DOI:10.19789/j.1004-9398.2022.04.013
文献引用:李嘉炜,黄潇楠.功能性水凝胶材料在慢性难愈性伤口的应用进展[J].首都师范大学学报(自然科学版),2022,43(4):80-87. LI J W,HUANG X N. Compound hydrogel materials for chronic and difficult-to-heal wounds[J]. Journal of Capital Normal University(Natural Science Edition),2022,43(4):80-87.

功能性水凝胶材料在慢性难愈性伤口的应用进展*

李嘉炜，黄潇楠**
（首都师范大学化学系，北京　100048）

摘要:水凝胶因其具有良好的机械强度和优异的生物相容性,在伤口敷料领域得到了广泛的研究和应用.为了研究复合水凝胶材料在慢性难愈性伤口愈合过程中发挥的作用,本文介绍了伤口愈合的机制和水凝胶的制备方法,对4种天然高分子水凝胶的结构设计、合成以及应用进行了综述,包括:壳聚糖水凝胶、纤维素水凝胶,海藻酸钠和蚕丝蛋白水凝胶,在天然水凝胶发展基础上,进一步介绍了加入光动力学疗法和光热疗法的复合型多功能促伤口愈合水凝胶,并结合水凝胶的特点展望了促伤口愈合水凝胶在未来的发展方向.

关键词:纳米材料;慢性难愈合伤口;水凝胶;伤口愈合
中图分类号:O63

Compound hydrogel materials for chronic and difficult-to-heal wounds*

LI Jiawei，HUANG Xiaonan**
（Department of Chemistry，Capital Normal University，Beijing　100048）

Abstract: Because of good mechanical strength and excellent biocompatibility,hydrogels have been widely studied and applied in the field of wound dressings. To study the role of composite hydrogel materials in the healing process of chronic and difficult-to-heal wounds, this paper introduced the mechanism of wound healing and preparation methods of hydrogels,and reviewed the structure design,synthesis and application of 4 kinds natural hydrogels, including chitosan hydrogels, cellulose hydrogels, sodium alginate and silk hydrogels. Finally, a composite multifunctional wound healing promoting hydrogel with photodynamic therapy and photothermal therapy is introduced, and combining the characteristics of hydrogels,the future development direction of hydrogels for promoting wound healing is prospected.

Keywords: nanomaterials; chronic and difficult-to-heal wounds; hydrogels; wound healing
CLC: O63

0　引　言

慢性难愈性伤口,是指病因不明确、致伤因素多而复杂、愈合缓慢和治疗超过4周尚无明显愈合倾向的伤口[1].慢性难愈性伤口会影响病人原发疾病的治疗,提升部分疾病的5年致死率,降低患者的

收稿日期:2021-09-18
* 首都师范大学大学生创新创业项目
** 通信作者:huangxn@cnu.edu.cn

生活品质.影响伤口愈合的主要原因有:伤口愈合环境不佳,细菌感染和炎症持续时间较长[2].当前,糖尿病、鼻咽癌、肝癌和结肠癌等疾病高发,其并发症慢性难愈性伤口发病率也逐年提高,为了提升患者的生活品质,开发促伤口愈合材料在临床上具有重要意义.目前,促伤口愈合材料主要包括:水凝胶、绷带、海绵和药物粉末等,其中水凝胶材料因有助于控制出血,还有助于保持伤口湿润,广泛应用在伤口愈合中.

水凝胶是一种由高分子和水分子构成的三维网络结构材料,包括天然水凝胶和合成水凝胶,前者由于其良好的生物相容性和部分水凝胶本身所具有的止血、促进组织再生等性质,广泛应用于生物医药领域,如口腔材料、组织工程支架和伤口敷料等.近5年来,水凝胶在生物医用方向得到了广泛应用,如:均聚物水凝胶、共聚物水凝胶等作为医用水凝胶,在组织工程再生、口腔医药、抗冻耐热水材料和电子皮肤等方面均有应用[3];水凝胶敷料在添加其他功能性物质后,可具备止血、抗菌和消炎等功效,在创面愈合中可发挥重要作用[4].慢性难愈性伤口大多不发生出血行为,主要表现为伤口易细菌感染和炎症持续时间长,因此,若设计和制备出具有抗菌、消炎、辅助杀伤癌细胞和激活免疫抗癌反应等作用的多功能水凝胶,将对慢性难愈性伤口的治疗起到显著促进作用.本文分别对不同种类的天然高分子水凝胶,以及在常规水凝胶基础上,进一步增加水凝胶功能性的多功能型天然水凝胶在慢性难愈性伤口中的应用进行综述,以期对促伤口愈合水凝胶材料的发展提供依据.

1　伤口愈合生理机制

伤口愈合分为止血、炎症、增殖和重塑4个阶段[5],每个阶段并不是完全独立的,而是同时进行的(图1).止血期,内血管会形成血栓并分泌多种因子,为随后包括炎症在内的治愈阶段奠定了基础[6];炎症期,炎症细胞(如中性粒细胞)渗入创面,导致液体积聚和肿胀[7-8];增殖期,形成组织肉芽,收缩创面以及生成血管[9];重塑期,成纤维细胞和巨噬细胞通过细胞凋亡而被替代,肉芽组织中的Ⅲ型胶原蛋白随着时间逐渐被I型胶原蛋白取代,皮肤纤维网络会逐渐加强[10].以上4个时期,均可设计促伤口愈合水凝胶材料,增加1个或者多个时期的伤口愈合速率.

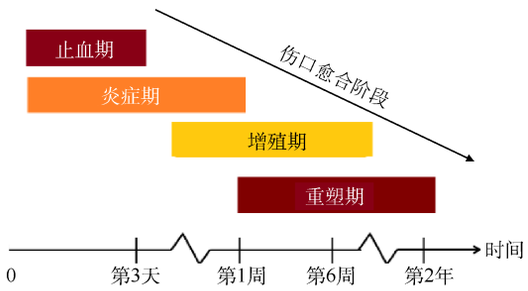


图1　伤口愈合机制

2　水凝胶的制备

水凝胶是由高分子形成的三维网络结构,内部由水分子填充支撑大分子交联网络,因此,水凝胶的结构设计和制备过程主要是如何交联三维分子网络.分子网络的交联包括物理交联法和化学交联法.

2.1　物理交联法

物理交联法主要通过分子间作用力进行交联,如:静电/离子相互作用、疏水作用、结晶和氢键等[11].刘捷等[12]利用结晶原理,在去离子水和不同浓度二甲基亚砜(DMSO)溶液中,通过冷冻-解冻法制备了明胶/聚乙烯醇水凝胶和纯聚乙烯醇水凝胶;Henna等[13]利用氢键作用制备了聚乙烯基己内酰胺/聚乙二醇水凝胶;刘子杰等[14]采用微波辅助技术合成了木薯淀粉/丙烯酸的水凝胶.由于物理交联法制备的水凝胶是通过分子间作用力形成,往往可以发生从溶胶到凝胶的可逆转变.因此,该方法形成的水凝胶的特点是可逆性.

2.2　化学交联法

化学交联法是通过化学反应形成化学键完成凝胶的交联,主要包括:(1)单体和交联剂在自由基聚合过程中形成交联,在合成过程中加入含有2个双键的交联剂,引发剂分解产生活性自由基,通过与单体的聚合,形成三位网络聚合物[15].如黄婧欣等[16]以甲基丙烯酸羟乙酯和N,N-二乙基丙烯酰胺为凝胶单体,通过自由基聚合反应合成了温敏型多孔水凝胶.(2)高分子之间加入双官能团化合物进行交联,如醛介导交联,含有多个醛基的化合物和具有羟基、胺和酰肼基团的水溶性聚合物之间能够发生交联[11].Ying等[17]通过醛介导交联法,以戊二醛为交联剂制得了聚乙烯醇(PVA)水凝胶.(3)小分子之间的缩合反应,含有多羟基或胺基的化合物可与羧酸或衍生物之间形成体型聚合物完成交联,如聚酯和聚酰胺[18-19].化学交联的水凝胶由于通过化学

键完成交联,因此,水凝胶转变具有不可逆性.

3　天然高分子水凝胶材料

天然高分子材料具有良好的生物相容性和可降解性,因此,在临床应用方面,与人工合成高分子水凝胶相比,天然高分子水凝胶具有更大的应用优势.目前,在促伤口愈合材料方面,天然高分子材料主要包括壳聚糖、海藻酸钠、纤维素和蚕丝蛋白等,均可被制备成各种材料应用于生物医药领域.由于分子结构的不同,这4种天然高分子材料的可降解性和生物应用性能也不同,在伤口愈合领域具有各自不同的特点.

3.1　壳聚糖水凝胶

壳聚糖是一种天然生物多聚糖,由氨基葡萄糖与N-乙酰氨基葡萄糖单元组成,本身具有抗氧化、抗菌、抗凝血和抗肿瘤等活性[20].壳聚糖高分子化合物具有许多高活性功能基团,有类似于抗生素的特性,同时可以诱导自然血液凝固,刺激胶原蛋白沉积和成纤维细胞增殖[21].将壳聚糖活性功能基团与金属离子、纳米颗粒和生物活性玻璃等结合,可以开发具有不同功能的壳聚糖水凝胶.Cao等[22]利用羧甲基壳聚糖与有促伤口愈合性能的金属离子Fe^{3+}/Al^{3+},制备了一类具有可注射性和多响应性的新型自修复水凝胶(图2),由于金属离子可以螯合壳聚糖上的羧基形成动态交联网络,该水凝胶表现出自修复、自适应和热响应能力,可以明显加速皮肤组织的再生和创面闭合;Sudheesh等[23]利用ZnO的良好抗菌消炎能力,在壳聚糖中掺杂了ZnO,制备的壳聚糖/纳米ZnO复合水凝胶绷带,存在相互连接的孔隙,有助于吸收大量伤口渗出液,同时提高抗菌能力,大大提升了水凝胶的促伤口愈合能力,在临床上有潜在的应用价值;Ngoc等[24]将芦丁偶联到壳聚糖基水凝胶中,制得一种用于皮肤伤口的可注射伤口敷料,除了壳聚糖本身对伤口愈合的生物活性外,芦丁的结合也促进伤口愈合过程的加速,同时因为芦丁的加入,壳聚糖形成凝胶的时间也大大缩短.

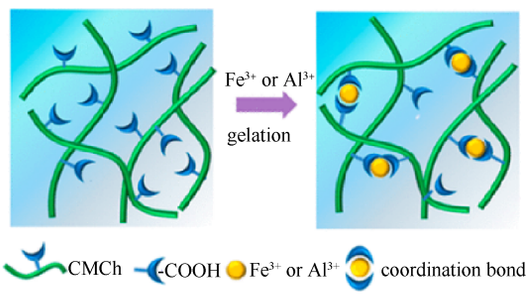


图2　羧甲基壳聚糖-Fe^{3+}/Al^{3+}水凝胶的结构[22]

3.2　海藻酸钠水凝胶

海藻酸钠是从褐藻类的海带或马尾藻中提取碘和甘露醇之后的副产物,由β-D-甘露糖醛酸(G)和α-L-古洛糖醛酸(M)分子以一定比例的GM、MM和GG片段组成的共聚物[25].由于含有大量的羧基,海藻酸钠很容易被Ca^{2+}、Zn^{2+}等金属离子交联从而形成水凝胶.Urzedo等[26]基于细菌很难对2种纳米粒子同时产生抗性的原理,利用NO和Ag纳米粒子作用机制的多样性,将S-亚硝基-巯基琥珀酸(NO供体)和Ag纳米粒子同时掺入海藻酸盐水凝胶中(图3),得到了抗菌作用和促进伤口愈合加强的高分子水凝胶;Wu和Li[27]利用生物活性玻璃中释放的Ca^{2+}可以进一步交联水凝胶和其他被释放的离子可以促进伤口部位的血管化和肉芽组织形成的特点,将生物活性玻璃掺入壳聚糖/海藻酸钠水凝胶中,得到了壳聚糖/海藻酸钠/生物活性玻璃水凝胶,证实极大地提高了水凝胶的机械稳定性、抗菌特性;Xu等[28]利用海藻酸盐和壳聚糖,制备了一种用于角膜碱烧伤后角膜缘干细胞移植的新型原位水凝胶,该水凝胶可以在角膜的碱烧伤伤口上快速完成伤口

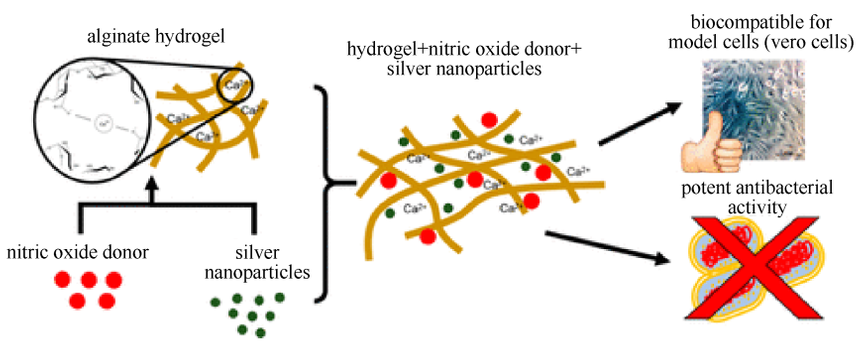


图3　S-亚硝基-巯基琥珀酸/Ag纳米粒子/海藻酸钠水凝胶示意[26]

组织重建,同时被证明具有良好的生物相容性.

3.3　纤维素水凝胶

纤维素是自然界中含量丰富的一类天然杂多糖,具有可再生、生物相容性好和可生物降解等特点,其相对成本低廉,在水凝胶材料的制备领域受到关注[29]. Basu等[30]利用具备一定的促伤口愈合能力的Ca^{2+}作为交联剂,将纳米原纤化纤维素(NFC)制备成NFC水凝胶,其能够支持成纤维细胞和角质形成细胞的增殖,同时不会引起局部组织效应,且Ca^{2+}交联后的NFC水凝胶机械性能和创面愈合能力均得到提高;Abhishek等[31]将具有抗菌、抗氧化和抗炎作用的姜黄素和Ag纳米颗粒加载到具有湿润伤口愈合特性的细菌纤维素水凝胶中,不但提高了细胞的相容性,还可对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和念珠菌3种常见的伤口感染病原微生物表现出抗菌活性,从而使得化脓性伤口得到快速愈合;Asabuwa等[32]利用明胶上的氨基和氧化角叉菜胶中的羧基形成酰亚胺键,得到一种新型与细菌纤维素的原纤维互穿的弱半透明水凝胶(图4),该凝胶具有自抗菌特性,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌具有生长抑制能力,可加快伤口的愈合速度.

3.4　蚕丝蛋白水凝胶

蚕丝蛋白也叫丝素蛋白,是一种从家蚕蚕丝中提取的丰富、廉价且可持续的天然材料,具有优秀的生物相容性和生物降解性[33],多用于制备可注射水凝胶. Jing等[34]开发了一种用蚕丝蛋白和单宁酸复合的水凝胶,其具有凝胶时间短、凝胶浓度低、黏附性好、剪切稀化和自恢复性能等优点,且具有显著的生物活性、抗菌和抗氧化活性,有利于促进伤口愈合;Ding等[35]设计了一款负载具有诱导血管形成的去铁胺/蚕丝蛋白水凝胶,该水凝胶可维持去铁胺持续释放超过40 d,体外细胞研究表明,载有去铁胺的水凝胶能调节内皮细胞的迁移和基因表达,并且可调节巨噬细胞的炎症行为,从而使得包载去铁胺的蚕丝蛋白具有促伤口愈合能力;Pang等[36]将蚕丝蛋白和复合了Cu^{2+}的硼硅酸盐交联形成水凝胶,之后在蚕丝蛋白分子上添加了甲基丙烯酰氧基,得到了机械强度高、可抑制细菌黏附和生长、能够调节巨噬细胞的炎症反应的水凝胶.

综上所述,现有的天然高分子水凝胶通过添加金属离子、小分子药物或者纳米功能材料,能够达到所需的抗菌、抗炎症和促进组织再生等基本功能,从而促进伤口愈合.天然高分子水凝胶因具备良好的生物相容性、生物降解性及结构可修饰性,在未来也会有越来越多的水凝胶材料应用到伤口敷料、组织工程等方面,但单一组分的天然高分子水凝胶仍无法兼备天然组织在生物响应、物质传输等众多方面的完整功能,因而在实际应用中有一定的局限性.所以开发复合型多功能促伤口愈合水凝胶是水凝胶材料的发展方向.

4　复合型多功能促伤口愈合水凝胶

抗菌、消炎是目前大部分促伤口愈合水凝胶的基本功能,针对癌性和糖尿病坏疽等伤口,还需在原有水凝胶材料的基础上加入光敏剂或者光热材料,得到具有光动力学疗法和光热疗法水凝胶,以促进特殊伤口的愈合.

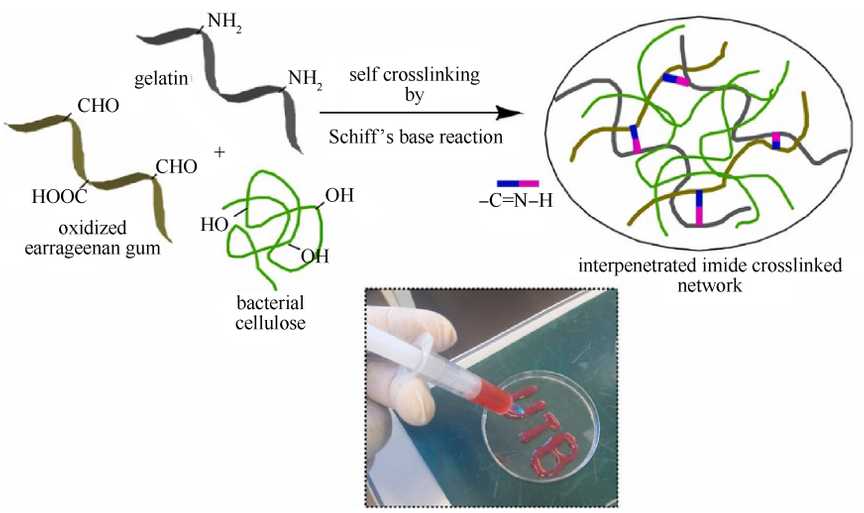


图4　明胶/角叉菜胶/细菌纤维素水凝胶示意[32]

4.1　光动力学疗法水凝胶

光动力学疗法是通过光敏剂吸收一定波长的光并传递给周围的分子,从而产生活性氧(ROS),ROS进一步引起癌细胞或细菌氧化应激的过程,因为其具有毒性低、可重复使用和治疗时间短等优点,该类型水凝胶被应用到癌症治疗、伤口愈合等方面[37]. Rojas等[38]将蚕丝蛋白水凝胶作为基质,在其中加入了5-(4-氨基苯基)-10,15,20-3-(4-磺基苯基)卟啉三钠(一种光敏剂),得到卟啉/蚕丝蛋白水凝胶,其在用红光照射时能更有效地产生ROS,以促进伤口附近细菌的凋亡,加快伤口愈合的速度;Mao等[39]将Ag/Ag@AgCl/ZnO混合纳米结构嵌入纤维素水凝胶中(图5),利用Ag/Ag@AgCl纳米结构增强了ZnO的光催化和抗菌活性,得到的水凝胶可通过产生的ROS对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌起到抑制作用,同时释放Ag^{+}和Zn^{2+}刺激免疫功能产生大量白细胞和中性粒细胞,从而产生协同抗菌作用,加速伤口愈合;Hu等[40]设计了壳聚糖和光敏剂二氢卟酚e6(Ce6)复合的光响应多功能纳米凝胶,并向其中加入了Mg/表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)复合物,其可在激光照射下快速释放Mg^{2+},有效加速了伤口愈合,同时产生的ROS能够破坏细菌的膜结构,最终导致细菌死亡,实现了高效抗菌.

利用光动力学疗法对伤口进行抗菌方面的治疗已经被证实是十分有效的,但目前存在的问题是在治疗过程中所产生的ROS也会引起正常细胞的氧化应激反应,产生导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物等不良反应,因此,还需进一步研究找到解决策略.

4.2　光热疗法水凝胶

光热疗法是使用光热材料在伤口部位富集,通过红外光照射,将光能转化为热能,从而快速升高创伤区域的温度,促使细胞凋亡[41].该法得到的光热疗法水凝胶具有毒性小、操作简便、恢复快等优势,因此在医学领域受到极大关注. Wang等[42]将能够吸收近红外光的共轭聚合物(PTDBD)结合到热敏壳聚糖的水凝胶中,合成的水凝胶可以在近红外激光(808 nm)照射下,通过局部热疗立即治疗感染部位,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和耐药菌显示出广泛的抗菌活性,同时可以促进癌性伤口愈合;Kong等[43]将CuS纳米粒子添加到N-羧乙基壳聚糖和氧化海藻酸钠水凝胶中,再加入金属离子,与光热材料协同作用,得到CuS纳米粒子水凝胶在近红外光照射下,具有抗菌作用和光热效应,同时还可以释放Cu^{2+}以促进伤口的组织再生;Huang等[44]在甲基丙烯酸酯改性明胶/透明质酸接枝多巴胺,同时在水凝胶中加入功能化的氧化石墨烯纳米载体与NO供体,将光热材料和气体疗法相结合,可在全层皮肤修复小鼠模型中改善胶原沉积和血管生成,并促进癌性伤口愈合(图6);Zhao等[45]设计并开发了多重响应纤维素纳米原纤维水凝胶敷料,使用接枝有pH敏感的末端氨基超支化多胺,并加载了温度敏感的聚N-异丙基丙烯酰胺和具有光热效应的吲哚菁绿,得到超支化结构的纳米腔水凝胶,既赋予了敷料对药物的高负载能力,又协同结合了光热疗法和化学疗法在内的多种治疗策略,实现了对伤口愈合的高效治疗.

通过上述关于光动力学疗法和光热疗法水凝胶在伤口愈合方面的应用实例,可知光动力学和光热效应对于细菌的抑制效果很好,未来在伤口愈合方面仍有很大的发展前景.或可将光动力学试剂和光热材料与其他材料结合,从而形成生

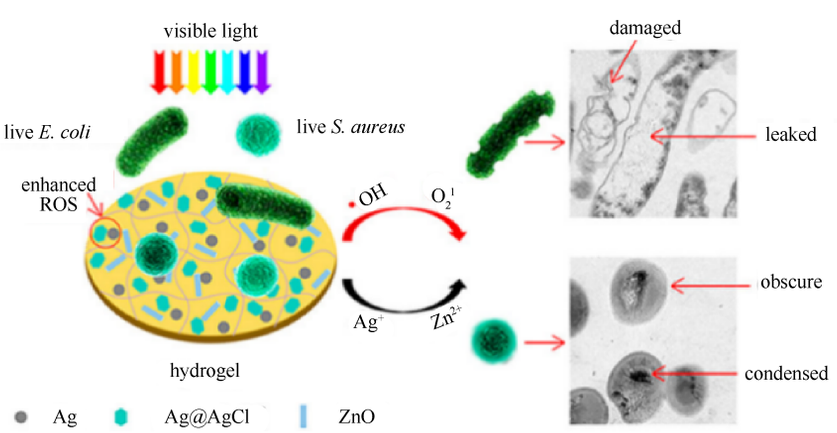


图5　Ag/Ag@AgCl/ZnO纤维素水凝胶作用示意[39]

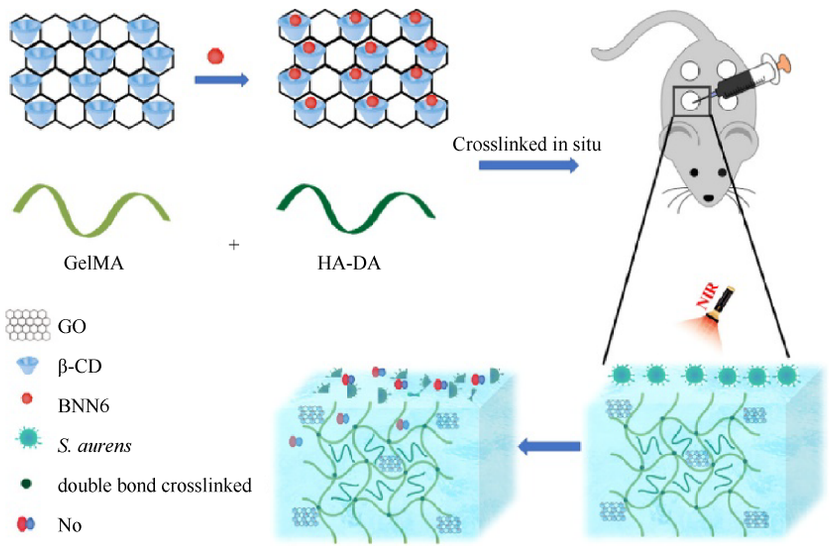


图6 CuNPs水凝胶作用示意[44]

物相容性更好、促伤口愈合更快的新型水凝胶材料.

5 结束语

天然水凝胶具有良好的力学强度和优异的生物相容性,在创面敷料领域得到了广泛的研究和应用.本文对水凝胶的制备方法,4种常用的天然高分子水凝胶材料在伤口愈合方面的应用,以及新型促伤口愈合水凝胶的研究进展进行了综述.水凝胶材料由原来的单一原材料发展到多种原材料相互作用,功能也从单一功能向多功能协同作用发展.因此,研发针对大多数慢性难愈性伤口的多功能型促伤口愈合水凝胶是未来的趋势.

参 考 文 献

[1] 王鹏,尹斌,苏映军,等.长链非编码RNA介导慢性难愈性创面愈合的机制研究进展[J].中华烧伤杂志,2020,36(8):758-761.

[2] SHARIFI S, HAJIPOUR M J, GOULD L, et al. Nanomedicine in healing chronic wounds: opportunities and challenges[J]. Molecular Pharmacology, 2021, 18(2):550-575.

[3] 曹文瑞,刘黎明,鲁手涛,等.医用水凝胶的制备和应用研究进展[J].工程塑料应用,2018,46(3):151-155.

[4] 樊梦妮,陈晓蕾,陈俊鹏,等.水凝胶医用敷料的研究进展[J].生物加工过程,2021,19(3):294-305.

[5] SINGH S, YOUNG A, MCNAUGHT C E. The physiology of wound healing[J]. Surgery (Oxford), 2017,35(9):475-479.

[6] POOL G J. Normal hemostatic mechanisms: a review[J]. The American Journal of Medical Technology, 1977,43(8):776-780.

[7] CAÑEDO-DORANTES L, CAÑEDO-AYALA M. Skin acute wound healing: a comprehensive review[J]. International Journal of Inflammation, 2019(1):1-15.

[8] STADELMANN W K, DIGENIS A G, TOBIN G R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds[J]. The American Journal of Surgery, 1998, 176(2):26S-38S.

[9] LANDÉN N X, LI D, STÅHLE M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2016, 73(20):3861-3885.

[10] HEATHER E J P, SHAMIK M, MALINI S C, et al. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair[J]. Frontiers in Physiology, 2019(10):332.

[11] GUO Y, BAE J, FANG Z, et al. Hydrogels and hydrogel-derived materials for energy and water sustainability[J]. Chemical Reviews, 2020, 120(15):7642-7707.

[12] 刘捷,杨旭阳,汤克勇,等.物理交联聚乙烯醇/明胶复合水凝胶透明性的溶剂敏感性[J].高分子材料科学与工程,2012,28(9):69-71+75.

[13] HENNA V, ANTTI L, HEIKKI T, et al. Drug release characteristics of physically cross-linked thermosensitive poly(N-vinylcaprolactam) hydrogel particles[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 97(11):4783-4793.

[14] 刘子杰,梁兴唐,钟书明,等.微波合成淀粉基水凝胶的Pb^{2+}吸附性能[J].精细化工,2016,33(10):1135-1140+1182.

[15] TIBBITT M W, KLOXIN A M, SAWICKI L A, et al. Mechanical properties and degradation of chain and step-polymerized photodegradable hydrogels [J].

Macromolecules,2013,46(7):2785-2792.
[16] 黄婧欣,曾楚楚,郭明.新型温敏网络半互穿多孔水凝胶的制备及其固定化酶的研究[J].材料导报,2017,31(21):158-163.
[17] YING A, TOSHIKI K, KENJI H, et al. Preparation and properties of highly phosphorylated poly(vinyl alcohol) hydrogels chemically crosslinked by glutaraldehyde[J]. Polymer,1995,36(11):2297-2301.
[18] BU H, KJØNIKSEN A L, KNUDSEN K D, et al. Rheological and structural properties of aqueous alginate during gelation via the ugi multicomponent condensation reaction [J]. Biomacromolecules, 2004, 5(4): 1470-1479.
[19] KOO B, KIM H, CHO Y, et al. A highly cross-linked polymeric binder for high-performance silicon negative electrodes in lithium ion batteries [J]. Angewandte Chemie International Edition,2012,51(35):8762-8767.
[20] 刘莉,高亚男,纪宏宇,等.壳聚糖类水凝胶在组织工程中的应用[J].医药导报,2016,35(9):982-986.
[21] LIU H, WANG C, LI C, et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing [J]. RSC Advances,2018,8(14):7533-7549.
[22] CAO J, WU P, CHENG Q, et al. Ultrafast fabrication of self-healing and injectable carboxymethyl chitosan hydrogel dressing for wound healing[J]. ACS Applied Materials & Interfaces,2021,13(20):24095-24105.
[23] SUDHEESH K P T, VINOTH-KUMAR L, ANILKUMAR T V, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing:in vitro and in vivo evaluation[J]. ACS Applied Materials & Interfaces,2012,4(5):2618-2629.
[24] NGOC Q T, YOON K J, EUGENE L, et al. In situ forming and rutin-releasing chitosan hydrogels as injectable dressings for dermal wound healing [J]. Biomacromolecules,2011,12(8):2872-2880.
[25] 高春梅,柳明珠,吕少瑜,等.海藻酸钠水凝胶的制备及其在药物释放中的应用[J].化学进展,2013,25(6):1012-1022.
[26] URZEDO A L, GONÇALVES M C, NASCIMENTO M H M, et al. Cytotoxicity and antibacterial activity of alginate hydrogel containing nitric oxide donor and silver nanoparticles for topical applications [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2020, 6(4): 2117-2134.
[27] WU X, LI H. Incorporation of bioglass improved the mechanical stability and bioactivity of alginate/carboxymethyl chitosan hydrogel wound dressing [J]. ACS Applied Bio Materials,2021,4(2):1677-1692.
[28] XU W, LIU K, LI T, et al. An in situ hydrogel based on carboxymethyl chitosan and sodium alginate dialdehyde for corneal wound healing after alkali burn[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A,2019,107(4):742-754.
[29] 陈勤,周荣,杨繁,等.纳米纤维素凝胶的研究进展[J].纺织科技进展,2020(12):9-13+18.
[30] BASU A, CELMA G, STRØMME M, et al. In vitro and in vivo evaluation of the wound healing properties of nanofibrillated cellulose hydrogels[J]. ACS Applied Bio Materials,2018,1(6):1853-1863.
[31] ABHISHEK G, BRIFFA S M, SAM S, et al. Synthesis of silver nanoparticles using curcumin-cyclodextrins loaded into bacterial cellulose-based hydrogels for wound dressing applications [J]. Biomacromolecules, 2020,21(5):1802-1811.
[32] ASABUWA N F, RAHUL P, OYUNCHIMEG Z, et al. Facile preparation and characterization of injectable self-antibacterial gelatin/carrageenan/bacterial cellulose hydrogel scaffolds for wound healing application [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology,2021, 63(95):102415.
[33] BAPTISTA-SILVA S, BORGES S, COSTA-PINTO A R, et al. In situ forming silk sericin-based hydrogel:a novel wound healing biomaterial [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering,2021,7(4):1573-1586.
[34] JING J, LIANG S, YAN Y, et al. Fabrication of hybrid hydrogels from silk fibroin and tannic acid with enhanced gelation and antibacterial activities[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2019, 5(9): 4601-4611.
[35] DING Z, ZHANG Y, GUO P, et al. Injectable desferrioxamine-laden silk nanofiber hydrogels for accelerating diabetic wound healing [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2021, 7(3): 1147-1158.
[36] PANG L, TIAN P, CUI X, et al. In situ photo-cross-linking hydrogel accelerates diabetic wound healing through restored hypoxia-inducible factor 1-alpha pathway and regulated inflammation[J]. ACS Applied Materials & Interfaces,2021,13(25):29363-29379.
[37] SWARNALATHA L S, CHEE S K, YONG Z. Nanoparticles in photodynamic therapy[J]. Chemical Reviews,2015,115(4):1990-2042.
[38] ROJAS J E U, GERBELLI B B, RIBEIRO A O, et al. Silk fibroin hydrogels for potential applications in photodynamic therapy [J]. Biopolymers, 2019, 110(2):e23245.
[39] MAO C, XIANG Y, LIU X, et al. Photo-inspired antibacterial activity and wound healing acceleration by

hydrogel embedded with Ag/Ag@AgCl/ZnO nanostructures[J]. ACS Nano,2017,11(9):9010-9021.
[40] HU C,ZHANG F,KONG Q,et al. Synergistic chemical and photodynamic antimicrobial therapy for enhanced wound healing mediated by multifunctional light-responsive nanoparticles[J]. Biomacromolecules,2019,20(12):4581-4592.
[41] WANG Y F,MENG H M,SONG G S,et al. Conjugated-polymer-based nanomaterials for photothermal therapy [J]. ACS Applied Polymer Materials, 2020, 2(10):4258-4272.
[42] WANG H, ZHOU S, GUO L, et al. Intelligent hybrid hydrogels for rapid in situ detection and photothermal therapy of bacterial infection[J]. ACS Applied Materials & Interfaces,2020,12(35):39685-39694.
[43] KONG Y, HOU Z, ZHOU L, et al. Injectable self-healing hydrogels containing CuS nanoparticles with abilities of hemostasis, antibacterial activity, and promoting wound healing[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering,2021,7(1):335-349.
[44] HUANG S, LIU H, LIAO K, et al. Functionalized GO nanovehicles with nitric oxide release and photothermal activity-based hydrogels for bacteria-infected wound healing[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(26):28952-28964.
[45] ZHAO C, CHEN R, CHEN Z, et al. Bioinspired multifunctional cellulose nanofibril-based in situ liquid wound dressing for multiple synergistic therapy of the postoperative infected wound [J]. ACS Applied Materials & Interfaces,2021,13(43):51578-51591.

(责任编辑:王 媛)

(上接第62页)

[31] 王兰,廖舒文,王敏.影响呼吸系统健康的城市绿地空间要素研究:以上海市某中心区为例[J].城市建筑,2018(9):10-14.
[32] 丁向阳,董桂萍.论生态城市绿地系统的综合效益[J].地域研究与开发,2005(3):53-56.
[33] 李秉毅,张琳. SARS爆发对我国城市规划的启示[J].城市规划,2003,27(7):71-72.
[34] 秦志琴.山西省迁移人口空间格局变化及其经济因素分析[J].地域研究与开发,2015,34(1):166-171.
[35] 鲁奇,王国霞,杨春悦,等.流动人口分布与区域经济发展关系若干解释(1990、2000)[J].地理研究,2006,25(5):765-774+949.
[36] 蔡建明,王国霞,杨振山.我国人口迁移趋势及空间格局演变[J].人口研究,2007,31(5):9-19.
[37] 王桂新,刘建波.长三角与珠三角地区省际人口迁移比较研究[J].中国人口科学,2007(2):87-94+96.
[38] 刘盛和,邓羽,胡章.中国流动人口地域类型的划分方法及空间分布特征[J].地理学报,2010,65(10):1187-1197.
[39] 吕晨,樊杰,孙威.基于ESDA的中国人口空间格局及影响因素研究[J].经济地理,2009,29(11):1797-1802.
[40] 卢丽文,张毅,李永盛.中国人口城镇化影响因素研究:基于31个省域的空间面板数据[J].地域研究与开发,2014,33(3):54-59.
[41] 许学强,周一星,宁越敏.城市地理学[M].北京:高等教育出版社,1996:39-45.
[42] 梁进社.城市化与国民经济发展之关系的理论分析[J].自然资源学报,1999,14(4):351-354.
[43] TONG M X, HANSEN A, HANSON-EASEY S, et al. Perceptions of malaria control and prevention in an era of climate change: a cross-sectional survey among CDC staff in China[J]. Malaria Journal,2017,16(1):136.
[44] 王宣焯,廖聪慧,李志慧,等.广东省新型冠状病毒肺炎早期流行与时空分布情况初步分析[J].热带医学杂志,2020,20(4):427-430+571.
[45] 漆翠芳,杨力仁,杨子轩,等.影响新型冠状病毒肺炎省际传播与发展的因素:基于30个省市的数据分析[J].西安交通大学学报(医学版),2020,41(5):757-763.
[46] 付彦荣,贾建中,王洪成,等.新冠肺炎疫情期间城市公园绿地运行管理研究[J].中国园林,2020,36(7):32-36.
[47] 王琳,赵俊三.城市群新冠疫情时空分布格局与分异机制的地理探测[J].生态学报,2020,40(19):6788-6800.
[48] 王志鹏,王薇.新冠肺炎(COVID-19)疫情下居住区绿地对居民心理健康影响的实证研究[J].景观设计学,2020,8(6):46-59.
[49] 许小可,文成,张光耀,等.新冠肺炎爆发前期武汉外流人口的地理去向分布及影响[J].电子科技大学学报,2020,49(3):324-329.
[50] 牛方曲,辛钟龄,王芳.基于交通管控效应的中国COVID-19疫情扩散的时空特征及其危险性[J].热带地理,2021,41(1):1-11.
[51] SHEN J,DUAN H,ZHANG B,et al. Prevention and control of COVID-19 in public transportation: experience from China[J]. Environmental Pollution,2020,266:115291.
[52] 李双金,马爽,张永民.郑州主城区公园绿地可达性与访问偏好匹配度的空间格局研究[J].地域研究与开发,2019,38(2):79-85.

(责任编辑:李拓宇)