

水凝胶负载中药的策略及在疾病治疗中的应用

张 棣^{1,2}, 祝雨辰^{1,2}, 梁金萍^{1,2}, 邱柏宇^{1,2}, 田志锋^{1,2}, 艾启迪^{1,2}, 阳松威^{1,2}, 刘 渲^{1,2*}, 杨岩涛^{1,2*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

摘 要: 中药多以复方用药, 其疗效是建立在单味中药基础上按中医药基础理论依法遣药组方治病的结果。鉴于中药品种繁多、化学成分复杂, 其疗效体现多成分、多靶点、综合效应的特点。然而, 中药的物质基础研究尚显不足、有效成分种类多且含量较低, 加之部分中药有效成分溶解性差、生物利用度低, 很大程度上限制了中药在临床上的应用。水凝胶是由亲水聚合物构成的三维网络结构组成, 在生物医学领域展现出良好的应用前景。其优异的生物相容性和出色的药物包封及控制释放能力, 使水凝胶成为药物递送的理想载体。通过将药物载入水凝胶中, 可以实现对药物的控制释放, 进而提高药物的稳定性和生物利用度, 减少用药量, 并显著放大治疗效。因此, 通过系统地总结和分析水凝胶负载中药的制备方法、优势及其临床应用, 为水凝胶作为中药递送载体提供更丰富的理论基础, 并为新型中药给药系统的研究提供新的思路。

关键词: 水凝胶; 中药; 有效成分; 给药系统; 载体

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)24-8678-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.034

Strategies of hydrogel loaded traditional Chinese medicine and its application in treatment of diseases

ZHANG Ling^{1,2}, ZHU Yuchen^{1,2}, LIANG Jinping^{1,2}, KUANG Boyu^{1,2}, TIAN Zhifeng^{1,2}, AI Qidi^{1,2}, YANG Songwei^{1,2}, LIU Xuan^{1,2}, YANG Yantao^{1,2}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces, Changsha 410208, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is mostly used in compound formulations, and its curative effect is achieved through the combination of single TCM according to TCM principles to treat diseases. Given the diversity and complexity of chemical composition of TCM, its curative effect reflects the characteristics of multi-component, multi-target and holistic effects. However, fundamental research on TCM's material basis is still insufficient. There are many types of active ingredients, but their concentrations are low. Additionally, some active ingredients in TCM exhibit low solubility and poor bioavailability, which greatly limit its clinical application. Hydrogels are three-dimensional network structures composed of hydrophilic polymers, which show great potential for application in the biomedical field. Their excellent biocompatibility and excellent drug encapsulation and controlled release capabilities make hydrogels ideal carriers for drug delivery. By loading the drug into the hydrogel, controlled release of the drug can be achieved, thereby improving the stability and bioavailability of the drug, reducing drug dosage, and enhancing therapeutic efficacy. Therefore, by systematically summarizing and analyzing the preparation methods, advantages and clinical applications of hydrogel-based TCM delivery systems, we can provide a richer theoretical basis for hydrogels as delivery carriers of TCM, and provide new ideas for the research of new TCM delivery systems.

Key words: hydrogels; traditional Chinese medicine; effective components; drug delivery system; carrier

收稿日期: 2024-06-02

基金项目: 国家自然科学基金区域联合创新重点项目 (U2202214); 湖南省自然科学基金资助项目 (2021JJ30512); 长沙市自然科学基金资助项目 (kq2014091); 湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目; 湖南中医药大学研究生创新课题 (2022CX86)

作者简介: 张 棣, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 2820310981@qq.com

***通信作者:** 刘 渲, 讲师, 从事药剂学研究。E-mail: liuxuan@hnu.edu.cn

杨岩涛, 教授, 硕士生导师, 从事中药精神药理学研究。E-mail: xdyt1@163.com

传统中药品种繁多、化学成分复杂，且其物质基础的阐明不够，导致中药在临床应用中常需较大剂量。此外，部分中药所含有效成分存在溶解性差、渗透性差、入血困难等问题，这些均对中药的临床应用造成了负面影响。水凝胶因其高含水量及多孔性，成为一种高效的药物输送载体，尤其在药物装载和控制释放方面展现出显著优势。通过水凝胶装载中药，可有效改善中药小分子化合物的溶解度、生物利用度及靶向性，从而优化药物治疗效果，并实现药物的增效和靶向给药。如藕粉多糖水凝胶能够有效包封黄连素，进而对黄连素起到增溶和缓释作用，相较于黄连素单体，经藕粉多糖水凝胶装载后的黄连素对金黄色葡萄球菌的抑制能力及生物膜清除能力均有所增强^[1]。水凝胶具有精细可调的物理化学特性，可以改变聚合物的组成、制备方法和交联程度控制水凝胶的物理化学特性，包括机械强度、孔隙率、溶胀、吸水性能及药物的控制释放^[2]。

此外，水凝胶还能灵活制成多种剂型。除了常见的口服^[3]、注射^[4]、外用^[5]等给药方式外，还可以通过肺吸入^[6]、喷雾^[7]、鼻黏膜给药^[8]、植入^[9]等途径实现药物的输送，不同给药方式的比较见表 1。通过改变剂型和给药方式，实现了从系统给药到局部给药的转变，不仅减少了药物用量及给药频率，同时确保药物能直接作用于靶组织，大幅提升了治疗效果，降低了潜在风险。水凝胶还具有优良的生物相容性，具备与细胞外基质类似的结构特性，为其在生物医药领域的应用提供了有力支持^[10]。水凝胶载药系统凭借其独特的结构和性能、与细胞外基质相似的结构、可调的生物力学性能、降解过程可控及强大的生物活性物质输送能力，在中药递送领域展现出广阔的应用潜力。

1 载中药水凝胶的制备

制备水凝胶的材料可分为天然材料和合成类材料。天然材料包括壳聚糖、透明质酸、胶原等，人

表 1 载药水凝胶不同给药方式的比较

Table 1 Comparison of different delivery modes of drug-carrying hydrogels

给药方式	优势	劣势	实例	文献
注射	定点、微创、可填充不规则伤口、剪切稀变型可注射水凝胶规避了成胶时间带来的影响	原位成胶型可注射水凝胶需精准控制成胶时间、水凝胶在体内溶胀或降解会损害力学性能	携川芎嗪的导电水凝胶注射到脊髓损伤区域能够对脊髓空洞实现理想填充，抑制损伤区炎症反应，保护神经细胞促进损伤脊髓的修复	4
外用	载药量高、控释能力强、给药步骤简单、可完整的移除、透皮微针还可直接穿透角质层、喷雾和黏合剂可与组织紧密接触	膨胀的水凝胶移除后留下的微孔较大，恢复时间长；一些外用水凝胶敷料难以适应关节等部位的大幅度运动；喷雾、黏合剂要求快速原位交联	积雪草水凝胶微针可消肿、止血、抗炎，促进胶原和血管新生，有效修复创面	5
黏膜给药	药物渗透性高、避免首过效应、鼻黏膜给药可靶向脑组织、局部应用减少药物用量	黏膜的自清洁作用使药物清除较快；药物可能破坏黏膜屏障，使屏障功能减弱	温度敏感型水凝胶负载白藜芦醇经鼻给药可绕过血脑屏障靶向脑组织，显著改善抑郁大鼠的抑郁样行为和脑内神经递质的浓度	8
口服	最常用、最经济的给药方式；患者依从性高	消化系统环境复杂，较难控制各种不确定因素，首过效应降低药效	水凝胶装载小球藻、小檗碱，口服后微藻吸附和去除体内的铅，小檗碱减少铅暴露下氧化应激引起的组织损伤，并维持肠道菌群平衡	3
肺吸入	给药剂量小、吸收快速、避免首过效应、克服肺屏障	需精确控制吸入颗粒的尺寸范围，容易被肺部巨噬细胞吞噬或黏膜纤毛清除	姜黄素包裹于水凝胶微球中，喷雾干燥后配合干粉吸入器使用，将姜黄素缓释制剂输送到肺上皮用于治疗肺部疾病	6
植入	药物控制释放时间长；可生物降解无需二次手术取出	需要微创或开放手术；可能引起异物反应	将能表达血管内皮生长因子的腺病毒与水凝胶微针结合，植入脑部缺血组织后，微针缓慢降解使腺病毒持续释放，促进血管生成和神经干细胞的增殖、分化和迁移	9

工合成聚合物包括聚丙烯酸及其衍生物、聚乙烯醇等。天然材料以其出色的生物相容性高和较低的免疫原性低为特点,但机械性能欠佳^[11]。相较之下,合成材料在机械性能上表现优越,然而其生物相容性较低。对水凝胶进行改性处理可以优化水凝胶原有性能或复合新的优良性能。目前,从既有的材料中制造具有所需功能和生物力学特性的组织结构仍然是一个挑战,但是将天然材料和合成材料进行共混改性,可以在改善合成材料生物相容性的同时提高天然材料的机械性能。以单纯使用甲基丙烯酰化明胶制成的微针为例,其机械强度较弱降解速度较快,难以有效插入皮肤并实现药物的持续释放,通过掺入聚乙二醇二丙烯酸酯可提高机械强度并延长降解时间,从而满足实际应用的需求^[12]。通过选用功能性成分对水凝胶进行修饰,可以给水凝胶提供额外的功能,进而提高水凝胶材料的应用价值。如利用接枝、共混和聚合等方式引入抗菌剂(如蜂毒肽、季铵盐、银离子等),可以实现对目标材料如聚乙二醇、明胶等的抗菌改性,弥补了这些材料本身不具有抗菌能力的不足^[13-14]。此外,利用特定的化学基团,如巯基-烯、降冰片烯等光固化基团修饰聚乙二醇或甲基丙烯酸酯对透明质酸、明胶侧链上的氨基进行接枝改性,使其功能化从而实现光交联的效果。而聚吡咯、聚噻吩的加入则使水凝胶具备导电性能。除上述提到的材料外,还有海藻酸盐、葡聚糖、丝素蛋白、聚丙烯酰胺等材料在医用水凝胶领域也受到了广泛关注与研究。尽管所用的合成材料各异,但其所形成的水凝胶在应用领域、特性及物理表征等方面均展现出诸多相似之处,为水凝胶的发展和应用提供了坚实的基础。

水凝胶的形成可以分为 2 大类:(1)利用离子交联、共价交联、化学共轭、共聚或缩聚等反应,借助各类交联剂制备出的化学交联水凝胶;(2)通过结晶作用、氢键作用力、静电相互作用力等形成的物理交联水凝胶^[15]。其中,物理交联水凝胶的分子间作用力弱且具备可逆性,因而其结构稳定性较差。而化学交联水凝胶通常具备不可逆性,机械性能和稳定性也优于物理交联凝胶。在构建载药水凝胶时,一般包括物理包裹和化学键键合 2 种形式^[16]。在后者中药物既作为载体又作为缓释对象,因此其药物包载效率可达到 100%。然而,这种形式在材料的选择和制备工艺上有着更高的要求。而物理包裹的形式具有更广

泛的适用范围。物理包裹和化学键键合对应着 2 种不同的方法:(1)将药物添加至水凝胶前体溶液中,确保药物在前体溶液中均匀分散后,进行交联或凝胶化反应,从而制备得到载药水凝胶。如葛根素溶液加入到无菌磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)与甲基丙烯酰化明胶的混合溶液中,充分搅拌后滤过,经紫外线照射形成葛根素水凝胶体系^[17]。具有温度敏感性的嵌段聚合物类水凝胶载体由于特殊性质在室温下为溶液,负载中药时也是只需与药物简单相混即可^[18-19]。这种制备方法适合于大多数需要额外的水凝胶基质作为载体的药物,尤其是需要控制释放速度、保护药物或实现靶向释放的药物。(2)药物分子通过自组装形成水凝胶,其中部分药物无需借助额外的递送载体也能形成水凝胶,大黄酸和葛根素是已知的无需经过化学修饰就能够直接自组装形成水凝胶的天然药物,它们既是药效成分又是递送载体,具备良好的缓释性、生物相容性和药辅合一的特性。大黄酸可以通过 π - π 堆积、氢键等非共价相互作用力自组装成水凝胶^[20],葛根素通过分子间 π - π 堆积、疏水作用力和氢键作用力自组装形成水凝胶^[16]。与体外等效游离药相比,这些自组装水凝胶具有良好的生物稳定性和缓释能力。也有自组装水凝胶系统是由经过结构修饰的天然产物衍生而来如紫杉醇衍生物^[21]和喜树碱衍生物^[22]。范德华力、静电相互作用、疏水相互作用和其他非共价相互作用是构建自组装水凝胶的驱动力。表 2 展示了一些制备载中药水凝胶的详细信息。

2 水凝胶作为中药给药系统的优势

中药成分复杂,作用机制多元,这既是其特色,也是导致其生物利用度较低、靶向性较差的原因。而水凝胶作为一种具有广泛前景的药物载体,具有独特的优势。水凝胶含有大量的亲水基团,这赋予其出色的亲水性、溶胀性和保水性。它能承载多种药物成分,显著提高药物的靶向性、生物利用度等。同时,水凝胶还具备灵敏的刺激响应性和可降解性等特性,使其成为理想的药物载体。关于水凝胶体系的优势,见图 1。

2.1 可装载多种药物

水凝胶的物理性质十分利于药物递送,能够实现装载药物的持续释放。具有高吸水能力的水凝胶不仅是良好的亲水性药物输送平台,在疏水性药物递送中也具有巨大的应用潜力。然而,由于疏水性

表 2 载中药水凝胶的制备

Table 2 Preparation of hydrogels containing traditional Chinese medicine

方式	药物形式	成胶方法	文献
物理包裹	纳米颗粒包裹的姜黄素	37 ℃ 孵育	23
	万古霉素、胶束包裹的槲皮素	37 ℃ 孵育	24
	羟基磷灰石包裹的白藜芦醇和地塞米松	37 ℃ 孵育	25
	金银花提取物	静置	26
	信筒子醌	37 ℃ 孵育	19
化学键键合	大黄酸	加 PBS (pH 8.0~9.4) 混匀、加热至沸后冷却	20
	葛根素	加 PBS 混匀、加热至沸后冷却	16
	与琥珀酸偶联的紫杉醇	加水溶解再加入碱性磷酸酶，静置	21



图 1 水凝胶给药系统的优势

Fig. 1 Advantages of hydrogel drug delivery systems

成分对水凝胶的亲水性较低，可能会导致该成分容易从水凝胶中逸出或降低水凝胶载药效率。为了解决这一问题，可以考虑在将疏水性成分装入水凝胶之前，先将其封装到与水凝胶基质具有亲和力的系统中。环糊精、脂质体、胶束等可以包裹疏水性的活性成分，提升其溶解度、生物利用度及降低毒性。将难溶性药物包裹后，可装载于水凝胶中发挥其功效^[27-28]。将疏水性的姜黄素包封在聚合物胶束内，制备了载姜黄素胶束的水凝胶，体外实验表明水凝胶具有良好的组织黏附性并能较长时间释放姜黄素在伤口愈合方面有广泛的应用前景^[29]。水凝胶的载药效率可以通过优化其交联度、孔径大小和孔隙率等结构参数来提升。同时，改变药物的理化性质，如改变药物的溶解度或对药物修饰，也是提高载药效率的有效方法。多巴胺嵌入聚合物溶液时未参与交

联的残余硫醇减少，且多巴胺和药物之间的共轭效应和氢键相互作用提高了疏水药物的负载效率^[30]。疾病的复杂性及伴随的并发症通常需要多种药物协同治疗，以取得更佳的疗效。如在糖尿病及并发症的治疗中，单一药物通常无法达到预期的效果，多种药物协同作用可以针对糖尿病的不同病理机制对疾病进行干预，因此多种药物协同作用成为治疗糖尿病并发症的主要趋势。水凝胶可调的物理化学性质使其能够搭载多种药物更有利于疾病治疗。如同时装载多种黄酮类物质（如黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷等）的水凝胶^[31]及同时装载二甲双胍和姜黄素的纳米复合水凝胶^[32]已被开发出来，用于协同促进糖尿病患者的伤口愈合。

水凝胶也可作为单次给药、多阶段释放的平台，实现多种药物的级联释放。这种级联释放可以确定药物释放的最佳顺序，避免药物之间的相互作用，有助于实现协同作用，在药物释放的准确性和及时性方面超越传统的药物递送系统。级联释放可以通过不同的药物包裹方式、控制释放机制及设计水凝胶的空间结构来实现^[33]。因此，Chen 等^[34]提出了采用负载基质细胞衍生因子-1 α （stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α ）和紫杉醇的水凝胶来治疗脊髓损伤的策略，水凝胶内 SDF-1 α 的浓度呈现“高、中、低”梯度分布。通过 SDF-1 α 的梯度释放可快速诱导内源性神经干/祖细胞向损伤部位迁移。同时 SDF-1 α /紫杉醇的顺序释放过程，可有效促进内源性神经干/祖细胞分化为神经元。水凝胶可以同时装载亲/疏水不同类型的多种药物，因此水凝胶负载中药复方成为可能。鉴于水凝胶具有同时装载亲水性和疏水性药物的能力，为负载中药复方提供了可能性。对于中药复方，提取物的透皮给药是一种可行的策

略。如三乌胶丸^[35]和双柏散^[36]经有机溶剂或水提取后与水凝胶结合,可以增强治疗效果,并使中药外用的方式更加便捷。然而,目前水凝胶负载中药复方的应用主要局限于外科软组织损伤领域,未来仍需进一步拓展在其他医学领域的应用。

2.2 灵敏的刺激响应性

为了满足不同疾病的治疗需求实现药物智能释放,增加水凝胶与疾病微环境之间的匹配程度,进一步提高给药效果,研究者依据不同疾病微环境的特异性变化及治疗相关需求,设计了具有刺激响应特性的水凝胶载药系统。根据响应因素不同,环境敏感水凝胶可分为外源性刺激响应水凝胶如光响应、电响应、磁响应等,内源性刺激响应水凝胶如温度响应、pH 响应、活性氧响应、葡萄糖响应等^[37]。外源性刺激响应水凝胶可以人为控制外源性刺激如光波长、电流大小、持续时间等,无创、非接触式的精确控制水凝胶的释药行为,但是应用时应当考虑到长期的外源性刺激会对机体造成损伤,也有可能使药物活性降低,同时需要辅助设备,成本较高。内源性刺激响应水凝胶则适合于在正常和病理条件下生物体微环境略有差异的疾病,能自发的对微环境变化产生响应,但缺乏适当的内源性刺激则无法使用,如不规则疼痛、心血管疾病、神经系统疾病等^[38]。内源性刺激响应水凝胶如负载槲皮素和万古霉素的抗生物膜和抗氧化的注射水凝胶具有 pH 敏感性,随着 pH 降低 2 种药物的累积释放比增加,该水凝胶用于治疗骨科植入物引起的感染^[24]。聚多巴胺对 808 nm 的红光有响应,聚多巴胺参与交联制成的水凝胶在红光照射下产生光热效应使水凝胶温度升高药物得以释放^[39]。出于能更精准地实现药物的按需释放和控释、加速凝胶等,能对多种外部刺激或环境条件做出响应的复合响应水凝胶应运而生。如双氯芬酸钠和芒果苷被封装在糖肽水凝胶的不同空间位置,由于水凝胶的 pH 和活性氧双响应特性实现了药物的时间、空间控制释放^[40]。由热响应聚合物、pH 响应聚合物和牡丹皮中的主要成分没食子酸为原料制备了双响应水凝胶,该水凝胶流变学参数与温度有关,在 37 °C 时表现出明显的溶胶-凝胶相变,水凝胶的 pH 响应性表明没食子酸在酸性条件下释放更快^[41]。总体而言,疾病微环境刺激响应水凝胶在生物医学应用领域,对于药物特异性递送方面有特殊意义。

对于需要注射给药的患者来说,流动性较差的

凝胶注入体内时会挤压到周围组织,因此会使患者感到不适或疼痛,而原位成形水凝胶,具有较好的流动性,类似于液体,注射时可以减轻患者痛苦。关节腔、脊髓腔、中风腔等空腔部位是可注射水凝胶的理想注射区域,这些部位能容纳一定量的水凝胶且不压迫周围组织,在凝胶形成之前,可延伸至整个空腔,形成凝胶后为不规则的空腔提供机械支持^[42]。因此,利用具有刺激响应特性的水凝胶载药系统制备出能发生溶胶-凝胶相变的可注射水凝胶能增加患者的依从性。现在许多研究聚焦于 pH 响应型或温度响应型水凝胶,当温度或 pH 值变化至生理范围时,温度或 pH 响应型水凝胶在作用部位发生相变转化为凝胶,从而实现原位凝胶化,这种原位成型的方法广泛用于可注射水凝胶领域^[43]。

2.3 可实现病灶部位定点释药

水凝胶载药系统能够选择性地药物集中至特定的器官、组织,实现药物在病灶部位的精准释放。通过延长药物在病灶的滞留时间、提高局部药物浓度,能够最大限度地增强药物的治疗效果并降低不良反应。一种具有抗酸外壳的结肠靶向黏附核-壳水凝胶微球,其中核部分具有黏附能力,壳部分具有结肠靶向性^[44]。经实验观察,从小鼠胃和小肠收集的微球仍保持相对完整的外壳,而从结肠收集的微球几乎看不见外壳,证实了水凝胶微球的结肠定向递送效果。为了使治疗效果最大化,需要在病灶部位优先和延长药物暴露,病灶定位疗法通过直接对病灶给药以优化治疗效果,而水凝胶可以直接用于病灶,实现局部治疗的效果,减小药物在体内的分布范围,降低对其他组织的影响。Lin 等^[45]成功地利用螺纹针灸针将载黄芩素脂质体复合物的水凝胶运输到病变部位突破了软骨和皮质板物理障碍,持续释放药物,实现病变部位定位治疗。可注射水凝胶可微创、精准地注射到受损部位,给药后创伤小、愈合迅速、恢复时间短及感染风险低,因此患者接受程度较高。瘤周注射金荞麦提取物水凝胶可以预防肿瘤切除后残留肿瘤细胞局部复发,体内表现出抑制肿瘤生长和诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[46]。

一种肿瘤靶向水凝胶的设计核心在于赋予药物或载体特异性结合肿瘤细胞膜表面高表达的蛋白受体(甘草次酸受体、叶酸受体、转铁蛋白受体等)的能力。以此为基础,研发出的抗肿瘤水凝胶以肿瘤细胞上的标志性分子为靶点,具有高度专一性,可以与靶点特异性结合只针对肿瘤细胞而不会涉及

正常组织细胞。研究证实,经甘草次酸修饰的姜黄素超分子水凝胶可靶向肝脏肿瘤,甘草次酸能特异性结合肝脏肿瘤细胞膜上过表达的甘草次酸受体,实验结果证明了超分子水凝胶能靶向抑制肝癌细胞的生长^[47]。

2.4 优良生物相容性和可降解性

部分制备水凝胶的材料具有自身及降解产物无毒的特性,在自然环境中由于微生物、酶等因素的作用下水凝胶的三维结构被破坏,聚合物分子链间或链内断裂转化成无毒小分子。如明胶是一种天然的亲水聚合物,源于胶原的部分水解,其包含促进细胞黏附、扩散和分化的 Arg-Gly-Asp 肽(RGD 序列)及促进酶降解的基质金属蛋白酶序列^[48]。这些特性保证了明胶水凝胶显著的细胞相容性,同时促进其生物降解。但是并非所有合成水凝胶的材料都可以实现生物降解,通过修饰官能团或掺入天然聚合物可调节其生物相容性和可降解性^[29]。在透明质酸水凝胶基质中掺入阳离子石墨烯纳米片可以增加水凝胶的降解时间达到缓释的作用^[49]。右旋糖酐水凝胶通过乳酸低聚物与葡聚糖接枝形成立体络合物而形成,降解既可以通过乳酸接枝中敏感的碳酸酯键的水解发生还可以通过羟基的攻击使乳酸接枝从葡聚糖主链上断裂而发生^[50-51]。表明降解可以通过物理交联的溶解发生,也可以通过共价交联的酯基水解或酶切发生。改变交联密度、pH 值、共聚物比例、孔径大小、加入慢降解基团(如聚乳酸、聚乙醇酸等)也可以调节水凝胶的生物降解性^[52]。随着研究的不断深入,水凝胶的降解也可以实现精准化、编程化。以编程方式控制,顺序可降解的水凝胶只能通过先照射紫外线然后进行酸性刺激而降解,单一的特定刺激和无效的级联刺激不能使水凝胶降解^[53]。

脂肽基抗菌水凝胶通过实验观察到非细胞毒性和很强的细胞内抗炎活性,溶血实验结果显示红细胞形态几乎完整,证实了水凝胶良好的生物相容性表明水凝胶可以用于生物医学领域^[54]。聚丙烯酰胺水凝胶与小鼠骨髓来源的间充质干细胞共培养测得的细胞活力达到 90% 以上,证明了水凝胶无毒的性质^[55]。在水凝胶材料中,尤其是合成类材料如聚乙二醇、聚丙烯酸等,可结合细胞黏附肽(包括 RGD、YIGSR、IKVAV 等)以构建对细胞友好的环境^[56]。聚乙二醇双戊酸酯和二硫代双丙酸肼合成的水凝胶具有良好的生物相容性和细胞生物学特性。水凝胶能通过改性或复合手段制成具有生物降解性的高生

物相容性水凝胶,在植入和药物输送方面极具潜力。

3 水凝胶负载中药在疾病治疗中的应用

传统中药大多口服、外敷、熏蒸,不仅生物利用度较低、用量较大而且还存在全身毒性等潜在危害。水凝胶系统装载中药成分后,可以增加其溶解度、生物利用度、渗透性和稳定性等,从而最大限度地发挥中药活性成分的作用,在疾病治疗方面极具潜力。图 2 展示了水凝胶负载中药的应用。

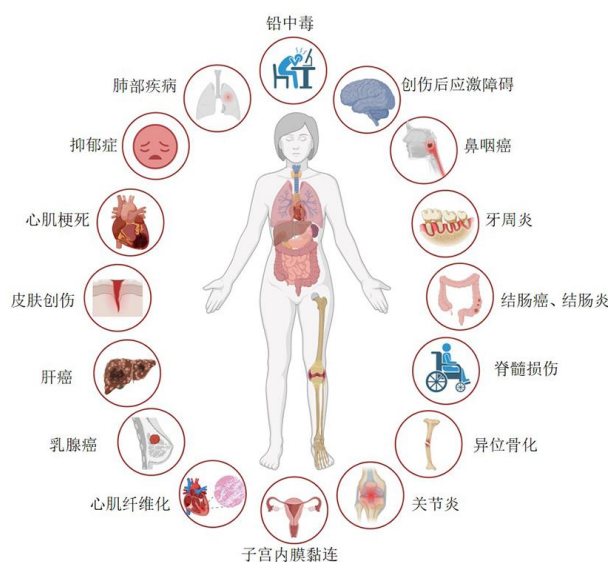


图 2 载中药的水凝胶的应用

Fig. 2 Application of hydrogels containing traditional Chinese medicine

3.1 在皮肤创伤中的应用

皮肤创面修复包括止血、炎症、增殖、重塑 4 个阶段。在任何阶段各种因素如过度炎症、细菌感染、糖尿病等都会影响愈合过程。在创面修复中水凝胶主要作为一种湿式伤口敷料,理想的伤口敷料应具有吸收组织渗出物、防止伤口脱水、高透氧率、黏附性、延展性、自愈性等特点^[57]。此外还可以通过负载药物来实现调节炎症、促进上皮化和肉芽组织生成、促进血管新生、减少疤痕等目的。载包裹黄芪甲苷胶束的水凝胶黏合剂可满足感染皮肤伤口快速止血、无缝线缝合和无疤痕修复^[58]。水凝胶黏合剂的止血能力在动物模型中得到了证实,且比医用胶水和外科缝线能更好的闭合皮肤切口,通过调节炎症、调节 I/III 型胶原的比值及改善血管化和肉芽组织的形成促进愈合,并显著改善耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的全层皮肤缺损伤口的无疤痕修复。硼砂外用具有清热解毒、防腐、抗菌等作用,由硼砂合成的硼基 pH 探针既可作为视觉检测系统,又能作

为交联剂,用硼基探针制成的诊疗一体水凝胶敷料可用于慢性伤口愈合的视觉监测和匹配治疗^[59]。微针在突破天然皮肤屏障方面具有优势,依靠其微米级别的针尖定向穿透角质层和表皮形成微通道用于药物释放,可以避免与皮肤中的神经末梢接触,减少痛感。载药水凝胶微针遵循戳和释放的原则,插入皮肤后迅速吸收皮肤间质液并通过扩散、溶胀等方式将药物释放到体循环中。水凝胶微针作为重要的物理促渗技术,为中药和其他药物的局部治疗提供了新的可能性。中药水凝胶微针在抗菌、抑制炎症、胶原沉积、血管生成和组织重建、治疗 RNA 病毒感染等方面应用广泛^[60]。如基于豆腐柴草木灰和积雪草的中药微针贴片具有消肿、止血、抗炎等功效用于修复皮肤损伤^[5]。此外,水凝胶微针也可以用于非经皮途径的药物递送研究^[61]。当用于眼睛、口腔黏膜和胃肠道等组织时,不需要手术介入,降低了治疗过程中的创伤和风险。然而微针用于血管、心脏和脑部时,则必须借助手术暴露目标组织,这相应增加了患者的治疗风险。

在处理皮肤创伤时,中医师遵循活血化瘀、去腐生肌、收敛止痛等治疗原则,通过口服汤药再配合中草药的湿洗、中药散剂的撒敷、膏药的贴敷等方式。将中药有效成分与水凝胶材料结合,可以克服湿洗过程的复杂性、膏药残留及散剂可能引入的杂质导致皮疹等弊端。水凝胶本身具有吸收渗出液、透气、黏附性、柔软等优点,是制造伤口敷料的首选材料之一。此外,还可以通过调整原料和优化制备方法,制备出具有多功能和多样化应用形式的水凝胶敷料,为中药治疗外伤提供新思路。

3.2 在骨关节炎中的应用

骨关节炎是以关节润滑障碍和软骨磨损为特征的退行性疾病,患者多表现为关节肿胀疼痛、僵硬、活动障碍等,口服治疗往往导致肝肾损伤及胃肠道不良反应,局部给药成为治疗骨关节炎的首选方式。传统治疗关节病的方法主要是内服、外敷、针灸,水凝胶负载中药在关节病的治疗中也取得了不错的成果。脱水淫羊藿素已被证明具有促进软骨再生的能力,雷公藤甲素具有免疫抑制作用广泛用于自身免疫性疾病的治疗,二者载于水凝胶中可实现药物的持续释放。负载脱水淫羊藿素的可注射水凝胶能诱导关节软骨干细胞增殖分化,促进细胞外基质生成和软骨再生^[62]。装载雷公藤甲素的还原氧化石墨烯透皮水凝胶,其功效模拟显示水凝胶在代替片剂

和注射剂治疗类风湿性关节炎等疾病中具有潜在应用前景^[63]。雷公藤甲素经皮给药是一种非侵入性途径,可以确保长时间血清药物水平恒定且可测,从而治疗类风湿性关节炎。

目前骨关节炎的治疗多是口服和外用药物联合治疗,针对骨关节炎的新型药物研究还处于探索阶段。在临床实践中,关节腔成为诸多治疗策略的目标区域,这是因为直接在关节腔内给药能精准地作用于关节组织。因此,现有研究较多关注于可注射水凝胶。但在设计此类水凝胶药物时,需充分考虑到软骨修复过程的多个方面包括但不限于清除炎症、增加关节润滑及促进软骨再生。关节润滑功能对关节的活动和健康至关重要,因为润滑功能的减退会引发软骨磨损和炎症。然而,相较于天然软骨,普通水凝胶的机械性相对较差。因此,将纳米颗粒与水凝胶结合可以提高水凝胶的机械性能,更好地将水凝胶用于软骨润滑^[64]。

3.3 在心肌梗死中的应用

心肌梗死被认为是世界范围内心血管疾病相关死亡的主要原因之一,给人类健康和社会经济造成巨大负担。葛根素是葛根的主要活性成分之一,具有抗氧化、清除自由基和抗炎等药理活性。Liu 等^[65]提出了用中药改善心肌梗死微环境的策略,制备了负载葛根素的可注射水凝胶,能够快速清除心肌梗死区的活性氧,从而缓解梗死区域的氧化应激。心肌纤维化是心肌梗死发生的主要病理过程,过度的心肌纤维化会损害心室功能,导致病理性的心脏重构、心力衰竭和猝死,而姜黄素具有抗纤维化、抗癌、抑制心室重构等作用^[66-67]。Wang 等^[68]将姜黄素包裹于外泌体中制备了负载复合外泌体的可注射水凝胶用于预防心肌梗死后心脏纤维化,水凝胶提高了复合外泌体滞留时间的同时还提供了机械支持和结构保护,可减少心肌梗死小鼠胶原沉积、减轻纤维化和梗死面积、改善心功能。负载秋水仙碱的可注射水凝胶用于梗死后组织修复^[18]。秋水仙碱最初爆发释放随后缓慢释放,在心肌梗死后的急性期迅速发挥抗炎作用,抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和心衰标志物的表达,减少巨噬细胞的积累改善心脏结构和功能。

可注射水凝胶是一种微创技术,旨在通过局部递送策略,及在溶胶-凝胶之间的过渡和局部释放不同药物的方式,克服传统手术的局限性。注射给药型水凝胶相比于经皮给药型凝胶开发难度大,但是

应用较为广泛。在后续的研究中,需特别关注水凝胶的注射剂量、机械强度、降解途径、降解产物是否富集及对机体的影响等。心肌梗死病理生理机制的研究对于开发新型水凝胶药物至关重要,通过对其深入研究并结合材料与技术,未来有望研发出更合适心脏疾病使用的药物。

3.4 在结肠病中的应用

肠道疾病是临床上常见的一类疾病,免疫细胞的募集、浸润,促炎因子的分泌,活性氧的积累及肠道微生物的失衡,导致组织损伤、溃疡最终导致炎症性肠病。肠道疾病治疗主要采用口服药物,这种方式相对更安全,且口服药物通常成本更低。水凝胶是一种有效的口服结肠靶向给药载体,凭借独特的结构和功能,能够有效应对肠道复杂的环境,将药物输送到结肠。6-姜烯酚是从干姜中分离的活性成分,具有抗癌、抗炎、抗氧化等生物活性。口服包裹 6-姜烯酚纳米颗粒的壳聚糖-海藻酸盐水凝胶系统可以调节促炎和抑炎因子的表达,缓解小鼠溃疡性结肠炎症状加速结肠炎伤口修复,并且水凝胶系统可以根据结肠中特定的 pH 值将封装的纳米颗粒输送和释放到结肠区域^[69]。尽管口服给药一直被认为是最方便、最经济的给药方法。但是,人体肠道环境复杂,涉及各种不确定因素,如消化酶、酸性环境、黏液、食糜及肠道微生物等,口服给药仍然面临着诸多挑战。

载体材料的选择对结肠特异性递送至关重要,合适的载体材料可以防止药物在胃液、肠液及酶的作用下降解,并延长药物在体内的停留时间。鉴于胃肠道缺乏活性碳水化合物酶,无法消化大多数多糖,因此多糖(如壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸)有较好的结肠输送潜力,常被用作载体材料,以实现口服给药后顺利抵达肠道的目的^[70]。如巯基-透明质酸基水凝胶,该水凝胶加载了反硝化硫杆菌和喜树碱,内源性硫化氢会导致结肠癌细胞增殖和肿瘤组织周围血管生成,因此反硝化硫杆菌用来消耗硫化氢,细菌被限制在水凝胶中提高了细菌对胃肠道环境的耐受性,水凝胶到达感染肠道后,巯基修饰的透明质酸水凝胶通过二硫键与炎症结肠黏膜结合并附着在肠道上,水凝胶中的细菌在厌氧环境下消耗结肠癌中多余的内源性硫化氢并与喜树碱协同抑制肿瘤细胞增殖和血管生成,进而抑制结肠癌进展^[71]。体内、外实验均表明,细菌水凝胶在抑制结肠肿瘤进展和促进肿瘤血管正常化方面具有良好的效果,

为口服治疗结肠肿瘤提供了一条新途径。

3.5 在肿瘤中的应用

恶性肿瘤是常见且频繁发生的疾病,严重威胁人类健康。一些成熟的抗肿瘤药物,如紫杉醇、雷公藤甲素,虽然抗肿瘤作用明确,但其水溶性和肿瘤选择性差、治疗窗窄,并伴有全身毒性。为解决这些问题,研究者提出了将相应药物负载于水凝胶中形成缓释系统,通过瘤周或瘤内注射,增强了药物载体在肿瘤附近的渗透性和滞留性,显著提高体内抗肿瘤能力,改善了药物输送能力并且降低了药物的全身毒性,进而减少药物用量。载雷公藤甲素的可注射热响应水凝胶与雷公藤甲素相比,水凝胶具有增强的肿瘤细胞毒性和更低的全身毒性,并通过抑制血管内皮细胞生长因子受体-2 信号从而抑制肿瘤血管生成达到抗肿瘤作用,用于乳腺癌的治疗^[72]。还有研究表明,负载信筒子酞的可注射热敏水凝胶能够持续稳定释放药物,保护药物不被快速代谢,可以增强药物的抗肿瘤作用和细胞毒性^[19]。载药水凝胶可直接注射进入肿瘤组织从而实现精准靶向治疗效果。相较于传统的大剂量口服或静脉给药方式,水凝胶避免了化疗药物的体循环,极大降低了不良反应。不仅可以用于癌症治疗,同样适用于手术切除肿瘤后,预防残余肿瘤细胞的复发和远处转移。

可注射水凝胶材料易于承载药物,注射后创伤小并具有良好的黏附周围组织的能力,因此在药物释放领域得到了广泛的研究与应用。通常可注射水凝胶需要具有自愈性能^[73]、环境敏感性^[74]或剪切稀化^[75]的性能。当前,智能水凝胶尤其是热响应水凝胶系统在抗肿瘤药物载体研究中备受关注。在热敏材料的选择上,多倾向于选用同时兼具亲水和疏水基团的两亲性嵌段聚合物,主要包括二嵌段聚合物和三嵌段聚合物^[43]。其中,亲水基团提供生物相容性,疏水基团增溶疏水的药物分子。在嵌段比例、组成和浓度适当的情况下,此类聚合物具有溶胶-凝胶相转变行为,通过调节嵌段长度、比例和结构,嵌段聚合物可以实现定制化的温敏性能,从而精确控制药物释放速度^[76]。载药水凝胶微针则在浅表肿瘤,诸如黑色素瘤皮肤癌^[77]等疾病的治疗中具有独特的优势,其结构能够轻松穿透角质层,直接将药物精准输送到表皮或真皮层,减少健康细胞的死亡,克服了其他透皮给药方式药物渗透受限的难题。

3.6 在其他疾病中的应用

水凝胶是一种优良的药物递送载体，其负载中药除了在皮肤损伤、骨关节炎、心肌梗死等领域有着丰富的研究成果，同时在牙周炎、子宫疾病等方面的研究也取得了进展。例如将含有姜黄素的纳米颗粒包埋在水凝胶中，通过牙周袋原位注射抑制多种牙周病原菌，其作用机制可能与抑制淋巴细胞和骨髓细胞的聚集，增强巨噬细胞的抗氧化能力从而增强其抗炎能力有关^[23]。纳米芦荟/泊洛沙姆复合水凝胶用于β-雌二醇宫内输送，该水凝胶可使大鼠子宫内

增殖细胞抗原、细胞角蛋白、雌激素受体β水平均上调，转化生长因子-β1、TNF-α表达降低，该系统多组分共同促进子宫内膜再生防止再黏连^[78]。水凝胶负载小檗碱、微藻可治疗铅中毒^[3]，负载大麻二酚经鼻给药可治疗创伤后应激障碍^[79]。此外水凝胶负载中药还可用于外伤性异位骨化^[7]、鼻咽癌^[80]、脊髓损伤^[4]等疾病的治疗。这些负载中药的水凝胶体系在皮肤损伤、骨关节炎等方面的应用，展示出了水凝胶负载中药治疗疾病的可行性。表3总结了水凝胶负载中药治疗疾病的详细信息。

表3 载中药的水凝胶在不同疾病治疗中的应用
Table 3 Application of hydrogels containing traditional Chinese medicine in treatment of different diseases

疾病类型	中药	有效成分	水凝胶基质	给药方式	文献
皮肤创伤	黄芪	黄芪甲苷	聚（柠檬酸-聚乙二醇）-g-多巴胺	注射	58
	豆腐柴、积雪草	积雪草酸	豆腐柴汁液、植物灰	外用	5
	硼砂	/	瓜尔胶、聚乙烯醇	外用	59
骨关节炎	淫羊藿	脱水淫羊藿素	壳聚糖	注射	62
	雷公藤	雷公藤甲素	还原氧化石墨烯	外用	63
心肌梗死	葛根	葛根素	脱细胞细胞外基质	注射	65
	姜黄	姜黄素	透明质酸	注射	68
	秋水仙	秋水仙碱	聚(丙交酯-羟基乙酸酯)-聚(乙二醇)-聚(丙交酯-羟基乙酸酯)	注射	18
结肠炎症	干姜	6-姜烯酚	壳聚糖、海藻酸盐	口服	69
肿瘤	喜树	喜树碱（结肠癌）	透明质酸	口服	71
	酸藤	信筒子醌（肝脏肿瘤）	聚(ε-己内酯-co-1,4,8-三氧基[4.6]螺旋-9-十一烷酮)-聚(乙二醇)-聚(ε-己内酯-co-1,4,8-三氧基[4.6]螺旋-9-十一烷酮)	注射	19
	雷公藤	雷公藤甲素（乳腺癌）	聚(n-异丙基丙烯酸酯-共丙烯酸)-g-F68 共聚物	注射	72
	紫杉	紫杉醇（鼻咽癌）	壳聚糖、甘油磷酸钠	注射	80
宫腔黏连	芦荟	/	泊洛沙姆	注射	78
牙周炎	姜黄	姜黄素	壳聚糖、聚乙二醇	注射	23
铅中毒	黄连	小檗碱	羧甲基壳聚糖、海藻酸钠	口服	3
创伤后应激障碍	火麻仁	大麻二酚	泊洛沙姆	鼻给药	79
外伤性异位骨化	姜黄	姜黄素	甲基丙烯酸酯透明质酸	喷涂	7
脊髓损伤	川芎	川芎嗪	聚吡咯、琼脂	注射	4

4 结语

水凝胶作为一种发展迅速的新型材料，由于其优异的生物相容性、良好的降解性和可控的理化性质而广泛应用于药物递送。本文主要围绕水凝胶负载中药的制备方法、优势及其在疾病治疗的应用做了详细描述。中药是中国医药学的重要组成部分，

水凝胶是最具应用价值的生物材料之一，二者的有机结合能够明显改善中药在单独应用时存在的溶解性不足、生物利用率低、用量大等问题，同时也能够兼顾高生物相容性的需求。尽管水凝胶装载药物具有诸多优势，但在当前用于临床仍面临着一系列的挑战。如化学交联水凝胶中未反应的交联剂可能

会产生细胞毒性,从而降低生物相容性。为了解决上述问题,可采用天然无毒生物交联剂京尼平^[81]、枸橼酸^[82]和植酸^[83]等,其交联反应温和交联度可控。同时,载药水凝胶的降解速率必须可控,以避免降解周期过短无法满足长期用药需求或降解过快导致药物的爆发性释放,增加局部药物浓度产生毒性。为此可以通过调整交联方式及基质来调控降解周期^[15]。通常来说合成聚合物水凝胶及物理交联水凝胶更难降解。传统水凝胶主要通过高分子链间的化学交联或物理交联形成,交联点分布不均匀,受力后容易出现应力集中现象,力学性能较差。为了提升水凝胶的力学性能,研究者提出了很多新的策略,如双交联结构、双网络结构、纳米复合结构等,双网络水凝胶则是通过引入了能量耗散单元,实现 2 个网络相互协作,使水凝胶力学强度大大提升^[84]。目前与水凝胶结合的中药种类有限且大多采用单一组分,丧失了中药多组分综合调理的优势,这启示应当定制多种药物局部共递送的治疗方案。同时在水凝胶装载中药多组分时,由于成分复杂,多种成分在水凝胶中的传递规律尚不清楚,需要进一步优化水凝胶的载药量和药物释放行为,以及在定制方案时需要考虑特殊组分之间的配伍比例。此外,医用水凝胶可以创新性地结合传统治疗方法如针灸、推拿等,或与先进的医疗技术结合如高压雾化输送、光热疗法、经动脉化学栓塞术等进行多方式灵活高效的应用。水凝胶也可以作为 3D 细胞培养和类器官构建的基质,进而进行高通量药物筛选。

在未来的研究中,应更加关注载中药的水凝胶的临床应用和药物的智能、按需释放方面。除搭载药物外,挖掘本身具有药用价值的水凝胶基质,开发诊疗一体的水凝胶可能成为未来研究的热点。通过深入探索中药与水凝胶的结合,有望为相关疾病的治疗带来新的希望和可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张瑶芝, 黄雪梅, 卢继辉, 等. 天然多糖超分子水凝胶对黄连素抑菌活性及生物膜清除能力的影响 [J]. 药学报, 2023, 58(10): 3099-3107.
- [2] Hu W K, Wang Z J, Xiao Y, *et al.* Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 843-855.
- [3] Liu C Y, Ye Q Z, Hua S Y, *et al.* Microalgae-based natural oral hydrogel system for synergistic treatment of lead poisoning-related diseases [J]. *Nano Today*, 2023, 53: 102034.
- [4] 吴杨鹏, 杨晓慧, 劳克诚, 等. 携川芎嗪超分子导电水凝胶表征分析及对脊髓损伤大鼠的修复作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(10): 1505-1511.
- [5] Chi J J, Sun L Y, Cai L J, *et al.* Chinese herb microneedle patch for wound healing [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3507-3514.
- [6] El-Sherbiny I M, Smyth H D C. Controlled release pulmonary administration of curcumin using swellable biocompatible microparticles [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(2): 269-280.
- [7] Yang J Z, Zhang X D, Lu B L, *et al.* Inflammation-responsive hydrogel spray for synergistic prevention of traumatic heterotopic ossification via dual-homeostatic modulation strategy [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(30): e2302905.
- [8] 周金凤. 温度敏感型凝胶剂负载白藜芦醇经鼻给药的抗抑郁研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [9] Liu Y, Long L Y, Zhang F J, *et al.* Microneedle-mediated vascular endothelial growth factor delivery promotes angiogenesis and functional recovery after stroke [J]. *J Control Release*, 2021, 338: 610-622.
- [10] Lou J Z, Mooney D J. Chemical strategies to engineer hydrogels for cell culture [J]. *Nat Rev Chem*, 2022, 6(10): 726-744.
- [11] Basu A, Kunduru K R, Abtew E, *et al.* Polysaccharide-based conjugates for biomedical applications [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(8): 1396-1412.
- [12] Chen Z J, Hu X L, Lin Z J, *et al.* Layered GelMA/PEGDA hydrogel microneedle patch as an intradermal delivery system for hypertrophic scar treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(37): 43309-43320.
- [13] 张建勋. 基于改性明胶 GelMA 的光交联抗菌材料的制备及性能研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [14] 焦苏亚, 陈岱滨, 吴昊, 等. 抗菌细菌纤维素功能材料的制备及应用研究进展 [J]. 高分子通报, 2024, 37(7): 851-867.
- [15] Li X M, Sun Q Q, Li Q, *et al.* Functional hydrogels with tunable structures and properties for tissue engineering applications [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 499.
- [16] 张建武. 葛根素水凝胶在 MSCs 移植治疗心肌梗死中的作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [17] Qin M L, Jin J, Saiding Q, *et al.* In situ inflammatory-regulated drug-loaded hydrogels for promoting pelvic floor repair [J]. *J Control Release*, 2020, 322: 375-389.
- [18] Chen Y, Shi J Y, Zhang Y P, *et al.* An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(5): 980-992.

- [19] Peng M Y, Xu S X, Zhang Y, *et al.* Thermosensitive injectable hydrogel enhances the antitumor effect of embelin in mouse hepatocellular carcinoma [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(3): 965-973.
- [20] Zheng J, Fan R, Wu H Q, *et al.* Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1604.
- [21] Gao Y, Kuang Y, Guo Z F, *et al.* Enzyme-instructed molecular self-assembly confers nanofibers and a supramolecular hydrogel of taxol derivative [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(38): 13576-13577.
- [22] Cheetham A G, Zhang P C, Lin Y A, *et al.* Supramolecular nanostructures formed by anticancer drug assembly [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(8): 2907-2910.
- [23] Xu S, Hu B, Dong T, *et al.* Alleviate Periodontitis and Its Comorbidity Hypertension using a Nanoparticle-Embedded Functional Hydrogel System [J]. *Adv Health Mater*, 2023, 12(20): e2203337.
- [24] Akhlaghi N, Najafpour-Darzi G. Thermosensitive injectable dual drug-loaded chitosan-based hybrid hydrogel for treatment of orthopedic implant infections [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 320: 121138.
- [25] Li J N, Li L, Wu T K, *et al.* An injectable thermosensitive hydrogel containing resveratrol and dexamethasone-loaded carbonated hydroxyapatite microspheres for the regeneration of osteoporotic bone defects [J]. *Small Methods*, 2024, 8(1): e2300843.
- [26] 李苑. 金银花提取物超分子水凝胶的制备和释放行为研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1862-1867.
- [27] Tan G Z, Wang Y, He Y J, *et al.* Bioinspired poly(cation- π) micelles drug delivery platform for improving chemotherapy efficacy [J]. *J Control Release*, 2022, 349: 486-501.
- [28] Wan D, Liu Y J, Guo X H, *et al.* Intelligent drug delivery by peptide-based dual-function micelles [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9698.
- [29] Gong C Y, Wu Q J, Wang Y J, *et al.* A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(27): 6377-6387.
- [30] Kim S, Shin M. Role of free catecholamine in thiol-ene crosslinking for hyaluronic acid hydrogels with high loading efficiency of anticancer drugs [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(2): 281-287.
- [31] Sun M, Peng S Q, Zhao C L, *et al.* Herb-functionalized chronic wound dressings for enhancing biological functions: Multiple flavonoids coordination driven strategy [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(34): 2204291.
- [32] Tan W W, Long T, Wan Y Z, *et al.* Dual-drug loaded polysaccharide-based self-healing hydrogels with multifunctionality for promoting diabetic wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 312: 120824.
- [33] Zhang D, Li Z M, Yang L, *et al.* Architecturally designed sequential-release hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122388.
- [34] Chen Z N, Zhang H M, Fan C X, *et al.* Adhesive, stretchable, and spatiotemporal delivery fibrous hydrogels harness endogenous neural stem/progenitor cells for spinal cord injury repair [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 1986-1998.
- [35] Xiao S Y, Wang L Y, Han W, *et al.* Novel deep eutectic solvent-hydrogel systems for synergistic transdermal delivery of Chinese herb medicine and local treatments for rheumatoid arthritis [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2431-2446.
- [36] 徐炜华, 许慧玲. 双柏水凝胶治疗急性软组织损伤临床观察 [J]. *中国医药导报*, 2010, 7(11): 39-40.
- [37] 张圆圆, 杜丽娜, 金义光. 环境敏感型水凝胶在药物递送中的应用 [J]. *药学学报*, 2021, 56(05): 1314-31.
- [38] Jaswanth Gowda B H J, Ahmed M G, Sahebkar A, *et al.* Stimuli-responsive microneedles as a transdermal drug delivery system: A demand-supply strategy [J]. *Biomacromolecules*, 2022, 23(4): 1519-1544.
- [39] Wang H, Jin Y, Tan Y L, *et al.* Photo-responsive hydrogel facilitates nutrition deprivation by an ambidextrous approach for preventing cancer recurrence and metastasis [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120992.
- [40] [Wu Y, Wang Y, Long L Y, *et al.* A spatiotemporal release platform based on pH/ROS stimuli-responsive hydrogel in wound repairing [J]. *J Control Release*, 2022, 341: 147-165.
- [41] Chatterjee S, Hui P C, Kan C W, *et al.* Dual-responsive (pH/temperature) Pluronic F-127 hydrogel drug delivery system for textile-based transdermal therapy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11658.
- [42] Totten J D, Alhadrami H A, Jiffri E H, *et al.* Towards clinical translation of 'second-generation' regenerative stroke therapies: Hydrogels as game changers? [J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(6): 708-720.
- [43] Nguyen M K, Lee D S. Injectable biodegradable hydrogels [J]. *Macromol Biosci*, 2010, 10(6): 563-579.
- [44] Liu H, Cai Z W, Wang F, *et al.* Colon-targeted adhesive hydrogel microsphere for regulation of gut immunity and flora [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(18): e2101619.
- [45] Lin F, Wang Z, Xiang L, *et al.* Transporting hydrogel via Chinese acupuncture needles for lesion positioning therapy

- [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(17): e2200079.
- [46] Xie L, Liu R, Wang D, *et al.* Golden buckwheat extract-loaded injectable hydrogel for efficient postsurgical prevention of local tumor recurrence caused by residual tumor cells [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5447.
- [47] Chen G Q, Li J L, Cai Y B, *et al.* A glycyrrhetic acid-modified curcumin supramolecular hydrogel for liver tumor targeting therapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44210.
- [48] Guo A, Zhang S T, Yang R H, *et al.* Enhancing the mechanical strength of 3D printed GelMA for soft tissue engineering applications [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 24: 100939.
- [49] Patil R, Kansara V, Ray D, *et al.* Slow degrading hyaluronic acid hydrogel reinforced with cationized graphene nanosheets [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 232-239.
- [50] Hennink W E, de Jong S J, Bos G W, *et al.* Biodegradable dextran hydrogels crosslinked by stereo complex formation for the controlled release of pharmaceutical proteins [J]. *Int J Pharm*, 2004, 277(1/2): 99-104.
- [51] Lai W F, Rogach A L. Hydrogel-based materials for delivery of herbal medicines [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(13): 11309-11320.
- [52] Xu L, Qiu L Z, Sheng Y, *et al.* Biodegradable pH-responsive hydrogels for controlled dual-drug release [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(3): 510-517.
- [53] Wei Q C, Bai J H, Wang H, *et al.* Photo-induced programmable degradation of carboxymethyl chitosan-based hydrogels [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117609.
- [54] Adak A, Ghosh S, Gupta V, *et al.* Biocompatible lipopeptide-based antibacterial hydrogel [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(5): 1889-1898.
- [55] Yang Z F, Huang R K, Zheng B N, *et al.* Highly stretchable, adhesive, biocompatible, and antibacterial hydrogel dressings for wound healing [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(8): 2003627.
- [56] Kozłowski M T, Crook C J, Ku H T. Towards organoid culture without Matrigel [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1387.
- [57] 肖陈然, 沈陟, 康顺吉, 等. 水凝胶伤口敷料的研究进展 [J]. *化学与生物工程*, 2024, 41(4): 18-24.
- [58] Zhao X, Luo J L, Huang Y, *et al.* Injectable antistiffening and high-strength bioactive hydrogels with a wet adhesion and rapid gelling process to promote sutureless wound closure and scar-free repair of infectious wounds [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(21): 22015-22034.
- [59] Zhang H Y, Li W X, Tang S P, *et al.* A boron-based probe driven theranostic hydrogel dressing for visual monitoring and matching chronic wound healing [J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(51): 2305580.
- [60] 赵雅芝, 宁洪鑫, 张彦昕, 等. 中药经皮微针制剂的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2550-2559.
- [61] 王开楠, 职康康. 微针技术用于非经皮途径的药物递送研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2024, 40(02): 446-457.
- [62] Cui P L, Pan P P, Qin L, *et al.* Nanoengineered hydrogels as 3D biomimetic extracellular matrix with injectable and sustained delivery capability for cartilage regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2023, 19: 487-498.
- [63] Guo B H, Qiao F, Liao Y H, *et al.* Triptolide laden reduced graphene oxide transdermal hydrogel to manage knee arthritis: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, 32(10): 1288-1300.
- [64] Mostakhdemin M, Nand A, Ramezani M. A novel assessment of microstructural and mechanical behaviour of bilayer silica-reinforced nanocomposite hydrogels as a candidate for artificial cartilage [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 116: 104333.
- [65] Liu Y, Zhang X P, Wu T L, *et al.* Chinese herb-crosslinked hydrogel bearing rBMSCs-laden polyzwitterion microgels: Self-adaptive manipulation of microenvironment and stemness maintenance for restoring infarcted myocardium [J]. *Nano Today*, 2021, 41: 101306.
- [66] 郑蕾, 黄红, 吴涵, 等. 姜黄素抗肺纤维化作用的分子机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6909-6918.
- [67] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1440-1445.
- [68] Wang Y Y, Wang J J, Liu C X, *et al.* Injectable decellularized extracellular matrix hydrogel loaded with exosomes encapsulating curcumin for prevention of cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *J Mater Sci Technol*, 2023, 167: 50-58.
- [69] Zhang M Z, Xu C L, Liu D D, *et al.* Oral delivery of nanoparticles loaded with ginger active compound, 6-shogaol, attenuates ulcerative colitis and promotes wound healing in a murine model of ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2): 217-229.
- [70] Wang D D, Wang W B, Wang P, *et al.* Research progress of colon-targeted oral hydrogel system based on natural polysaccharides [J]. *Int J Pharm*, 2023, 643: 123222.
- [71] Li W, Fan J X, Qiao J Y, *et al.* Colon-targeted bacterial hydrogel for tumor vascular normalization and improved chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2023, 356: 59-71.
- [72] Luo Y Y, Li J J, Hu Y C, *et al.* Injectable thermo-responsive nano-hydrogel loading triptolide for the anti-breast cancer enhancement *via* localized treatment based on “two

- strikes” effects [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(11): 2227-2245.
- [73] Xu J P, Hsu S H. Self-healing hydrogel as an injectable implant: Translation in brain diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 43.
- [74] Thambi T, Li Y, Lee D S. Injectable hydrogels for sustained release of therapeutic agents [J]. *J Control Release*, 2017, 267: 57-66.
- [75] Rizzo F, Kehr N S. Recent advances in injectable hydrogels for controlled and local drug delivery [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(1): e2001341.
- [76] Deng H Z, Dong A J, Song J B, *et al.* Injectable thermosensitive hydrogel systems based on functional PEG/PCL block polymer for local drug delivery [J]. *J Control Release*, 2019, 297: 60-70.
- [77] Zhou X W, Luo Z M, Baidya A, *et al.* Biodegradable β -cyclodextrin conjugated gelatin methacryloyl microneedle for delivery of water-insoluble drug [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(11): e2000527.
- [78] Yao Q, Zheng Y W, Lan Q H, *et al.* Aloe/poloxamer hydrogel as an injectable β -estradiol delivery scaffold with multi-therapeutic effects to promote endometrial regeneration for intrauterine adhesion treatment [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 148: 105316.
- [79] Pang L L, Zhu S Q, Ma J Q, *et al.* Intranasal temperature-sensitive hydrogels of cannabidiol inclusion complex for the treatment of post-traumatic stress disorder [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 2031-2047.
- [80] 孙海力, 叶纪拓, 李绍霄, 等. 负载紫杉醇的温敏水凝胶对鼻咽癌的抑制作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(9): 2313-2320.
- [81] Yu Y B, Xu S, Li S M, *et al.* Genipin-cross-linked hydrogels based on biomaterials for drug delivery: A review [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(5): 1583-1597.
- [82] He Y, Zheng Y Y, Liu C, *et al.* Citric acid cross-linked β -cyclodextrins: A review of preparation and environmental/ biomedical application [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 323: 121438.
- [83] Zhu B, Liu Y, Zhao Y L, *et al.* A pH-neutral bioactive glass empowered gelatin-chitosan-sodium phytate composite scaffold for skull defect repair [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(40): 9742-9756.
- [84] Wan J, Liang Y Z, Wei X F, *et al.* Chitosan-based double network hydrogel loading herbal small molecule for accelerating wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 246: 125610.

[责任编辑 时圣明]