

پیشرفت‌های نوین در پانسمان‌های هیدروژل هوشمند پاسخگو: چشم‌اندازی برای بهبود بالینی زخم‌های دیابتی

چکیده

درمان زخم‌های مزمن و التیام‌ناپذیر در بیماران دیابتی همچنان یک مشکل عمده پزشکی است. گزارش‌های اخیر نشان داده‌اند که پانسمان‌های زخم هیدروژلی به دلیل آب‌دوستی عالی، توانایی خوب در بارگذاری دارو و خواص آزادسازی پایدار دارو، می‌توانند یک استراتژی مؤثر برای درمان زخم‌های دیابتی باشند. با این حال، رفتار آزادسازی و تخریب دارو در پانسمان‌های زخم هیدروژلی مورد استفاده در کلینیک را نمی‌توان با توجه به ریزمحیط زخم تنظیم کرد. به دلیل پیچیدگی زخم‌های دیابتی، آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها اغلب در استفاده بالینی با پانسمان‌های هیدروژلی ترکیب می‌شوند. محققان پانسمان‌های هیدروژلی واکنش‌پذیر را براساس ویژگی‌های ریزمحیط زخم‌های دیابتی مانند گلوکز بالا و pH پایین یا در ترکیب با محرک‌های خارجی (مانند نور یا میدان مغناطیسی) ایجاد کرده‌اند تا به آزادسازی کنترل‌شده دارو، تخریب ژل و بهبود ریزمحیط دست یابند و بر مشکلات بالینی غلبه کنند. پیش‌بینی می‌شود که در آینده، پانسمان‌های هیدروژلی واکنش‌پذیر نقش مهمی در پانسمان‌های زخم درمانی دیابتی ایفا کنند. در این مقاله مروری، پیشرفت‌های اخیر در پانسمان‌های هیدروژلی واکنش‌پذیر در جهت بهبود زخم‌های دیابتی را با تمرکز بر طراحی ساختار هیدروژل، اصل واکنش‌پذیری و رفتار تخریب بررسی شده است. در نهایت، مزایا و محدودیت‌های این هیدروژل‌های واکنش‌پذیر در کاربردهای بالینی نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. امید است که این بررسی به پیشرفت بیشتر در زمینه هیدروژل‌ها به عنوان پانسمان بهبود یافته برای بهبود زخم‌های دیابتی و کاربرد بالینی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: آلزینات، عوامل زیست‌فعال، پانسمان زخم، دارورسانی کنترل‌شده/پایدار، سامانه‌های پلیمری پیشرفته

سروش شمس^۱

ناهید نصیری^۲

آرمین ناظمی‌زاده^۱

فاطمه حقدوست^۱

سید سعید هاشمی^۳

سید مهدی طبایی^۲

مسعود حبیبی^۱

سید حسام‌الدین علامه^۴

۱. گروه پژوهشی پزشکی بازساختی و زیست فناوری در ترمیم زخم، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. گروه سبک زندگی، پژوهشکده زخم و ترمیم بافت یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: فاطمه حقدوست
پست الکترونیکی: haghdoost@gmail.com

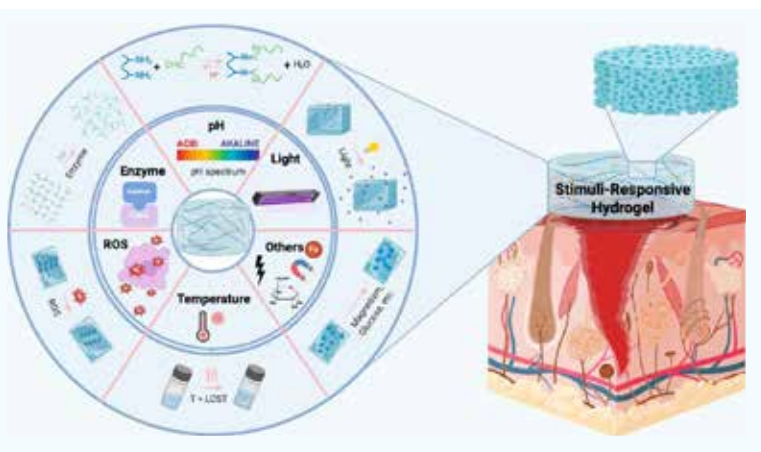
مقدمه

محل‌های زخم دیابتی را بهبود بخشند. به‌عنوان مثال، وو و همکاران [۶] هیدروژل‌های پاسخگو به pH (هیدروژل‌های DP7-ODex) را که با سفت‌آزیدیم و پپتید ضد میکروبی DP7 بارگذاری شده‌اند، توسعه دادند. در محیط‌های اسیدی، تخریب هیدروژل آزادسازی دارو را تسریع می‌کند، در حالی که DP7 به غشاهای سلولی باکتری آسیب می‌رساند و دوز مهاری سفت‌آزیدیم را بر روی باکتری‌های مقاوم به چندین دارو (MDR) به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. چنین هیدروژل‌های هوشمند و واکنش‌پذیری که مطابق با ویژگی‌های زخم‌های دیابتی طراحی شده‌اند، ممکن است نسبت به پانسمان‌های پزشکی موجود برتر باشند و نویدبخش درمان زخم‌های مزمن دیابتی باشند.

در این مقاله، هدف ما خلاصه کردن مزایا و چشم‌انداز توسعه پانسمان‌های هیدروژل بالینی موجود و پانسمان‌های هیدروژل هوشمند پاسخگو در جهت درمان زخم‌های دیابتی، از منظر کاربرد بالینی است. به‌طور مفصل، محیط زخم‌های دیابتی و عواملی که مانع بهبود زخم‌های دیابتی می‌شوند، مورد بحث قرار خواهد گرفت. علاوه بر این، مزایای هیدروژل‌ها در درمان زخم‌های دیابتی با تمرکز بر کاربرد بالقوه هیدروژل‌های هوشمند پاسخگو در بهبود زخم‌های دیابتی معرفی خواهد شد (شکل ۱). به‌طور خلاصه، این بررسی با هدف کمک به کار مداوم برای ارتقای هیدروژل‌ها به سمت پانسمان ایده‌آل برای بهبود زخم‌های دیابتی انجام شده است که ممکن است برای کاربرد بالینی هیدروژل‌ها مفید باشد.

تأثیر دیابت بر فرآیند بهبود زخم

بهبود زخم طبیعی یک فرآیند سازمان‌یافته است که به چهار مرحله همپوشانی تقسیم می‌شود: هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی. مرحله التهابی با هموستاز و نفوذ سلول‌های ایمنی مختلف مشخص می‌شود.



شکل ۱. تصویر شماتیک از مکانیسم‌های پاسخ به محرک و عملکردهای درمانی هیدروژل‌های کامپوزیتی در بهبود زخم [۶]

پانسمان زخم نقش مهمی در درمان بالینی زخم‌های دیابتی ایفا می‌کند [۱]. پانسمان‌های سنتی زخم مانند باندهای گازی می‌توانند خونریزی را متوقف کنند، ترشحات زخم را جذب کنند و به محافظت از زخم و جلوگیری از عفونت کمک کنند، اما این پانسمان‌ها روند بهبود را تسریع نمی‌کنند. در واقع، تعویض مکرر پانسمان به احتمال زیاد باعث آسیب‌های ثانویه یا حتی متعدد می‌شود که باعث کاهش رضایت بیمار می‌شود [۲]. طبق نظریه اخیر بهبود زخم مرطوب، پانسمان ایده‌آل باید محیطی با رطوبت کافی، دمای مناسب و مقادیر pH مناسب داشته باشد و بدون آسیب‌رساندن به سلول‌های بافت پوست، به راحتی قابل برداشتن باشد [۱]. علاوه بر این، پانسمانی با قابلیت‌های عالی حفظ هموستاز و همچنین قابلیت‌های ضد عفونت و ترمیم ممکن است برای زخم‌های دیابتی مناسب باشد. به‌طور معمول، فوم، فیلم و هیدروژل در حال حاضر پانسمان‌های زخم مرطوب تجاری هستند. در میان این پانسمان‌ها، هیدروژل‌ها از نظر زیست‌سازگاری، حفظ رطوبت و شفافیت مزایایی دارند که امکان نظارت بصری بر زخم‌ها را فراهم می‌کند [۳ و ۴].

پانسمان‌های اسید هیالورونیک (Aquaform, Healoderm), (Maersk Medical), Intrasil Gel (Smith and Nephew) و سایر پانسمان‌های زخم هیدروژلی که می‌توانند ترشحات زخم را جذب کنند، اتولیز بافت نکروزه را تقویت کرده و محیط مرطوب زخم را حفظ کنند، به اثر درمانی بالینی خوبی در زخم دست یافته‌اند. با این وجود، پیچیدگی ریز محیط زخم دیابتی در ویژگی‌های آن از جمله سطح بالای گلوکز خون، سطح بالای گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، pH پایین و سطح غیرطبیعی متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP) منعکس می‌شود که همگی خطر عفونت، رگ‌زایی ضعیف و اختلال در بهبود را افزایش می‌دهند. اگرچه می‌توان از پانسمان‌های هیدروژلی در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها یا سایر داروها استفاده کرد، اما استفاده بالینی فعلی از پانسمان‌های زخم هیدروژلی نمی‌تواند به ویژگی‌های زخم دیابت پاسخ دهد، که می‌تواند منجر به کاربرد نامناسب دارو شود و در نتیجه اثربخشی ضعیف یا مقاومت دارویی ایجاد کند [۵]. این نگرانی‌ها چالش‌های جدیدی را برای کاربرد پانسمان‌های زخم دیابتی بالینی ایجاد می‌کند و مسیر طراحی آنها را مشخص می‌کند.

برای غلبه بر محدودیت‌های پانسمان‌های زخم دیابتی بالینی، هیدروژل‌های هوشمند پاسخگو در حال توسعه هستند تا به محیط‌های خاص زخم دیابتی (مانند pH پایین، ROS بالا، گلوکز بالا و آنزیم‌های بیش‌از حد بیان‌شده) یا شرایط خارجی (مانند دما، نور و مغناطیس) پاسخ دهند. این هیدروژل‌های هوشمند پاسخگو می‌توانند به آزادسازی دقیق و کنترل‌شده دارو براساس تقاضا پاسخ دهند، از مقاومت دارویی ناشی از مصرف دوز بالای آنتی‌بیوتیک جلوگیری کنند و ریز محیط خشن

هیپرتروفیک و کلونیدی مرتبط است. در مدل‌های موش دیابتی، کاهش التهاب با القای گذار از ماکروفاژهای M1 به M2، افزایش سطح چندین فاکتور رشد پیش‌درمان و در نتیجه بهبود زخم را به همراه دارد. بنابراین، مهار التهاب در طول فرآیند بهبود برای به حداقل رساندن اسکار در بیماران دیابتی بسیار مهم است [۱۲].

رگ‌زایی در زخم‌های دیابتی

بازسازی خون‌رسانی بخش مهمی از بهبود مناسب زخم است و عمدتاً در مرحله تکثیر رخ می‌دهد. در پوست آسیب‌نندیده، سطوح پایه فاکتورهای پیش‌ساز رگ‌زایی، به‌ویژه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتورهای ضد رگ‌زایی، مانند Ang-1 و فاکتور مشتق‌شده از اپیتلیوم رنگدانه، مسئول حفظ عروق غیرفعال هستند. هنگامی که آسیبی رخ می‌دهد، حالت هیپوکسی ناشی از آن، تولید فاکتورهای پیش‌ساز رگ‌زایی و مهار فاکتورهای ضد رگ‌زایی را تحریک می‌کند. بعداً، با پیشرفت بهبود زخم به مرحله بازسازی، فاکتورهای بلوغ عروقی، مانند فاکتور رشد مشتق‌شده از پلاکت (PDGF)، برای هرس و بلوغ عروق ضروری هستند [۱۳-۱۲].

در زخم‌های دیابتی، رگ‌زایی ناکافی یکی از بزرگترین عوامل مؤثر در بهبود ضعیف زخم است و از طریق چندین مکانیسم رخ می‌دهد. اول، زخم‌های دیابتی دارای کمبود فاکتورهای پیش‌رگ‌زایی لازم هستند، احتمالاً به دلیل ماکروفاژهای کمتری که آنها را تولید می‌کنند. علاوه بر این، فاکتورهای ضد رگ‌زایی افزایش می‌یابند، درحالی‌که فاکتورهای بلوغ مویرگی کاهش می‌یابند. miRNAها، که به خاموش کردن ژن‌های رگ‌زایی معروف هستند، و متالوپروتئینازهای ماتریکس نیز در این امر نقش دارند. در مراحل بعدی بهبود زخم، کمبود فاکتورهای بلوغ عروقی، بلوغ، رگ‌ریسون و تثبیت بستر مویرگی تازه تشکیل‌شده را مختل می‌کند. این کمبود در فاکتورهای بلوغ، پیشرفت فرآیند بهبود را به تأخیر می‌اندازد و خطر مزمن‌شدن یا عود زخم را افزایش می‌دهد. تغییرات در عروق دیابتی و کمبود اکسیژن‌رسانی نیز مهاجرت لکوسیت‌ها را به داخل زخم مختل می‌کند و خطر عفونت را افزایش می‌دهد [۱۲].

ایجاد جای زخم در زخم‌های دیابتی

رفع بهبود طبیعی زخم شامل بلوغ، بازسازی و تشکیل جای زخم است. در طول این مرحله، کلاژن اضافی تجزیه می‌شود، انقباض زخم رخ می‌دهد و جای زخم تشکیل می‌شود. جای زخم ناشی از کلاژن و ECM تولیدشده توسط فیبروبلاست‌ها است. جای زخم‌های پوستی جدید از چند جهت با بافت اصلی متفاوت هستند: هیچ فولیکول مو یا غدد چربی وجود ندارد و الیاف کلاژن متراکم‌تر هستند. در دیابت، نشان داده شده است که بهبود منجر به جای زخمی می‌شود که با سنتر کلاژن کمتر و همچنین تغییرات در ساختار آن در مقایسه با جای زخم‌های سالم مشخص می‌شود. این تغییرات منجر به ایجاد جای زخمی می‌شود که توانایی انقباض آن

مرحله تکثیر با رگ‌زایی قوی و بازسازی اپیتلیال مشخص می‌شود. مرحله تکثیر با بلوغ و بازسازی زخم به پایان می‌رسد و در نهایت منجر به ایجاد اسکار می‌شود. دیابت تقریباً همه این فرآیندهای بهبودی را مختل می‌کند. دلیل این امر این است که ریز محیط زخم پای دیابتی نسبتاً پیچیده است و با هیپوگلیسمی، هیپوکسی، ترشحات بیش از حد زخم، عفونت باکتریایی مکرر، تجمع ROS، بیان نامنظم فاکتورهای سلولی و فاکتورهای رشد، افزایش فعالیت پروتئاز، التهاب مداوم و اختلال در رگ‌زایی و بازسازی بافت مشخص می‌شود. همه این عوامل می‌توانند مانع از روند بهبود شوند و یک یا چند مرحله از چهار مرحله همپوشانی بهبود زخم [۷] را طولانی‌تر کنند و دشواری درمان بالینی زخم دیابتی را افزایش دهند.

التهاب در زخم‌های دیابتی

در مقایسه با زخم‌های غیردیابتی، زخم‌های دیابتی فاز التهابی طولانی‌تری در بهبود زخم دارند. این حالت پیش‌التهابی طولانی، بهبود زخم را به تأخیر می‌اندازد و می‌تواند منجر به تشکیل زخم مزمن شود. در فاز التهاب بهبود طبیعی زخم، اولین ماکروفاژهایی که می‌رسند M1 فاگوسیتوزکننده و پیش‌التهابی هستند. آنها در نهایت توسط ماکروفاژهای M2 که ضدالتهاب هستند، ماتریکس خارج سلولی ECM را سنتر می‌کنند و رگ‌زایی را تقویت می‌کنند، جایگزین می‌شوند [۸][۹]. در زخم‌های دیابتی، ماکروفاژها سیتوکین‌های پیش‌التهابی بیش‌ازحد تولید می‌کنند. علاوه بر این، ماکروفاژ التهابی در زخم‌های دیابتی به راحتی به ماکروفاژ ضدالتهابی تبدیل نمی‌شود [۱۰].

نوتروفیل‌ها همچنین با آزاد کردن آنزیم‌های سیتوتوکسیک، واسطه‌های التهابی و رادیکال‌های آزاد که استرس اکسیداتیو را تشدید می‌کنند، در التهاب نقش دارند. استرس اکسیداتیو منجر به آسیب بیشتر بافت و تأخیر در بهبود پاتولوژیک در زخم‌های دیابتی می‌شود. نوتروفیل‌ها تله‌های خارج سلولی بیش از حد یا تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) تولید می‌کنند که میکروارگانیسم‌ها را هدف قرار می‌دهند. در زخم‌های دیابتی، تولید NET افزایش می‌یابد و حالت التهابی را تداوم می‌بخشد که مانع بهبود زخم می‌شود. سایر تغییرات مولکولی که در التهاب بیش‌ازحد در زخم‌های دیابتی نقش دارند عبارتند از: میکرو ریبونوکلیک اسید (miRNA). اگرچه miRNA دخیل در بهبود در پوست دیابتی آسیب‌نندیده و غیردیابتی در سطوح یکسانی مشاهده شد، اما پس از زخم‌شدن به‌طور متفاوتی بیان شد، که نشان می‌دهد miRNA نیز در التهاب نامنظم نقش دارد. اختلال در تنظیم فاکتورهای رونویسی و اپی‌ژنتیک بیشتر در التهاب پاتولوژیک در زخم‌های دیابتی نقش دارند [۱۱-۱۰].

مطالعات متعدد در مدل‌های دیابتی و انسانی نشان می‌دهد که التهاب پایدار یکی از دلایل اصلی اختلال در بهبود زخم‌های دیابتی است. التهاب طولانی‌مدت، روند بهبود را به تأخیر می‌اندازد و خطر ابتلا به زخم‌های مزمن را افزایش می‌دهد. همچنین با اسکارهای پاتولوژیک، از جمله اسکارهای

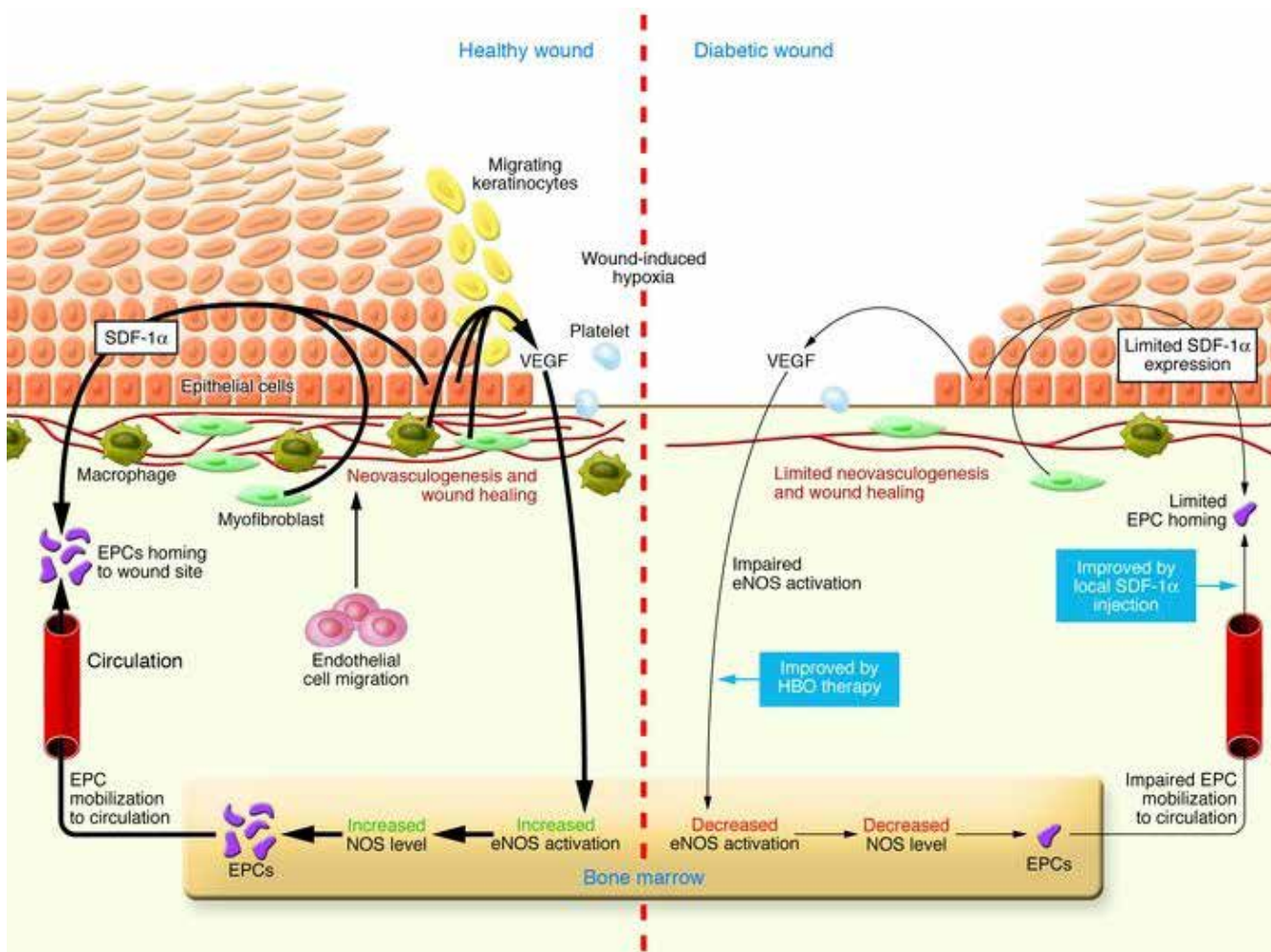
می‌دارند. آبدوستی و ... هیدروژل‌ها. گروه‌های عاملی، شامل گروه‌های هیدروکسیلیک ($-OH$)، کربوکسیلیک ($-COOH$)، آمیدیک ($-CONH-$)، آمیدیک اولیه ($-CONH_2$) و سولفونیک ($-SO_3H$) موجود در شبکه پلیمری، ظرفیت هیدروژل‌ها را برای نگه داشتن آب فراهم می‌کنند. هیدروژل‌ها را می‌توان با کوپلیمریزاسیون و اتصال عرضی یک یا چند مونومر عاملی سنتز کرد. اتصال عرضی می‌تواند یک فرآیند شیمیایی، فیزیکی یا همزمان باشد و ممکن است با روش‌های مختلفی از جمله تولید شبکه نفوذی، پلیمریزاسیون توده‌ای، پلیمریزاسیون رادیکال آزاد، تابش UV و گاما، ریخته‌گری محلول و اختلاط ساده تولید شود.

مواد اولیه مصنوعی هیدروژل‌ها معمولاً یک آغازگر، مونومر و اتصال عرضی هستند. با تغییر پارامترهای سنتز، مانند غلظت آغازگر، غلظت

کاهش یافته و تراکم کلاژن آن افزایش می‌یابد، که هردو منجر به ایجاد جای زخمی با قدرت کششی کمتر می‌شوند و برای بهبود مناسب زخم مضر هستند. این انقباض ضعیف زخم‌های دیابتی را می‌توان تا حدودی به فیبروبلاست‌های موجود در زخم‌های دیابتی نسبت داد که در برابر تکثیر مقاوم هستند و به حالت پیری رسیده‌اند. بدون انقباض کافی زخم، زخم‌های دیابتی برای بهبود بیشتر به گرانولاسیون و اپیتلیالیزاسیون مجدد وابسته هستند، بنابراین منجر به تحمل ضعیف ماتریکس زخم‌های دیابتی در برابر نیروهای کششی و تنش برشی می‌شوند [۱۴].

پانسمان‌های هیدروژلی: یک مرور کلی

هیدروژل‌ها ساختارهای پلیمری سه‌بعدی، شبکه‌ای و آبدوست هستند که حجم زیادی از آب یا مایعات آبی را جذب، متورم و نگه



شکل ۲. در افراد سالم (چپ)، فرآیند بهبود زخم حاد از طریق ادغام سیگنال‌های متعدد (به شکل سینوکین‌ها و کموکین‌ها) که توسط کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و پلاکت‌ها آزاد می‌شوند، هدایت و حفظ می‌شود. در طول هیپوکسی ناشی از زخم، VEGF آزاد شده توسط ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیال، فسفوریلاسیون و فعال‌سازی eNOS را در مغز استخوان القا می‌کند و در نتیجه سطح NO افزایش می‌یابد که باعث بسیج EPC‌های مغز استخوان به گردش خون می‌شود. کموکین SDF-1α باعث لانه‌گزینی این EPC‌ها به محل آسیب می‌شود، جایی که در نفوواسکولوژنز شرکت می‌کنند. مدل موشی دیابت (راست)، فسفوریلاسیون eNOS در مغز استخوان مختل می‌شود، که مستقیماً بسیج EPC از مغز استخوان به گردش خون را محدود می‌کند. همچنین نشان می‌دهند که بیان SDF-1α در سلول‌های اپیتلیال و میوفیبروبلاست‌ها در زخم دیابتی کاهش می‌یابد، که مانع از لانه‌گزینی EPC به زخم‌ها می‌شود و بنابراین بهبود زخم را محدود می‌کند. ایجاد هیپراکسی در بافت زخم از طریق درمان (HBO) بسیاری از ایزوفرم‌های NOS را فعال کرده، سطح NO را افزایش داده و بسیج EPC را به گردش خون افزایش می‌دهد. با این حال، تجویز موضعی SDF-1α برای شروع لانه‌گزینی این سلول‌ها به محل زخم لازم بود. این نتایج نشان می‌دهد که درمان HBO همراه با تجویز SDF-1α ممکن است یک گزینه درمانی بالقوه برای تسریع بهبود زخم دیابتی به تنهایی یا در ترکیب با پروتکل‌های بالینی موجود باشد.

این پلیمرهای طبیعی برای استفاده درمانی کافی نیست. بنابراین، تعداد زیادی از هیدروژل‌ها با عوامل ضدباکتریایی و آنتی‌بیوتیکی (مانند نانوذرات فلزی، داروهای رایج و غیره) بارگذاری شدند و از فناوری‌های پیشرفته برای ایجاد طیف وسیعی از هیدروژل‌های چندمنظوره نوآورانه با رهش قوی داروهای ضدباکتریایی و محرک استفاده شد.

علیرغم مزایای ارائه شده، پلیمرهای طبیعی فاقد ویژگی‌های مکانیکی مورد نیاز هستند که باید مشابه محل کاربرد باشند. علاوه بر این، هنگامی که پلیمرهای طبیعی وارد بدن انسان می‌شوند، ممکن است باعث واکنش‌های ایمنی و التهابی شوند. هیدروژل‌های مصنوعی، از جمله هیدروژل‌های پلی (هیدروکسی اتیل متاکریلات) (PHEMA)، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و پلی اکریلیک اسید (PAA)، با پلیمرزاسیون انواع مختلفی از مونومرهای مصنوعی تولید می‌شوند. با این حال، هیدروژل‌های پلیمری مصنوعی را می‌توان برای تولید ویژگی‌های مکانیکی مشخص شده و سایر خواص مطلوب مهندسی کرد، حتی اگر از نظر زیست‌فعالی ذاتی کمبود داشته باشند. پلی وینیل الکل از نظر ویژگی‌های مکانیکی از هیدروژل‌های پلیمری طبیعی بهتر عمل می‌کند [۱۶-۱۵].

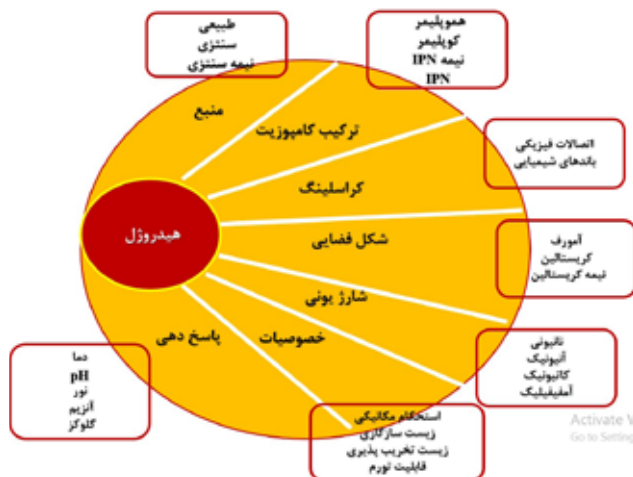
جدول ۱. مقایسه بین انواع هیدروژل از نظر زیست سازگاری و اثربخشی

[illegible]

مونومر، دمای واکنش، ظرف واکنش، زمان واکنش و نسبت اتصال عرضی به مونومر، می‌توان خواص هیدروژل را کنترل کرد. [۱۴] هیدروژل‌ها را می‌توان براساس چندین ویژگی طبقه‌بندی کرد.

هیدروژل‌ها براساس مواد (پلیمرهای) به کار رفته، منبع پلیمر، فرآیند اتصال عرضی، پاسخ به محرک‌ها و بار یونی طبقه‌بندی می‌شوند. هیدروژل‌ها حاوی پلیمرهای طبیعی، مصنوعی یا ترکیبی از هر دو هستند. این پلیمرها می‌توانند انواع هیدروژل‌ها، از جمله ترپلیمرها، هموپلیمرها، کوپلیمرها، کوپلیمرهای بلوکی و هیدروژل‌های شبکه‌ای درهم‌تنیده IPN را تولید کنند. هیدروژل‌های هموپلیمری از یک نوع واحد مونومر آبدوست تشکیل شده‌اند، در حالی که هیدروژل‌های کوپلیمر از دو واحد کومونومر تشکیل شده‌اند که یکی از آنها برای تورم در آب باید آبدوست باشد. واکنش سه یا چند کومونومر منجر به هیدروژل‌های چندپلیمری می‌شود. درنهایت، دو راه برای ایجاد هیدروژل‌های شبکه‌ای درهم‌تنیده IPN وجود دارد: در محلول و در یک شبکه از پیش ساخته شده. محبوب‌ترین تکنیک شامل پلیمریزاسیون یک مونومر واحد در یک شبکه هیدروژلی با پیوند عرضی مجزا است. پس از پلیمریزه‌شدن مونومر، یک پلیمر یا شبکه‌ای شبکه‌ای دیگر ایجاد شده و سپس با شبکه‌ای اصلی درهم‌تنیده می‌شود. مقایسه‌ای بین انواع مختلف هیدروژل‌ها، از جمله هزینه، زیست‌سازگاری، کارایی، مزایا و محدودیت‌های آنها، در جدول ۱ ارائه شده است.

هیدروژل‌های طبیعی از پلیمرهای طبیعی مانند پلی‌ساکاریدها (آلژینات، کیتوزان) و پروتئین‌ها (ژلاتین، کلاژن، لیزوزیم) تشکیل شده‌اند. پلیمرهای طبیعی برای کاربردهای زیست‌پزشکی ایده‌آل هستند زیرا بسیار زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر با قابلیت چسبندگی سلولی بالا و حاوی بخش‌های شناسایی‌شده بیولوژیکی هستند. کیتوزان و سلولز دو نمونه بارز از این دسته از پلیمرها هستند که دارای خواص ضدباکتریایی هستند و فرصت‌های تحقیقاتی امیدوارکننده‌ای را به‌عنوان یک ماده پانسمان زخم معمولی ارائه می‌دهند. با این حال، خواص ضدباکتریایی



شکل ۲. طبقه‌بندی کلی هیدروژل‌ها

یک رویکرد تولید کم هزینه، ساده و در مقیاس بزرگ تمرکز می‌کنند [۱۶].

هیدروژل‌های هیبریدی شامل عناصر ساختاری متمایز از نظر عملکردی، مورفولوژیکی و شیمیایی، مانند پپتیدهای فعال بیولوژیکی، پروتئین‌ها یا میکرو/نانوساختارها هستند که از طریق مکانیسم‌های شیمیایی یا فیزیکی به هم متصل شده‌اند. هیدروژل‌های هیبریدی که در شرایط آزمایشگاهی (برای مطالعات تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی) و در شرایط درون تنی (برای بهبود زخم، مهندسی بافت و دارورسانی) سازگار هستند، عموماً با تکنیک‌های مزدوج شدن یا پلیمریزاسیون بین پپتیدها و پروتئین‌های موجود در شبکه‌ها تولید می‌شوند. هیدروژل‌ها به محرک‌های مختلف پاسخ می‌دهند و امکان اصلاح پویای ویژگی‌ها و رفتار آنها را در کاربردهای مختلف فراهم می‌کنند. فرمولاسیون‌ها به یک یا چند محرک، از جمله pH، یون‌ها، اکسیداسیون و کاهش، نور، پتانسیل، دما، میدان الکتریکی و میدان مغناطیسی، پاسخ می‌دهند. براساس بار یونی آنها، هیدروژل‌ها را می‌توان به خنثی (بدون بار)، کاتیونی (فقط حامل بارهای مثبت)، آنیونی (فقط حامل بارهای منفی) و آمفولیتیک نیز طبقه‌بندی کرد، به این معنی که آنها هم بار مثبت و هم منفی دارند. بار پلیمر، بار کلی شبکه را تعیین می‌کند. هیدروژل‌ها را می‌توان به دو دسته (۱) هیدروژل‌های آمورف که دارای پیوندهای عرضی کووالانسی هستند، یا (۲) هیدروژل‌های نیمه‌بلوری که بسته به ویژگی‌های ساختاری فیزیکوشیمیایی شبکه، می‌توانند یا نمی‌توانند پیوندهای عرضی کووالانسی داشته باشند، طبقه‌بندی کرد. زنجیره‌های ماکرومولکولی در هیدروژل‌های آمورف به‌صورت تصادفی سازماندهی شده‌اند. نواحی زنجیره‌های ماکرومولکولی سازمان‌یافته (کریستالیت‌ها) که خودآرایی می‌کنند، از ویژگی‌های هیدروژل‌های نیمه‌بلوری هستند [۱۶].

خواص متنوع بیولوژیکی، فیزیکوشیمیایی و ساختاری هیدروژل‌ها منجر به کاوش و استفاده فعلی آنها در کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی شده است. یکی از شناخته‌شده‌ترین صنایع، پزشکی زیبایی است که در آن بسیاری از محصولات هیدروژل تجاری - مانند هیدروژل مبتنی بر اسید هیالورونیک - به‌عنوان پرکننده استفاده شده‌اند. هیدروژل‌ها همچنین به‌طور گسترده به‌عنوان مدل‌های سه‌بعدی از بیماری‌های مختلف (مانند تومورها، فیبروز بافتی، اختلالات قرنیه، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های التهابی روده و غیره) برای غربالگری یا مطالعات پاتوژن با توان عملیاتی بالا به کار گرفته شده‌اند. هیدروژل‌ها به‌دلیل توانایی‌شان در تقلید از ماتریکس استروما بافت درون تنی، برای کپسوله کردن سلول‌ها و گسترش آنها چه در شرایط آزمایشگاهی و چه در شرایط درون تنی مفید هستند. این امر امکان بازسازی بافت بسیار مؤثر و درمان سرطان را فراهم می‌کند. تصور می‌شود هیدروژل‌ها حامل‌های دارویی مناسبی برای آزادسازی کنترل‌شده و پایدار در مکان‌های موردنظر و همچنین ارزیابی کارایی درمان باشند. علاوه بر این، هنگامی که هیدروژل‌ها با واحدهای عملکردی ترکیب می‌شوند، می‌توانند با دستگاه‌های زیستی رسانای پوشیدنی/کاشتنی، حسگرهای زیستی و تصویربرداری زیستی مرتبط شوند.

میدروژل‌های هیبریدی	زیست‌سازگاری، استحکام مکانیکی هیدروژل‌های طبیعی و مصنوعی را با هم ترکیب می‌کند. مناسب برای کاربردهای پیشرفته زیست‌پزشکی (دارورسانی، پزشکی بازساختی و داربست‌های بافتی).	خواص قابل تنظیم برای کاربردهای خاص؛ می‌تواند به نرخ تخریب و آزادسازی کنترل‌شده دست یابد؛ مناسب برای کاربردهای چندمنظوره، از جمله چاپ زیستی سه‌بعدی و پزشکی شخصی‌سازی‌شده؛ پیچیدگی و هزینه بالای تولید.	پیچیدگی و هزینه بالای تولید؛ نیاز به فناوری‌های سنتز پیشرفته؛ مشکلات سازگاری بالقوه بین اجزای طبیعی و مصنوعی؛ مقیاس‌پذیری محدود به دلیل روش‌های پیچیده تولید؛ ممکن است برای افزایش زیست‌سازگاری به استراتژی‌های اصلاحی نیاز باشد.
میدروژل‌های هوشمند	به‌دلیل واکنش‌پذیری آنها به محرک‌ها، در دارورسانی کنترل‌شده و مهندسی بافت بسیار مؤثر هستند. اثربخشی آنها براساس نوع محرک‌ها (pH، ROS، دما، نور، و غیره) متفاوت است.	به محرک‌های خاص پاسخ می‌دهد و امکان کنترل دقیق بر آزادسازی دارو، تورم یا تغییرات ساختاری را فراهم می‌کند؛ می‌تواند به‌صورت پویا با محیط در حال تغییر سازگار شود (به‌عنوان مثال برای بهبود زخم به دما حساس است)؛ نوآوری در درمان‌های هدفمند و پزشکی شخصی‌سازی‌شده را امکان‌پذیر می‌کند.	مقیاس‌پذیری محدود برای تولید صنعتی یا در مقیاس بزرگ؛ نیاز به مواد و تکنیک‌های تخصصی؛ پایداری و عملکردی می‌تواند در طول چرخه‌های محرک مکرر کاهش یابد؛ مدل‌سازی پروفایل‌های آزادسازی درون تنی قبل از تجاری‌سازی ضروری است.
میدروژل‌های زیست‌سازگار	به‌دلیل برهمکنش‌های یونی که زیست‌سازگاری و چسبندگی را افزایش می‌دهند، برای ترمیم بافت، دارورسانی و بهبود زخم کارآمد است.	زیست‌سازگاری عالی با سیستم‌های بیولوژیکی به‌دلیل برهمکنش‌های یونی؛ مناسب برای کاربردهای بهبود زخم و ترمیم بافت، با ایجاد چسبندگی خوب؛ آنها می‌توانند تحت شرایط خاص خود را ترمیم و دوباره مونتاژ کنند، که در برخی موارد آنها را قابل استفاده مجدد می‌کند.	حساس به قدرت یونی و تغییرات pH در محیط، که می‌تواند عملکرد آنها را بی‌ثبات کند؛ پایداری طولانی‌مدت محدود، به‌ویژه در محیط‌های بیولوژیکی پویا؛ ممکن است برای بهبود مقاومت مکانیکی نیاز به تقویت داشته باشد.

به‌عنوان پانسمان زخم، هیدروژل‌های PVA ممکن است از زخم محافظت کرده و از آسیب‌های ثانویه ناشی از محرک‌های محیطی خارجی و نیروی مکانیکی اعمال‌شده بر زخم جلوگیری کنند و آنها را برای استفاده بالینی مناسب سازند. علاوه بر این، هیدروژل‌های PVA دارای رطوبت بالا و نفوذپذیری قوی به اکسیژن و آب هستند که ممکن است برای مرطوب نگه‌داشتن زخم در حین بهبود و تشویق تشکیل بافت جدید مفید باشد. با این وجود، اثربخشی ضدباکتریایی هیدروژل‌های PVA به‌عنوان مواد پانسمان باید بهبود یابد، زیرا خود هیدروژل‌ها دارای خواص ضدباکتریایی هستند. اصلاح ضدباکتریایی در درجه اول شامل ترکیبات ضدباکتریایی معدنی، آلی و طبیعی است. اجزای ضدباکتریایی سیستم‌های هیدروژل PVA اغلب گران هستند و تکنیک‌های اصلاح آنها چالش برانگیز است. بنابراین، محققان بر ایجاد هیدروژل‌های PVA ضدباکتریایی با استفاده از

پانسمان‌های زخم خودچسب موجود در بازار عمدتاً از پارچه بی‌بافت، عامل اتصال پلی‌پروپیلن، لایه اتصال زخم سیلیکونی و پوشش فیلم پلی‌اتیلن تشکیل شده‌اند. درحالی‌که پانسمان‌های هیدروژلی با چسبندگی زیستی نیازی به افزودن چسب ندارند و اجزای آنها ساده‌تر و زیست‌سازگارتر هستند. به ویژه، توسعه و تحقیقات عمیق درمورد پانسمان‌های هیدروژلی هوشمند با خواص ویژه (به‌عنوان مثال، توانایی چسبندگی زیستی قوی‌تر، دارورسانی کنترل‌شده و سازگاری قابل تنظیم با محیط) که بستری پایدار و فرصتی برای بهبود زخم‌های دیابتی فراهم می‌کند [۲۱-۲۲]. در این بخش، مزایای هیدروژل‌های هوشمند را برای درمان زخم‌های دیابتی معرفی می‌کنیم.

دارورسانی قابل کنترل

انتقال مؤثر داروها یا سایر مولکول‌های کوچک در پانسمان‌ها، یک نگرانی اساسی برای اثربخشی در بهبود زخم است. براساس خواص چسبندگی زیستی قوی مواد زیستی، پاسخ هیدروژل‌ها به محرک‌هایی مانند MMPها، ROS، pH و نور خارجی می‌تواند به انتقال مؤثر و آزادسازی کنترل‌شده مواد فعال منجر شود. اثر درمانی اگزوزوم‌ها (EXO) بر بهبود زخم سال‌هاست که مورد تحقیق قرار گرفته است، اما ریزمحیط زخم دیابتی، انتقال و آزادسازی EXO را با پانسمان‌های هیدروژل معمولی محدود می‌کند و اثر درمانی آنها را محدود می‌کند. اخیراً، پانسمان‌های هیدروژل هوشمند که از پاسخ آنزیم MMP استفاده می‌کنند، توسعه یافته‌اند که انتقال EXO، به ویژه انتقال کارآمد و آزادسازی کنترل‌شده اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ADSC-exo؛ آزادسازی پایدار به مدت ۲۰ روز با ۹۰ درصد آزادسازی) را بهبود می‌بخشند و در نتیجه اثر درمانی ADSC-exo را افزایش می‌دهند. زخم‌های دیابتی محیط‌هایی با pH پایین هستند. پیوند عرضی باز شیف، حالت واکنش کلاسیک برای تشکیل هیدروژل هوشمند پلیمری است که می‌تواند آزادسازی کنترل‌شده دارو را تحت تحریک pH به دست آورد [۲۳]. یک پانسمان هیدروژل هوشمند پاسخگو به pH براساس ژلاتین اصلاح‌شده با اتیلن‌دی‌آمین (N-Gel) با دکستران اکسید شده (ODex) حاوی گروه‌های آلدهید غنی، در pH 8.5 توسط گوئو و همکارانش [۲۴] ساخته شد تا به pH پایین و بیان بیش از حد ROS موجود در زخم‌های مزمن عفونی برای انتقال مؤثر دارو و آزادسازی کنترل‌شده پاسخ دهد. وو و همکارانش با الهام از هیدروژل‌های پاسخ دوگانه، [۲۵] هیدروژل‌هایی را براساس پاسخ دوگانه pH/ROS توسعه دادند که می‌توانند آزادسازی مکانی-زمانی داروهای مختلف را محقق کنند (شکل ۳).

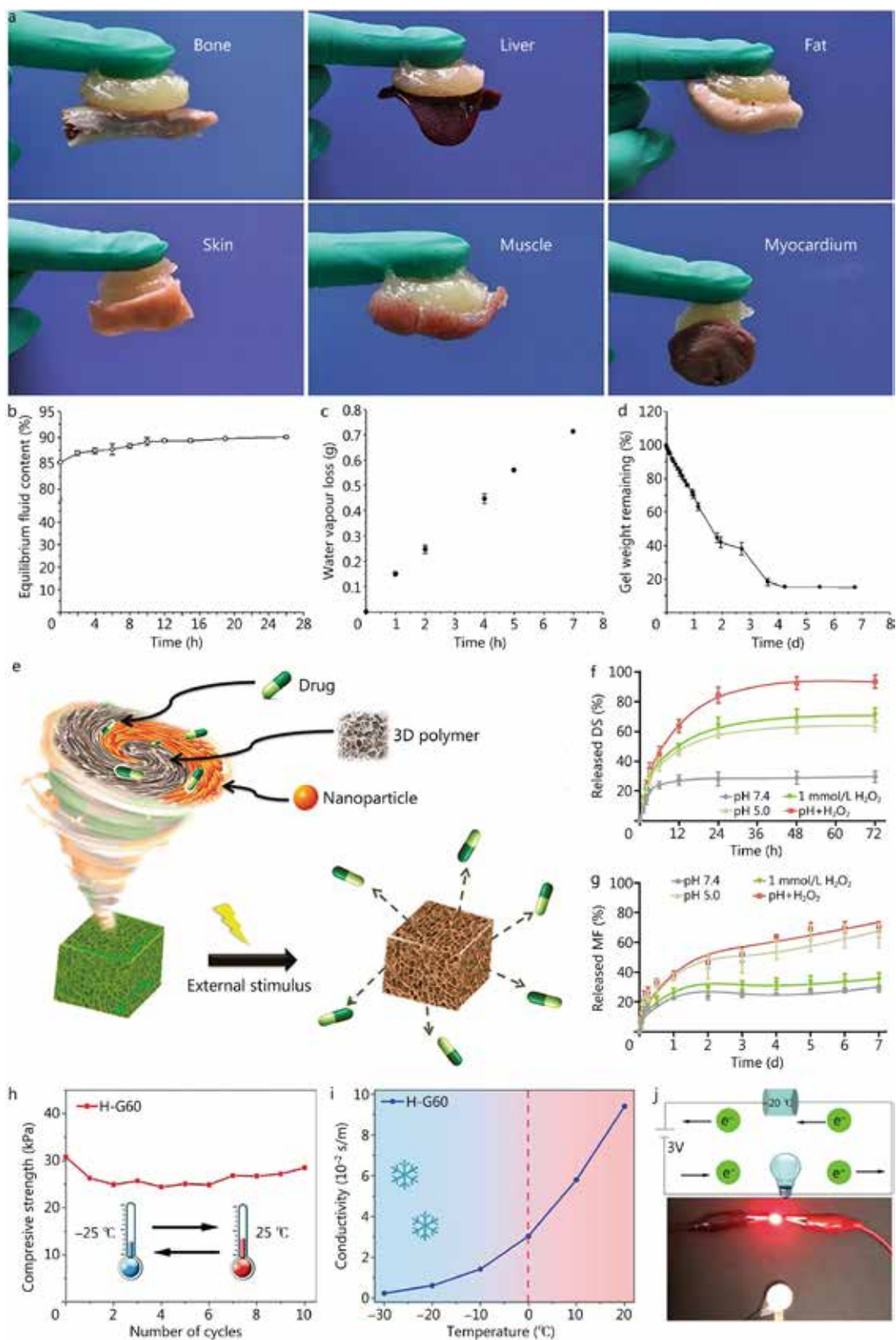
توسعه پانسمان‌های هیدروژل هوشمند و حساس به محرک برای دستیابی به رهایش کنترل‌شده دارو، موضوع تحقیقاتی بسیار مهمی در سال‌های اخیر بوده است. محققان با استفاده از خواص حساس به نور اکسید گرافن (GO)، یک پانسمان هیدروژل هوشمند با استحکام مکانیکی بالا ساخته‌اند که توسط GO حاوی محلول‌های بنزآلدئید و

اثربخشی درمان مبتنی بر هیدروژل همچنین توسط چندین کارآزمایی بالینی در بسیاری از شرایط، از جمله نارسایی شدید قلبی، دیابت نوع ۲، بیماری مزمن کلیه، اقدامات ترومای دهان و فک و صورت و ارتوپدی، آرتروز زانو و جوش دادن ستون فقرات، تأیید شده است. [۱۶-۱۷]

مزایای پانسمان‌های هیدروژل هوشمند در بهبود زخم دیابتی

پانسمان زخم بخش عمده‌ای از درمان زخم دیابتی است و پانسمان ایده‌آل زخم باید بتواند ترشحات زخم را به‌طور مؤثر جذب کند و درعین‌حال ریزمحیطی را فراهم کند که بهبود زخم را تسهیل می‌کند [۱۴]. پانسمان‌های سنتی زخم، مانند گاز، باند و سایر پانسمان‌های بی‌اثر، با تولید ساده و هزینه کم، پرکاربردترین پانسمان‌های زخم هستند. آن‌ها می‌توانند ترشحات را جذب کنند، اثر محافظتی خاصی روی زخم داشته باشند و می‌توانند با خیال راحت با آنتی‌بیوتیک‌ها ترکیب شوند. با این حال، پانسمان‌های سنتی زخم باعث بهبود زخم نمی‌شوند. علاوه بر این، پانسمان‌های سنتی تمایل به تشکیل یک پوسته خشک با زخم دارند که می‌تواند درطول فرآیند برداشتن باعث آسیب ثانویه به زخم شود و باعث درد و سایر ناراحتی‌ها برای بیمار شود. اخیراً، پانسمان‌های زخم مانند فیلم‌ها، فوم‌ها، هیدروکلوئیدها، آلژینات‌ها و هیدروژل‌ها [۱۸-۱۹] براساس نظریه بهبود در محیط‌های مرطوب توسعه یافته‌اند و محققان دریافته‌اند که محیط مرطوب برای ترمیم زخم مساعدتر است. پانسمان‌های فیلم قابلیت تنفس عالی دارند و درعین‌حال مایعات و باکتری‌هایی را که برای زخم‌های سطحی با ترشح کمتر مناسب هستند، جدا می‌کنند. پانسمان‌های فوم، از جمله Cavicare (Smith and Nephew) و Allevyn (Smith and Nephew)، زخم را گرم و هیدراته نگه می‌دارند و از آسیب ثانویه به زخم هنگام برداشتن جلوگیری می‌کنند. پانسمان‌های چسبی آبدوست مانند Comfeel و Granuflex (Convatec)، Duoderm (Convatec) و Coloplast) و پانسمان‌های آلژینات سدیم KaltoSTAT (SA) (Convatec) و Sorbsan (Maersk Medical) پانسمان‌های زخم محبوبی هستند که خواص جذب ترشحات عالی دارند، اما استفاده از آنها با زخم‌های عفونی بحث‌برانگیز است. همچنین تعدادی پانسمان هیدروژل تجاری، از جمله Aquaform (Maersk Medical) و Intracore (Smith and Nephew) خواص چسبندگی زیستی [۲۰] (شکل ۳ الف)، خواص جذب آب عالی (شکل ۳ ب-د)، ساختار متخلخل سه‌بعدی (شکل ۳ ه) و نرخ تخریب قابل تنظیم موجود هستند که آنها را برای انتقال داروها و مواد زیست‌فعال مناسب می‌سازد [۲۰-۲۲].

پانسمان‌های هیدروژلی در چند دهه گذشته به‌طور گسترده در بهبود زخم‌های دیابتی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. پانسمان‌های هیدروژلی معمولاً از پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی ساخته می‌شوند و مزایایی مانند زیست‌تخریب‌پذیری نسبت به پانسمان‌های زخم سنتی مانند بانداز دارند.



شکل ۳. تصویری از مزایای هیدروژل‌ها به عنوان پانسمان زخم. الف) تصاویری که چسبندگی هیدروژل بیوگلاس (BG)/آلژینات سدیم اکسیدشده (OSA) را به بافت استخوان، کبد، چربی، پوست، ماهیچه و قلب نشان می‌دهند [۲۱]. ب) محتوای تعادلی PBS هیدروژل. ج) از دست دادن بخار آب هیدروژل‌ها در یک محیط غنی از آب. د) وزن باقی مانده هیدروژل در طول تبخیر. ه) نمودار یک هیدروژل با ساختار سه بعدی که برای بارگذاری داروها و دستیابی به رهش کنترل‌شده دارو در پاسخ به محرک‌های خارجی استفاده می‌شود.

حساس به گلوکز می‌توانند در پاسخ به تغییرات غلظت گلوکز در محیط، دچار تغییر فاز شوند. با پیشرفت مطالعه آزادسازی کنترل‌شده انسولین، هیدروژل‌های حساس به گلوکز به موضوعی محبوب تبدیل شده‌اند که می‌توان آنها را به سه حوزه طبقه‌بندی کرد: (۱) هیدروژل‌های حاوی گلوکز اکسیداز (GOX)؛ (۲) یک سیستم هیدروژلی حاوی کانکاناوالین A (Con A)؛ و (۳) یک سیستم حاوی یک گروه فنیل‌بورونیک اسید (PBA). Con A و GOX پروتئین‌های طبیعی با گزینش‌پذیری عالی گلوکز هستند. در حالی که PBA یک گیرنده کاملاً مصنوعی است و می‌تواند به مونوساکاریدها حاوی گروه‌های سیس-دیول متصل شود. این هیدروژل‌های پاسخگو به گلوکز به‌عنوان پلتفرم‌های هوشمند برای آزادسازی کنترل‌شده عوامل درمانی مانند انسولین در پاسخ به سطح گلوکز توسعه یافته‌اند [۴۳]. انسولین، یک هورمون پپتیدی که معمولاً توسط افراد دیابتی برای کاهش قندخون استفاده می‌شود، به‌طور گسترده برای بهبود زخم در پانسمان هیدروژل پاسخگو به گلوکز مورد استفاده قرار گرفته است. شایان ذکر است که آزادسازی کنترل‌شده انسولین ممکن است اثر هیپوگلیسمی بهتری نسبت به آزادسازی انفجاری انسولین در بیماران دیابتی داشته باشد. به‌عنوان یک مثال معمول، گو و همکارانش [۳۵] هیدروژل‌هایی با گروه‌های فنیل‌بورات پاسخگو به گلوکز منحصر به فرد را با کوپلیمریزاسیون درجا ژلاتین متاکریلات، مونومر پاسخگو به گلوکز ۴-(۲-اکریل آمید اتیل آمینوفورمیل) -۳-فلوروبنزین بوریک اسید (AFPBA) و انسولین گلوکونیک (G-انسولین) تهیه کردند (شکل ۴ الف). این پانسمان میکروسوزنی مبتنی بر هیدروژل، رفتار آزادسازی انسولین پاسخگو به گلوکز را نشان داد که التهاب را کاهش می‌دهد، رسوب کلاژن را افزایش داده و محیط هیپرگلیسمی را در زخم‌های دیابتی بهبود می‌بخشد و روند بهبود زخم موش‌های دیابتی نوع I (C57BL/6) القاشده توسط استرپتوزوسین (STZ) را تسریع نمود.

اگرچه هیدروژل‌های پاسخگو به گلوکز با واسطه PBA از نظر ترکیب پایدار هستند، PBA نسبت به پروتئین‌های طبیعی GOX و Con A نسبت به گلوکز گزینش‌پذیری کمتری دارد. GOX می‌تواند تولید اسید گلوکورونیک و پراکسید هیدروژن از گلوکز را کاتالیز کند و در نتیجه pH و فعالیت ضدباکتریایی را کاهش دهد [۴۳]. به‌عنوان مثال، یانگ

سیانواستات دکستران با هیستیدین تشکیل شده است. یک هیدروژل هوشمند حساس به نور توسط یی و همکارانش توسعه داده شد که شامل پانسمان هیدروژل ریفامپیسین با ساختار توخالی و زیست‌سازگاری خوب با نانولوله‌های رس هالوسیت طبیعی (HNTs)، محصورشده با اسیدهای چرب و ایندوسیانین گرین (ICG) است. با تابش لیزر نزدیک به مادون قرمز (NIR)، ICG به‌صورت موضعی اسید چرب را با تبدیل حرارتی گرم می‌کند - پس از عبور از نقطه ذوب - و نانولوله‌ها به آرامی ریفامپیسین را آزاد می‌کنند و باعث ایجاد اثر ضد میکروبی در زخم می‌شوند. خواص فتوترمال عالی و خواص مکانیکی قوی که توسط این نوع هیدروژل اعطا می‌شود، امکان مدیریت آزادسازی پایدار دارو را فراهم می‌کند. بهبود زخم دیابتی یک فرآیند پیچیده است و پانسمان‌ها و داروها ترکیبات رایجی هستند که این نوع دارورسانی کنترل‌شده و مؤثر را به‌ویژه مهم می‌کند [۲۶].

کاربرد بالقوه پانسمان هیدروژلی واکنش‌پذیر برای بهبود زخم دیابتی

در حال حاضر، بسیاری از محصولات ژلی برای درمان زخم‌های دیابتی آزمایش‌های بالینی را تکمیل کرده‌اند یا در حال انجام هستند (جدول ۲). بنابراین، پتانسیل پانسمان‌های هیدروژلی برای درمان زخم‌های دیابتی می‌تواند بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. از نظر بالینی، پانسمان‌های هیدروژلی از نظر تخریب و آزادسازی دارو نسبتاً ثابت هستند. با این حال، حالت‌ها و محیط‌های زخم‌های مختلف متفاوت است که ممکن است منجر به تفاوت در اثرات درمانی شود. بنابراین، بسیاری از مطالعات از برهمکنش‌های آبریز استفاده کرده‌اند یا پیوندهای شیمیایی کووالانسی برگشت‌پذیر (مانند پیوندهای شیف-باز، پیوندهای دی‌سولفیدی، پیوندهای بورات استر، پیوندهای آسیل‌هیدرازون و واکنش‌های دیلز-آلدِر) را در هیدروژل‌ها وارد کرده‌اند تا پانسمان‌های هیدروژلی تزریقی به دست آورند که می‌توانند به گلوکز، pH، ROS، دما و تحریک آنزیم پاسخ دهند. این پانسمان‌های هیدروژلی واکنش‌پذیر می‌توانند خودتخریبی و سایر رفتارها را تنظیم کنند و امکان کنترل دقیق آزادسازی دارو در محیط‌های خاص را فراهم کنند که مرجعی برای طراحی برنامه‌های درمانی بالینی فردی فراهم می‌کند. البته، فرضیه درمان شخصی‌سازی شده، ارزیابی دقیق محیط زخم هر فرد است. این بخش انواع مختلفی از پانسمان‌های زخم هیدروژلی هوشمند و واکنش‌پذیر را با پتانسیل درمان بالینی زخم‌های دیابتی معرفی می‌کند. (جدول ۳)

پانسمان هیدروژلی حساس به گلوکز

هایپرگلیسمی علت اصلی ریز محیط پیچیده زخم دیابتی و مانعی بزرگ برای درمان بالینی زخم دیابتی است. با در نظر گرفتن ریز محیط هایپرگلیسمی ذاتی در زخم‌های دیابتی، تعدادی از پانسمان‌های زخم هیدروژلی حساس به گلوکز برای بهبود ریز محیط زخم و دستیابی به آزادسازی کنترل‌شده دارو طراحی شده‌اند که ممکن است تقاضای زیادی برای پانسمان بالینی زخم دیابتی ایجاد کند. به‌طور مفصل، هیدروژل‌های



شکل ۱. ترمیم زخم مبتنی بر هیدروژل پاسخگو به محرک. مجموعه‌ای از تغییرات توسط محرک‌های خارجی برای رسیدن به نتایج درمان القا می‌شوند.

جدول ۲. پانسمان‌های هیدروژل برای زخم‌های دیابتی در کارآزمایی‌های بالینی تکمیل‌شده یا در حال انجام از کتابخانه ملی پزشکی [۲۷].

پانسمان هیدروژل	شرایط یا بیماری‌ها	مراحل بالینی	وضعیت	کد کلینیکال تریال	تاریخ	عرضه به بازار
AmeriGel®	Type 1 diabetes; Type 2 diabetes; DFUs	۴	خاتمه یافته (مطالعه به دلیل مشکلات استخدامی تعطیل شد)	NCT01350102	2012.04–2014.03	خیر
Fitostimoline® hydrogel	زخم پای دیابتی	۴	کامل شده	NCT05661474	2022.12–2021.02	بله
SANTYL®	زخم پای دیابتی	۴	کامل شده	NCT02111291	2014.04–2015.12	بله
Woulgan Gel	زخم پای دیابتی	۴	کامل شده	NCT02631512	2015.10–2019.04	بله
ALLO-ASC-DFU (hydro-gel sheet containing allogenic mesenchymal stem cells)	زخم پای دیابتی	۱	کامل شده	NCT03183726	2016.01–2017.07 No	خیر
Hydrogel Purilon®	Diabetic foot; Diabetic Neuropathy; Foot ulcer	۲	کامل شده	NCT03700580 2012.08–2016.10	NCT03700580 2012.08–2016.10	خیر
IZN-6D4 Gel	زخم پای دیابتی	۲	کامل شده	NCT01427569	2015.08–2012.03	خیر
Lavior Diabetic Wound Gel	زخم پای دیابتی	۲	در حال انجام	NCT05607979	2022.12–2023.06	خیر
Solosite gel	زخم پای دیابتی	غیرقابل دسترس	Terminated	NCT02181621 2014.08–2015.10	NCT02181621 2014.08–2015.10	خیر
ConvaTec DuoDERM Hydroactive Gel	زخم پای دیابتی	غیرقابل دسترس	کامل شده	NCT00971048 2009.09–2011.01	NCT00971048 2009.09–2011.01	خیر
Regranex® Not applicable Unknown	زخم پای دیابتی	غیرقابل دسترس	Unknown	NCT00446472	2007.04–2010.09	خیر
Hydrogel/nano silver- based dressing	Diabetes mellitus	Not applicable	کامل شده	NCT04834245	2019.01–2019.12	خیر
ژل Cadexomer iodine	زخم پای دیابتی	Not applicable	Terminated (recruit-ment challenges)	NCT02181621	2014.08–2015.10 No	خیر
RMD-G1 (a hydrogel containing erythropoietin)	زخم پای دیابتی	۱	کامل شده	NCT02361931	2016.03–2018.06	خیر
Hydrogel with 3% sodium pentaborate pentahydrate	Wound healing	۱	در حال انجام	NCT02241811	2023.12–2014.09	خیر
TWB-103 (mixture of TWB-102 cell and TWB-103 hydrogel)	زخم پای دیابتی	۱/۲	Unknown	NCT03624023	2019.12–2021.07	خیر
هیدروژل NanoDOX™	زخم پای دیابتی	۲	کامل شده	NCT00764361	2009.01–2010.08	خیر

هیدروژلی پاسخگو به گلوکز مبتنی بر GOX با مصرف گلوکز، گلوکونیک اسید تولید می‌کند که ممکن است منجر به تغییر قابل توجه pH در محل زخم شود، در حالی که pH نیز نقش مهمی در فرآیند بهبود زخم ایفا می‌کند. بنابراین، استفاده بالینی از پانسمان هیدروژلی مبتنی بر GOX ممکن است نیاز به نظارت منظم بر pH زخم یا اقدامات کاهش دهنده داشته باشد. هیدروژل‌های پاسخگو به گلوکز مبتنی بر Con A اغلب برای کنترل آزادسازی انسولین توسعه داده می‌شوند. [۴۴-۴۵] با این حال، بیشتر مطالعات مرتبط، آزمایش‌های آزمایشگاهی هستند و مطالعات کمی در مورد مدل‌های زخم دیابتی وجود دارد. نحوه اتصال Con A به گلوکز، اتصال رقابتی، نسبتاً ناپایدار، همراه با زیست‌سازگاری ضعیف آن است که توسعه بیشتر آن را محدود می‌کند.

و همکارانش [۳۶] درمورد یک هیدروژل فلزی-آلی (DG@Gel) تزریقی، "خودترمیمی"، پاسخگو به گلوکز و حاوی دارو با یون‌های روی گزارش دادند که بر مقاومت باکتریایی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها غلبه کرد. جالب‌تر اینکه، این هیدروژل دارای اثر ضدباکتریایی هم‌افزایی با پراکسید هیدروژن کاتالیز شده توسط GOX بود، در حالی که داروی بارگذاری شده دفروکسامین (DFO) می‌توانست تشکیل رگ‌های خونی را افزایش داده و رادیکال‌های آزاد اضافی را در زخم‌ها کاهش دهد شکل ب ۴. pH محلول در گروه DG@Gel با افزایش محتوای گلوکز و تسریع آزادسازی DFO به طرز چشمگیری کاهش یافت. بنابراین، DG@Gel می‌تواند ریزمحیط زخم با قند خون بالا را با توانایی‌های ضدباکتری، ضدالتهابی و پیش‌رگ‌زایی بهبود بخشد و در نتیجه بهبود زخم دیابتی را در موش‌های دیابتی نوع I (BALB/c) تسهیل کند. لازم به ذکر است که پانسمان‌های

جدول ۳ مکانیسم و ترکیب پانسمان زخم هیدروژلی واکنش‌پذیر برای دیابت

محرک	مکانیسم	عامل درمانی	مواد	شماره
pH	پیوند آسید هیدرازون و پیوند ایمین	انسولین	N-کربوکسی اتیل کیتوزن، دی‌هیدرازین آدیپات و هیالورونیک اسید-آلدهید	[۲۸]
	پیوند هیدروژنی و پیوند هیدرازون	متفورمین	اسید هیالورونیک و کلاژن	[۶]
	تبادل یون‌های سدیم و کلسیم	نانوذرات پروتامین و الیگوساکاریدهای هیالورونان	یون‌های سدیم-آلژینات و کلسیم	[۲۹]
ROS	پیوند استر بورات	موپیروسین، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ	N ¹ ، N ³ ، N ³ - تترامیتیل پروپان-۳، دی‌آمینوم و AVP	[۳۰]
	پیوند هیدروژنی	-	کیتوزان و TA کوآترنیزه شده	
	پیوند فنیل بورونیک استر	داکسی سایکلین هیدروکلراید	سدیم آلژینات و سدیم هیالورونات اصلاح شده توسط ۳-آمینوفنیل بوریک اسید و PVA	[۳۱]
آنزیم	پیوند استر فنیل بورونیک	-	PVA، TA و PPBA	[۳۲]
	پپتید قابل تجزیه MMP	ADSC-exo	PEG چهار بازویی عامل‌دار شده توسط مالیمید، پپتیدهای سوسترای [MMP(W)x] و PFG دی‌تیول	[۳۳]
گلوکز	کیلیت فلزی و پیوند هیدروژنی	کورکومین	ال-کارنوزین (بتا-آلانین-ال-هیستیدین) و فیبروئین ابریشم	[۳۴]
	پیوندهای بورات	انسولین	ژلاتین متاکریلات، ۴- (۲- اکریل آمید اتیل آمینوفورمیل) -۳- فلوروبنزن بوریک اسید و گلوکونیک اسید (G-انسولین)	[۳۵]
	GOX	دفروکسامین مزینات	GOX، 2-6H ₂ O Zn(NO ₃) ₂ ، DFO، IDA	[۳۶]
PH / ROS	پیوندهای فنیل بورونیک استر	-	هیالورونیک اسید متاکریلات و کاتچین اصلاح شده با PBA	
	پیوند آمید و پیوند ایمین، گروه مرکاپتان	نانوذرات اکسید روی، پائونیفلورین	ژلاتین اصلاح شده با اتیلن‌دی‌آمین پائونیفلورین و دکستروز اکسید شده	[۲۴]
	پیوندهای استر بورونیک و پیوند ایمین	دیکلوفناک سدیم، مانگیفرین	اکسی‌گلوکان پیوند شده با فنیل بورونیک اسید و ۴- پلی لیزین پیوند شده با کافئیک اسید	[۲۵]
pH / گلوکز	پیوندهای بنزوئیک-ایمین و پیوندهای فنیل بورونیک استر	انسولین و فیبروبلاست‌ها	کیتوزان اصلاح شده با فنیل بورونیک، PVA و پلی (اتیلن گلیکول) پوشیده شده با بنزآلدهید	[۳۷]
	پیوند ایمین و پیوند فنیل بورات	متفورمین و اکسید گرافن	PEG اصلاح شده با فرمیل بنزوئیک اسید و PBA، دی‌هیدروکافئیک اسید و کیتوزان پیوند شده با L-آرژنین	[۳۸]
pH / دما	برهمکنش آبریز AAc	نانوذرات نقره فوق کوچک	N-PNIPAM and AAc	[۳۹]
	پیوند ایمین، برهمکنش آبریز	اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی	پلورونیک F127، اکسید هیالورونیک اسید و پلی-L-لیزین	[۴۰]
نور / مغناطیسی	نانوذرات مغناطیسی در MXene، برهمکنش آبریز	نانوذرات نقره	نانوذرات مغناطیسی Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ ، PNIPAM و آلژینات	[۴۱]
	ژلاتین (سوسترای MMP-9)	برهمکنش آبریز	ژلاتین کورکومین و پلورونیک F127	[۴۲]

با این حال، رفتار آزادسازی دارو را نمی‌توان با توجه به محیط‌های مختلف زخم تنظیم کرد. برای دستیابی به آزادسازی کنترل‌شده دارو در محل زخم، هو و همکارانش [۲۹] یک هیدروژل دو پیوند متقاطع پاسخگو به pH را طراحی کردند که AgNPs و داروی رگ‌زایی (DFU (hydrogel@AgNPs&DFO را با خواص ضدباکتریایی و رگ‌زایی نشان داده شده پوشش می‌دهد شکل ۵. در زخم‌های دیابتی اسیدی و آلوده به باکتری، ترک خوردگی باز شیف دوگانه، نمک آمونیوم چهارتایی کیتوزان و آزادسازی نانوذرات نقره می‌تواند به سرعت باکتری‌های موجود در محل زخم را از بین ببرد و التهاب را کاهش دهد، در حالی که دسفروکسامین (DFO) رگ‌زایی را در محل زخم افزایش می‌دهد.

سرعت آزادسازی هیدروژل در pH=0.5 سریع‌تر از pH=7.4 بود و در موش‌های دیابتی نوع ۲ القاشده توسط استرپتوزوسین، زخم‌های آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس (*S. aureus*) پس از ۱۰ روز به‌طور کامل بهبود یافتند، درحالی‌که زخم‌های گروه کنترل ۱۷ روز طول کشید تا بهبود یابند.

برای پانسمان‌های زخم چند منظوره، آزادسازی دارو تأثیر زیادی بر اثر درمان زخم دارد. با کمک تغییرات pH در محیط زخم، آزادسازی دارو براساس تقاضا می‌تواند به‌طور دقیق انجام شود و از تجویز مکرر دارو یا ایجاد مقاومت دارویی در عمل بالینی جلوگیری شود. با این حال، این امر چالش‌های جدیدی را نیز برای تولید پانسمان‌های زخم ایجاد می‌کند. از یک طرف، pH خود پانسمان باید مناسب باشد تا از ایجاد تحریک جدید در زخم جلوگیری شود. از طرف دیگر، باید حساسیت مناسبی به واکنش‌های pH در محل زخم داشته باشد تا آزادسازی طبیعی داروها تضمین شود.

پانسمان هیدروژلی پاسخگو به ROS

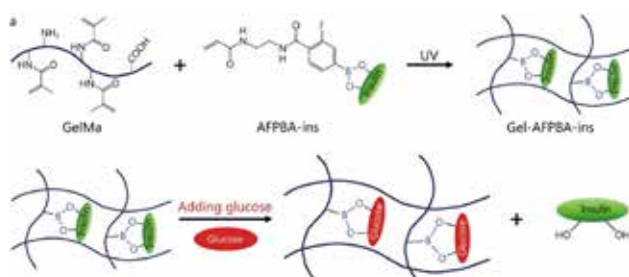
سطوح بالای ROS یک عامل کلیدی، مانع بهبود زخم‌های دیابتی هستند و همچنین موضوع داغی در تحقیقات هیدروژل‌های پاسخگو می‌باشند. ژائو و همکارانش [۴۹] یک هیدروژل جاذب ROS توسعه دادند که به غلظت‌های بالای ROS در ریزمحیط زخم پاسخ می‌دهد و با آنتی‌بیوتیک‌ها و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) یک فاکتور رشد که بازسازی بافت را تقویت می‌کند، پر شده است (شکل ۶ الف) پانسمان هیدروژل می‌تواند به‌طور قابل توجهی سطح ROS درون سلولی را کاهش دهد، ترشح فاکتور پیش‌التهابی را کاهش دهد، تغییر فنوتیپ ماکروفاژ را تنظیم کند، تشکیل رگ‌های خونی و کلاژن جدید را تقویت کند و توانایی بهبود زخم را به‌طور قابل توجهی بهبود بخشد. کیتوزان چهارتایی (QCS) یک مشتق پلی‌ساکارید با بار مثبت از کیتوزان است که عملکرد ضدباکتریایی ذاتی از خود نشان می‌دهد و اغلب به‌عنوان یک ماده ضدباکتری مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵۰]. تانن یک ماده زیست‌فعال است که لخته‌شدن را افزایش می‌دهد و همچنین یک مولکول طبیعی کوچک با محتوای بالای هیدروکسیل فنلی است که ممکن است ROS را پاکسازی کند. پان و

از آنجایی که محیط هیپرگلیسمی همیشه مانعی در درمان زخم‌های دیابتی است، عملکردهای فیزیولوژیکی پانسمان‌های هیدروژل بالینی موجود ضعیف و بی‌پاسخ به ریزمحیط پیچیده هستند که منجر به اثربخشی ضعیف می‌شود. پانسمان‌های هیدروژل پاسخگو به گلوکز نه تنها عملکردهای اساسی بارگیری دارو را دارند، بلکه ریزمحیط را نیز برای دستیابی به اثرات درمانی هم‌افزایی بهبود می‌بخشند. با این حال، برای تولید هیدروژل‌های مختلف پاسخگو به گلوکز، اصلاحات خاصی لازم است. به‌عنوان مثال، هیدروژل‌های مبتنی بر PBA باید گزینش‌پذیری PBA به گلوکز را بهبود بخشند، در حالی که هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین (GOX) و (Con A) باید پایداری پروتئین را تضمین کنند.

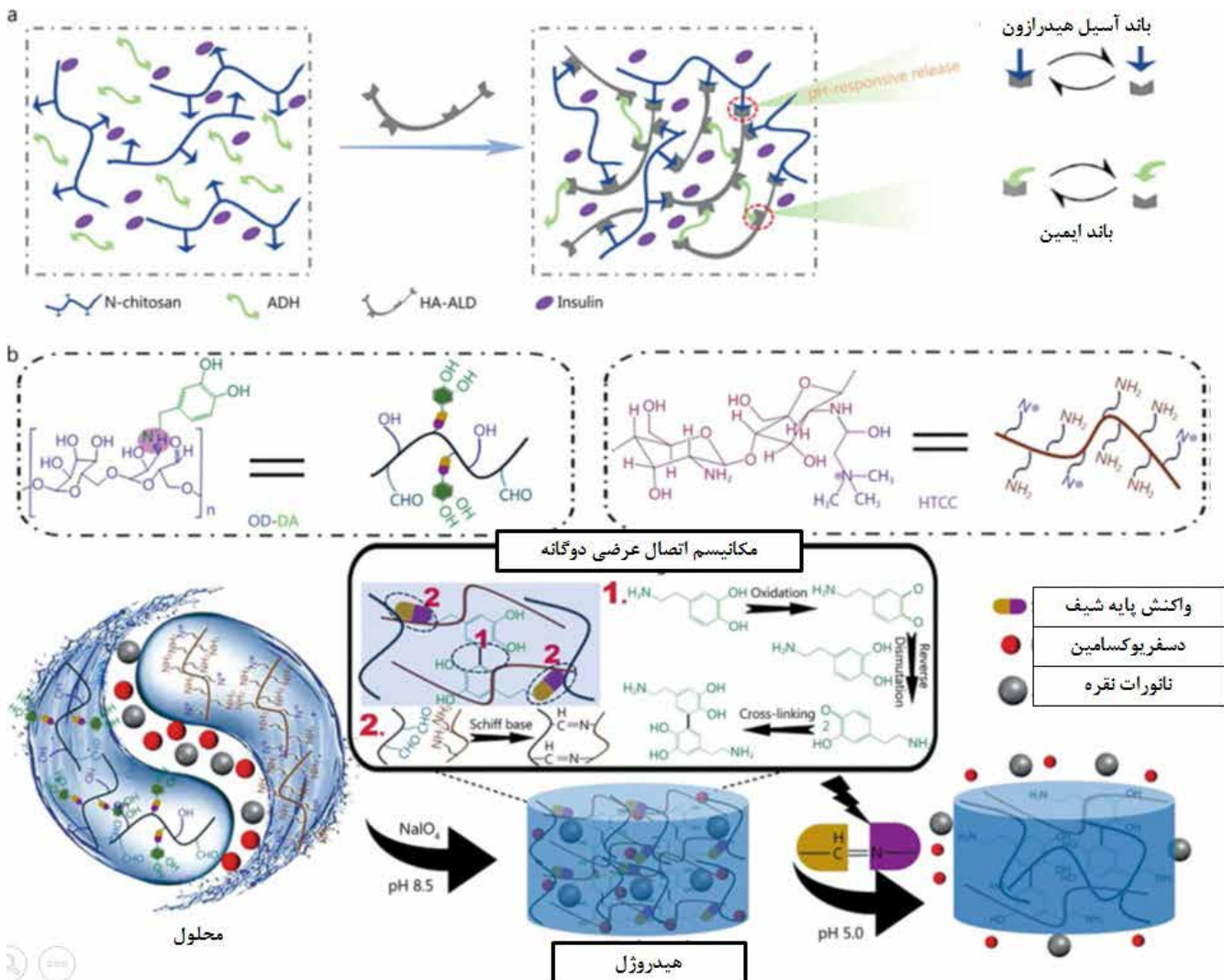
پانسمان هیدروژلی حساس به pH

پانسمان‌های هیدروژلی که حساس به pH هستند، می‌توانند آزادسازی داروها مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و انسولین را در صورت نیاز فراهم کنند که قادر به حفظ غلظت دارو در موقعیت‌های خاص، کاهش عوارض جانبی و بهبود راندمان درمان هستند. نوسان pH در مراحل مختلف بهبود زخم ممکن است با پیشرفت بهبود زخم مرتبط باشد، که pH را به یک شاخص طبیعی برای آزادسازی دارو تبدیل می‌کند. [۴۶] [۴۷].

هیالورونیک اسید (HA) یک پلی‌ساکارید مشتق‌شده از طبیعت است که معمولاً به‌دلیل پتانسیل آن در افزایش مهاجرت سلولی و سیگنال‌دهی مرتبط، به‌عنوان پانسمان زخم استفاده می‌شود. لی و همکارانش [۴۸] از پانسمان هیالورونیک اسید (Healoderm) برای درمان زخم‌های پای دیابتی استفاده کردند و نشان دادند که HA خالص می‌تواند بدون عوارض جانبی دیگر، بهبود زخم را تسریع کند. عفونت زخم دیابتی یک مشکل رایج است و نانوذرات نقره (AgNPs) اغلب علاوه بر آنتی‌بیوتیک‌ها در پانسمان‌های هیدروژل ضدباکتری بالینی استفاده می‌شوند. به‌عنوان مثال، پانسمان Aquacel Ag برای استفاده بالینی، ۱.۲ درصد نقره را با هیدروفیبر Aquacel ترکیب کرده و آن را در سراسر پانسمان توزیع می‌کند و امکان آزادسازی آهسته نقره در محل زخم را تا ۲ هفته فراهم می‌کند و اثر باکتری‌کشی را افزایش می‌دهد.



شکل ۴. فرآیند ساخت و ساختار هیدروژل‌های نمونه پاسخگو به گلوکز. الف) نمودار فرآیند آماده‌سازی هیدروژل‌های Gel-AFPBA-ins برای دستیابی به آزادسازی انسولین پاسخگو به گلوکز و فرآیند آزادسازی انسولین در محیط گلوکز [۳۵]



شکل ۵. فرآیند ساخت و ساختار هیدروژل‌های نمونه پاسخگو به pH (الف) سنتز هیدروژل‌های پاسخگو به pH حاوی انسولین براساس پیوندهای آسید هیدرازون [۲۸]. (ب) مکانیسم سنتز هیدروژل پاسخگو به pH براساس پیوند باز شیف دوگانه و نمودار شماتیک فرآیند آزادسازی AgNPs و دسفریوکسامین در شرایط اسیدی. دی‌هیدرازید اسید آدیپیک ADH، نانوذرات نقره AgNPs، اسید هیالورونیک-آلدئید HA-ALD، کیتوزان N-کربوکسیل اتیل کیتوزان، OD-DA اکسید شده دکستران-دوپامین، کیتوزان HTCC نمک آمونیوم چهارتایی

تزریقی و خودترمیمی می‌دهد که می‌توانند برای زخم‌های عمیق نامنظم تنظیم شوند و به هیدروژل‌ها اجازه می‌دهند تا با موفقیت به آسیب‌های مکانیکی در زخم‌های مفصلی که دائماً در حال حرکت هستند، واکنش نشان دهند. آزمایش‌های درون تنی نشان داد که در مقایسه با فیلم‌های Tegaderm موجود در بازار، هیدروژل PPBA-TA-PVA می‌تواند دوره التهابی زخم‌های دیابتی ناشی از STZ در موش‌ها را به طور قابل توجهی کوتاه کند و بهبود زخم را تسریع کند. تنظیم ریزمحیط‌های زخم برای درمان زخم‌های دیابتی که به سختی بهبود می‌یابند، بسیار مهم است، جایی که اعتقاد بر این است که ROS اضافی عامل کلیدی در تأخیر در ترمیم زخم‌های دیابتی است و می‌تواند باعث عفونت شود. پانسمان‌های هیدروژلی پاسخگو به ROS نه تنها می‌توانند به آزادسازی کنترل شده داروها دست یابند، بلکه سطح ROS را در محل زخم کاهش می‌دهند تا ریزمحیط زخم را بهبود بخشند. با این حال، بررسی چگونگی حفظ سطح

همکارانش [۵۱] یک هیدروژل تزریقی (QT) از QCS و اسید تانیک (TA) تهیه کردند که خواص هموستاتیک، ضدباکتری و پاکسازی ROS بالایی نشان داد و میزان خونریزی را در موش‌هایی که تحت عمل جراحی برداشتن دم قرار گرفتند، به حداقل رساند. به دلیل اکسیداسیون QT، TA با H_2O_2 پس از ۱۲ ساعت به حالت محلول تبدیل می‌شود که به آزادسازی اجزای فعال در شبکه هیدروژل کمک می‌کند. علاوه بر این، در مدل‌های پوست موش‌های دیابتی، گروه درمان QT رسوب کلاژن سریع‌تر و بازسازی بافت پوست تسریع شده را نشان داد. نی و همکارانش [۳۲] همچنین از خواص آنتی‌اکسیدانی TA، همراه با پلی‌فسفازونیتریلن (PPBA) اصلاح شده با اسید فنیل بورونیک و پلی‌وینیل الکل (PVA) استفاده کردند و یک هیدروژل (PPBA-TAPVA) با عملکرد پاسخ‌دهنده به ROS و ضدالتهابی به دست آوردند (شکل ۶ ب) اتصال پویای فنیل‌بورات به هیدروژل‌های PPBA-TA-PVA قابلیت‌های

بهبود می‌بخشد (شکل الف ۷). EXO که توسط برخی سلول‌ها (مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی) آزاد می‌شوند، می‌توانند بهبود زخم را افزایش دهند.

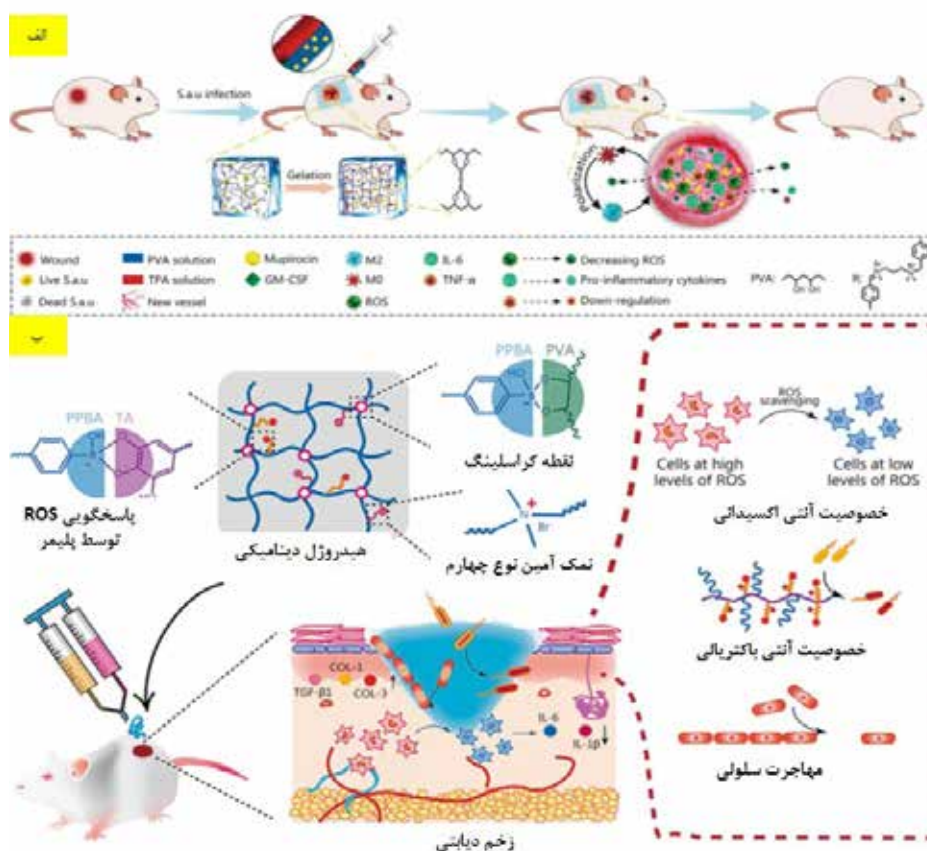
پانسمان‌های هیدروژلی حساس به دما

دما ارتباط نزدیکی با بهبود زخم دارد زیرا بسیاری از میزان پاسخ آنزیمی وابسته به دما هستند، در حالی که دما همچنین یک شاخص کلاسیک از چک لیست علائم و نشانه‌های بالینی است که برای ارزیابی زخم‌های مزمن استفاده می‌شود و همچنین ممکن است به عنوان محرکی برای پانسمان‌های زخم حساس به دما عمل کند. لین و همکاران [۵۳] دمای بستر زخم و پوست اطراف آن را در ۵۰ بیمار مبتلا به زخم‌های فشاری بررسی، ثبت و تجزیه و تحلیل کردند و دریافتند که دمای بالاتر در اطراف زخم، بهبود زخم را تسهیل می‌کند. فیرهلر و همکاران [۵۴] دمای پوست اطراف زخم‌ها را در ۴۰ بیمار مبتلا به زخم‌های مزمن پا بررسی کردند و دریافتند که میانگین دما هنگام عفونت زخم‌ها بیش از

طبیعی ROS در زخم‌های دیابتی نیز ارزشمند است، زیرا سطوح خاصی از ROS می‌تواند باکتری‌ها را از بین ببرد و بهبود زخم را تسریع کند.

پانسمان هیدروژلی پاسخگو به آنزیم

در مقایسه با زخم‌های معمولی، زخم‌های دیابتی MMPها را بیش از حد بیان می‌کنند که روند بهبود زخم را به تأخیر می‌اندازد. یک پانسمان هیدروژلی پاسخگو به MMP می‌تواند باعث غیرفعال شدن MMPها شود یا از طریق رقابت با سوبسترا از سلول‌ها محافظت کند، که یک روش بالقوه عملی برای تسریع بالینی بهبود زخم است. با دانستن اینکه Zn^{2+} می‌تواند بر فعالیت MMP-9 تأثیر مثبت بگذارد [۵۲] سوناموتو و همکارانش [۳۴] هیدروژل کامپوزیتی فیبروئین ابریشم (SF) حاوی کورکومین و L-کارنوزین (L-car@cur/SF) را توسعه دادند. L-کارنوزین با کیلیت کردن Zn^{2+} در مرکز فعال MMP، فعالیت MMP-9 را سرکوب می‌کند و همراه با کورکومین التهاب محل زخم دیابتی را تسکین می‌دهد و به‌طور مؤثر بهبود زخم را در موش‌های دیابتی



شکل ۶. فرآیند ساخت و ساختار هیدروژل‌های نمونه‌ی پاسخگو به ROS (الف) تشکیل و مکانیسم یک هیدروژل مبتنی بر PVA که با یک لینکر پاسخگو به ROS بارگذاری شده و حاوی مواد درمانی برای درمان زخم‌های دارای عفونت باکتریایی است. (ب) سنتز شمتایک هیدروژل پاسخگو به ROS، PBA-TA-PVA و مکانیسم ضدالتهابی آن در محل زخم‌های دیابتی. کلاژن-۱، COL-۱، ۳COL، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ GM-CSF، اینترلوکین-۱، IL-1 β ، اینترلوکین-۶، IL-6، پلی‌فسفاژن اصلاح‌شده با اسید فنیل‌بوریک PPBA، پلی‌وینیل‌الکل PVA، گونه‌های اکسیژن فعال ROS، استاتیلوکوکوس اورئوس S.a.u، فاکتور نکروز تومور TNF- α ، اسید تانیک TA، TPA N1، (۴-بورونونیل)-N3، (۴-بورونوفنیل)-N1، N1، N3، N3-ترامتیل پروپان-۱، ۲-دی‌آمینوم، فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ۱ TGF- β ۱

۲ درجه فانهیت افزایش می‌یابد. هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند با تغییر دما بین فازهای محلول و چسب تغییر کنند و سازگاری بهتری با زخم‌های ناهموار داشته باشند. علاوه بر این، داروهای بارگذاری شده می‌توانند در طول فرآیند کوچک‌شدن هیدروژل‌های حساس به دما آزاد شوند تا تنظیم رهایش دارو را ممکن سازند. محلول‌های پلیمری با دمای بحرانی بالای محلول (UCST) با خنک‌شدن زیر UCST در یک سیستم برگشت‌پذیر حرارتی مثبت، کوچک می‌شوند، در حالی که هیدروژل‌های برگشت‌پذیر حرارتی منفی با دمای بحرانی پایین‌تر محلول (LCST) با گرم‌شدن بالای LCST کوچک می‌شوند. هیلمن و همکارانش [۵۵] هیدروژل Poloxham 407 25 wt% را به‌عنوان حامل مورفین برای درمان زخم‌های شدید پوستی انتخاب کردند. این پانسمان هیدروژلی دارو را تا یک روز آزاد می‌کند و امکان تسکین مداوم درد و جلوگیری از تعویض مکرر پانسمان را فراهم می‌کند. مهم‌تر از همه، پانسمان هیدروژلی حساس به دما نه تنها می‌تواند به دمای پوست انسان پاسخ دهد، بلکه توسط دمای محیط خارجی نیز تنظیم می‌شود. اگرچه این فرآیند ساده به‌نظر می‌رسد، اما الزامات دمایی آن در فرآیند تولید، حمل و نقل و ذخیره‌سازی هنوز سختگیرانه است. بنابراین، لازم است تفاوت‌های دمایی ناشی از عوامل محیطی (مثلاً منطقه یا فصل) و همچنین عوامل فیزیولوژیکی (مثلاً سن) به‌طور کامل در نظر گرفته شود.

پانسمان هیدروژلی با واکنش دوگانه

تغییرپذیری فردی ممکن است منجر به تغییر زیاد اثرات هیدروژل‌های تک‌واکنشی در زخم‌های دیابتی شود، در حالی که هیدروژل‌های با واکنش دوگانه می‌توانند هر پاسخ را برای دستیابی به اثرات درمانی بهتر جبران کنند. علاوه بر این، از آنجایی که وضعیت محیطی زخم با گذشت زمان تغییر می‌کند، در زمان‌های مختلف به داروهای مختلفی نیاز است. پانسمان‌های هیدروژلی با واکنش دوگانه می‌توانند آزادسازی کنترل‌شده مکانی-زمانی دارو را انجام دهند تا از ایجاد مقاومت دارویی یا سایر عوارض جانبی نامطلوب جلوگیری شود.

۱. پانسمان هیدروژلی با واکنش دوگانه به pH/ROS

زخم‌های دیابتی تمایل به ایجاد عفونت باکتریایی مداوم دارند که منجر به pH پایین‌تر، طولانی‌تر شدن دوره التهابی و افزایش بیشتر غلظت ROS می‌شود که دشواری درمان بالینی را افزایش می‌دهد. پانسمان‌های هیدروژلی پاسخگو به pH/ROS امکان آزادسازی متوالی دارو را فراهم می‌کنند که می‌تواند محیط مطلوب‌تری را برای آزادسازی بعدی دارو فراهم کند و روند بهبود زخم دیابتی را برای بهبود دسترسی به دارو و تسریع بهبود زخم، بهتر تنظیم کند. گو و همکارانش [۲۴] هیدروژل‌های پاسخگو به pH/ROS را طراحی کردند که با نانوذرات اکسید روی ضد میکروبی ZnO و میسل‌های پوشیده‌شده با پائونیفلورین Pf تزریق شده بودند. پاسخگویی به pH هیدروژل‌ها توسط یک پایه شیف پویا از

ژلاتین اصلاح‌شده با اتیلن دی آمین و ODex فعال می‌شود. ژلاتین به تنهایی دارای ویژگی‌های هموستاتیک قوی است، در حالی که Pf یک ترکیب رگ‌زا است که در میسل‌های ساخته‌شده توسط پلیمر آمفی‌فیلیک DSPE-TK-PEG2k-NH₂ وجود دارد. گروه مرکپتان موجود در تیوکتال TK میسل‌ها را به ROS پاسخ می‌دهد. در نتیجه، پانسمان هیدروژل نه تنها هموستاز را افزایش می‌دهد، بلکه امکان آزادسازی متوالی داروهای ضدباکتری و رگ‌زا را نیز فراهم می‌کند و روند بهبود زخم دیابتی را در موش‌های دیابتی به‌طور قابل توجهی تسریع می‌کند. پلی‌پپتید ضدباکتری E-پلی‌لیزین حاوی گروه‌های آمینه است که پیوندهای شیف باز و گروه‌های کاتکول را ایجاد می‌کنند که پیوندهای بور استر را تولید می‌کنند. وو و همکارانش [۲۵] از اکسی‌گلکان پیوندشده با فنیل‌بورونیک اسید و E-پلی‌لیزین CE پیوندشده با کافیک اسید برای تشکیل هیدروژل‌هایی با دو پیوند کووالانسی پویا استفاده کردند: پیوندهای شیف باز و بور استر. هیدروژل‌ها با داروی ضدالتهاب دیکلوفناک سدیم DS و میسل‌های حساس به pH (MIC@MF) حاوی داروی رگ‌زایی مانگفرین MF بارگذاری شدند. در محیط زخم دیابتی با pH پایین و ROS بالا، DS و CE به سرعت آزاد می‌شوند تا شرایط ضدباکتریایی را تقویت کرده و التهاب را محدود کنند، در حالی که MF به آرامی و به‌طور مداوم آزاد می‌شود تا رگ‌زایی را تقویت کند. این آزادسازی زمانی و مکانی خاص داروها می‌تواند روند بهبود زخم را در موش‌های دیابتی SD تسریع کند. چنین پانسمان‌های زخم با واکنش دوگانه، بستری امیدوارکننده برای کاربرد بالینی داروهای حساس یا داروهایی با الزامات عملکرد مکانی-زمانی خاص فراهم می‌کنند، اگرچه تهیه چنین پانسمان‌هایی ممکن است دقیق‌تر باشد و نیاز به ارزیابی دقیق‌تری از آزادسازی داروهای مختلف داشته باشد.

۲. پانسمان هیدروژلی حساس به pH/گلکز

پانسمان‌های زخم هیدروژلی حساس به گلکز معمولاً تغییرات pH ایجاد می‌کنند و مقدار pH در محل زخم به‌طور قابل توجهی بر عملکرد برخی داروها و پیشرفت بهبود زخم تأثیر می‌گذارد. استفاده از هیدروژل حساس به pH/گلکز می‌تواند این عارضه جانبی پانسمان‌های هیدروژلی حساس به گلکز را با به حداقل رساندن تغییر مقدار pH در محل زخم جبران کند. ژائو و همکارانش [۳۷] یک پانسمان هیدروژلی حساس به pH و گلکز براساس پیوندهای بنزوئیک-ایمین و فنیل بورونات استر برای رساندن انسولین و فیبروبلاست‌ها برای درمان زخم‌های دیابتی گزارش کردند. انسولین به‌طور مداوم در محیط pH پایین و گلکز بالای زخم‌های دیابتی ترشح می‌شود تا با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ انسولین، بهبود زخم را بهبود بخشد، درحالی‌که فیبروبلاست‌ها با تولید مولکول‌های ECM و ترشح فاکتورهای رشد، رگ‌زایی را افزایش می‌دهند. نتایج درون تنی نشان داد که بهبود زخم، رگ‌زایی جدید و رسوب کلاژن در موش‌های دیابتی القاشده توسط STZ که با پانسمان‌های هیدروژل

Ag را در صورت نیاز آزاد کند تا اثر ضدباکتریایی بالایی در زخم‌های موش‌های آلوده به *S. aureus* ایجاد کند، که می‌تواند راهنمایی برای تحول بالینی و درمان زخم‌های مزمن باشد.

۴. پانسمان هیدروژلی حساس به دما/آنزیم

دما عامل کلیدی در تشکیل هیدروژل‌های حساس به دما و فعالیت آنزیم‌ها است. در یک محدوده خاص، با افزایش دما، ژل برای آزادسازی داروها کوچک می‌شود، در حالی که فعالیت آنزیم افزایش می‌یابد و آزادسازی سریع داروها را بیشتر می‌کند. هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند پایداری دارورسانی را بهبود بخشند و ظرفیت بارگذاری خوبی برای داروهای آبریز و نامحلول دارند. کورکومین یک پلی‌فنول طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است که در تمام مراحل به بهبود زخم کمک می‌کند. با این حال، از آنجایی که کورکومین یک مولکول آبریز کوچک با حلالیت ضعیف است، مقادیر بیش از حد کورکومین می‌تواند باعث اختلال در عملکرد میتوکندری شود و بنابراین ایجاد یک سیستم دارورسانی کارآمد و تنظیم‌شده بسیار مهم است. لیو و همکارانش [۴۲] نانوذرات کورکومین CNPs را که با خودآرایی کورکومین در ژلاتین CNPs@GMs تشکیل شده‌اند، کپسوله کردند. ژلاتین با افزایش غلظت کورکومین به بیان بیش از حد MMP-9 در محل زخم پاسخ می‌دهد. برای دستیابی به آزادسازی آهسته و پایدار دارو، CNPs@GMs با هیدروژل حساس به دما F127 ترکیب می‌شود تا یک پانسمان هیدروژلی با پاسخ دوگانه تشکیل دهد. این پانسمان هیدروژلی قادر به آزادسازی اختصاصی کورکومین در محل زخم است که باعث افزایش عملکرد دارو و کاهش آسیب سلولی می‌شود و بهبود ساختار و عملکرد پوست زخم در موش‌های دیابتی را تسریع می‌کند. با این حال، این نوع پانسمان هیدروژلی باید خواص مکانیکی و آبدوستی خاصی را داشته باشد تا اطمینان حاصل شود که آنزیم‌های محل زخم می‌توانند وارد ژل شوند. علاوه بر دما، فعالیت آنزیم نیز تحت تأثیر pH قرار می‌گیرد و این ممکن است بر اثربخشی بالینی پانسمان تأثیر بگذارد.

۵. پانسمان هیدروژلی حساس به نور/مغناطیس

علاوه بر تحریک ریزمحیط در محل زخم، می‌توان از محرک‌های خارجی متعددی مانند نور، میدان‌های مغناطیسی و میدان‌های الکتریکی نیز در سیستم دارورسانی هوشمند استفاده کرد. میدان مغناطیسی و نور مادون قرمز نزدیک به دلیل نفوذ قوی در بافت و حساسیت بالا، اولین انتخاب‌ها برای درمان زخم‌های عمیق هستند. یانگ و همکارانش هیدروژل مبتنی بر MXene را برای پوشاندن نانوذرات مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ (MNPs@MXene) با تبدیل حرارتی مغناطیسی و NIR انتخاب کردند و سپس آنها را در یک هیدروژل شبکه دوگانه PNIPAM-آلژینات (NIPAM-Alg) ادغام کردند. برای افزایش ویژگی‌های ضدباکتریایی سیستم هیدروژل، AgNPs اضافه شدند. MNP ها هنگام قرار گرفتن در

انسولین/L929 درمان شده بودند، افزایش یافت. تصور می‌شود که L-آرژنین (LAG) ترشح انسولین را افزایش می‌دهد که می‌تواند پشتیبانی خوبی برای بهبود زخم دیابتی باشد. متفورمین (Met) یک داروی خط اول در درمان بالینی دیابت نوع II است که می‌تواند حساسیت سلول‌های موضعی به انسولین را افزایش دهد، اما فراهمی زیستی خوراکی محدودی دارد و نیمه عمر کوتاهی دارد. لیانگ و همکارانش [۳۸] یک پانسمان هیدروژل چند منظوره، PC/GO/Met، با خواص چسبندگی ضدباکتری، آنتی‌اکسیدانی و رسانایی ایجاد کردند. به عنوان مثال، پیوند شیف-باز و پیوند فنیل بورات که بین PEGS-PBA-BA-CS-DA-LAG (PC) تشکیل می‌شوند، می‌توانند به pH و گلوکز در محل زخم پاسخ دهند و به هیدروژل اجازه می‌دهند نه تنها به آزادسازی خاص دارو دست یابد، بلکه توانایی حذف خوبی نیز داشته باشد. نتایج آزمایش‌های حیوانی نشان داد که کیفیت پوست بازسازی شده موش‌های مبتلا به دیابت نوع II در گروه تحت درمان با هیدروژل PC بهتر از گروه کنترل بود، همچنین با بافت گرانولاسیون فراوان، افزایش رسوب کلاژن، بازسازی بهتر فولیکول مو و رگ‌زایی واضح‌تر. هیدروژل‌های پاسخگو به pH/گلوکز نه تنها به پاسخ‌های pH و گلوکز اجازه می‌دهند تا یکدیگر را تقویت کنند، بلکه یکدیگر را نیز جبران می‌کنند و در نتیجه بهبود زخم دیابتی را تسریع می‌کنند. با این حال، سطح گلوکز خون بیماران دیابتی در نوسان است و افراد تفاوت زیادی با هم دارند. اینکه آیا این موضوع بر رفتار آزادسازی دارو از پانسمان تأثیر می‌گذارد یا خیر، باید قبل از آزمایش‌های بالینی به‌طور کامل ارزیابی شود.

۳. پانسمان هیدروژلی حساس به pH/دما

پانسمان‌های هیدروژلی که به pH/دما حساس هستند، مزایای متعددی را در بهبود زخم‌های دیابتی نشان داده‌اند، به عنوان مثال، آنها به سرعت در محل زخم ژل تشکیل می‌دهند، چسبندگی و غلظت موضعی داروها را افزایش می‌دهند و متعاقباً با تغییر pH، ژل را از طریق تخریب از بین می‌برند.

PNIPAM دارای $\text{LCST} = 0.32$ درجه سانتیگراد است و می‌تواند به‌طور خودبه‌خودی از زنجیره‌های آبدوست (محلول) به آبریز (نامحلول) تبدیل شود. LCST اغلب با اصلاح مونومرهای آبدوست تغییر می‌کند. حیدری و همکارانش [۳۹] با ایجاد پیوند عرضی N-PNIPAM و اسید اکریلیک AAc پر شده با AgNP که می‌تواند مطابق با تغییرات ریزمحیطی آزاد شود، هیدروژلی با حساسیت به دما و pH تهیه کردند تا عفونت باکتریایی را در محل زخم به‌طور موثر سرکوب کنند. دمای بحرانی N-PNIPAM (LCST) پس از کوپلیمریزاسیون با AAc به ۳۶.۵ درجه سانتیگراد افزایش یافت و هیدروژل زمانی تشکیل شد که دمای آن نزدیک به دمای بدن انسان بود، در حالی که AAc، به عنوان یک اسید ضعیف، پس از افزایش pH باعث تورم هیدروژل شده و به تدریج AgNP ها را آزاد می‌کرد. آزمایش‌های درون‌تنی نشان داد که هیدروژل هوشمند PNIPAM-PAA-AgNPs می‌تواند یون‌های

محرك‌ها که توسط عوامل بیماری‌زای میکروبی ایجاد می‌شوند، طراحی شده‌اند و در نتیجه اختلال در میکروبیوتای مفید بومی را به حداقل می‌رسانند.

۳. طراحی هیدروژل‌های زیست‌تخریب‌پذیر و خودترمیم‌شونده با حداقل تشکیل اسکار و دوام مکانیکی افزایش یافته، که از طریق برهمکنش‌های کووالانسی یا سوپرا مولکولی پویا حاصل می‌شود و امکان ترمیم خودکار و عملکرد طولانی‌مدت در محل را فراهم می‌کند.

به‌طور کلی، نوآوری مداوم در طراحی و توسعه هیدروژل‌های زیست‌سازگار و خون‌ساز - از طریق بررسی مواد، ترکیبات، روش‌های اتصال عرضی و استراتژی‌های عامل‌دار کردن متنوع - بینش‌های ارزشمندی را برای محققانی که قصد ایجاد پانسمان‌های زخم نسل بعدی با قابلیت‌های چندمنظوره و کاربردهای متنوع زیست‌پزشکی را دارند، فراهم می‌کند.

۴. ترکیب ترکیبات تولیدکننده اکسیژن، مانند پراکسید کلسیم یا دی‌اکسید منگنز، در هیدروژل‌ها برای بهبود اکسیژن‌رسانی آنها در محیط‌های زخم هیپوکسیک، و در نتیجه افزایش رگ‌زایی، رسوب کلاژن و بازسازی کلی بافت.

۵. مهندسی هیدروژل‌های ضدبیوفیلم با ترکیب مهارکننده‌های سنجش حد نصاب و عوامل مختل‌کننده بیوفیلم برای مبارزه مؤثر با عفونت‌های مزمن زخم و تسهیل بهبود سریع.

معرض نور NIR یا تحریک مکرر توسط یک میدان مغناطیسی متناوب خارجی، گرما ایجاد می‌کنند و باعث می‌شوند هیدروژل به‌سرعت گرم شود، کوچک شود و داروها را آزاد کند. نتایج تجربی آزادسازی نانوذرات نقره نشان می‌دهد که اعمال تحریک خارجی بر هیدروژل‌های مبتنی بر MXene می‌تواند آزادسازی دقیق و قابل کنترل دارو را محقق کند. این هیدروژل هوشمند آزادسازی دارو که توسط NIR القا می‌شود، عملکرد رضایت‌بخشی را در درمان زخم‌های عمیق عفونی نشان داده است. محیط زخم تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد و بنابراین پانسمان‌ها باید نسبت به تغییرات بسیار حساس باشند. با این حال، در مقایسه با تحریک محیطی، اگرچه تحریک خارجی می‌تواند سطح دارو را تنظیم کند، اما نیاز به ارزیابی دقیق و به‌موقع از روند بهبود زخم دارد. بنابراین، ممکن است برای استفاده تحت‌نظارت متخصصان مربوطه، به‌جای استفاده روزانه توسط بیماران، مناسب‌تر باشد [۴۱].

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

ریزمحیط پیچیده زخم دیابتی شامل هایپرگلیسمی، pH پایین، ROS بالا، آنزیم‌های بیش‌بیان‌شده و سطوح رشد و فاکتورهای التهابی تنظیم‌نشده منجر به تأخیر طولانی‌مدت در روند بهبود زخم در مرحله التهابی و افزایش خطر عفونت زخم می‌شود و چالشی را برای درمان بالینی زخم‌های دیابتی ایجاد می‌کند. استراتژی‌های درمانی مختلفی برای زخم‌های دیابتی وجود دارد و پانسمان زخم یک جزء مهم است. با این حال، پانسمان‌های زخم هیدروژل پزشکی موجود دارای اثرات استاتیکی هستند که ممکن است باعث خیس‌خوردگی در زخم‌هایی شوند که مدت زیادی طول می‌کشد تا بهبود یابند. کاربرد آنها برای مصارف ضدعفونی نیز بحث‌برانگیز است. به‌طور کلی، در نتیجه مطالعات ارائه‌شده در این مطالعه، پیشرفت‌های قابل‌توجهی را در طراحی و کاربرد مواد زیستی، به ویژه آن‌هایی که شامل توپوگرافی‌های سطحی منحصربه‌فرد و اکسیدهای فلزی نانو/ریزساختار هستند، برای استفاده در پانسمان زخم و مهندسی بافت نشان می‌دهند. استراتژی‌های نوآورانه ارائه‌شده در این مقالات، پتانسیل هیدروژل‌های طبیعی و مصنوعی مختلف را در مراقبت از زخم دیابتی و پزشکی ترمیمی برجسته می‌کند و راه را برای مداخلات درمانی پیشرفته و بهبود نتایج بیمار هموار می‌کند. با نگاهی به پیشرفت‌های آینده، چندین جهت تحقیقاتی امیدوارکننده برای افزایش کاربرد بالینی و اثربخشی درمانی پانسمان‌های زخم مبتنی بر هیدروژل پیشنهاد شده است:

۱. توسعه هیدروژل‌های چندمنظوره که قادر به آزادسازی کنترل‌شده و متوالی چندین عامل زیست‌فعال، مانند عوامل ضد میکروبی، ضدالتهابی و عوامل محرک رشد، برای پشتیبانی از مراحل مختلف بهبود زخم هستند.

۲. ترکیب عوامل ضدباکتری طبیعی مقاوم به چنددارو، از جمله باکتریوفاژها، در ماتریس‌های هیدروژل که برای آزادسازی هدفمند و پاسخ‌دهنده به

References:

1. A. Awasthi, M. Gulati, B. Kumar, J. Kaur, S. Vishwas, R. Khursheed, O. Porwal, A. Alam, A. Kr, L. Corrie, R. Kumar, A. Kumar, M. Kaushik, N.K. Jha, P.K. Gupta, D.K. Chellappan, G. Gupta, K. Dua, S. Gupta, R. Gundamaraju, P.V. Rao, S.K. Singh, Recent Progress in Development of Dressings Used for Diabetic Wounds with Special Emphasis on Scaffolds., *Biomed Res. Int.* 2022 (2022) 1659338. <https://doi.org/10.1155/2022/1659338>.
2. M. Farahani, A. Shafiee, Wound Healing: From Passive to Smart Dressings., *Adv. Healthc. Mater.* 10 (2021) e2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>.
3. Y. Wang, H.-Q. Lv, X. Chao, W.-X. Xu, Y. Liu, G.-X. Ling, P. Zhang, Multimodal therapy strategies based on hydrogels for the repair of spinal cord injury., *Mil. Med. Res.* 9 (2022) 16. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00376-1>.
4. L. Zhou, T. Min, X. Bian, Y. Dong, P. Zhang, Y. Wen, Rational Design of Intelligent and Multifunctional Dressing to Promote Acute/Chronic Wound Healing., *ACS Appl. Bio Mater.* (2022). <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00500>.
5. S. Matoori, A. Veves, D.J. Mooney, Advanced bandages for diabetic wound healing., *Sci. Transl. Med.* 13 (2021). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4839>.
6. S. Wu, Y. Yang, S. Wang, C. Dong, X. Zhang, R. Zhang, L. Yang, Dextran and peptide-based pH-sensitive hydrogel boosts healing process in multidrug-resistant bacteria-infected wounds., *Carbohydr. Polym.* 278 (2022) 118994. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118994>.
7. S. Wang, H. Zheng, L. Zhou, F. Cheng, Z. Liu, H. Zhang, L. Wang, Q. Zhang, Nanoenzyme-Reinforced Injectable Hydrogel for Healing Diabetic Wounds Infected with Multidrug Resistant Bacteria., *Nano Lett.* 20 (2020) 5149–5158. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01371>.
8. R. Zhao, H. Liang, E. Clarke, C. Jackson, M. Xue, Inflammation in Chronic Wounds., *Int. J. Mol. Sci.* 17 (2016). <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>.
9. F.M. Davis, A. Kimball, A. Boniakowski, K. Gallagher, Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads., *Curr. Diab. Rep.* 18 (2018) 2. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0970-z>.
10. A.E. Boniakowski, A.S. Kimball, B.N. Jacobs, S.L. Kunkel, K.A. Gallagher, Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing., *J. Immunol.* 199 (2017) 17–24. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700223>.
11. R.G. Rosique, M.J. Rosique, J.A. Farina Junior, Curbing Inflammation in Skin Wound Healing: A Review., *Int. J. Inflamm.* 2015 (2015) 316235. <https://doi.org/10.1155/2015/316235>.
12. R.E. Mirza, M.M. Fang, E.M. Weinheimer-Haus, W.J. Ennis, T.J. Koh, Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice., *Diabetes* 63 (2014) 1103–1114. <https://doi.org/10.2337/db13-0927>.
13. U.A. Okonkwo, L.A. DiPietro, Diabetes and Wound Angiogenesis., *Int. J. Mol. Sci.* 18 (2017). <https://doi.org/10.3390/ijms18071419>.
14. J. Berlanga-Acosta, G.S. Schultz, E. López-Mola, G. Guillen-Nieto, M. García-Siverio, L. Herrera-Martínez, Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing., *Biomed Res. Int.* 2013 (2013) 256043. <https://doi.org/10.1155/2013/256043>.
15. K.B. Narayanan, R. Bhaskar, Innovations in Designing Hydrogels for Advanced Wound Dressing Applications: An Editorial Review, *Gels*. 11 (2025) 4–9. <https://doi.org/10.3390/gels11050332>.
16. N. Dasari, A. Jiang, A. Skochdopole, J. Chung, E.M. Reece, J. Vorstenbosch, S. Winocour, Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring., *Semin. Plast. Surg.* 35 (2021) 153–158. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731460>.
17. K. Ding, M. Liao, Y. Wang, J.R. Lu, Advances in Composite Stimuli-Responsive Hydrogels for Wound Healing: Mechanisms and Applications, *Gels*. 11 (2025) 420. <https://doi.org/10.3390/gels11060420>.
18. S. Tavakoli, A.S. Klar, Advanced Hydrogels as Wound Dressings., *Biomolecules*. 10 (2020). <https://doi.org/10.3390/biom10081169>.
19. S.F. Spampinato, G.I. Caruso, R. De Pasquale, M.A. Sortino, S. Merlo, The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking among Old Drugs., *Pharmaceuticals (Basel)*. 13 (2020). <https://doi.org/10.3390/ph13040060>.
20. Y. Hou, H. Huang, W. Gong, R. Wang, W. He, X. Wang, J. Hu, Co-assembling of natural drug-food homologous molecule into composite hydrogel for accelerating diabetic wound healing., *Biomater. Adv.* 140 (2022) 213034. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213034>.
21. A_novel_dual-adhesive_and_bioactive_hydrogel_activ.pdf,(n.d.).
22. B. Balakrishnan, M. Mohanty, P.R. Umashankar, A. Jayakrishnan, Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin., *Biomaterials*. 26 (2005) 6335–6342. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.012>.
23. Y. Huang, L. Mu, X. Zhao, Y. Han, B. Guo, Bacterial Growth-Induced Tobramycin Smart Release Self-Healing Hydrogel for Pseudomonas aeruginosa-Infected Burn Wound Healing., *ACS Nano*. 16 (2022) 13022–13036. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05557>.
24. C. Guo, Y. Wu, W. Li, Y. Wang, Q. Kong, Development of a Microenvironment-Responsive Hydrogel Promoting Chronically Infected Diabetic Wound Healing through Sequential Hemostatic, Antibacterial, and Angiogenic Activities, *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 14 (2022) 30480–

30492. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c02725>.
25. Y. Wu, Y. Wang, L. Long, C. Hu, Q. Kong, Y. Wang, A spatiotemporal release platform based on pH/ROS stimuli-responsive hydrogel in wound repairing., *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 341 (2022) 147–165. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.027>.
 26. J.-J. Ye, L.-F. Li, R.-N. Hao, M. Gong, T. Wang, J. Song, Q.-H. Meng, N.-N. Zhao, F.-J. Xu, Y. Lvov, L.-Q. Zhang, J.-J. Xue, Phase-change composite filled natural nanotubes in hydrogel promote wound healing under photothermally triggered drug release., *Bioact. Mater.* 21 (2023) 284–298. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.08.026>.
 27. Y. Chen, X. Wang, S. Tao, Q. Wang, P.Q. Ma, Z.B. Li, Y.L. Wu, D.W. Li, Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties, *Mil. Med. Res.* 10 (2023) 1–24. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00473-9>.
 28. Z. Li, Y. Zhao, H. Liu, M. Ren, Z. Wang, X. Wang, H. Liu, YubinFeng, Q. Lin, C. Wang, J. Wang, pH-responsive hydrogel loaded with insulin as a bioactive dressing for enhancing diabetic wound healing, *Mater. Des.* 210 (2021) 110104. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110104>.
 29. C. Hu, L. Long, J. Cao, S. Zhang, Y. Wang, 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. Eng. J.* 411 (2021) 128564. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128564>.
 30. Z. Zhao, H. Cui, H. Cui, Correction : Decoding tissue complexity : multiscale mapping of chemistry – structure –, (2025) 400044. <https://doi.org/10.1039/d5tb90124c>.
 31. T. Wang, Y. Zheng, Y. Shi, L. Zhao, 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.* 9 (2019) 227–239. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-00609-8>.
 32. Z. Ni, H. Yu, Li Wang, Y. Huang, H. lu, H. Zhou, Q. Liu, Multistage ROS-Responsive and Natural Polyphenol-Driven Prodrug Hydrogels for Diabetic Wound Healing, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 14 (2022). <https://doi.org/10.1021/acsami.2c15686>.
 33. T. Jiang, S. Liu, Z. Wu, Q. Li, S. Ren, J. Chen, X. Xu, C. Wang, C. Lu, X. Yang, Z. Chen, ADSC-exo@MMP-PEG smart hydrogel promotes diabetic wound healing by optimizing cellular functions and relieving oxidative stress, *Mater. Today Bio.* 16 (2022) 100365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100365>.
 34. J. Sonamuthu, Y. Cai, H. Liu, M.S.M. Kasim, V.R. Vasanthakumar, B. Pandi, H. Wang, J. Yao, MMP-9 responsive dipeptide-tempted natural protein hydrogel-based wound dressings for accelerated healing action of infected diabetic wound., *Int. J. Biol. Macromol.* 153 (2020) 1058–
 1069. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.236>.
 35. Z. Guo, H. Liu, Z. Shi, L. Lin, Y. Li, M. Wang, G. Pan, Y. Lei, L. Xue, Responsive hydrogel-based microneedle dressing for diabetic wound healing, *J. Mater. Chem. B.* 10 (2022) 3501–3511. <https://doi.org/10.1039/D2TB00126H>.
 36. J. Yang, W. Zeng, P. Xu, X. Fu, X. Yu, L. Chen, F. Leng, C. Yu, Z. Yang, Glucose-responsive multifunctional metal-organic drug-loaded hydrogel for diabetic wound healing., *Acta Biomater.* 140 (2022) 206–218. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.11.043>.
 37. L. Zhao, L. Niu, H. Liang, H. Tan, C. Liu, F. Zhu, pH and Glucose Dual-Responsive Injectable Hydrogels with Insulin and Fibroblasts as Bioactive Dressings for Diabetic Wound Healing., *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 9 (2017) 37563–37574. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b09395>.
 38. Y. Liang, M. Li, Y. Yang, L. Qiao, H. Xu, B. Guo, 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.* 16 (2022) 3194–3207. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c11040>.
 39. H. Haidari, K. Vasilev, A.J. Cowin, Z. Kopecki, Bacteria-Activated Dual pH- and Temperature-Responsive Hydrogel for Targeted Elimination of Infection and Improved Wound Healing., *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 14 (2022) 51744–51762. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c15659>.
 40. C. Wang, M. Wang, T. Xu, X. Zhang, C. Lin, W. Gao, H. Xu, B. Lei, C. Mao, Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration., *Theranostics.* 9 (2019) 65–76. <https://doi.org/10.7150/thno.29766>.
 41. X. Yang, C. Zhang, D. Deng, Y. Gu, H. Wang, Q. Zhong, Multiple Stimuli-Responsive MXene-Based Hydrogel as Intelligent Drug Delivery Carriers for Deep Chronic Wound Healing., *Small.* 18 (2022) e2104368. <https://doi.org/10.1002/smll.202104368>.
 42. J. Liu, Z. Chen, J. Wang, R. Li, T. Li, M. Chang, F. Yan, Y. Wang, Encapsulation of Curcumin Nanoparticles with MMP9-Responsive and Thermos-Sensitive Hydrogel Improves Diabetic Wound Healing., *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 10 (2018) 16315–16326. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b03868>.
 43. J. Lim, S. Goh, X.J. Loh, Bottom-Up Engineering of Responsive Hydrogel Materials for Molecular Detection and Biosensing, *ACS Mater. Lett.* XXXX (2020). <https://doi.org/10.1021/acsmaterialslett.0c00204>.
 44. R. Yin, M. Bai, J. He, J. Nie, W. Zhang, Concanavalin A-sugar affinity based system: Binding interactions, principle of glucose-responsiveness, and modulated insulin release for diabetes care., *Int. J. Biol. Macromol.* 124 (2019) 724–732. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.261>.
 45. R. Yin, Z. Tong, D. Yang, J. Nie, Glucose-responsive

- insulin delivery microhydrogels from methacrylated dextran/concanavalin A: preparation and in vitro release study., *Carbohydr. Polym.* 89 (2012) 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.02.059>.
46. L.A. Wallace, L. Gwynne, T. Jenkins, Challenges and opportunities of pH in chronic wounds., *Ther. Deliv.* 10 (2019) 719–735. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0066>.
47. S. Schreml, R.-M. Szeimies, S. Karrer, J. Heinlin, M. Landthaler, P. Babilas, The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 24 (2010) 373–378. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03413.x>.
48. M. Lee, S.H. Han, W.J. Choi, K.H. Chung, J.W. Lee, Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study., *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. [and] Eur. Tissue Repair Soc.* 24 (2016) 581–588. <https://doi.org/10.1111/wrr.12428>.
49. H. Zhao, J. Huang, Y. Li, X. Lv, H. Zhou, H. Wang, Y. Xu, C. Wang, J. Wang, Z. Liu, ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds, *Biomaterials*. 258 (2020) 120286. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120286>.
50. L. Min, M. Liu, L. Liu, Z. Rao, C. Zhu, L. Fan, Enzymatic synthesis of quaternary ammonium chitosan-silk fibroin peptide copolymer and its characterization., *Int. J. Biol. Macromol.* 109 (2018) 1125–1131. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.108>.
51. W. Pan, X. Qi, Y. Xiang, S. You, E. Cai, T. Gao, X. Tong, R. Hu, J. Shen, H. Deng, Facile formation of injectable quaternized chitosan/tannic acid hydrogels with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound healing., *Int. J. Biol. Macromol.* 195 (2022) 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.007>.
52. Y. Qian, Y. Zheng, J. Jin, X. Wu, K. Xu, M. Dai, Q. Niu, H. Zheng, X. He, J. Shen, Immunoregulation in Diabetic Wound Repair with a Photoenhanced Glycyrrhizic Acid Hydrogel Scaffold., *Adv. Mater.* 34 (2022) e2200521. <https://doi.org/10.1002/adma.202200521>.
53. Y.-H. Lin, Y.-C. Chen, K.-S. Cheng, P.-J. Yu, J.-L. Wang, N.-Y. Ko, Higher Periwound Temperature Associated with Wound Healing of Pressure Ulcers Detected by Infrared Thermography., *J. Clin. Med.* 10 (2021). <https://doi.org/10.3390/jcm10132883>.
54. M. Fierheller, R.G. Sibbald, A clinical investigation into the relationship between increased periwound skin temperature and local wound infection in patients with chronic leg ulcers., *Adv. Skin Wound Care.* 23 (2010) 361–369. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000383197.28192.98>.
55. S. Heilmann, S. Küchler, C. Wischke, A. Lendlein, C. Stein, M. Schäfer-Korting, A thermosensitive morphine-containing hydrogel for the treatment of large-scale skin wounds., *Int. J. Pharm.* 444 (2013) 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.027>.