

# 甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶在软骨损伤与修复中的应用研究进展<sup>▲</sup>

赵瑞良<sup>1</sup> 滕佳茵<sup>2</sup> 唐上城<sup>1</sup> 陆定贵<sup>1\*</sup>

(1 右江民族医学院,广西百色市 533000;2 南宁市第一人民医院,广西南宁市 530022)

**【摘要】** 甲基丙烯酸酯化明胶(GelMA)水凝胶是一种新型的生物材料,近年来在软骨组织工程领域受到广泛关注。本文旨在从GelMA水凝胶的物理化学性质和制备方法、国内外学者对GelMA水凝胶在软骨组织工程方面的研究成果、GelMA水凝胶在软骨组织工程中应用存在的问题和未来的发展方向概述GelMA水凝胶在软骨损伤与修复方面的最新研究进展,并提出未来的研究应该侧重于提高GelMA水凝胶的力学性能、生物相容性和细胞亲和性,以及与其他生物材料的结合应用等方面,进一步推动其在软骨损伤与修复方面的应用。

**【关键词】** 甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶;软骨组织工程;损伤与修复;研究进展

**【文章编号】** 1673-6575(2024)02-0181-06

DOI:10.11864/j.issn.1673.2024.02.16

软骨是人体重要的组织之一,其功能是缓冲和分散关节压力,保护关节表面免受磨损和损伤,但因其缺乏血液供应和深层细胞的有限再生能力,软骨损伤和病变的治疗一直是医学领域的难题<sup>[1-4]</sup>。目前关节软骨损伤的治疗方法包括保守治疗和手术治疗。保守治疗包括休息、物理治疗、药物治疗等。手术治疗则是指利用关节镜等手术器械进行关节内修复。常用的手术治疗方法包括关节镜下微创手术、软骨移植、软骨细胞移植等<sup>[5]</sup>。尽管关节软骨损伤修复的方法不断发展改进,但仍存在不足和局限性。(1)再生能力有限:即使关节软骨进行了修复,也难以完全恢复软骨组织原有的结构和功能。(2)长期康复:关节软骨损伤的修复需要长期的康复训练,需要患者坚持康复训练,这对患者的身体和心理都具有挑战性。(3)不适用于所有患者:部分患者的软骨损伤发展至无法修复的程度,或患者的身体状况不适合进行手术治疗。(4)费用高昂:软骨修复方法需要使用昂贵的生物材料和设备,因此费用高昂,患者经济负担较大。(5)可能出现并发症:软骨修复手术存在一定风险,例如出现术后感染、血栓形成等并发症。因此,研发能够替代或再生具有适当力学性能、良好生物相容性甚至优异生物活性的软骨组织的人工植入物可能是解决上述问题的途径。

水凝胶具有仿生软骨组织的特性,如含水量高、富有弹性、耐摩擦性等,已被广泛用于构建软骨修复材料。其中,甲基丙烯酸酯化明胶(gelatin methacryloyl, GelMA)作为最常用的水凝胶材料之一,兼具天然和合成生物材料的特征,具有适合细胞生长和分化的三维结构、优异的生物相容性和细胞反应特性,可替代人工基底膜或其他天然胶原蛋白水凝胶。此外, GelMA水凝胶具备良好的温敏凝胶特性和可降解性,其机械性能可调,能模拟软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)诱导间充质干细胞的增殖及向软骨分化,且GelMA水凝胶还可以与其他生物材料相结合,如羟基磷灰石、聚乳酸等,以提高其生物学性能和力学性能。以上众多优点使得GelMA水凝胶成为软骨修复体系中最常见的组成部分。迄今为止, GelMA水凝胶生物材料因其物理和生化特性而被广泛研究,应用范围从药物输送到组织工程,但其在软骨组织工程领域尚未得到充分挖掘。因此,本文通过对国内外GelMA水凝胶在软骨损伤与修复领域的最新研究进展进行综合分析,旨在为研究者提供有关GelMA水凝胶在软骨组织工程领域的研究思路和方向。

## 1 GelMA水凝胶的物理化学性质和制备方法

**1.1 GelMA水凝胶的物理化学性质** GelMA是由明胶和甲基丙烯酸甲酯(methyl methacrylate, MMA)共聚合而成的水凝胶。与传统明胶相比, GelMA水凝胶具有更高的机械强度和可调性,可通过改变MMA的浓度和聚合度来调节其性质。此外, GelMA水凝胶还

▲基金项目:广西自然科学基金项目(编号:2022JJA140041);广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z-L2023872)

\*通信作者

具有良好的生物相容性和生物降解性,可在体内逐渐降解为明胶和MMA<sup>[6]</sup>。

**1.2 GelMA水凝胶的制备方法** 自2000年Van Den Bulcke等<sup>[7]</sup>首次合成GelMA水凝胶以来,经过数十年的发展,GelMA水凝胶的合成变得愈加多样化及复杂化。目前常见的GelMA水凝胶制备方法主要有5种。(1)明胶和MMA的共聚合法:这是最常见的制备GelMA水凝胶的方法之一,此方法操作简单、成本较低,适用于大规模生产。但对MMA稳定性的要求较高,易出现质量问题。(2)光化学交联法:光化学方法通过光敏剂引发紫外线或可见光照射来进行交联,无须高温和高压条件,对细胞友好。但因为不同的光敏剂有其优缺点,需谨慎选择光敏剂<sup>[8]</sup>。(3)热交联法:此方法无须光敏剂,可在常温下进行,对细胞和生物分子友好,但需较长时间和较高温度。(4)化学交联法:化学交联方法使用化学交联剂,如1-乙基(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和甲基丙烯酸2-羟基乙酯,但此方法可能对细胞产生毒性影响,需要谨慎使用。(5)3D打印法:3D打印技术可以制备具有复杂结构的GelMA水凝胶支架,但设备和材料成本较高,制作时间较长,可能对细胞产生不良影响。在GelMA水凝胶的制备过程中,需要注意控制温度、光强度和光敏剂浓度,以确保得到的水凝胶具有良好的性能和生物相容性。

综上所述,GelMA水凝胶的制备方法多种多样,研究人员可根据具体应用需求选择适合的方法,并通过调控材料性质来满足软骨组织工程的要求。今后的发展也将侧重于进一步改进制备方法,以推动软骨修复领域的研究和应用。

## 2 GelMA水凝胶在软骨损伤修复中的作用

关节软骨是透明、均匀、富含胶原蛋白的组织,具备重要的缓冲和支撑功能。然而,因其有限的再生能力和缺乏血液供应,软骨损伤一直是医学难题。为了解决这一难题,研究者转向软骨组织工程,其中GelMA水凝胶备受关注。GelMA水凝胶可模拟软骨的性质,如弹性和生物相容性等,为软骨修复提供新途径。软骨由细胞和基质组成,细胞包括成纤维细胞和软骨母细胞,其在软骨发育和修复中扮演关键角色;胶原蛋白、硫酸软骨素等基质成分赋予软骨特殊性质。然而,软骨损伤的修复面临着挑战,包括有限的再生能力、需长期康复、不适用于所有患者和费用高昂等。因此,GelMA水凝胶等生物材料的开发成为替代和再生软骨的关键。

GelMA水凝胶具备优异的生物相容性、可调的机械性能和可降解性,适用于软骨细胞生长和分化,其应用范围从药物输送到组织工程<sup>[9]</sup>。通过调节GelMA的性质,如生物相容性、力学性能及与其他生物材料的结合性,可以满足不同软骨修复需求。尽管GelMA在软骨损伤修复中具有潜力,但仍需克服挑战,如生物材料的相容性和细胞反应等。因此,未来的研究仍需进一步改进GelMA水凝胶的特性,以推动软骨组织工程的发展。

**2.1 GelMA协同其他材料构建多功能复合载体应用于软骨组织工程** 作为组织工程的核心组成部分,支架对软骨再生具有至关重要的影响,尤其是在具有免疫能力的大型动物和人体中。因此,为了能设计出适合骨组织修复的生物材料,首先,需要了解天然骨组织的结构和组成,并根据天然骨组织的特性选择合适的生物材料。其次,设计的支架还应具有与天然骨组织相似的机械性能,以及适合软骨再生的结构、降解速率和力学性能<sup>[6,10]</sup>。为解决上述问题,Xia等<sup>[11]</sup>通过一系列策略来优化支架制造,将明胶和透明质酸制备成水凝胶后采用3D打印技术对外部3D形状和内部孔结构进行精确控制。然后,将甲基丙烯酸酐和光引发剂引入水凝胶系统中,使材料在3D打印过程中可光固化。在此基础上,采用冻干技术进一步提高机械性能和延长降解时间。在整合光固化、3D打印和冻干技术后,该团队成功用明胶和透明质酸制成人耳鼻形支架,与原始数字模型相比,两种支架的形状相似度均为90%以上。50%填充密度的支架具有适合细胞分布、黏附和增殖的适当内部孔结构。此外,冻干技术进一步增强3D打印水凝胶的机械强度,并减缓其与软骨再生相匹配的降解速率。最重要的是,支架与软骨细胞相结合,在体外和自体山羊模型中成功地再生了具有典型腔隙结构和软骨特异性细胞外基质的成熟软骨。该团队的研究为天然聚合物建立了新型支架制造策略,并为软骨再生提供了一种具有令人满意的外形、孔结构、机械强度、降解率和弱免疫原性的新型天然3D支架。

在软骨组织工程中,力学性能较差的生物大分子无法满足作为生物支架的严格承载要求,目前鲜有研究致力于制造高强度明胶水凝胶。Gao等<sup>[12]</sup>通过聚(N-丙烯酰基-2-甘氨酸)(PACG)和GelMA共聚成功制备了一种新型可生物降解的超分子氢键强化化学交联明胶水凝胶。在该研究中,PACG裂解动态氢键可以显著增强和硬化固有的弱GelMA水凝胶,

使其具有高抗压强度(高达 12.4 MPa)和压缩模量(高达 837 kPa),远优于 GelMA 水凝胶(抗压强度 $\approx$ 200 kPa、压缩模量 $\approx$ 100 kPa),而不会破坏其热敏印刷适性。反之,GelMA 的化学交联有助于稳定固有瞬态的 PACG 网络,通过调整 ACG/GelMA 比率显示出可调节的生物降解性。此外,由 PACG-GelMA-Mn<sup>2+</sup>顶层和 PACG-GelMA 水凝胶-生物活性玻璃底层组成的生物杂交梯度水凝胶支架,在加速大鼠膝关节骨软骨缺损软骨和软骨下骨修复方面表现出优异的性能。稍微遗憾的是这种策略目前仅适用于增强天然生物大分子水凝胶的机械强度而不能直接用于细胞打印,因为小分子 ACG 单体与 GelMA 混合会产生墨水。

Zhou 等<sup>[13]</sup>以 GelMA 和氧化铁纳米颗粒(Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)为材料,通过化学键合制备了一种刚度可调的新型杂化水凝胶,该杂化水凝胶的刚度可以通过调节磁性纳米粒子的浓度来实现,该水凝胶还能调节包括细胞形态、微丝和软骨细胞杨氏模量在内的细胞特性。此外,Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GelMA 混合水凝胶促进了线粒体的氧化磷酸化并促进软骨细胞中脂质的分解代谢,这意味着杂化水凝胶可以产生更多的 ATP 和代谢物质用于细胞生理活动和细胞器成分替换。另外,在大鼠软骨缺损模型中,Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GelMA 混合水凝胶也表现出了具有促进缺损修复的巨大潜力。Wang 等<sup>[14]</sup>利用  $\epsilon$ -聚赖氨酸能静电吸收带负电荷聚集体的性能和苯硼酸可逆共价相互作用的性能来修饰 GelMA 水凝胶,制备了一种改性 GelMA 水凝胶(Gel-EPL/B), $\epsilon$ -聚赖氨酸能有效吸附邻近软骨组织的软骨细胞分泌的蛋白多糖,为软骨修复提供了良好的三维微环境。苯硼酸使水凝胶具有应力松弛特性,从而使水凝胶更适合软骨细胞的力学特性。体内外研究结果表明水凝胶表现出有效的生物相容性。与 GelMA 对照组相比,Gel-EPL/B 对软骨细胞表现出更强的活性,可以诱导分泌更多的细胞外基质,提高干细胞的软骨分化潜能,水凝胶可促进软骨缺损的组织修复。

**2.2 GelMA 负载生物活性因子应用于软骨组织工程** 单一 GelMA 水凝胶支架很难实现严重软骨缺损处的高效、快速愈合,因此需要负载活性因子来增强软骨再生能力。线粒体功能障碍和氧化应激损伤是骨关节炎的标志,其中间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源的外泌体在细胞间线粒体通讯中起着至关重要的作用。Chen 等<sup>[15]</sup>率先报告了通过桌面立体光刻技术制造具有径向定向通道的 3D 打印软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)/GelMA/外泌体支架调节骨关节炎中的线粒体功能,该团队的

研究结果显示 3D 打印的径向定向 ECM/GelMA/外泌体支架能有效恢复软骨细胞线粒体功能障碍,增强软骨细胞迁移,并将滑膜巨噬细胞反应极化为 M2 表型,且该支架显著促进了骨软骨缺损模型中的软骨再生。软骨修复最关键的问题之一是 ECM 的再生,其中胶原蛋白和蛋白聚糖协同调节软骨代谢平衡,对最佳组织功能至关重要。此外,软骨再生还会受到线粒体破坏、内质网应激和 DNA 损伤等异常细胞活动的影响<sup>[16]</sup>。因此,软骨细胞功能的增强和 ECM 的同步产生有利于软骨的修复。Hou 等<sup>[17]</sup>采用软冷冻法和表面改性技术,制备了一种负载褪黑素(melatonin, MT)的多功能丝素(silk fibroin, SF)+GelMA 支架(SF-GelMA@MT),SF-GelMA@MT 支架不仅具有良好生物力学性能还实现了褪黑激素的缓释,褪黑激素的持续释放通过改善线粒体极化和抗氧化特性产生了强大的软骨保护作用。在动物的全层软骨缺损模型中,SF-GelMA@MT 可以通过激活线粒体相关 sir tuins 1 (SIRT1)-超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2)信号通路从而促进软骨再生。

半月板是一种楔形纤维软骨组织,在膝关节运动中起着重要作用。半月板病变是临床上常见的运动损伤。目前,对于严重的半月板损伤,通常采用切除术<sup>[18]</sup>或同种异体半月板移植术<sup>[19-20]</sup>治疗,但半月板切除后,可能导致膝关节活动受限、关节软骨退变、膝关节滑膜炎等危害,最终导致骨关节炎发生。相比于半月板切除术,半月板移植术可以改善膝关节的运动功能,但与此同时也带来了半月板不匹配、稳定性差、免疫排斥反应等问题。上述缺点使得手术切除半月板或半月板移植术均很难获得良好的效果,尤其是长期效果。Zhou 等<sup>[21]</sup>设计了一种具有打印性和细胞相容性的半月板衍生生物墨水,该墨水通过定制仿生半月板打印系统(双喷嘴+多温度打印系统)将聚乙内酯的优点与细胞负载生物墨水的优点结合起来。其中一个喷嘴通过高温熔融沉积打印 PCL,构建半月板框架实现形态和机械仿生;另一个喷嘴在固定温度下打印由 GelMA+半月板细胞外基质+半月板纤维软骨细胞组成的半月板衍生生物链接,实现成分和微环境仿生。该支架在形态和组成上都具有最佳的仿生特性,此外该团队还通过细胞活力、力学、生物降解和组织形成等实验证明了该支架的可行性和功能性。

骨软骨再生是组织工程中炎症免疫、宿主细胞反应和植入物降解的协调过程,Jiang 等<sup>[22]</sup>制造的富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)-GelMA 水凝胶

支架在包括动态免疫调节、骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cell, BMSC) 的趋化性和骨软骨分化的骨软骨修复当中展现出了良好的效果。该研究将 20% PRP 掺入水凝胶中对 BMSC 的增殖、迁移、成骨和成软骨分化具有最佳效果。20% PRP-GelMA (v/v) 水凝胶也促进了 M2 极化、Arg1 和 CD206 高表达, 与使用纯 GelMA 水凝胶相比, 20% PRP-GelMA 显示出更多的软骨和软骨下骨再生。该团队的研究结果表明, 3D 打印的 PRP-GelMA 复合材料可以通过 M2 极化的免疫调节促进骨软骨修复, 并可能成为骨软骨组织工程的潜在候选者。在设计组织工程支架时, 成本无疑是需要考虑的因素。Chen 等<sup>[23]</sup>基于 GelMA 水凝胶制造了一种无细胞、经济高效的异质双层水凝胶支架, GelMA 和丙烯酰基氨基葡萄糖 (acryloyl glucosamine, AGA) 作为该支架上层的主要成分, 模仿软骨 ECM; 同时, 乙烯基膦酸 (vinylphosphonic acid, VPA) 作为非胶原蛋白类似物被掺入底层以诱导磷酸钙的原位生物矿化, 通过上层和底层水凝胶之间的相互扩散, 以及钙离子和藻酸盐之间的螯合作用, 将两个异质层有效地缝合在一起。AGA 不仅促进了软骨细胞产生 II 型胶原蛋白和糖胺聚糖, 还上调了软骨形成相关基因的表达。此外, VPA 诱导的矿物质促进骨髓 MSC 的成骨。MSC 衍生的外泌体可以复制 MSC 对软骨缺陷的治疗能力。

与 MSC 相比, 小细胞外囊泡 (small extracellular vesicles, sEV) 是重要的生物活性细胞外囊泡, 具有稳定性高、易于获得和来源丰富的特点, 在基于 MSC 的组织工程治疗中具有潜在的应用前景<sup>[24-25]</sup>。Hu 等<sup>[26]</sup>通过实验证明了人脐带 MSC 来源的小细胞外囊泡 (human umbilical cord mesenchymal stem cells derived small extracellular vesicles, hUC-MSCs-sEVs) 促进了软骨细胞和人骨髓间充质干细胞 (human bone MSC, hBMSC) 的迁移、增殖和分化。其机制为 hUC-MSCs-sEVs 通过转移 miR-23a-3p 来抑制 PTEN 水平和提高蛋白激酶 B 表达来促进软骨再生, 此外, 他们还制备了 Gelma/纳米粘土水凝胶用于 sEV 的缓释, 纳米粘土可以增强水凝胶的力学和生物学性能, 为细胞增殖和分化提供稳定和理想的微环境, 该团队的后续研究也证明了 Gelma/纳米粘土水凝胶 可有效促进软骨再生。

2.3 GelMA 负载种子细胞应用于软骨组织工程  
GelMA 水凝胶具有类 ECM 特性, 能提供细胞生长的环境和成分, 常作为种子细胞递送载体。负载软骨细胞、hBMSC、成纤维细胞等种子细胞, 通过自身的

迁移及诱导增殖分化, 达到促进修复软骨的目的。Chen 等<sup>[27]</sup>基于丝素蛋白和 GelMA 的互穿网络结构, 制备含有 MSC 的水凝胶 (SG), 利用 Sprague Dawley 大鼠制备 PRP, 并在 MSC 的 SG 水凝胶中掺入 PRP, 随后将其注射到 Sprague Dawley 大鼠的软骨缺损区域。苏木精-伊红和 Masson 染色以及 Mankin 评分系统证实软骨可以在 8 周内重建, 表明了该水凝胶在软骨重建方面具有较好的潜力。Zhao 等<sup>[28]</sup>利用微流控技术将 BMSC 和生长因子包裹在光交联 GelMA 微球中, 发现 GelMA 微球能促进细胞增殖, 抑制生长因子的释放, 包封后的 BMSC 在体外和体内均表现出明显的成骨作用。此外, GelMA 微球不仅能够支持细胞活力和在微球内扩散, 同时还能使细胞从内部向外迁移到微球表面。因为具有能够重建天然组织复杂微结构的能力, 模块化生物组装技术在组织工程和再生医学中引起很大的重视。Cui 等<sup>[29]</sup>开发了一种采用高通量微流体和 3D 生物组装策略制造混合组织工程结构的新方法。该团队采用骨软骨组织制造作为示例, 通过以高通量开发细胞指导性软骨形成、成骨生物墨水微球模块及对 3D 生物组装过程的精确操作, 成功地制造了完整但不同的软骨和骨层混合的工程体外骨软骨组织。此外, 通过封装同种异体脐带血来源的间充质基质细胞, 并证明软骨形成和成骨分化, 在这种 3D 生物组装模型中水凝胶微球的混合生物制造为骨软骨组织修复的现成、单次手术策略提供了潜力。

在动态可逆交联系统中, 主客体交联由于具有细胞适应性、自愈能力、刺激反应性等特点而被广泛研究, Dai 等<sup>[30]</sup>开发了一种由多巴胺修饰 GelMA 和丙烯酸酯  $\beta$ -环糊精 (acrylate  $\beta$ -cyclodextrin, Ac- $\beta$ -CD) 组成的新的主客体双网络水凝胶生物链, Ac- $\beta$ -CD 和多巴胺侧基作为牺牲键形成主客体配合物, 使水凝胶具有优异的韧性和回弹性, 同时乙烯基的聚合增强了水凝胶的机械强度。聚合物网络形成的这种灵活性为构建具有机械梯度的异质结构提供了可行性。此外, 多余的 Ac- $\beta$ -CD 可用于包封生物活性药物, 实现长期缓释。将 GelMA 水凝胶作为通用的生物链接, 通过一步热辅助挤压满载脂肪源性干细胞的生物打印来构建分层支架。该支架中底端水凝胶层对应的是具有较高力学模量并装载有褪黑激素 (一种细胞成骨分化的诱导剂) 的骨区, 顶端水凝胶层对应的是硬度较低的软骨区, 并携带促进软骨形成的治疗药物 Kartogenin (KGN)。而全层分布的脂肪源性干细胞则可以在水凝胶网络中自由扩散和迁移, 在局

部微环境中褪黑激素/KGN的持续释放引导下分泌不同的胶原,为完成分层ECM的沉积和骨软骨排列提供动力,最终实现全层骨软骨再生。这种主客体调节的水凝胶生物墨水为生物3D打印提供了一种有前景的策略,可以极大地促进生物3D打印在组织再生方面的临床应用。

受天然骨软骨组织的空间差异的胶原纤维结构和基质组成的启发,Qiao等<sup>[31]</sup>通过紫外线辅助的逐步浸润和交联程序,成功构建了一种3层生物杂交支架,该支架分别是浅软骨、深软骨和软骨下骨层,在该支架中GelMA水凝胶负载具有区域特异性生长因子递送的MSC与具有深度依赖纤维组织的聚己内酯和聚乙二醇熔体电解三嵌段聚合物相结合,聚乙二醇的引入使得GelMA水凝胶的机械强度得到显著提高。该研究团队的后续研究证实了纤维增强和负载生长因子的3层水凝胶结构可以同时促进软骨和软骨下骨的再生。更重要的是,表面软骨层的加入可以赋予再生软骨更润滑和耐磨的表面。

### 3 GelMA水凝胶在软骨组织工程中应用面临的挑战和前景

**3.1 GelMA水凝胶在软骨组织工程中面临的挑战**  
GelMA水凝胶在软骨组织工程中的应用前景广阔,但仍然面临一些挑战。(1)力学性能:GelMA水凝胶的力学性能相对较弱,可能限制其在软骨组织工程中的应用。未来的研究仍需集中在提高材料的力学性能,以满足组织的稳定性和抗压能力要求。复合材料或交联方法可能是改善力学性能途径之一。(2)生物相容性:虽然GelMA水凝胶具有良好的生物相容性和生物降解性,但长期应用可能引发免疫反应和炎症反应。优化化学性质和表面性质以减少这些反应是未来研究的重点。(3)细胞亲和性:GelMA水凝胶具有良好的细胞亲和性,但仍需要进一步优化微观结构和表面性质,以提高细胞与材料之间的黏附和生长能力。

**3.2 GelMA水凝胶在软骨组织工程中的发展前景**  
未来的发展方向包括:(1)提高材料的生物相容性和生物降解性,减少免疫反应和炎症反应。(2)提高材料的力学性能和稳定性,以适应不同的应用需求。(3)探索新型的GelMA水凝胶复合材料,以改善生物学性能和力学性能。(4)研究新型的生物印迹技术,以制备更逼真的软骨修复支架。总之,GelMA水凝胶

在软骨组织工程中应用具有巨大的潜力,但仍需要进行不断的研究和优化,以实现其在临床上的广泛应用。

### 参 考 文 献

- [1] Goldring MB. Articular cartilage degradation in osteoarthritis[J]. HSS J, 2012, 8(1): 7-9.
- [2] Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10(6): 432-463.
- [3] Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation[J]. Instr Course Lect, 1998, 47: 487-504.
- [4] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation[J]. N Engl J Med, 1994, 331(14): 889-895.
- [5] 马丁,师东良,李姣,等. 关节软骨损伤再生修复研究进展[J]. 生命科学,2021,33(11):1353-1362.
- [6] Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez MM, et al. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels[J]. Biomaterials, 2015, 73: 254-271.
- [7] Van Den Bulcke AI, Bogdanov B, De Rooze N, et al. Structural and rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels[J]. Biomacromolecules, 2000, 1(1): 31-38.
- [8] Zhou B, Jiang X, Zhou X, et al. GelMA-based bioactive hydrogel scaffolds with multiple bone defect repair functions: therapeutic strategies and recent advances[J]. Biomater Res, 2023, 27(1): 86.
- [9] Xiao SN, Zhao TF, Wang JK, et al. Gelatin methacrylate (GelMA)-based hydrogels for cell transplantation: an effective strategy for tissue engineering[J]. Stem Cell Rev Rep, 2019, 15(5): 664-679.
- [10] Kurian AG, Singh RK, Patel KD, et al. Multifunctional GelMA platforms with nanomaterials for advanced tissue therapeutics[J]. Bioact Mater, 2021, 8: 267-295.
- [11] Xia HT, Zhao DD, Zhu HL, et al. Lyophilized scaffolds fabricated from 3D-printed photocurable natural hydrogel for cartilage regeneration[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(37): 31704-31715.
- [12] 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, 2019, 6(15): 1900867.
- [13] Zhou CC, Wang CL, Xu K, et al. Hydrogel platform with tunable stiffness based on magnetic nanoparticles cross-linked GelMA for cartilage regeneration and its intrinsic biomechanism[J]. *Bioact Mater*, 2022, 25: 615–628.
- [14] Wang KY, Jin XY, Ma YH, et al. Injectable stress relaxation gelatin-based hydrogels with positive surface charge for adsorption of aggrecan and facile cartilage tissue regeneration[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 214.
- [15] Chen PF, Zheng L, Wang YY, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration[J]. *Theranostics*, 2019, 9(9): 2439–2459.
- [16] Zheng LL, Zhang ZJ, Sheng PY, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249.
- [17] Hou MZ, Zhang YJ, Liu Y, et al. Biomimetic melatonin-loaded silk fibroin/GelMA scaffold strengthens cartilage repair through retrieval of mitochondrial functions[J]. *J Mater Sci Technol*, 2023, 146: 102–112.
- [18] Weiss W, Johnson D. Update on meniscus debridement and resection[J]. *J Knee Surg*, 2014, 27(6): 413–422.
- [19] Kazi HA, Abdel-Rahman W, Brady PA, et al. Meniscal allograft with or without osteotomy: a 15-year follow-up study[J]. *Knee Surg Phys Traumatol Arthrosc*, 2015, 23(1): 303–309.
- [20] Waterman BR, Rensing N, Cameron KL, et al. Survivorship of meniscal allograft transplantation in an athletic patient population[J]. *Am J Sports Med*, 2016, 44(5): 1237–1242.
- [21] Zhou J, Tian Z, Tian QY, et al. 3D bioprinting of a biomimetic meniscal scaffold for application in tissue engineering[J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(6): 1711–1726.
- [22] Jiang GY, Li SH, Yu K, et al. A 3D-printed PRP-GelMA hydrogel promotes osteochondral regeneration through M2 macrophage polarization in a rabbit model[J]. *Acta Biomater*, 2021, 128: 150–162.
- [23] Chen Z, Xiao H, Zhang H, et al. Heterogenous hydrogel mimicking the osteochondral ECM applied to tissue regeneration[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(41): 8646–8658.
- [24] Wang M, Wang CG, Chen M, et al. Efficient angiogenesis-based diabetic wound healing/skin reconstruction through bioactive antibacterial adhesive ultraviolet shielding nanodressing with exosome release[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10279–10293.
- [25] Zhang ZG, Buller B, Chopp M. Exosomes-beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 193–203.
- [26] Hu HX, Dong LL, Bu ZH, et al. MiR-23a-3p-abundant small extracellular vesicles released from Gelma/nanoclay hydrogel for cartilage regeneration[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1778883.
- [27] Chen D, Chang PB, Ding P, et al. MSCs-laden silk Fibroin/GelMA hydrogels with incorporation of platelet-rich plasma for chondrogenic construct[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14349.
- [28] Zhao X, Liu S, Yildirim L, et al. Microfluidics-assisted osteogenesis: injectable stem cell-laden photocrosslinkable microspheres fabricated using microfluidics for rapid generation of osteogenic tissue constructs (adv. funct. mater. 17/2016)[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(17): 2976.
- [29] Cui XL, Alcalá-Orozco CR, Baer K, et al. 3D bioassembly of cell-instructive chondrogenic and osteogenic hydrogel microspheres containing allogeneic stem cells for hybrid biofabrication of osteochondral constructs[J]. *Biofabrication*, 2022, 14(3).
- [30] Dai WL, Zhang LW, Yu YJ, et al. 3D bioprinting of heterogeneous constructs providing tissue-specific microenvironment based on host-guest modulated dynamic hydrogel bioink for osteochondral regeneration [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(23): 2200710.
- [31] Qiao ZG, Lian MF, Han Y, et al. Bioinspired stratified electrowritten fiber-reinforced hydrogel constructs with layer-specific induction capacity for functional osteochondral regeneration[J]. *Biomaterials*, 2021, 266: 120385.

(收稿日期:2024-01-10 修回日期:2024-03-22)