

- microneedling a good alternative method of various skin defects removal[J/OL]. *Dermatologic Therapy*, 2018,31(6).
- [22] Bishara S. Atiyeh, Odette Abou Ghanem, Fadl Chahine. Microneedling: Percutaneous Collagen Induction (PCI) Therapy for Management of Scars and Photoaged Skin-Scientific Evidence and Review of the Literature.[J/OL]. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2021,45(1):296-308.
- [23] Hisham Shokeir, Nevien A Sami, Samia Esmat. Clinical and histochemical response to automated microneedling therapy in treatment of traumatic scars[J/OL]. *International Journal of Health Sciences (IJHS)*, 2022:643-650.
- [24] Samia Esmat, Hisham Shokeir, Nevien Samy, 等. Automated Microneedling Versus Fractional CO2 Laser in Treatment of Traumatic Scars: A Clinical and Histochemical Study.[J/OL]. *Dermatologic Surgery*, 2021,47(11):1480-1485.
- [25] Zeming Zhuang, Yong Wang, Zi-Xuan Feng. Targeting Diverse Wounds and Scars: Recent Innovative Bio-design of Microneedle Patch for Comprehensive Management.[J/OL]. *Small*, 2023:e2306565-e2306565.
- [26] Mostafa Shehata, Mohamed Mahmoud Elshazly, Shaimaa Bebars. A comparative study of effectiveness of microneedling with and without topical corticosteroids in post-burn hypertrophic scars of face and neck[J/OL]. *International Journal of Health Sciences (IJHS)*, 2022:4141-4153.
- [27] Matthias Aust, Desmond Fernandes, Richard Bender. The Value of Medical Needling in Burn Scars[J/OL].2021:22-40.
- [28] Katyayani Pandey, Sudha Agrawal, Prajwal Pandey. Efficacy of Autologous Injectable Platelet Rich Fibrin in Facial Atrophic Acne Scars in Combination with Microneedling: A Randomized Clinical Trial[J/OL]. 2024.
- [29] Chhaya Kolhal, Rachana Abhijit Laul. Cross technique with 100 % tea versus microneedling with platelet rich plasma in treatment of atrophic acne scars—a comparative study[J/OL]. *Global journal for research analysis*, 2024.
- [30] Moetaz El-Domyati, Noha H. Moftah, Asmaa M. Ahmed. Evaluation of microneedling depth of penetration in management of atrophic acne scars: a split-face comparative study.[J/OL]. *International Journal of Dermatology*, 2023.
- [31] KELLY GRANJA DUARTE DIAS. O uso da técnica de microagulhamento no tratamento de cicatrizes de acne: uma revisão literária[M/OL]. 2024.
- [32] Nina Hartman, Jameson Loyal, S. Borsack. Alternating Treatment With Nonablative Fractional Laser and Radiofrequency Microneedling for the Treatment of Acne Scars: A Prospective, Randomized, Split-Face Study.[J/OL]. *Dermatologic Surgery*, 2023.
- [33] E. S. Snarskaya, A. S. Bykanov. Efficacy of transdermal microneedling redermalization with high-molecular-weight hyaluronic acid and sodium succinate in the correction of postacne scars[J/OL]. *Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2023.
- [34] Andreas Reinke, Eliza Whiteside, Louisa Windus, 等. The advantages of microneedle patches compared to conventional needle-based drug delivery and biopsy devices in medicine[J/OL]. *Biomedical engineering advances*, 2024:100127-100127.
- [35] Waleed Faisal, R. Bamsey. P13 ‘Microneedle’ A new horizon of intradermal therapeutics[J/OL]. *British Journal of Dermatology*,2024.
- [36] Meng Wang, Xiaodan Li, Wenzhen Du. Microneedle-mediated treatment for superficial tumors by combining multiple strategies[J/OL]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2023,13(6):1600-1620.

Advances in the Study of Collagen for Diabetic Wounds

Yang Du Yi Li*

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized primarily by chronically elevated blood glucose levels. Diabetic patients often face difficulties in wound healing due to vasculopathy, nerve damage and reduced immune function resulting from the hyperglycemic environment. In recent years, significant advances have been made in research on collagen for diabetic wound healing, focusing on the development of innovative collagen-based materials and their mechanisms of action. These advances are aimed at addressing the complex challenges posed by diabetic wounds, such as prolonged inflammation, impaired angiogenesis and excessive matrix metalloproteinase activity. In this paper, we will review the advances in collagen research in diabetic wound healing and discuss its mechanism of action and application prospects.

Keywords

collagen; diabetic wound; collagen dressing

胶原蛋白对于糖尿病创面的研究进展

杜阳 李毅*

青海大学附属医院, 中国·青海 西宁 810000

摘要

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 主要特点是血糖水平长期升高。糖尿病患者常常面临创面愈合困难的问题, 这是由于高血糖环境导致的血管病变、神经损伤和免疫功能下降所致。近年来, 有关用于糖尿病伤口愈合的胶原蛋白的研究取得了重大进展, 重点是开发基于胶原蛋白的创新材料及其作用机制。这些进展旨在应对糖尿病伤口带来的复杂挑战, 如长期炎症、血管生成受损和基质金属蛋白酶活性过高。论文将综述胶原蛋白在糖尿病创面愈合中的研究进展, 探讨其作用机制和应用前景。

关键词

胶原蛋白; 糖尿病创面; 胶原蛋白敷料

1 引言

胶原蛋白是动物细胞外基质中的一种基本蛋白质, 约占人体蛋白质总含量的 25%~30%, 对皮肤、骨骼、韧带、肌腱和软骨等各种组织的结构完整性起着至关重要的作用^[1,2]。胶原蛋白还以其优异的生物相容性、生物可降解性、低免疫原性和高保水能力而著称, 这是其在伤口愈合、组织支架和美容应用中使用的关键^[3]。胶原蛋白的各种特性和应用凸显了其作为生物材料在医疗和工业领域的重要意义, 值得继续研究和开发, 以充分利用其潜力。糖尿病伤口愈合是

一个多方面的过程, 由于结构、生化、细胞和微生物等多种因素的影响, 伤口愈合受到严重损害。糖尿病患者的正常伤口愈合过程(包括止血、炎症、增殖和重塑)受到破坏, 导致慢性伤口难以愈合^[4]。高血糖是糖尿病的特征之一, 它通过促进慢性炎症、免疫功能障碍和血管损伤而加剧了这一问题, 这些因素共同影响了炎症阶段的过渡并破坏了细胞外基质(ECM)的形成^[5,6]。创新的治疗方法, 如开发基于纳米纤维的伤口敷料, 将生物活性物质和多功能纳米粒子结合在一起, 通过增强血管生成、提供抗菌活性和促进皮肤再生, 有望应对这些挑战^[7]。总之, 糖尿病伤口愈合的复杂性要求采用多方面的方法来解决各种潜在病理问题, 包括慢性炎症、血管生成障碍、微生物感染和营养缺乏, 以改善糖尿病患者的预后。

2 胶原蛋白在糖尿病创面愈合中的应用

2.1 胶原蛋白敷料

胶原蛋白敷料利用胶原蛋白在伤口愈合中的关键作用, 在治疗糖尿病伤口, 尤其是糖尿病足溃疡方面大有可为。胶

【作者简介】杜阳(1999-), 男, 中国湖南衡阳人, 在读硕士, 住院医师, 从事烧伤、瘢痕、皮肤肿物、慢性创面的治疗以及整形手术研究。

【通讯作者】李毅(1963-), 男, 主任医师、教授, 从事各种特殊烧伤及久治不愈的慢性伤口、溃疡、褥疮等病症治疗研究。

原蛋白是细胞外基质（ECM）的重要组成部分，通过提供支架支持愈合所必需的细胞过程，协调组织再生和修复^[8]。临床研究表明，胶原蛋白敷料能有效减少伤口面积，加速糖尿病足溃疡的愈合。例如，一项涉及100名糖尿病足溃疡患者的研究显示，在使用胶原蛋白敷料两周内，伤口面积从41.3mm²显著减少到18.9mm²^[9]。这些发现强调了胶原蛋白敷料在促进糖尿病伤口高效愈合方面的多方面益处。

2.2 胶原蛋白支架

胶原支架具有模拟细胞外基质（ECM）和支持组织再生的能力，因此已成为糖尿病伤口愈合的理想解决方案。糖尿病伤口，尤其是糖尿病足溃疡（DFUs），以炎症细胞因子、基质金属蛋白酶（MMPs）和活性氧（ROS）升高为特征，它们会损害血管生成并增加感染风险，往往会导致截肢等严重并发症^[10]。多项研究已经证明了基于胶原蛋白的支架在糖尿病伤口治疗中的功效。例如，电纺纳米纤维支架在结构上类似于ECM，可促进成纤维细胞的粘附、生长和迁移，从而促进新皮肤组织的形成和药物的可控释放^[10]。胶原蛋白支架在糖尿病伤口愈合中的应用代表了再生医学的一大进步，为解决复杂的慢性伤口管理问题提供了一种多方面的方法。

2.3 胶原复合材料

胶原蛋白复合材料具有生物相容性、生物降解性和促进伤口愈合的能力，因此在治疗糖尿病伤口方面大有可为。各种研究探索了胶原蛋白与其他材料的不同配方和组合，以优化其功效。例如，已开发出胶原蛋白、聚氨酯和葡聚糖的半互穿聚合物网络，其机械性能、膨胀性和抗降解性均有所改善。这些水凝胶，尤其是含20%右旋糖酐的水凝胶，通过促进细胞活力和调节炎症反应，明显加快了糖尿病大鼠伤口的闭合^[11]。这些研究强调了基于胶原蛋白的复合材料在通过各种机制促进糖尿病伤口愈合方面的多功能性和有效性，包括增强细胞增殖、调节炎症和改善伤口部位的结构完整性。

3 胶原蛋白的作用机制

胶原蛋白在促进糖尿病创面愈合中的作用机制主要包括以下几个方面。

3.1 促进细胞迁移和增殖

胶原蛋白在促进细胞迁移和增殖方面发挥着关键作用，而细胞迁移和增殖是糖尿病伤口愈合的重要过程。由于细胞修复功能受损、血管生成减少和炎症持续存在，糖尿病伤口很难愈合。胶原蛋白是哺乳动物体内含量最高的蛋白质，在组织中充当结构支架，维持细胞外基质（ECM）的完整性，并调节细胞功能，如迁移和分化^[12]。多项研究表明，基于胶原蛋白的疗法在促进伤口愈合方面具有功效。例如，用自体微移植改良的胶原-氨基糖支架可促进细胞增殖、胶原沉积和角质细胞迁移，从而提高微血管的密度和成熟度，加速

伤口愈合^[13]。同样，基于胶原蛋白的水凝胶也能提供三维框架，支持细胞活动，增加血管生成，促进伤口床细胞增殖，从而显著提高伤口闭合率^[14]。此外，基因编码的胶原样蛋白水凝胶在氧化还原刺激下会发生凝胶-溶胶转变，已被证明能提高细胞活力和迁移能力，从而通过上调COL-1 α 和CK-14的表达加速愈合过程，同时减少伤口微环境中的氧化应激^[15]。这些研究强调了胶原蛋白在促进细胞迁移和增殖方面的关键作用，从而通过各种创新和协同治疗方法促进糖尿病伤口的愈合。

3.2 刺激生长因子的分泌

胶原蛋白可刺激生长因子和组织修复所需的其他关键成分的分泌，从而在糖尿病伤口愈合过程中发挥关键作用。由于持续的炎症、血管生成障碍和细胞外基质（ECM）的破坏，糖尿病伤口很难愈合^[12,16]。在伤口护理中应用胶原蛋白可刺激对伤口愈合至关重要的免疫细胞和成纤维细胞，并通过殉性基质金属蛋白酶（MMPs）降解来保护原生ECM结构^[16]。使用基于胶原蛋白的支架的先进疗法已证明能显著改善伤口愈合效果。例如，胶原蛋白膜与血管内皮生长因子（VEGF）和基质细胞衍生因子1 α （SDF-1 α ）相结合，在促进血管生成和减少糖尿病伤口炎症方面显示出协同作用，从而促进伤口愈合和血管再生^[17]。胶原蛋白不仅是一种结构成分，还能通过刺激生长因子和其他重要元素的分泌积极参与愈合过程，因此是一种很有前景的糖尿病伤口管理治疗剂。

3.3 调节炎症反应

胶原蛋白在调节糖尿病伤口愈合的炎症反应方面发挥着关键作用，可解决此类伤口经常出现的慢性和愈合受损问题。糖尿病伤口的特点是炎症持续存在，这严重阻碍了伤口的愈合。胶原蛋白可作为支架支持细胞活动并调节伤口环境，这凸显了胶原蛋白在糖尿病伤口愈合方面的治疗潜力。例如，研究表明，复合支架中的胶原蛋白能够支持白藜芦醇和多西环素等治疗药物的长期释放，这已被证明能够减少氧化应激和炎症反应，促进细胞增殖和ECM的生成^[18]。此外，负载骨髓间充质干细胞（BMSCs）的胶原基真皮替代物已证明具有调节巨噬细胞极化、减少促炎细胞因子和促进抗炎因子的功效，从而促进组织再生和减少疤痕形成^[19]。胶原蛋白在糖尿病伤口愈合中的作用是多方面的，从结构支持和炎症反应调节到促进血管生成和ECM生产，使其成为旨在克服慢性糖尿病伤口挑战的治疗策略的关键组成部分。

3.4 增强皮肤弹性和强度

胶原蛋白能增强皮肤弹性和强度，对促进糖尿病伤口愈合起着至关重要的作用，而皮肤弹性和强度对伤口的有效修复至关重要。研究发现胶原蛋白水凝胶与成纤维细胞结合可增加皮肤密度、厚度和弹性，从而加快愈合过程并减少炎症^[20]。胶原蛋白能够吸引成纤维细胞并促进伤口床新胶原蛋白的形成，这进一步突出了它在伤口愈合中的重要性^[21]。

胶原蛋白在增强皮肤弹性和强度方面的多方面作用,加上其调节伤口愈合环境的能力,使其成为治疗糖尿病伤口不可或缺的成分,为应对糖尿病足综合征和其他慢性溃疡带来的挑战提供了新的治疗机会^[22]。

4 研究进展

近年来,关于胶原蛋白在糖尿病创面愈合中的研究主要集中在以下方面。

4.1 胶原复合材料的研 究

胶原蛋白复合材料的研究在各个领域都取得了重大进展,尤其是在生物医学应用领域。从鱼类和水母等来源提取的海洋源胶原蛋白具有生物相容性和生物可降解性,是一种很有前景的骨再生材料。加工参数和支架结构等因素对这些复合材料的性能有很大影响^[23]。胶原蛋白复合材料,特别是那些从海洋中提取并用纳米材料增强的复合材料,在推进医疗和环境可持续性应用方面显示出巨大的前景。

4.2 临床试验和应用

胶原蛋白在糖尿病伤口愈合中的临床试验和应用已显示出良好的效果,突出了其在加速愈合过程和改善伤口效果方面的功效。多项研究表明了胶原蛋白疗法的益处。例如,一项涉及100名糖尿病足溃疡患者的研究显示,在两周内,胶原蛋白敷料能显著减少伤口面积,从平均41.3mm²减少到18.9mm²,这表明伤口可以早期愈合^[9]。胶原蛋白与巨噬细胞、成纤维细胞和细胞因子相互作用的能力进一步证明了胶原蛋白在伤口愈合中的作用,而巨噬细胞、成纤维细胞和细胞因子在伤口愈合过程中至关重要^[24]。总之,这些发现强调了基于胶原蛋白的治疗方法在控制糖尿病伤口方面的潜力,为促进伤口愈合和减少糖尿病相关并发症提供了一种生物兼容的有效解决方案。

5 结语

使用基于胶原蛋白的疗法治疗糖尿病伤口已显示出良好的效果,这表明未来的治疗应用潜力巨大。胶原蛋白在伤口愈合中的作用是多方面的,包括调节各种细胞活动和调节伤口微环境。相信随着研究的不断进展,越来越多的先进技术可用于胶原蛋白的探索,从而为使用胶原蛋白促进糖尿病创面愈合提供理论依据。

参考文献

- [1] Collagen-a highly developed and abundant fibrous protein: synthesis and characterization[M]. 2023:489-508.
- [2] Sanjeev J, Harjit K, Gaurav P. Collagen: Basis of Life[J]. Universal Research Journal of Dentistry, 2014,4(1).
- [3] Liu X G, Chen L X, Li H H. Research advances on the application of natural and recombinant collagen in wound repair[J]. 2022,38(10):978-982.
- [4] Raman S B, Rajesh D J, Harshada M D. A Detailed Review on Diabetic Wound Healing Activity[J]. Asian journal of pharmaceutical research and development, 2023.
- [5] Jamie L B, Wyant W A, Beatriz Abdo A. Diabetic Wound-Healing Science[J]. Medicina-lithuania, 2021,57(10):1072.
- [6] Laura S, Jessica H. Impaired wound healing in diabetes[J]. Journal of Wound Care, 2022,31(10):882-885.
- [7] Prachi M P, Yash R, Dr. Pragnesh P. Diabetic Wound Healing with Nanofibers[J]. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 2022:2103-2109.
- [8] Alireza G, Zahra H. Collagen-Based Therapies for Accelerated Wound Healing[M]. 2024.
- [9] Dr. Saurabh Tukaram G, Dr H B J, Dr. Aakash K. To Evaluate the Effect of Collagen Dressing in Diabetic Foot Ulcer Patients[J]. Journal of Pharmaceutical Negative Results,2022:659-662.
- [10] Xuewen J, Yu E Z, Chaofei L. Enhancing diabetic wound healing: advances in electrospun scaffolds from pathogenesis to therapeutic applications[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2024.
- [11] Hilda A-M, Luis E C-P, Lopez-Badillo C M. Collagen-polyurethane-dextran hydrogels enhance wound healing by inhibiting inflammation and promoting collagen fibrillogenesis[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2024.
- [12] Motaz A, Mohamed S E M, Haytham E. Collagen in diabetic wound healing[M]. 2020.
- [13] Adriana C P, Valentin H, Qinxin L, 等. Novel application of autologous micrografts in a collagen-glycosaminoglycan scaffold for diabetic wound healing[J]. Biomedical Materials, 2021,16(3):35032.
- [14] Tokoya W, Daniel Sotelo L, Yukitoshi K, 等. A Human-Derived, Collagen-Rich Hydrogel Augments Wound Healing in a Diabetic Animal Model[J]. Annals of Plastic Surgery, 2020,85(3):290-294.
- [15] Jie W, Shubin L, Jie-Hua W. Genetically Encodable in situ Gelation Redox-Responsive Collagen-Like Protein Hydrogel for Accelerating Diabetic Wound Healing [Z]. 2023.10.1101/2023.05.29.542680.
- [16] Penelope J K, Adam J F. Collagen Powder in Wound Healing[J]. Journal of Drugs in Dermatology, 2018,17(4):403-408.
- [17] Ge L, Dingyang L, Xi H. A dual functional collagen scaffold coordinates angiogenesis and inflammation for diabetic wound healing[J]. Biomaterials Science, 2020,8(22):6337-6349.
- [18] Vyshnavi T. Dual-Drug Loaded Biomimetic Chitosan-Collagen Hybrid Nanocomposite Scaffolds for Ameliorating Potential Tissue Regeneration in Diabetic Wounds [Z]. 2022.10.1101/2022.02.16.480700.
- [19] Hengdeng L, Ronghua Y, Shi-Yang Z. Collagen scaffolds derived from bovine skin loaded with MSC optimized M1 macrophages remodeling and chronic diabetic wounds healing[J]. Bioengineering