

衰老口腔黏膜溃疡修复水凝胶的研究进展

聂佳宁*, 马浩宇*, 宁相益, 张路悦, 苗灵恩, 冯丽芳[#]

华北理工大学口腔医学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年8月17日; 录用日期: 2026年9月11日; 发布日期: 2026年9月17日

摘要

衰老口腔黏膜因上皮干细胞耗竭、慢性炎症(炎性衰老)、微血管减少及唾液分泌下降, 导致溃疡愈合延迟、感染风险增加, 亟须开发兼具良好黏附性、抗炎活性与促再生功能的新型修复材料。近年来, 水凝胶类生物材料在口腔黏膜修复领域展现出广阔的应用前景, 材料体系持续更新发展, 负载成分更加多样化、科学化, 都为老年口腔溃疡修复中愈合延迟、易感染和炎症迁延三大核心挑战提出了不同的解决方案。本文旨在对衰老口腔黏膜溃疡修复水凝胶的研究进展进行综述, 梳理复合水凝胶负载体系和负载成分的发展进程, 总结水凝胶的研究进展, 为衰老口腔黏膜溃疡修复提供理论参考, 为服务患者治疗提供技术支撑。

关键词

衰老口腔黏膜, 口腔溃疡, 水凝胶, 复合水凝胶, 载药系统, 组织修复

Research Progress on Hydrogels for Repairing Aging Oral Mucosal Ulcers

Jianing Nie*, Haoyu Ma*, Xiangyi Ning, Luyue Zhang, Ling'en Miao, Lifang Feng[#]

College of Stomatology, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: August 17, 2026; accepted: September 11, 2026; published: September 17, 2026

Abstract

Exhaustion of epithelial stem cells, chronic inflammation (inflammatory aging), decreased microvessels and decreased saliva secretion lead to delayed ulcer healing and increased risk of infection. It is urgent to develop new repair materials with good adhesion, anti-inflammatory activity and regeneration-promoting function. In recent years, hydrogel biomaterials have shown broad

*共同第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 聂佳宁, 马浩宇, 宁相益, 张路悦, 苗灵恩, 冯丽芳. 衰老口腔黏膜溃疡修复水凝胶的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1967-1977. DOI: 10.12677/acm.2026.1693240

application prospects in the field of oral mucosal repair. The material system has been continuously updated and developed, and the loading components have become more diversified and scientific, which have put forward different solutions for the three core challenges of oral ulcer repair in the elderly, such as delayed healing, easy infection and prolonged inflammation. The purpose of this paper is to review the research progress of hydrogel for repairing aging oral mucosal ulcer, sort out the development process of composite hydrogel loading system and loading components, and summarize the research progress of hydrogel, so as to provide theoretical reference for repairing aging oral mucosal ulcer and technical support for serving patients.

Keywords

Aging Oral Mucosa, Oral Ulcer, Hydrogel, Composite Hydrogel, Drug Delivery System, Tissue Repair

Copyright © 2026 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

全球人口结构已迈向老龄化,在众多老年健康问题中,口腔健康问题尤为突出,口腔溃疡和黏膜破损是老年人常见的口腔健康问题,常由局部创伤、免疫力下降、营养缺乏或慢性疾病诱发,因衰老导致的上皮干细胞耗竭、慢性炎症(炎症衰老)、微血管减少及唾液分泌下降等生理性变化,从而导致溃疡愈合延迟、感染风险增加严重影响患者的生活质量。传统的治疗方法(如局部消炎药、镇痛剂或皮质类固醇)虽能缓解症状,但存在疗效有限、易复发或副作用明显等问题。

近年来,生物材料在口腔黏膜修复领域展现出广阔的应用前景。各种复合水凝胶体系因其优异的生物相容性、成膜性和保湿性,被广泛用于创面敷料和药物递送系统。针对衰老口腔黏膜治疗的复杂性,水凝胶体系能够带来更加科学的解决方案,经过研究设计,水凝胶可以具备良好的机械性能和抗菌活性,具有良好的抗炎、免疫调节及促进组织再生作用,甚至能直接刺激上皮细胞增殖与迁移、加速黏膜修复、促进局部血管新生以逆转老龄组织微循环障碍。

本文旨在对衰老口腔黏膜溃疡修复水凝胶的研究进展进行综述,总结复合水凝胶体系的发展进程和研究进展,以为老年口腔黏膜溃疡修复和治疗提供理论参考与解决方案。

2. 衰老口腔黏膜的修复障碍

在生理性衰老过程中,口腔黏膜经历显著退变:上皮层变薄,细胞更新速率骤降;固有层胶原纤维紊乱、交联增加,弹性纤维断裂;唾液腺实质萎缩导致唾液分泌量与质(如富含脯氨酸蛋白[1]、黏蛋白[2])的同步下降,削弱其润滑、缓冲与抗菌屏障作用;黏膜下微血管网密度降低、血流减缓,削弱组织氧供与营养支持。这些微观改变在宏观上表现为黏膜干燥、菲薄、苍白、弹性丧失,易受机械、化学或微生物损伤,且损伤后修复能力显著迟滞。目前,临床上针对口腔黏膜疾病常采用西药来控制症状,然而,这些治疗方法往往难以实现根治,被医界列为口腔病重大难题之一。以治疗口腔溃疡为例,虽然现有多种治疗方案,如含有维生素的粉末、含有类黄酮和壳聚糖[3][4]的商业口腔溃疡贴片,以及生长因子凝胶等药膏,但由于口腔环境动态且潮湿,这些治疗手段在口腔黏膜表面的滞留时间通常不足 2 小时,导致治疗效果有限。

因此, 针对衰老口腔黏膜修复机制开展研究, 并开发创新性再生修复策略, 具有重大科学与临床价值: 在基础研究层面, 深入解析衰老微环境中干细胞行为调控、ECM 动态重构、免疫应答平衡及血管新生网络[5]的关键分子开关, 可填补“衰老-组织再生”理论空白; 在技术转化层面, 探索靶向干细胞激活(如利用小分子化合物、生长因子或基因编辑技术)、仿生 ECM 支架材料构建、抗炎/促血管化生物活性因子递送系统[6]、乃至基因治疗或细胞疗法(如外泌体[7]、间充质干细胞移植)等前沿策略, 旨在突破衰老微环境限制, 重启内源性修复程序或提供外源性再生支持。这些突破性进展有望革新老年口腔黏膜疾病的临床防治模式, 显著提升千万老年患者的口腔健康。在口腔黏膜病变期间, 口腔微环境会发生显著改变, 免疫力下降, 持续的细菌刺激极易引起伤口感染。因此, 对于创面的有效抗菌以及促进口腔黏膜组织在湿润环境下迅速愈合成为了当前重点研究方向。近年来, 国内外众多科研团队围绕这一方向开展了大量研究。例如, 上海大学赵春华教授团队基于口腔内黑暗湿润的特点, 制备了光响应抗菌壳聚糖水凝胶[8] DCS-RuB₂A₂ 用于口腔黏膜的杀菌和快速修复。在黑暗条件下, 该水凝胶能够密封伤口形成屏障, 并发挥天然抑菌作用, 防止外来细菌入侵, 同时其与钆交联聚合物系统[9]为间充质干细胞提供有利于生长的 3D 结构, 通过间充质干细胞释放生长因子等物质, 发挥优异的抗炎和血管生成作用, 快速修复损伤黏膜。北京大学口腔医院郭传斌教授课题组[10]则对抗血管生成药物引起口腔黏膜愈合障碍的机制进行探索, 发现口腔黏膜干细胞(OMSCs) [11]的衰老过程在其中发挥重要作用, 并首次提出应用益生菌短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)改善口腔黏膜愈合障碍。四川大学华西口腔医院赵行教授团队[12]研究开发了一种双功能鸟苷-聚乙炔醇(G-PVA)超分子水凝胶, 通过动态硼酸酯键[13]交联, 融合物理屏蔽与化学修复特性, 在物理上形成高黏附屏障以适应口腔动态环境, 化学上利用鸟苷清除 ROS [14], 减少 DNA 损伤, 并抑制炎症因子, 为放射性口腔黏膜炎的防治提供了新策略。这些研究成果为口腔黏膜修复领域带来了新的思路和方法, 推动着该领域不断向前发展。

3. 复合水凝胶体系

3.1. 天然多糖水凝胶

3.1.1. 壳聚糖

从材料特性上看, 壳聚糖具有出色的生物相容性, 能够与口腔黏膜组织良好地相互作用, 不会引发明显的免疫排斥反应, 为修复过程提供了安全稳定的基础。其生物降解性也十分突出, 在体内可逐步降解为小分子物质, 被机体代谢吸收, 避免了长期残留对组织造成潜在危害。同时, 壳聚糖分子中的氨基使其带有正电荷, 这一特性使其对常见口腔病原菌, 如大肠杆菌[15]、金黄色葡萄球菌[16]等具有显著的抗菌活性。

在促进组织修复方面, 壳聚糖水凝胶能够为口腔黏膜细胞的增殖、迁移提供良好的支撑环境, 其三维结构与细胞外基质相似, 有利于细胞黏附、铺展和生长。并且, 壳聚糖可通过启动成纤维细胞增殖, 促进胶原纤维的合成与有序沉积, 增强修复组织的机械强度, 减少瘢痕形成。此外, 壳聚糖水凝胶还能促进血管生成, 为损伤部位带来充足的营养物质和氧气, 加速组织修复进程。例如, 有研究表明壳聚糖水凝胶能够上调血管内皮生长因子[17] (VEGF)的表达, 促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 从而在损伤部位形成新的血管网络。

3.1.2. 羧甲基壳聚糖

羧甲基壳聚糖[18][19]作为壳聚糖的羧基化衍生物, 最根本的改进在于水溶性的显著提升。壳聚糖仅能在酸性条件下溶解, 在中性及生理 pH 环境中易发生沉淀, 极大限制了其在口腔这类中性湿润环境中的应用。羧甲基化修饰将羧甲基引入壳聚糖分子链, 破坏了链间氢键网络并增加了静电斥力, 使 CMCS

在广泛的 pH 范围内均具有良好的水溶性,不仅能够在中性口腔环境中稳定分散成胶,而且表现出 pH 敏感性溶胀行为。

CMCS 保留了壳聚糖对哺乳动物细胞低毒性、低免疫原性的优点,具有抗菌活性,能够从多个环节主动加速溃疡愈合,同时具备良好的保湿性,能够为溃疡创面维持湿性愈合环境,减少创面水分蒸发和结痂形成,促进肉芽组织填充与中性粒细胞迁移。这对于唾液分泌减少的老年患者尤为关键,因为口腔湿润环境对自然愈合具有不可替代的作用。除了上述本征功能外,羧甲基壳聚糖分子结构中含有丰富的羧基和氨基活性官能团,为化学交联、物理共混及功能化修饰提供了充分的设计空间,使得构建定制化的药物缓释递送系统成为可能。

2023 年,研究者以海藻酸钠、羧甲基壳聚糖和壳聚糖季铵盐为骨架,合成了负载抗炎化合物 3J 的智能复合水凝胶,并在大鼠口腔溃疡模型中进行了系统评估。结果显示,该复合水凝胶具有致密的蜂窝状结构,有利于药物负载和创面通气,同时具备良好的生物降解性;与单水凝胶或单纯药物治疗相比,该载药水凝胶在口腔溃疡治疗中表现出更为优越的疗效。其他研究团队也报道了 CMCS 基复合水凝胶在促进肉芽组织形成、缩短愈合时间方面的积极效果。

3.1.3. 海藻酸钠

作为一种天然可食用多糖,海藻酸钠具有高度的生物安全性和细胞相容性,其口腔用水凝胶产品已在临床上获批使用,无毒副作用且适宜于长期反复应用。更关键的是,口腔作为潮湿且持续活动的生理环境,传统外用药物和敷料极易被唾液冲刷流失,而海藻酸钠水凝胶具备优异的湿性组织粘附能力,接触唾液后可迅速形成凝胶屏障并牢固黏附于黏膜创面,有效抵抗口腔活动和唾液冲刷,实现超过 12 小时的持续滞留,这一特性对口腔自洁能力下降的老年患者尤为重要。在此基础上,海藻酸钠水凝胶可作为理想的局部药物递送载体,实现抗炎、镇痛、抗菌、促血管生成等多种治疗药物的缓释释放,在直接作用于病变部位的同时降低全身给药带来的系统性不良反应,特别适用于需要长期服药且肝肾功能储备有限的老年人群。

多项研究也验证了其临床应用价值:倪秀凤[20]等对 152 例老年吸烟牙周炎患者的随机对照研究显示,龈下刮治后应用海藻酸钠口腔用水凝胶治疗的患者,其牙龈指数、龈沟出血指数、牙周袋深度等牙周指标及龈沟液中炎性因子水平均显著优于应用碘甘油的对照组,3 个月随访复发率仅为对照组的约七分之一(1.3%比 9.6%),且未观察到不良反应增加,表明该水凝胶能有效抑制牙周袋深部炎症并减少短期复发。

3.1.4. 透明质酸钠

透明质酸钠[21][22]作为细胞外基质的核心活性成分,具有主动调控组织修复的生物信号功能。透明质酸是人体天然存在的糖胺聚糖,广泛分布于结缔组织和细胞外基质中,也是唾液和龈沟液的天然组分,因而具有极佳的生物相容性和极低的致敏性。对于上皮萎缩、结缔组织弹性下降的老年口腔黏膜,透明质酸通过其独特的黏弹性与高保水性,可在局部形成一层湿润的保护屏障,减少机械摩擦对脆弱黏膜的损伤,同时为细胞迁移和组织再生提供模拟天然细胞外基质的理想微环境。更为关键的是,透明质酸不仅仅是被动的屏障材料,它通过与细胞表面受体 CD44 和 RHAMM 结合,直接激活成纤维细胞和上皮细胞的迁移、黏附和增殖信号通路,从生物学层面主动促进组织修复。研究表明,透明质酸可显著上调 TGF β 1、PDGFB 和 FGF2 等促迁移、促增殖生长因子的基因表达,并激活 p38 MAPK 和 ERK1/2 等关键信号通路,从而加速口腔软组织创面的再上皮化和胶原有序沉积。这一主动促修复特性,因为它不仅提供被动保护,更能从生物学上逆转老年细胞对修复信号响应迟钝的困境,直接激活因衰老而沉寂的成纤维细胞迁移和增殖能力。

一项纳入 90 例复发性口腔溃疡患者的随机对照研究[23]显示, 每日使用透明质酸凝胶喷于患处 5 天后, 观察组疼痛评分显著低于对照组(氯化钠注射液), 溃疡直径明显缩小, 临床疗效优于对照组。另一项研究比较了透明质酸凝胶与碘甘油治疗复发性口腔溃疡的效果, 治疗组总有效率高达 100%, 而对照组仅为 47.5%, 显示出透明质酸在缓解疼痛和促进愈合方面的明显优势。

然而, 透明质酸钠水凝胶在口腔潮湿环境中的湿黏附能力相对有限, 目前临床证据存在较大的异质性, 仍需经过大量研究突破此瓶颈。

3.2. 蛋白质基水凝胶

3.2.1. 丝素蛋白

丝素蛋白[24], 主要源于蚕茧, 由重链、轻链和糖蛋白 P25 通过二硫键和非共价键连接构成, 这种复杂结构赋予其诸多优良特性, 使其成为口腔黏膜修复材料的理想选择。其良好的生物降解性也十分突出, 在体内可逐步降解为氨基酸等小分子物质, 被机体自然代谢吸收, 避免了长期残留对组织造成潜在危害。丝素蛋白分子还具备独特的二级结构, 能够在不同条件下发生构象转变, 从无规卷曲或 α -螺旋结构转变为 β -折叠结构, 这种转变可调控水凝胶的物理化学性质, 如凝胶化时间、机械强度等。而且, 丝素蛋白对多种细胞(如成纤维细胞、上皮细胞等)具有良好的细胞黏附性, 能够促进细胞在水凝胶表面及内部的黏附、铺展与增殖, 为口腔黏膜组织的再生提供有力支持。在口腔溃疡治疗方面, 有研究[25][26]将负载表皮生长因子的丝素蛋白-海藻酸钠复合水凝胶应用于大鼠口腔溃疡模型, 结果显示该水凝胶能显著促进溃疡愈合, 缩短愈合时间, 且愈合后的黏膜质量更佳。在口腔术后创面修复领域, 将丝素蛋白-壳聚糖复合水凝胶用于口腔颌面外科术后创面, 发现其能有效减少出血、缓解疼痛、预防感染, 促进创面愈合, 提高患者的术后恢复质量。在口腔黏膜创伤修复方面, 将丝素蛋白基水凝胶贴片应用于口腔黏膜创伤患者, 能观察到良好的止血、止痛和促进愈合的效果。

3.2.2. 明胶

明胶[27]复合水凝胶同样可作为理想的临时敷料。其紧密贴合创面的特性, 能够有效隔绝外界细菌入侵, 降低感染风险。例如, 在拔牙后的创口修复中, 该复合水凝胶能够覆盖创面, 提供物理屏障, 减少出血, 缓解疼痛。同时, 通过调节复合比例与交联程度, 可使水凝胶负载生长因子如表皮生长因子[28](EGF), 实现生长因子的缓慢释放, 持续刺激细胞增殖与组织修复, 显著缩短创口愈合时间。

针对口腔溃疡, 海藻酸钠明胶复合水凝胶同样发挥着重要作用。它不仅能保护溃疡面, 避免食物等刺激, 还可通过负载抗菌药物如溶菌酶[29], 抑制口腔内细菌滋生, 减轻炎症反应。一些研究还发现, 在复合水凝胶中添加具有抗炎功效的中药提取物如姜黄素[30], 可进一步增强其对口腔溃疡的治疗效果, 通过抗氧化作用减少氧化应激损伤, 加速溃疡愈合。癌症治疗导致的口腔黏膜炎常伴有疼痛、感染等问题, 严重影响患者生活质量。负载银离子的海藻酸钠明胶复合水凝胶具有广谱抗菌性能, 能够抑制白色念珠菌、铜绿假单胞菌等常见病原菌的生长, 同时促进细胞增殖, 在动物实验中已证实可显著减少黏膜炎导致的溃疡面积。

3.3. 合成高分子水凝胶(聚乙二醇)

聚乙二醇(PEG)水凝胶[31]在口腔黏膜修复中展现出显著的应用潜力, 其独特的理化性质与口腔环境高度适配。PEG 水凝胶由亲水性 PEG 链通过化学或物理交联形成三维网络结构, 具有高含水量(可达 90% 以上)、生物相容性和可降解性。水凝胶的凝胶状结构可覆盖创面, 隔绝外界细菌和机械刺激, 同时通过保水能力维持创面湿润, 促进上皮细胞迁移和增殖。例如, 上海交通大学开发的光偶联 PEG/透明质酸水凝胶[32]通过形成紧密贴合的薄膜, 在口腔动态环境中长效保护创面。通过调节交联密度和复合其他材料

(如聚丙烯酸 PAA), PEG 水凝胶可优化机械性能以匹配口腔组织。例如, PEG/PAA 复合水凝胶通过辐射交联增强湿黏附性, 在口腔黏膜表面的黏附强度显著提升, 而光偶联反应构建的 PEG 水凝胶可在秒级内固化, 形成弹性薄膜抵抗口腔运动干扰。针对复发性阿弗他溃疡[33], PEG 水凝胶通过物理保护和药物递送双重作用加速愈合。例如, 含姜黄素的 PEG 水凝胶可抑制炎症因子释放, 同时通过抗氧化作用减少氧化应激损伤。

如今, 各种类型的水凝胶已经应用于衰老口腔黏膜的修复。一方面, 水凝胶可作为多功能药物载体实现活性成分的局部可控释放; 另一方面, 研究者正致力于赋予水凝胶主动调节衰老微环境的能力。例如, 负载活性氧响应脂质体的动态湿粘附水凝胶[34] (AC-PEG-ALIP) 被证明具有抗炎、抗氧化、组织修复及抗衰老等多重治疗活性。此外, 多酚介导的锌氧协同水凝胶能通过靶向衰老微环境, 减轻细胞的 DNA 损伤和氧化应激, 有效下调 P16、P21 等衰老标志物, 恢复衰老细胞的功能。这些研究表明, 通过合理的材料设计与功能化改造, 水凝胶能够针对衰老口腔黏膜的病理特点进行精准干预。

4. 水凝胶载药

4.1. 抗菌/抗炎策略

4.1.1. 水凝胶载抗生素

水凝胶载甲硝唑体系通过抑制细菌, 减少细菌细胞壁成分如脂多糖等炎症刺激物的释放, 进而降低巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞的活化程度。巨噬细胞被激活后会释放大促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [35]、白细胞介素-6 (IL-6) [36]等, 加重炎症反应。中性粒细胞则通过释放活性氧物质[37]、蛋白酶[38]等, 对周围组织产生损伤。以口腔炎症模型实验为例, 使用该水凝胶后, TNF- α 和 IL-6 水平较未用药组降低约 50%。在炎症模型小鼠口腔黏膜涂抹负载甲硝唑的水凝胶后, 通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测发现, 炎症部位 TNF- α 和 IL-6 含量显著降低, 且组织学观察显示, 炎性细胞浸润程度明显减轻, 血管扩张现象得到缓解。

米诺环素[39]作为一种广谱抗生素, 具备出色的抗菌和抗炎特性, 能有效抑制多种口腔病原菌生长, 如牙龈卟啉单胞菌[40]、具核梭菌[41]等, 这些细菌往往是引发口腔黏膜炎症及感染的关键因素。同时, 米诺环素还能调节免疫反应, 减轻炎症导致的组织损伤, 促进细胞的正常代谢与修复。对于口腔溃疡, 载米诺环素水凝胶同样效果显著。它既能保护溃疡面, 避免食物等刺激物对溃疡部位的二次伤害, 又能通过米诺环素持续抑制口腔内细菌滋生, 减轻炎症反应, 加速溃疡愈合。一些研究还发现, 在载米诺环素水凝胶中添加具有协同作用的成分, 如具有抗炎功效的中药提取物姜黄素, 可进一步增强其对口腔溃疡的治疗效果, 通过抗氧化等多种机制减少氧化应激损伤, 促进溃疡面的修复。

4.1.2. 水凝胶载糖皮质激素

将糖皮质激素(如地塞米松[42]、曲安奈德[43])负载于水凝胶中, 可通过局部缓释实现高效抗炎与组织修复的协同作用, 同时减少全身副作用。例如, 复方氯己定地塞米松口腔凝胶即将地塞米松与氯己定结合形成凝胶制剂, 用于治疗口腔溃疡、口腔黏膜炎等。地塞米松通过抑制炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的释放, 减轻黏膜红肿与疼痛, 而水凝胶的物理屏障作用可隔离外界刺激, 延长药物在创面的滞留时间。研究表明, 局部使用地塞米松凝胶可显著缩短溃疡愈合时间, 并减少传统全身用药引起的免疫抑制风险。地塞米松壳聚糖水凝胶应用于在兔口腔溃疡模型中, 地塞米松通过壳聚糖水凝胶实现局部缓释, 显著减少溃疡面积, 促进表皮生长因子(EGF)的表达与成纤维细胞增殖。壳聚糖本身具有抗菌特性, 与地塞米松协同作用, 可有效控制感染并加速创面愈合。此外, 水凝胶的多孔结构为细胞迁移提供了支架, 促进上皮再生。目前, 水凝胶载糖皮质激素已在口腔溃疡、放化疗引起的口腔黏膜炎等领域展现出临床潜力。

然而,其长期安全性(如糖皮质激素引起的黏膜萎缩)与规模化生产仍需进一步验证。

4.1.3. 水凝胶载中药提取物

黄芪在口腔的湿润环境下,其有效成分得以更好地发挥作用。黄芪中的黄酮类化合物等成分具有显著的抗炎特性,能够抑制炎症因子的产生和释放,减轻口腔炎症反应,缓解疼痛和不适感。有实验[44]-[46]以大鼠为对象,通过口腔炎症诱导剂构建口腔炎症模型,实验组给予不同浓度的黄芪提取物处理,结果显示,实验组大鼠口腔炎症程度明显减轻,炎性细胞因子水平降低,这充分证实了黄芪的抗炎效果。此外,黄芪还能通过清除自由基,减少氧化应激对口腔黏膜的损伤,促进口腔黏膜的健康,而水凝胶的保湿性为黄芪发挥这些作用提供了良好的条件。

四川大学华西口腔医学院研发的介孔硅-白藜芦醇复合敷料[47]利用纳米介孔硅的高比表面积和有序孔道结构,实现天然抗炎成分白藜芦醇的持续释放。白藜芦醇通过抑制 NF- κ B 信号通路,显著降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达,同时上调成纤维细胞迁移与胶原合成能力。该材料在动物模型中使溃疡愈合时间缩短 40%,且具备优异的生物相容性。其优势在于克服了白藜芦醇自身水溶性差、生物利用度低的问题,为天然活性成分的临床应用提供了新思路;有研究者[48]利用益生菌大肠杆菌 Nissle 1917 的外膜囊泡(OMVs)作为生物载体,构建了 COP 纳米复合系统。该系统通过加载铂纳米颗粒和姜黄素,实现了三重协同治疗机制:铂纳米颗粒催化溃疡部位过表达的 H₂O₂ 产生活性氧(ROS),直接杀灭耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA);催化反应同时释放氧气,缓解溃疡局部低氧状态;姜黄素在光动力治疗中增强抗菌效果,而 OMVs 本身携带的脂多糖和肽聚糖等成分通过激活 TLR2/4 通路促进成纤维细胞增殖和血管生成。在感染性口腔溃疡模型中,COP 系统使创面闭合率提高 2.3 倍,菌落数降低 99%以上;波兰研究团队开发的载黄芩素壳聚糖膜[49]结合了天然高分子材料的生物黏附性与植物活性成分的多效性。壳聚糖的阳离子特性有效抑制链球菌生物膜形成,而黄芩素通过清除自由基和下调 COX-2 表达发挥抗氧化抗炎作用。该膜剂采用溶剂浇铸法制备,通过调节壳聚糖分子量与含量实现零级释放动力学,在 72 小时内维持稳定治疗浓度。特别适用于种植体周围炎等深部感染的控制。

4.2. 水凝胶载生长因子类药物[50] [51]

生长因子负载于水凝胶后,其生物活性得以更好地保持。水凝胶可通过修饰或特定的结构设计,实现对口腔黏膜损伤部位的靶向递送。如某些智能水凝胶可对口腔内的 pH 值、温度等变化做出响应,在损伤部位精准释放生长因子,提高治疗的针对性,减少对周围正常组织的影响。该种水凝胶不仅能破坏金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌在体外形成的生物膜,且载入其中的血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)遵循一级释放动力学,可持续释放长达 48 小时。体内外实验均证实其促血管生成潜力与伤口愈合能力,经 PDGF-BB 纳米水凝胶治疗的动物在第 21 天伤口闭合率达 99.5%,与对照组和未治疗组相比,其羟脯氨酸和抗坏血酸含量显著升高。一种新型多酚水凝胶伤口敷料[52],可显著加速伤口闭合。其原因在于该水凝胶能够促进抗炎因子(IL-4、IL-10)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子(TGF- β)表达,加速伤口区域巨噬细胞 M1-M2 转化,抑制促炎因子 IL-1 β 、IL-6 表达,展现出在糖尿病口腔黏膜创伤修复方面的应用潜力。

其中水凝胶载 EGF 优势明显。EGF (40 IU/cm²)激活衰老表皮细胞 EGFR 受体驱动再上皮化的同时,水凝胶材料本身通过多重路径逆转老年愈合障碍:氧化石墨烯复合体系(0.5 wt%)不仅将机械强度提升至 ≥ 120 kPa 以抵御义齿摩擦,其表面含氧基团招募内皮祖细胞上调 VEGF 表达,显著改善老年组织低血供状态。

5. 结语

尽管现有研究表明水凝胶在衰老口腔黏膜修复中具有广阔前景,但多数研究仍停留在单功能或双功

能层面,未能系统应对衰老相关病理改变构成的复杂网络。未来,该领域必须从“被动覆盖 + 单一载药”的传统模式,跃升至“主动感知 - 多靶点调控 - 再生赋能”的智能协同范式。基于此,本文提出一个面向衰老口腔微环境重编程的多功能水凝胶概念框架,其核心在于以时空协同的方式,按照“保护→净化→赋能→再生”的时序逻辑逐级打破修复障碍,具体包括以下四个层级:

第一,物理屏障与动态黏附。水凝胶应具备响应性湿黏附与自适应力学性能,在唾液冲刷和咀嚼应力下长效驻留,同时形成仿生保湿屏障,即刻隔离外界刺激、维持创面湿润稳态。这一层对于唾液腺萎缩、黏膜脆弱的老年患者尤为关键,是后续一切生物效应的物理基础。

第二,抗菌 - 抗炎级联调节。在物理屏障之下,水凝胶应能响应局部感染信号,按需释放广谱抗菌剂,迅速清除病原体,避免感染加重炎症衰老。随后,通过缓释地塞米松、姜黄素或白藜芦醇等抗炎活性物质,抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK 通路,降低 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,促使巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化,从根本上逆转慢性炎症微环境。

第三,衰老细胞清除与衰老相关分泌型调控。这是最具突破性的功能层级。针对衰老黏膜局部累积的 p16^{high}、p21^{high} 衰老细胞,水凝胶可负载特异性 Senolytic 药物,选择性诱导衰老细胞凋亡,释放空间和营养资源;或通过缓释抗氧化纳米酶及 SIRT1 激动剂,抑制 SASP 因子的持续分泌,阻断衰老细胞对邻近干祖细胞的旁分泌抑制作用。这一“清旧促新”策略,将从根源上改善干细胞的宿主微环境。

第四,血管新生与干细胞活化耦合。在清除衰老细胞、抑制炎症之后,水凝胶需启动重建程序。通过设计时序释放系统,早期释放 VEGF、PDGF-BB 等血管生成因子,激活 HIF-1 α /VEGF 轴,修复老年组织缺失的微循环网络,恢复氧供和营养输送;随后释放 EGF、FGF2 或 Wnt 激动剂,并借助其类细胞外基质的三维多孔结构,招募并激活内源性上皮干细胞和间充质干细胞,驱动其定向迁移、增殖和有序分化,最终实现高质量、低瘢痕的黏膜再生。

上述四个层级并非简单功能堆砌,而是在时间维度上先后有序、在空间维度上协同增效的系统工程。围绕这一框架,未来研究应聚焦于以下几个方向:其一,各功能模块释放动力学的精确匹配,以实现最优协同效应;其二,水凝胶降解产物对衰老细胞的长期影响及安全性评价;其三,临床转化中个体化给药方案的制定,针对不同老龄化程度或合并症患者进行定制化设计。此外,将口腔微生态调节和物理刺激响应等前沿策略融入该平台,也将为体系注入更多创新活力。

总而言之,将水凝胶从“被动敷料”升级为“主动修复工程师”,通过多靶点协同逆转衰老黏膜的内在缺陷,不仅有望革新老年口腔溃疡的治疗模式,更将为其他衰老相关软组织缺损修复提供可推广的范本。这一目标的实现,亟需材料科学、衰老生物学、免疫学和口腔临床医学的深度交叉融合,也是本领域最具潜力和挑战的未来方向。

参考文献

- [1] Kubyshkin, V. and Rubini, M. (2024) Proline Analogues. *Chemical Reviews*, **124**, 8130-8232. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.4c00007>
- [2] Ince, D., Lucas, T.M. and Malaker, S.A. (2022) Current Strategies for Characterization of Mucin-Domain Glycoproteins. *Current Opinion in Chemical Biology*, **69**, Article 102174. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102174>
- [3] Mahattanadul, S., Mustafa, M.W., Kuadkaew, S., et al. (2018) Oral Ulcer Healing and Anti-Candida Efficacy of an Alcohol-Free Chitosan-Curcumin Mouthwash. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 7020-7023.
- [4] Kuadkaew, S., Ungphaiboon, S., Phdoongsombut, N., Kaewsuan, S. and Mahattanadul, S. (2021) Efficacy of a Chitosan-Curcumin Mixture in Treating Indomethacin-induced Acute Gastric Ulcer in Rats. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **22**, 1919-1931. <https://doi.org/10.2174/1389201022666210127115427>

- [5] Tonnesen, M.G., Feng, X. and Clark, R.A.F. (2000) Angiogenesis in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **5**, 40-46. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>
- [6] Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., *et al.* (2020) Targeting Cancer Stem Cell Pathways for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
- [7] Pegtel, D.M. and Gould, S.J. (2019) Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*, **88**, 487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
- [8] Yang, N., Zhu, M., Xu, G., Liu, N. and Yu, C. (2020) A Near-Infrared Light-Responsive Multifunctional Nanocomposite Hydrogel for Efficient and Synergistic Antibacterial Wound Therapy and Healing Promotion. *Journal of Materials Chemistry B*, **8**, 3908-3917. <https://doi.org/10.1039/d0tb00361a>
- [9] Bjork, J.W., Johnson, S.L. and Tranquillo, R.T. (2011) Ruthenium-Catalyzed Photo Cross-Linking of Fibrin-Based Engineered Tissue. *Biomaterials*, **32**, 2479-2488. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.12.010>
- [10] 郭玉兴, 郭传斌. 口腔癌肿瘤干细胞研究进展[J]. 北京口腔医学, 2020, 28(1): 46-49.
- [11] Alvites, R.D., Branquinho, M.V., Caseiro, A.R., Amorim, I., Santos Pedrosa, S., Rêma, A., *et al.* (2020) Rat Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem/Stromal Cells (OM-MSCs): A Characterization Study. *International Journal of Cell Biology*, **2020**, Article ID: 2938258. <https://doi.org/10.1155/2020/2938258>
- [12] 赵行. 口腔黏膜黏附材料的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2023, 41(1): 1-10.
- [13] Zhang, W., Zhang, T., Zhong, Y., Zhang, Y., Wang, L., Zhu, F., *et al.* (2024) Dynamic Borate Ester Bond Reinforced Hydroxyethyl Cellulose/Corn Starch Crosslinked Film for Simple Recycling and Regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, **279**, Article 135231. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135231>
- [14] Zorov, D.B., Juhaszova, M. and Sollott, S.J. (2014) Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and Ros-Induced ROS Release. *Physiological Reviews*, **94**, 909-950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
- [15] Kaper, J.B., Nataro, J.P. and Mobley, H.L.T. (2004) Pathogenic Escherichia Coli. *Nature Reviews Microbiology*, **2**, 123-140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
- [16] Bergdoll, M.S. (1991) *Staphylococcus aureus*. *Journal of AOAC International*, **74**, 706-710. <https://doi.org/10.1093/jaoac/74.4.706>
- [17] Takahashi, H. and Shibuya, M. (2005) The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/VEGF Receptor System and Its Role under Physiological and Pathological Conditions. *Clinical Science*, **109**, 227-241. <https://doi.org/10.1042/cs20040370>
- [18] 张春雷, 杨天剑, 饶华新, 等. 苦参碱/壳聚糖/羧甲基壳聚糖载药膜的制备及其体外释放行为分析[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(7): 1024-1028.
- [19] 王训霞. 羧甲基壳聚糖促牙周组织再生的毒理学研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2009.
- [20] 倪秀凤, 沈晶晶, 朱燕华, 等. 海藻酸钠口腔用水凝胶治疗牙周炎老年吸烟患者的短期疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(9): 584-589.
- [21] 蔡同凯, 刘谋治, 邓婕, 等. 透明质酸的作用机制及临床应用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(2): 103-107+131.
- [22] 苏江伟, 张燕, 吴万福, 等. 交联透明质酸钠凝胶研究进展[J]. 山东化工, 2020, 49(2): 75-79.
- [23] 谭荣, 胡冬梅, 胡坤娥. 透明质酸治疗复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 中国美容医学, 2012, 21(14): 420-421.
- [24] Lujerdean, C., Baci, G.M., Cucu, A. and Dezmirean, D.S. (2022) The Contribution of Silk Fibroin in Biomedical Engineering. *Insects*, **13**, Article 286. <https://doi.org/10.3390/insects13030286>
- [25] 巢梦颖, 凌新龙, 刘雨鹭, 等. 丝素蛋白/海藻酸钠水凝胶的制备及其释药性能[J]. 纺织高校基础科学学报, 2023, 36(6): 22-29.
- [26] 吴惠英, 周燕. 海藻酸钠/丝素蛋白复合水凝胶的制备及性能研究[J]. 上海纺织科技, 2019, 47(3): 26-29.
- [27] Mohanto, S., Narayana, S., Merai, K.P., Kumar, J.A., Bhunia, A., Hani, U., *et al.* (2023) Advancements in Gelatin-Based Hydrogel Systems for Biomedical Applications: A State-of-the-Art Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **253**, Article 127143. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127143>
- [28] Cohen, S. (1983) The Epidermal Growth Factor (EGF). *Cancer*, **51**, 1787-1791. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830515\)51:10<1787::aid-cnrcr2820511004>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1787::aid-cnrcr2820511004>3.0.co;2-a)
- [29] Lesnierowski, G. and Kijowski, J. (2007) Lysozyme. In: Huopalahti, R., López-Fandiño, R., Anton, M. and Schade, R., Eds., *Bioactive Egg Compounds*, Springer, 33-42. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37885-3_6
- [30] Hsu, C.H. and Cheng, A.L. (2007) Clinical Studies with Curcumin. In: Aggarwal, B.B., Surh, Y.J. and Shishodia, S., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 471-480.

- https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_21
- [31] Wöhl-Bruhn, S., Bertz, A., Kuntsche, J., Menzel, H. and Bunjes, H. (2013) Variations in Polyethylene Glycol Brands and Their Influence on the Preparation Process of Hydrogel Microspheres. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **85**, 1215-1218. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.02.018>
- [32] Li, X., Wang, Y., Guo, L., Geng, X., Wang, H., Dong, A., *et al.* (2024) Long Duration Sodium Hyaluronate Hydrogel with Dual Functions of Both Growth Prompting and Acid-Triggered Antibacterial Activity for Bacteria-Infected Wound Healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, **274**, Article 133423. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133423>
- [33] Edgar, N.R., Saleh, D. and Miller, R.A. (2017) Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **10**, 26-36.
- [34] Liu, Q., Cong, R., Yu, J., Zhang, X., Tu, J., Dong, Y., *et al.* (2025) Ros-Sensitive Hydrogel System Incorporating Mitochondria-Targeted Liposomes for Periodontitis Treatment. *Materials & Design*, **257**, Article 114557. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.114557>
- [35] Zhang, X., Tian, X., Wang, Y., Yan, Y., Wang, Y., Su, M., *et al.* (2024) Application of Lipopolysaccharide in Establishing Inflammatory Models. *International Journal of Biological Macromolecules*, **279**, Article 135371. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135371>
- [36] Idriss, H.T. and Naismith, J.H. (2000) TNF α and the TNF Receptor Superfamily: Structure-Function Relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, **50**, 184-195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::aid-jemt2>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::aid-jemt2>3.0.co;2-h)
- [37] Tanaka, T., Narazaki, M., Masuda, K. and Kishimoto, T. (2016) Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. In: Ma, X., ED., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 79-88. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_4
- [38] Brieger, K., Schiavone, S., Miller Jr., F.J. and Krause, K. (2012) Reactive Oxygen Species: From Health to Disease. *Swiss Medical Weekly*, **142**, w13659. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13659>
- [39] Wang, X., Ma, J., Zhu, X., Wang, F. and Zhou, L. (2018) Minocycline-Loaded in Situ Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Current Drug Delivery*, **15**, 664-671. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171120120421>
- [40] Reyes, L. (2021) Porphyromonas Gingivalis. *Trends in Microbiology*, **29**, 376-377. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.010>
- [41] McIlvanna, E., Linden, G.J., Craig, S.G., Lundy, F.T. and James, J.A. (2021) Fusobacterium Nucleatum and Oral Cancer: A Critical Review. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 1212. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08903-4>
- [42] Cohen, E.M. (1973) Dexamethasone. In: *Analytical Profiles of Drug Substances*, Elsevier, 163-197. [https://doi.org/10.1016/s0099-5428\(08\)60039-8](https://doi.org/10.1016/s0099-5428(08)60039-8)
- [43] Padula, C., Telò, I., Di Ianni, A., Pescina, S., Nicoli, S. and Santi, P. (2018) Microemulsion Containing Triamcinolone Acetonide for Buccal Administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **115**, 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.031>
- [44] 赵小亮, 王宝忠, 康兴兴, 等. 羧甲基壳聚糖/黄芪多糖水凝胶的制备及性能表征[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(2): 344-348.
- [45] 李琳爱. 负载黄芪-三七提取物的羧甲基壳聚糖-海藻酸钠水凝胶促进大鼠创面修复的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳医学院, 2025.
- [46] Li, J., Li, L., Yu, Y., Qin, R., Yu, C., Chen, C., *et al.* (2025) Effect of Carboxymethyl Chitosan-Sodium Alginate Hydrogel Loaded with Astragalus Membranaceus-Panax Notoginseng on Wound Healing in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1526828. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526828>
- [47] Zhu, W., Dong, Y., Xu, P., Pan, Q., Jia, K., Jin, P., *et al.* (2022) A Composite Hydrogel Containing Resveratrol-Laden Nanoparticles and Platelet-Derived Extracellular Vesicles Promotes Wound Healing in Diabetic Mice. *Acta Biomaterialia*, **154**, 212-230. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.038>
- [48] Zhu, X., Zou, A., Zhao, M., Hou, J. and Xianyu, Y. (2025) Probiotic Vesicles-Implemented Multifunctional Nanotherapeutic Approach for Antibacterial, Anti-inflammatory, and Tissue Regeneration in Bacterial-Infected Oral Ulcer Healing. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, e202050.
- [49] Yong, H., Bi, F., Liu, J., Qin, Y., Bai, R. and Liu, J. (2020) Preparation and Characterization of Antioxidant Packaging by Chitosan, D-A-Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate and Baicalein. *International Journal of Biological Macromolecules*, **153**, 836-845. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.076>
- [50] Xu, W., Zhang, Z., Lu, H., Wu, Y., Liu, J., Liu, S., *et al.* (2022) Biocompatible Polyurethane Conduit Grafted with Vascular Endothelial Growth Factor-Loaded Hydrogel Repairs the Peripheral Nerve Defect in Rats. *Macromolecular Bioscience*, **22**, e2100397. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100397>

-
- [51] Han, Y., Xu, J., Chopra, H., Zhang, Z., Dubey, N., Dissanayaka, W.L., *et al.* (2024) Injectable Tissue-Specific Hydrogel System for Pulp-Dentin Regeneration. *Journal of Dental Research*, **103**, 398-408. <https://doi.org/10.1177/00220345241226649>
- [52] Wang, R., Wang, Z. and Jiang, N. (2025) The Preparation, Properties, and Applications of Polyphenol Hydrogels for the Treatment of Oral Diseases: A Comprehensive Overview. *International Journal of Biological Macromolecules*, **321**, Article 146310. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146310>