

智能响应型水凝胶在皮肤光老化修复中的研究进展

程浩然¹, 梁 颖¹, 陈求芳^{1*}, 卢思婷¹, 戴家勤¹, 时 军^{1,2*}

1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

2. 数智化中药质量控制广东省工程研究中心, 广东 广州 510006

摘要: 皮肤光老化是因长期紫外线辐射引起的一种皮肤损伤, 临床表现主要包括皱纹形成、色素沉着、皮肤弹性减弱, 甚至可进展为癌前病变。在治疗皮肤光老化方面, 传统药物制剂常存在透皮性能差、靶向能力弱及药物滞留时间短等问题。近年来, 以酚酸类、多糖、皂苷等活性成分为基础构建的智能响应型水凝胶, 为皮肤光老化的修复提供了新型治疗策略。此类水凝胶不仅能负载具备抗氧化、抗炎及促进胶原合成等功能活性成分, 还可对光老化皮肤的微环境产生自主响应, 从而实现药物的精准递送。通过系统综述智能响应型水凝胶的响应机制及其在皮肤光老化治疗中的研究进展, 为开发高效、精准的外用制剂并推动其在该领域的应用提供新思路与理论参考。

关键词: 水凝胶; 智能响应; 刺激响应性; 光老化; 药物递送; 精准递送

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)04-1528-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.028

Research progress of intelligent responsive hydrogels in skin photoaging repair

CHENG Haoran¹, LIANG Hao¹, CHEN Qiufang¹, LU Siting¹, DAI Jiaqin¹, SHI Jun^{1,2}

1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Guangdong Provincial Engineering Research Center for Digital and Intelligent Quality Control of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: Skin photoaging is a type of skin damage caused by long-term exposure to ultraviolet radiation, clinically characterized mainly by wrinkle formation, pigmentation, reduced skin elasticity, and potential progression to precancerous lesions. In the treatment of skin photoaging, conventional pharmaceutical formulations often face challenges such as poor transdermal performance, weak targeting capability, and short drug retention time. In recent years, intelligent responsive hydrogels constructed based on various active ingredients such as phenolic acids, polysaccharides, and saponins have provided novel therapeutic strategies for the repair of skin photoaging. These hydrogels can not only load functional components with activities such as antioxidant, anti-inflammatory, and collagen synthesis promotion but also autonomously respond to the microenvironment of photoaged skin, thereby achieving precise drug delivery. This paper systematically reviews the response mechanisms of intelligent responsive hydrogels and their research progress in the treatment of skin photoaging, aiming to provide new insights and theoretical references for the development of efficient and accurate topical formulations and to promote their application in this field.

Key words: hydrogel; intelligent responsive; stimulus responsiveness; photoaging; drug delivery; precision delivery

皮肤作为覆盖人体表面的最大器官, 是机体的第1道生理屏障, 承担着重要的保护功能。皮肤衰老可分为内源性自然衰老与外源性衰老2种类型, 后者主要由紫外线辐射引起, 其在机制与表现上与自然衰老存在显著差异。长期紫外线暴露会引

发皮肤粗糙、色素沉着、表皮剥脱、皮肤松弛、皱纹形成、紫癜及伤口愈合延迟等一系列病理改变, 严重时甚至可诱导肿瘤发生, 这一多因素驱动的复杂过程被定义为光老化^[1-2]。皮肤光老化不仅影响容貌美观, 更会损害皮肤生理功能, 因此给患者带

收稿日期: 2025-10-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173982); 广东省自然科学基金资助项目(2022A1515011382)

作者简介: 程浩然, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂研究与开发。E-mail: 2386937570@qq.com

*通信作者: 陈求芳, 博士, 讲师, 从事中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: qqchenqiufang@163.com

时 军, 教授, 博士生导师, 从事中药经皮给药技术研究。E-mail: shijun8008@163.com

来心理压力与经济负担,并产生相应的社会医疗成本。因此,加强其防治策略研究具有重要的临床与社会价值。

智能响应型水凝胶作为一类新型的智能材料,能够感知外界环境微小的物理或化学刺激(如温度、pH、活性氧、光等),并通过自身物理性质或化学结构的可逆变化作出响应,在药物递送领域展现出巨大潜力。与传统制剂相比,这类具有三维网络结构的高分子材料不仅能实现药物的缓释控释,更能依据病变部位的特定微环境信号(如光老化皮肤中的低pH值、高活性氧水平等)实现药物的精准靶向与按需释放,从而显著提高治疗效果并减少全身性不良反应。凭借其优异的生物相容性,智能响应型水凝胶已成为皮肤光老化修复领域的研究前沿。本文系统综述皮肤光老化的发生机制、现有治疗策略不足,并重点探讨温度、pH、活性氧及光响

应型水凝胶在其修复中的应用进展,为光老化的临床治疗与新药研发提供新的思路与理论依据。

1 皮肤光老化的成因

传统中医理论把造成皮肤光老化的外因归结于光毒侵袭人体,紫外线属于“光毒”范畴,属阳邪,性燥烈,易耗气伤阴,侵袭人体肌表。而内因则归结于瘀血阻滞、津液亏虚、气血不足、痰浊淤阻和复感“光毒”等^[3]。皮肤光老化并非单纯外邪致病,而是外感光毒内在失衡,内外合邪共同作用的结果。

现代医学把造成皮肤光老化的主要因素归结于紫外线B (ultraviolet radiation B, UVB) 辐射,但是其致病机制复杂,有研究表明皮肤光老化可能与氧化应激、基质金属蛋白酶异常表达、炎症反应、DNA 损伤、细胞自噬和黑色素过量合成等有关^[4-10]。光老化发生机制见图1。

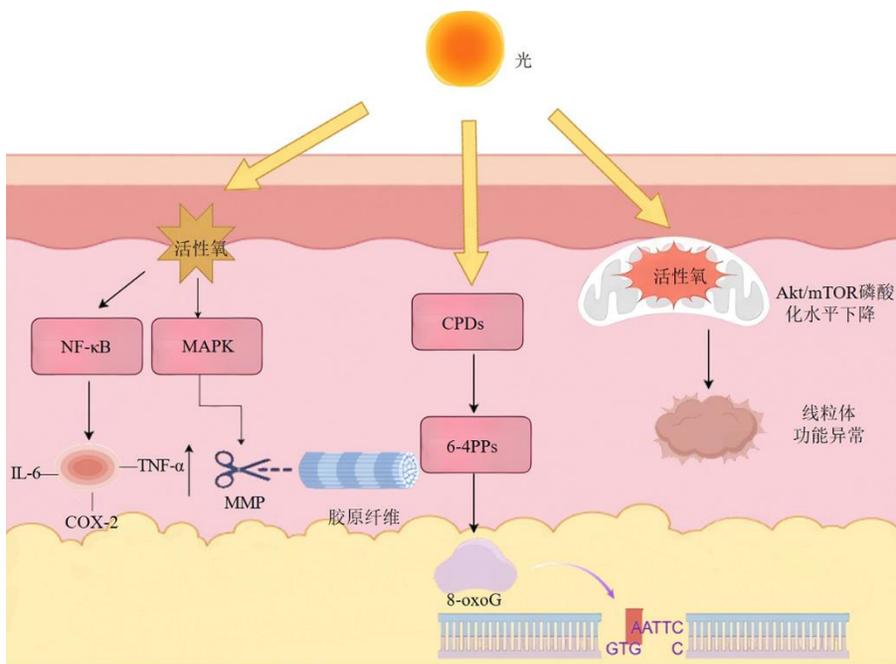


图1 UVB致皮肤光老化发生机制

Fig. 1 Mechanism of UVB-induced cutaneous photoaging

1.1 氧化应激

紫外线辐射会导致皮肤角质形成细胞和成纤维细胞产生活性氧分子,当活性氧大量累积超过自身抗氧化防御系统 [如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽、辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 等] 的清除能力时,会破坏构成皮肤的蛋白质,如胶原蛋白和弹性蛋白,出现皮肤松弛、皱纹和皮肤弹性丧失等,最终导致光老化的发生^[11]。

同时过量的活性氧累积也会激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 导致基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的异常表达。MMP 负责选择性降解老化或损伤真皮细胞的外基质 (extracellular matrix, ECM), MMP1 特异性降解 I/III 型胶原 (占真皮 90%), 使皮肤支撑力下降, 形成深皱纹; MMP3/12 切割弹性纤维, 引

发皮肤松弛；MMP3/9 降解 IV/VII 型胶原，削弱表皮-真皮连接屏障。破坏真皮细胞外基质的动态平衡，共同作用导致皮肤皱纹、松弛、色素沉着等^[12]。

1.2 炎症反应

紫外线诱发的炎症反应是一种持续性的过程，该过程始于细胞内活性氧大量累积，激活角质形成细胞表面识别 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)和细胞内 NOD 样受体 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)，进而强力启动关键促炎信号通路，特别是 NF-κB 和 MAPK 通路，这些通路的活化导致促炎介质大量合成与释放，包括肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、IL-6、IL-8、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)，招募并激活中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞浸润皮肤^[13]。浸润的免疫细胞进一步释放促炎因子、活性氧和蛋白酶。同时，持续的紫外线暴露、炎症介质的自分泌/旁分泌正反馈作用，如 TNF-α/IL-1β 进一步激活 NF-κB/MAPK，及氧化应激与炎症的相互增强，构成了恶性循环，推动皮肤结构持续被破坏^[14]。

1.3 DNA 损伤

紫外线可直接损伤 DNA，诱导环丁烷嘧啶二聚体 (cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs) 和 6-4 光产物形成，并通过单碱基或嘌呤修饰、链间交联、DNA-蛋白质交联、脱嘌呤或嘧啶位点形成等途径产生大量胸腺嘧啶乙二醇 (thymine glycol, Tg) 和 8-羟基鸟嘌呤 (8-hydroxyguanine, 8-oxoG)，Tg 扭曲 DNA 双螺旋，阻断复制转录进程并且干扰 Nei 核酸内切酶 VIII 样蛋白 1 (Nei endonuclease VIII like 1, NEIL1) 对损伤的识别，导致核苷酸切除修复延迟^[15]。8-oxoG 通过互变异构诱发与腺嘌呤 (A) 配对并且竞争性抑制 8-oxoG DNA 糖基化酶 (8-oxoG DNA glycosylase, OGG1) 活性，使碱基切除修复效率下降 50%^[16]。积累的损伤导致携带突变基因的 DNA 在未修复的情况下进入细胞分裂周期，从而导致恶性细胞增殖和代谢紊乱，并促进皮肤肿瘤的发生^[17]。

2 皮肤光老化的治疗

鉴于皮肤光老化病理机制的复杂性，临床实践中发展出了多种治疗对策，主要可归纳为光物理治疗、注射填充治疗及药物治疗 3 大类 (图 2)，这些治疗策略通过各种途径来改善光老化皮肤^[18]。

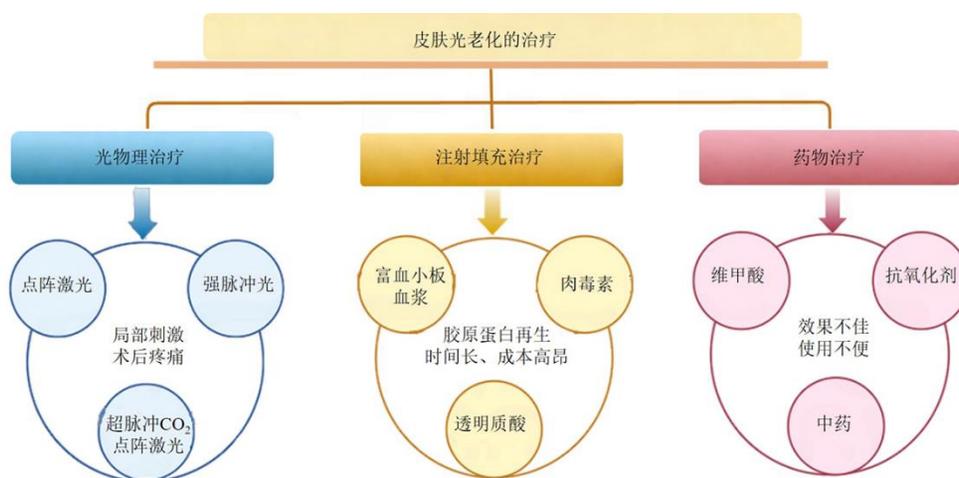


图 2 皮肤光老化治疗策略

Fig. 2 Treatment strategies for skin photoaging

2.1 光物理治疗

目前光物理治疗主流是点阵激光、强脉冲光和超脉冲 CO₂ 点阵激光等^[19]。点阵激光适用于中重度光老化患者，尤其对改善皱纹、皮肤松弛及表皮脱落等问题具有显著效果^[20]。尽管点阵激光治疗有效，但仍然有少数病例术后出现局部刺激引发的不适，故临床上常根据患者情况联合其他手段治疗；强脉冲光能明显改善皮肤粗糙、细纹 (尤其是表浅

细纹) 和轻微松弛，但对皮肤粗大皱纹、显著松弛不及点阵激光，故临床上常与点阵激光联合使用。强脉冲光解决表浅色素和血管问题，点阵激光解决深层皱纹和松弛问题，实现更全面的皮肤光老化修复^[21]。超脉冲 CO₂ 点阵激光通过矩阵型激光微束可对真皮层造成可逆性热损伤，激发皮肤启动修复机制，加速胶原蛋白再生，但术后疼痛感强烈，炎症后色素沉着发生率可达 30%^[22]。

2.2 注射填充治疗

目前注射填充治疗的填充材料主要有富血小板血浆、肉毒素及透明质酸等^[23-24]。富血小板血浆通过调节细胞增殖分化,诱导血管生成及促进组织修复再生,从而达到减轻和改善面部动态皱纹的目的,但需3~6个月胶原蛋白再生^[25]。肉毒素通过抑制乙酰胆碱释放,致使肌肤松弛,达到肌肤紧致减轻皱纹的效果,但维持期通常为3~6个月,每年需2~4次治疗,长期注射成本高昂^[26]。透明质酸注射存在注射部位肿胀、过敏,可能会出现血管栓塞^[27]。

2.3 药物治疗

目前,皮肤老化的药物治疗策略主要包括维甲酸类、抗氧化剂及中药活性成分等^[28]。这些药物通过不同机制对抗紫外线诱导的皮肤损伤,其应用形式也从传统制剂向新型递送系统发展。维甲酸类药物是目前临床治疗皮肤光老化的核心外用药物,代表药物包括全反式维甲酸、异维A酸、他扎罗汀和阿达帕林等。其作用机制主要通过调节角质形成细胞的分化与增殖,促进正常上皮角化,同时刺激成纤维细胞增殖与胶原蛋白合成,并能有效抑制紫外线照射后真皮基质的降解,从而改善光老化症状^[29]。

抗氧化剂通过中和过量活性氧、阻断氧化应激链式反应,从而保护皮肤细胞免受紫外线损伤。根据其化学结构及来源,可分为以下几类。(1)多酚类:如白藜芦醇、茶多酚、姜黄素等,主要来源于植物,具有强大的自由基清除能力和抗炎特性。(2)维生素类:包括维生素C及其衍生物、维生素E等,是机体抗氧化防御系统的重要组成部分。(3)其他合成及天然抗氧化剂:如辅酶Q10、艾地苯醌等^[30]。中药活性成分在皮肤光老化防治中展现出多靶点调节优势。现代研究揭示了其有效成分的作用机制,而非传统功效分类。如甘草提取物主要活性成分甘草黄酮(如甘草查耳酮A)通过强大的抗氧化和抑制炎症信号通路(如NF-κB)发挥外用治疗作用^[31]。其他中药活性成分:如石斛多糖、川芎嗪等,分别通过增强皮肤屏障修复能力、改善微循环等途径对抗光老化损伤。值得关注的是,为了克服传统膏剂、霜剂透皮效率低、滞留时间短等问题,上述药物正逐渐与新型给药系统结合,如表1所示。这些制剂旨在提高药物的稳定性、透皮性和生物利用度,也为后续智能响应型水凝胶的设计与应用提供了技术基础与衔接思路。

表1 中药制剂治疗皮肤光老化

Table 1 Traditional Chinese medicine preparations for treating skin photoaging

中药	有效成分	制剂	模型	作用	文献
甘草	甘草酸	自组装胶束	HSF 细胞、C57BL/6 小鼠	降低活性氧、TNF-α、SOD 的含量	31
山楂	山楂多糖	纳米乳	裸鼠	降低 MMP9 表达,提高 t-SOD 水平	32
螺旋藻	藻蓝蛋白	纳米分散体	裸鼠	提高 SOD 活性,降低 MMP1、MMP3、MMP9 表达	33
川芎	盐酸川芎嗪	脂质体凝胶剂	KM 小鼠	提高 SOD 活性,抑制丙二醛生成	34
水飞蓟	水飞蓟素	脂质体	人永生角质 HaCaT 细胞、SD 大鼠	减弱皮肤脂质过氧,降低 MMP1、MMP3、1L-6、1L-1β 及 TNF-α 的含量	35
木蝴蝶	白杨素	脂质体凝胶	HaCaT 细胞	降低 MMP1、丙二醛的含量,提高 SOD 活性	36
牡丹皮	丹皮酚	浸膏	HaCaT 细胞	降低活性氧、衰老相关β-半乳糖苷酶活性	37
姜	姜挥发油	脂质胶体	裸鼠	抗氧化、抗炎、抗老化	38
槐米	槲皮素	TPP-壳聚糖纳米颗粒	HaCaT 细胞	下调 IκBα 的磷酸化和环氧合酶-2 的表达	39

3 智能响应型水凝胶防治皮肤光老化

智能响应型水凝胶是一类能够感知外界环境中微小物理或化学刺激(如温度、pH 值、活性氧、光等)的高分子三维网络材料,并能通过自身结构、体积或渗透性发生显著且可逆的变化,以响应这些刺激^[40]。凭借其独特的刺激响应特性与良好的生物相容性,该类水凝胶已成为皮肤光老化预防与修复

领域的研究热点。根据响应类型的不同,目前常见的智能响应型水凝胶主要分为内源性响应(pH 值响应型、活性氧响应型)和外源型响应(温度响应型、光响应型)(图3)。在感知外界环境变化时,这些水凝胶能够发生快速的构象转变、可逆的解离/结合或特定的化学反应,从而打破凝胶网络中原有的平衡状态,引发溶胀、收缩或降解等响应行为,

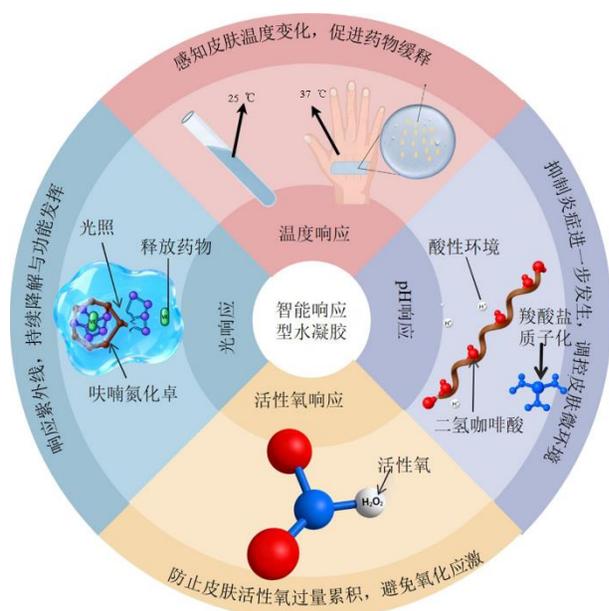


图3 智能响应型水凝胶分类及作用

Fig. 3 Classification and functions of smart responsive hydrogels

最终实现药物的可控释放^[41-42]。

3.1 内源性响应型

3.1.1 pH 值响应型水凝胶 pH 值响应型水凝胶是一类能够依据环境 pH 值变化发生可逆溶胀、收缩或结构转变的智能高分子材料。其分子链上通常含有可电离的酸性（如羧基、磺酸基）或碱性（如氨基）基团，这些基团在不同 pH 值条件下发生质子化或去质子化反应，改变聚合物链所带电荷及链间相互作用，从而调控网络结构并触发药物的可控释放^[43-44]。制备工艺方面，此类水凝胶常选用含离子化基团的天然或合成高分子。如以海藻酸钠为骨架，可通过简便的自然溶胀法制备负载姜黄素的水凝胶。该凝胶在弱碱性条件下保持稳定，而在酸性介质中，海藻酸盐链上的羧酸根离子（-COO⁻）质子化为羧基（-COOH），链间静电斥力减弱，导致网络收缩、黏度下降，从而加速药物的持续释放^[45]。

相较于传统制剂被动扩散的释药模式，pH 值响应型水凝胶的核心优势在于其病理微环境触发的高度精准性。正常健康皮肤的 pH 值维持在弱酸性范围（4.5~6.5）。在光老化进程中，持续的炎症反应会导致局部 pH 值进一步降低^[46-47]。基于此生理特征，pH 值响应型水凝胶能够敏锐识别此类病变区域的 pH 值变化，实现抗光老化药物的智能释放。如 Oliveira 等^[48]将抗氧化剂二氢咖啡酸负载于经苯基硼酸与糖单元修饰的透明质酸水凝胶中。体外

释放动力学显示，在 8 h 内，该体系于生理中性条件（pH 7.4）下仅释放约 9% 的二氢咖啡酸，而在模拟炎症酸性环境（pH 6.0）中，释放率显著提升至 19%。这种差异释放行为使其能够在炎症活跃期迅速释放药物以阻断炎症循环，并在炎症缓解后自动减少释放，从而实现病变区域的精准干预，同时避免对周围正常组织的不良暴露。

除精准释药外，pH 值响应型水凝胶的三维网络结构亦能为细胞增殖与胞外基质重塑提供理想的微环境。Wang 等^[49]开发了一种以四（羟甲基）氯化磷交联的三螺旋重组胶原蛋白水凝胶植入物。流变学测试表明，交联后的水凝胶具备增强的机械性能与粘弹性，可有效支持人皮肤成纤维细胞的粘附、迁移与增殖。该体系不仅通过维持皮肤水分平衡为成纤维细胞的功能发挥提供有利条件，更可作为 pH 值响应型药物载体，响应植入部位的微酸环境，动态调节抗炎成分的释放，从而协同促进胶原再生与皮肤屏障修复。

3.1.2 活性氧响应型水凝胶 活性氧响应型水凝胶是一类能够特异性识别活性氧浓度变化，并通过降解、溶胀或结构重构来实现药物智能释放的功能材料。其分子设计中通常引入对活性氧敏感的化学键，如硫缩酮、硼酸酯键或含硒基团等，这些键可在高活性氧环境中发生断裂，从而调控药物释放行为^[50]。刘芳^[51]采用化学交联法，利用氧化透明质酸、羧甲基壳聚糖与硫缩酮交联剂构建了一种活性氧响应型水凝胶，用于包载人真皮成纤维细胞来源的外泌体。释放实验表明，在 0.01 mmol/L H₂O₂ 条件下，硫缩酮键基本保持稳定，水凝胶网络结构完整，外泌体释放缓慢；而当 H₂O₂ 浓度升高至 0.07 mmol/L 以上时，外泌体释放速率在短时间内显著提升，且释放量与活性氧浓度呈正相关。该体系不仅可实现外泌体的局部高浓度滞留与可控释放，其本身还具有消耗活性氧、缓解氧化应激的潜能，为光老化治疗提供了兼具响应性与功能性的新材料。

在皮肤光老化进程中，活性氧的过量积累形成独特的病理微环境，为活性氧响应型水凝胶的精准干预提供了生物学基础。与传统抗氧化制剂相比，其核心优势在于“按需释放”的精准性。Guo 等^[52]通过动态共价交联制备了基于硼酸酯键的透明质酸-聚乙烯醇水凝胶，用于负载小檗碱脂质体。在正常生理环境下，药物缓慢释放；而在高活性氧条件下，硼酸酯键断裂促使药物释放速率显著提升。这

种活性氧剂量相关的释放特性确保了药物在病变部位的靶向富集,有效解决了传统制剂在局部浓度不足或全身暴露过高的难题。

除作为药物递送系统外,活性氧响应型水凝胶还可作为功能性真皮填充材料,在修复光老化皮肤中发挥抗氧化、抗炎及促进胶原再生的多重作用。Kim 等^[53]通过物理嵌入法将二氧化铈纳米颗粒整合至罗非鱼胶原蛋白基质中,构建了复合凝胶。实验结果显示,经 H_2O_2 处理的 HaCaT 细胞内活性氧水平升至 $(72.6 \pm 2.4)\%$,而与复合凝胶共孵育后,活性氧水平显著降低至 $(57.9 \pm 1.4)\%$ 。此外,该凝胶还能有效抑制由活性氧引起的 MMP1 高表达,从而减轻胶原结构的破坏,增强真皮结构的稳定性。这一设计将活性氧清除能力与胶原支架功能相结合,展现了活性氧响应型水凝胶在光老化联合治疗中的广阔前景。

3.2 外源性响应型

3.2.1 温度响应型水凝胶 温度响应型水凝胶作为一类重要的智能高分子材料,能够依据环境温度的变化,发生可逆的体积相变或溶胶-凝胶转变。其响应本质源于聚合物链中亲水基团与疏水基团之间动态的分子间平衡。温度的改变会打破这一平衡,进而诱导整个三维网络结构发生重组,从而实现其“开关”式的智能行为^[54-55]。根据相变温度的不同,主要可分为低临界溶解温度(lowest critical solution temperature, LCST)型与高临界溶解温度(utmost critical solution temperature, UCST)型 2 类。LCST 型水凝胶在温度低于其 LCST 时,聚合物链与水分子形成稳定的水合结构,体系呈溶胶状态;当温度升高至 LCST 以上,聚合物链发生脱水合作用,链间疏水相互作用主导,导致链聚集、收缩,从而使体系由溶胶转变为凝胶或发生体积收缩。UCST 型水凝胶的行为则相反,其在低温下依靠链间氢键等作用形成稳定的凝胶网络,而当温度升高超过 UCST 时,这些分子间作用力被削弱,凝胶网络解离,体系向溶胶状态转变^[56-57]。这类水凝胶的常见制备材料包括聚 *N*-乙基己内酰胺、聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲基氨基乙酯、羟丙基纤维素和泊洛沙姆 407 等,它们为构建适用于皮肤环境的温敏体系提供了丰富的材料基础^[58]。

相较于传统被动扩散的乳膏或凝胶制剂,温度响应型水凝胶的核心优势在于其精准的空间调控能力。能够以溶液形式(溶胶态)便捷地涂抹于皮

肤,随后在体温触发下迅速形成凝胶,实现对目标部位的牢固粘附与长效滞留。这种“原位凝胶化”特性不仅极大提高了药物的局部浓度和驻留时间,更能通过其三维网络结构控制药物释放动力学,从而为实现皮肤光老化的精准干预提供了创新性的解决方案。Wu 等^[59]采用微波辅助法制备了壳聚糖包裹的金纳米颗粒,并将其与透明质酸和泊洛沙姆 F-127 共包封丹参素 B,构建了温敏复合水凝胶。该体系在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下为易流动的溶胶,便于涂抹并渗透至皮肤皱褶;当温度升至接近人体体温($36.3\text{ }^\circ\text{C}$)时,则迅速转变为黏附性强的凝胶态,有效将纳米颗粒锚定于皮肤表面。透皮实验证实,与普通丹参素 B 水凝胶相比,温敏复合水凝胶凭借其温敏黏附与缓释特性,显示出显著更高的药物累积渗透量,直观体现了智能制剂在提升递送效率方面的优越性。

除了增强药物渗透,温度响应型水凝胶在构建长效保湿与修复屏障方面同样表现出色。Wu 等^[60]开发了一种基于羧甲基壳聚糖/透明质酸的温敏水凝胶,用于负载抗坏血酸葡萄糖苷脂质体。该体系在体温下能于 315 s 内快速凝胶化,在皮肤表面形成一层半固态的凝胶膜。这层膜不仅能有效减少表皮水分流失,修复光老化所致的皮肤干燥与粗糙,其三维网络结构更避免了脂质体的快速清除,实现了活性成分的皮肤长效滞留与持续释放。

更为重要的是,此类水凝胶稳定的三维网络结构能够为细胞提供理想的增殖与生长微环境,这在基于细胞疗法的光老化治疗中展现出巨大潜力。Li 等^[61]利用热分散法制备了负载脂肪源性干细胞的甲基纤维素/透明质酸/I 型胶原温敏水凝胶。研究发现,该水凝胶能有效克服干细胞归巢效率低的难题,为脂肪源性干细胞的存活与功能发挥提供了物理支撑。细胞与动物实验进一步揭示,植入的脂肪源性干细胞通过上调 miR-18a 表达、抑制缺氧诱导因子-1 α 水平,促进细胞迁移,从而发挥明确的抗光老化作用。温度响应型水凝胶不仅是药物的“智能递送载体”,更是功能性细胞的“活性支架”,其价值远超传统制剂。温度响应型水凝胶通过其独特的原位成型、长效滞留及可控释放特性,在皮肤光老化治疗中实现了从“被动覆盖”到“主动干预”的跨越。

3.2.2 光响应型水凝胶 光响应型水凝胶是一类能够响应特定波长光照刺激而发生物理或化学性质变化的智能材料体系。通过在聚合物网络中引入

光敏基团(如偶氮苯、螺吡喃等),这类水凝胶能够将光信号转化为结构变化,从而实现溶胀-收缩、降解-重组或药物释放等可控行为^[62-63]。其释放机制主要依赖于光敏基团在光照下发生的可逆或不可逆光化学反应。如偶氮苯基团在紫外/可见光照射下可发生顺-反异构转变,引起分子极性和体积的显著变化;而螺吡喃类化合物则能在光照下发生开环-闭环转变。这些分子层面的构型变化可进一步传递至宏观尺度,引发水凝胶网络结构的重组、降解或相变,最终实现药物的光控释放^[64]。

与传统光防护制剂相比,常规防晒产品仅能被动吸收或反射紫外线,而光响应型水凝胶则能主动感知光信号并作出智能响应,实现药物的按需释放。这种“光照即释放,无光照即停止”的特性,使得治疗过程与光损伤过程高度同步,极大提升了治疗的精准性和效率。

在皮肤光老化防治领域,光响应型水凝胶因其独特的光控释药特性展现出重要应用价值。鉴于长期紫外线暴露是诱发皮肤光老化的主要因素,开发能够特异性响应紫外光的水凝胶系统具有明确的病理针对性。Prado 等^[65]研制了一种基于苯并咪唑氮杂卓化合物与维生素 E 的纳米水凝胶系统。该体系在紫外线照射下发生特异性光异构化反应,导致载体结构降解并释放维生素 E。光谱分析显示,该水凝胶在 UVA (315~400 nm) 和 UVB (280~315 nm) 波段均表现出广谱吸收特性,且在 UVB 区域吸收最强。体外实验证实,该系统能有效减少由 UVA 和 UVB 诱导的 CPDs 形成,为预防紫外线引起的 DNA 损伤提供了新型解决方案。

除直接光化学反应外,光热协同释放机制进一步拓展了其应用维度。这类体系通过在凝胶网络中引入光热剂(如金纳米棒、聚多巴胺等),将吸收的光能转化为热能,诱导局部温度升高。当温度达到聚合物网络的相变临界点时,水凝胶发生体积相变,从而实现药物的二次可控释放^[66]。这种双重响应机制为复杂环境下的精准药物递送提供了更多调控维度,充分展现了光响应型水凝胶在光老化联合治疗中的巨大潜力。

4 结语

皮肤光老化是一种由长期紫外线辐射累积损伤所引起的慢性退行性病变,其病理机制涉及氧化应激、胶原蛋白降解、DNA 损伤等环节。传统干预方法因难以有效突破皮肤屏障及实现药物的精准

靶向递送,往往疗效有限。智能响应型水凝胶作为一种先进的药物递送与控释系统,在皮肤光老化修复中展现出显著的应用潜力与独特优势。该类水凝胶能够响应外界环境刺激(如紫外光、活性氧、pH 等),实现治疗药物的精准与可控释放,显著提升局部药物的生物利用度与靶向效率,为光老化防治展示了良好的前景。

尽管智能响应型水凝胶在皮肤光老化防治中展现出精准药物递送的巨大潜力,但其实际应用仍处于初步探索阶段,如目前对温度响应型水凝胶的研究多集中于 LCST 型体系,而 UCST 型水凝胶在此领域的应用报道相对较少,未来或可探索其在不同温度区间的特殊应用场景,以进一步丰富光老化治疗的策略。展望未来,该领域的研究需向多维度纵深发展:在响应机制方面,应超越单一模式,开发能同时感知并响应温度、pH 值、活性氧、特定酶及紫外线等多重环境信号的协同系统;在材料设计上,需致力于开发兼具自感知、自修复功能的智能生物材料,同时借助数据挖掘和机器学习等人工智能手段,实现新材料的高效、逆向设计,并注重采用生物质原料和绿色工艺以提升生物安全性与可持续性;就临床转化而言,挑战在于建立更贴近人体的评估体系以阐明材料与组织的深层相互作用,并利用 3D 打印等技术推动个体化精准医疗方案的发展;最终,通过深度融合材料科学、微电子技术与临床医学,构建集“实时监测-智能反馈-精准给药”于一体的闭环诊疗系统,推动智能水凝胶从实验室走向临床应用的全面突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Iqbal J, Abbasi B A, Ahmad R, *et al.* Potential phytochemicals in the fight against skin cancer: Current landscape and future perspectives [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1381-1393.
- [2] Loureiro J B, Ribeiro R, Nazareth N, *et al.* Mutant p53 reactivator SLMP53-2 hinders ultraviolet B radiation-induced skin carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106026.
- [3] 黄琳, 王雄. 传统中医药防治皮肤光老化的作用机制 [J]. *中国美容医学*, 2024, 33(5): 188-191.
- [4] Gromkowska-Kępa K J, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, *et al.* The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging: Review of *in vitro* studies [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(11): 3427-3431.

- [5] Li J, Lu Y R, Lin I F, *et al.* Reversing UVB-induced photoaging with *Hibiscus sabdariffa* Calyx aqueous extract [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(2): 672-681.
- [6] Wang M, Charareh P, Lei X, *et al.* Autophagy: Multiple mechanisms to protect skin from ultraviolet radiation-driven photoaging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8135985.
- [7] Cho J L, Allanson M, Reeve V E. Hypoxia inducible factor-1 α contributes to UV radiation-induced inflammation, epidermal hyperplasia and immunosuppression in mice [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2012, 11(2): 309-317.
- [8] Dakup P, Gaddameedhi S. Impact of the circadian clock on UV-induced DNA damage response and photocarcinogenesis [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(1): 296-303.
- [9] Endo K, Katsuyama Y, Taira N, *et al.* Impairment of the autophagy system in repetitively UVA-irradiated fibroblasts [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020, 36(2): 111-117.
- [10] Martic I, Wedel S, Jansen-Dürr P, *et al.* A new model to investigate UVB-induced cellular senescence and pigmentation in melanocytes [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 190: 111322.
- [11] Papaccio F, D Arino A, Caputo S, *et al.* Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1121.
- [12] Pittayapruek P, Meephanan J, Prapapan O, *et al.* Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 868.
- [13] Wang Y J, Zhang P, Zhang J Y, *et al.* Inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on DNCB-induced atopic dermatitis in mice [J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 293.
- [14] 朱姍, 赵志月, 王子静, 等. 皮肤老化分子机制及中药防治皮肤老化研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(4): 431-439.
- [15] Su Z, Hu Q H, Li X, *et al.* The influence of circadian rhythms on DNA damage repair in skin photoaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 10926.
- [16] Beani J C. Ultraviolet A-induced DNA damage: Role in skin cancer [J]. *Bull Acad Natl Med*, 2014, 198(2): 273-295.
- [17] Emanuele E, Spencer J M, Braun M. From DNA repair to proteome protection: New molecular insights for preventing non-melanoma skin cancers and skin aging [J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(3): 274-281.
- [18] Jo J Y, Chae S J, Ryu H J. Update on melasma treatments [J]. *Ann Dermatol*, 2024, 36(3): 125.
- [19] Lai D H, Zhou S N, Cheng S W, *et al.* Laser therapy in the treatment of melasma: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(4): 2099-2110.
- [20] Mei X L, Wang L. Ablative fractional carbon dioxide laser combined with intense pulsed light for the treatment of photoaging skin in Chinese population: A split-face study [J]. *Medicine*, 2018, 97(3): e9494.
- [21] 耿雅琼, 陈晓辉, 田伟, 等. 非剥脱性 1 565 nm 点阵激光联合强脉冲光治疗面颈部皮肤光老化疗效分析 [J]. *中国美容医学*, 2025, 34(6): 119-122.
- [22] Lin L Y, Liao G Y, Chen J G, *et al.* A systematic review and Meta-analysis on the effects of the ultra-pulse CO₂ fractional laser in the treatment of depressed acne scars [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(2): 743-755.
- [23] 张昕, 李承新. 皮肤光老化治疗进展 [J]. *中国激光医学杂志*, 2018, 27(1): 47-51.
- [24] 邱禾. 重组人源 III 型胶原 (RHCIII) 在皮肤光老化治疗中的作用机制研究 [D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [25] Hessler M J, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(3): 834-846.
- [26] Camargo C P, Xia J, Costa C S, *et al.* Botulinum toxin type A for facial wrinkles [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 7(7): CD011301.
- [27] 王洁仪, 简杏玲, 吴琳, 等. 透明质酸填充注射新进展 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2025, 17(5): 43-47.
- [28] 王恒旭. 皮肤光老化领域可视化分析及中药作用机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [29] 韦惠琴. 全反式维甲酸的临床应用及研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20(6): 1088-1090.
- [30] 邓映, 杜宇, 刘萍, 等. 氧化应激在皮肤光老化中的作用 [J]. *中国医疗美容*, 2020, 10(8): 117-122.
- [31] Wang Z X, Liu J, Chen Q Y, *et al.* Bioactive glycyrrhizic acid ionic liquid self-assembled nanomicelles for enhanced transdermal delivery of anti-photoaging signal peptides [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(8): 2412581.
- [32] UL A N. 甘草和山楂多糖纳米制剂治疗痤疮和皮肤光老化的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2024.
- [33] 周亚丽. 藻蓝蛋白的制备及其抗 UVB 诱导的小鼠皮肤光老化作用 [D]. 泉州: 华侨大学, 2023.
- [34] 李雨凡. 盐酸川芎嗪脂质体凝胶的制备及其经皮给药治疗皮肤光老化作用的评价 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [35] 陈江丽. 水飞蓟素脂质体的制备及其对皮肤光老化修复作用的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [36] 王祥. 白杨素脂质体凝胶制备及局部抗光老化研究

- [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [37] Liu J X, Liu Y Y, Wang F F, *et al.* *Paeonia suffruticosa* Andrews root extract ameliorates photoaging via regulating IRS1/PI3K/FoxO pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1520392.
- [38] Kamel R, Abbas H, Fayez A. Diosmin/essential oil combination for dermal photo-protection using a lipid colloidal carrier [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 170: 49-57.
- [39] Nan W H, Ding L, Chen H J, *et al.* Topical use of quercetin-loaded chitosan nanoparticles against ultraviolet B radiation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 826.
- [40] 徐青雨, 张保健, 李红日, 等. 智能响应型水凝胶在关节软骨损伤修复中的应用与进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2025, 39(2): 250-256.
- [41] Mo C X, Luo R, Chen Y P. Advances in the stimuli-responsive injectable hydrogel for controlled release of drugs [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2022, 43(10): e2200007.
- [42] Jiang Y H, Wang Y, Li Q, *et al.* Natural polymer-based stimuli-responsive hydrogels [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(16): 2631-2657.
- [43] Wei T, Wang J Q, Parak W J, *et al.* Nanobuffering of pH-responsive polymers: A known but sometimes overlooked phenomenon and its biological applications [J]. *ACS nano*, 2019, 13(5): 4876-4882.
- [44] Das I J, Bal T. pH factors in chronic wound and pH-responsive polysaccharide-based hydrogel dressings [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt1): 135118.
- [45] 程小曼. 姜黄素脂质体凝胶的制备及其经皮给药治疗皮肤光老化作用的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024
- [46] Schmid-Wendtner M H, Korting H C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, 19(6): 296-302.
- [47] Duffy E, Guzman D K, Wallace R, *et al.* Non-invasive assessment of skin barrier properties: Investigating emerging tools for *in vitro* and *in vivo* applications [J]. *Cosmetics*, 2017, 4(4): 44.
- [48] de Oliveira M M, Nakamura C V, Auzély-Velty R. Boronate-ester crosslinked hyaluronic acid hydrogels for dihydrocaffeic acid delivery and fibroblasts protection against UVB irradiation [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 116845.
- [49] Wang Q, Yan H Y, Yao L Y, *et al.* A highly bioactive THPC-crosslinked recombinant collagen hydrogel implant for aging skin rejuvenation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 266(Pt2): 131276.
- [50] 孔子琳, 王子奇, 马俊, 等. ROS 响应型水凝胶的制备及其抗菌性能研究 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2025, 46(3): 194-203.
- [51] 刘芳. 一种用于防治皮肤光老化的新型外泌体水凝胶的开发 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2023.
- [52] Guo C L, Du L L, Du X X, *et al.* ROS-responsive hydrogel loaded with berberine liposome protects against intervertebral disc degeneration by inhibiting mitochondrial fission and apoptosis [J]. *Chem Eng J*, 2025, 522: 167108.
- [53] Kim Y E, Im P, Choi S W, *et al.* Autocatalytic ceria nanoparticle-embedded tilapia collagen hydrogels as enhanced antioxidative and long-lasting dermal fillers for photoaged skin [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(1): 212-221.
- [54] Sangboonruang S, Semakul N, Manokruang K, *et al.* Multifunctional poloxamer-based thermo-responsive hydrogel loaded with human lactoferricin niosomes: *In vitro* study on anti-bacterial activity, accelerate wound healing, and anti-inflammation [J]. *Int J Pharm X*, 2024, 8: 100291.
- [55] Chatterjee S, Hui P C. Review of applications and future prospects of stimuli-responsive hydrogel based on thermo-responsive biopolymers in drug delivery systems [J]. *Polymers*, 2021, 13(13): 2086.
- [56] Al-Rajabi M M, Teow Y H. Green synthesis of thermo-responsive hydrogel from oil palm empty fruit bunches cellulose for sustained drug delivery [J]. *Polymers*, 2021, 13(13): 2153-2153.
- [57] Liu Z S, Ma Z Y, Hu P. Stimuli-responsive hydrogels for enhanced skin wound Healing: Mechanisms, applications, and advances [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 112: 107308.
- [58] Jahanbekam S, Asare-Addo K, Alipour S, *et al.* Smart hydrogels and the promise of multi-responsive *in-situ* systems [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 107: 106758.
- [59] Wu L L, Tao Y, Xu Y, *et al.* Transdermal delivery of salvianolic acid B using thermosensitive hydrogel for the treatment of skin photoaging [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, doi: 10.1007/s00210-025-04411-5.
- [60] Wu S J, Liu G D, Shao P, *et al.* Transdermal sustained release properties and anti-photoaging efficacy of liposome-thermosensitive hydrogel system [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 13(2): e2301933.
- [61] Li D S, Wang Y H, Li L Q, *et al.* Injectable methylcellulose/hyaluronic acid/collagen hydrogel loaded

- with adipose-derived stem cells alleviates skin photoaging via inhibition of HIF-1 α : An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Skin Res Technol*, 2025, 31(6): e70192.
- [62] Li L, Scheiger J M, Levkin P A. Design and applications of photoresponsive hydrogels [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(26): 1807333.
- [63] Kathuria I, Kumar S. Emerging frontiers in spiropyran-driven photoresponsive drug delivery systems and technologies [J]. *Dyes Pigm*, 2025, 239: 112793.
- [64] Wang Y X, Li J X, Tang M M, *et al.* Smart stimuli-responsive hydrogels for drug delivery in periodontitis treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114688.
- [65] Prado V C, Marcondes Sari M H, Borin B C, *et al.* Development of a nanotechnological-based hydrogel containing a novel benzofuroazepine compound in association with vitamin E: An *in vitro* biological safety and photoprotective hydrogel [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 199: 111555.
- [66] Wang C, Zhang G Y, Liu G H, *et al.* Photo- and thermo-responsive multicompartiment hydrogels for synergistic delivery of gemcitabine and doxorubicin [J]. *J Control Release*, 2017, 259: 149-159.

[责任编辑 赵慧亮]