具有多种生物活性功能, 以匹配伤口愈合过程中不同阶

段的功能要求,从而更有效地促进慢性伤口的修复。为满足临床治疗糖尿病慢性创面的需求,近年来许多研究人员将水凝胶与纳米颗粒相结合形成纳米水凝胶用于治疗糖尿病慢性创面。目前纳米水凝胶的主要功能包括抗炎/抗氧化活性、抗菌特性、促血管生成和组织粘连。

4.1. 抗炎/抗氧化纳米水凝胶

ROS 在正常和糖尿病伤口愈合过程中起双重作用。ROS 的信号分子包括过氧化氢(H_2O_2),羟基自由基($-\text{OH}$),超氧化物阴离子(O_2^-),一氧化氮(NO)等。低 ROS 水平(人血浆中的 H_2O_2 浓度低于 $10\text{ }\mu\text{M}$)可以刺激细胞迁移并促进血管生成。虽然 ROS 可能具有抗菌活性,但过多的 ROS 会阻碍伤口愈合。Zhao 等人使用了 ROS 响应交联链, N1-(4-甲苯基)-N3-(4-硼苯基苯基)-N1,N1,N3,N3-tetramethyl-propane-1,3-二氨基(TPA),以制造聚乙烯基酒精(PVA)封装功能性药物的水凝胶,包括抗生素(Mupirocin)和粒细胞噬菌体刺激因子(GM-CSF)。 H_2O_2 在 24 小时后用水凝胶与 H_2O_2 (1 Mm, 2 mL)孵育时,在 24 小时后清除 H_2O_2 。当水凝胶被 H_2O_2 降解时,莫普罗蛋白和 GM-CSF 被释放出来,通过减少过度 ROS 和下调促炎细胞因子来治疗感染伤口[21],从而促进糖尿病慢性创面愈合。研究表明,抗炎/抗氧化纳米水凝胶通常为 ROS 响应性水凝胶,能够根据伤口环境的变化智能释放药物,具有精准治疗的优势。其作用方式在于通过清除过量的 ROS 并释放抗炎药物,能有效缓解炎症反应,促进创面愈合。

4.2. 抗菌纳米水凝胶

细菌感染会加剧炎症反应并阻碍伤口上皮再形成和胶原蛋白合成,是慢性伤口护理中最常见的问题和不可避免的挑战。目前,使用伤口敷料输送具有抗菌活性的物质(如抗生素或金属/金属氧化物纳米粒子)已成为研究热点[22]。He 等人将铈加载到海藻酸钙水凝胶中,以实现抗菌并促进糖尿病皮肤伤口愈合[23]。Zhang J 等人开发了一种由海藻酸盐、透明质酸(HA)和聚赖氨酸(PLL)组成的抗菌剂水凝胶,能有效抵抗蛋白质的粘附,避免免疫反应;还能抵抗大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的粘附,减少细菌感染的发生[24]。Wang 等将银纳米颗粒负载入聚丙烯酰胺交联的纤维素网络水凝胶中,体外抗菌实验结果表明,复合水凝胶可以有效释放银纳米颗粒,从而起到抑菌作用[25],有助于糖尿病慢性创面的愈合。Khaliq T 等人使用壳聚糖盐酸盐、 κ -角叉菜胶和 PVA 基物理交联水凝胶负载头孢噻肟钠(CTX),它表现出高氧渗透性和抗菌能力,可抑制金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)和大肠杆菌(*E. coli*)的生物膜大小。这种水凝胶在糖尿病大鼠模型中为皮肤全层伤口愈合提供了更高的上皮化和良好的肉芽组织形成,提高了伤口愈合速率[26]。Wang 等人展示了可注射多功能水凝胶,通过结合抗菌肽 ϵ -聚赖氨酸和二氧化锰(MnO_2)纳米片的协同效应,获得了针对多药耐药(MDR)细菌的卓越抗菌能力[27]。综上,抗菌纳米水凝胶通过负载抗菌剂,能够有效抑制细菌感染,促进糖尿病创面愈合。

4.3. 促血管生成纳米水凝胶

血管生成是形成新血管的关键步骤,新血管为细胞和组织提供氧气和其他营养物质。然而,与正常伤口中的血管生成不同,糖尿病伤口部位的高血糖症、持续炎症和 ROS 过度产生会损害血管生成过程。一旦微血管的再生受到阻碍,就会导致伤口无法愈合[28][29]。因此,治疗性血管生成是必要的。Hui 等人将重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF)掺入卡波姆 940 水凝胶中,用于治疗 II 型糖尿病大鼠。卡波姆 940 水凝胶用作载体,以在其输送过程中保持 rh-aFGF 的功效,结果表明,与未加载的对照组相比,在加载 FGF 的组中观察到更显著的新血管形成。Ameer 小组开发了一种基于温度敏感型聚(聚乙二醇柠檬酸酯-co-N-异丙基丙烯酸酰胺)PPCN 水凝胶的缓释平台。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)通过 PPCN 溶液在 37°C 下的凝胶化作用被封装到系统中。SDF-1 从 PPCN 水凝胶向伤口部位的缓释保持了足够的浓度并加

速了糖尿病小鼠用夹板固定的全层切除伤口愈合[28]。促血管生成纳米水凝胶通过递送血管生成生长因子,例如血管内皮生长因子(VEGF)[30]等,能有效促进新生血管生成,从而改善糖尿病创面的缺氧状态,促进创面愈合。未来可进一步研究优化血管生成因子的释放速率,探索多种血管生长因子的协同作用。

4.4. 降糖纳米水凝胶

高血糖是糖尿病伤口感染的主要原因。在临床中,施用胰岛素或其他药物是伤口处理的常见策略。然而,当伤口发展成慢性伤口时,局部脉管系统的缺陷使得更难进行静脉或全身治疗。伤口部位的高葡萄糖浓度可促进细菌生长和发育,抑制伤口愈合过程。因此,局部施用胰岛素或其他葡萄糖控制剂是一种潜在的有效策略。Cam等人通过将口服降糖药吡格列酮(PHR)、二甲双胍(MET)和格列本脲装载到凝胶/CS/PCL和PVP/PCL复合纤维材料中,将它们结合起来,用于治疗I型糖尿病大鼠的创伤[31]。同时,pH/氧化还原双重响应水凝胶 Pluronic F127 可以通过持续释放胰岛素来调节血糖。研究表明,降糖纳米水凝胶通过局部释放降糖药物,能有效控制创面局部血糖水平,减少细菌感染风险,促进糖尿病创面愈合。

4.5. 多功能纳米水凝胶

由于糖尿病伤口的多因素性质,单功能水凝胶往往无法满足治疗需求,不能支持完全愈合。基于此,研究人员开发了多功能敷料,通过满足多种需求来实现更好的伤口愈合效果。Zhang J等人在由海藻酸盐、透明质酸(HA)和聚赖氨酸(PLL)组成的抗菌剂水凝胶中包载姜黄素和表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG),所得AHP-Cur/EGCG水凝胶可以通过缓解炎症、清除ROS和促进血管生成来加速糖尿病慢性创面的愈合过程[24]。Chen等人报告了一种通过混合PEG-SH和AgNO₃纳米颗粒开发的可注射水凝胶,敷料显示出对金黄色葡萄球菌的抗菌性质;在原位包封血管生成药物去铁草胺(DFO)后,制备出一种具有抗菌特性的促血管生成水凝胶敷料,明显促进了糖尿病慢性创面的愈合。Wu J等人合成了超低污染的两性离子硫酸化聚(磺化甜菜碱甲基丙烯酸酯)(聚SBMA)水凝胶,通过增强血管生成、降低炎症反应和调节巨噬细胞极化来促进小鼠全层切除伤口再生[32]。

Tu等人制备了一种多功能水凝胶,通过将亲水性聚(PEGMA-co-GMA-co-AAm)(PPGA)聚合物与超支化聚-L-赖氨酸(HBPL)修饰的二氧化锰(MnO₂)纳米酶交联,可制备成凝胶。进一步负载普伐他汀钠,成功制备了具有抗菌、ROS清除、O₂生成和NO促进药物释放多种功能的HMP水凝胶。研究发现,该水凝胶对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)具有强大的防御性能,能明显增加万古霉素的抗菌效果,有效清除和预防生物膜,促进糖尿病慢性伤口的愈合[27]。Cheng等构建了具有炎症调控和抗菌活性的Gel@LL37/PLGA-PEG@IL-4复合纳米水凝胶,在调控炎症反应、抗菌性、诱导巨噬细胞由M1形态向M2形态极化和促血管生成等方面展现出显著效果。展现了多功能纳米水凝胶敷料在糖尿病慢性创面愈合应用的巨大潜力和可能性[33]。

综上,多功能水凝胶则通过结合抗炎、抗氧化、抗菌、促血管生成和降糖等多种功能,能够匹配伤口愈合过程中不同阶段的功能要求,能够更全面地促进糖尿病创面愈合。

5. 结语与展望

糖尿病慢性创面的治疗一直是医学领域的重大挑战之一。由于糖尿病患者的高血糖环境,创面愈合过程受到多种因素的干扰,包括组织缺氧、过量的活性氧(ROS)、血管生成障碍、细菌感染以及持续的炎症反应[10]。这些因素共同作用,导致创面愈合延迟甚至停滞,增加了感染和并发症的风险。本文综述了纳米水凝胶在糖尿病慢性创面治疗中的应用及其效果,特别关注了如何通过材料设计来解决阻碍创面愈合的关键问题,从而促进糖尿病伤口愈合。这篇综述的主要目的是从材料不同功能的角度介绍纳米水凝胶在糖尿病慢性创面愈合过程中的作用。

目前, 科学家们利用不同的聚合物和生物活性因子采用不同的交联方式开发出不同功能水凝胶, 展示了其作为伤口敷料的潜在应用。功能性纳米水凝胶敷料在糖尿病慢性创面治疗中展现出巨大的潜力。其多功能性、生物相容性和可控的药物释放特性使其成为理想的创面敷料, 是一种有前途的、治疗糖尿病慢性创面策略。因此, 如何调整和扩展水凝胶的功能, 拓宽水凝胶的医疗应用, 并扩大水凝胶在临床治疗中的应用, 将是未来需要考虑的一个方向。

一方面, 在未来的研究中, 应着重于如何进一步优化纳米水凝胶的机械性能、药物释放速率等; 开发更多功能集成的纳米水凝胶, 以满足糖尿病创面愈合过程中不同阶段的需求。例如, 通过调整水凝胶的交联密度或引入新型纳米材料, 可以增强其机械强度和药物控释能力[34][35]。开发具有响应性(如 pH、温度、光、ROS 响应、超声响应)的纳米水凝胶, 根据伤口环境的变化智能释放药物, 从而提高治疗效果[36][37]。此外, 个性化治疗也是一个重要的研究方向, 通过根据患者的具体情况(如患者一般情况、创面大小、感染程度、血糖水平等)定制纳米水凝胶, 以提高治疗的精准性和效果。另一方面, 尽管纳米水凝胶在实验室研究中表现出良好的效果, 但其临床转化仍面临诸多挑战[38]。未来的研究应关注如何实现纳米水凝胶的规模化生产, 并确保其在临床使用中的长期安全性、有效性及生物降解性。因此, 需进一步研究纳米水凝胶在体内的长期影响、确保其在完成治疗任务后能够安全降解, 避免对机体造成不良影响[39]。此外, 还需要进行更多的临床试验, 以验证纳米水凝胶在不同类型糖尿病创面愈合中的作用效果[38]。通过以上研究方向的探索, 功能性纳米水凝胶有望在糖尿病慢性创面治疗中发挥更大作用, 为患者提供更高效、安全的治疗方案。

参考文献

- [1] Wang, Q., Qiu, W., Li, M., Li, N., Li, X., Qin, X., *et al.* (2022) Multifunctional Hydrogel Platform for Biofilm Scavenging and O₂ Generating with Photothermal Effect on Diabetic Chronic Wound Healing. *Journal of Colloid and Interface Science*, **617**, 542-556. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.03.040>
- [2] 国蓉, 李肖珏, 陈燕燕. 糖化血红蛋白在糖尿病筛查和诊断中的意义[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(4): 480-485.
- [3] Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- [4] Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T.B., Schnell, O., *et al.* (2019) Diabetes as a Cardiovascular Risk Factor: An Overview of Global Trends of Macro and Micro Vascular Complications. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 25-32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
- [5] Stoeckenbroek, R.M., Lokin, J.L.C., Nielen, M.M., Stroes, E.S.G. and Koelemay, M.J.W. (2017) How Common Are Foot Problems among Individuals with Diabetes? Diabetic Foot Ulcers in the Dutch Population. *Diabetologia*, **60**, 1271-1275. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4274-7>
- [6] Callahan, D., Keeley, J., Alipour, H., DeVirgilio, C., Kaji, A., Plurad, D., *et al.* (2016) Predictors of Severity in Diabetic Foot Infections. *Annals of Vascular Surgery*, **33**, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.01.003>
- [7] Skórkowska-Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A. and Szopa, J. (2013) The Local Treatment and Available Dressings Designed for Chronic Wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **68**, e117-e126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.028>
- [8] 李奕璇, 江旭, 秦梓通, 等. 抗炎抗菌水凝胶应用于糖尿病慢性伤口的研究进展与展望[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(6): 943-951.
- [9] Firlar, I., Altunbek, M., McCarthy, C., Ramalingam, M. and Camci-Unal, G. (2022) Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. *Gels*, **8**, Article 127. <https://doi.org/10.3390/gels8020127>
- [10] Li, Y., Fu, R., Duan, Z., Zhu, C. and Fan, D. (2022) Artificial Nonenzymatic Antioxidant Mxene Nanosheet-Anchored Injectable Hydrogel as a Mild Photothermal-Controlled Oxygen Release Platform for Diabetic Wound Healing. *ACS Nano*, **16**, 7486-7502. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10575>
- [11] 胡敬龙, 李孟芸, 李丹茜, 等. 功能性水凝胶敷料促进糖尿病创面愈合研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(8): 683-687.
- [12] Hu, J., Chen, S., Yang, Y., Li, L., Cheng, X., Cheng, Y., *et al.* (2022) A Smart Hydrogel with Anti-Biofilm and Anti-

- Virulence Activities to Treat *pseudomonas Aeruginosa* Infections. *Advanced Healthcare Materials*, **11**, Article 2200299. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200299>
- [13] Sun, Z., Song, C., Wang, C., Hu, Y. and Wu, J. (2020) Hydrogel-Based Controlled Drug Delivery for Cancer Treatment: A Review. *Molecular Pharmaceutics*, **17**, 373-391. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01020>
 - [14] Qi, L., Zhang, C., Wang, B., Yin, J. and Yan, S. (2022) Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair. *Macromolecular Bioscience*, **22**, e2100475. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100475>
 - [15] Thoniyot, P., Tan, M.J., Karim, A.A., Young, D.J. and Loh, X.J. (2015) Nanoparticle-Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials. *Advanced Science*, **2**, Article 1400010. <https://doi.org/10.1002/adv.201400010>
 - [16] Gupta, K.C., Haider, A., Choi, Y. and Kang, I. (2014) Nanofibrous Scaffolds in Biomedical Applications. *Biomaterials Research*, **18**, Article 5. <https://doi.org/10.1186/2055-7124-18-5>
 - [17] Li, J., Zhang, P., Zhou, M., Liu, C., Huang, Y. and Li, L. (2022) Trauma-Responsive Scaffold Synchronizing Oncolysis Immunization and Inflammation Alleviation for Post-Operative Suppression of Cancer Metastasis. *ACS Nano*, **16**, 6064-6079. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c11562>
 - [18] Liu, Y., Li, C., Feng, Z., Han, B., Yu, D. and Wang, K. (2022) Advances in the Preparation of Nanofiber Dressings by Electrospinning for Promoting Diabetic Wound Healing. *Biomolecules*, **12**, Article 1727. <https://doi.org/10.3390/biom12121727>
 - [19] Yusuf Aliyu, A. and Adeleke, O.A. (2023) Nanofibrous Scaffolds for Diabetic Wound Healing. *Pharmaceutics*, **15**, Article 986. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030986>
 - [20] 周应娟. 纳米复合物介导功能化水凝胶体系在糖尿病创面再生修复中的应用研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
 - [21] Zhao, H., Huang, J., Li, Y., Lv, X., Zhou, H., Wang, H., *et al.* (2020) ROS-Scavenging Hydrogel to Promote Healing of Bacteria Infected Diabetic Wounds. *Biomaterials*, **258**, Article 120286. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120286>
 - [22] Long, L., Liu, W., Hu, C., Yang, L. and Wang, Y. (2022) Construction of Multifunctional Wound Dressings with Their Application in Chronic Wound Treatment. *Biomaterials Science*, **10**, 4058-4076. <https://doi.org/10.1039/d2bm00620k>
 - [23] Tong, Z., Dong, L., Zhou, L., Tao, R. and Ni, L. (2010) Nisin Inhibits Dental Caries-Associated Microorganism *in Vitro*. *Peptides*, **31**, 2003-2008. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.07.016>
 - [24] Zhang, J., Zhu, Y., Zhang, Y., Lin, W., Ke, J., Liu, J., *et al.* (2021) A Balanced Charged Hydrogel with Anti-Biofouling and Antioxidant Properties for Treatment of Irradiation-Induced Skin Injury. *Materials Science and Engineering: C*, **131**, Article 112538. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112538>
 - [25] Wang, S., Xiang, J., Sun, Y., Wang, H., Du, X., Cheng, X., *et al.* (2021) Skin-Inspired Nanofibrillated Cellulose-Reinforced Hydrogels with High Mechanical Strength, Long-Term Antibacterial, and Self-Recovery Ability for Wearable Strain/Pressure Sensors. *Carbohydrate Polymers*, **261**, Article 117894. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117894>
 - [26] Khaliq, T., Sohail, M., Minhas, M.U., Ahmed Shah, S., Jabeen, N., Khan, S., *et al.* (2022) Self-Crosslinked Chitosan/κ-Carrageenan-Based Biomimetic Membranes to Combat Diabetic Burn Wound Infections. *International Journal of Biological Macromolecules*, **197**, 157-168. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.100>
 - [27] Tu, C., Lu, H., Zhou, T., Zhang, W., Deng, L., Cao, W., *et al.* (2022) Promoting the Healing of Infected Diabetic Wound by an Anti-Bacterial and Nano-Enzyme-Containing Hydrogel with Inflammation-Suppressing, Ros-Scavenging, Oxygen and Nitric Oxide-Generating Properties. *Biomaterials*, **286**, Article 121597. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121597>
 - [28] Zhu, Y., Hoshi, R., Chen, S., Yi, J., Duan, C., Galiano, R.D., *et al.* (2016) Sustained Release of Stromal Cell Derived Factor-1 from an Antioxidant Thermoresponsive Hydrogel Enhances Dermal Wound Healing in Diabetes. *Journal of Controlled Release*, **238**, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.043>
 - [29] Veith, A.P., Henderson, K., Spencer, A., Sligar, A.D. and Baker, A.B. (2019) Therapeutic Strategies for Enhancing Angiogenesis in Wound Healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **146**, 97-125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.010>
 - [30] Wang, G.L., Jiang, B.H., Rue, E.A. and Semenza, G.L. (1995) Hypoxia-Inducible Factor 1 Is a Basic-Helix-Loop-Helix-Pas Heterodimer Regulated by Cellular O₂ Tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **92**, 5510-5514. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510>
 - [31] Cam, M.E., Ertas, B., Alenezi, H., Hazar-Yavuz, A.N., Cesur, S., Ozcan, G.S., *et al.* (2021) Accelerated Diabetic Wound Healing by Topical Application of Combination Oral Antidiabetic Agents-Loaded Nanofibrous Scaffolds: An *in Vitro* and *in Vivo* Evaluation Study. *Materials Science and Engineering: C*, **119**, Article 111586. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111586>

-
- [32] Wu, J., Xiao, Z., Chen, A., He, H., He, C., Shuai, X., *et al.* (2018) Sulfated Zwitterionic Poly(Sulfobetaine Methacrylate) Hydrogels Promote Complete Skin Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **71**, 293-305. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.02.034>
- [33] 程林飞. 促糖尿病创面愈合的多功能复合水凝胶的制备和研究[D]: [博士学位论文]. 淮南: 安徽理工大学, 2024.
- [34] Bustamante-Torres, M., Romero-Fierro, D., Arcentales-Vera, B., Palomino, K., Magaña, H. and Bucio, E. (2021) Hydrogels Classification According to the Physical or Chemical Interactions and as Stimuli-Sensitive Materials. *Gels*, **7**, Article 182. <https://doi.org/10.3390/gels7040182>
- [35] Ho, T., Chang, C., Chan, H., Chung, T., Shu, C., Chuang, K., *et al.* (2022) Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, **27**, Article 2902. <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>
- [36] Bordbar-Khiabani, A. and Gasik, M. (2022) Smart Hydrogels for Advanced Drug Delivery Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms23073665>
- [37] Haidari, H., Kopecki, Z., Sutton, A.T., Garg, S., Cowin, A.J. and Vasilev, K. (2021) pH-Responsive “Smart” Hydrogel for Controlled Delivery of Silver Nanoparticles to Infected Wounds. *Antibiotics*, **10**, Article 49. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010049>
- [38] Younis, M.A., Tawfeek, H.M., Abdellatif, A.A.H., Abdel-Aleem, J.A. and Harashima, H. (2022) Clinical Translation of Nanomedicines: Challenges, Opportunities, and Keys. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **181**, Article 114083. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114083>
- [39] Kalashnikova, I., Das, S. and Seal, S. (2015) Nanomaterials for Wound Healing: Scope and Advancement. *Nanomedicine*, **10**, 2593-2612. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.82>