

# 水凝胶微球载药方式在关节区软骨中的应用

崔静茹, 李 洪, 赵佳一, 吴尔娜, 张馨慧, 李明贺\*

吉林大学白求恩第二医院口腔科, 吉林 长春

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月5日

## 摘 要

关节软骨损伤是临床上常见的疾病, 其修复与再生一直是医学领域的研究热点。传统的治疗方法如手术修复、药物治疗等存在一定的局限性, 难以达到理想的修复效果。近年来, 随着生物材料和组织工程技术的不断发展, 水凝胶微球载物作为一种新型的治疗策略, 逐渐受到研究者的关注。水凝胶微球是一种具有优良生物相容性和可降解性的药物载体, 能够通过物理或化学方法将药物包裹在微球内部。药物释放机制方面, 水凝胶微球通过溶胀、降解等方式实现外泌体的可控释放。这种释放机制能够使外泌体在关节区持续、稳定地发挥作用, 提高治疗效果。本文对近年来水凝胶微球载细胞与非细胞(细胞因子、蛋白肽、药物、外泌体和RNA)在关节区软骨应用的研究进展进行了综述, 通过梳理和分析相关文献, 总结了当前研究的局限性和未来发展方向, 为关节软骨损伤的治疗提供了新的思路和方法。

## 关键词

水凝胶微球, 载药, 关节软骨, 蛋白肽, 细胞因子, 外泌体, RNA

# Application of Drug-Loading Method Using Hydrogel Microspheres in Articular Cartilage

Jingru Cui, Qi Li, Jiayi Zhao, Erna Wu, Xinhui Zhang, Minghe Li\*

Stomatological Department, The Second Norman Bethune Hospital of Jilin University, Changchun Jilin

Received: Oct. 1<sup>st</sup>, 2024; accepted: Oct. 26<sup>th</sup>, 2024; published: Nov. 5<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Joint cartilage injury is a common disease in clinical practice, and its repair and regeneration have always been a research hotspot in the medical field. Traditional treatment methods such as surgical

\*通讯作者。

文章引用: 崔静茹, 李洪, 赵佳一, 吴尔娜, 张馨慧, 李明贺. 水凝胶微球载药方式在关节区软骨中的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 269-276. DOI: 10.12677/acm.2024.14112875

repair and drug therapy have certain limitations and are difficult to achieve ideal repair results. In recent years, with the continuous development of biomaterials and tissue engineering technology, hydrogel microspheres as a new therapeutic strategy have gradually attracted the attention of researchers. Hydrogel microsphere is a kind of drug carrier with excellent biocompatibility and degradability, which can wrap the drug inside the microsphere by physical or chemical methods. In terms of drug release mechanism, hydrogel microspheres achieve controlled release of exosomes through swelling, degradation and other ways. This release mechanism can enable extracellular vesicles to continuously and stably function in the joint area, improving treatment effectiveness. This article reviews the research progress of the application of cellular and non cellular (cytokines, protein peptides, drugs, exosomes and RNA) hydrogel microspheres in articular cartilage in recent years, summarizes the limitations of current research and future development direction by combing and analyzing relevant literature, and provides new ideas and methods for the treatment of articular cartilage injury.

## Keywords

Hydrogel Microsphere, Drug Loaded, Articular Cartilage, Protein Peptide, Cytokine, Exosome, RNA

Copyright © 2024 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. 引言

在临床上, 解决软骨再生是克服骨关节炎(OA)的关键。同时, 由于软骨细胞再生能力的有限, 为机体提供生长因子, 成为了治疗中重要的一步。那么水凝胶可以作为载药平台的特点就使之较传统手术治疗体现出了优越性, 考虑生物相容性和降解问题, 则需要在水凝胶的形式和药物种类进行探究。同时, 由于软骨的结构特殊性, 我们考虑到水凝胶的另一优点, 通过该水凝胶微球在水环境中的水合润滑作用, 降低关节摩擦, 从而减少软骨磨损[1], 从而在最大程度上保护软骨。本文主要从载细胞和非载细胞两方面来探究水凝胶载药平台对软骨再生的作用。其中, 载细胞微球作为一种新型的干细胞培养和递送支架在再生医学领域颇受关注, 它们具有尺寸小、比表面积大、可微创注射、能为细胞提供 3D 生长环境、可一体化体外扩增和体内移植等诸多优点[2]。非载细胞微球形式更为广泛, 其中载药微球是较为直接的方式, 控制药物靶向性到达损伤部位, 而水凝胶微球载外泌体 RNA 药物在促进软骨修复的同时[3], 能够提高修复质量, 减少并发症的发生[4]。载细胞因子微球优势性则与相关细胞因子功能息息相关, 本文旨在探究水凝胶微球载药系统对软骨修复的促进作用。

## 2. 载细胞

扫描电子显微镜(SEM)观察显示水凝胶微球具有多孔隙结构, 可用于细胞的装载[5], 并且无细胞毒性, 这是载细胞微球实现临床应用的必要条件。毋庸置疑, 搭载物质是至关重要的部分, 为了能够稳定持续地对抗炎症发展, 载细胞微球成为一大优势选项。例如, 使用天然大分子材料构建细胞负载型凝胶微球载体, 负载旁分泌细胞并维持其表型, 创新性的构建出外源性旁分泌效应供给体系, 能够用于可注射水凝胶敷料, 为新型敷料在重大体表创伤中实现高效持久的炎症调节提供方案[6]。对于软骨损伤, 间充质干细胞是一种在软骨组织工程中非常具有应用前景的种子细胞[7]。水凝胶微球可作为微载体, 安全有效地包裹和递送药物和细胞等活性成分, 并通过自身的降解特性、多孔结构等释放活性成分, 达到治

疗疾病的目的[8]。就目前的研究程度来看,提高微球上细胞的负载量是一个待解决的共性问题[2]。

### 3. 载非细胞

#### 3.1. 载细胞因子

关节软骨无血液供应和神经支配,当软骨缺损较大时只依靠自身细胞再生很难达到完全修复。骨髓间充质干细胞具有较强的自我更新能力和多向分化潜能,在特定的诱导条件下可分化为软骨细胞。基质细胞衍生因子  $1\beta$  和转化生长因子  $\beta 1$  能趋化骨髓中的骨髓间充质干细胞定向迁移至软骨缺损区,并诱导未分化的骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞,促进软骨基质合成[9]。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与软骨发育和再生关系密切,在 ADSCs 定向分化为软骨细胞的过程中起到了非常关键的作用[10],它能够促进软骨细胞增殖、再分化,保持软骨细胞的特异表型并抑制程序性凋亡,同时促进软骨基质合成代谢,抑制软骨基质的降解,是体内调节软骨蛋白聚糖合成最重要的生长因子[11]。基质细胞衍生因子-1 (Stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 又被称为“归巢趋化因子”,在启动和促进干细胞归巢方面具有重要的作用。PLGA-PEG-PLGA 温敏型水凝胶在植入体内后能原位胶化定点持续缓释生长因子,并能为 ADSCs 提供适合其生长和分化的微环境,以其为载体搭载 ADSCs、SDF-1 和 IGF-1 PLGA 缓释微球的水凝胶复合体能有效地促进软骨组织再生[12]。目前研究较为深入的包括 IGF 和 TGF。TGF 超家族包括 TGF- $\beta$  和骨形态发生蛋白。目前主要应用于软骨诱导分化[13] [14]。海藻酸钠和壳聚糖是组织工程领域常用的两种天然高分子。由于它们各自的阴离子和阳离子特点,它们已经组合用于制备支架、纤维、水凝胶和微球等。本论文拟将它们组合应用于制备核-壳结构的微球,力图装载两种活性因子以注射方式用于关节软骨损伤修复与重建。乳化法和层层自组装方法被用于制备核-壳结构的海藻酸钠/壳聚糖微球。直接乳化交联法制备的海藻酸钠/壳聚糖核-壳型微球可较好控制内核所载药物的释放。通过后续对壳层结构和壳层所加载活性分子的研究,海藻酸钠/壳聚糖核-壳型微球有望实现活性因子顺序释放,从而在软骨组织工程中具有潜在的应用价值[15]。有研究申请的水凝胶支架包埋了类软骨陷窝结构,类软骨陷窝结构为球形结构,粒径为  $50\ \mu\text{m}\sim 500\ \mu\text{m}$ ;类软骨陷窝结构中装载软骨相关细胞和/或促软骨生成的细胞因子,细胞载量为  $2\sim 5000$  个细胞/软骨陷窝。该发明将海藻酸盐的凝胶-溶胶转化过程引入软骨水凝胶支架,再通过凝胶-溶胶转化过程,将海藻酸盐固态微球在生理条件下转变成液态溶液,形成水凝胶支架内部的球形空腔,并在空腔内原位载有软骨细胞。这一发明解决了在全生理条件致孔(模拟软骨陷窝结构)的问题,同时也确保细胞分布在模拟软骨陷窝的空腔中[16]。利用基于金表面微图案化技术构建 MAPCs-PEG 水凝胶并结合生长因子欲提高 MAPCs 分化效率以获得表型稳定的软骨种子细胞。对 MAPC 进行提取、纯化、扩增、鉴定,分析 MAPC 生物学特性,并优化培养基和培养方法,细胞表面标志物检测表明研究组所获得的大部分细胞为 MAPC。以此为基础,诱导 MAPC 向软骨样细胞分化,甲苯胺蓝染色检测聚糖多聚体呈阳性反应,免疫荧光检测发现 II 型胶原表达增加,qPCR 检测诱导后 II 型胶原 mRNA 表达增加,这些结果证明了 MAPC 向软骨分化的可行性。同时检测了  $\beta 2$  微球蛋白在 MAPC 上的分布,并利用 siRNA 转染技术使  $\beta 2$  微球蛋白的表达减少,减少其免疫原性,并对分化指标进行检测,发现其在降低种子细胞免疫原性的同时并不影响其向关节软骨分化,这表明 MAPC 在临床治疗软骨缺损等疾病上拥有很大潜力[17]。

#### 3.2. 载蛋白肽

在软骨修复再生领域,水凝胶负载蛋白肽已经被用于改善加强原水凝胶的性能或者缓释蛋白降低毒副作用。潘西满以具有生物活性的甲基丙烯酰化明胶(Gelatin Methacryloyl, GelMA)冻胶为研究对象,利用含活性双键的丝素蛋白(SF-GMA)与 GelMA 复合在  $-20^\circ\text{C}$  交联成型,经甲醇溶液诱导丝素蛋白构象转变

后,复合冻胶的力学性能得到增强、降解周期有效延长且生物相容性良好[18]。黄晨光设计制备了负载鹿茸多肽(PAP)的温敏胶原基水凝胶,并在体外将骨髓间充质干细胞(BMSCs)封装于其中,然后植入到兔膝关节软骨缺损模型中,通过 PLGA 微球包载以及凝胶的包裹,在一定程度上有效延长了 PAP 的持续释放时间,实现了软骨缺损区新生组织的生成与 PAP 的控缓释放在时空方面完美匹配,观察到其在第 12 周时生成的新生组织与正常软骨极为相似,基本实现了完全修复[19]。姚俊用其水凝胶包裹蜂毒肽,将包裹较高浓度的蜂毒肽软骨水凝胶在室温环境下缓慢释放,负载蜂毒肽的软骨水凝胶减弱高浓度蜂毒肽对细胞的毒性和溶血作用,延长了释放时间,并且改善了骨关节炎对细胞活力、增殖能力的抑制作用,这些结果说明蜂毒肽-水凝胶可减弱蜂毒肽的毒性作用,并保留蜂毒肽在治疗骨关节炎上的作用,展示了其临床应用潜力[20]。林蛙胶原蛋白肽(Rana chensinensis skin peptides, RCSPs)是从中国林蛙皮中提取的混合物,主要由多肽和蛋白质组成[21]。冀璇将林蛙胶原蛋白肽(RCSPs)负载于海藻酸钙核壳微球,并将载药核壳微球包埋于聚乙烯醇-明胶水凝胶,构建复合支架可作为序贯给药释放系统持续缓慢释放 RCSPs,以促进大鼠全层伤口快速愈合[22]。抗炎肽(KAFAK)是一种细胞穿透肽,通过抑制丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2 (MK2),能减少炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌[23]。秦晓平等人通过溶剂热法制备锆金属有机框架(Zr MOF),并负载抗炎肽 KAFAK,用紫外光交联法制备普鲁兰多糖/聚乙二醇复合水凝胶,将 Zr MOF 封装于水凝胶内部后,延长抗炎肽 KAFAK 的释放时间达到 21 d,保证持续控制炎症微环境的能力,有利于营养物质的转运和代谢废物的排出和软骨再生[24]。

### 3.3. 载药

药物如非类固醇抗炎药等凭借减轻疼痛和炎症的功能成为治疗骨损伤的常用药物。传统的给药系统(如口服、局部注射、静脉注射等)由于需要高剂量多次给药和脱靶效应等存在很大的局限性。水凝胶微球由于小尺寸、高比表面积、高孔隙率、可注射等优势,能够以较好的效率封装因子/药物并进行微创注射,促进其向靶细胞或靶组织高效递送并可控释放,因此逐渐成为新型给药系统中必不可少的一部分。

HAN 等将甲基丙烯酸酐化明胶微球表面包裹一层多巴胺甲基丙烯酰胺-2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱和双氯芬酸钠,制备了表面润滑的 GeIMA @DMA-MPC @DS,用于大鼠骨关节炎治疗,组织学结果显示在 8 周的疗程中,GeIMA @DMA-MPC @DS 由于双氯芬酸钠的持续释放和多巴胺甲基丙烯酰胺-2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱的润滑作用,有效促进了糖胺聚糖沉积,显著减少了关节间隙狭窄和炎症水平,治疗效果最好[25]。焦海胜等人研究可注射型透明质酸钠温敏水凝胶负载倍他米松微球关节腔注射治疗 OA。这种新型的药物传递系统选用可生物降解的 PLGA 为囊材,制备可关节腔注射的载倍他米松缓释微球;同时利用壳聚糖的温敏胶凝性质,与透明质酸钠物理联合成为混合的水凝胶制剂;然后将倍他米松微球负载于壳聚糖透明质酸钠温敏水凝胶形成复合给药系统。不仅发挥两种药物的协同作用,而且减少单独给药的次数,降低潜在感染率[26]。桑亚以壳聚糖、羟丙基纤维素为有机基材,分别以氧化石墨烯、硅藻土、二氧化硅水凝胶无机物为填料,以戊二醛为交联剂,以五氟尿嘧啶(5-Fu)为模型药物采用化学交联法制备了三种有机无机复合凝胶微球 GO/HPC/CS@5-Fu、DE/HPC/CS@5-Fu、SiO<sub>2</sub>/HPC/CS@5-Fu,具有良好的球形形貌和多孔结构,且具有良好的热稳定性能[27]。扶晓明体外构建 BMSCs-庆大霉素-藻酸钙三维缓释微球培养体系,并验证在体内复杂的环境下,BMSCs-庆大霉素-藻酸钙三维缓释凝珠的各成分之间具有良好的组织相容性,能给 BMSCs 的增殖和其向体外培养的 BMSCs-庆大霉素-藻酸钙三维缓释凝珠,对关节软骨损伤动物模型的短期修复效果良好[28]。任朋创新性地用微流控技术构建了可注射的单分散水凝胶微球并成功负载 IA-ZIF-8@HMs,缓慢释放 IA-ZIF-8 纳米颗粒。在体外细胞实验中,抗氧化应激和抗炎效果较明显。动物实验表明 IA-ZIF-8@HMs 在大鼠 OA 模型中具有长期有效的治疗作用[29]。



### 3.4. 载外泌体

外泌体是一种由细胞分泌的纳米级囊泡[30],内含多种生物活性物质,如蛋白质、核酸和脂质等[31]。研究表明,外泌体在细胞间通讯、组织修复和再生等方面发挥重要作用[32]。在关节软骨修复中,外泌体可通过促进软骨细胞增殖、分化和基质合成[33],抑制炎症反应和凋亡等途径[34],实现关节软骨的再生修复[35]。

多项研究表明,水凝胶微球载外泌体药物在关节软骨修复中展现出良好的应用前景[35]。外泌体作为细胞间通讯的重要媒介[36],含有丰富的生物活性物质,能够促进软骨细胞的增殖、分化和基质合成[37]。通过水凝胶微球的缓释作用,外泌体能够在关节区实现持续、稳定地释放[38],从而有效促进软骨修复[39]。此外,水凝胶微球还具有良好的组织相容性和生物活性[40],能够与关节软骨组织紧密结合[41],为软骨细胞的生长和分化提供良好的微环境[42]。

### 3.5. 载 RNA

RNA 药物是一类具有特定序列和功能的 RNA 分子[43],能够通过调控基因表达或干扰细胞信号通路来发挥治疗作用[44],在关节软骨修复中,RNA 药物可通过促进软骨细胞的增殖、分化和基质合成[45],抑制炎症反应和凋亡等途径[46],实现关节软骨的再生修复[47],比如说 miR-2a、miR-2b、miR-6、miR-11 及 miR-13b 等,都起到了一定的效果[48]-[52]。与传统的蛋白质药物相比, RNA 药物具有更高的稳定性和更低的免疫原性[53],因此具有更广阔的应用前景。

水凝胶微球作为 RNA 药物的递送载体,能够实现 RNA 药物的精准递送和持续释放。通过关节腔内注射水凝胶微球载 RNA 药物,可以实现对关节软骨损伤部位的靶向治疗。RNA 药物在水凝胶微球的保护下,能够稳定地到达靶细胞并发挥其生物学活性。研究表明,水凝胶微球载 RNA 药物能够促进软骨细胞的增殖和分化,增加软骨基质合成,改善关节软骨的结构和功能。此外,水凝胶微球载 RNA 药物还具有抗炎、抗凋亡等作用,能够减轻关节炎症反应,保护关节软骨免受进一步损伤。

## 4. 结语与展望

水凝胶微球以其独特的结构特点和优越的生物理化性质,并随着各种生物工程技术 and 交叉科学的发展,新型功能性水凝胶微球在骨组织工程与再生医学研究中展现出极大的潜能。

该综述总结了前人关于水凝胶微球用于骨组织工程的研究进展,从搭载细胞、搭载细胞因子、搭载药物、搭载蛋白肽、搭载外泌体与其他新型材料结合等方面多维度综述了现阶段水凝胶微球用于骨关节软骨组织修复的潜能和策略,并在此基础上通过对水凝胶的创新性设计,使其实现与碱性成纤维细胞生长因子的搭建,构建出一种创新性的、可搭载生物活性因子的温敏性水凝胶。同时我们总结了现阶段基于水凝胶微球材料的骨组织工程调控骨组织修复再生的机制,同时讨论了未来基于水凝胶微球的骨组织工程研究有可能面临的关键问题和挑战,并提出建议性的解决方法。同时我们构建了可载生物活性因子的温敏性水凝胶这一新型材料,为骨组织工程修复治疗提供了新的思路。

同时,本综述具有一定的局限性。该综述虽然总结了水凝胶微球现阶段在骨关节软骨组织修复的潜能和策略,但并未对其制备工艺进行全面讨论;未对水凝胶微球的毒性、体内代谢过程和潜在影响进行全面探讨,因此无法准确评估其安全性和长期作用效果;着重总结水凝胶微球在骨组织工程中的基础研究,未涉及其临床前研究或临床应用情况。

综上所述,基于对既往其他研究者们通过学科交叉的方法结合新的工程技术,所制备的用于骨组织工程的新型多功能水凝胶微球材料的研究与讨论,我们总结了水凝胶微球在骨损伤修复中的功能化与智能可控性,推动了水凝胶微球制备工艺的发展,同时为基于水凝胶微球的骨组织工程研究提供了新思路,

并在修复软骨缺损的临床应用中提供了基于细胞水平的理论依据, 在软骨组织工程中将具有广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] 贺湘茗, 李久盛. 用于骨关节炎治疗的丝素蛋白基载镁润滑水凝胶微球的摩擦学性能[J/OL]. 润滑与密封, 2024: 1-7. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1260.TH.20240305.1457.002.html>, 2024-07-16.
- [2] 谢利, 阳婷, 张锐涛, 等. 载细胞微球在牙髓再生研究中的进展及展望[J]. 口腔生物医学, 2021, 12(4): 267-272.
- [3] Ji, Q., Zheng, Y., Zhang, G., et al. (2019) Single-Cell RNA-Seq Analysis Reveals the Progression of Human Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 100-110. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212863>
- [4] Chen, Y., Yu, Y., Wen, Y., et al. (2022) A High-Resolution Route Map Reveals Distinct Stages of Chondrocyte Dedifferentiation for Cartilage Regeneration. *Bone Research*, **10**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00209-w>
- [5] 李鹏飞. 载干细胞水凝胶微球的制备及治疗大鼠脊髓损伤的研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明理工大学, 2022.
- [6] 元小慧. 旁分泌细胞载体型凝胶微球的构建及其用于创伤修复中炎症调控的研究[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [7] 王琦. 间充质干细胞在海藻酸钠水凝胶中生长、分化及其与软骨细胞共培养的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 华东理工大学, 2014.
- [8] 郑雅之. 基于台阶乳化微流控技术的水凝胶微球制备及应用[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [9] 张弩, 吴宇. 温敏性壳聚糖水凝胶复合细胞因子修复兔关节软骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(34): 6298-6302.
- [10] Goa, K.L. and Benfield, P. (1994) Hyaluronic Acid: A Review of its Pharmacology and Use as a Surgical Aid in Ophthalmology, and Its Therapeutic Potential in Joint Disease and Wound Healing. *Drugs*, **47**, 536-566. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447030-00009>
- [11] Akimoto, J., Nakayama, M., Sakai, K. and Okano, T. (2009) Temperature-Induced Intracellular Uptake of Thermoresponsive Polymeric Micelles. *Biomacromolecules*, **10**, 1331-1336. <https://doi.org/10.1021/bm900032r>
- [12] Inoue, H., Inoue, H., Takeda, H., Takahashi, T., Yamamoto, H., Miura, H., et al. (2011) Fibronectin Regulates Proteoglycan Production Balance in Transforming Growth Factor- $\beta$ 1-Induced Chondrogenesis. *International Journal of Molecular Medicine*, **28**, 829-834. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.766>
- [13] Zhou, J., Yu, G., Cao, C., Pang, J. and Chen, X. (2010) Bone Morphogenetic Protein-7 Promotes Chondrogenesis in Human Amniotic Epithelial Cells. *International Orthopaedics*, **35**, 941-948. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1116-3>
- [14] 黄忠名. SDF-1/IGF-1 缓释温敏型水凝胶修复兔关节软骨缺损的研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [15] 李敏慧. 海藻酸钠/壳聚糖核壳微球用于活性因子的顺序释放研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [16] 于炜婷, 郑国爽, 刘袖洞, 李诚. 一种含有类软骨陷窝结构的硬度可调水凝胶支架[P]. 中国专利, CN202111170675.7, 2021-12-21.
- [17] 潘骏. 基于金表面微图案化的 PEG 水凝胶和生长因子促进 MAPCs 向关节软骨细胞分化[Z]. 2015-12-19.
- [18] 潘西满. 功能化明胶/丝素蛋白复合冷冻水凝胶支架的制备及其骨软骨修复性能研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [19] 黄晨光. 负载鹿茸多肽温敏胶原基水凝胶调控软骨缺损修复的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福州大学, 2020.
- [20] 姚俊. 软骨细胞外基质水凝胶负载蜂毒肽在骨关节炎中的作用及机制探究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [21] Wang, Z., Zhao, Y. and Su, T. (2015) Extraction and Antioxidant Activity of Polysaccharides from *Rana Chensinensis* Skin. *Carbohydrate Polymers*, **115**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.082>
- [22] 冀璇. 水凝胶/核壳微球复合支架缓释林蛙胶原蛋白肽促进伤口修复的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [23] Brugnano, J.L., Chan, B.K., Seal, B.L. and Panitch, A. (2011) Cell-Penetrating Peptides Can Confer Biological Function: Regulation of Inflammatory Cytokines in Human Monocytes by MK2 Inhibitor Peptides. *Journal of Controlled Release*, **155**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.05.007>

- [24] 秦晓平, 李涛, 陈诚, 等. 负载抗炎肽的铅-金属有机框架封装于水凝胶促进软骨细胞外基质生成[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(7): 673-683.
- [25] Han, Y., Yang, J., Zhao, W., Wang, H., Sun, Y., Chen, Y., *et al.* (2021) Biomimetic Injectable Hydrogel Microspheres with Enhanced Lubrication and Controllable Drug Release for the Treatment of Osteoarthritis. *Bioactive Materials*, **6**, 3596-3607. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.022>
- [26] 焦海胜. 可注射型透明质酸钠温敏水凝胶负载倍他米松微球治疗骨关节炎的研究[Z]. 兰州: 兰州大学第二医院, 2017-12-14.
- [27] 桑亚男. 纤维素/壳聚糖复合载药微球的制备及其缓释性能研究[D]: [硕士学位论文]. 咸宁: 湖北科技学院, 2023.
- [28] 扶晓明. BMSCs-庆大霉素-藻酸钙三维缓释微球修复兔膝关节软骨缺损的实验研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [29] 任朋. 金属-有机骨架-锚定水凝胶微球介导衣康酸细胞内给药治疗骨关节炎[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2023.
- [30] Sharafabadi, A.K., Abdellahi, M., Kazemi, A., Khandan, A. and Ozada, N. (2017) A Novel and Economical Route for Synthesizing Akermanite (Ca<sub>2</sub>MgSi<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) Nano-Bioceramic. *Materials Science and Engineering: C*, **71**, 1072-1078. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.021>
- [31] Najafinezhad, A., Abdellahi, M., Ghayour, H., Soheily, A., Chami, A. and Khandan, A. (2017) A Comparative Study on the Synthesis Mechanism, Bioactivity and Mechanical Properties of Three Silicate Bioceramics. *Materials Science and Engineering: C*, **72**, 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.084>
- [32] Zhang, J., Li, S., Li, L., Li, M., Guo, C., Yao, J., *et al.* (2015) Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **13**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.001>
- [33] Zheng, W., Chen, Q., Zhang, Y., Xia, R., Gu, X., Hao, Y., *et al.* (2019) BMP9 Promotes Osteogenic Differentiation of SMSCs by Activating the JNK/Smad2/3 Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 2851-2863. <https://doi.org/10.1002/jcb.29519>
- [34] Suzuki, S., Muneta, T., Tsuji, K., Ichinose, S., Makino, H., Umezawa, A., *et al.* (2012) Properties and Usefulness of Aggregates of Synovial Mesenchymal Stem Cells as a Source for Cartilage Regeneration. *Arthritis Research & Therapy*, **14**, Article No. R136. <https://doi.org/10.1186/ar3869>
- [35] To, K., Zhang, B., Romain, K., Mak, C. and Khan, W. (2019) Synovium-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Cartilage Regeneration: A PRISMA Review of *in Vivo* Studies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**, Article 314. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00314>
- [36] Bernard, N.J. (2019) Controlling Chondrocyte Senescence. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 319. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0227-5>
- [37] Kang, D., Shin, J., Cho, Y., Kim, H., Gu, Y., Kim, H., *et al.* (2019) Stress-Activated miR-204 Governs Senescent Phenotypes of Chondrocytes to Promote Osteoarthritis Development. *Science Translational Medicine*, **11**, eaar6659. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar6659>
- [38] Jeon, O.H., Wilson, D.R., Clement, C.C., Rathod, S., Cherry, C., Powell, B., *et al.* (2019) Senescence Cell-Associated Extracellular Vesicles Serve as Osteoarthritis Disease and Therapeutic Markers. *JCI Insight*, **4**, e125019. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125019>
- [39] Zhang, Y., Li, S., Jin, P., Shang, T., Sun, R., Lu, L., *et al.* (2022) Dual Functions of MicroRNA-17 in Maintaining Cartilage Homeostasis and Protection against Osteoarthritis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 2447. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30119-8>
- [40] Hu, S., Zhao, X., Mao, G., Zhang, Z., Wen, X., Zhang, C., *et al.* (2019) MicroRNA-455-3p Promotes TGF- $\beta$  Signaling and Inhibits Osteoarthritis Development by Directly Targeting PAK2. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0322-3>
- [41] Sun, Y., Wu, Q., Dai, K., You, Y. and Jiang, W. (2021) Generating 3D-Cultured Organoids for Pre-Clinical Modeling and Treatment of Degenerative Joint Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00675-4>
- [42] Matsuzaki, T., Alvarez-Garcia, O., Mokuda, S., Nagira, K., Olmer, M., Gamini, R., *et al.* (2018) FoxO Transcription Factors Modulate Autophagy and Proteoglycan 4 in Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis. *Science Translational Medicine*, **10**, eaan0746. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0746>
- [43] Kreuser, U., Buchert, J., Haase, A., Richter, W. and Diederichs, S. (2020) Initial WNT/ $\beta$ -Catenin Activation Enhanced Mesoderm Commitment, Extracellular Matrix Expression, Cell Aggregation and Cartilage Tissue Yield from Induced Pluripotent Stem Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 581331. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581331>
- [44] Kennedy, D., Mnich, K., Oommen, D., Chakravarthy, R., Almeida-Souza, L., Krols, M., *et al.* (2017) HSPB1 Facilitates

- ERK-Mediated Phosphorylation and Degradation of BIM to Attenuate Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis. *Cell Death & Disease*, **8**, e3026-e3026. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.408>
- [45] Wei, T., Kulkarni, N.H., Zeng, Q.Q., Helvering, L.M., Lin, X., Lawrence, F., *et al.* (2010) Analysis of Early Changes in the Articular Cartilage Transcriptome in the Rat Meniscal Tear Model of Osteoarthritis: Pathway Comparisons with the Rat Anterior Cruciate Transection Model and with Human Osteoarthritic Cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, **18**, 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.012>
- [46] Ogata, Y., Mabuchi, Y., Yoshida, M., Suto, E.G., Suzuki, N., Muneta, T., *et al.* (2015) Purified Human Synovium Mesenchymal Stem Cells as a Good Resource for Cartilage Regeneration. *PLOS ONE*, **10**, e0129096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129096>
- [47] Rossi, G., Manfrin, A. and Lutolf, M.P. (2018) Progress and Potential in Organoid Research. *Nature Reviews Genetics*, **19**, 671-687. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0051-9>
- [48] Garreta, E., Kamm, R.D., Chuva de Sousa Lopes, S.M., Lancaster, M.A., Weiss, R., Trepat, X., *et al.* (2020) Rethinking Organoid Technology through Bioengineering. *Nature Materials*, **20**, 145-155. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00804-4>
- [49] Bock, C., Boutros, M., Camp, J.G., Clarke, L., Clevers, H., Knoblich, J.A., *et al.* (2020) The Organoid Cell Atlas. *Nature Biotechnology*, **39**, 13-17. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00762-x>
- [50] Kazemi, A., Abdollahi, M., Khajeh-Sharafabadi, A., Khandan, A. and Ozada, N. (2017) Study of *in Vitro* Bioactivity and Mechanical Properties of Diopside Nano-Bioceramic Synthesized by a Facile Method Using Eggshell as Raw Material. *Materials Science and Engineering: C*, **71**, 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.044>
- [51] Yi, S.A., Zhang, Y., Rathnam, C., Pongkulapa, T. and Lee, K. (2021) Bioengineering Approaches for the Advanced Organoid Research. *Advanced Materials*, **33**, Article 2007949. <https://doi.org/10.1002/adma.202007949>
- [52] Vicente, R., Noël, D., Pers, Y., Apparailly, F. and Jorgensen, C. (2015) Deregulation and Therapeutic Potential of MicroRNAs in Arthritic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 211-220. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.162>
- [53] Philipot, D., Guérit, D., Platano, D., Chuchana, P., Olivotto, E., Espinoza, F., *et al.* (2014) P16<sup>INK4a</sup> and Its Regulator miR-24 Link Senescence and Chondrocyte Terminal Differentiation-Associated Matrix Remodeling in Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, Article No. R58. <https://doi.org/10.1186/ar4494>