

# 多糖水凝胶促骨修复临床进展的研究

邓皓瑞<sup>1</sup>, 熊娜娜<sup>1</sup>, 黄登奎<sup>1</sup>, 刘庚灵<sup>1</sup>, 冉小宇<sup>1</sup>, 陈程<sup>2\*</sup>, 王婷<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>成都大学临床医学院, 四川 成都

<sup>2</sup>成都大学基础医学院, 四川 成都

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

## 摘要

由于人口老龄化的加剧, 每年因骨质疏松、骨肿瘤、骨髓炎、创伤等疾病导致大量的骨缺陷或损伤。自体骨移植是骨缺损修复的金标准, 但其来源有限, 且可能存在术后骨质流失、创伤恢复较慢以及伤口范围较大的局限。水凝胶作为新型治疗骨缺损的材料已经取得重大成果与突破。本文总结了目前常见的4种促骨修复水凝胶材料在临床上的研究进展, 分别是金针菇多糖水凝胶、壳聚糖水凝胶、葡聚糖水凝胶、海藻酸钠水凝胶。除此之外文章对于水凝胶促骨修复提出了全新的展望。

## 关键词

水凝胶, 促骨修复, 展望

# A Study on the Clinical Progress of Polysaccharide Hydrogel Bone Promoting Repair

Haorui Deng<sup>1</sup>, Nana Xiong<sup>1</sup>, Dengkui Huang<sup>1</sup>, Gengling Liu<sup>1</sup>, Xiaoyu Ran<sup>1</sup>, Cheng Chen<sup>2\*</sup>, Ting Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Chengdu University, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences, Chengdu University, Chengdu Sichuan

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2023; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Due to the aggravation of the aging population, a large number of bone defects or injuries are

\*通讯作者。

文章引用: 邓皓瑞, 熊娜娜, 黄登奎, 刘庚灵, 冉小宇, 陈程, 王婷. 多糖水凝胶促骨修复临床进展的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4759-4763. DOI: 10.12677/acm.2023.133681

caused by osteoporosis, bone tumors, osteomyelitis, trauma and other diseases every year. Autologous bone grafting is the gold standard for bone defect repair, but its sources are limited and may be limited by postoperative bone loss, slow trauma recovery, and large wound extents. As a new type of material for the treatment of bone defects, hydrogel has achieved great results and breakthroughs. This article summarizes the clinical research progress of four common osteogenic hydrogel materials, namely enoki mushroom polysaccharide hydrogel, chitosan hydrogel, dextran hydrogel, sodium alginate hydrogel, in addition to the new prospect for hydrogel osteogenic repair.

## Keywords

Hydrogel, Bone Repair, Prospect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

因创伤或手术所致的骨质短缺,称为骨缺损。由于骨缺损的存在,常造成骨不连接,延迟愈合或不愈合,及局部的功能障碍。在病理过程中所造成的骨缺损,如创伤、炎症、骨病等因素所造成粉碎骨折、开放骨折大块骨组织缺损,炎症所致的骨坏死脱落分离,骨梗死或骨缺血性坏死所致大片骨坏死所造成的缺损等,这些都属于疾病所造成的骨缺损。而手术所造成的骨缺损是人为的因素所致。因此近几十年,骨修复材料经历了自体骨、异体骨,硅橡胶、骨水泥等阶段[1],但上述材料因为存在各种各样的缺陷,逐步退出了修补材料的选择范围。本文所介绍的4种治疗骨缺损的方法目前还没有完全应用到临床实践中,都存在着自身的优缺点,可以明显地改善传统的治疗手段。目前治疗骨缺损疾病研究并不多,文章介绍的这4种治疗方法是比较先进的创新性手段,具有很大的临床研究意义。

## 2. 治疗方法

### 2.1. 金针菇多糖水凝胶

金针菇多糖(*Flammulina velutipes* polysaccharides, FVP)作为食用菌中提取的天然多羟基结构的非凝胶性阴离子多糖,具有益智、免疫活性、抗肿瘤活性等高生物活性[1] [2] [3],而骨修复是一个复杂的过程,涉及成骨干细胞、细胞外基质及骨诱导因子等之间复杂的联系,并受到细菌毒素和氧化应激的影响。针对这一问题,通过查阅文献发现金针菇多糖水凝胶能将骨再生的多种物理化学要素集成到同一系统中[4] [5] [6]。其结构单元中有大量的可供改性的官能团,可以通过物理交联、化学交联或酶交联构建金针菇多糖基水凝胶。物理交联的骨架通常是可逆的,在外界刺激下可以断裂或者重建;而化学交联结构相对来说更加稳定,并且互穿网络水凝胶或半互穿网络水凝胶可以较好的平衡水凝胶强度、韧性以及降解性能之间的关系,因此由金针菇多糖构建的互穿网络水凝胶或半互穿网络水凝胶也在临床上初步研究,这也有效做到了促骨修复[6]。

### 2.2. 壳聚糖水凝胶

壳聚糖(CS)具有良好的亲水性,有利于细胞附着、繁殖和分化,同时因其生物相容性、生物降解性、抗菌性能,能形成多孔结构,适合细胞向内生长和骨传导,因此也适用于骨修复治疗(见图1)。用体外分

离培养大鼠 BMSCs 复合可注射性水凝胶甲壳素, 加入成软骨诱导培养, 发现可注射性水凝胶可作为软骨组织的良好载体材料[7]。甲壳素降解产物 N-乙酰氨基葡萄糖在适当浓度均能促进体外培养的成骨细胞增殖, 其中 1000 mg/L 时作用尤为明显[8]。使用 CS 的 3D 打印支架的成骨功能化能够抑制负载的生物活性分子/骨祖细胞和多功能特性的传递, 以促进骨再生和预防缺陷部位的感染[9]。

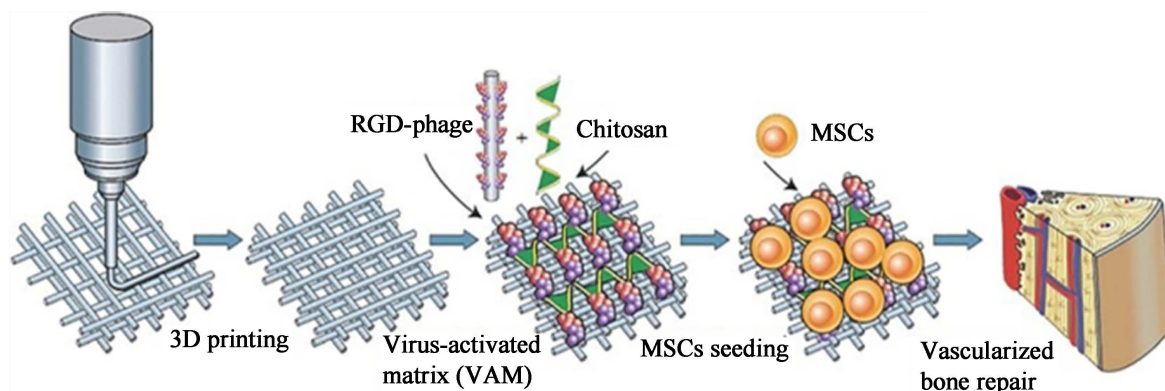


Figure 1. Chitosan-based 3D printed bone tissue repair process [21]

图 1. 基于壳聚糖的 3D 打印骨组织修复过程[21]

CS 作为金属植入物表面改性剂的效果。用 CS 结合生物活性化合物对金属植入物进行表面修饰, 用于治疗骨缺损, 可诱导细胞(干细胞、骨祖细胞或成骨细胞)在植入物表面, 从而促进细胞迁移、增殖和分化。CS 在骨再生方面具有大量有益的特性, 可以作为目前临床使用金属植入物进行骨缺损修复的一种可能的选择。利用 CS 及其复合材料对金属植入物进行表面改性是替代金属和合金植入物的一种很有前途的方法。进一步的研究应集中于发明先进技术, 利用天然聚合物(如 CS)改善种植体的表面改性, 以改善种植体的物理化学和生物性能。生物活性分子在 CS 支架中具有更高的负载能力, 并在植入时持续和长时间地释放到周围的液体中是研究的主要目标。可以详细研究先进的制造技术, 以获得与天然骨密切相关的最佳基质特性的定制支架。深入研究体外、体内和高等动物模型, 阐明 CS 支架对骨再生作用的分子和信号机制, 可以弥补 CS 在临床治疗中的应用差距[10]。

### 2.3. 葡聚糖水凝胶

葡聚糖(Dextran)是一种存在于一些微生物分泌的粘液中的生物材料, 酵母葡聚糖可以刺激免疫系统, 提高对细菌病毒的抵抗力[11]。在骨修复过程中, 面临的细菌感染就是一个即为困扰的问题, 而葡聚糖又具有良好的生物相容性, 葡聚糖就在骨修复治疗中扮演着重要角色。将葡聚糖和生物活性玻璃进行构建, 形成改性葡聚糖水凝珠, 对其进行 live/dead 荧光染色, CCK-8 实验和表面细胞的扫描电镜观察, 发现改性葡聚糖水凝珠具有良好的生物相容性和促成骨能力[12]。硫酸葡聚糖(DS)、rhBMP-2 和 CS 复合形成的微球联合人造骨材料在大断骨缺失骨修复上成骨化和血管化有着重大影响[13]。利用席夫碱反应制备不同氧化度的氧化葡聚糖(ODEX)水凝胶, 并对不同氧化度的氧化葡聚糖系列水凝胶进行称重法检测不同氧化度的氧化葡聚糖水凝胶的溶胀性和降解性, 并且比较它们对胶体理化性能的影响, 结果显示, 氧化度越高的氧化葡聚糖水凝胶胶体内部交联越多, 孔径越小, 溶胀性下降, 降解速度越慢, 性能变化程度越低。合理利用不同氧化度的氧化葡聚糖水凝胶去进行骨修复, 也是一种在骨修复治疗上广阔的前景[14]。

### 2.4. 海藻酸钠水凝胶

海藻酸钠(Sodium alginate, SA)作为一种高分子材料、一种线性天然多糖, 在温和的条件下会形成三

维网状结构；具有较高的生物安全性、稳定性、生物活性及生物相容性，被广泛应用于骨组织修复，在骨组织工程中应用广泛[15][16][17]。海藻酸钠来源丰富、价格便宜、制备过程简单。海藻酸钠水凝胶与天然软骨的细胞外基质具有极高的相似性，加上自身具有很好的生物相容性以及能够促进软骨原位再生，是修复软骨组织的传统材料[18]。海藻酸钠具有较好的凝胶特性，但单组分的水凝胶作为骨组织工程支架材料的优势不足，并不能直接用于临床。可以通过物理交联法和化学交联法制备海藻酸钠共混的分子材料制备的复合水凝胶，但不论用哪种方法制备水凝胶都会存在缺陷。常见的海藻酸钠共混高分子材料的复合水凝胶有海藻酸钠-明胶复合凝胶、海藻酸钠-壳聚糖复合水凝胶、海藻酸钠-透明质酸复合水凝胶三种。海藻酸钠-明胶复合凝胶采用兔胫骨平台缺损模型研究了海藻酸钠-明胶复合凝胶的成骨能力，表明了 Gel/SA/纳米-ATP 复合水凝胶支架可以修复骨缺损以及制备壳聚糖支架、海藻酸钠支架和复合支架(壳聚糖-海藻酸钠支架)并植入 SCI 大鼠体内，然后通过对 SCI 大鼠的运动能力恢复、组织学变化等方面分析，发现海藻酸钠-壳聚糖复合水凝胶修复大鼠脊髓损伤效果最好[19][20]。

### 3. 总结

近年来，可注射水凝胶凭借其含水率高、对环境刺激的响应性、可注射性等优势成为修复骨缺损的有效方法。该综述总结了常见的四种多糖水凝胶材料，发现他们都可以较好模拟自然的组织环境，为缺损部位提供结构支持，使骨缺损通过内在愈合机制修复。随着生物材料和生物反应器的发展以及学者们对组织修复的细胞信号机制的了解进一步深入，相信水凝胶将可以更精确地模拟天然细胞外基质，在骨及软组织修复中发挥更大的作用。

### 参考文献

- [1] 刘佰弘, 徐军, 丁文, 等. 治疗骨缺损材料的优缺点[J]. 医学综述, 2008(12): 1871-1873.
- [2] Zhao, R.Q., Ji, Y., Chen, X., *et al.* (2020) Effects of a  $\beta$ -Type Glycosidic Polysaccharide from *Flammulina velutipes* on Anti-Inflammation and Gut Microbiota Modulation in Colitis Mice. *Food & Function*, **11**, 4259-4274. <https://doi.org/10.1039/C9FO03017D>
- [3] Dong, Y.T., Pei, F., Su, A.X., *et al.* (2020) Multiple Fingerprint and Fingerprint Activity Relationship for Quality Assessment of Polysaccharides from *Flammulina velutipes*. *Food and Chemical Toxicology*, **135**, Article ID: 110944. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110944>
- [4] Wijaya, W., Patel, A.R., Setiowati, A.D., *et al.* (2017) Functional Colloids from Proteins and Polysaccharides for Food Applications. *Trends in Food Science & Technology*, **68**, 56-69. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.08.003>
- [5] Lee, C.S., Hwang, H.S., Kim, S., *et al.* (2020) Inspired by Nature: Facile Design of Nanoclay-Organic Hydrogel Bone sealant with Multifunctional Properties for Robust Bone Regeneration. *Advanced Functional Materials*, **30**, Article ID: 2003717. <https://doi.org/10.1002/adfm.202003717>
- [6] Hu, H. and Xu, F.J. (2020) Rational Design and Latest Advances of Polysaccharide-Based Hydrogels for Wound Healing. *Biomaterials Science*, **8**, 2084-2101. <https://doi.org/10.1039/D0BM00055H>
- [7] 肖万军, 范广宇. BMSCs 复合几丁质体联合培养的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(7): 806-808.
- [8] 金黎明, 刘万顺, 韩宝芹. N-乙酰氨基葡萄糖促进骨缺损愈合作用的研究[J]. 高技术通讯, 2004, 14(11): 87-91.
- [9] Yadav, L.R., Chandran, S.V., Lavanya, K. and Selvamurugan, N. (2021) Chitosan-Based 3D-Printed Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, **183**, 1925-1938. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.215>
- [10] Abinaya, B., Prasith, T.P., Ashwin, B., Viji Chandran, S. and Selvamurugan, N. (2019) Chitosan in Surface Modification for Bone Tissue Engineering Applications. *Biotechnology Journal*, **14**, e1900171. <https://doi.org/10.1002/biot.201900171>
- [11] 丁一铿. 酵母葡聚糖的免疫活性[J]. 国外医学(药学分册), 1981(5): 309-310. <https://doi.org/10.13220/j.cnki.jjpr.1981.05.024>
- [12] 唐振州, 顾勇, 陈亮. 制备具有促成骨作用改性葡聚糖复合水凝胶的体外实验[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(22): 3521-3527.

- [13] 曹振. 壳聚糖/葡聚糖/纳米羟基磷灰石复合水凝胶引导骨再生的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [14] 张诗晨. 基于席夫碱反应的改性壳聚糖/葡聚糖复合水凝胶的制备及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021. <https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2021.006231>
- [15] 高宇, 邵盛培. 海藻酸钠复合水凝胶的制备及其细菌检测应用研究[J]. 中国海洋药物, 2022, 41(6): 49-56. <https://doi.org/10.13400/j.cnki.cjmd.2022.06.001>
- [16] 陈婉莹, 高建平, 马晶军. 海藻酸钠复合水凝胶研究进展[J]. 北京服装学院学报(自然科学版), 2022, 42(4): 101-108. <https://doi.org/10.16454/j.cnki.issn.1001-0564.2022.04.014>
- [17] 张炜, 宋颖, 彭伟, 张云泉. 海藻酸钠基水凝胶在软硬组织工程中的应用进展[J]. 化学与生物工程, 2020, 37(12): 9-12.
- [18] 包朝玲, 陈秀琼, 史载锋, 颜慧琼, 林强. 海藻酸钠水凝胶在骨组织工程中的研究进展[C]//2020 中国环境科学学会科学技术年会论文集(第四卷). 北京: 《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司, 2020: 329-332. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2020.040017>
- [19] Liu, C., Qin, W., Wang, Y., *et al.* (2021) 3D Printed Gelatin/Sodium Alginate Hydrogel Scaffolds Doped with Nano-Attapulgitte for Bone Tissue Repair. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 8417-8432. <https://doi.org/10.2147/IJN.S339500>
- [20] Yao, Z.A., Chen, F.J., Cui, H.L., *et al.* (2018) Efficacy of Chitosan and Sodium Alginate Scaffolds for Repair of Spinal Cord Injury in Rats. *Neural Regeneration Research*, **13**, 502-509. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228756>
- [21] Roshini, Y.L., Viji, C.S., Lavanya, K. and Selvamurugan, N. (2021) Chitosan-Based 3D-Printed Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, **183**, 1925-1938. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.215>