

软骨组织再生水凝胶交联方法的研究进展

邓昌宗, 马晓航, 王凯, 庄伟

(杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

摘要 水凝胶是软骨组织再生工程中重要的支架材料, 为细胞的黏附、增殖提供支撑。为了改善水凝胶的特性, 使其更加接近天然软骨组织的结构和性能, 许多学者采用不同的交联方法制备水凝胶, 并取得了一定的研究成果。本文对水凝胶及交联进行了概述, 并从化学交联法和物理交联法 2 个方面对软骨组织再生水凝胶交联方法的研究进展进行了综述。

关键词 软骨, 关节; 再生; 组织工程; 水凝胶类; 交联; 综述

关节软骨缺损是骨科临床上的常见问题。随着人口老龄化的加剧, 越来越多的老年人存在关节软骨缺损的问题^[1]。关节软骨没有血管、神经和淋巴系统, 自我修复能力非常有限。临床上常采用软骨成形术、植骨术等方法修复软骨缺损, 但这些方法均不能完全修复缺损的软骨^[2]。随着组织工程技术的不断发展, 以软骨细胞、支架及生长因子为要素的软骨组织再生工程成为治疗关节软骨缺损的新方向^[3]。支架能够为细胞生长提供适宜的微环境, 促进软骨组织的再生; 但支架材料的孔隙率及稳定性会影响软骨细胞的正常生长^[4]。目前, 植入支架内的软骨细胞仍存在生长和迁移不良的问题^[5]。在以天然材料制备的支架中, 水凝胶具备较高的含水量、良好的弹性和生物相容性, 已被广泛用于软骨组织再生领域的相关研究。但水凝胶在机械强度、孔隙率、毒性等方面尚存不足, 不能满足软骨组织再生的临床应用要求^[6]。多样化的交联方法成为解决水凝胶存在问题的关键。有研究^[6-7]采用不同的方法实现多种聚合物的交联, 改善水凝胶的特性, 使其更加接近天然软骨组织的结构和性能。本文对水凝胶及交联进行了概述, 并从化学交联法和物理交联法 2 个方面对软骨组织再生水凝胶交联方法的研究进展进行了综述。

1 水凝胶及交联的概述

水凝胶是具有纳米孔隙结构的天然聚合物, 能够吸收大量的水分。水凝胶具备与人体软骨组织相似的结构和特性, 被广泛应用于软骨组织再生领域。注射用水凝胶是临床上进行软骨组织再生治疗的重要材料, 其应具备无毒、合适的凝胶速度与生物降解率

等特性^[8-9]。

聚合物链通过多维延伸形成稳定网络结构的方式称为交联^[10]。水凝胶可通过化学交联法或物理交联法形成^[11]。交联度的大小可影响水凝胶的孔隙率、降解速率、溶胀率等特性^[12]。

2 化学交联法

化学交联是聚合物之间形成共价键的过程, 常用的方法有点击化学、迈克尔加成反应、希夫碱反应、酶促反应和光交联。通过化学交联法制备的水凝胶具备良好的机械性能, 但同时也具备一定的细胞毒性^[13]。

2.1 点击化学 点击化学又被称作为“链接化学”, 代表反应为铜催化的叠氮-炔基 Huisgen 环加成反应, 具有高效、快速、特异性强等优势^[14]。由于该方法以铜离子作为催化剂, 采用该方法制备的水凝胶对细胞有一定的毒性, 导致该方法在软骨组织再生领域的发展受到限制。近年来, 学者们又发现了无铜点击反应、伪点击反应等新的点击化学法^[15]。

2.2 迈克尔加成反应 迈克尔加成反应是 α 或 β 不饱和羰基化合物(如不饱和聚乙烯酮)与硫醇或胺之间的高度选择性反应^[16]。为了解决注射用水凝胶存在的制备过程复杂、溶胀率低及毒性等问题, Jin 等^[17]将含有硫醇官能团和乙烯基酮的透明质酸偶联物溶液通过迈克尔加成进行交联, 获得均匀分布的水凝胶; 采用该水凝胶进行细胞培养, 结果发现糖胺聚糖和 II 型胶原蛋白在水凝胶中积累。硫醇的迈克尔加成反应也被称为伪点击反应。Huang 等^[18-19]采用伪点击反应制备的水凝胶具有良好的生物相容性和安全性。此外, Li 等^[20]研究发现, 伪点击反应制备的凝胶具备高选择性和细胞黏附性, 且无毒性, 适用于注射用水凝胶的制备。

2.3 希夫碱反应 通过胺基和醛基形成亚胺键的化学反应,称为希夫碱反应^[21]。希夫碱反应具有可逆、pH 敏感等特点^[22]。Resmi 等^[23]以氧化海藻酸盐、硼砂和明胶为原料,采用希夫碱反应制备水凝胶,体外细胞培养结果显示,该水凝胶具备良好的细胞兼容性,纤维软骨细胞能够在此类水凝胶中黏附并大量增殖。Anand 等^[24]以明胶和氧化的支链淀粉为原料,采用希夫碱反应制备水凝胶,并以该水凝胶进行体外软骨细胞培养,结果显示该水凝胶具有良好的生物相容性,软骨细胞的Ⅱ型胶原、蛋白聚糖的表达显著增强。然而,细胞中生物大分子的胺基可能会与水凝胶的醛基发生反应,进而对细胞产生毒性。Yan 等^[25]在采用希夫碱反应制备水凝胶过程中,通过改变胺基与醛基的摩尔比改变水凝胶的交联速率,进而改善水凝胶的降解率、溶胀率及流变性,制备的水凝胶能够为软骨细胞提供良好的生存环境。

2.4 酶促反应 酶促反应可以在正常生理条件下进行,具有凝胶速度快、位点特异性高及无细胞毒性等优点,能避免其他化学交联法导致的天然聚合物生物活性损失的问题^[9]。酶促反应的速率通常高于其他化学反应,并可通过控制聚合物和酶的浓度来调控反应速率。目前,用于制备注射用水凝胶的天然聚合物有海藻酸盐、羧甲基纤维素、明胶和葡聚糖等^[26]。Khanmohammadi 等^[27]在酶催化下进行透明质酸和明胶与酚基的缀合,生成水凝胶,并评估水凝胶的细胞相容性,结果显示该水凝胶能够促进软骨细胞的附着和增殖。

2.5 光交联 光交联是一种高分子化合物的光化反应。高分子化合物在受到光照射后,自身发生光解作用,部分键打开,生成新的游离基,游离基之间相互键合,进而形成网状结构。光交联具有以下特点^[8-9]: ①只适用于水介质;②水凝胶形成速度快;③基本无毒,不影响细胞增殖。Irmak 等^[28]研究发现,甲基丙烯酸化明胶在波长为 300~400 nm 的紫外线照射下发生交联,制备的水凝胶具有降解速率低、机械强度高的特点,且能够促进软骨细胞的增值与分化。Piluso 等^[29]以核黄素作为光引发剂,采用可见光进行光交联,获得的水凝胶具有良好的细胞相容性。然而,光交联制备水凝胶也有一定的限制,其反应条件对温度和 pH 有严格的要求,且光引发剂必须具有生物相容性、水溶性、无毒的特点^[30]。

3 物理交联法

物理交联是指通过非化学键(离子相互作用、疏水相互作用和分子间作用等)进行的交联^[30]。常见的物理交联方式主要分为离子相互作用交联、刺激响应性交联以及超分子自组装交联。物理交联法制备的水凝胶具备良好的生物相容性,在软骨组织工程中具有巨大的潜力。物理交联法制备的注射用水凝胶可在注射到人体组织后形成原位水凝胶,无需额外的交联剂及特殊的反应条件^[31]。但物理交联法制备的水凝胶存在机械稳定性差的缺点,在温度、离子强度、电解质、pH 等物理条件发生改变时,水凝胶易分解^[32-33]。

3.1 离子相互作用交联 离子相互作用制备的水凝胶具备亲水性高、安全无毒等优势。因此,离子相互作用交联广泛应用于以壳聚糖、海藻酸盐等天然多糖为原料制备的水凝胶^[34]。但此类水凝胶的维持主要依靠离子相互作用,因而结构不稳定。Sun 等^[35]联合光交联与离子相互作用交联制备水凝胶,改善了水凝胶的机械性能。Cai 等^[36-37]的研究结果表明,采用物理-化学混合交联法制备的水凝胶能够形成具有双网络结构的水凝胶,能够促进软骨细胞的黏附、增殖及成熟。Distler 等^[38]将海藻酸盐二醛和明胶通过离子相互作用交联和酶促反应形成海藻酸盐二醛-明胶水凝胶,该水凝胶降解时间长,能为细胞生长提供稳定的环境,提高了细胞在水凝胶中的生存能力。离子相互作用交联制备的水凝胶结构稳定性较差,但通过与其他化学交联法联合使用,能够有效改善水凝胶的结构稳定性,制备出更加有利于细胞生长的水凝胶。

3.2 刺激响应性交联 智能材料是一种能够响应外部刺激的新型功能材料,可用于水凝胶的制备,在生物医学领域具有巨大的发展潜力。智能材料根据其结构和组成的不同,可响应离子强度、温度、pH、电、磁等多种外部刺激^[33]。通过多种化合物聚合形成的热敏材料,能够响应温度刺激进而形成水凝胶,该水凝胶与细胞外基质具有相似的物理性质,在软骨组织再生工程中被广泛应用于注射用水凝胶的研制^[39]。热敏材料制备的水凝胶在注射到生物体内后,在体温的诱导下形成水凝胶;聚合物的结构、分子量及浓度均会影响此类水凝胶的性质^[40]。通过热敏材料制备水凝胶,无需添加其他物质促进凝胶形成,具有无毒等优点,但其机械性能较差。Means 等^[41]采用刺激响应性交联制备水凝胶,并通过改变水凝胶的结构增强

其稳定性。Li 等^[42]以二苯丙氨酸为核心链段,在温度、pH 诱导下与 4-联苯乙酸形成具有肽链结构的超分子水凝胶,特性分析与体外细胞培养实验结果显示,该水凝胶微观结构与软骨细胞外基质结构相似,能够促进软骨细胞的增殖。

3.3 超分子自组装交联 天然衍生的水凝胶大多是通过超分子自组装交联形成的。超分子自组装交联过程不需要任何化学试剂或引发剂,主要依靠非共价键(疏水/亲水相互作用、氢键、范德瓦耳斯力、 $\pi-\pi$ 堆叠和主客体络合等)维持水凝胶的结构^[43]。超分子自组装交联制备的水凝胶具有较高的生物相容性,但同时其机械强度较低。Yan 等^[44]用酰肼改性聚 L-谷氨酸和醛修饰的海藻酸盐通过自组装交联制备了注射用聚-L-谷氨酸盐水凝胶,并将其用于兔软骨细胞培养实验,结果显示,该凝胶具备良好的生物相容性和机械稳定性,兔软骨细胞向内生长并形成软骨。

4 小 结

软骨组织再生可能成为未来治疗软骨损伤的重要方法,而水凝胶支架在软骨组织再生过程中发挥重要作用。交联是制备水凝胶的重要步骤,良好的方法应具备反应条件温和可控、无有毒物质产生等特点。化学交联法制备的水凝胶结构稳定,但存在生物相容性差、有细胞毒性等缺点。物理交联法制备的水凝胶具有无毒、在生理条件下即可发生反应、细胞相容性好等优点,常用于注射用水凝胶的制备^[45]。但物理交联法制备的水凝胶稳定性较差,影响细胞的增殖以及软骨的生物力学性能。化学交联法和物理交联法的联合使用成为制备水凝胶的一种新途径,并取得了一定的研究成果。然而,软骨组织再生工程中细胞支架的制备仍面临许多挑战,仍需要深入探究,以制备出性能优越、可满足临床需求的支架材料。

参考文献

[1] KILLEN M C, CHARALAMBOUS C P. Advances in cartilage restoration techniques[M]//AHMED W, PHOENIX D A, JACKSON M J, et al. Advances in medical and surgical engineering. New York: Elsevier, 2020: 71-83.

[2] HAFEZI M, NOURI KHORASANI S, ZARE M, et al. Advanced hydrogels for cartilage tissue engineering: recent progress and future directions[J]. Polymers (Basel), 2021, 13(23): 4199.

[3] WEI W, DAI H. Articular cartilage and osteochondral tissue engineering techniques: recent advances and challenges[J].

Bioact Mater, 2021, 6(12): 4830-4855.

[4] KOONS G L, DIBA M, MIKOS A G. Materials design for bone-tissue engineering[J]. Nat Rev Mater, 2020, 5: 584-603.

[5] NIKPOUR P, SALIMI-KENARI H, RABIEE S M. Biological and bioactivity assessment of dextran nanocomposite hydrogel for bone regeneration[J]. Prog Biomater, 2021, 10(4): 271-280.

[6] MEANS A K, SHRODE C S, WHITNEY L V, et al. Double network hydrogels that mimic the modulus, strength, and lubricity of cartilage[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(5): 2034-2042.

[7] PIERAU L, VERSACE D L. Light and hydrogels: a new generation of antimicrobial materials[J]. Materials (Basel), 2021, 14(4): 787.

[8] ZHU S, LI Y, HE Z, et al. Advanced injectable hydrogels for cartilage tissue engineering[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 954501.

[9] LIN H, YIN C, MO A, et al. Applications of hydrogel with special physical properties in bone and cartilage regeneration[J]. Materials (Basel), 2021, 14(1): 235.

[10] LU L, YUAN S, WANG J, et al. The formation mechanism of hydrogels[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2018, 13(7): 490-496.

[11] GOMEZ-FLORIT M, PARDO A, DOMINGUES R M A, et al. Natural-based hydrogels for tissue engineering applications[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5858.

[12] 侯熙, 张然, 武秀萍, 等. 仿生水凝胶在软骨组织工程应用中的优势与潜力[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(34): 5569-5576.

[13] ALI F, KHAN I, CHEN J, et al. Emerging fabrication strategies of hydrogels and its applications[J]. Gels, 2022, 8(4): 205.

[14] YAO Y, WANG P, LI X, et al. A di-self-crosslinking hyaluronan-based hydrogel combined with type I collagen to construct a biomimetic injectable cartilage-filling scaffold[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 111: 197-207.

[15] LI Y, WANG X, HAN Y, et al. Click chemistry-based biopolymeric hydrogels for regenerative medicine[J]. Biomed Mater, 2021, 16(2): 022003.

[16] QUADRADO R F N, MACAGNAN K L, MOREIRA A S, et al. Chitosan-based hydrogel crosslinked through an azo-Michael addition catalyzed by boric acid[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 193(Pt B): 1032-1042.

[17] JIN R, TEIXEIRA L S M, KROUWELS A, et al. Synthesis

- and characterization of hyaluronic acid-poly (ethylene glycol) hydrogels via Michael addition; an injectable biomaterial for cartilage repair [J]. *Acta biomater*, 2010, 6 (6): 1968 – 1977.
- [18] HUANG J, JIANG X. Injectable and degradable pH-responsive hydrogels via spontaneous amino-yne click reaction[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(1): 361 – 370.
- [19] ZHENG D, CHEN T, HAN L, et al. Synergetic integrations of bone marrow stem cells and transforming growth factor- β 1 loaded chitosan nanoparticles blended silk fibroin injectable hydrogel to enhance repair and regeneration potential in articular cartilage tissue [J]. *Int Wound J*, 2022, 19 (5): 1023 – 1038.
- [20] LI X, A S, XU Q, et al. Cartilage-derived progenitor cell-laden injectable hydrogel-an approach for cartilage tissue regeneration[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(8): 4756 – 4765.
- [21] MCKAY C S, FINN M G. Click chemistry in complex mixtures: bioorthogonal bioconjugation [J]. *Chem Biol*, 2014, 21(9): 1075 – 1101.
- [22] SAHAJPAL K, SHEKHAR S, KUMAR A, et al. Dynamic protein and polypeptide hydrogels based on Schiff base co-assembly for biomedicine [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(17): 3173 – 3198.
- [23] RESMI R, PARVATHY J, JOHN A, et al. Injectable self-crosslinking hydrogels for meniscal repair; a study with oxidized alginate and gelatin[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 234: 115902.
- [24] ANAND R, NIMI N, SIVADAS V P, et al. Dual crosslinked pullulan-gelatin cryogel scaffold for chondrocyte-mediated cartilage repair; synthesis, characterization and in vitro evaluation[J]. *Biomed Mater*, 2021, 17(1): 015001.
- [25] YAN J, MIAO Y, TAN H, et al. Injectable alginate/hydroxyapatite gel scaffold combined with gelatin microspheres for drug delivery and bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 63: 274 – 284.
- [26] YANG J A, YEOM J, HWANG B W, et al. In situ-forming injectable hydrogels for regenerative medicine [J]. *Prog Polym Sci*, 2014, 39(12): 1973 – 1986.
- [27] KHANMOHAMMADI M, JALESSI M, ASGHARI A. Biomimetic hydrogel scaffolds via enzymatic reaction for cartilage tissue engineering[J]. *BMC Res Notes*, 2022, 15(1): 174.
- [28] IRMAK G, GÜMÜSDERELIOGLU M. Photo-activated platelet-rich plasma (PRP)-based patient-specific bio-ink for cartilage tissue engineering [J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(6): 065010.
- [29] PILUSO S, GOMEZ D F, DOKTER I, et al. Rapid and cyto-compatible cell-laden silk hydrogel formation via riboflavin-mediated crosslinking[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(41): 9566 – 9575.
- [30] OLOV N, BAGHERI-KHOULENJANI S, MIRZADEH H. Injectable hydrogels for bone and cartilage tissue engineering: a review[J]. *Prog Biomater*, 2022, 11(2): 113 – 135.
- [31] GAO Y, LI Z, HUANG J, et al. In situ formation of injectable hydrogels for chronic wound healing[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(38): 8768 – 8780.
- [32] MATHEW A P, UTHAMAN S, CHO K H, et al. Injectable hydrogels for delivering biotherapeutic molecules[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 17 – 29.
- [33] DETHE M R, PRABAKARAN A, AHMED H, et al. PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels [J]. *J Control Release*, 2022, 343: 217 – 236.
- [34] HUANG Q, ZOU Y, ARNO M C, et al. Hydrogel scaffolds for differentiation of adipose-derived stem cells [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(20): 6255 – 6275.
- [35] SUN J Y, ZHAO X, ILLEPERUMA W R K, et al. Highly stretchable and tough hydrogels[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 133 – 136.
- [36] CAI Z, TANG Y, WEI Y, et al. Double-network hydrogel based on exopolysaccharides as a biomimetic extracellular matrix to augment articular cartilage regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 124 – 143.
- [37] GU Z, HUANG K, LUO Y, et al. Double network hydrogel for tissue engineering [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2018, 10(6): e1520.
- [38] DISTLER T, MCDONALD K, HEID S, et al. Ionically and enzymatically dual cross-linked oxidized alginate gelatin hydrogels with tunable stiffness and degradation behavior for tissue engineering [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(7): 3899 – 3914.
- [39] 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]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20013 – 20027.
- [40] ZHANG Y, YU J, REN K, et al. Thermosensitive hydrogels as scaffolds for cartilage tissue engineering [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(4): 1478 – 1492.
- [41] MEANS A K, GRUNLAN M A. Modern strategies to achieve tissue-mimetic, mechanically robust hydrogels [J]. *ACS Macro Lett*, 2019, 8(6): 705 – 713. (下转第 71 页)

- 30(8):1621-1623.
- [3] ZENG P, BENGTSOON C, KLARESKOG L, et al. Working in cold environment and risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study [J/OL]. RMD Open, 2017, 3(2):e000488[2022-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879055/>.
- [4] 周璐璐, 高珊珊, 李婧. 薏苡仁汤加减配合针灸治疗类风湿性关节炎的风寒湿痹型中着痹的临床观察[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(5):525-528.
- [5] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017:363-369.
- [6] 贾丹兵, 魏博, 李乃民, 等. 寒区士兵寒痹症流行病学调查及相关因素分析[J]. 人民军医, 2014, 57(8):838-839.
- [7] 张可勇, 高志影, 张昊, 等. 北纬 53° 高寒地区世居汉族人群生理特征及常见疾病[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(11):1486-1491.
- [8] 龚胜生. 中国先秦两汉时期的医学地理学思想[J]. 中国历史地理论丛, 1995(3):163-180.
- [9] 汪太文. 《淮南子》地域性文化特征探析[J]. 蚌埠学院学报, 2019, 8(3):116-119.
- [10] 侯卫, 陈晨, 汤小虎. 汤小虎教授以三因制宜理论辨治类风湿性关节炎的经验[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(1):37-39.
- [11] 张如苗, 胡椿杨, 谭亚芹. 浅析《黄帝内经》天人合一思想对颈椎病防治的临床意义[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(11):135-137.
- [12] 吴月洋. 类风湿关节炎疾病活动度与节气相关性的临床研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [13] 姜德友, 周岚, 陈星燃. 龙江医派医家陈景河从痰论治痹证临证经验[J]. 江苏中医药, 2020, 52(11):14-17.
- [14] 谷胜男, 刘璐佳, 王有鹏. 王有鹏从湿热辨治小儿急性化脓性扁桃体炎经验[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(6):1075-1078.
- [15] 陈明. 六经“开、阖、枢”解读[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(9):789-795.
- [16] 陆定其, 冯波, 胡文秀, 等. 浅谈开阖枢理论在痹证中的应用[J]. 新中医, 2020, 52(7):176-178.
- [17] 张伊锐, 尹相乾, 姚博, 等. 从“营卫倾移”角度探讨痹证的中医理论机制[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(14):4-6.
- [18] 张舒雯, 马师雷, 王梦琪, 等. 《黄帝内经》气候性致病因素解析[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(12):2168-2171.
- [19] 丛熙贤, 刘东武, 高明利, 等. 娄多峰教授治疗强直性脊柱炎学术思想浅析[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(12):36-37.
- [20] 王凝. 《黄帝内经》络脉理论研究概况[J]. 河西学院学报, 2020, 36(2):59-63.
- [21] 韩文博, 孙爱军, 张驰, 等. 络脉望诊理论探析[J]. 天津中医药, 2020, 37(7):788-791.
- [22] 陈雪猛, 钟兵, 邹庆华, 等. 痹证中风邪的致病特点及临床表征[J]. 中医临床研究, 2022, 14(23):27-29.
- [23] 潘一, 汪悦. 汪悦教授运用风药治疗痹证经验探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(5):442-446.
- [24] 魏天贵, 王炳恒. 从“治风先治血, 血行风自灭”论治行痹述要[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5):965-968.
- [25] 张国磊, 刘健, 洪靖, 等. 《伤寒杂病论》辨治痹证药对探析[J]. 中医学报, 2020, 35(2):244-247.
- [26] 周辰昱, 王玲, 于静. 基于六经辨证的《伤寒杂病论》治痹用药规律探讨[J]. 吉林中医药, 2022, 42(3):343-347.
- [27] 王晨彤, 姜德友. 龙江医派以乌头汤辨治痹证经验[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(4):456-459.
- [28] 刘林, 谌曦, 刘健, 等. 丁镔用中药熏洗方治疗膝骨关节炎之寒痹证的临床研究[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(4):555-559.
- [29] 黄雪琪, 沙正华, 林海, 等. 王承德从湿论治风湿病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8):1121-1123.
- [30] 李丹凤, 左坚, 许萍, 等. 初探“固本培元以祛湿为要”在痹证中的应用[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(6):1082-1086.
- [31] 李宇欣, 朱惠鉴, 张晓轩, 等. 张仲景运用附子配伍白术治湿思想探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3):383-385.

(收稿日期:2022-06-24 本文编辑:郭毅曼)

(上接第 67 页)

- [42] LI X, BIAN S, ZHAO M, et al. Stimuli-responsive biphenyl-tripeptide supramolecular hydrogels as biomimetic extracellular matrix scaffolds for cartilage tissue engineering[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 131:128-137.
- [43] WANG Q, LI X, WANG P, et al. Bionic composite hydrogel with a hybrid covalent/noncovalent network promoting phenotypic maintenance of hyaline cartilage[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(20):4402-4411.
- [44] YAN S, WANG T, FENG L, et al. Injectable in situ self-cross-linking hydrogels based on poly(L-glutamic acid) and alginate for cartilage tissue engineering[J]. Biomacromolecules, 2014, 15(12):4495-4508.
- [45] BASHIR M H, KORANY N S, FARAG D B E, et al. Polymeric nanocomposite hydrogel scaffolds in craniofacial bone regeneration: a comprehensive review [J]. Biomolecules, 2023, 13(2):205.

(收稿日期:2022-10-07 本文编辑:吕宁)