

本文引用格式:雷明星,张晓峰,张燕,等. 多糖水凝胶在生物医学工程中的研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2025, 38(2):268-277.

Citation format:LEI Mingxing, ZHANG Xiaofeng, ZHANG Yan, et al. Research progress of polysaccharide hydrogels in biomedical engineering[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2025, 38(2):268-277.

文章编号 1672-6634(2025)02-0268-10

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024100016

多糖水凝胶在生物医学工程中的研究进展

雷明星¹, 张晓峰^{1,2}, 张燕¹, 鞠雯婷¹, 王兆华¹, 刘福艳¹

(1. 济南大学 生物科学与技术学院, 山东 济南 250022; 2. 济南大学 管理科学与工程学院, 山东 济南 250022)

摘要 多糖水凝胶因其卓越的生物相容性、生物降解性以及模拟三维细胞外基质的能力,在生物医学工程领域展现出巨大的应用潜力。本文系统性地综述了基于纤维素、海藻酸钠、壳聚糖等构建的多糖水凝胶的结构、生物学特性及其优势,并探讨了它们在组织工程、药物递送和疾病治疗等领域的应用前景。同时,进一步讨论了运用纳米增强技术和力敏感基团的引入等策略,以解决传统水凝胶在机械强度和稳定性方面的不足,为多糖水凝胶的应用提供更广阔的发展前景。

关键词 多糖水凝胶;生物相容性;生物降解性;组织工程;药物递送

中图分类号 R318.08

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of Polysaccharide Hydrogels in Biomedical Engineering

LEI Mingxing¹, ZHANG Xiaofeng^{1,2}, ZHANG Yan¹, JU Wenting¹,
WANG Zhaohua¹, LIU Fuyan¹

(1. School of Biological Science and Technology, University of Jinan, Jinan 250022, China;

2. School of Management Science and Engineering, University of Jinan, Jinan 250022, China)

Abstract Polysaccharide hydrogels, renowned for their excellent biocompatibility, biodegradability, and capacity to mimic the three-dimensional extracellular matrix, demonstrate significant potential in the field of biomedical engineering. This article systematically reviews the structure, biological characteristics, and advantages of polysaccharide hydrogels, including cellulose, alginate, and chitosan. It also discusses their application prospects in tissue engineering, drug delivery, and disease treatment. Additionally, the article explores strategies such as the use of nano-enhancement technologies and the introduction of force-sensitive groups to address the mechanical strength and stability deficiencies of traditional hydrogels, thereby broadening the development prospects for the application of polysaccharide hydrogels.

Key words polysaccharide hydrogels; biocompatibility; biodegradability; tissue engineering; drug delivery

收稿日期:2024-10-28

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32471614);济南大学高层次人才科研启动基金项目(1009509)资助

通信作者:刘福艳,女,汉族,博士,讲师,研究方向:多糖药物、生物技术制药, E-mail: bio_liufy@ujn.edu.cn.

0 引言

随着生物医学工程领域的蓬勃发展,生物材料在组织修复、再生医学、药物递送和疾病治疗等方面发挥着越来越重要的作用。多糖水凝胶凭借其独特的三维网络结构、生物相容性和可降解性,已经成为生物材料研究中的前沿热点之一。多糖水凝胶被广泛应用于皮肤、软骨、骨骼、心肌组织和神经等组织的修复与再生中,同时还用于控制药物释放以及在药物递送系统中的刺激响应释放^[1,2]。

多糖水凝胶来源多样,包括天然多糖(如纤维素、壳聚糖、海藻酸盐)以及化学合成或改性多糖衍生物。这些多糖材料通过物理交联、化学交联和自组装形成三维网络结构,使水凝胶具备较高的吸水性、生物相容性和生物降解性。此外,通过改变分子结构和交联密度,还可以调控多糖水凝胶的物理化学特性,如膨胀行为、机械强度和刺激响应性,使其在生物医学应用中具有独特优势^[3,4]。

尽管多糖水凝胶在生物医学工程中具有广泛的应用前景,但在稳定性、机械性能和临床转化过程中仍面临一些挑战。例如,多糖水凝胶的机械强度通常较低,限制了它在承受较大机械应力的组织中的应用安全性和有效性^[5,6]。在药物递送领域,如何实现药物的精准控制释放和靶向递送仍是一个亟待解决的问题^[7]。

本篇综述旨在探讨多糖水凝胶在生物医学工程中的当前应用和未来发展趋势。文章首先总结了多糖水凝胶的基本特性,包括其分子结构、分类和生物学特性。重点分析了多糖水凝胶在组织工程和药物递送系统中的应用,特别强调了它们在促进组织修复、再生以及靶向药物递送方面的机制和优势。文章还讨论了多糖水凝胶在稳定性、机械性能和临床转化方面面临的挑战,总结最新研究提出的潜在解决方案,并概述了未来的研究方向,包括多功能集成、纳米技术应用、精准医疗等多方面。

1 多糖水凝胶:生物医学工程中的创新材料与应用挑战

水凝胶,一种由三维聚合物链构成的网络结构,填充着大量的水分子,形成一种独特的双组分或多组分系统^[8]。这种多孔的生物材料^[9],以其卓越的生物相容性、促进组织修复的特性,以及与人体软组织细胞外基质相似的机械性能^[10]而备受青睐。水凝胶的易降解特性^[11]、持续的药物释放能力^[12],以及稳定的结构,使其在生物医学领域具有广泛的应用前景。然而,传统水凝胶在生物相容性、机械强度和使用寿命等方面存在局限。多糖水凝胶,以其突破性的优势,为生物材料的应用开辟了更为广阔的领域。这类凝胶材料由水溶性多糖交联反应形成,其成分中多糖的质量分数远低于水的质量分数^[8]。一般来说,多糖水凝胶不仅具有生物可降解性、生物相容性和生物反应性,而且还是药物和营养物质的优良载体。此外,多糖结构中富含活性基团,这为改性或进一步反应提供了便利。通过直接合成或对现有多糖进行改性,然后进行交联,可以获得性能更优的水凝胶^[13]。例如,单一多糖组分可能无法满足特定伤口愈合的需求,但通过多糖改性或结合其他治疗活性成分(如生长因子、抗菌药物、干细胞等)可以显著提升其性能^[14]。在机械特性和稳定性方面,天然多糖水凝胶可能不如合成水凝胶,但这一点同样可以通过改性或添加其他辅助因子来改善。

值得注意的是,多糖水凝胶作为生物材料的有效性,很大程度上取决于研究者是否能够谨慎地选择适合每个应用场景独特需求的材料。不恰当的生物材料选择可能会影响预期的治疗效果^[15]。目前,大多数研究实验集中在体外细胞培养阶段,这提示后续研究者必须优先考虑设计体内实验,以全面评估水凝胶系统在治疗应用中的安全性和有效性^[16]。

2 多糖水凝胶的分类、特性及优势

多糖水凝胶根据其来源可以分为天然多糖水凝胶和合成多糖水凝胶两大类。每种类型的水凝胶都有其独特的结构特点和应用领域。

2.1 天然多糖水凝胶

天然多糖水凝胶由自然界存在的多糖材料制备而成,常见的有:纤维素水凝胶、海藻酸水凝胶和壳聚糖水凝胶。

纤维素水凝胶:由纤维素组成,具有高抗溶胀性、结构耐久性、机械强度和中等柔韧性。纤维素[结构见

图 1(a) 是自然界中含量最丰富的多糖,由葡萄糖单元线性组合而成。纤维素分子通过氢键结合形成原纤维,原纤维又聚集形成微纤维,具有较好的机械强度,能提供支撑和抵抗力。并且制成的纤维素凝胶能够提供支持细胞生长和分化的三维结构,允许受损组织的再生,因此可用于组织工程^[17]。此外,纤维素具有良好的吸水性、可降解性和生物相容性,可以刺激血管生成并加快伤口闭合率;还可以吸收伤口渗出物,为伤口快速愈合提供潮湿的环境。因此纤维素水凝胶可以作为伤口敷料,促进伤口愈合^[11]。

海藻酸水凝胶:在自然界中,海藻酸盐通常以钠盐的形式存在,主要存在于不同种类褐藻的细胞壁和细胞间粘液中,以及假单胞菌和固氮菌等一些细菌中,结构和来源都较为丰富^[18]。海藻酸[结构见图 1(b)]盐是一种线性无支链阴离子多糖,含有 d-羟糖醛酸和 L-古鲁醛酸,具有生物相容性、生物降解性、胶凝能力以及金属离子的相互作用等多种特性^[19]。海藻酸盐与钙离子结合时会形成凝胶,具有热稳定性,药物可以掺入海藻酸盐水凝胶中,通过凝胶扩散或海藻酸盐降解来控制药物释放,用于制造受控药物输送。此外,植入海藻酸盐水凝胶中封装的细胞可以再生受损的组织和器官,支持实验室中的细胞培养,现已广泛应用于再生医学和细胞研究应用^[15]。海藻酸盐在伤口上停留时间较长,不仅可以减少伤口部位的细菌负荷,促进再上皮化,促进伤口愈合,还可吸收伤口渗出物,并为伤口快速愈合提供湿润的伤口环境^[11]。

壳聚糖[结构见图 1(c)]由氨基葡萄糖(2-氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖)和 N-乙酰氨基葡萄糖聚合物(β 1,4-连接)组成^[20],主要存在于昆虫壳、甲壳类动物、藻类、真菌和酵母菌中。壳聚糖具有多种特性,这有助于它在生物医学的各个领域得到广泛的应用。壳聚糖含有氨基和羟基,它们是容易发生化学反应的活性官能团,使其易于改性。壳聚糖也是唯一的阳离子多糖,具有天然抗菌性,可以减少外力和患者运动对生物材料带来的损害^[21]。壳聚糖具有显著的生物粘附性、抑菌性和止血性,能够促进中性粒细胞在愈合级联反应的早期阶段的浸润和迁移。壳聚糖还诱导成纤维细胞和巨噬细胞迁移、细胞外基质分泌和胶原蛋白沉积。因此,壳聚糖被认为是比其他天然多糖生物材料更有前景的皮肤伤口治疗材料。壳聚糖的吸水性可以将肿胀部位的渗出液完全吸收,有助于防止伤口进一步恶化,同时为伤口愈合提供潮湿的环境^[21]。壳聚糖还可以增加细胞粘附和增强血管生成,加速皮肤再生,其高孔隙表面也有利于细胞增殖,因此可用于替代组织工程材料。

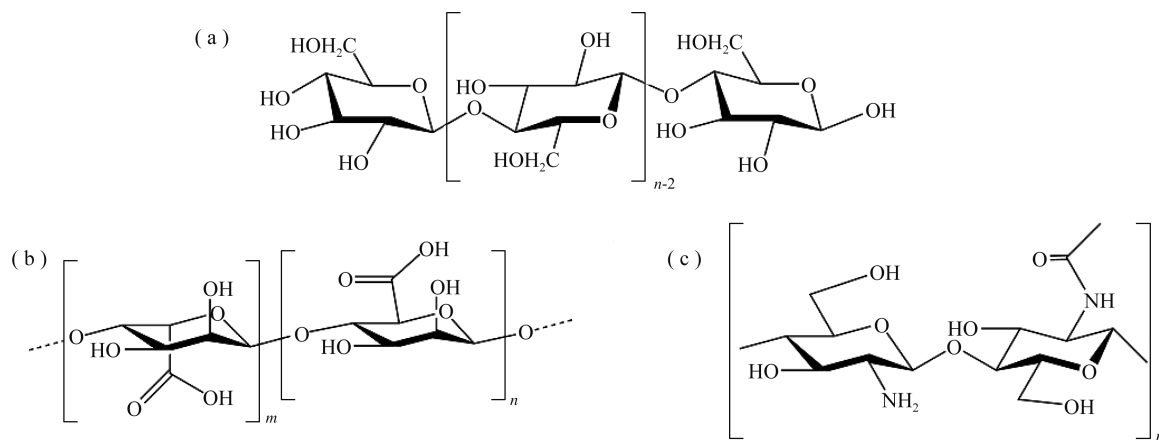


图 1 (a) 纤维素的化学结构; (b) 海藻酸的化学结构; (c) 壳聚糖的化学结构; 其中 m 为多糖分子中重复单元的数量, n 为多糖分子中单糖单元的平均数量

Fig. 1 (a) Chemical structure of cellulose; (b) Chemical structure of alginate; (c) Chemical structure of chitosan, where m is the number of repeating units in the polysaccharide molecule, and n is the average number of monosaccharide units in the polysaccharide molecule

壳聚糖的氨基可以与醛基反应,通过希夫碱形成自修复水凝胶,可以有效延长材料的使用寿命。壳聚糖水凝胶具有好的吸水性和生物相容性,常用于药物递送和组织工程。例如壳聚糖交联双醛黄原胶互穿羟丙基甲基纤维素凝胶是具有高负载能力的改良型生物聚合物水凝胶材料,运载药物氨苄西林、米诺环素和利福平在 24 h 内累积释放量超过 50%,证实可以控制释放抗生素药物;小鼠胚胎成纤维细胞系的细胞存活率 $\geq 80\%$,说明该凝胶无毒,具有良好的细胞相容性^[22]。将壳聚糖水凝胶作为基质,在温和、低热的条件下,通过乳液(水包油)技术掺入氧化锌纳米银颗粒(含金合欢胶、瓜尔豆胶和黄原胶作为稳定剂,防止氧化锌纳米银

颗粒聚集)构建得到的复合水凝胶,在L929成纤维细胞的细胞相容性实验中成活率80%,证明无毒,有望在生物医学领域得到应用^[23]。壳聚糖与黄原胶组成的水凝胶,装载塞克硝唑用于口腔给药治疗牙周炎,壳聚糖的加入提高了水凝胶的抗菌活性和溶胀性能^[24]。

2.2 合成多糖水凝胶

合成多糖水凝胶,通过化学合成方法精心制备,展现出卓越的机械性能和高度的可控性,也有称其为改性多糖水凝胶。在众多合成多糖水凝胶中,羧甲基纤维素水凝胶以其独特的光响应性和形状记忆能力而备受瞩目。它是由羧甲基纤维素经过酸催化反应形成的凝胶材料,具有可塑性,能够被塑造成不同形状和大小,为细胞和组织的生长提供结构支撑,促进细胞增殖和黏附,可用于再生受损的组织和器官^[25]。由于这种水凝胶由羧甲基纤维素构成,其亲水性三维聚合物网络能够在水环境中迅速膨胀,同时保持大量水分而不溶解,这些特性使其成为药物输送的理想载体。因此,羧甲基纤维素凝胶的亲水性,有助于在伤口表面形成保护屏障,促进愈合,已应用于制造伤口敷料和绷带,还可用作封装和递送治疗细胞的载体以及组织工程^[15,26]。除此之外,羧甲基纤维素凝胶还能够固定水分和其他溶质。

2.3 多糖水凝胶的结构特点

多糖水凝胶的结构特点主要体现在其三维网络结构上,这些网络结构由交联的多糖分子形成。这些结构特点包括:(1)高吸水性。多糖水凝胶可以吸收大量水分,形成稳定的凝胶状态^[27]。(2)生物相容性。多数多糖水凝胶具有良好的生物相容性,可以与人体组织良好相容。(3)生物降解性。天然多糖水凝胶通常具有良好的生物降解性,可在体内逐渐降解。(4)刺激响应性。某些多糖水凝胶具有pH、温度或光等刺激响应性,可以实现对药物释放的控制。另外,多糖水凝胶的物理化学性质对其应用至关重要,包括:溶胀行为和机械强度。水凝胶在吸水后会发​​生溶胀,通过调整交联密度或采用纤维增强等方法,可以优化水凝胶的机械强度,以适应不同的应用需求。这些特性赋予了多糖水凝胶在生物医学领域广泛的应用潜力,包括但不限于药物递送、组织工程和再生医学。通过精细调控这些结构和物理化学属性,多糖水凝胶的性能和应用范围可以得到进一步的扩展和优化。

3 多糖水凝胶的生物医学工程中的应用

3.1 多糖水凝胶的生物学特性

多糖因其固有的特性,如生物相容性、生物可降解性、细胞黏附和增殖性、免疫调节和抗炎作用、可再生性、易于改性以及低成本,已成为一种前景广阔的水凝胶制备材料。

3.1.1 生物相容性和生物降解性。多糖水凝胶的生物相容性是指这种材料与生物体(如人体组织、细胞或血液)接触时,能够保持其稳定性和功能性,同时不引起或最小化对生物体的不良影响。生物相容性是材料在不在受体体内产生任何局部或全身不良反应影响的情况下执行其预期功能的能力。图1根据GB/T 16886.1-2022《医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的医疗器械生物学评价》总结了多糖水凝胶生物相容性常见评估指标和评估标准,这有助于在材料开发和评估过程中进行全面的考量和决策。多糖水凝胶的生物降解性是指这种材料在生物体内或生物体外环境下,能够被生物体内的酶或其他生物化学过程分解成较小的分子或最终转化为无害物质的能力。这种降解性对于生物材料来说非常重要,因为它可以减少长期植入材料可能引起的慢性炎症、感染或其他不良反应。因此,多糖生物相容性、生物降解性和丰度等方面的特征,为水凝胶的开发奠定了理想的基础^[28]。

3.1.2 细胞黏附和增殖特性。多糖水凝胶能够模仿细胞外基质的组成和结构,提供有利于细胞黏附的配体,如整合素结合位点、促进细胞黏附和增殖。例如,透明质酸和壳聚糖等多糖已被证明可以增强某些细胞类型的黏附和增殖。细胞黏附是细胞与材料表面相互作用的第一步,对于细胞的生存、增殖和分化至关重要。多糖水凝胶含有多种官能团,如羟基、羧基等,这些基团能够与细胞表面的受体相互作用,促进细胞黏附。例如,透明质酸、藻酸盐和羧甲基纤维素等多糖成分,通过特定的交联技术形成的水凝胶,已被证明能够促进多种细胞类型的黏附,包括人肝细胞和血小板^[29]。此外,多糖水凝胶的孔径结构和表面粗糙度也会影响细胞的黏附行为,适当的孔径大小可以为细胞提供更多的黏附位点和更好的营养传输通道。

细胞增殖是组织修复和再生的关键过程。多糖水凝胶能够模拟细胞外基质的微环境,提供适宜的物理和化学条件,从而促进细胞的增殖。研究表明,多糖水凝胶的三维网络结构为细胞提供了足够的空间和支撑,有利于细胞的生长和分裂。此外,多糖水凝胶的溶胀特性和生物降解性也会影响细胞的增殖。适当的溶胀度可以维持水凝胶内部的水合作用,为细胞提供适宜的生长环境;而生物降解性则可以随着细胞的增殖逐渐释放出生长因子,进一步促进细胞的生长。近年来,研究人员通过改变多糖水凝胶的交联度、孔径大小和表面修饰等方法,调控其细胞黏附和增殖特性。例如,通过调整交联剂的用量,可以获得不同交联度的水凝胶,以适应不同细胞类型的需求。此外,通过表面修饰技术,如引入特定的肽序列或生长因子,可以进一步增强多糖水凝胶的细胞黏附和增殖能力^[30]。

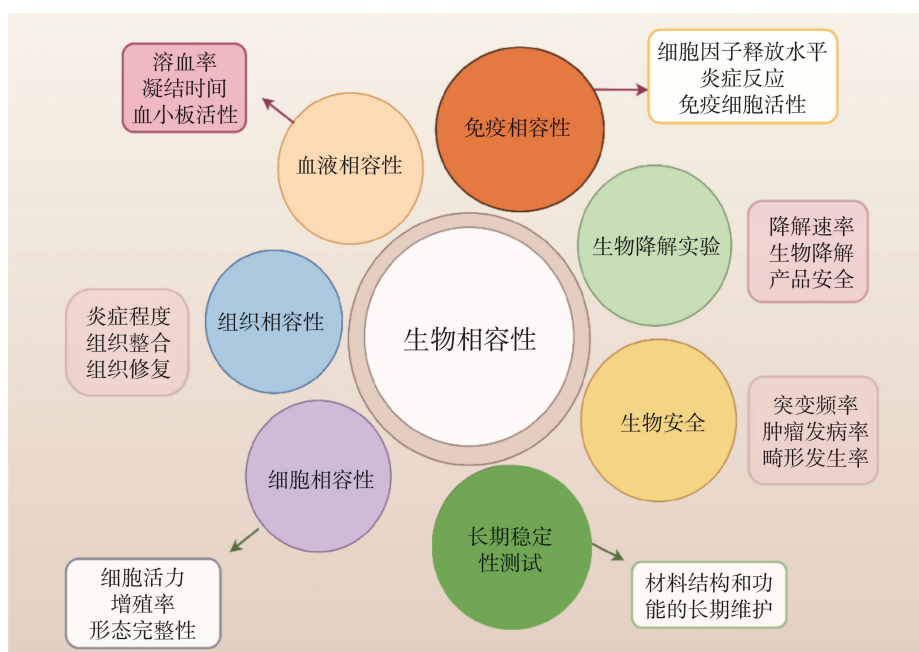


图2 多糖水凝胶生物相容性评价

Fig. 2 Evaluation of the biocompatibility of polysaccharide hydrogels

3.1.3 免疫调节和抗炎作用。多糖水凝胶因其独特的理化性质和生物相容性,在免疫调节和抗炎领域显示出巨大的应用潜力。水凝胶具有细胞外基质模拟性质、可调特性和多样化的生物活性,因此可作为局部递送免疫调节剂和细胞的平台,能够提供免疫调节微环境来招募、激活和扩增宿主免疫细胞。Xu Gao 等开发一种功能性混合明胶和透明质酸水凝胶来调节免疫微环境,以提高同种异体脊髓组织的存活率,实现脊髓损伤的完全修复^[31]。刺激响应性水凝胶能够通过改变其体积相和结构来响应外部刺激,调节肠道菌群,改善肠道微环境,从而在免疫调节中发挥作用^[32]。多糖水凝胶的抗炎作用主要基于多糖的药理学功能,通过调控炎症相关细胞因子、iNOS 和 COX-2 的表达,以及 NF- κ B 信号通路发挥作用^[33-35]。例如, Hongfu Wu 等通过自组装和动态键交联的方法开发了一种具有抗炎和促血管生成作用的草药多糖水凝胶,自组装甘草酸,动态席夫碱交联透明质酸衍生物并整合去铁胺赋予生物活性水凝胶天然的抗炎能力,动态键交联的引入提高了水凝胶的稳定性。动态交联有利于整合天然来源的去铁胺,将其输送至伤口部位,促进血管生成^[36]。综上所述,多糖水凝胶在生物相容性、降解性、细胞黏附和增殖、免疫调节和抗炎方面展现出了优异的特性,使其成为组织工程和再生医学领域的理想材料,从而在生物医学工程领域得到了广泛的应用。

3.2 多糖水凝胶在组织工程中的应用

多糖水凝胶因其能够形成三维结构,为细胞提供了一个更加接近生理状态的生长环境,从而支持细胞分化和组织特异性功能的形成。在组织工程领域,多糖水凝胶的应用已经取得了显著进展,特别是在皮肤伤口修复、软骨修复、神经组织工程以及血管再生等方面。

多糖水凝胶不仅能够模拟天然的细胞外基质,促进细胞增殖,还能为伤口愈合提供适宜的环境,并保护皮肤免受细菌侵袭^[30]。具有自愈功能的水凝胶因其三维网络结构,能够容纳大量水分,模拟天然细胞外基

质,并在受损时自我修复,恢复到初始性质^[37]。由于其出色的载药能力和自愈修复能力,这类水凝胶已成为生物医学领域中极有前途的生物材料。皮肤作为人体最大的器官,具有保护和防御功能,但同时也是脆弱的。尽管皮肤具有强大的自我修复能力,但在遭受大面积损伤,如严重的烧伤和溃疡时,其修复能力会受到限制^[38]。这时,使用具有修复功能的水凝胶敷料对伤口愈合非常有利^[36]。例如通过席夫碱反应研发的含鼠李糖乳酸的褐藻糖水凝胶,可用于超级细菌感染的创伤管理^[39]。

多糖水凝胶也被用作可喷涂的伤口敷料^[40],通过添加纳米颗粒来增强其活性。原位形成的纳米复合水凝胶称为智能水凝胶,具有更好的性能。多功能复合智能水凝胶敷料具有很强的自修复能力、形状记忆、可拉伸和可修复性,可以通过动态愈合来检测人体健康状况维持适宜的 pH 值、水分、氧气水平,并抵抗微生物侵袭,从而加速伤口愈合过程,同时,多糖水凝胶在创面连接处提供充足水合作用、生物相容性和隔离微生物的功能^[41,42],促进伤口愈合各个阶段的修复,加速急性和慢性伤口愈合。

特别在促进糖尿病伤口愈合方面,多糖水凝胶显示出巨大的潜力。例如,一种由多糖基质(季铵化壳聚糖和氧化 β -葡聚糖)和聚多巴胺纳米粒子组成的“一体化”原位可注射水凝胶,能够实现糖尿病伤口的有序治疗^[43]。水凝胶因其生物相容性、拉伸性、与人体组织相似的柔软性和耐水性,被用于制备人工皮肤,治疗烧伤、创伤等。为了克服传统水凝胶生物相容性差和不寻常降解的缺点,通过设计结构不同的聚合物单元来构建杂化水凝胶,这些水凝胶可用于制作人工皮肤、促进伤口愈合和药物递送等功能。

软骨是一种高度水合和特殊化的组织,可在动关节中提供低摩擦、耐磨和承重的表面,以实现高效的关节运动。然而,软骨的自我修复能力极为有限,一旦受损,往往缺乏足够的愈合反应来进行再生。这些损伤或缺陷可能会长期存在,并最终演变为关节炎(OA)。软骨的退化和随之而来的炎症反应是关节炎的典型标志。此外,活性氧(ROS)水平的升高引发的氧化应激,能够对细胞内的脂质、蛋白质和 DNA 造成损伤,导致细胞损伤甚至死亡,这也是关节炎发展过程中的一个重要因素。骨关节炎的治疗领域,我们所在的研究团队专注于开发多糖药物制剂,前期部分研究成果已经成功转化为临床应用,例如玻璃酸钠注射液(商品名为施沛特,即透明质酸钠 HA 注射液)。临床试验证实:透明质酸钠作为一种关节滑液中的关键成分,能够显著减轻膝关节骨关节炎患者的疼痛症状,并有助于减少关节结构的进一步损伤。但是,由于透明质酸钠在体内降解速度较快,需要定期补充以维持治疗效果。因此,半衰期短是透明质酸钠注射液作为骨关节炎治疗药物的一个限制因素。为了增加药物的半衰期,开发基于 HA 的多功能水凝胶是一种可以尝试的研发策略。最新的研究证实了该策略的有效性。WANG Hui 等开发了纳米酶增强型可注射透明质酸基水凝胶作为 OA 的治疗剂。体外实验证实,该水凝胶在功能失调的微环境中,能够持续消除 ROS 和炎症细胞因子,同时促进炎症巨噬细胞(M1 表型)向抗炎巨噬细胞(M2 表型)的极化。另外体内实验证实,该水凝胶用于 OA 模型的关节内注射时可通过清除 ROS 和调节免疫微环境有效降低氧化应激,使滑液和关节液中炎症因子的表达降低,包括基质金属蛋白酶-13、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和诱导型一氧化氮合酶。此外,还通过促进软骨组织中 II 型胶原蛋白(COL-2)和转录因子 SOX-9 的表达来增强软骨修复,使 OA 中的骨赘形成减少^[44]。总之,组织工程通过使用自愈水凝胶为软骨再生开辟了一条新途径。自愈性水凝胶也是良好的软骨组织工程支架。

水凝胶表现出的卓越的自愈性,大大促进了伤口的愈合。自愈水凝胶具有独特的优点,如自愈修复损伤、保持结构完整性和长期功能^[45,46]。近年来,壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸、肝素、硫酸软骨素作为原料制备的修复软骨的自愈水凝胶陆续被开发利用。在神经组织工程领域,多糖水凝胶因其与神经细胞外基质相似的结构和功能性,展现出促进神经细胞生长和分化的潜力。

综上所述,多糖水凝胶在促进皮肤伤口愈合、修复软骨以及神经组织工程领域显示出巨大的应用潜力。展望未来,通过创新的材料设计,有望更精准地模拟天然细胞外基质,从而提升其在组织工程中的应用效率和效果。

3.3 多糖水凝胶在药物递送系统中的应用

多糖水凝胶因其生物相容性、生物可降解性和对环境刺激的响应性,成为药物递送系统(Drug Delivery Systems, DDS)中的热门研究材料。这些水凝胶由天然或合成多糖聚合物组成,能够在水中形成三维网络

结构,为药物分子提供稳定的载体。

3.3.1 控释系统的设计。多糖水凝胶作为药物递送的载体,其三维网络结构可以有效地包载药物分子,通过调节水凝胶的交联密度、孔隙结构以及降解速率,实现对药物释放速率的控制。这种控释系统能够持续、稳定地释放药物,从而减少给药次数,提高患者依从性。首先,多糖水凝胶的三维网络结构是由大量水分和交联聚合物构成的,这种结构使得水凝胶具有高含水量(通常为 70%~99%),从而为药物提供了一个与人体组织相似的物理环境。高含水量不仅增强了水凝胶的生物相容性,还使得水凝胶能够轻松地封装亲水性药物。其次,多糖水凝胶的交联网络赋予了其固体般的性质,并且可以通过调节交联密度来控制水凝胶的机械性能,比如其刚度可以从 0.5 kPa 调节到 5 MPa,以适应人体不同的软组织^[47]。这种可调节性使得多糖水凝胶能够根据药物释放的需求定制其物理特性。再者,多糖水凝胶的孔隙结构,即网络的网格大小,对药物的扩散起着决定性作用。网格大小可以根据聚合物和交联剂的浓度来调节,从而控制药物在水凝胶网络内部的扩散速率。当网格大小大于药物分子时,药物释放过程主要由扩散控制;而当网格大小接近或小于药物分子时,药物的释放会受到空间位阻效应的影响,从而实现更慢和更持久的释放^[48,49]。此外,多糖水凝胶的降解速率也是控制药物释放的一个重要因素。水凝胶可以通过水解或酶解的方式降解,从而改变网格大小,促进药物的释放。例如,通过设计可被基质金属蛋白酶切割的多肽序列,可以创建响应特定酶的降解系统,实现药物的按需释放^[49]。由氧化多糖(例如,用过氧化钠进行氧化的海藻酸盐和壳聚糖)组成的水凝胶通常会发生整体降解,并且这种降解速率可以通过氧化程度来控制^[50]。多糖水凝胶的多种药物释放机制,包括基于扩散的控制释放、网络降解、膨胀控制释放、机械变形以及药物与聚合物之间的化学相互作用等。这些机制可以单独使用或组合使用,从而实现对药物释放的精细调控。

3.3.2 刺激响应性药物释放。多糖水凝胶可以通过设计刺激响应性基团和结构,如 pH 敏感、温度敏感、酶敏感或光敏感的结构,实现对药物释放的精确控制。在特定的刺激条件下,水凝胶会发生体积相变或化学键断裂,导致药物的快速释放,这种刺激响应性药物释放具有广阔的应用前景。例如,用于葛根-固体分散体的控释的壳聚糖/黄原胶基(羟丙基甲基纤维素-co-2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸)水凝胶由于丙烯酰胺基的引入,可以在 pH 为 1.2 时实现药物的最大释放。这种释放策略可以提高药物在病变部位的浓度,同时减少对周围正常组织的毒副作用^[9]。

温度敏感的水凝胶则利用人体温度或局部加热来触发药物释放,为热疗或磁疗联合用药提供了可能。例如通过将光响应介孔二氧化硅纳米粒子作为多柔比星载体加入到用于化学光热治疗的 IR820/甲基纤维素水凝胶网络中,开发了一种可注射和近红外光响应混合系统。在近红外光辐射下,结合一种新的绿色花青染料 IR820,被激发以诱导针对肿瘤细胞的光热效应。通过化学疗法和光疗法的结合,在体外和体内实现了持久的协同抗肿瘤作用,并且毒性较小^[51]。

3.3.3 靶向药物递送。多糖水凝胶可以通过表面修饰或化学改性,引入靶向配体,如抗体、肽段或小分子,实现对特定细胞或组织的靶向。这种靶向策略可以提高药物在病变部位的浓度,减少对正常组织的影响,降低药物的毒副作用。多糖水凝胶在药物靶向释放中的应用主要体现在以下两个方面:(1) 肿瘤治疗研究。例如,将丙烯酸酯基修饰的透明质酸与交联剂和光引发剂在紫外光照射下交联形成水凝胶,能够装载靶向 CSPG4 抗原的 CAR-T 细胞和抗 PDL1 阻断抗体结合的人血小板(P-aPDL1),并在手术后的炎症触发下释放 aPDL1 抗体,阻断肿瘤细胞的 PDL1,从而抑制肿瘤复发^[52]。另外一项研究构建了一种新型复合多糖载药水凝胶(FA-ASA-FG/MTX),通过葫芦巴胶(FG)与叶酸结合的海藻酸钠(FA-ASA)的互穿缠结,改善了水凝胶的力学性能,并赋予了其肿瘤靶向特性。体外实验表明,这种复合水凝胶对 HepG2 细胞的肿瘤抑制率具有剂量和时间依赖性行为^[53]。(2) 结肠靶向药物递送研究。例如,用于溃疡性结肠炎的治疗 pH 敏感的魔芋胶-黄原胶-甘油-海藻酸钠水凝胶(KGM-XG-GLY-SA 水凝胶)可通过在不同 pH 条件下的响应性,实现药物在结肠的定点释放。使药物在 pH 1.2 和 pH 6.8 下释放较少,而在 pH 7.4 下显著增加,显示出良好的结肠靶向特性^[54]。

综上所述,多糖水凝胶的这些特性使其在药物递送领域具有广泛的应用潜力,但仍面临一些挑战,如提高水凝胶的稳定性、优化药物包载效率、增强靶向性和响应性等。未来的研究需要进一步探索多糖水凝胶的

结构设计、功能化改性以及与药物的相互作用机制,以实现更高效、安全的药物递送。

4 多糖水凝胶研究的问题和展望

4.1 材料稳定性和机械性能的障碍和应对策略

多糖水凝胶因其生物相容性、生物可降解性、无毒性以及高吸水性等特性,在食品、医药等领域具有广泛的应用前景。然而,这些材料在稳定性和机械性能方面存在一些限制,例如分子链长度分布宽、交联方式不均匀、机械强度差和脆性强,这些问题限制了它们在商业应用中的使用。为了改进这些性能,研究人员已经开发了多种方法。一种方法是通过纳米增强来提高多糖基水凝胶的机械性能。例如,通过引入纳米填料,如纳米粘土、碳纳米管或石墨烯,可以显著提高水凝胶的强度和韧性^[55]。此外,通过改变合成过程中的水、交联剂和引发剂的用量,制备出缠结远多于交联的水凝胶,可以提高其拉伸强度和韧性^[56]。还有一种策略是引入力敏感基团(mechanophore),在聚合物链被拉伸即将达到断裂点时触发力耦合反应,增加聚合物链段的总长度,从而提高水凝胶的韧性。这种方法可以在不牺牲材料的柔软性或生物相容性的同时,显著提高其机械性能^[57]。

4.2 临床应用转化的障碍、策略

多糖水凝胶凭借其独特的物理化学特性和卓越的生物相容性,在临床应用转化领域具有巨大的潜力。然而,这一领域的发展仍面临不少挑战。目前,多糖水凝胶的研究大多局限于动物实验阶段,临床研究的成果尚不充分。同时,产业化的步伐也未能与基础研究的进展保持同步。除了这些挑战,临床研究还需应对生物相容性评估、生物降解性验证以及监管审批等多重考验。为了确保多糖水凝胶在临床应用中的安全性和有效性,对其免疫原性和长期生物相容性进行深入研究和评估显得尤为关键。

面对这些挑战,关键的应对策略是强化临床转化和产业化相关企业与基础研究机构之间的沟通与合作。通过这种合作,可以充分发挥多糖水凝胶制剂在临床应用中的潜力,使其更好地满足临床精准医疗和个性化治疗的需求,并加速科研成果向实际应用的转化。

4.3 多糖水凝胶研究的未来展望

多糖水凝胶具有独特的智能响应特性,能够对 pH 值、温度、酶活性、氧化还原等内部刺激,以及光、电、磁等外部刺激做出反应。这些特性为药物递送和组织工程开辟了新的可能性^[32]。然而,为了适应复杂的生理环境,这些响应特性需要被精确控制。在精准医学治疗领域,多糖水凝胶在药物递送方面展现出显著的优势,但其释放动力学和载药量仍需进一步优化,这对于实现精准给药和个性化治疗至关重要。为了提升临床治疗效果,研究人员正在开发具备多种功能的水凝胶,这些水凝胶集成了抗菌、促血管生成、抗炎和抗氧化等多种特性。展望未来,多糖水凝胶与 3D 打印技术的结合将为软骨组织工程带来创新的支架制造方法,能够根据患者的具体需求定制个性化支架,更好地适应个体的解剖结构和生理需求,实现精准治疗。通过这些创新,多糖水凝胶有望在精准医疗和组织工程中发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] ABAZARI M, AKBARI T, HASANI M, et al. Polysaccharide-based hydrogels containing herbal extracts for wound healing applications[J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 294: 119808.
- [2] XIA Y H, MA Z Y, WU X C, et al. Advances in stimuli-responsive chitosan hydrogels for drug delivery systems[J]. Macromolecular Bioscience, 2024, 24(5): 2300399.
- [3] KRÖMMELBEIN C, MÜTZE M, KONIECZNY R, et al. Impact of high-energy electron irradiation on mechanical, structural and chemical properties of agarose hydrogels[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 263: 117970.
- [4] SRIVASTAVA N, CHOUDHURY A R. Stimuli-responsive polysaccharide-based smart hydrogels and their emerging applications[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2023, 62(2): 841-866.
- [5] MONDAL P, CHATTERJEE K. Multibiofunctional self-healing adhesive injectable nanocomposite polysaccharide hydrogel[J]. Biomacromolecules, 2024, 25(8): 4762-4779.
- [6] ZHAO D L, WANG X, CHENG B, et al. Degradation-kinetics-controllable and tissue-regeneration-matchable photocross-linked alginate hydrogels for bone repair[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(19): 21886-21905.

- [7] NARAYANASWAMY R, TORCHILIN V P. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery[J], 2019, 24(3):603.
- [8] KHATTAB T A, KAMEL S. Advances in polysaccharide-based hydrogels: self-healing and electrical conductivity[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2022, 352: 118712.
- [9] GUAN Y, YU C, ZANG Z, et al. Chitosan/xanthan gum-based (Hydroxypropyl methylcellulose-co-2-Acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) interpenetrating hydrogels for controlled release of amorphous solid dispersion of bioactive constituents of *Pueraria lobata*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 224: 380-395.
- [10] JIA B, LI G W, CAO E T, et al. Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings[J]. *Materials Today Bio*, 2023, 19: 100582.
- [11] KOLIPAKA T, PANDEY G, ABRAHAM N, et al. Stimuli-responsive polysaccharide-based smart hydrogels for diabetic wound healing: design aspects, preparation methods and regulatory perspectives[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 324: 121537.
- [12] BAEK J, SONG N, YOO B, et al. Precisely programmable degradation and drug release profiles in triblock copolyether hydrogels with cleavable acetal pendants[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2024, 146(20): 13836-13845.
- [13] ZHENG B D, XIAO M T. Polysaccharide-based hydrogel with photothermal effect for accelerating wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 299: 120228.
- [14] PRIYA S, CHOUDHARI M, TOMAR Y, et al. Exploring polysaccharide-based bio-adhesive topical film as a potential platform for wound dressing application: a review[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 327: 121655.
- [15] MOREIRA T D, MARTINS V B, DA S J A H, et al. New insights into biomaterials for wound dressings and care: challenges and trends [J]. *Progress in Organic Coatings*, 2024, 187: 108118.
- [16] MAITI S, MAJI B, YADAV H. Progress on green crosslinking of polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 326: 121584.
- [17] ZHANG W J, YANG J Y, LU Y, et al. Insights into the contributions of hemicelluloses to assembly and mechanical properties of cellulose networks[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 301: 120292.
- [18] TAN J Y, LUO Y N, GUO Y Q, et al. Development of alginate-based hydrogels: crosslinking strategies and biomedical applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 239: 124275.
- [19] HECHT H, SREBNIK S. Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(6): 2160-2167.
- [20] GORANTLA S, DABHOLKAR N, SHARMA S, et al. Chitosan-based microneedles as a potential platform for drug delivery through the skin: trends and regulatory aspects[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 184: 438-453.
- [21] WANG J, DUAN X X, ZHONG D H, et al. Pharmaceutical applications of chitosan in skin regeneration: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 261: 129064.
- [22] NGWABEBHOH F A, ZANDRAA O, PATWA R, et al. Self-crosslinked chitosan/dialdehyde xanthan gum blended hypromellose hydrogel for the controlled delivery of ampicillin, minocycline and rifampicin[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 167: 1468-1478.
- [23] CHELU M, CALDERON M J, ATKINSON I, et al. Green synthesis of bioinspired chitosan-ZnO-based polysaccharide gums hydrogels with propolis extract as novel functional natural biomaterials[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 211: 410-424.
- [24] POTAS J, WACH RADOSLAW A, ROKITA B, et al. Evaluation of the impact of tragacanth/xanthan gum interpolymer complexation with chitosan on pharmaceutical performance of gels with secnidazole as potential periodontal treatment[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2024, 192: 106657.
- [25] HE X D, ZENG L Y, CHENG X P, et al. Shape memory composite hydrogel based on sodium alginate dual crosslinked network with carboxymethyl cellulose[J]. *European Polymer Journal*, 2021, 156: 110592.
- [26] JEONG D, KIM C, KIM Y, et al. Dual crosslinked carboxymethyl cellulose/polyacrylamide interpenetrating hydrogels with highly enhanced mechanical strength and superabsorbent properties[J]. *European Polymer Journal*, 2020, 127: 109586.
- [27] EL I A, CHANNAB B, ESSAMLALI Y, et al. Superabsorbent hydrogels based on natural polysaccharides: classification, synthesis, physicochemical properties, and agronomic efficacy under abiotic stress conditions; a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 258: 128909.
- [28] MOHANTY S, SWARUP J, PRIYA S, et al. Exploring the potential of polysaccharide-based hybrid hydrogel systems for their biomedical and therapeutic applications: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 256: 128348.
- [29] RAINA N, PAHWA R, THAKUR V K, et al. Polysaccharide-based hydrogels: new insights and futuristic prospects in wound healing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 223: 1586-1603.
- [30] ZHANG S, LIU H Y, LI W, et al. Polysaccharide-based hydrogel promotes skin wound repair and research progress on its repair mechanism[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 248: 125949.

- [31] GAO X, YOU Z F, LI Y, et al. Multifunctional hydrogel modulates the immune microenvironment to improve allogeneic spinal cord tissue survival for complete spinal cord injury repair[J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 155: 235-246.
- [32] ZHANG Y Z, DONG L Z, et al. Recent advances of stimuli-responsive polysaccharide hydrogels in delivery systems: a review[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(21): 6300-6316.
- [33] LIU F Y, ZHANG X F, LING P X, et al. Immunomodulatory effects of xanthan gum in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 169: 65-74.
- [34] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(9): 545-558.
- [35] TANG C, SUN J, LIU J, et al. Immune-enhancing effects of polysaccharides from purple sweet potato[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 123: 923-930.
- [36] WU H F, WANG T, LIANG Y R, et al. Self-assembled and dynamic bond crosslinked herb-polysaccharide hydrogel with anti-inflammation and pro-angiogenesis effects for burn wound healing[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2024, 233: 113639.
- [37] GHOBRI L C, GRINSTAFF M W. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: a tutorial[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(7): 1820.
- [38] YANG P, LI Z, FANG B R, et al. Self-healing hydrogels based on biological macromolecules in wound healing: A review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 253: 127612.
- [39] LI Q W, LIU C L, WEN J R, et al. The design, mechanism and biomedical application of self-healing hydrogels[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2017, 28(9): 1857-1874.
- [40] 张广明, 王保平, 程萍, 等. 天然高分子抗菌水凝胶伤口敷料研究进展[J]. *高分子通报*, 2024, 37(10): 1337-1353.
- [41] PENG W, LI D, DAI K L, et al. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 208: 400-408.
- [42] WANG J, FENG L, YU Q L, et al. Polysaccharide-based supramolecular hydrogel for efficiently treating bacterial infection and enhancing wound healing[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(2): 534-539.
- [43] QI X L, XIANG Y J, YOU S Y, et al. All-in-one: harnessing multifunctional injectable natural hydrogels for ordered therapy of bacteria-infected diabetic wounds[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 439: 135691.
- [44] WANG H, LI Z H, LIU J Q, et al. Nanzyme-enhanced injectable hyaluronic acid-based hydrogel for the treatment of osteoarthritis[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 282: 136819.
- [45] WANG Y A, ADOKOH C K, NARAIN R. Recent development and biomedical applications of self-healing hydrogels[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2018, 15(1): 77-91.
- [46] HAFEZI M, NOURI K S, ZARE M, et al. Advanced hydrogels for cartilage tissue engineering: recent progress and future directions[J]. *polymers* 2021, 13, 4199.
- [47] CALVERT P. Hydrogels for soft machines[J]. *Advanced Materials*, 2009, 21(7): 743-756.
- [48] AMSDEN B. Solute diffusion within hydrogels mechanisms and models[J]. *Macromolecules*, 1998, 31(23): 8382-8395.
- [49] LI J, MOONEY D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1(12): 16071.
- [50] YU H Q, LU J, XIAO C B. Preparation and properties of novel hydrogels from oxidized konjac glucomannan cross-linked chitosan for in vitro drug delivery[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2007, 7(9/10): 1100-1111.
- [51] HU Q Y, LI H J, ARCHIBONG E, et al. Inhibition of post-surgery tumour recurrence via a hydrogel releasing CAR-T cells and anti-PDL1-conjugated platelets[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(9): 1038-1047.
- [52] WU Y Z, CHEN F M, HUANG N W, et al. Near-infrared light-responsive hybrid hydrogels for the synergistic chemo-photothermal therapy of oral cancer[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(40): 17168-17182.
- [53] JIA X Y, ZHANG W Y, GUO D D, et al. Construction of targeted drug-loaded composite polysaccharide hydrogels and verification of anti-tumor effect in vitro[J]. *New Journal of Chemistry*, 2022, 46(47): 22602-22611.
- [54] YOU Y C, DONG L Y, DONG K, et al. In vitro and in vivo application of pH-sensitive colon-targeting polysaccharide hydrogel used for ulcerative colitis therapy[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 130: 243-253.
- [55] ZHENG Q X, SHANG M S, LI X J, et al. Advances in intelligent response and nano-enhanced polysaccharide-based hydrogels: material properties, response types, action mechanisms, applications[J]. *Food Hydrocolloids*, 2024, 146: 109190.
- [56] KIM J, ZHANG G G, SHI M X Z, et al. Fracture, fatigue, and friction of polymers in which entanglements greatly outnumber cross-links[J]. *Science*, 2021, 374(6564): 212-216.
- [57] WANG Z, ZHENG X J, OUCHI T, et al. Toughening hydrogels through force-triggered chemical reactions that lengthen polymer strands[J]. *Science*, 2021, 374(6564): 193-196.

(责任编辑:刘庆松)