

骨关节炎治疗用水凝胶研究进展

焦涵¹, 吴承伟¹, 迟海涛², 张伟^{1*}

1. 大连理工大学工程力学系生物与纳米力学实验室, 工业装备结构分析国家重点实验室, 大连 116024

2. 大连大学附属新华医院神经内科, 大连 116021

摘要 骨关节炎(OA)是易发于中老年群体的一种退行性病变, 侵蚀关节软骨及其附属组织, 严重影响患者的生活。水凝胶生物相容性好、力学性能优良, 由其制成的功能性水凝胶可以弥补目前OA常用疗法中药物作用时间短、难以实现软骨组织再生等缺点, 受到广泛的关注。总结了水凝胶在OA药物治疗、软骨缺损修复、关节滑液修复等方面的研究进展, 探讨了药物释放水凝胶消炎止痛原理和药物缓释机理、软骨缺损修复水凝胶的修复机理以及关节润滑水凝胶的润滑机制。探讨了水凝胶治疗OA中存在的问题及其发展方向。

关键词 骨关节炎; 水凝胶; 药物治疗; 软骨缺损修复; 关节滑液修复

关节由关节面、关节腔、关节囊组成。关节面覆盖有关节软骨, 其位于软骨下骨之上, 具有减少摩擦和缓冲的作用。作为关节面的主要组成部分, 软骨包括软骨组织和软骨膜。软骨组织由软骨细胞与软骨基质组成, 软骨细胞包埋在软骨基质中, 软骨膜是一层致密结缔组织。软骨呈半透明状、具有弹性, 与骨骼相比在弹性范围内能够产生大变形。关节腔内有少量滑膜液, 能够起到润滑关节的作用。

骨关节炎(OA)多发于中老年人群, 60岁以上、尤其是75岁以上人群发病率极高, 常发生于身体关节的承重部位, 如膝关节、髋关节等。骨关节炎

的病理特征包括关节软骨、软骨下骨、韧带、包膜和滑膜的形态、结构、功能等改变, 最终导致关节不可逆损坏^[1], 正常生理功能受损。中晚期OA患者发病时常出现持续性疼痛或夜间疼, 严重影响患者的生活质量。受到OA炎症的侵蚀, 关节软骨及软骨下骨常受损, 软骨及滑膜液润滑抗磨损性能也明显下降。目前针对OA的治疗方式主要为药物治疗、手术治疗等, 治疗后短期内能够取得良好效果, 但由于此类疗法不能再生功能性关节透明软骨, 只能暂时缓解OA症状。

除传统的药物治疗、手术治疗外, 低强度激光照射治疗^[2]、中频脉冲治疗仪联合中药热敷治疗^[3]、

收稿日期: 2022-07-16; 修回日期: 2022-11-16

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFE0115400, 2018YFA0704103, 2018YFA0704104); 教育部“春晖计划”合作科研项目(HZKY20220413); 中央高校基本科研业务费项目(DUT21TD105, DUT22YG123)

作者简介: 焦涵, 硕士研究生, 研究方向为生物医用水凝胶, 电子信箱: 13105449230@163.com; 张伟(通信作者), 教授, 研究方向为生物医用水凝胶、磁热疗技术、生物力学等, 电子信箱: wei.zhang@dlut.edu.cn

引用格式: 焦涵, 吴承伟, 迟海涛, 等. 骨关节炎治疗用水凝胶研究进展[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 72-83; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.010

功能性水凝胶治疗等 OA 治疗方法也逐渐投入使用,虽无法完全治愈 OA,但均展示出一定的潜力。特别是,功能性水凝胶可作为药物缓释载体长期释放药物,作为细胞再生骨架,无需进行关节置换,或是代替关节润滑液进行关节润滑,对于 OA 的治疗产生了积极的影响。

水凝胶是由亲水聚合物链组成的材料,通过交联连接在一起,形成一个固体的三维网络,网络保留了聚合物链的亲水性,水凝胶网络的交联抑制了水凝胶的溶解,使得它们能够吸收大量的水^[4]。根据其凝成胶时的作用力分类可分为物理水凝胶以及化学水凝胶,物理水凝胶为通过物理缠结、氢键和疏水相互作用等物理作用形成凝胶状态的水凝胶;而化学水凝胶指通过化学键如立体络合、共价键形成、金属-配体配位和多肽相互作用交联形成复杂的三维网络结构的水凝胶^[5]。水凝胶作为一种新型材料,广泛应用于生物、医疗等领域,因其良好的生物相容性及优良的力学性能得到青睐,OA 治疗用水凝胶有望弥补目前 OA 疗法中药物作用时间短、软骨组织再生难的缺点。因而,近年来,研发功能性水凝胶治疗 OA 成为研究的热点,按照治疗效果分类可将其分为药物释放、软骨缺损修复、关节滑液修复 3 方面,每方面按其材料来源又可细分为天然材料以及合成材料,本文从以上 3 方面总结应用水凝胶在治疗 OA 的相关进展,并对未来发展方向进行展望。

1 药物缓释水凝胶

治疗关节炎症,普遍的做法是直接向关节腔注射抗炎药物或口服药物。注射抗炎药物有着治疗效果良好、直达病灶等优点,但此方法的局限性在于药物作用时间短,无法通过一次注射达到长期治疗的效果。例如,注射透明质酸能够减轻患者疼痛和改善关节功能,然而透明质酸注射到关节时会被快速降解成小分子进入淋巴管、淋巴结、血液、肝脏和肾脏等组织^[6-8]。口服药物主要限于疼痛管理,难以起到从根本上预防和治疗的功效^[9]。近年来随着水凝胶的发展,针对 OA 治疗的功能性水凝胶应运

而生,为解决抗炎药物作用时间短、口服药物无法根治 OA 等问题提供了新思路。

研究表明,白介素-1 β (IL-1 β) 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与 OA 的发展呈正相关^[10-11],针对炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 治疗 OA 是最广泛使用的方法^[12],OA 细胞中基质金属蛋白酶(MMPs)、解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTSs)等多种蛋白酶表达比正常软骨细胞明显升高^[13]。另外,一氧化氮(NO)和活性氧(ROS)存在于 OA 软骨中,并在软骨细胞对 IGF-1 蛋白合成代谢作用的不敏感性中发挥作用^[14],氧化应激会导致软骨细胞中线粒体 DNA 损伤、线粒体功能障碍、凋亡和衰老。COX-2 是环氧酶(COX)的同工酶,能够间接调节血管的生成和炎症因子的释放,对 OA 的发生和发展具有促进作用^[15]。为抑制 OA 相关炎症因子,实现对 OA 的治疗,学者们构造了一系列作为药物载体的水凝胶,实现了对药物的缓释。表 1 总结了近年来报导的药物缓释水凝胶,包括其材料组成、所释药物、释药时间、释药时的外部条件等。根据其主要成分的差异,可将其分为天然成分水凝胶与合成成分水凝胶两大类。

1.1 天然成分水凝胶

壳聚糖、明胶、透明质酸(HA)等天然成分,可以用于制备关节腔内注射药物的载体,延长注射后药物在关节腔内停留的时间,增强一次注射的治疗效果。而且,由于组成成分生物降解性优异,水凝胶完成药物释放后可通过生物代谢吸收、排出体外。

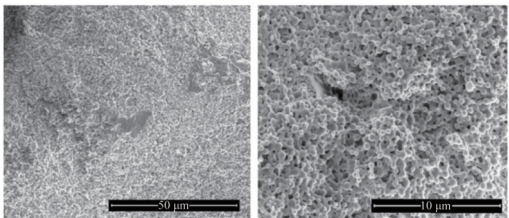
壳聚糖是一种天然多糖,同时也是甲壳质的一级衍生物,其来源广泛,可从虾蟹等甲壳类动物外壳中提取。Westin 等^[16]将羧甲基壳聚糖、甲基纤维素和黄原胶配制成热敏水凝胶,实现了地塞米松和双氯芬酸钠药物长达 70 h 的释放,地塞米松能够促进患处 M2 巨噬细胞极化,双氯芬酸钠能够下调 IL-1 β 与 MMPs 的表达,从而减轻 OA 炎症。Cai 等^[17]在壳聚糖中加入透明质酸,作为 COX-2 反义寡核苷酸的载体,实现了 COX-2 的沉默,减缓 OA 的进程。

明胶是胶原的水解产物,胶原是哺乳动物体内含量最多的蛋白质,因此其生物相容性好,来源广

表1 药物缓释水凝胶的材料组成、所释药物、释药时间、释药时外部条件

材料分类	材料组成	所释药物	释药时间	外部条件	文献
天然材料	甲基纤维素、黄原胶、羧甲基壳聚糖	地塞米松、双氯芬酸钠	70 h	—	[16]
	透明质酸、壳聚糖	COX-2反义寡核苷酸	—	—	[17]
	明胶	穿心莲内酯	>35 d	pH=7.4	[18]
	明胶	二十碳戊酸	—	—	[19]
	泊洛沙姆P407、透明质酸	双氯芬酸钾	4 d	pH=7.5 37.5℃	[20]
	透明质酸、泊洛沙姆PF127/PF123	β-拉帕奇酮	30 h	pH=7.4	[21]
	甲基丙烯酸透明质酸	壳聚糖微球包裹虫草素	—	—	[22]
	甲基丙烯酸透明质酸、甲基丙烯酸酯明胶	克里唑替尼	4 d	pH=7.4	[23]
合成材料	聚乙二醇	冻干PRP	250 h	37℃	[24]
	聚乙二醇、羟丙基甲基丙烯酸酯单酯、双乳酸酯	透明质酸	30-70 d	pH=7.4 37.0℃	[25]
	甲氧基-聚乙二醇-L-聚丙氨酸	槲皮素	>28 d	—	[26]
	四臂马来酰亚胺功能化聚乙二醇、二硫苏糖醇	地塞米松	4 d	—	[27]
	泊洛沙姆(P407、P188)	葡糖胺	15 h	pH=7.4 37.5℃	[28]
	泊洛沙姆(P407、P188)	葡糖胺	24 h	pH=6.4 37.5℃	[28]
	还原性氧化石墨烯、聚羧乙烯 940、泊洛沙姆F127	丁丙诺啡	14 d	pH=7.4 37.0℃	[29]

泛,也适合作为药物载体植入生物体。Kulsirat等^[18]使用明胶水凝胶装载穿心莲内酯(AG)(图1^[18]),实现AG在关节腔内一个月以上的持续释放,AG能够有效地下调患处MMPs、ADAMTSs以及IL-1β等的表达^[19-20],同时提高抗氧化酶的活性^[21],抑制由于炎症因子以及氧化应激导致的OA炎症。Tsubosaka等^[22]将二十碳戊酸(EPA)加入明胶水凝胶,EPA是一种抗氧化剂和Omega-3多不饱和脂肪酸,经治疗能够有效下调炎症因子IL-1β与MMPs的表达。



(a) 低倍率 (b) 高倍率

图1 负载AG的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒的扫描电镜图像

透明质酸等广泛存在于生物体内,因其优异的生物相容性而被广泛应用于生物医疗领域,可作为载药水凝胶的主要成分。Hanafy等^[23]使用泊洛沙姆P407作为热凝剂、透明质酸作为基体制成可以在注射原位形成凝胶的药物载体,当装载双氯芬酸钾后,在为期4 d的药物有效释放期内能够下调关节腔内IL-1β的表达。类似地,Diaz-Rodriguez等^[24]将泊洛沙姆PF127/PF123与透明质酸混合制成用来释放β-拉帕奇酮的可注射水凝胶,一次注射可以实现30 h β-拉帕奇酮的持续释放,有效抑制NF-κB通道的活化。

向透明质酸分子链上引入甲基丙烯基团后进行光交联可制成甲基丙烯酸透明质酸(HAMA),Xia等^[25]使用HAMA装载壳聚糖微球包裹的虫草素治疗OA,发现HAMA水凝胶能够通过关节腔释放虫草素激活自噬,进而改善IL-1β诱导的OA病理变化特征。Chen等^[26]将HAMA与甲基丙烯酸酯明胶(GelMA)通过光交联进而制成光交联明胶-透

明质酸甲基丙烯酸酯水凝胶(GelHA),能够作为药物载体4 d内有效释放克里唑替尼,GelHA水凝胶释放的克里唑替尼能够通过抗血管生成改善IL-1 β 诱导的病理变化。

1.2 合成成分水凝胶

聚乙二醇(PEG)与泊洛沙姆等均为合成材料,在医药领域获得了广泛的应用,因其良好的生物相容性以及无毒性成为制作载药水凝胶的重要组成部分。

聚乙二醇可由环氧乙烷与水或乙二醇加成聚合而成,无毒、无刺激性、水溶性良好,聚乙二醇及其衍生物均为制备水凝胶的良好材料,Jain等^[27]报道了一种封装冻干的富血小板血浆(PRGF)的聚乙二醇水凝胶,封装的PRGF可在关节腔内持续释放250 h,所释药物可以有效下调MMP-13表达、抑制NF- κ B通路以减轻OA炎症。Agas等^[28]以聚乙二醇、羟丙基甲基丙烯酸酯单酯、双乳酸酯为原材料合成了生物降解性良好的热敏三嵌段共聚物水凝

胶,通过迈克尔加成与硫醇化透明质酸交联,能够实现透明质酸30~70 d的持续释放,在小鼠OA模型内观察到水凝胶对促炎因子TNF- α 的下调与NF- κ B通路的抑制(图2^[28])。Mok等^[29]通过L-丙氨酸的N-羧基酸酐在 α -甲氧基- ω -氨基聚乙二醇上的开环聚合合成了甲氧基-聚乙二醇-L-聚丙氨酸共聚物,得到热敏水凝胶mPEG-PA。将槲皮素与mPEG-PA混合、注射,实现槲皮素28 d的有效释放,能够有效消除关节腔内ROS与NO水平,减弱因氧化应激反应导致的软骨细胞中线粒体DNA损伤、线粒体功能障碍等,同时下调MMPs以及IL-1 β 的表达。Holyoak等^[30]利用二硫苏糖醇作为交联剂与四臂马来酰亚胺功能化聚乙二醇混合制成PEG-4MAL水凝胶,其中加入了基质金属蛋白酶可降解肽(VPM),使得PEG-4MAL水凝胶能够依照MMPs的浓度按需释放地塞米松,有效抑制MMP-3与MMP-13等炎症因子。

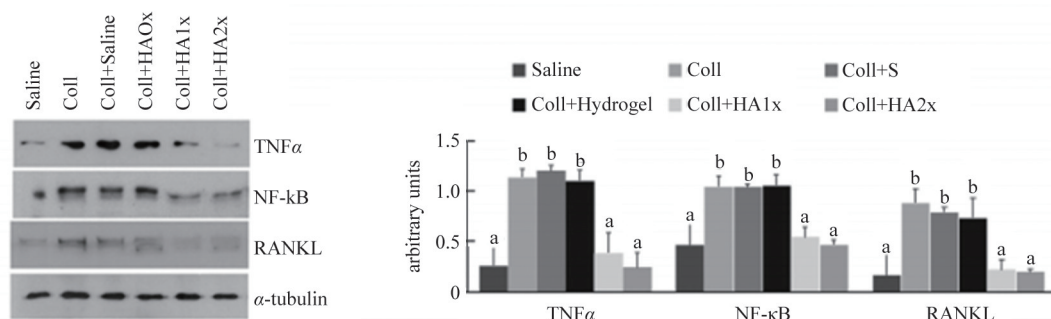


图2 小鼠骨髓间充质干细胞中TNF- α 、NF- κ B和RANKL的水平

泊洛沙姆由环氧丙烷和丙二醇反应形成聚氧丙烯乙二醇,然后加入环氧乙烷形成嵌段共聚物,多数泊洛沙姆在较高浓度时即形成水凝胶。Zhang等^[31]将葡糖胺盐酸盐加入泊洛沙姆P188和P407的混合溶液中制成pH控释葡糖胺的水凝胶,能够下调IL-1 β 与TNF- α 的表达,减少关节腔中NO的含量。Zhang等^[32]报道了一种负载丁丙诺啡的泊洛沙姆F127-还原氧化石墨烯水凝胶,由于氧化石墨烯和丁丙诺啡之间的强p-p键相互作用,该水凝胶实现了14 d的丁丙诺啡释放,用以缓解患处疼痛。

聚乙二醇及其衍生物与泊洛沙姆在控释治疗

OA炎症药物方面展现出很大的优势,但由于其为合成高分子材料,在生物体内降解性弱,在生物体内代谢归宿的研究仍需展开。

2 软骨缺损修复水凝胶

OA常导致关节软骨损伤,损伤后关节软骨自修复能力有限,易导致关节间的摩擦阻力增大,患者日常行走不便。目前对于OA软骨修复的治疗方式,主要有保守治疗、手术治疗、生物治疗3种^[33]。保守治疗在OA早期或者因患者自身因素限制无

法手术时是一种较好的治疗方式,包括口服药物、减轻体重、改变生活方式、康复训练、关节腔注射透明质酸、局部封闭等。但该方法仅能暂时缓解疼痛症状,不能从根本上恢复关节软骨至正常状态^[34]。手术治疗常见方法有关节清理术、微骨折、软骨细胞移植技术等,对于缓解损伤带来的疼痛、缓解病程、恢复关节功能有一定作用。但这种疗法不能再生功能性关节透明软骨,只能提供暂时的症状缓解^[35],不能完全治愈 OA。生物治疗包括基因治疗、细胞治疗、组织工程软骨等,间充质干细胞(MSC)的应用在软骨再生方面显示出了良好的疗效^[36]。MSC分为骨髓间充质干细胞(BM-MSC)、脂肪间充质干细胞(AD-MSC)、滑膜间充质干细胞(SMSC)、脐带血间充质干细胞(UCB-MSC)等,但直接注射干细胞类药物到患处的方法有着生物利用度低的缺点。软骨缺损修复领域,水凝胶有望解决传统治疗方式无法从根本上恢复关节软骨功能、生物利用度低等缺点,使用水凝胶作为载体输送干细胞,可解决直接注射药物带来的生物利用度低的缺点。同时,水凝胶中的孔隙结构、生物粘附性等也使其成为良好的软骨细胞生长骨架。

2.1 干细胞输送载体

以水凝胶作为干细胞载体,将其植入 OA 侵蚀部位,可以提高干细胞类药物的疗效。MSC 在特定环境条件下能够分化成软骨细胞^[37-38],通过改善成骨微环境中的细胞外基质、细胞间相互作用及局部血供等,可促进 MSC 成骨分化^[39]。MSC 能够表达并分泌多种生物活性因子,如生长因子、细胞因子、调节肽、细胞信号分子等,MSC 能够通过其分泌作用改善靶器官功能、抗凋亡、抗炎等能力^[40],MSC 外泌体在介导其旁分泌作用中起着重要作用,如移植到受损软骨中的 hUCB-MSC(人脐带血间充质干细胞)受到 OA 患者关节滑膜液中未知损伤因子的刺激,TSP-2(血栓反应蛋白-2)分泌增加,TSP-2 扩散到滑膜并诱导软骨祖细胞分化。通过这种 TSP-2 的旁分泌作用(图 3^[41]),hUCB-MSCs 能够实现损伤软骨的再生^[41]。与细胞疗法相比,MSC 外泌体治疗 OA 具有无细胞、随时可用以及更易于重新配制以支持不同给药途径的优点^[42],能够促进软骨细胞胞

外基质合成与分解,从而预防和缓解 OA 病理变化^[43-44]。

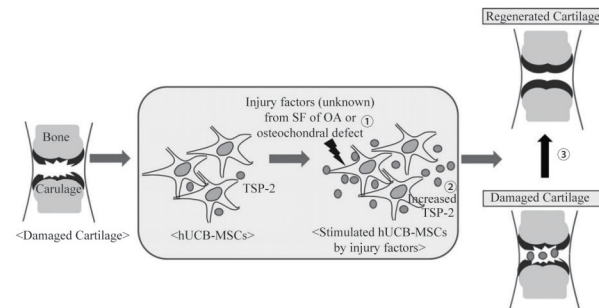


图3 hUCB-MSCs对损伤软骨的成软骨作用示意

透明质酸也是常用的干细胞植入关节的载体。Yang等^[45]开发了可注射的 Diels-Alder 交联透明质酸/PEG(DAHP)水凝胶,作为间充质干细胞来源小细胞外囊泡(MSC-sEVs)的关节内输送载体,MSC-sEVs 通过激活软骨细胞 AKT 和 ERK 信号通路,促进软骨细胞增殖^[46]。Park 等^[47]则将 hUCB-MSC 与透明质酸水凝胶共同植入患处,hUCB-MSC 通过旁分泌作用促进内源性软骨祖细胞的分化实现软骨修复。另外,Wang 等^[48]研究了透明质酸/丙二醇水凝胶(HA/PG)在连续剂量梯度下的治疗效果,充分证实了 HA/PG 在人脐带来源的间充质干细胞(UC-MSC)对 OA 软骨修复中的强化作用。

I 型胶原蛋白广泛存在于皮肤、肌腱、骨组织等位置,II 型胶原蛋白主要存在于软骨等部位,Kilmer 等^[49]以 I 型和 II 型胶原(Col I/II)为基底,将 BM-MSC 与 Col I/II 水凝胶共同植入 OA 关节腔以考察其软骨修复能力。实验结果表明,Col I/II 水凝胶诱导了 BM-MSC 向软骨细胞分化,从而实现软骨缺损修复,增强干细胞类药物的疗效。

透明质酸以及 I 型/II 型胶原水凝胶对于增强干细胞类药物疗效发挥了积极的作用,弥补了直接注射生物利用度低的缺点,但水凝胶与干细胞之间交互作用原理尚不明确;MSC 直接成骨分化修复在 OA 治疗领域展现出较好的潜力,但对于如何促进干细胞完全向软骨分化、如何更好地模拟自然形态发生的研究较少^[37]。同时,MSC 外泌体与 OA 之间的生物信号传递方式与作用机制仍待深入研究。

2.2 软骨细胞生长骨架

人类关节天然软骨抗压强度在 5~8 MPa^[50]、抗压模量在 0.24~1 MPa^[51]。为修复关节软骨、恢复正

常软骨的力学性能以及促进软骨细胞生长,学者们研发了促进软骨细胞生长水凝胶骨架(表 2)。

表2 水凝胶软骨细胞生长骨架的主要成分、抗压强度和抗压模量

材料分类	名称	主要成分	抗压强度/MPa	抗压模量/MPa	文献
	对照参考*	人类关节软骨	5-8	0.24-1	[50, 51]
合成材料	TPCS	聚乙烯醇、壳聚糖、海藻酸钠	141	3.33	[50]
	PVA-TA	聚乙烯醇、单宁酸	11.16	0.54	[52]
	PVA-AG	聚乙烯醇、琼脂糖	—	0.37	[53]
	明胶/PVA	聚乙烯醇、明胶	0.013	0.09	[54]
	PVA-AAm-AG	聚乙烯醇、琼脂糖、丙烯酰胺	8.87	1.19	[55]
天然材料	TUDCA-MS	牛磺酸去氧胆酸(TUDCA)-PLGA 微球、透明质酸	—	—	[56]
	HPC	透明质酸	2	—	[57]

注:带星号的材料部分是为便于比较力学性能而添加的参考。

聚乙烯醇(PVA)具有良好的生物相容性,是适用于生物医学的良好替代材料。特别是具有孔结构的水凝胶,孔与孔互连可实现细胞迁移和附着,较大的孔径使得成骨细胞能够从软骨下骨迁移到关节软骨^[58],进而黏附、增殖、分化^[59],实现软骨的生成^[60]。Li等^[52]将PVA与单宁酸(TA)混合后,制成具有大孔的水凝胶,实现了与天然软骨相当的抗压强度和抗压模量(11.16 MPa和0.54 MPa),而且TA的加入使水凝胶的生物黏附性和生物活性得到了增强。Li等^[53]将PVA和琼脂糖(AG)混合,AG的加入能够促进冰颗粒的成核和生长而形成大孔,还可以通过增加PVA的结晶度和分子间氢键来增强水凝胶力学性能,软骨细胞可以在大孔中增殖,为细胞增殖提供了良好的生长骨架,其抗压模量(0.37 MPa)也达到了天然软骨的正常水平。Thangprasert等^[54]向PVA中加入明胶,这是一种来源于胶原蛋白水解的多肽,明胶的加入可以增强细胞对基质的黏附。Li等^[55]在PVA和AG的基础上又引入了丙烯酰胺(AAM),制成了多网络水凝胶,该水凝胶有着较强的抗压强度和抗压模量(8.87 MPa和1.19 MPa)。Luo等^[50]向PVA中加入壳聚糖,将其水溶液冷冻循环3次后在海藻酸钠水溶液中浸泡,获得了TPCS水凝胶。由于结晶域、氢键和离子相互作用的协同

作用,表现出高的压缩极限强度和压缩模量(141 MPa和3.33 MPa)。

透明质酸具有极好的生物相容性,无论是作为药物载体还是作为药物本身进行治疗都是良好的选择。Kim等^[56]向透明质酸中加入载有牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)的微球制成装载TUDCA-PLGA微球的双层水凝胶,其中TUDCA能够调节间充质干细胞分化,诱导软骨组织形成。将该水凝胶植入大鼠模型的骨软骨缺损中,软骨和软骨下骨层成功再生。Hua等^[57]则以透明质酸为原材料,制成HAMA与邻硝基苄基接枝的透明质酸(HANB),再将二者进行光交联制成具有双网络的HPC水凝胶,能够快速形成凝胶,双网络结构有效提高了HPC水凝胶的抗压强度(2 MPa),HANB的光生醛基与组织表面氨基之间的化学锚定使得HPC对天然组织有着强黏附性(图4^[57]),对于软骨细胞的黏附有着很大的优势。

水凝胶骨架在软骨修复方面发挥了极大作用,水凝胶结合干细胞治疗对软骨修复显示出良好的治疗效果,但水凝胶与干细胞之间协同作用的原理尚待深入探究。研究表明,不同区域的关节软骨受压时的力学性能也不相同^[61],如何修复某特定力学性能软骨区域也值得深入研究。

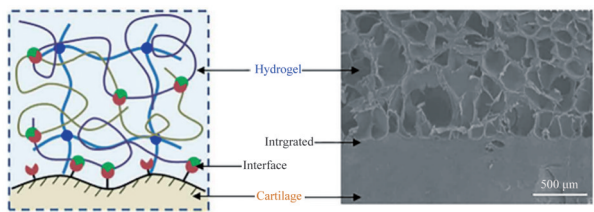


图4 界面结构处化学键合的示意图以及HPC水凝胶-软骨结构的扫描电镜

3 关节润滑水凝胶

动摩擦系数(coefficient of friction, COF)是指两接触面之间的摩擦力和接触面法向压力的比值,在恒定接触压力作用时,摩擦系数越大,两接触面相对滑动时受到的摩擦阻力越大,受骨关节炎侵蚀,患处软骨润滑性能常显著下降。为此,学者们开发了能够增强OA关节润滑性能的水凝胶(表3)。

正常关节滑液在步行频率(0.5~0.6 Hz)下的摩擦系数为0.25,而OA滑膜液的摩擦系数达到0.8以上,是健康软骨滑膜液的2倍以上,患者正常生理功能受损,壳聚糖加OA滑膜液制成的水凝胶摩擦系数降低到了0.5以下^[62]。GelMA、聚乙烯醇与透

明质酸均为生物相容性良好的材料,TPCS由聚乙烯醇、壳聚糖以及海藻酸钠合成,其中,海藻酸钠中的羧基能够有效增加凝胶与接触面之间的水润滑层的厚度,从而将COF降到极低的水平(0.044)^[50]。PCEC水凝胶将牛血清白蛋白和壳聚糖包裹在水凝胶中,水凝胶能够缓慢释放以上2种物质,将COF降低到0.16,且在摩擦表面形成的蛋白吸附(图5^[63]),能够有效降低摩擦表面的磨损^[63]。PAMPS水凝胶网络的带电表面可以增加水凝胶和接触表面之间的水润滑层的厚度,从而降低了COF(0.06)^[64]。HA-VS/SH-2-PEG水凝胶中的透明质酸成分增强了水凝胶的润滑能力,将COF(0.22)恢复到了正常水平,同时解决了透明质酸单体降解速度快的问题^[65]。

此外,为实现多功能治疗一体化,若干具有载药治疗与润滑多重功能的水凝胶被开发出来。GelMA@DMA-MPC@DS微球由GelMA微球以及DMA-MPC共聚物制备而成,内部装载有双氯芬酸钠, GelMA微球良好的滚动性能以及DMA-MPC共聚物中两性离子磷酸胆碱基团水合润滑的协同促成了GelMA@DMA-MPC极低的COF(0.019)^[66],水凝胶内部的双氯芬酸钠能够有效抑制关节炎导致的软骨侵蚀。RAPA@Lipo@HMs水凝胶将脂质

表3 正常关节滑液摩擦系数、高润滑性能水凝胶成分及其摩擦系数

材料组成	名称	材料组成	摩擦系数	文献
天然材料	SYN011	壳聚糖加OA滑膜液	0.4±0.1	[62]
	—	正常关节滑液	0.25	[62]
	—	OA滑膜液	1.4±0.6	[62]
合成材料	TPCS	聚乙烯醇、壳聚糖、海藻酸钠	0.044	[50]
	PCEC	聚乙二醇、聚己内酯、异辛酸亚锡、牛血清白蛋白、壳聚糖	0.16	[63]
	PAMPS	细菌纤维素、聚乙烯醇、聚2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸钠盐	0.06	[64]
	HA-VS/SH-2-PEG	二乙烯砜(DVS)、二硫醇功能化聚乙二醇(SH-2PEG)、透明质酸	0.22	[65]
	GelMA@DMA-MPC@DS	甲基丙烯酸酯明胶(GelMA)、DMA-MPC共聚物、双氯芬酸钠*	0.019	[66]
	RAPA@Lipo@HMs	甲基丙烯酸透明质酸、氢化大豆磷脂酰胆碱、雷帕霉素*	0.03	[67]
	MGS@DMA-SBMA@DS	甲基丙烯酸酯明胶、聚甲基磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯、双氯芬酸钠*	0.022	[68]
	DSPC-GAS	二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、胆固醇、硫酸D-葡萄糖胺(GAS)*	0.029	[69]

注:带星号的材料部分为所载药物。

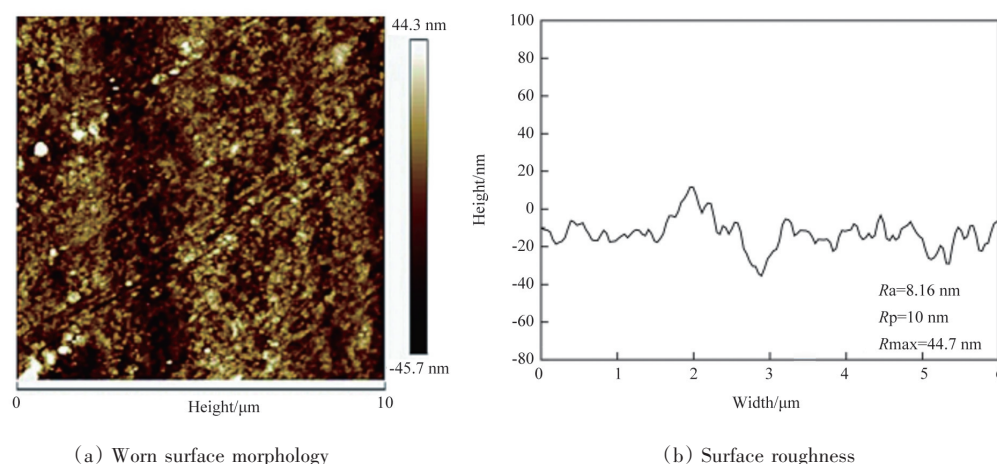


图5 缓释液润滑条件下试样磨损表面

体分散在水凝胶微球中,当位于关节腔内的微球表面磨损时,脂质体被释放出来,形成水合润滑层,能够实现极低的COF(0.03),同时完成雷帕霉素在关节腔内的持续释放,抑制软骨退化,具有载药治疗与润滑的多重功能^[67]。MGS@DMA-SBMA@DS水凝胶微球由于接枝聚甲基丙烯酸磺胺的带电头基周围形成了牢固的水化层,其润滑性增强,COF仅为0.022,同时由于其多孔结构,其具有高效的载药和释放能力,装载双氯芬酸钠时能够有效抑制TNF- α 导致的软骨降解^[68]。DSPC-GAS水凝胶一方面因二硬脂酰基磷脂酰胆碱的加入,起到了良好的润滑作用,另一方面能够通过硫酸D-葡萄糖胺实现关节的消炎作用。

4 结论

关节软骨的结构和承载功能的复杂性对组织/器官修复/替代提出了苛刻的要求。从结构方面看,关节软骨从表及里可分为浅表层、中间层、深层、钙化层、软骨下骨层,各层的力学性能、组织结构均具有显著性差异^[69-70]。从承载功能看,关节软骨需要承受压缩、拉伸、剪切、疲劳、摩擦等各种静态,甚至动态冲击载荷。

水凝胶作为一种新型材料,在治疗OA、恢复软骨结构与功能方面有着诸多优点,如可控的缓慢释药、良好的生物相容性、可实现软骨多层结构再生

等,这为OA的治疗提供了更多可选择的方式。尽管功能性水凝胶治疗OA的研究获得了蓬勃的发展,但获得临床应用的依旧寥寥无几,仍存在问题需要深入探讨。

1) 药物缓释水凝胶方面。通过将治疗OA炎症的药物与水凝胶载体结合,制成控制药物缓释的载药水凝胶,有望实现药物在病灶部位缓慢、持续释放,延长了一次给药的治疗时间,患者无需进行短时间多次注射。如何通过关节腔内炎症因子浓度、腔内微环境(如CO₂浓度、H₂O₂浓度)调节水凝胶中药物的释放速率,或者利用外加刺激(例如磁场、超声波、应力场等)等调控药物释放,研发出快速响应的环境敏感型释药水凝胶,实现药物的可控释放,避免突释,进而提高药物生物利用率、降低毒副作用,仍需深入探究。此外,OA通常表现为多种炎症并发,这就需要针对不同的炎症,采用多种药物联合治疗。为实现一次注射释放多种药物,需要综合考虑药物分子的理化性质,药物在水凝胶中释放的动力学,水凝胶形状、尺寸、拓扑结构等对于水凝胶中药物释放行为的影响,数值模拟与实验相结合,实现一种介质,多重功效。

2) 关节软骨修复水凝胶而言,通常需要在水凝胶中形成适宜软骨细胞增殖、迁移、分化的力学和空间微环境。从材料生化特性出发,天然成分组成的水凝胶材料具有良好的生物活性,但其力学性能通常较弱。而合成材料形成的水凝胶力学性能

较佳,但生物活性不理想。一种可能的策略是利用2种材料各自的优点,研发力学性能生物相容的复合材料水凝胶。研究表明,适合软骨细胞生长的孔径在150~500 μm ^[71],如何精准调控水凝胶的孔隙尺寸和孔隙率也需要新策略,因为水凝胶中高分子骨架材料通常具有高的亲水性,水凝胶的孔径一般不超过几十微米。此外,研究表明,适当的外加力学载荷刺激有助于水凝胶支架中软骨细胞的分化^[72],而孔结构的存在必然影响水凝胶的力学性能,进而影响软骨细胞的力学微环境。因而,水凝胶弹性模量、泊松比、弹塑性极限、蠕变特性与孔结构、孔隙率等耦合效应对软骨细胞生物行为的影响规律值得深入探索。

3) 摩擦磨损是影响关节使用寿命的关键因素。关节润滑水凝胶可有效提升患处软骨润滑性能,降低磨损,延长关节的使用寿命,提高了OA患者的生活水平。但从力学层面而言,关节润滑水凝胶为承载结构,需要具有优异的蠕变性能^[73]。患者年龄、性别、体重等个体特性,跳跃、站立、行走等生理运动形式等都会对载荷的形式、幅值产生影响,水凝胶的最终破坏失效形式也存在显著性差异。因此,水凝胶化学组分、分子结构、含水量、溶胀特性、力学性能与减摩耐磨的映射关系,不同生理运动摩擦方式下的减摩耐磨机制,关节液组成的润滑协同效应等也有待深入探究,以达到个性化治疗的目的。

参考文献(References)

- [1] Martel-Pelletier J, Barr A, Cicuttini F, et al. Osteoarthritis [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, 2(1): 16072.
- [2] 林琳, 程珂, 沈雪勇. 近5年低强度激光针灸治疗膝骨关节炎的临床研究综述[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 104-108.
- [3] 余红秀, 徐建圆, 蒋臻, 等. 中药热敷配合中频脉冲治疗仪治疗膝骨关节炎41例[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(5): 840-842.
- [4] Warren D S, Sutherland S P H, Kao J Y, et al. The preparation and simple analysis of a clay nanoparticle composite hydrogel[J]. *Journal of Chemical Education*, 2017, 94(11): 1772-1779.
- [5] 吴维, 吴迪, 马珊珊, 等. 水凝胶在生物医学领域的研究进展[J]. *口腔医学*, 2022, 42(9): 831-837.
- [6] Bowman S, Awad M E, Hamrick M W, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2018, 7(1): e6.
- [7] 朱益锐, 蔡志祥, 郭亚龙, 等. 基于透明质酸构建的功能材料及其在生物医药领域中的应用[J]. *功能高分子学报*, 2021, 34(1): 26-48.
- [8] Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41(8): 603-613.
- [9] 李辉, 谢兴文, 李建国, 等. NF- κ B信号通路在骨关节炎中的作用[J]. *生命的化学*, 2021, 41(9): 1915-1919.
- [10] Parameswaran V, Hild C, Eichner G, et al. Interleukin-1 induces the release of lubricating phospholipids from human osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2409.
- [11] 陈德胜, 张晨, 宋国瑞, 等. TNF- α 、MMP-9在OA滑膜组织中表达及其意义[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(11): 965-968+960.
- [12] Cheng X F, Zhang L, Zhang K, et al. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting MiR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2018, 77(5): 770-779.
- [13] 林洁, 叶锦霞, 陈俊, 等. lncRNA在骨关节炎发病及病变机制中的可能作用[J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(8): 53-55+63.
- [14] Alcaraz M J, Megías J, García-Arandis I, et al. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80(1): 13-21.
- [15] 王培, 楚天舒, 阎磊, 等. COX-2 mRNA在膝骨关节炎病变过程中的作用研究[J]. *临床医学工程*, 2019, 26(4): 477-478.
- [16] Westin C B, Nagahara M H T, Decarli M C, et al. Development and characterization of carbohydrate-based thermosensitive hydrogels for cartilage tissue engineering[J]. *European Polymer Journal*, 2020, 129: 109637.
- [17] Cai Y P, López-Ruiz E, Wengel J, et al. A hyaluronic acid-based hydrogel enabling CD44-mediated chondrocyte binding and gapmer oligonucleotide release for modulation of gene expression in osteoarthritis[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 253: 153-159.
- [18] Kulsirirat T, Sathirakul K, Kamei N, et al. The in vitro and in vivo study of novel formulation of androgra-

- pholide PLGA nanoparticle embedded into gelatin-based hydrogel to prolong delivery and extend residence time in joint[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 602: 120618.
- [19] Chen S J, Luo Z H, Chen X G. Andrographolide mitigates cartilage damage via miR-27-3p-modulated matrix metalloproteinase13 Repression[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2020, 22(8): e3187.
- [20] Wang R L, Li J W, Xu X Q, et al. Andrographolide attenuates synovial inflammation of osteoarthritis by interacting with tumor necrosis factor receptor 2 trafficking in a rat model[J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2021, 29: 89–99.
- [21] Li B, Jiang T M, Liu H, et al. Andrographolide protects chondrocytes from oxidative stress injury by activation of the Keap1–Nrf2–Are signaling pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 234(1): 561–571.
- [22] Tsubosaka M, Kihara S, Hayashi S, et al. Gelatin hydrogels with eicosapentaenoic acid can prevent osteoarthritis progression in vivo in a mouse model[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2020, 38(10): 2157–2169.
- [23] Hanafy A S, El-Ganainy S O. Thermoresponsive hyalomer intra-articular hydrogels improve monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rats[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 573: 118859.
- [24] Diaz-Rodriguez P, Cibrán M, Vázquez J, et al. Targeting joint inflammation for osteoarthritis management through stimulus-sensitive hyaluronic acid based intra-articular hydrogels[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2021, 128: 112254.
- [25] Xia C, Chen P F, Mei S, et al. Photo-crosslinked HA-MA hydrogel with cordycepin encapsulated chitosan microspheres for osteoarthritis treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 8(2): 2835–2849.
- [26] Chen P F, Mei S, Xia C, et al. The amelioration of cartilage degeneration by photo-crosslinked GelHA hydrogel and crizotinib encapsulated chitosan microspheres[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30235–30251.
- [27] Jain E, Chinzei N, Blanco A, et al. Platelet-rich plasma released from polyethylene glycol hydrogels exerts beneficial effects on human chondrocytes[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2019, 37(11): 2401–2410.
- [28] Agas D, Laus F, Lacava G, et al. Thermosensitive hybrid hyaluronan/p(HPMAm-lac)-PEG hydrogels enhance cartilage regeneration in a mouse model of osteoarthritis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(11): 20013–20027.
- [29] Mok S W, Fu S C, Cheuk Y C, et al. Intra-articular delivery of quercetin using thermosensitive hydrogel attenuate cartilage degradation in an osteoarthritis rat model[J]. *Cartilage*, 2018, 11(4): 490–499.
- [30] Holyoak D T, Wheeler T A, Van der Meulen M C H, et al. Injectable mechanical pillows for attenuation of load-induced post-traumatic osteoarthritis[J]. *Regenerative Biomaterials*, 2019, 6(4): 211–219.
- [31] Zhang T T, Chen S Q, Dou H B, et al. Novel glucosamine-loaded thermosensitive hydrogels based on poloxamers for osteoarthritis therapy by intra-articular injection[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, 118: 111352.
- [32] Zhang Z Q, Wang X G, Li P S, et al. Transdermal delivery of buprenorphine from reduced graphene oxide laden hydrogel to treat osteoarthritis[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2021, 32(7): 874–885.
- [33] 林涛, 陈竹, 袁德超, 等. 关节软骨缺损修复治疗的研究进展[J]. *西部医学*, 2015, 27(4): 631–634.
- [34] 李海鹏, 刘玉杰. 关节软骨损伤治疗的最新进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2006(14): 1076–1078.
- [35] Pascual-Garrido C, Rodriguez-Fontan F, Aisenbrey E A, et al. Current and novel injectable hydrogels to treat focal chondral lesions: Properties and applicability[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2018, 36(1): 64–75.
- [36] 黄玉文, 秦煜, 李书振. 间充质干细胞治疗骨性关节炎的研究进展[J]. *广西医学*, 2022, 44(3): 338–342.
- [37] Makris E A, Gomoll A H, Malizos K N, et al. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage[J]. *Nature Reviews. Rheumatology*, 2015, 11(1): 21–34.
- [38] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143–147.
- [39] 李春霖, 邓国英, 王秋根, 等. 改善成骨微环境促进间充质干细胞成骨分化研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2018, 39(5): 282–286.
- [40] 刘秀华, 唐朝枢. 干细胞的旁分泌和自分泌功能——基础与临床研究的新视角[J]. *生理科学进展*, 2008(3): 196–202.
- [41] Jeong S Y, Kim D H, Ha J, et al. Thrombospondin-2 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells promotes chondrogenic differentiation[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(10): 2136–2148.
- [42] Zhang S, Chu W C, Lai R C, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote

- osteocondral regeneration[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016, 24(12): 2135–2140.
- [43] 周绪昌, 李慧, 邹军, 等. 外泌体对骨关节炎的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(8): 1402–1407.
- [44] Wang Y F, Yu D S, Liu Z M, et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2017, 8(1): 189.
- [45] Yang Y L, Zhu Z C, Gao R Z, et al. Controlled release of MSC-derived small extracellular vesicles by an injectable diels-alder crosslinked hyaluronic Acid/PEG hydrogel for osteoarthritis improvement[J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 128: 163–174.
- [46] Zhang S, Chuah S J, Lai R C, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. *Biomaterials*, 2018, 156: 16–27.
- [47] Park Y B, Ha C W, Lee C H, et al. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2016, 6(2): 613–621.
- [48] Wang A T, Zhao M, Feng Y, et al. Multifaceted optimization of MSC-based formulation upon sodium iodoacetate-induced osteoarthritis models by combining advantageous HA/PG hydrogel and fluorescent tracer[J]. *Stem Cells International*, 2021, 2021: 1–13.
- [49] Kilmer C E, Battistoni C M, Cox A, et al. Collagen type I and II blend hydrogel with autologous mesenchymal stem cells as a scaffold for articular cartilage defect repair[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, 6(6): 3464–3476.
- [50] Luo C H, Guo A, Zhao Y F, et al. A high strength, low friction, and biocompatible hydrogel from PVA, chitosan and sodium alginate for articular cartilage[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 286: 119268.
- [51] Beck E C, Barragan M, Tadros M H, et al. Approaching the compressive modulus of articular cartilage with a decellularized cartilage-based hydrogel[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 38: 94–105.
- [52] Li H, Li J M, Li T, et al. Macroporous polyvinyl alcohol-tannic acid hydrogel with high strength and toughness for cartilage replacement[J]. *Journal of Materials Science*, 2022, 57(17): 8262–8275.
- [53] Li H, Wu C W, Wang S, et al. Mechanically strong poly(vinyl alcohol) hydrogel with macropores and high porosity[J]. *Materials Letters*, 2020, 266(C): 127504.
- [54] Thangprasert A, Tansakul C, Thuaksubun N, et al. Mimicked hybrid hydrogel based on gelatin/PVA for tissue engineering in subchondral bone interface for osteoarthritis Surgery[J]. *Materials & Design*, 2019, 183: 108–113.
- [55] Li J M, Li H, Wu C W, et al. PVA-AAm-AG multi-network hydrogel with high mechanical strength and cell adhesion[J]. *Polymer*, 2022, 247: 124786.
- [56] Kim B J, Arai Y, Choi B, et al. Restoration of articular osteochondral defects in rat by a Bi-layered hyaluronic acid hydrogel plug with TUDCA-PLGA microsphere[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2018, 61: 295–303.
- [57] Hua Y J, Xia H T, Jia L T, et al. Ultrafast, tough, and adhesive hydrogel based on hybrid photocrosslinking for articular cartilage repair in water-filled arthroscopy[J]. *Science Advances*, 2021, 7(35): eabg0628.
- [58] Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds[J]. *Trends in Biotechnology*, 2012, 30(10): 546–554.
- [59] 潘建峰, 郭常安, 阎作勤. 关节软骨原位再生研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2012, 33(1): 4.
- [60] 汤凯, 招文华, 尚奇, 等. 浓缩生长因子干预大鼠骨髓间充质干细胞的增殖、成骨分化及迁移[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(31): 4935–4939.
- [61] Li H, Li J M, Yu S B, et al. The mechanical properties of tibiofemoral and patellofemoral articular cartilage in compression depend on anatomical regions[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 6128.
- [62] Henrotin Y, Rocasalbas G, Chausson M, et al. An innovative non-animal chitosan hydrogel is able to restore the rheology of osteoarthritis synovial fluid ex vivo[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25: 405.
- [63] 李月, 郭俊德, 王伟, 等. PCEC水凝胶缓释BSA/CS的润滑性能[J]. *中国表面工程*, 2017, 30(5): 74–80.
- [64] Yang F C, Zhao J C, Koshut W J, et al. A synthetic hydrogel composite with the mechanical behavior and durability of cartilage[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(36): 2003451.
- [65] Cai Z X, Zhang H, Wei Y, et al. Shear-thinning hyaluronan-based fluid hydrogels to modulate viscoelastic properties of osteoarthritis synovial fluids[J]. *Biomaterials Science*

- ence, 2019, 7(8): 3143–3157.
- [66] Han Y, Yang J L, Zhao W W, et al. Biomimetic injectable hydrogel microspheres with enhanced lubrication and controllable drug release for the treatment of osteoarthritis[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(10): 3596–3607.
- [67] Lei Y T, Wang Y P, Shen J L, et al. Injectable hydrogel microspheres with self-renewable hydration layers alleviate osteoarthritis[J]. *Science Advances*, 2022, 8(5): eabl6449.
- [68] Yang J L, Han Y, Lin J W, et al. Ball-bearing-inspired polyampholyte-modified microspheres as bio-lubricants attenuate osteoarthritis[J]. *Small*, 2020, 16(44): e2004519.
- [69] Ji X L, Yan Y F, Sun T, et al. Glucosamine sulphate-loaded distearoyl phosphocholine liposomes for osteoarthritis treatment: combination of sustained drug release and improved lubrication[J]. *Biomaterials Science*, 2019, 7(7): 2716–2728.
- [70] Brody L T, Knee osteoarthritis: Clinical connections to articular cartilage structure and function[J]. *Physical Therapy in Sport*, 2015, 16(4): 301–316.
- [71] Zhang Q, Lu H X, Kawazoe N, et al. Pore size effect of collagen scaffolds on cartilage regeneration[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(5): 2005–2013.
- [72] 张姝江, 王瑛, 陈艺, 等. 生物力学在关节软骨修复中的作用[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(6): 842–848.
- [73] 阮春标, 胡经纬, 袁恒迪, 等. 可用于人工关节润滑的水凝胶蠕变缓释性能及理论模型[J]. *西安交通大学学报*, 2022, 56(6): 97–103.

Recent advances in hydrogel for osteoarthritis treatment

JIAO Han¹, WU Chengwei¹, CHI Haitao², ZHANG Wei^{1*}

1. State Key Laboratory of Structure Analysis for Industrial Equipment, Biomechanics and Nanomechanics Laboratory in Department of Engineering Mechanics, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China
2. Department of Neurology, Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116021, China

Abstract Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that is prone to occur in the middle-aged and elderly groups. It can erode articular cartilage and its affiliated organization, and seriously affect the life of patients. Hydrogels have good biocompatibility and excellent mechanical properties. Functional hydrogels can make up for the shortcomings of short drug action time and the difficulties to cure OA in common therapy approaches. In this article, we review the recent advances of hydrogel as a carrier to treat osteoarthritis from the aspects of drug treatment of osteoarthritis, cartilage defect repair, and synovial fluid repair. The anti-inflammatory and analgesic mechanism of drug release hydrogel, the mechanism of cartilage repair of cartilage defect repair hydrogel and the joint lubrication mechanism of joint lubrication hydrogel were discussed. On these bases, we also summarize the existing problems and propose further development direction of hydrogel in the treatment of OA.

Keywords osteoarthritis; hydrogel; drug treatment; cartilage defect repair; synovial fluid repair ●



(责任编辑 徐丽娇)