综　述

刺激响应型水凝胶修复关节软骨的研究进展

衡　田[1]，赵安莉[1]，陈泓汝[1]，陈　攀[1]，王睿松[1]，张　驰[1,2]　综述　孙富华[1,2]　审校
1.西南医科大学 康复医学系（泸州 646000）；2.西南医科大学附属医院 康复医学科（泸州 646000）

【摘　要】软骨损伤作为临床常见的退行性疾病，治疗手段从传统的保守和手术治疗发展为现在的再生修复，而水凝胶是软骨修复中常用的生物材料。由于软骨复杂的组织特异性，设计开发性能匹配的功能性水凝胶成为重要的发展方向。刺激响应型水凝胶良好的可调控性能和智能的响应性能，使其在软骨修复中表现出独特的优势。本文从内部和外部刺激两个方面，综述了不同类型刺激响应型水凝胶在关节软骨修复中的研究进展，可供临床应用借鉴。

【关键词】关节软骨；刺激响应；水凝胶
【中图分类号】R34　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.015

Research advances in stimuli-responsive hydrogels for articular cartilage repair

HENG Tian[1]，*ZHAO Anli*[1]，*CHEN Hongru*[1]，*CHEN Pan*[1]，*WANG Ruisong*[1]，*ZHANG Chi*[1,2] reviewing *SUN Fuhua*[1,2] checking
1.*Department of Rehabilitation Medicine，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；2.*Department of Rehabilitation，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*

【**Abstract**】Cartilage injury is a common clinical degenerative disease. The therapy changed from the traditional conservative and surgical treatment to regeneration and repair，and hydrogel is a commonly used biomaterial for cartilage repair. Due to the complex tissue specificity of cartilage，the design and development of functional hydrogels with matching performance has become an important direction. Stimuli-responsive hydrogels with excellent controllability and smart response showed unique advantages in repairing cartilage. This paper reviewed studies of hydrogels in articular cartilage repair from two aspects of internal and external stimuli，which can be used for reference in clinical applications.

【**Key words**】Articular cartilage；Stimuli-responsive；Hydrogel

关节软骨是覆盖在关节表面的一层弹性组织，有吸收震荡、缓冲应力、润滑关节表面、防止磨损等重要作用，其损伤可能会导致关节功能恶化[1]。关节软骨损伤来源于运动损伤、炎症、衰老、肿瘤等多种因素，是一种退行性疾病。临床研究表明，60%的膝关节镜检查病人表现为软骨损伤，15%的60岁以上人群表现出软骨损伤的临床症状[2]。如软骨损伤治疗不及时或者治疗方法不当，将会导致骨关节炎（osteoarthritis，OA）[3]。OA虽然不是致命的疾病，但却是致残的主要原因，全球超过3.03亿人面临OA带来的痛苦，给社会造了重大的经济负担[1]。

临床上用于治疗关节软骨损伤的方法很多，主要分为保守治疗和手术治疗。保守治疗主要包括药物治疗、减轻体重、改变生活方式、康复训练、局部封闭、理疗、支具保护等[4]。手术治疗包括关节镜下灌洗与清创术、软骨下钻孔与微骨折成形术、移植修复等[5]。然而这些治疗方法只是暂时缓解症状，没有再生软骨的功能。由于关节软骨不存在血管、神经和淋巴组织，出现缺损后难以自我修复[6-7]。因此，对损伤关节软骨进行修复重建以恢复关节功能，在临床治疗中非常必要。

干细胞刺激、同种自体或异体移植等方法，会引起软骨退化或二次伤害等[8]。利用组织工程技术将药物、生长因子或者细胞与生物材料结合形成人工软骨，使其具有类天然细胞外基质（ECM）的结构[9]，机械性能和微环境可与天然软骨匹配，已成为软骨修复的重要途径[10-11]。水凝胶是一类具有弹性、表面光滑且含水量高的生物材料，通过物理或化学交联可形成类ECM的三维网络结构，具有良好的生物相容性、亲水性和生物

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（81802246）；国家级大学生创新创业训练计划项目（202010632098）；泸州市人民政府-西南医科大学联合项目（2020LZXNYDJ44）
第一作者简介：衡　田，本科生。
通信作者：孙富华，助理研究员，博士。E-Mail：sunfuhua330@163.com
引用本文：衡田，赵安莉，陈泓汝，等. 刺激响应型水凝胶修复关节软骨的研究进展[J]. 西南医科大学学报，2022，45（4）：355-359.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.015

可降解等特性[12-13]。关节腔注射富血小板血浆(PRP)是近年来临床治疗关节炎和软骨损伤的新技术,但是力学强度差,生长因子释放速度不可控等缺点使其在应用中仍受到限制[14]。水凝胶体系中,刺激响应型水凝胶是生物医药应用领域中最重要的类型。刺激响应型水凝胶不仅具有传统水凝胶的特性,还具有可调控的环境刺激响应性,因此还被称为智能水凝胶,已被广泛用于制备可原位形成和生物降解的组织工程支架[15-16]。近些年来,刺激响应型水凝胶在组织工程领域得到了迅速发展,许多新型、有效的水凝胶材料被设计出来并用于制备组织工程支架[17]。本文根据刺激环境不同,从内部(组织环境)和外部环境刺激两个方向,对刺激响应型水凝胶在关节软骨修复中的应用进行介绍。

1 内部刺激型

1.1 pH响应型

pH响应水凝胶由聚电解质构成,其结构中含有酸性(羧酸或磺酸盐)或碱性(铵盐)基团[18],这些基团可以根据pH变化而释放或接受质子,从而使水凝胶发生性能的变化[19]。此类水凝胶主要分为两类,一类带有弱酸性基团,可随pH的升高而溶胀性能下降;一类则带有弱碱性基团,可随pH的下降而溶胀性能下降。这一特点使pH响应型水凝胶已被用作智能药物递送系统治疗软骨损伤,可实现微创治疗,将聚合物水溶液注射到病灶组织,通过组织部位pH刺激原位形成凝胶网络结构[20],达到缓释药物的功能,以减少病人痛苦及相关临床并发症,甚至构建成组织工程支架用于促进软骨再生[21]。

WANG等[22]利用甲基丙烯酸羟乙酯、乙烯基吡咯烷酮和甲基丙烯磷酸胆碱合成了一种pH敏感型水凝胶,流动态聚合物可在pH为6.0~7.4范围内转化为凝胶态。研究中发现,该水凝胶体系可作为糖皮质激素的智能载体,对类似骨关节炎的炎症环境具有一定的治疗效果。另外,pH敏感型水凝胶还可以作为组织工程软骨用于修复损伤部位。YU等用[23]羧甲基壳聚糖(CMCS)和自主合成的动力剂Dy制备了新型水凝胶,其具有良好的pH敏感膨胀性能及自愈合性能。这种水凝胶在不同的pH下表现出不同的溶胀性能,而且自我修复能力对环境没有依赖性,可作为组织支架促进损伤软骨修复。但目前pH敏感型水凝胶在体内修复软骨的研究还较少,有待进一步深入研究。

1.2 离子响应型

离子响应型水凝胶一般是利用聚合物流体对体内外离子强度的响应,实现由溶液向凝胶的形态转变。目前,研究者一方面可以利用特制的水凝胶对体内离子的识别,实现水凝胶性能的调节或者目标药物的靶向性;另一方面还可以在聚合物溶液中添加特定的离子,实现水凝胶的凝胶化,形成类软骨基质结构,以促进软骨再生。

关节软骨损伤部位常伴随内源性一氧化氮(NO)的出现,可以用NO作为智能药物释放体系的触发离子。XIONG等[24]利用二氢吡啶的衍生物对丙烯酰胺进行交联处理,合成了一种新型的亚硝酸盐(NO_2^-)响应的水凝胶。在大鼠关节炎模型中,体内不同浓度NO_2^-触发下,实现水凝胶中药物的按需释放,有利于关节炎的治疗。NO的局部富集进一步会导致严重的炎症反应,消耗过量的NO是治疗关节炎的一种方法。YEO等[25]合成了一种能够消耗NO的智能丙烯酰胺水凝胶,可特定识别NO并发生反应,通过清除NO降低炎症水平,并显示出良好的生物相容性。通过小鼠骨关节炎模型发现,水凝胶可通过消耗NO有效治疗关节炎。

海藻酸盐作为一种常用的生物相容性良好、毒性低、凝胶能力强的生物材料,可以与钙离子(Ca_2^+)发生反应形成稳定的凝胶。PARK等[26]利用Ca_2^+作为触发离子,海藻酸盐/透明质酸盐水凝胶可以调节ATDC5细胞的软骨分化并维持软骨细胞表型,可应用于软骨再生。

1.3 电响应型

电响应型水凝胶以电流作为环境信号来诱导水凝胶的响应,溶液中的离子在电场作用下发生定向迁移,导致凝胶的内外两侧出现离子浓度差,继而引起渗透压的差异,促使水凝胶发生体积和性能的变化[27]。因而使用电活性支架和生物物理刺激(如电刺激和渗透刺激)修复关节软骨组织可治愈因外伤、骨关节炎或运动相关损伤引发的软骨缺损。

软骨是一种带有电荷的多孔结构,具有独特的力学性能的结构组织。传统的三维细胞培养环境无法表现出自然组织所表现出的复杂物理反应。在这项工作中,软骨中带电环境的复制是使用基于聚乙烯醇和聚丙烯酸的聚电解质水凝胶实现的[28]。微孔物理交联冷凝胶的力学响应和形貌与由相同聚合物制成的热处理化学凝胶进行了比较,这是pH依赖性膨胀的结果。与热处理的化学交联凝胶相比,物理冷凝胶的弹性模量随着电荷激活和膨胀而增加,这可以解释为在大电荷密度下聚合物链发生静电硬化。同时,由于电荷的存在,这两种材料对流体流动的渗透性都受到了损害。反应低温凝胶所表现出的软骨力学行为可以在其他聚电解质水凝胶体系中重现,用于制造用于组织修复的仿生细胞支架。

聚电解质水凝胶作为电响应型水凝胶的重要成员,可以用作脱细胞支架,以替代受损组织,也可以用作细胞种子成分,以促进软骨组织的再生和形成。OFFEDDU等[27]基于聚乙烯醇和聚丙烯酸合成的一种

聚电解质水凝胶，和其中嵌入的胶原支架之间的渗透、静电和界面现象与天然软骨的力学行为类似，可用于软骨细胞的3D培养，并利用其带电环境实现软骨的再生。FAROOQI等[29]将水凝胶支架用作人工细胞外基质，并施加电刺激以促进缺陷部位的增殖，分化和细胞生长。提供了一种用于软骨组织工程的电活性水凝胶的仿真模型，然后计算了电刺激对用作软骨修复植入物的圆形水凝胶样品的影响，并对软骨组织和接种细胞的水凝胶支架的直接或间接电刺激进行了探究，研究发现通过对电刺激两种类型的都可能对软骨组织工程学方法有益。

2 外部刺激型

2.1 温度响应型

温度响应型水凝胶是指聚合物溶液在特定温度条件中（一般是生理温度）可转变为凝胶状态的生物材料，如聚N-异丙基丙烯酰胺（PNIPAAm）、壳聚糖（CS）和泊洛沙姆等[30-32]。此类水凝胶的三维网状结构可利用温度的变化进行调节，既可作为智能药物递送系统，又有利于细胞的负载和生长，在软骨修复中具有独特的优势。

PAN等[14]将黑磷纳米片（BPNs）掺杂于富血小板血浆（PRP）/壳聚糖水凝胶，制备了新型纳米温敏水凝胶。在近红外照射下可控制BPNs降解产物的释放，为成骨分化提供充足原料，促进骨组织再生。体内外研究发现，PRP能有效改善间充质干细胞在壳聚糖热敏水凝胶上的粘附，增加细胞容量。在小鼠关节炎模型中，水凝胶可控释放的药物可降低关节的水肿程度，良好的润滑可减少摩擦保护关节软骨。ROTHRAUFF等[33]将胃蛋白酶可溶性脱细胞肌腱、甲基丙烯酸酯（GelMA）功能化软骨细胞外基质与甲基丙烯酸/明胶温度响应水凝胶作对照。当植入骨髓间充质干细胞(MSCs)并在软骨细胞培养基中培养时，与非甲基丙烯酸ECM水凝胶相比，甲基丙烯酸ECM水凝胶的收缩较少。通过基因表达、生化成分和组织学分析，GelMA水凝胶在形成过程中，更有利于蛋白聚糖和II型胶原的沉积。其作为软骨组织工程，可以发挥与胃蛋白酶溶解软骨和肌腱水凝胶相当功效的能力。

水凝胶类ECM的三维结构有利于细胞的黏附和生长，可开发性能优异的软骨组织工程支架。WANG等[34]用透明质酸（HA）修饰PNIPAAm制备了一种可注射温敏水凝胶。体外研究表明，兔脂肪干细胞（rADSC）在这种水凝胶中表现出更高的活力以及软骨分化能力。进一步将负载rADSC的水凝胶注射到兔关节滑膜腔中，通过糖胺聚糖（GAG）和II型胶原的组织形态染色结果发现，这种新型的载细胞水凝胶更有利于软骨形成。MELLATI等[35]的研究也发现，利用CS和PNIPAAm的共聚合成的温敏型水凝胶可以模拟天然关节软骨的带状组织。研究中将其作为间充质干细胞(mesenchymal stem cells，MSCs)的载体，微条纹环境可以调控细胞的排列和伸展。通过GAG和胶原的组化染色发现，微图案化区域可形成类软骨浅表区结构组织，而没有图案的区域形成类似软骨的中间区。利用温敏型水凝胶装载细胞，通过仿生结构设计，可构建模拟软骨多区域的组织工程支架。

2.2 光响应型

光响应型水凝胶可在一定波长的光，如紫外光(UV)、可见光和近红外光（NIR）等，诱导下交联形成凝胶结构或发生降解，分为光交联型水凝胶和光降解型水凝胶。光交联型水凝胶因其较强的原位成型能力，与力学性能、生物相容性良好的胶原等材料配伍可与天然软骨的力学匹配，常被用作制备组织工程支架[36]。

ZHOU等[37]利用明胶丙烯酸甲酯（GelMA），氧化葡聚糖（ODex）和明胶开发了一种双网络水凝胶(M-O-G)，类似于天然软骨ECM，该水凝胶可通过动态共价交联和紫外（UV）光交联，形成双层交联网络，具有优异的力学性能和快速恢复能力。为模拟体内环境，研究中建立兔髌骨软骨缺损模型，并将水凝胶填充在缺损处，组织学评估显示其具有较强的粘附性和组织整合性。

为增强与原生软骨组织的整合性，LIM等[38]利用三(2,2 -联吡啶)二氯钌(II)和过硫酸钠作为引发剂，合成了一种可见光响应的双功能化酪胺-甲基丙烯酰明胶(GelMA-Tyr)。将预水凝胶溶液在紫外光照射下注射到不规则软骨缺损处，验证了该水凝胶的挤压打印性能和原位成型能力。通过与天然软骨中的蛋白质结合，实现水凝胶与组织的整合性。因此，可以为软骨的再生提供适宜的环境。

2.3 磁响应型

磁响应型水凝胶通常是指将磁性纳米颗粒（MNPs）掺杂于聚合物水凝胶中制成的无机/有机复合材料，其同时兼有水凝胶的众多优良特性和磁性材料的磁响应特性。通过外界磁场的刺激作用，磁性纳米粒子在水凝胶内自由振动，调节网孔结构，调控生物相容性和药物释放速度，可促进软骨修复[39-40]。

HUANG等[41]以四氧化三铁（Fe_3O_4）、聚乙烯醇（PVA）和Ⅱ型胶原（COLII）为原料，以一定的原料配比制备了新型磁性纳米复合水凝胶。不同掺入量的Fe_3O_4使复合水凝胶表现出可调节的物理性能、溶胀性能和细胞相容性，Fe_3O_4/PVA/COLII的配比为5:95:5时，纳米复合水凝胶具有良好的综合性能，为临床治疗软骨组织缺损提供了新的途径。磁性纳米粒子的存在同样可调节细胞的生长行为。BONHOME-ESPINOSA等[42]制备了利用纤维蛋白-琼脂糖水凝胶包埋磁性纳

米粒子制备出新型三维磁性生物材料。磁性纳米颗粒的加入可以控制其溶胀性能，为人透明软骨细胞体外存活和增殖提供适宜环境。因此在水凝胶中负载细胞构建透明软骨样工程组织，并可用于软骨修复。

2.4 机械响应型

机械响应型智能水凝胶在软骨修复中的应用仍处于起步阶段。此类水凝胶在外部机械应力的刺激下，聚合物可在流动态和凝胶态之间转变，触发点相较与其他刺激简单，易操作[43]。

LEONE等[44-45]利用羧甲基纤维素为基础材料进行酰胺化处理，50%的羧基被转化成氨基，流变学表征发现，交联处理得到的水凝胶(CMCA)表现出粘弹性，使其可用于软骨的填充。进一步的研究显示，该水凝胶具有显著的机械应力响应性能在去除机械应力后，水凝胶可以恢复其原始形状，这一发现证明了它们具有可注射的潜力。通过体外研究发现，正常人关节软骨细胞可以在该水凝胶上良好的生长，水凝胶上的软骨细胞产生了更多的胶原蛋白和蛋白聚糖的细胞外基质成分。在兔软骨损伤模型中，通过与透明质酸水凝胶作对比，组织学切片结果显示，CMCA修复的缺损部位形成了一层混合纤维软骨具有规则而光滑的表面，软骨细胞在新的透明软骨中呈现簇状和柱状，与天然软骨类似。该水凝胶在体内修复软骨缺损中具有良好的性能。

3 小结与展望

刺激响应型水凝胶因其良好的力学匹配性、生物相容性和独特的智能调控性使其在软骨修复领域得到广泛应用。由于关节软骨不含血管导致关节软骨中营养交换或软骨前体细胞循环受到限制，阻碍了受损区域的愈合过程，智能水凝胶为关节软骨损伤的修复提供了新的方法，其可通过内外环境因素的刺激，在损伤部位完成原位填充。刺激响应性能及类细胞外基质结构可满足智能给药并促进软骨修复，而生物可降解性可为再生软骨提供充足空间，并通过新陈代谢排出体外，刺激响应型水凝胶实现了在时间尺度和空间尺度上对软骨损伤的治疗。此类水凝胶通常满足以下性能：①与关节软骨匹配的弹性模量；②促软骨细胞ECM的形成，抑制肥大软骨细胞的形成和矿化；③提供软骨再生的空间和养分。

软骨在发生损伤后体内环境的变化往往是微弱的，设计更灵敏的触发点是pH、离子响应型水凝胶的重要发展方向。另外机械应力、磁和热等触发因子是从外部控制，如何更精准、适时施加刺激因子是应用中的关键。无论是内部还是外部刺激型水凝胶，单一的性能都难以满足软骨修复的临床需求。因此，从材料设计角度，可开发多种触发点型的水凝胶，如pH-温度敏感型等，以适应关节软骨修复不同阶段的性能；从结构构建角度，可选择合适的加工方式实现4D打印，使其满足不同的软骨缺损形状或程度的需要。

随着医学以及生物功能材料的发展，刺激响应型水凝胶在软骨损伤中的应用不再局限于单一的药物递送，利用结构和性能的设计，使其在软骨的缺损修复和功能替代方面拥有了广泛的应用前景。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1789-1858.

[2] VILELA CA, CORREIA C, DA SILVA MORAIS A, *et al*. In vitro and in vivo performance of methacrylated gellan gum hydrogel formulations for cartilage repair[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(7): 1987-1996.

[3] ARMIENTO AR, STODDART MJ, ALINI M, *et al*. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: learning from biology [J]. Acta Biomater, 2018, 65: 1-20.

[4] 王关杰，张磊，扶世杰. 物理治疗在膝骨关节炎康复治疗中的应用[J]. 西南医科大学学报，2017，40(2): 209-213.

[5] 张才东，张忠杰，鲁晓波，等. 胫骨平台骨折术后继发创伤性膝关节炎行全膝关节置换术的疗效分析[J]. 泸州医学院学报，2015，38(4): 397-400.

[6] WEI W, MA YZ, YAO XD, *et al*. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration[J]. Bioact Mater, 2021, 6 (4): 998-1011.

[7] HUANG BJ, HU JC, ATHANASIOU KA. Cell-based tissue engineering strategies used in the clinical repair of articular cartilage [J]. Biomaterials, 2016, 98: 1-22.

[8] CAMARERO-ESPINOSA S, ROTHEN-RUTISHAUSER B, WEDER C, *et al*. Directed cell growth in multi-zonal scaffolds for cartilage tissue engineering[J]. Biomaterials, 2016, 74: 42-52.

[9] WU JW, CHEN Q, DENG C, *et al*. Exquisite design of injectable hydrogels in cartilage repair[J]. Theranostics, 2020, 10(21): 9843-9864.

[10] LI JW, CHEN GJ, XU XQ, *et al*. Advances of injectable hydrogel-based scaffolds for cartilage regeneration[J]. Regen Biomater, 2019, 6(3): 129-140.

[11] GAO F, XU ZY, LIANG QF, *et al*. Osteochondral regeneration with 3D-printed biodegradable high-strength supramolecular polymer reinforced-gelatin hydrogel scaffolds[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(15): 1900867.

[12] LIU JY, YANG B, LI MH, *et al*. Enhanced dual network hydrogels consisting of thiolated chitosan and silk fibroin for cartilage tissue engineering[J]. Carbohydr Polym, 2020, 227: 115335.

[13] PIANTANIDA E, ALONCI G, BERTUCCI A, *et al*. Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery [J]. Acc Chem Res, 2019, 52(8): 2101-2112.

[14] PAN WZ, DAI CB, LI Y, *et al*. PRP-chitosan thermoresponsive hydrogel combined with black phosphorus nanosheets as injectable biomaterial for biotherapy and phototherapy treatment of rheumatoid arthritis[J]. Biomaterials, 2020, 239: 119851.

[15] LAVRADOR P, ESTEVES MR, GASPAR VM, *et al*. Stimuli-responsive nanocomposite hydrogels for biomedical applications [J]. Adv Funct Mater, 2020, 31(8): 2005941.

[16] 孙富华,张驰.机械响应生物材料在骨损伤再生康复中的应用[J].西南医科大学学报,2021,44(5): 531-537.
[17] YUE YY, LUO HM, HAN JQ, *et al*. Assessing the effects of cellulose-inorganic nanofillers on thermo/pH-dual responsive hydrogels[J]. Appl Surf Sci,2020,528: 146961.
[18] AHMED EM. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review[J]. J Adv Res,2015,6(2): 105-121.
[19] GUO ZR, MA W, GU HJ, *et al*. pH-Switchable and self-healable hydrogels based on ketone type acylhydrazone dynamic covalent bonds[J]. Soft Matter,2017,13(40): 7371-7380.
[20] AFZAL S,MASWAL M,DAR AA. Rheological behavior of pH responsive composite hydrogels of chitosan and alginate: characterization and its use in encapsulation of citral[J]. Colloids Surf B Biointerfaces,2018,169: 99-106.
[21] BAYAT MR, DOLATABADI R, BAGHANI M. Transient swelling response of pH-sensitive hydrogels: a monophasic constitutive model and numerical implementation[J]. Int J Pharm,2020,577: 119030.
[22] WANG CY,JAVADI A,GHAFFARI M,*et al*. A pH-sensitive molecularly imprinted nanospheres/hydrogel composite as a coating for implantable biosensors[J]. Biomaterials, 2010, 31(18): 4944-4951.
[23] YU R, ZHANG Y, BARBOIU M, *et al*. Biobased pH-responsive and self-healing hydrogels prepared from O-carboxymethyl chitosan and a 3-dimensional dynamer as cartilage engineering scaffold[J]. Carbohydr Polym,2020,244: 116471.
[24] XIONG JL,XIE RX,WANG Y,*et al*. Nitrite-responsive hydrogel: smart drug release depending on the severity of the nitric oxide-related disease[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(46): 51185-51197.
[25] YEO J, LEE YM, LEE J, *et al*. Nitric oxide-scavenging nanogel for treating rheumatoid arthritis[J]. Nano Lett, 2019, 19(10): 6716-6724.
[26] PARK H,LEE HJ,AN H,*et al*. Alginate hydrogels modified with low molecular weight hyaluronate for cartilage regeneration[J]. Carbohydr Polym,2017,162: 100-107.
[27] OFFEDDU GS,TANASE CE,TOUMPANIARI S,*et al*. Stiffening by osmotic swelling constraint in cartilage-like cell culture scaffolds[J]. Macromol Biosci,2018,18(11): e1800247.
[28] OFFEDDU GS,MELA I,JEGGLE P,*et al*. Cartilage-like electrostatic stiffening of responsive cryogel scaffolds[J]. Sci Rep,2017,7: 42948.
[29] FAROOQI AR,ZIMMERMANN J,BADER R,*et al*. Numerical simulation of electroactive hydrogels for cartilage-tissue engineering[J]. Materials (Basel),2019,12(18): 2913.
[30] MALEKTAJ H, IMANI R, SIADATI MH. Study of injectable PNIPAAm hydrogels containing niosomal angiogenetic drug delivery system for potential cardiac tissue regeneration[J]. Biomed Mater,2021,16(4): 045031.
[31] LEE S, CHOI JH, PARK A, *et al*. Advanced gellan gum-based glycol chitosan hydrogel for cartilage tissue engineering biomaterial[J]. Int J Biol Macromol,2020,158: 452-460.
[32] LIU JY,FANG Q,LIN H,*et al*. Alginate-poloxamer/silk fibroin hydrogels with covalently and physically cross-linked networks for cartilage tissue engineering[J]. Carbohydr Polym, 2020, 247: 116593.
[33] ROTHRAUFF BB,COLUCCINO L,GOTTARDI R,*et al*. Efficacy of thermoresponsive, photocrosslinkable hydrogels derived from decellularized tendon and cartilage extracellular matrix for cartilage tissue engineering[J]. J Tissue Eng Regen Med,2018,12(1): e159-e170.
[34] WANG CZ,ESWARAMOORTHY R,LIN TH,*et al*. Enhancement of chondrogenesis of adipose-derived stem cells in HA-PNIPAAm-CL hydrogel for cartilage regeneration in rabbits[J]. Sci Rep,2018,8(1): 10526.
[35] MELLATI A, FAN CM, TAMAYOL A, *et al*. Microengineered 3D cell-laden thermoresponsive hydrogels for mimicking cell morphology and orientation in cartilage tissue engineering[J]. Biotechnol Bioeng,2017,114(1): 217-231.
[36] JI XF,LEI ZH,YUAN M,*et al*. Cartilage repair mediated by thermosensitive photocrosslinkable TGFβ1-loaded GM-HPCH via immunomodulating macrophages, recruiting MSCs and promoting chondrogenesis[J]. Theranostics,2020,10(6): 2872-2887.
[37] ZHOU FF,HONG Y,ZHANG XZ,*et al*. Tough hydrogel with enhanced tissue integration and in situ forming capability for osteochondral defect repair[J]. Appl Mater Today,2018,13: 32-44.
[38] LIM KS,ABINZANO F,BERNAL PN,*et al*. One-step photoactivation of a dual-functionalized bioink as cell carrier and cartilage-binding glue for chondral regeneration[J]. Adv Healthc Mater,2020,9(15): e1901792.
[39] TANG JD, QIAO YC, CHU YH, *et al*. Magnetic double-network hydrogels for tissue hyperthermia and drug release[J]. J Mater Chem B,2019,7(8): 1311-1321.
[40] HUANG JH, JIA ZF, LIANG YJ, *et al*. Pulse electromagnetic fields enhance the repair of rabbit articular cartilage defects with magnetic nano-hydrogel[J]. RSC Adv,2019,10(1): 541-550.
[41] HUANG JH,LIANG YJ,HUANG ZW,*et al*. Preparation, characterization, and biological testing of novel magnetic nanocomposite hydrogels[J]. ACS Omega,2020,5(17): 9733-9743.
[42] BONHOME-ESPINOSA AB, CAMPOS F, DURAND-HERRERA D,*et al*. In vitro characterization of a novel magnetic fibrin-agarose hydrogel for cartilage tissue engineering[J]. J Mech Behav Biomed Mater,2020,104: 103619.
[43] NANDI N, GAYEN K, GHOSH S, *et al*. Amphiphilic peptide-based supramolecular, noncytotoxic, stimuli-responsive hydrogels with antibacterial activity[J]. Biomacromolecules, 2017, 18(11): 3621-3629.
[44] LEONE G, FINI M, TORRICELLI P, *et al*. An amidated carboxymethylcellulose hydrogel for cartilage regeneration[J]. J Mater Sci Mater Med,2008,19(8): 2873-2880.
[45] NANDGAONKAR AG, KRAUSE WE, LUCIA LA. Fabrication of cellulosic composite scaffolds for cartilage tissue engineering[M]//LIU HN. Nanocomposites for Musculoskeletal Tissue Regeneration. Duxford, UK: Woodhead Publishing, 2016: 187-212.

（2021-03-17 收稿,2022-03-25 修回）