



刺激响应性水凝胶伤口敷料用于糖尿病慢性伤口修复的研究进展*

潘国莹, 张吉傲笛, 梁永平[△], 郭保林[△]

西安交通大学前沿科学技术研究院(西安 710049)

【摘要】 糖尿病慢性伤口给糖尿病患者带来了巨大的心理负担和经济负担。传统的伤口敷料功能单一, 伤口环境适配性不足, 难以满足愈合过程的复杂需求。刺激响应性水凝胶可以对伤口区域的特殊环境(例如温度、pH、葡萄糖等)产生特异性反应, 并通过负载活性物质实现按需响应释放, 能够有效促进糖尿病伤口愈合。本文结合近年来刺激响应伤口敷料的研究进展及本课题组的相关研究, 对具有温度、pH、葡萄糖、活性氧、酶以及多重刺激响应的水凝胶伤口敷料进行了总结和讨论。根据糖尿病伤口特殊的生理环境, 可以设计具有单一或多种刺激响应性的水凝胶, 按需释放药物, 改善伤口的微环境, 从而满足伤口愈合不同阶段的需求。尽管目前刺激响应性水凝胶展现出了极佳的治疗潜力, 但是仍然有进一步发展的空间: 伤口敷料中负载的细胞或细胞因子通常只在特定的愈合阶段起作用, 需要对时间进行精准控制以避免对伤口愈合造成反作用。另外, 构建传感治疗一体化器件实时监测伤口生化指标, 按需精准释放药物以促进伤口愈合也是值得研究的课题之一。

【关键词】 糖尿病慢性伤口 刺激响应 水凝胶 伤口敷料 综述

Latest Findings on Stimuli-Responsive Hydrogel Wound Dressings Applied in Diabetic Chronic Wound Repair

PAN Guoying, ZHANG Ji'aodi, LIANG Yongping[△], GUO Baolin[△]. *Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China*

[△] Corresponding author, LIANG Yongping, E-mail: liangyp@xjtu.edu.cn; GUO Baolin, E-mail: baoling@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic chronic wounds entail enormous psychological and economic burdens on diabetic patients. Traditional types of wound dressings lack diversity in their functions and do not have sufficient adaptability to the wound environment, which makes it difficult to meet the complicated needs arising during the healing process when they are used. Stimuli-responsive hydrogels respond specifically to the special environment of the wound area, for example, temperature, pH, glucose, etc., and achieve on-demand release by loading active substances, which effectively promotes diabetic wound healing. Herein, based on the research progress in stimulus-responsive wound dressings in recent years and the relevant work of our research team, we summarized and discussed hydrogel wound dressings responsive to temperature, pH, glucose, reactive oxygen species, enzymes, and multiple stimuli. Based on the special physiological environment of diabetic wounds, hydrogels with single or multiple stimuli-responsive properties can be designed so that they can release drugs on demand and improve the microenvironment of the wound, thus meeting the specific needs of different stages of wound healing. Although stimuli-responsive hydrogels currently show excellent therapeutic potential, there is still room for further development—cells or cytokines loaded in wound dressings usually act only at specific healing stages and the timing needs to be precisely controlled in order to avoid counterproductive effects on wound healing. In addition, the construction of sensor-therapeutic integrated devices for real-time monitoring of wound biochemical indicators so that drugs are release on demand and with precision to promote wound healing is also one of the topics that deserve more attention from researchers.

【Key words】 Diabetic chronic wounds Stimulus response Hydrogel Wound dressing
Review

糖尿病慢性伤口是糖尿病的重要并发症之一。糖尿病慢性伤口区域的过度炎症、氧化应激、周围神经病变和血管形成障碍等因素导致其难以愈合, 甚至无法愈合^[1-2]。这严重影响了患者的生活质量和身心健康, 同时也给社会带来了很大的经济压力^[3]。在临床治疗过程

中, 伤口敷料起着至关重要的作用。然而, 传统敷料生化功能单一, 无法实现活性物质的精准递送, 在糖尿病慢性伤口的治疗过程中存在局限性。刺激响应性多功能水凝胶伤口敷料可以根据伤口部位环境变化而实现活性物质的可控释放, 在糖尿病慢性伤口的治疗过程中具有很大的潜力^[4]。本文对应用于糖尿病慢性伤口的刺激响应性水凝胶伤口敷料进行了简要概述, 旨在为设计用于糖尿病伤口治疗的新型刺激响应性水凝胶伤口敷料提供参考。

* 国家自然科学基金(No. 51973172、No. 52273149)和中国博士后科学基金(No. 2022M712498)资助

[△] 通信作者, 梁永平, E-mail: liangyp@xjtu.edu.cn; 郭保林, E-mail: baoling@mail.xjtu.edu.cn

1 水凝胶敷料用于治疗糖尿病慢性伤口的优势

糖尿病慢性伤口具有较高的发病率,长期不愈合的伤口给患者造成了巨大的心理压力和经济压力。目前临床常见的伤口敷料(如纱布、薄膜等)既不能对伤口环境的变化作出反应,也不能持续释放活性物质,更不能加快伤口愈合的进程,甚至还伴随着与伤口发生粘连损伤的风险。水凝胶伤口敷料具有良好的生物相容性,且具有与细胞外基质相似的三维多孔网络,在糖尿病慢性伤口的治疗过程中展现出潜力^[5]。但传统的水凝胶伤口敷料无法实现按需释放活性物质,无法满足糖尿病慢性伤口修复的需要。刺激响应性水凝胶伤口敷料的活性物质释放过程可以根据体外环境(紫外线、磁场和超声波等)或伤口部位微环境(温度、pH值、葡萄糖、酶和活性氧等)的变化进行调整^[6],已经成为最具吸引力和前景的糖尿病慢性伤口敷料之一。因此,刺激响应性水凝胶伤口敷料在糖尿病慢性伤口修复领域具有巨大的应用潜力。

传统的水凝胶伤口敷料虽然具有良好的生物相容性、可降解性以及良好的机械性能,可以吸收伤口渗出液来维持伤口区域的微环境,同时具有药物释放性能。但是,传统水凝胶伤口敷料的药物无法实现按需释放。刺激响应性水凝胶可通过吸收伤口渗出液或针对伤口微环境的变化发生相、体积的变化来实现药物的按需释放,同时还可以实现伤口敷料的按需移除。

2 响应性水凝胶敷料

复杂的病理环境往往涉及不同的分子通路,导致糖尿病慢性伤口部位的微环境更加复杂,且参与不同愈合阶段的细胞和生长因子也是动态变化的。传统的水凝胶伤口敷料被动地释放活性物质,难以满足糖尿病慢性伤口的应用需要。因此,在构建水凝胶伤口敷料时,可以引入一些能对体外环境(紫外、近红外、磁场和超声)或创面微环境(pH、酶、活性氧和温度)变化产生响应的结构,进而实现活性物质释放的调控。刺激响应性水凝胶伤口敷料能够准确满足不同创面愈合阶段抗菌、抗炎、促血管生成的需要。与传统被动伤口敷料相比,刺激响应性水凝胶伤口敷料能提高糖尿病慢性伤口的愈合率,有效降低复发率,减少患者的疼痛和经济损失,在伤口敷料中具有良好的临床应用前景。

2.1 温度响应

温度作为一种温和刺激,是设计刺激响应性水凝胶时被广泛考虑的因素之一^[7]。基于温度响应性的聚合物,

例如甲基纤维素衍生物、聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)、聚2-恶唑啉或聚氧胺等制备的温度响应性水凝胶可以在其高临界溶解温度(UCST)和低临界溶解温度(LCST)时迅速进行相或体积的变化^[8]。CHEN等^[9]基于N-丙烯酰甘氨酸、1-乙烯基-1,2,4-三唑以及PNIPAM制备了一种具有温度响应的水凝胶贴片,并在其中负载了血管内皮细胞生长因子(VEGF)。由于PNIPAM的存在,该水凝胶贴片可以在体温刺激下释放VEGF,降低炎症因子的表达,促进胶原蛋白的沉积以及血管生成,显著促进糖尿病大鼠的伤口愈合。此外,由于反蛋白结构的存在,该水凝胶贴片在响应温度变化时表现出颜色感应特性,可以应用于监测伤口感染,实现有效的伤口管理,并指导临床治疗。

除此之外,部分水凝胶能够在不同的温度范围内进行相转变以适应不同形状的伤口,受到了广泛的关注。JIANG等^[10]报道了一种由聚没食子酸(PGA)和甲基丙烯酸酯(GelMA)组成的具有温度触发粘附和分离特性的水凝胶贴片。该贴片一旦与皮肤表面接触,GelMA链间的氢键作用可在体温(37℃)下减弱并暴露氨基和羧基等活性基团,增加粘附。经过冷却后,重新形成分子间氢键,导致水凝胶与皮肤的粘附力下降,从而实现按需移除。应用于伤口后,这种具有无痛脱离和多种生物功能的粘附水凝胶可以潜在地解决现有皮肤粘合剂具有侵略性粘附或皮肤过敏症状的局限性,并通过调节免疫微环境,加速糖尿病伤口愈合。

2.2 pH响应

糖尿病慢性伤口部位微环境pH的变化会导致pH响应水凝胶发生溶胀、降解、解离或破裂等变化,这为pH响应性按需释放活性物质提供了可能。制备pH响应性水凝胶一般有两种策略:一种是使用具有可电离基团或可质子化的共聚物,另一种是使用能被酸/碱裂解的化学键作为交联单元,如席夫碱键等^[11]。

海藻酸盐、丙烯酸和羧甲基纤维素等高分子含有丰富的羧基基团,基于这些分子制备的水凝胶在碱性条件下通常表现出较高的溶胀率,这是因为羧基更容易电离,从而导致静电斥力增加^[12]。WANG等^[12]基于海藻酸-钙制备了一种pH响应性水凝胶,并在其中负载了鱼精蛋白纳米颗粒以及透明质酸低聚糖(HAO)。在pH为3.0的介质中,水凝胶中的羧基大都以-COOH的形式存在,聚合物之间形成化学交联,导致水凝胶收缩;在pH为8.0的介质中,水凝胶的羧基以-COO⁻的形式存在,其间的静电斥力导致水凝胶发生溶胀,-COO⁻和水形成氢键会进一步加剧水凝胶的溶胀。在碱性介质中,水凝胶在8 h内可以释放出98.7%的HAO,是酸性介质的2.2倍。因此,该水凝胶

可以特异、有效地将药物递送到糖尿病伤口,促进其愈合。LIU等^[13]和ZENG等^[14]的团队基于上述原理,也构建了具有pH响应性、按需释放活性物质的水凝胶,并且展现出了良好的促进糖尿病慢性伤口修复的作用。例如,LIU等制备了一种混合生物材料(Gel@fMLP/SiO₂-FasL),该生物材料通过将甲酰-甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸(fMLP)和重组蛋白(FasL)结合的二氧化硅纳米颗粒(SiO₂-FasL)加载到一个pH响应的水凝胶中构建。这种结构设计使fMLP的爆发式释放能够迅速招募中性粒细胞,加快炎症反应的启动,从而导致pH降低,水凝胶裂解,暴露出SiO₂-FasL,通过FasL-Fas信号诱导激活的中性粒细胞凋亡,凋亡的中性粒细胞随后被巨噬细胞清除,促进巨噬细胞的抗炎表型转化,推动再生。

另外,还有一些基于可质子化共聚物构建的pH响应水凝胶。基于壳聚糖季铵盐和多巴胺接枝氧化右旋糖酐,王云兵团队设计了一种双重交联的多功能水凝胶,进一步嵌入银纳米颗粒(AgNPs)和促血管生成药物去铁胺(DFO)。在pH为5.0的PBS缓冲液中,AgNPs的释放量为83.9%,DFO的释放量大于90%。感染糖尿病伤口部位的酸性微环境(pH为4.5~6.5)促使智能水凝胶响应释放AgNPs并杀死细菌,同时释放DFO以促进血管生成。体内结果显示,负载AgNPs和DFO的水凝胶组在第7天具有更高的伤口闭合率和肉芽组织厚度;在第14天有高出对照组5倍的胶原蛋白沉积^[15]。

除此之外,还有很多可响应酸发生解离的动态化学键(硼酸酯键等),也是被用作构建pH响应水凝胶的常见策略。LIANG等^[16]基于壳聚糖及苯甲醛改性的聚乙二醇-聚癸二酸甘油酯之间的席夫碱键交联, JIA等^[17]基于酰胺键构建了具有pH响应的、动态交联的水凝胶,可以按需释放活性物质,为设计具有pH响应的、用于糖尿病慢性伤口修复的水凝胶敷料提供了新的思路。

2.3 电刺激响应

导电性是皮肤的固有特性之一,它可以加速慢性伤口愈合过程的各个阶段,通过引导角质细胞迁移、增强上皮再生、引导真皮血管生成,以及调节与伤口愈合相关的多种因子的表达来加速伤口愈合^[18]。在此,LEI等^[19]首次基于单宁酸(TA)和小干扰RNA(siRNA)制备了TA-siRNA纳米凝胶。随后,将TA-siRNA纳米凝胶与聚乙烯醇(PVA)、类人胶原蛋白(HLC)、TA和硼砂通过硼酸酯键交联,制备出适应性强的、活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应清除的导电PHTB水凝胶。结果表明,电刺激能促进TA-siRNA纳米凝胶从PHTB凝胶中释放,以沉默在慢性伤口促炎微环境中高表达的基质金属蛋白

酶9基因(MMP-9),进而降低MMP-9蛋白的水平,促进巨噬细胞的极化、胶原蛋白的产生和血管生成,加速了糖尿病伤口的愈合。这项研究为设计功能性基因递送和高效的治疗策略以促进糖尿病慢性伤口的修复提供了启示。

2.4 糖响应

由于糖尿病伤口区域的高血糖环境,葡萄糖响应性水凝胶伤口敷料在其治疗过程中展现出极大的应用潜力。在葡萄糖响应的水凝胶体系中,主要包括:葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)体系、伴刀豆球蛋白(concanavalin A, Con A)体系、苯硼酸(phenylboronic acid, PBA)体系。

GOx不仅能够直接调控胰岛素的分泌^[20],还可以将伤口区域的葡萄糖氧化成葡萄糖醛酸,进而降低微环境的pH值。YANG等^[21]设计了一种负载了锌离子和DFO的具有可注射性能、自愈性能GOx响应水凝胶。该水凝胶中的GOx通过将多余的葡萄糖氧化成过氧化氢和葡萄糖醛酸来改变高血糖的伤口微环境,同时可以促进锌离子和DFO的释放,对糖尿病伤口修复表现出协同的抗菌和血管生成活性。

Con A是葡萄糖响应性水凝胶体系中常用的一种蛋白质类植物外源凝集素,Con A四聚体由2个二聚体组成,对于非还原性多糖有4个结合位点^[22]。游离葡萄糖可以与水凝胶中的Con A竞争性结合,导致水凝胶系统解离,从而形成该响应系统^[23]。YIN等^[24]基于甲基丙烯酸葡聚糖、壳聚糖与Con A之间的交联开发了一种水凝胶微球,并在其中负载了胰岛素。实验表明该凝胶在12 d后仍能保持稳定持续地释放胰岛素,且释放的胰岛素也保持了活性,展现了该水凝胶具有应用于糖尿病慢性伤口修复的潜力。

上述2种响应体系的水凝胶中,GOx和Con A都是蛋白质类物质,对外界环境比较敏感,存储时间较短,且在人体内容易产生免疫反应,而基于PBA交联的水凝胶毒性低、稳定性好、不会产生免疫排斥反应,得到了广泛的研究和关注。PBA可以与葡萄糖等含有邻二羟基的化合物可逆结合,形成苯硼酸酯键^[25]。糖尿病伤口的血糖浓度较高,可以与PBA竞争性结合,导致水凝胶解离,促进水凝胶系统中的药物释放。基于苯硼酸酯动态键,WU的团队设计了一系列新型葡萄糖响应性水凝胶伤口敷料^[26]。用PBA接枝的透明质酸固定杨梅素(MY),并将其嵌入到水凝胶中。在高血糖环境中,葡萄糖分子优先与PBA结合,导致硼酸酯键断裂并响应性地释放MY。所制备的水凝胶在150 h内释放了60%以上的MY,比不含葡萄糖的PBS释放量至少增加了170%,展现出了促进糖尿病伤口修复的潜力。

2.5 ROS响应

ROS是人体产生的一类高活性离子,在调节细胞信号通路、炎症和细胞增殖中起着至关重要的作用^[7]。然而,在糖尿病慢性伤口环境中,氧化还原不平衡,导致氧化应激,抑制伤口愈合^[27]。而基于ROS响应的水凝胶,当ROS水平升高时,通过裂解加速药物释放,促进伤口愈合。ZHAO等^[28]基于N1, N1, N3, N3-四甲基丙烷-1, 3-二胺和4-溴甲基苯硼酸合成了一种ROS响应性交联剂(TPA),通过TPA与聚乙烯醇之间的硼酸酯键交联,制备了一种ROS响应性水凝胶。该水凝胶在清除伤口中ROS的同时,实现水凝胶裂解,释放出可杀死细菌的莫匹罗星和加速伤口闭合的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),进一步降低促炎症细胞因子、提高M2表型巨噬细胞、促进血管和胶原蛋白生成,可以被用来有效地治疗各种类型的伤口,包括难以愈合的糖尿病伤口和细菌感染伤口。

2.6 酶响应

酶响应系统比其他响应体系具有更高的效率和特异性^[29]。上文中提到了MMP-9在糖尿病伤口中会过度表达,抑制糖尿病伤口的愈合过程。因此,ZHOU等^[30]基于聚乙烯醇和苯硼酸改性的壳聚糖之间的苯硼酸酯交联构建了水凝胶敷料,并在其中封装了胰岛素和含有塞来昔布的明胶微球,实现MMP-9响应。在糖尿病伤口区域高血糖浓度以及过度表达MMP-9的情况下,该凝胶会响应释放胰岛素和塞来昔布,下调MMP-9的表达,促进细胞增殖、迁移和葡萄糖消耗。结果显示,用该水凝胶处理的伤口比对照组的伤口愈合得更快,其上皮结构和血管生成都更为理想,同时还有毛囊再生。进一步的机理研究表明,该水凝胶组下调了炎症细胞因子和下游MMP-9的表达,下调了晚期糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的表达,并加速了血管生成,从而对慢性糖尿病伤口有明显的治疗作用。

2.7 多重响应

响应机制单一的水凝胶敷料很难达到预期的高效精准靶向给药,因而对慢性伤口的治疗效果不理想^[31]。通过构建双/多重刺激响应性水凝胶伤口敷料,可以更精确地控制药物等活性物质的释放,更好地满足伤口愈合不同阶段的需要。

由于重度感染的糖尿病慢性伤口血糖浓度较高,pH值较低,LIANG等^[16]基于二氢咖啡酸和L-精氨酸接枝壳聚糖、苯硼酸和苯甲醛双功能聚乙二醇-聚甘油癸二酸酯,通过席夫碱和苯硼酸酯双动态交联合成了具有pH和葡萄糖双响应的水凝胶伤口敷料,并在水凝胶中进一步添加二甲双胍和聚多巴胺包被的还原氧化石墨烯。动物

实验证明该水凝胶可促进伤口闭合,表皮、肉芽组织、血管和毛囊再生以及胶原蛋白沉积,并通过减少炎症和增强血管生成促进了2型糖尿病足创面的愈合,为治疗2型糖尿病足提供了一种局部特异性药物双响应释放策略。

PBA基水凝胶具有良好的稳定性,且不与人体发生免疫排斥反应,长期以来一直被用于葡萄糖响应性胰岛素递送的探索。GUO等^[32]利用两性离子单体磺基甜菜碱、温敏性单体N-异丙基丙烯酰胺与葡萄糖响应性单体甲基丙烯酸酰胺苯硼酸共聚,合成了多重刺激响应性导电水凝胶,并基于该水凝胶开发出一种离子皮肤传感系统,可以实现温度-应变-葡萄糖3种指标的连续实时监测。

3 展望

刺激响应性水凝胶在糖尿病慢性伤口的治疗过程中展现出了特有的优势。在这篇综述中,重点讨论了多种刺激响应性水凝胶伤口敷料对糖尿病伤口愈合的影响。根据糖尿病伤口特殊的生理环境,可以设计具有温度、ROS、pH和葡萄糖等单一或多种刺激响应性的水凝胶,按需释放药物,改善伤口的微环境,从而满足伤口愈合不同阶段的需求。尽管目前刺激响应性水凝胶展现出了极佳的治疗潜力,但是仍然有进一步发展的空间:伤口敷料中负载的细胞或细胞因子通常只在特定的愈合阶段起作用,需要对时间进行精准控制以避免对伤口愈合造成反作用。另外,构建传感治疗一体化器件实时监测伤口生化指标,按需精准释放药物以促进伤口愈合也是值得研究的课题之一。

* * *

作者贡献声明 潘国莹和张吉傲负责论文初稿写作和审读与编辑写作,梁永平和郭保林负责论文构思和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LIANG Y, HE J, GUO B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 12687–12722. doi: 10.1021/acsnano.1c04206.
- [2] ZHAO X, PEI D, YANG Y, et al. Green tea derivative driven smart hydrogels with desired functions for chronic diabetic wound treatment. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(18): 2009442. doi: 10.1002/adfm.202009442.
- [3] EL-SHEWY K M, KUNBAZ A, GAD M M, et al. Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 629–638. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.157.
- [4] DENG Z, YU R, GUO B. Stimuli-responsive conductive hydrogels: design, properties, and applications. *Mater Chem Front*, 2021, 5(5): 2092–2123. doi: 10.1039/D0QM00868K.

- [5] WANG S Y, KIM H, KWAK G, *et al.* Development of biocompatible hydrogels embedded with a new synthetic peptide promoting cellular migration for advanced wound care management. *Adv Sci*, 2018, 5(11): 1800852. doi: 10.1002/advs.201800852.
- [6] LAVRADOR P, ESTEVES M R, GASPAR V M, *et al.* Stimuli-responsive nanocomposite hydrogels for biomedical applications. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(8): 2005941. doi: 10.1002/adfm.202005941.
- [7] MARQUES A C, COSTA P J, VELHO S, *et al.* Stimuli-responsive hydrogels for intratumoral drug delivery. *Drug Discovery Today*, 2021, 26(10): 2397–2405. doi: 10.1016/j.drudis.2021.04.012.
- [8] SAPINO S, CHIRIO D, PEIRA E, *et al.* Ocular drug delivery: a special focus on the thermosensitive approach. *Nanomater*, 2019, 9(6): 884. doi: 10.3390/nano9060884.
- [9] CHEN C, WANG Y, ZHANG H, *et al.* Responsive and self-healing structural color supramolecular hydrogel patch for diabetic wound treatment. *Bioact Mater*, 2022, 15: 194–202. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.11.037.
- [10] JIANG Y, ZHANG X, ZHANG W, *et al.* Infant skin friendly adhesive hydrogel patch activated at body temperature for bioelectronics securing and diabetic wound healing. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 8662–8676. doi: 10.1021/acsnano.2c00662.
- [11] MOREY M, PANDIT A. Responsive triggering systems for delivery in chronic wound healing. *Adv Drug Delivery Rev*, 2018, 129: 169–193. doi: 10.1016/j.addr.2018.02.008.
- [12] WANG T, ZHENG Y, SHI Y, *et al.* pH-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(1): 227–239. doi: 10.1007/s13346-018-00609-8.
- [13] LIU X, DOU G, LI Z, *et al.* Hybrid biomaterial initiates refractory wound healing via inducing transiently heightened inflammatory responses. *Adv Sci*, 2022, 9(21): 2105650. doi: 10.1002/advs.202105650.
- [14] ZENG Y, ZHU C, TAO L. Stimuli-responsive multifunctional phenylboronic acid polymers via multicomponent reactions: from synthesis to application. *Macromol Rapid Commun*, 2021, 42(18): 2100022. doi: 10.1002/marc.202100022.
- [15] 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. *Chem Engineer J*, 2021, 411(6): 128564. doi: 10.1016/j.cej.2021.128564.
- [16] 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. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3194–3207. doi: 10.1021/acsnano.1c11040.
- [17] JIA Y, ZHANG X, YANG W, *et al.* A pH-responsive hyaluronic acid hydrogel for regulating the inflammation and remodeling of the ECM in diabetic wounds. *J Mater Chem B*, 2022, 10(15): 2875–2888. doi: 10.1039/D2TB00064D.
- [18] LIU S, ZHENG R, CHEN S, *et al.* A compliant, self-adhesive and self-healing wearable hydrogel as epidermal strain sensor. *J Mater Chem C*, 2018, 6(15): 4183–4190. doi: 10.1039/C8TC00157J.
- [19] LEI H, FAN D. A combination therapy using electrical stimulation and adaptive, conductive hydrogels loaded with self-assembled nanogels incorporating short interfering rna promotes the repair of diabetic chronic wounds. *Adv Sci*, 2022, 9(30): 2201425. doi: 10.1002/advs.202201425.
- [20] FU L H, QI C, LIN J, *et al.* Catalytic chemistry of glucose oxidase in cancer diagnosis and treatment. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(17): 6454–6472. doi: 10.1039/c7cs00891k.
- [21] YANG J, ZENG W, XU P, *et al.* Glucose-responsive multifunctional metal-organic drug-loaded hydrogel for diabetic wound healing. *Acta Biomater*, 2022, 140: 206–218. doi: 10.1016/j.actbio.2021.11.043.
- [22] SHEN D, YU H, WANG L, *et al.* Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *J Controlled Release*, 2020, 321: 236–258. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.02.014.
- [23] FUCHS S, ERNST A U, WANG L H, *et al.* Hydrogels in emerging technologies for type 1 diabetes. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11458–11526. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01062.
- [24] YIN R, HE J, BAI M, *et al.* Engineering synthetic artificial pancreas using chitosan hydrogels integrated with glucose-responsive microspheres for insulin delivery. *Mater Sci Eng C*, 2019, 96: 374–382. doi: 10.1016/j.msec.2018.11.032.
- [25] FUJISAKI H, WATCHARAWITTAYAKUL T, MATSUMOTO A, *et al.* *In-situ* chemical modification of printed conducting polymer films for specific glucose biosensing. *Sens Actuators B*, 2021, 349: 130829. doi: 10.1016/j.snb.2021.130829.
- [26] XU Z, LIU G, HUANG J, *et al.* Novel glucose-responsive antioxidant hybrid hydrogel for enhanced diabetic wound repair. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(6): 7680–7689. doi: 10.1021/acami.1c23461.
- [27] WANG P, GONG Q, HU J, *et al.* Reactive oxygen species (ROS)-responsive prodrugs, probes, and theranostic prodrugs: applications in the ROS-related diseases. *J Mater Chem*, 2021, 64(1): 298–325. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01704.
- [28] ZHAO H, HUANG J, LI Y, *et al.* ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds. *Biomaterials*, 2020, 258: 120286. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120286.
- [29] CHENG P, CHENG L, HAN H, *et al.* A pH/H₂O₂/MMP9 time-response gel system with sparchhigh tregs derived extracellular vesicles promote recovery after acute myocardial infarction. *Adv Funct Mater*, 2022, 11(22): 2200971. doi: 10.1002/adhm.202200971.
- [30] ZHOU W, DUAN Z, ZHAO J, *et al.* Glucose and MMP-9 dual-responsive hydrogel with temperature sensitive self-adaptive shape and controlled drug release accelerates diabetic wound healing. *Bioact Mater*, 2022, 17: 1–17. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.004.
- [31] OLIVA N, ALMQUIST B D. Spatiotemporal delivery of bioactive molecules for wound healing using stimuli-responsive biomaterials. *Adv Drug Delivery Rev*, 2020, 161–162: 22–41. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.021.
- [32] GUO H, BAI M, ZHU Y, *et al.* Pro-healing zwitterionic skin sensor enables multi-indicator distinction and continuous real-time monitoring. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(50): 2106406. doi: 10.1002/adfm.202106406.

(2023-05-06收稿, 2023-06-26修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文遵循知识共享署名-非商业性使用

4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表

的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议详情请访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有