综 述

糖尿病创面治疗的研究新进展

叶　梓，王小兰，雷颜宾，詹会智，孙晓磊　综述　马亚蓉　审校
西南医科大学附属医院 眼科（泸州 646000）

【摘　要】近年来，越来越多的创新性治疗技术和材料应用于糖尿病创面的治疗。创面敷料在糖尿病创面治疗的发展中不断优化。其中，水凝胶敷料具有保湿性、生物相容性和理化性能可调控等优点，成为最具发展前景的创面敷料之一。随着对糖尿病创面难愈机制的深入研究，功能性水凝胶敷料成为研究热点，进一步促进了创面治疗方法的改善。故本文重点综述干细胞疗法/外泌体疗法、药物疗法、纳米技术以及其他热点疗法联合水凝胶敷料的治疗在糖尿病创面愈合方面的新进展。

【关键词】糖尿病；创面愈合；水凝胶；联合治疗
【中图分类号】R587.1　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.017

Progress in wound therapy of diabetes mellitus

YE Zi, WANG Xiaolan, LEI Yanbin, ZHAN Huizhi, SUN Xiaolei reviewing　*MA Yarong* checking
Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】In recent years, more and more innovative technologies and methods merged in the treatment of diabetic wound. Wound dressings were applied and continuously optimized in the development of diabetic wound therapy. Among them, hydrogel dressings had the advantages of moisturizing, biocompatibility, and controllable physical and chemical properties, and thus had become one of the most promising wound dressings. With the in-depth study of the mechanism of diabetic wound healing, functional hydrogel dressings had become a hotspot in promoting the healing of diabetic wound clinically. So, in this paper, we focused on summarizing the new progress of stem-cell therapy / exosome therapy, drug therapy, nanotechnology and other hotspot therapies combined with hydrogel dressings in diabetic wound healing.

【**Key words**】Diabetes; Wound healing; Hydrogel; Combined therapy

糖尿病是以血糖水平升高为特征的慢性内分泌系统代谢紊乱疾病[1-2]。1型糖尿病是一种由T细胞介导的对胰岛β细胞特异性破坏而导致的自身免疫性疾病[3]。而外周胰岛素抵抗使身体不能有效利用胰岛素、胰岛β细胞功能下降或障碍使胰岛素分泌减少是导致2型糖尿病的主要原因[4]。糖尿病患者可同时伴发各种并发症，包括视网膜病变、神经病变、肾功能衰竭、心血管疾病等。糖尿病的高患病率加重了财政和卫生系统的负担，影响全球各地（特别是中低收入国家）的发展。据CHO等估计，糖尿病患病率（患者年龄18 ~ 99岁）在2017年为8.4%，预计到2045年将上升至9.9%[5]。创面难愈合是糖尿病严重的并发症之一，综合因素导致伤口愈合的各个阶段都受到影响，具体分子机制尚不清楚，但目前研究表明缺氧、高血糖、神经病变等都会导致其愈合延迟。近年来，水凝胶敷料因其独特的性能，被应用于糖尿病创面治疗，除了单独应用外，还可联合其他治疗方式。将水凝胶敷料联合干细胞/外泌体、药物、纳米颗粒、生长因子（GFs）等治疗糖尿病创面，与这些疗法单独应用相比，不仅可以有效控制其在创面的释放，还能提高药物因子的稳定性，使创面愈合效果更显著。故本文从水凝胶敷料出发，重点综述了新兴的水凝胶敷料联合干细胞疗法/外泌体疗法、药物疗法、纳米技术以及其他热点疗法（包括激光疗法、基因疗法、生长因子疗法）的治疗方式，旨在为今后糖尿病创面的治疗提供借鉴和参考。

1 糖尿病创面水凝胶敷料

目前应用于临床的伤口敷料大致可分为传统敷料、水凝胶敷料、非粘性接触敷料、多层敷料、半透明敷料、半透性泡沫敷料、水状胶体敷料和藻酸盐（Alg）敷料[6]。糖尿病创面因高血糖、氧供不足以及神经病变等因素，较普通创面愈合更慢。为促进糖尿病创面愈合，

基金项目：四川省科技厅课题面上项目（2018JY0400）；西南医科大学青年基金课题（2018-ZRQN-079）
通信作者：马亚蓉，E-mail: mayarong_88@163.com
引用本文：叶梓，王小兰，雷颜宾，等. 糖尿病创面治疗的研究新进展[J]. 西南医科大学学报，2023，46(4)：363-368.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.017

理想的糖尿病创面敷料应具有以下特性:能为创面提供湿润的愈合环境,这利于创面肉芽组织的形成;具有气体交换和保温的能力,允许水分以一定的速度蒸发;生物相容性;无毒;不致敏;有保护伤口免受继发性感染的能力;非粘性,不会对创面造成进一步的创伤;吸收多余的渗出物;生物可降解性[7]。

在上述8种敷料中,水凝胶作为新型生物材料,由三维亲水聚合物网络组成,具有柔软性、易于制备、能为伤口愈合提供湿润和凉爽的环境、对气体和液体有半渗透性以及高水蒸气渗透性等特点,因而被广泛应用[7-8]。水凝胶可由天然聚合物或合成聚合物制备[4]。天然聚合物包括壳聚糖(CS),透明质酸(HA),丝素蛋白等,合成聚合物包括聚乙烯醇(PVA),羧甲基纤维素(CMC),姜黄素(Cur)等[9-11]。屠卓隆等总结了Cur促进糖尿病创面愈合的机制[12]。FAHIMIRAD等[13]成功制备的电纺聚(ε-己内酯)(PCL)/CS/Cur纳米纤维具有显著的抗菌、抗氧化和细胞增殖性能,可以作为创面敷料,促进创面愈合。以上研究说明各种聚合物可以单独作为水凝胶材料,部分材料也可以混合使用以增强伤口愈合效果。随着技术的进步以及对愈合效果的追求,科学家们不再满足于现有水凝胶的功能,开发出一系列更利于糖尿病创面愈合的新型水凝胶,如热敏水凝胶、半固体水凝胶、pH响应水凝胶等。卢毅飞等[14]将乳酸乳球菌与单纯温敏水凝胶混匀后,观察该体系的表征以及对巨噬细胞极化、糖尿病创面愈合的影响。结果表明乳酸乳球菌温敏水凝胶在4℃为液态,37℃为固态,有良好的温敏性能,还能通过促进巨噬细胞M2型极化加速糖尿病小鼠创面愈合。SOARES等[15]制备了西番莲叶黄酮类化合物/CS半固体水凝胶,因黄酮类化合物具有抗氧化和抗炎潜力,可以消除氧化物,并抑制活性氧(ROS)的产生,在水凝胶中加入此类化合物,可以增强水凝胶对伤口的愈合能力。半固体物理外观的水凝胶制作成本低,且适合在皮肤上使用,具有良好的经济性和适用性。对Wistar大鼠进行的创面愈合研究发现此制剂刺激了大鼠抗氧化防御系统,促进糖尿病创面愈合[15]。LI等开发的pH响应水凝胶负载胰岛素(n-羧乙基壳聚糖/己二酸二肼(ADH)/透明质酸-醛(HA-ALD)/胰岛素)能够响应环境pH值和调节葡萄糖浓度,可以作为生物活性敷料促进糖尿病创面愈合[16]。

2 糖尿病创面水凝胶敷料的联合治疗

目前,针对糖尿病创面治疗,纳米技术、药物治疗、伤口敷料、基因疗法、生长因子疗法、激光疗法和干细胞疗法等成为研究热点;具有药物释放可控能力的生物材料与上述治疗方法相结合,是一种临床应用前景广阔的促进创面愈合的治疗方法。水凝胶具有促进伤口愈合的作用,与生长因子、干细胞、外泌体、药物等共同使用可以促进创面更快愈合[8-10]。

2.1 联合干细胞/外泌体疗法

2.1.1 *干细胞/外泌体疗法* 干细胞是一种未分化的细胞,在体外可广泛扩增。成体干细胞能够增殖和分化为各种细胞类型,延长自我更新的能力[17]。由于干细胞独特的增殖与分化特性以及其能够在创面释放有效的生物活性因子,促进创面愈合过程,促使干细胞疗法在糖尿病创面治疗中成为研究热点[18]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)从软骨、骨髓、脐带血等不同组织或器官的结缔组织中分离,其中已有研究证明在糖尿病缺血性伤口模型中局部和全身移植骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)在病理条件下能显著加速创面愈合,然而,具体的机制及有效的用药途径等,仍未完全阐明[19]。

外泌体是一种纳米薄膜囊泡,主要由MSCs分泌,被认为是治疗疾病的药物载体和RNA载体。miRNAs、mRNAs和蛋白质被外泌体包裹并转移到靶细胞,从而调节细胞间的通讯、促进伤口愈合[20]。研究证明,由多种干细胞分泌的外泌体可以有效地促进创面愈合,为无细胞的生物学治疗提供了新方向[21]。WANG等[22]的研究表明,来源于缺氧脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)的外泌体通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路促进成纤维细胞的增殖和迁移,从而促进血管生长因子和细胞外间质的分泌。

2.1.2 *干细胞/外泌体疗法与水凝胶敷料联合* 单独将干细胞应用于创面,干细胞易功能受损,造成创面愈合效果不显著;为了保护干细胞在创面中的作用,已有许多研究将载有干细胞的水凝胶敷料应用到创面愈合中[18]。LEE等[23]将干细胞包载到水凝胶中,再将整个系统移植到糖尿病创面,有效促进了创面愈合。他们首次成功地通过热敏水凝胶PEG-PLGA-PEG将肌肉源性干细胞移植到糖尿病伤口组织,该系统提供了适宜的伤口愈合环境,通过促进成纤维细胞等细胞的发育,促进创面胶原沉积、再上皮化,从而促进伤口愈合。AHMED等用一氧化氮(NO)释放CS/ PVA水凝胶预处理BMSCs加速兔糖尿病创面愈合。NO释放水凝胶显著提高了过氧化氢(H_2O_2)预处理的BMSCs的细胞活力和细胞增殖能力,显著加快伤口愈合过程[24]。

常用的外泌体的给药方式是注射,这可能会对皮肤产生二次伤害,也可能造成外泌体的流失与浪费,较快的清除率也会影响外泌体的功能[20-21]。因此,有必要开发一种新型的生物相容性支架,作为外泌体的缓释载体,以维持其在糖尿病创面的生物活性,进一步促进创面愈合[20]。而水凝胶在透湿性、生物相容性、载药量和药物的持续控制释放方面具有明显的优势[22],载有外泌体的水凝胶在治疗糖尿病创面方面有着很好的

前景，使其成为又一热点研究方向。ZHANG等将人脐带间充质干细胞衍生的外泌体包裹在由PVA/Alg纳米水凝胶组成的生物活性支架中用于糖尿病大鼠的伤口愈合，可以促进人脐静脉内皮细胞（HUVECs）的增殖迁移和血管生成，并加速糖尿病伤口的愈合过程[25]。时权等通过分离牙龈间充质干细胞（GMSCs），提取GMSCs来源的外泌体，发现外泌体在正常、高糖状态下均可以促进人皮肤成纤维细胞（HSFs）的分裂、增殖、迁移。外泌体联合壳聚糖/丝素蛋白凝胶海绵后，该系统可以促进糖尿病大鼠创面的胶原蛋白、血管和神经再生[21]。YANG等将人脐带间充质干细胞衍生的外泌体封装在热敏水凝胶泊洛沙姆F-127中，外泌体可通过该水凝胶穿透细胞膜，促进HUVECs的迁移和增殖，该系统也可通过促进新毛囊形成，成纤维细胞增生，胶原沉积来促进糖尿病创面愈合[26]。

2.2 联合药物疗法

药物与其他生物材料相结合的系统具有较好前景。糖尿病创面感染也使给药系统面临挑战，理想的给药系统必须在皮肤深层给药，而纳米级局部给药系统结合了水凝胶或纳米颗粒的特性，既可以达到理想的皮肤深层，也可以使药物在伤口长期稳定地释放并促进其愈合。

2.2.1 *载有抗氧化药物的水凝胶敷料* 氧化应激在伤口形成和愈合过程中的作用仍不清楚，但已知巨噬细胞和中性粒细胞升高了ROS水平，导致角质形成、细胞死亡和移行受损，从而使表皮移行异常和伤口不完全闭合，进一步加大细胞外间质重塑的难度[27]。抗氧化剂可以抑制ROS的过度产生，减少氧化应激诱导的损伤，从而促进创面愈合。在水凝胶不同类型的配方中加入抗氧化的生物活性物质已经成为研究的热点[15]。LI等制备了一种复合α-硫辛酸（α-LA）的可注射水凝胶，α-LA的加入可以逆转氧化应激诱导的细胞损伤，该凝胶具有促进细胞增殖和迁移的作用[28]。由抗氧剂聚氨酯（PUAO）辅以ADSCs来源的外泌体组成的敷料“OxOBand”具有持续释氧的特性，可以诱导血管化，促进胶原重塑，有利于糖尿病创面愈合[27]。Cur因低毒和良好的耐受性引起人们的关注，但由于它水溶性差，口服吸收生物利用度低，其临床应用受到限制[29]，而载有Cur的抗氧化水凝胶在不断的创新研究中，已得到了很好的优化。由于水凝胶复杂的合成过程和有限的制备尺寸限制了其临床应用，HE等人通过简单的物理-化学交联方法实现大规模合成Cur/PVA水凝胶；这种水凝胶可以显著加速伤口愈合并促进皮肤重建，为新型水凝胶敷料的研发提供了新思路[30]。WANG等[31]制备的负载Cur的Alg/氧化锌（ZnO）水凝胶微球可以保护Cur不被光降解，从而延长Cur的抗氧化活性，这一结果为药物释放不稳定的给药系统提供了一种解决思路。SHEFA等[32]采用冻融法制备了纤维素纳米纤维-聚乙烯醇-姜黄素（TOCN-PVA-Cur）水凝胶体系，对Cur进行增溶，促进了伤口愈合。此外，ZHOU等[29]制备的载有Cur的纳米胶束（PCEC/Cur）和HA的复合水凝胶，安全性高、成本低，能抵抗感染，促进局部组织血管新生，进而加速创面愈合。

2.2.2 *载有降糖药物的水凝胶敷料* 高血糖是糖尿病的主要特征之一。当人体的血糖水平较高时，炎症反应的过度激活和氧化应激会显著增强[22]。基于降糖药物的水凝胶直接应用于伤口治疗的报道较少，但这也是一种具有良好发展前景的治疗策略[22]。盐酸二甲双胍（MET-HCL）是双胍衍生物，双胍类药物是治疗2型糖尿病患者的强效药[33]。近年有研究表明，二甲双胍通过调控AMP依赖的蛋白激酶（AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NLRP3）炎症小体活化，促进M2巨噬细胞极化，加速创面愈合[34]。TAWFEEK等[35]研发的MET-HCL水凝胶，是一种具有快速愈合活性的创面敷料，局部给药后发现伤口的结缔组织基本恢复，并重新上皮化。胰岛素是治疗糖尿病的通用药物，有助于维持血糖的正常水平，通过刺激细胞迁移和血管生成来促进受损皮肤的愈合，但胰岛素局部给药存在半衰期短的问题，所以在伤口愈合过程中敷料缓慢释放胰岛素成为一种解决策略[36]。LI等通过（1-（3-二甲氨基丙基）-3-乙基碳二亚胺（EDC）/N-羟基琥珀酰亚胺（NHS）反应合成胰岛素偶联角蛋白（Ins-K），并制备了Ins-K水凝胶，可持续释放胰岛素，通过在创面愈合早期刺激胶原形成，在后期抑制胶原沉积，从而诱导全层皮肤再生，抑制瘢痕的形成[36]。

2.2.3 *载有其他药物的水凝胶敷料* 在糖尿病慢性溃疡中，高糖会诱导产生过量的炎症因子，导致炎症反应延长[37]。非甾体抗炎药（NSAIDs）通过抑制免疫细胞和血小板的聚集发挥抗炎作用，过量的NSAIDs会导致严重的副作用，局部应用NSAIDs可以保证有效的药物浓度，同时减少副作用的影响[22]。将NSAIDs载入水凝胶中可以有效控制其释放剂量。MAURI等通过酯化反应将低水溶性的布洛芬共价结合到水凝胶上，这种水凝胶可以在生理条件下断裂酯键，克服了其溶解度低的药物递送问题[38]。

细菌感染是影响伤口愈合和组织再生的严重并发症之一，它可能会引起长期的慢性炎症反应，从而使伤口愈合延迟[39]。传统的含有抗生素和金属纳米颗粒的水凝胶往往会使细菌产生耐药性[40]，研制新型抗菌创面敷料具有重要意义。DING等以天然植物提取物单宁酸（TA）和天然鸟苷（G）为原料，合成了一种超分子软凝胶（G-TA水凝胶），该水凝胶能促进小鼠背部皮肤全层创面愈合，具有抗菌性能、生物相容性、粘附性和

抗氧化能力，且制作简便、成本较低，具有良好的应用前景[39]。

2.3 联合纳米技术

除由纳米聚合材料制备的水凝胶被应用于糖尿病创面治疗外，也有多种非聚合纳米粒子被报道具有抗菌活性，加入到水凝胶中，促进伤口愈合。这些非聚合纳米材料可分为两类：金属及金属氧化物纳米颗粒和非金属纳米颗粒[41-43]。金属及金属氧化物纳米颗粒有铜纳米颗粒（CuNPs），银纳米颗粒（AgNPs），二氧化钛纳米颗粒（TiO_2NPs）等[9]。其中AgNPs因其良好的抗菌性（包括抑菌作用和杀菌作用），抗氧化，抗炎性而被广泛应用于促进伤口愈合[6]。MASOOD等制备AgNPs，再通过戊二醛使纳米粒子与壳聚糖-聚乙二醇预聚液交联，形成水凝胶。通过糖尿病家兔实验得出该水凝胶具有良好的抗菌、溶胀、释放等特性，且与空白壳聚糖-聚乙二醇水凝胶相比，AgNPs包埋的壳聚糖-聚乙二醇水凝胶具有更好的伤口愈合能力，可以加速再上皮化和胶原沉积[41]。HUANG等制备的葡萄糖氧化酶（Gox）/四氧化三铁（Fe_3O_4）/二氧化钛（TiO_2）/磷酸银（Ag_3PO_4）仿生矿化水凝胶具有拉伸性能好、抗菌、降血糖及可控降解速率等优点，上述非聚合纳米材料的作用机制在促进糖尿病小鼠创面愈合过程起重要作用[9]。非金属纳米颗粒有石墨烯、二氧化硅、钙盐和羟磷灰石等[42-43]。CHU等[42]开发了新型纳米材料-药物-胶原杂化支架——聚乙二醇化氧化石墨烯（GO-PEG）介导的槲皮素修饰人工脱细胞真皮基质（ADM）杂化支架。体外实验表明该支架具有良好的细胞相容性；可促进MSCs增殖并向脂肪细胞和成骨细胞分化；可生物降解，且降解率较低，有利于糖尿病创面的延迟愈合。在体内实验也证实该支架可通过胶原沉积和血管再生促进糖尿病创面早期愈合。LI等的实验证明，生物活性材料敷料（PABC）（聚乙二醇二丙烯酸酯（PEGDA）/含铜生物活性玻璃纳米颗粒（BGNC）/Alg较PAB（不含生物活性玻璃纳米颗粒（BGNs）的支架），能更有效地提升材料的拉伸/压缩/弹性性能，提高细胞存活率和增殖率，促进血管生成及胶原沉积，进而加速糖尿病创面愈合[43]。

2.4 联合其他疗法

低强度激光（LLLT）可以促进伤口愈合[44]，但将激光疗法与水凝胶敷料联合治疗创面的研究较少。Aragão-Neto AC等使用CS-policaju（来源于腰果树胶）水凝胶（POLI-CHI水凝胶）联合或不联合低强度激光治疗Wistar大鼠的皮肤创面，结果显示联合治疗更有利于伤口收缩，出现较轻微的局灶性坏死和早期上皮的形成[45]。

随着对创面愈合的分子机制不断深入研究，基因疗法或生长因子疗法与水凝胶敷料联合治疗糖尿病创面成为新的研究方向。基因不被降解并有效转染到原代细胞中是基因疗法的一项重大挑战[46]。DURAN-MOTA等制备了一种载有聚（β-氨基酯）（pBAE）纳米颗粒的水凝胶敷料，pBAE纳米颗粒可以被持续递送且能稳定地将编码绿色荧光蛋白的mRNA和DNA导入HSFs，表明这种敷料是基因治疗慢性创面愈合的理想候选材料[46]。GFs是多功能的信号分子，在伤口修复的各个阶段调节细胞的行为和功能[47]。特别是成纤维细胞生长因子（FGF）在介导成纤维细胞的募集和增殖、细胞外基质（ECM）的沉积和诱导血管生成方面具有重要作用[37]。在糖尿病慢性创面中，内源性GFs会包裹在创面的血凝块中无法发挥作用，外源性GFs具有不稳定性和较短的半衰期，阻碍了生长因子疗法的发展[48]。YANG等研制的一种含有角质形成细胞生长因子-2（KGF-2）和成纤维细胞生长因子-21（FGF-21）的泊洛沙姆407温敏水凝胶可以缓慢释放生长因子，大鼠实验表明，这种水凝胶可能是通过KGF-2介导的细胞增殖和FGF-21介导的炎症抑制来加速创面的愈合[37]。HAO等制备的含碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）的羧甲基壳聚糖（CMCS）水凝胶具有粘附性、生物相容性、快速止血能力和抗菌性能；通过增加Ki67的产生促进上皮化和胶原的生成，诱导毛囊的形成；通过上调CD31和CD34诱导血管生成，在糖尿病慢性创面治疗中表现出巨大的潜力[49]。

3 小结

糖尿病创面愈合机制复杂，高血糖、高氧化应激、神经病变等均会导致细胞功能受损以及分子水平的稳态失衡，导致糖尿病创面难愈。目前，糖尿病创面的治疗方法，如基于生物活性的干细胞疗法、药物治疗、生长因子疗法、伤口敷料等，能够在伤口愈合过程中起到一定的促进作用，但因糖尿病创面愈合复杂的机制、创面的微生态环境以及一些药物和外源性GFs的不稳定性与较短的半衰期易导致单独使用上述治疗方法难以加速创面愈合。因此，将生物活性分子（如干细胞、干细胞外泌体、药物和生长因子）和/或其他非生物活性材料（如纳米粒子）与新型生物相容性材料相结合具有更好的治疗效果。

水凝胶是一种良好的生物相容性材料，这一新型非生物创面敷料具有广阔的临床适用前景，但尚缺乏临床试验的长期安全性结果，还需进一步实验数据支持其临床应用价值。近年来，载有多种生物活性分子的多功能性水凝胶成为研究热点。未来，开发同时具有多种作用机制（包括改善缺氧，促进新生血管的形成，减少神经病变，降低细胞组织氧化应激水平等）的新型生物材料，有望从创面愈合的各个阶段共同改善创面难愈的不利因素，加速糖尿病创面的愈合。

4 参考文献

[1] BARBOSA N B V, ROCHA J B T, SOARES J C M, *et al*. Dietary diphenyl diselenide reduces the STZ-induced toxicity[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46 (1): 186-194.

[2] 高鑫. 糖尿病防治的现状与思考[J]. 西南医科大学学报 2017; 40 (01): 1-2.

[3] MOINI J. Epidemiology of Diabetes[M]. Amsterdam: Elsevier, 2019: 75-90.

[4] SUN Y X, SHI H, YIN S Q, *et al*. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β-cell destruction [J]. ACS Nano, 2018, 12(8): 7613-7628.

[5] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, *et al*. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 138: 271-281.

[6] BADHWAR R, MANGLA B, NEUPANE Y R, *et al*. Quercetin loaded silver nanoparticles in hydrogel matrices for diabetic wound healing[J]. Nanotechnology, 2021, 32 (50).

[7] SHI L, YANG N, ZHANG H, *et al*. A novel poly(γ-glutamic acid)/silk-sericin hydrogel for wound dressing: synthesis, characterization and biological evaluation[J]. Materials Science and Engineering: C, 2015, 48: 533-540.

[8] LEE Y H, HONG Y L, WU T L. Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobility and promoted biological properties for diabetic wound healing[J]. Materials Science and Engineering: C, 2021, 118: 111385.

[9] HUANG T T, YUAN B L, JIANG W, *et al*. Glucose oxidase and $Fe_3O_4/TiO_2/Ag_3PO_4$ co-embedded biomimetic mineralization hydrogels as controllable ROS generators for accelerating diabetic wound healing[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2021, 9(31): 6190-6200.

[10] AGARWAL Y, RAJINIKANTH P S, RANJAN S, *et al*. Curcumin loaded polycaprolactone-/polyvinyl alcohol-silk fibroin based electrospun nanofibrous mat for rapid healing of diabetic wound: An in-vitro and in-vivo studies[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 176: 376-386.

[11] YANG L L, ZHANG L T, HU J, *et al*. Promote anti-inflammatory and angiogenesis using a hyaluronic acid-based hydrogel with miRNA-laden nanoparticles for chronic diabetic wound treatmen[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 166: 166-178.

[12] 屠卓隆, 林才. 姜黄素对糖尿病创面的促愈合作用及其机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37 (4): 391-394.

[13] FAHIMIRAD S, ABTAHI H, SATEI P, *et al*. Wound healing performance of PCL/chitosan based electrospun nanofiber electrosprayed with curcumin loaded chitosan nanoparticles[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 259: 117640.

[14] 卢毅飞, 邓君, 王竞, 等. 乳酸乳球菌温敏水凝胶对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响及其机制. 中华烧伤杂志, 2020, 36 (12) : 1117-1129.

[15] SOARES R D F, CAMPOS M G N, RIBEIRO G P, *et al*. Development of a chitosan hydrogel containing flavonoids extracted from Passiflora edulis leaves and the evaluation of its antioxidant and wound healing properties for the treatment of skin lesions in diabetic mice[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2020, 108 (3): 654-662.

[16] LI Z H, ZHAO Y, LIU H, *et al*. pH-responsive hydrogel loaded with insulin as a bioactive dressing for enhancing diabetic wound healing[J]. Materials & Design, 2021, 210: 110104.

[17] SHI R F, JIN Y P, CAO C W, *et al*. Localization of human adipose-derived stem cells and their effect in repair of diabetic foot ulcers in rats[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2016, 7 (1): 155.

[18] 刘司麒, 吴明芮, 乔铃然, 等. 负载人脐带间充质干细胞的水凝胶对糖尿病小鼠皮肤创面愈合的疗效[J]. 中国组织工程研究, 2022, 27(1) : 21-27.

[19] YAN J X, LIANG J J, CAO Y X, *et al*. Efficacy of topical and systemic transplantation of mesenchymal stem cells in a rat model of diabetic ischemic wounds. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 220.

[20] WANG C G, WANG M, XU T Z, *et al*. Engineering bioactive self-healing antibacterial exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration [J]. Theranostics, 2019, 9(1): 65-76.

[21] 时权. 牙龈间充质干细胞外泌体联合壳聚糖/丝素凝胶海绵促进糖尿病大鼠创面修复研究[C]. //第十一次全国口腔修复学术会议论文集, 2017:168-169.

[22] WANG J, WU H, PENG Y X, *et al*. Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2021, 19 (1): 202.

[23] LEE P Y, COBAIN E, HUARD J, *et al*. Thermosensitive hydrogel PEG PLGA PEG enhances engraftment of muscle-derived stem cells and promotes healing in diabetic wound[J]. Molecular Therapy, 2007, 15 (6): 1189-1194.

[24] AHMED R, AFREEN A, TARIQ M, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cells preconditioned with nitric-oxide-releasing chitosan/PVA hydrogel accelerate diabetic wound healing in rabbits[J]. Biomed Mater, 2021, 16 (3).

[25] ZHANG Y Y, ZHANG P, GAO X Q, *et al*. Preparation of exosomes encapsulated nanohydrogel for accelerating wound healing of diabetic rats by promoting angiogenesis[J]. Materials Science and Engineering: C, 2021, 120: 111671.

[26] YANG J Y, CHEN Z Y, PAN D Y, *et al*. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 5911-5926.

[27] SHIEKH P A, SINGH A, KUMAR A. Exosome laden oxygen releasing antioxidant and antibacterial cryogel wound dressing OxOBand alleviate diabetic and infectious wound healing[J]. Biomaterials, 2020, 249:120020.

[28] LI Q Y, LIU K, JIANG T, *et al*. Injectable and self-healing chitosan-based hydrogel with MOF-loaded α-lipoic acid promotes diabetic wound healing[J]. Materials Science and Engineering: C, 2021, 131: 112519.

[29] ZHOU P, ZHOU H, SHU J A, *et al*. Skin wound healing promoted by novel curcumin-loaded micelle hydrogel[J]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9 (14): 1152.

[30] HE F, JIAO H J, TIAN Y, *et al*. Facile and large-scale synthesis of curcumin/PVA hydrogel: effectively kill bacteria and accelerate cutaneous wound healing in the rat[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2018, 29 (4): 325-343.

[31] WANG H P, GONG X C, GUO X A, *et al*. Characterization, release, and antioxidant activity of curcumin-loaded sodium alginate/ZnO hydrogel beads[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 121: 1118-1125.

[32] SHEFA A A, SULTANA T, PARK M K, *et al*. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing[J]. Materials & Design, 2020, 186: 108313.

[33] ABBAS S, BASYOUNI W, EL-BAYOUKI K, *et al*. Synthesis and evaluation of 1-substituted-biguanide derivatives as antidiabetic agents for type II diabetes insulin resistant[J]. Drug Re-

search, 2016, 66 (7): 377-383.
[34] QING L M, FU J F, WU P F, *et al*. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/ mTOR/NLRP3 inflammasome singling pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11 (2): 655-668.
[35] TAWFEEK H M, ABOU-TALEB D A E, BADARY D M, *et al*. Pharmaceutical, clinical, and immunohistochemical studies of metformin hydrochloride topical hydrogel for wound healing application[J]. Archives of Dermatological Research, 2020, 312 (2): 113-121.
[36] LI W F, GAO F Y, KAN J L, *et al*. Synthesis and fabrication of a keratin-conjugated insulin hydrogel for the enhancement of wound healing[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2019, 175: 436-444.
[37] YANG X X, YANG R S, CHEN M, *et al*. 2020. KGF-2 and FGF-21 poloxamer 407 hydrogel coordinates inflammation and proliferation homeostasis to enhance wound repair of scalded skin in diabetic rats[J]. BMJ Open Diabetes Research & Care, 2020, 8 (1) : e001009.
[38] MAURI E, ROSSETTI A, MOZETIC P, *et al*. Ester coupling of ibuprofen in hydrogel matrix: a facile one-step strategy for controlled anti-inflammatory drug release[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020, 146: 143-149.
[39] DING T T, QI J J, ZOU J C, *et al*. A multifunctional supramolecular hydrogel for infected wound healing[J]. Biomaterials Science, 2022, 10 (2): 381-395.
[40] CUI F C, SUN J D, JI J, *et al*. Carbon dots-releasing hydrogels with antibacterial activity, high biocompatibility, and fluorescence performance as candidate materials for wound healing[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 406: 124330.
[41] MASOOD N, AHMED R, TARIQ M, *et al*. Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 559: 23-36.
[42] CHU J, SHI P P, YAN W X, *et al*. PEGylated graphene oxide-mediated quercetin-modified collagen hybrid scaffold for enhancement of MSCs differentiation potential and diabetic wound healing[J]. Nanoscale, 2018, 10 (20): 9547-9560.
[43] LI Y N, XU T Z, TU Z L, *et al*. Bioactive antibacterial silica-based nanocomposites hydrogel scaffolds with high angiogenesis for promoting diabetic wound healing and skin repair[J]. Theranostics, 2020, 10 (11): 4929-4943.
[44] YOON J, PARK J H, CHOI J W, *et al*. Optimal fluence and duration of low-level laser therapy for efficient wound healing in mice[J]. Annals of Dermatology, 2021, 33 (4): 318-323.
[45] ARAGÃO-NETO A C, SOARES P A G, LIMA-RIBEIRO M H M, *et al*. Combined therapy using low level laser and chitosan-policaju hydrogel for wound healing[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 952: 68-272.
[46] DURAN-MOTA J A, YANI J Q, ALMQUIST B D, *et al*. Polyplex-loaded hydrogels for local gene delivery to human dermal fibroblasts[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2021, 7 (9): 4347-4361.
[47] JOSHI A, XU Z, IKEGAMI Y, *et al*. Exploiting synergistic effect of externally loaded bFGF and endogenous growth factors for accelerated wound healing using heparin functionalized PCL/gelatin co-spun nanofibrous patches[J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 404: 126518.
[48] PENG J, ZHAO H, TU C Z, *et al*. In situ hydrogel dressing loaded with heparin and basic fibroblast growth factor for accelerating wound healing in rat[J]. Materials Science and Engineering: C, 2020, 116: 111169.
[49] HAO Y P, ZHAO W W, ZHANG H, *et al*. Carboxymethyl chitosan-based hydrogels containing fibroblast growth factors for triggering diabetic wound healing[J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 287: 119336.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2022-11-14；修回日期：2023-02-15）

学术论文“题名”编写的基本要求

基于国家标准化管理委员会2022-12-30发布的《学术论文编写规则》中所述基本规则，题名是论文的总纲，是反映论文中重要特定内容的恰当、简明的词语的逻辑组合。题名不用具有主语、谓语、宾语的完整语句。题名不可太大、太笼统，应简明，一般不宜超过25个汉字；题名通常不用前缀与后缀；不用非公知公用的缩略语、字符代号；不宜用阿拉伯数字开头；尽量不用标点符号。

题名中的词语应有助于选定关键词和编制题录、索引等二次文献所需的实用信息，应使用标准术语、学名全称、药物和化学品通用名称，不应使用广义术语、夸张词语等。为利于国际交流，论文宜有外文（多用英文）题名。

一般不用副题名，唯下列情况允许有副题名：题名语义未尽，用副题名补充说明论文中的特定内容；研究成果分几篇报道，或是分阶段的研究结果，各用不同副题名以区别其特定内容；其他有必要用副题名作为引申或说明者。

题名在论文中不同地方出现时应保持一致。

（本刊编辑部）