

•综述•

水凝胶在肩袖损伤治疗中的研究进展

王逸飞 何耀华

摘要 肩袖损伤是常见肩关节疾病,以肩关节疼痛伴活动受限为主要临床症状,严重影响患者生活质量。肩袖损伤虽然可以通过关节镜下手术修复,但术后撕裂率较高,导致患者预后不良。水凝胶作为一种新型生物材料,具有良好的生物学性能和可调节的理化特性,在医学领域得到广泛应用。近年来,水凝胶在肩袖损伤治疗中的应用受到关注,其既可以作为递送系统实现小分子药物、干细胞或金属离子等的精准递送,发挥相应的生物学作用,也可用作填充材料,改善肩袖腱骨止点的愈合情况。该文就水凝胶在肩袖损伤治疗中的研究进展进行综述。

关键词 水凝胶;肩袖损伤;组织工程

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2024.02.004

肩关节疾病的年发生率约为 1.47%,其中肩袖损伤是患者因肩部不适就诊的最常见原因^[1-2]。肩袖损伤好发于 60 岁以上人群,且发病率随着年龄增长而增加^[3]。目前,关节镜下肩袖修补术是治疗肩袖损伤的主要方式^[4]。然而,对于肩袖撕裂大于 5 cm 或累及多组肩袖肌腱损伤的患者,肩袖修补术后再次撕裂率仍有 30%~94%^[5-6]。肩袖修补术后再次撕裂的发生与患者的年龄、肩袖肌肉质量、骨质疏松程度等多种因素密切相关^[7],因此需要采取其他方法来改善肩袖损伤患者的预后。水凝胶是一类以水为分散介质的三维网状聚合物,可吸收自身体积数倍的水分后不分解,具有良好的可塑性与生物相容性,在生物医学领域研究中占据重要地位^[8]。本文对水凝胶在肩袖修复中的研究进展进行综述,以探讨其对改善肩袖损伤治疗效果的潜力。

1 水凝胶作为递送系统

水凝胶是一类具有三维网状结构的亲水性聚合物,其空隙可以实现药物的封装,同时其降解特性使药物能够在局部缓释。因此,水凝胶可以作为递送系统,实现药物等的精准递送,避免肝脏对药物的首过消除作用,提高药物利用率,并减少全身不良反应发生^[9]。在肩袖损伤治疗的研究中,水凝胶作为递送系统可以搭载生长因子、金属离子、药物、干细胞等,发挥多种作用,包括促进纤维软骨与胶原组织生成、增强肩袖腱骨止点的生物力

学性能、抑制炎症反应等,从而改善肩袖损伤的治疗效果。

1.1 生长因子

生长因子作为一类特殊的细胞因子,由不同组织细胞分泌的小肽或糖蛋白组成^[10]。研究显示,应用生长因子能够改善肩袖损伤的修复情况,其中主要包括转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 等。然而,由于生长因子自身的不稳定性和易降解性,其临床应用受到限制。水凝胶作为便于制备、来源广泛、毒性低的递送系统,可以有效地将生长因子递送到肩袖损伤部位,实现靶向治疗。

FGF-2 是多种间充质干细胞的有效促分裂剂,在腱骨止点修复、软骨修复、骨修复和神经再生中发挥重要作用^[11]。Tokunaga 等^[12]在大鼠模型中使用明胶水凝胶递送 FGF-2 至肩袖损伤部位,发现 FGF-2 能够刺激腱源祖细胞增殖和成肌腱分化,促进肩袖腱骨止点的愈合,增加大鼠修复后肩袖的生物力学强度。此外,重组人成纤维细胞生长因子-18 (rhFGF-18) 作为改善骨关节炎的候选药物,具有刺激软骨细胞增殖和细胞外基质合成等作用^[13-14]。Zhou 等^[15]通过海藻酸钠水凝胶递送 rhFGF-18 至大鼠肩袖损伤部位,发现其能够促进纤维软骨再生,促进肩袖修复后的腱骨愈合。

富血小板血浆 (PRP) 含有多种生长因子。研究表明,在小鼠肩袖损伤模型中使用 PRP 能够改善肩袖愈合^[16]。Kurosawa 等^[17]将含有 PRP 与碱

基金项目:国家自然科学基金(82072401)

作者单位:200233, 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科

通信作者:何耀华 E-mail: heyao@sjtu.edu.cn

性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的明胶水凝胶补片用于肩袖损伤修复, 在大鼠冈下肌损伤模型中, bFGF 和 PRP 发挥协同作用, 可以促进腱骨结合界面处血管生成、肌腱组织成熟和纤维软骨再生。

TGF- β 1 具有刺激胶原蛋白合成、调节基质金属蛋白酶 (MMP) 和成纤维细胞增殖等作用, 对改善肩袖腱骨止点愈合有重要作用^[18]。Arimura 等^[19]研究发现, 与生理盐水相比, 将 TGF- β 1 中预浸泡的明胶水凝胶应用于大鼠肩袖损伤部位可以抑制修复部位 MMP-9 和 MMP-13 的表达, 从而促进胶原蛋白表达, 改善肩袖腱骨止点的生物力学性能。Bolam 等^[20]研发制备了一种负载 IGF-1、TGF- β 1 和甲状旁腺激素的酪氨酸聚乙二醇水凝胶, 发现其能够改善大鼠慢性肩袖损伤模型中腱骨止点的生物力学特性, 但在绵羊慢性肩袖损伤模型中未见明显治疗效果。

BMP-2 是成骨诱导信号中的重要生长因子, 其诱导的信号转导是干细胞分化为成骨细胞的关键正向调节因子^[21]。Chen 等^[22]研究发现, 在兔肩袖损伤模型中使用聚 (乙二醇) 二丙烯酸酯 (PEGDA) 水凝胶包封骨膜祖细胞和 BMP-2, 能够实现细胞的定向运输与生长因子的局部缓释, 从而促进损伤肩袖的修复。

上述研究结果表明, 水凝胶能够有效递送多种生长因子以改善肩袖损伤的治疗效果, 通过对水凝胶进行修饰, 可以进一步调控生长因子释放, 实现精准医疗。

1.2 金属离子

随着生物材料学的不断发展, 金属离子在疾病治疗中的应用潜能引起广泛关注。不同金属离子在体内可以发挥多种生物学作用, 如促进干细胞成骨分化、成软骨分化和成血管分化, 抗菌、抗炎以及抑制肿瘤细胞活性等^[23]。在肩袖损伤治疗研究中, 水凝胶可以通过负载镁、镨、锌、铜等金属离子发挥多种生物学效应来促进肩袖修复。

Yang 等^[24]采用巯基与铜、锌离子交联构建梯度双金属离子基水凝胶, 在该双金属离子水凝胶体系中, 铜、锌离子可在体外发挥抗菌、促进干细胞成骨和成肌腱分化的作用; 在大鼠肩袖撕裂模型中, 应用该水凝胶可诱导胶原纤维和纤维软骨向内生长, 改善肩袖腱骨止点愈合效果。Chen 等^[25]研究制备了一种同时负载姜黄素和镁离子的水凝胶, 体外研究发现姜黄素可发挥抗炎与抗氧化作用,

而镁离子可以促进骨髓间充质干细胞 (BMSC) 成软骨分化。他们将其应用于大鼠肩袖撕裂模型中, 发现姜黄素和镁离子通过协同作用可以促进肩袖腱骨止点的再生。上述研究结果提示, 水凝胶负载的金属离子可以在肩袖损伤部位缓慢释放, 有望成为治疗肩袖损伤的新方法。

1.3 药物

药物通常以口服或静脉注射方式给药, 对于骨关节疾病, 关节腔内药物注射是常用方法。然而在肩袖损伤治疗中, 传统给药方式存在药物易流失、药效持续时间短等问题, 导致肩袖损伤部位难以维持理想的药物浓度, 需要合适的递送系统来实现药物精准递送与缓释。

法尼醇是存在于多种植物中的天然脂肪醇, 具有抗炎、抗菌等作用。组织工程学研究发现, 法尼醇通过减少氧化应激和炎症反应及增加胶原蛋白产生改善伤口愈合效果^[26]。Lin 等^[27]在兔肩袖撕裂模型中研究发现, 法尼醇浸渍结冷胶/透明质酸水凝胶膜能够促进胶原组织生成, 调节胶原纤维排列方向, 抑制炎症反应, 从而促进损伤肩袖的愈合。Kartogenin (KGN) 是间充质干细胞向软骨细胞分化的强诱导剂, 在骨关节炎治疗中被广泛研究^[28]。Huang 等^[29]在兔肩袖损伤模型中发现, 与单纯微骨折骨髓刺激技术相比, 局部使用负载 KGN 的甲基丙烯酸酐化明胶 (GelMA) 可以促进损伤部位纤维软骨形成, 改善腱骨止点的生物力学性能。这些负载药物的水凝胶在保留药物生物活性的同时, 可以实现肩袖损伤部位药物定向释放, 并延长药物作用时间, 从而提高肩袖修复质量。

1.4 干细胞

干细胞是能够自我增殖分化的细胞, 在组织工程中广泛应用, 其中可以促进肩袖修复的干细胞有 BMSC、肌腱干细胞、脂肪源性干细胞 (ADSC) 等。水凝胶作为递送系统可以模拟自然组织结构, 为干细胞增殖分化提供良好的外部环境。同时, 水凝胶可负载药物或生长因子等生物活性分子, 也能够促进干细胞分化^[30]。

Kaizawa 等^[31]将 ADSC 负载于脱细胞的人肌腱衍生水凝胶中, 观察其在大鼠肩袖慢性损伤模型中的作用。该研究结果显示, 与对照组相比, 负载 ADSC 水凝胶组大鼠肩袖腱骨止点处肌腱组织与骨形态均有明显改善。Oda 等^[32]开展了进一步研究, 他们将 PRP 与 ADSC 联合负载于脱细胞的

人肌腱衍生水凝胶,结果显示在慢性肩袖损伤的大鼠模型中,与注射甲基纤维素的对照组相比,负载高浓度 PRP 与 ADSC 的水凝胶组大鼠的肩袖生物力学性能得到改善,但未观察到两者之间存在协同作用,也未发现有剂量依赖效应。Rothrauff 等^[33]研究纤维蛋白水凝胶和 GelMA 递送 ADSC 或 TGF- β 3 在大鼠慢性肩袖损伤中的作用,结果显示 2 种负载 ADSC 的水凝胶均能提高肱骨损伤部位骨密度,但负载 TGF- β 3 对肩袖腱骨止点再生无额外促进作用。上述研究结果表明,水凝胶作为递送系统在干细胞疗法中具有重要价值。未来,需要进一步研究不同干细胞类型及不同生物活性分子与水凝胶之间的关系,订制个性化治疗方案以实现更有效的治疗。

2 水凝胶作为填充材料

水凝胶具有易于调整的理化特性与良好的生物相容性,其作为填充材料被广泛应用于不同领域,如在皮肤创面愈合研究中,水凝胶作为创面敷料能够发挥抑制细菌感染、促进创面愈合的作用^[34-35]。在肩袖损伤修复中,水凝胶制成的补片可以模仿正常肌腱组织结构,改善肩袖腱骨愈合。

Kaizawa 等^[36]将脱细胞的人肌腱衍生水凝胶应用于大鼠慢性肩袖损伤模型中,术后 8 周结果显示,水凝胶组肩袖腱骨止点处纤维软骨的形成面积更大,且生物力学性能较对照组明显改善。Jiang 等^[37]将 3D 打印的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 支架与含 ADSC 的胶原蛋白纤维蛋白水凝胶结合,用于肩袖肌腱再生的研究,结果显示该复合水凝胶在体内具有良好的生物相容性,并能够促进 ADSC 的增殖和成肌腱分化。该研究将 3D 打印技术与水凝胶等材料相结合,为肩袖修复提供了新方向。Ji 等^[38]研发制备了一种具有 4 层结构的水凝胶,该水凝胶由紫外线固化明胶/透明质酸双网络凝胶 (GH)、纳米黏土 (NC) 和 BMSC 组成,其中 NC 在水凝胶中呈现梯度分布以模拟天然腱骨止点的结构,并为 BMSC 的梯度成骨分化提供良好的生物学环境;基于大鼠模型的研究结果显示,该复合水凝胶能够有效促进肌腱-骨界面处纤维软骨层再生,抑制肩袖损伤后的脂肪浸润。该多层复合水凝胶通过模仿天然腱骨结合界面的结构,为改善肩袖腱骨愈合研究提供了新思路。

3 展望

水凝胶因其成本低、易制备、功能多样且生

物相容性良好等特性成为促进肩袖损伤修复研究中的重要材料。但是大部分相关研究尚停留在动物实验阶段,与临床转化仍有距离。未来,需要进一步完善材料制备工艺,实现水凝胶的个性化治疗。同时,通过开展临床试验,对使用水凝胶的患者长期随访,确保其安全性与治疗效果的可持续性。随着技术的发展,水凝胶制品有望为患者提供更多治疗选择,提高肩袖损伤治疗效果,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Matsen FA 3rd. Clinical practice. Rotator-cuff failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2138-2147.
- [2] van Baak K, Aerni G. Shoulder conditions: rotator cuff injuries and bursitis[J]. FP Essent, 2020, 491: 11-16.
- [3] Zhao J, Luo M, Liang G, et al. Risk factors for supraspinatus tears: a meta-analysis of observational studies[J]. Orthop J Sports Med, 2021, 9(10): 23259671211042826.
- [4] Karjalainen TV, Jain NB, Heikkinen J, et al. Surgery for rotator cuff tears[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 12(12): CD013502.
- [5] Kim C, Lee YJ, Kim SJ, et al. Bone marrow stimulation in arthroscopic repair for large to massive rotator cuff tears with incomplete footprint coverage[J]. Am J Sports Med, 2020, 48(13): 3322-3327.
- [6] Longo UG, Carnevale A, Piergentili I, et al. Retear rates after rotator cuff surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 749.
- [7] Le BT, Wu XL, Lam PH, et al. Factors predicting rotator cuff retears: an analysis of 1000 consecutive rotator cuff repairs[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(5): 1134-1142.
- [8] Dimatteo R, Darling NJ, Segura T. In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 127: 167-184.
- [9] Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery[J]. Molecules, 2019, 24(3): 603.
- [10] Hajimiri M, Shahverdi S, Kamalinia G, et al. Growth factor conjugation: strategies and applications[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(2): 819-838.
- [11] Novais A, Chatzopoulou E, Chaussain C, et al. The potential of FGF-2 in craniofacial bone tissue engineering: a review[J]. Cells, 2021, 10(4): 932.
- [12] Tokunaga T, Shukunami C, Okamoto N, et al. FGF-2 stimulates the growth of tenogenic progenitor cells to facilitate the generation of tenomodulin-positive tenocytes in a rat rotator cuff healing model[J]. Am J Sports Med, 2015, 43(10): 2411-2422.
- [13] Reker D, Kjelgaard-Petersen CF, Siebuhr AS, et al. Sprifermin (rhFGF18) modulates extracellular matrix turnover in cartilage explants ex vivo[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 250.
- [14] Sennett ML, Meloni GR, Farran AJE, et al. Sprifermin treatment enhances cartilage integration in an in vitro repair model[J]. J Orthop Res, 2018, 36(10): 2648-2656.

- [15] Zhou Z, Song W, Zhang G, et al. The recombinant human fibroblast growth factor-18 (sprifermin) improves tendon-to-bone healing by promoting chondrogenesis in a rat rotator cuff repair model[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2022, 31(8): 1617-1627.
- [16] Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(5): 1003-1012.
- [17] Kurosawa T, Yamaura K, Mukohara S, et al. Combined therapy of platelet-rich plasma and basic fibroblast growth factor using gelatin-hydrogel sheet for rotator cuff healing in rat models[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 605.
- [18] Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1: a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 101: 123-139.
- [19] Arimura H, Shukunami C, Tokunaga T, et al. TGF- β 1 improves biomechanical strength by extracellular matrix accumulation without increasing the number of tenogenic lineage cells in a rat rotator cuff repair model[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(10): 2394-2404.
- [20] Bolam SM, Zhu MF, Lim KS, et al. Combined growth factor hydrogel enhances rotator cuff enthesis healing in rat but not sheep model[J]. Tissue Eng Part A, 2023, 29(15-16): 449-459.
- [21] Bi Z, Shi X, Liao S, et al. Strategies of immobilizing BMP-2 with 3D-printed scaffolds to improve osteogenesis[J]. Regen Med, 2023, 18(5): 425-441.
- [22] Chen CH, Chang CH, Wang KC, et al. Enhancement of rotator cuff tendon-bone healing with injectable periosteum progenitor cells-BMP-2 hydrogel in vivo[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011, 19(9): 1597-1607.
- [23] Zhao Z, Li G, Ruan H, et al. Capturing magnesium ions via microfluidic hydrogel microspheres for promoting cancellous bone regeneration[J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 13041-13054.
- [24] Yang R, Li G, Zhuang C, et al. Gradient bimetallic ion-based hydrogels for tissue microstructure reconstruction of tendon-to-bone insertion[J]. Sci Adv, 2021, 7(26): eabg3816.
- [25] Chen B, Liang Y, Zhang J, et al. Synergistic enhancement of tendon-to-bone healing via anti-inflammatory and pro-differentiation effects caused by sustained release of Mg²⁺/curcumin from injectable self-healing hydrogels[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5911-5925.
- [26] Ku CM, Lin JY. Farnesol, a sesquiterpene alcohol in herbal plants, exerts anti-inflammatory and antiallergic effects on ovalbumin-sensitized and -challenged asthmatic mice[J]. Evi Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 387357.
- [27] Lin YH, Lee SI, Lin FH, et al. Enhancement of rotator cuff healing with farnesol-impregnated gellan gum/hyaluronic acid hydrogel membranes in a rabbit model[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(7): 944.
- [28] Chen YR, Yan X, Yuan FZ, et al. Kartogenin-conjugated double-network hydrogel combined with stem cell transplantation and tracing for cartilage repair[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(35): e2105571.
- [29] Huang C, Zhang X, Luo H, et al. Effect of kartogenin-loaded gelatin methacryloyl hydrogel scaffold with bone marrow stimulation for enthesis healing in rotator cuff repair[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2021, 30(3): 544-553.
- [30] Ma Y, Lin M, Huang G, et al. 3D spatiotemporal mechanical microenvironment: a hydrogel-based platform for guiding stem cell fate[J]. Adv Mater, 2018, 30(49): e1705911.
- [31] Kaizawa Y, Franklin A, Leyden J, et al. Augmentation of chronic rotator cuff healing using adipose-derived stem cell-seeded human tendon-derived hydrogel[J]. J Orthop Res, 2019, 37(4): 877-886.
- [32] Oda H, Kaizawa Y, Franklin A, et al. Assessment of a synergistic effect of platelet-rich plasma and stem cell-seeded hydrogel for healing of rat chronic rotator cuff injuries[J]. Cell Transplant, 2023, 32: 9636897231190174.
- [33] Rothrauff BB, Smith CA, Ferrer GA, et al. The effect of adipose-derived stem cells on enthesis healing after repair of acute and chronic massive rotator cuff tears in rats[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2019, 28(4): 654-664.
- [34] Han Z, Deng L, Chen S, et al. Zn²⁺-Loaded adhesive bacterial cellulose hydrogel with angiogenic and antibacterial abilities for accelerating wound healing[J]. Burns Trauma, 2023, [Epub ahead of print].
- [35] Kharaziha M, Baidya A, Annabi N. Rational design of immunomodulatory hydrogels for chronic wound healing[J]. Adv Mater, 2021, 33(39): e2100176.
- [36] Kaizawa Y, Leyden J, Behn AW, et al. Human tendon-derived collagen hydrogel significantly improves biomechanical properties of the tendon-bone interface in a chronic rotator cuff injury model[J]. J Hand Surg Am, 2019, 44(10): 899.e1-899.e11.
- [37] Jiang X, Wu S, Kuss M, et al. 3D printing of multilayered scaffolds for rotator cuff tendon regeneration[J]. Bioact Mater, 2020, 5(3): 636-643.
- [38] Ji W, Han F, Feng X, et al. Cocktail-like gradient gelatin/hyaluronic acid bioimplant for enhancing tendon-bone healing in fatty-infiltrated rotator cuff injury models[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 244: 125421.

(收稿日期 : 2023-10-25)

(本文编辑 : 杨晓娟)