

· 综述 ·

超分子水凝胶促进软骨再生的研究现状[△]

刘永飞^{1,2}, 曹建泽^{1,2}, 张杰^{1,2}, 赵海燕^{1,2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 软骨由于缺乏血管、神经和淋巴, 导致软骨的再生能力有限。传统的临床治疗方法均不能达到满意的疗效, 而组织工程技术为软骨损伤的修复提供了新的方向。目前, 软骨再生研究取得了巨大进步, 但骨软骨界面和全层关节软骨缺损的修复仍然具有挑战性。超分子水凝胶是一类通过水凝胶剂的非共价相互作用形成的自组装网络结构, 具有可调节机械强度、剪切变稀、较强的自愈合能力、良好的生物相容性和可注射性等优点, 能够有效促进软骨再生。本文就超分子水凝胶的特点、合成机制、软骨再生情况和应用不足的研究现状进行了综述。

关键词: 超分子水凝胶, 软骨再生, 骨髓间充质干细胞

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 04-0350-06

Current researches on supramolecular hydrogel promoting cartilage regeneration // LIU Yong-fei^{1,2}, CAO Jian-ze^{1,2}, ZHANG Jie^{1,2}, ZHAO Hai-yan^{1,2}. 1. The First Clinical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Orthopaedics, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Cartilage has limited capacity of regeneration due to its lack of blood vessels, nerves, and lymph. Traditional clinical treatment methods cannot achieve satisfactory curative effect, but tissue engineering technology provides a new direction for the repair of cartilage damage. Currently, great progress has been made in cartilage regeneration, but the repair of osteochondral interface and full-thickness articular cartilage defects remains challenging. Supramolecular hydrogel is a kind of self-assembled network structures formed by non-covalent interactions of hydrogels, which has the advantages of adjustable mechanical strength, shear thinning, strong self-healing ability, good biocompatibility and injectability. It can effectively promote cartilage regeneration due to its properties. In this paper, the characteristics, synthesis mechanism, cartilage regeneration and insufficient application of supramolecular hydrogels were reviewed.

Key words: supramolecular hydrogel, cartilage regeneration, bone marrow mesenchymal stem cells

正常的软骨缺乏血管、神经和淋巴, 导致软骨的再生能力有限^[1]。软骨损伤的主要治疗方法包括骨髓刺激、细胞移植和软骨移植^[2]。骨髓刺激包括微骨折和软骨下钻孔。微骨折时释放到缺损处的骨髓会形成血凝块, 可能最终会诱发纤维软骨的形成。软骨下钻孔由于存在热坏死、肥大或囊肿的风险, 在临床中的应用受到了限制。细胞移植是从健康软骨中采集软骨细胞, 在体外培养扩增后植入软骨缺损处, 但由于缺乏合适的载体来保护和输送细胞, 细胞多因关节剪切力而死亡, 导致移植效果不佳。软骨组织移植是将成熟且有活力的透明软骨植入缺损处, 但存在供体不足、免疫抵抗和黏附不紧密等缺陷^[3]。然而, 超分子水凝胶具有剪切变稀的特性, 将细胞包裹在超分子水

凝胶中注射时, 水凝胶会在针头部位形成剪切带, 为输送的细胞提供力学保护, 从而提高细胞存活率, 促进软骨再生。

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 主要由高含量的水、蛋白质纤维和多糖组成, 是软骨组织的主要成分, 为软骨细胞提供结构和生化支持^[4]。虽然传统的水凝胶具有许多良好的性质, 但是共价交联的结构限制了其组织再生方面的应用^[5]。通过优化硬度、应力松弛等机械性能和生物化学特性, 超分子水凝胶系统可以量身定做, 从而影响细胞行为和刺激组织生长。通过可逆的超分子相互作用, 超分子水凝胶提供了动态环境来促进组织再生, 而不需要键的降解。作为化学可降解水凝胶的替代品, 可逆和仿生的

DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.04.11

△基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82060394); 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 20JR10RA673); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2020-RC-45); 兰州大学第一医院院内基金项目 (编号: ldyynn2019-01)

作者简介: 刘永飞, 硕士研究生在读, 研究方向: 骨与关节外科, (电话) 15379361322, (电子信箱) 2466969833@qq.com

***通信作者:** 赵海燕, (电话) 0931-8356718, (电子信箱) zhaohaiyan8606@163.com

相互作用赋予超分子水凝胶类似 ECM 的特性, 更有利于软骨细胞再生^[6]。在软骨再生治疗中, 超分子水凝胶为细胞提供了缓冲和机械保护, 免受膝关节剪切应力的损伤, 更有效地将细胞输送到目标部位, 并为细胞提供三维仿生生长环境, 保护软骨细胞的表型, 最终形成正常的透明软骨^[7]。

1 超分子水凝胶的概述

超分子水凝胶也被称为“物理水凝胶”, 是通过氢键、疏水基团相互作用、主客体相互作用等非共价相互作用提供的瞬时交联形成的软材料。这些相互作用的动态性质使超分子水凝胶具有自我愈合和剪切变稀的特性, 不仅可以保护输送的生物活性物质免受剪切力的影响, 而且可以填充不规则的病变区^[8]。因此, 超分子水凝胶被广泛应用于 3D 细胞培养、组织工程、药物递送、3D 生物打印等领域^[9]。

超分子水凝胶与传统的“化学水凝胶”的主要区别是其分子间可逆的非共价交联。传统化学水凝胶是通过共价键交联的聚合物, 在具有高机械强度、结构稳定性和形状记忆特点的同时, 强大的共价交联增加了交联体系的脆性, 使其缺乏自愈性和可注射性, 阻碍了细胞的增殖和迁移, 因此, 在 3D 细胞培养中的应用有限^[10]。与传统水凝胶相比, 超分子水凝胶动态微环境特性模拟了生物组织层次结构的复杂性, 保证了生物组织与水凝胶之间无缝粘附^[11]。在骨再生应用中, 超分子水凝胶的降解性为增殖细胞提供了空间, 并向骨内生长^[12]。当超分子水凝胶应用于伤口敷料时, 凝胶的降解可以使血管渗入, 并且凝胶能够无痛去除^[13]。超分子水凝胶通常与永久的聚合物网络和动态键结合来实现有效的能量消耗, 从而被定制成可以调节机械强度的水凝胶, 进而影响细胞的迁移、增殖和分化^[14]。

超分子水凝胶是由两种或更多成分组成的水凝胶。与单组分水凝胶相比, 超分子水凝胶中各组分的可调性使其具有多样性和动态可逆性, 从而使其能够更好地调节机械性能, 具有更多的生物学功能^[15]。此外, 改变组分结构或对其中一个组分进行功能化修饰, 可以很容易地调整凝胶的凝胶过程和性能, 使超分子水凝胶的用途更为广泛^[16]。

2 超分子水凝胶的合成机制

2.1 氢键相互作用

氢键是氢氧化物 (-OH)、胺 (-NH₂)、酰胺 (-CONH-) 和富电子的原子 (N、O、C 等) 等不同基团氢原子之间的相互作用。氢键比共价键或离子键弱, 但氢键通过协同作用可促进聚合物自组装, 是合成超分子水凝胶的重要推动力^[17]。氢键的强度受组成原子的性质、键的几何形状和环境的影响, 因此, 水凝胶中凝胶剂的不同会影响其力学性能和与生物分子的相互作用^[18]。例如, 在脱氧核糖核酸 (Deoxyribo Nucleic Acid, DNA) 双链和蛋白质 β 折叠结构中的氢键提高了水凝胶的强度^[19]。凝胶剂和水分子之间形成的竞争性氢键可能导致凝胶的力学性能减弱, 甚至凝胶溶解^[20]。蛋白质、多糖和核酸等化合物可通过氢键相互作用形成超分子水凝胶, 氢键的容易断裂和重塑使水凝胶具有自愈合能力和剪切变稀的特性。

2.2 疏水相互作用

疏水相互作用在非极性分子之间形成, 可减少其与水的接触, 也可用于制备超分子水凝胶。通过疏水相互作用形成凝胶的分子通常具有疏水和亲水部分, 其中疏水区域在中心并被极性基团包围。凝胶强度取决于疏水区域的数量、大小和几何形状, 但添加表面活性剂或盐可改变凝胶强度^[21]。由于疏水相互作用容易重建, 使得超分子凝胶表现出优异的自愈合性能, 破坏后可以自我修复, 恢复其机械性能^[22]。疏水相互作用形成的超分子水凝胶通常有热响应特性, 在最低临界溶液温度下, 大分子中的亲水基团通过氢键与水分子结合形成水溶性聚合物, 加热溶液, 大分子改变构象, 通过疏水相互作用形成凝胶^[23]。疏水相互作用合成的超分子水凝胶由两性分子组成, 通常脂肪链、芳香环、脂肪酸等疏水单元通过自由机制聚合到亲水聚合物链上合成不同性能的超分子水凝胶^[24]。

2.3 主-客体相互作用

主-客体相互作用是含有空腔的主体大环分子和客体分子之间通过氢键、范德华力、疏水相互作用、静电相互作用等非共价相互作用形成包涵物^[25]。通过这种方式, 主体分子可以和药物、生物分子、聚合物等惰性和刺激响应的客体分子结合^[26]。将主客体部分结合到水凝胶结构中, 主客体相互作用的可逆性使水凝胶具有自愈合能力和剪切变稀的特性^[27]。主体大环分子主要包括环糊精 (Cyclodextrins, CD) 和葫芦脲 (Cucurbit [n] uril, CB) 两大类。CD 是水溶性、低毒的环状寡糖, 具有亲水的外表面和疏水的空腔^[28]。对 CD 表面的羟基功能化可以提供接枝和交联位点, 可将 CD 单元接枝到海藻酸盐、透明质酸

(hyaluronic acid, HA)、聚乙二醇和聚丙烯酸等聚合物链上,然后将客体分子连接到另一个聚合链上,通过主客体相互作用促进凝胶的形成^[29]。CB是由甲醛和甘脲缩聚形成的大环主体分子,由羰基环绕形成疏水的空腔,可以与氨基酸、多肽、脂肪胺等各种客体分子相互作用^[30]。CB和CD相似,可以与海藻酸盐、HA、羧甲基纤维素和羟乙基纤维素等多糖结合,通过主客体相互作用形成凝胶^[31]。

3 超分子水凝胶在软骨再生中的应用

一个理想的用于细胞输送和软骨组织工程的超分子水凝胶应该在生理条件下为细胞提供一个良好的三维仿生的生长微环境,并在移植后保持稳定^[32]。超分子水凝胶是一个含有大量水的三维动态交联网络,在软骨再生修复中,剪切变稀和自愈能力是超分子水凝胶最突出的特性,在剪切应力下表现出类似液体的特性,可以将生物活性物质通过细小管径运送到目标部位,在注入后自我愈合,恢复其机械性能,促进软骨再生(表1)。

表 1 超分子水凝胶的合成机制及相关因子表达和作用结果

Table 1 Synthesis mechanism of supramolecular hydrogel and the expression and results of correlation factors

| 水凝胶 | 合成机制 | 包裹的活性物质 | 相关因子表达 | 作用结果 | 参考文献 |
|----------------|---------------|---------------|--------------------------------------|--------------------|------|
| HA 超分子水凝胶 | 主客体相互作用 | MSCs | ANCA、COL- II、SOX9 ↑ | 软骨再生 | [33] |
| 超分子糖肽纳米纤维水凝胶 | 氢键、范德华力、疏水作用等 | - | ANCA、COL- II、SOX9 ↑ | 促进 MSCs 黏附 软骨再生 | [34] |
| DEX-UPy 超分子水凝胶 | 氢键 | MSCs BMP-2 | ANCA、COL- II、SOX9 ↑ | 骨软骨一体化修复 | [35] |
| HGM 水凝胶 | 主客体相互作用 | KGN TGF-β1 | ANCA、COL- II、SOX9 ↑ | 骨软骨一体化修复 | [7] |
| DNA 超分子水凝胶 | 氢键 | MSCs | ANCA、COL- II、SOX9 ↑ COL-I、COL-X ↓ | 骨软骨一体化修复 | [36] |

3.1 超分子水凝胶促进软骨再生

超分子水凝胶为细胞提供的三维动态微环境有利于软骨基质沉积和维持软骨细胞表型,从而形成透明软骨,并且超分子水凝胶良好的力学弹性和迅速恢复形变的特性有利于适应关节腔的微环境。Jeong 等^[33]通过 β-CD 修饰的 HA (HA-CD) 和金刚烷 (adamantane, AD) 修饰的 HA (HA-AD) 之间的主客体作用研发了新型的 HA 超分子水凝胶,研究证明,在第 28 d 时,包裹间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) 水凝胶组的软骨蛋白聚糖 (aggrecan, ACAN)、COL- II (type II collagen, COL- II) 和 SOX9 基因的表达显著增加,表明 HA 超分子水凝胶具有诱导软骨分化的能力。将包裹 MSCs 的 HA 超分子水凝胶注射到大鼠软骨缺损模型中,28 d 后通过组织学分析证实了 HA 超分子水凝胶促进了软骨组织再生。Guler 团队 Ustun 等^[34]研发了一种由含有丝氨酸的 β-D-葡萄糖的两亲性糖肽和含有羧酸的肽两亲分子组成超分子糖肽纳米纤维水凝胶。自组装的糖肽纳米纤维在体外可通过 CD44 受体识别 MSCs,并以类似天然 HA 的方式诱导软骨分化。将超分子糖肽纳米纤维水凝胶注射到微骨折处理的软骨缺陷模型中,研

究表明这种水凝胶能够稳定血栓并增强缺陷部位早期的机械稳定性,促进透明软骨的形成。此外,水凝胶基质本身的结构通过促进微骨折后 MSCs 的粘附,使缺陷部位保持大量的 MSCs。这些结果表明超分子糖肽纳米纤维水凝胶可以通过 CD44 受体与 MSCs 相互作用,促进软骨分化,而不依赖于外源性生长因子,为替代 HA 提供了可能,并可以作为一种侵入性较小、无细胞的原位软骨再生材料。

3.2 超分子水凝胶促进骨-软骨一体化修复

超分子水凝胶由于非共价键的可逆性,能够分别包裹促进软骨和骨组织再生的细胞和信号分子,利用其自愈合的特性,实现骨-软骨一体化修复。Hou 等^[35]将脲嘧啶酮 (ureidopyrimidinone, UPy) 接枝到葡聚糖 (dextran, DEX) 上,通过 UPy 自组装制备了一种可注射的超分子水凝胶。改变 UPy 与 DEX 的比例即可控制 UPy 接枝密度,形成具有不同刚度的超分子水凝胶。装入注射器后,水凝胶在注射过程中的剪切应力下呈液体状,注射后迅速凝固,为细胞迁移和组织整合提供了环境。将形成软骨的软骨细胞和 MSCs 与骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 分别包裹在两部分水凝胶中,这两

部分可实现自整合。将整合后的水凝胶植入裸鼠皮下, 结果表明这种新型的超分子水凝胶可以促进骨和软组织的生长, 而且再生的软骨和骨能够无缝结合^[35]。Xu 等^[7]通过丙烯酸酯 β -环糊精 (Acrylate β -cyclodextrin, Ac- β -CD) 与明胶的芳族残基之间的主客体相互作用, 研制了明胶 HGM (host-guest macromer, HGM) 水凝胶, 可以同时输送 MSCs 和软骨形成因子小分子 2- ([1,1-联苯]-4-基氨基甲酰) (kartogenin, KGN) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1), 为 MSCs 提供富含软骨因子的环境。HGM 水凝胶即使在凝胶状态下具有优异的可注射性, 可以通过 G18 针头注射, 完全填充软骨缺损部位, 并与周围软骨紧密粘连。MSCs 向软骨细胞分化的结果表明, HGM 水凝胶组的成软骨基因 (ANCA、COL- II、SOX9) 的表达及糖胺多糖的量显著增加。将 HGM 水凝胶注射到大鼠膝关节软骨缺损处, 研究表明 KGN 或 TGF- β 1 的持续释放为软骨形成提供了充足的因子, 使软骨缺损区形成了类似正常组织的骨软骨结构。Yan 等^[36]成功研制了包裹 MSCs 的 DNA 超分子水凝胶, 直接注射 MSCs 悬浮液, 注射后超过 15% 的 MSCs 被破坏。然而, 当 MSCs 被包裹在 DNA 超分子水凝胶中注射时, 超过 99% 的 MSCs 在注射后存活, 证明 DNA 超分子水凝胶可以有效地保护 MSCs 免受强剪切力的影响。MSCs 在 DNA 超分子水凝胶中培养后, 检测到成软骨基因 (ANCA、COL- II、SOX9) 的表达增加, 而纤维化标记基因 COL- I 和肥大标记基因 COL- X 的水平下降, 表明 DNA 超分子水凝胶具有显著的诱导软骨分化的能力。同时切断前交叉韧带和完全内侧半月板切除建立兔膝关节骨关节炎模型, 然后将含有 MSCs 的 DNA 超分子水凝胶注射到骨关节炎模型中, 实验结果表明, 在高摩擦条件下, DNA 超分子水凝胶能促进软骨形成, 抑制骨的增殖, 使软骨下骨正常化。

4 超分子水凝胶应用的不足

尽管合成的超分子水凝胶与细胞外基质有许多相似之处, 但也存在一些不足。例如, 非共价相互作用赋予超分子水凝胶动态性质, 但氢键的键能相对较低, 不足以形成高机械强度的水凝胶网络^[37]。胶原、壳聚糖、海藻酸盐、HA 等大多数天然聚合物通常都表现出良好的生物相容性, 因此, 由这些天然聚合物研制的超分子水凝胶在组织工程应用中也表现出

良好的生物相容性, 但存在力学性能低、成本高、加工复杂等问题^[38, 39]。CB 虽然可通过主-客体相互作用合成超分子水凝胶, 但其在水中的溶解性限制了超分子水凝胶的大规模生产^[40]。为解决超分子水凝胶的这些不足之处, 还需要更加合理的设计来优化其性能, 满足生物医学应用的需求。

5 小结

超分子水凝胶动态可逆的瞬时物理交联赋予了其剪切变稀和自愈合特性, 可以被注射到不规则的软骨缺损处, 在注入后凝胶状态可以自我恢复, 防止包裹的生物活性物质的渗漏和沉淀, 因此可用于微创注射促进软骨再生。尽管目前研发的超分子水凝胶已被充分表征, 但是大多数还没有在体内甚至体外进行评估。此外, 超分子水凝胶很好的模仿了细胞外基质的动态微环境, 将继续研发以改善生物相容性, 更好地与宿主整合, 使受损的组织能够再生或完全替代, 最终改善患者的预后和生活质量。

参考文献

- [1] 赖圳登, 张雷, 赵建宁. 间充质干细胞外泌体对软骨修复作用的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (14): 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
Lan ZD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing articular cartilage defects [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (14): 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [2] Varela-Eirin M, Loureiro J, Fonseca E, et al. Cartilage regeneration and ageing: Targeting cellular plasticity in osteoarthritis [J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 56-71. DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.006.
- [3] Yang J, Zhang YS, Yue K, et al. Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering [J]. Acta Biomater, 2017, 57: 1-25. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.036.
- [4] 杨强, 祁霁舟, 徐宝山. 细胞衍生的细胞外基质支架在骨科组织工程的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22 (14): 1295-1299. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2014.14.11.
Yang Q, Qi JZ, Xu BS. Research progress of cell-derived extracellular matrices as scaffolds for orthopaedic tissue engineering [J]. Orthopedic Journal of China, 2014, 22 (14): 1295-1299. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2014.14.11.
- [5] Jeon O, Kim TH, Alsberg E. Reversible dynamic mechanics of hydrogels for regulation of cellular behavior [J]. Acta Biomater, 2021, 136: 88-98. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.09.032.
- [6] Feliciano AJ, Van Blitterswijk C, Moroni L, et al. Realizing tissue integration with supramolecular hydrogels [J]. Acta Biomater, 2021, 124: 1-14. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.01.034.

- [7] Xu J, Feng Q, Lin S, et al. Injectable stem cell-laden supramolecular hydrogels enhance in situ osteochondral regeneration via the sustained co-delivery of hydrophilic and hydrophobic chondrogenic molecules [J]. *Biomaterials*, 2019, 210: 51–61. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.031.
- [8] Omar J, Ponsford D, Dreiss CA, et al. Supramolecular hydrogels: Design strategies and contemporary biomedical applications [J]. *Chem Asian J*, 2022, 17 (9): e202200081. DOI: 10.1002/asia.202200081.
- [9] Wang Y, Adokoh CK, Narain R. Recent development and biomedical applications of self-healing hydrogels [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15 (1): 77–91. DOI: 10.1080/17425247.2017.1360865.
- [10] Alavarse AC, Frachini ECG, Da Silva R, et al. Crosslinkers for polysaccharides and proteins: Synthesis conditions, mechanisms, and crosslinking efficiency, a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 202: 558–596. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.029.
- [11] Liu G, Zhou C, Teo WL, et al. Self-sorting double-network hydrogels with tunable supramolecular handedness and mechanical properties [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58 (28): 9366–9372. DOI: 10.1002/anie.201904884.
- [12] Jiang LB, Su DH, Ding SL, et al. Salt-assisted toughening of protein hydrogel with controlled degradation for bone regeneration [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29 (26): 1901314. DOI: 10.1002/adfm.201901314.
- [13] Zhao Y, Song S, Ren X, et al. Supramolecular adhesive hydrogels for tissue engineering applications [J]. *Chem Rev*, 2022, 122 (6): 5604–5640. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00815.
- [14] Zhang YS, Khademhosseini A. Advances in engineering hydrogels [J]. *Science*, 2017, 356 (6337): eaaf3627. DOI: 10.1126/science.aaf3627.
- [15] Xian S, Webber MJ. Temperature-responsive supramolecular hydrogels [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8 (40): 9197–9211. DOI: 10.1039/d0tb01814g.
- [16] Guo H, Yang S, Cao L, et al. Multiple stimuli-responsive supramolecular hydrogels constructed by decamethylcucurbit [5] uril-para-phenylenediamine exclusion complex [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2021, 42 (21): e2100431. DOI: 10.1002/marc.202100431.
- [17] Lim JYC, Lin Q, Xue K, et al. Recent advances in supramolecular hydrogels for biomedical applications [J]. *Mater Today Adv*, 2019, 3: 100021. DOI: 10.1016/j.mtadv.2019.100021.
- [18] Skopinska-Wisniewska J, De La Flor S, Kozłowska J. From supramolecular hydrogels to multifunctional carriers for biologically active substances [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7402. DOI: 10.3390/ijms22147402.
- [19] You Y, Yang J, Zheng Q, et al. Ultra-stretchable hydrogels with hierarchical hydrogen bonds [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 11727. DOI: 10.1038/s41598-020-68678-9.
- [20] Jiang Z, Li Y, Shen Y, et al. Robust hydrogel adhesive with dual hydrogen bond networks [J]. *Molecules*, 2021, 26 (9): 2688. DOI: 10.3390/molecules26092688.
- [21] Maeda T. Structures and applications of thermoresponsive hydrogels and nanocomposite-hydrogels based on copolymers with poly (ethylene glycol) and poly (lactide-co-glycolide) blocks [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2019, 6 (4): 107. DOI: 10.3390/bioengineering6040107.
- [22] Arkenberg MR, Nguyen HD, Lin CC. Recent advances in bio-orthogonal and dynamic crosslinking of biomimetic hydrogels [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8 (35): 7835–7855. DOI: 10.1039/d0tb01429j.
- [23] Huang H, Qi X, Chen Y, et al. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27 (7): 990–999. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.08.001.
- [24] Mihajlovic M, Staropoli M, Appavou MS, et al. Tough supramolecular hydrogel based on strong hydrophobic interactions in a multi-block segmented copolymer [J]. *Macromolecules*, 2017, 50 (8): 3333–3346. DOI: 10.1021/acs.macromol.7b00319.
- [25] Wang S, Ong PJ, Liu S, et al. Recent advances in host-guest supramolecular hydrogels for biomedical applications [J]. *Chem Asian J*, 2022, 17 (18): e202200608. DOI: 10.1002/asia.202200608.
- [26] Saji VS. Recent updates on supramolecular-based drug delivery – macrocycles and supramolecular gels [J]. *Chem Rec*, 2022, 22 (7): e202200053. DOI: 10.1002/tcr.202200053.
- [27] Mantooth SM, Munoz-Robles BG, Webber MJ. Dynamic hydrogels from host-guest supramolecular interactions [J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19 (1): e1800281. DOI: 10.1002/mabi.201800281.
- [28] Tarannum N, Suhani A, Kumar D. Synthesis, characterization and applications of copolymer of β -cyclodextrin: A review [J]. *J Polymer Res*, 2020, 27 (4): 89. DOI: 10.1007/s10965-020-02058-9.
- [29] Ooi HW, Kocken JMM, Morgan FLC, et al. Multivalency enables dynamic supramolecular host-guest hydrogel formation [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21 (6): 2208–2217. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00148.
- [30] Zhu G, You A, Song H, et al. A combined crystallography and DFT study on ring-shaped cucurbit [N] urils: structures, surface character, and host-guest recognition [J]. *RSC Adv*, 2022, 12 (16): 10014–10019. DOI: 10.1039/d2ra00797e.
- [31] Das D, Assaf KI, Nau WM. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology [J]. *Front Chem*, 2019, 7: 619. DOI: 10.3389/fchem.2019.00619.
- [32] 徐兴全, 史冬泉, 蒋青. 间充质干细胞的研究进展及其在软骨组织工程中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21 (1): 50–53. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.01.11.
Xu XQ, Shi DQ, Jiang Q. Research progress of mesenchymal stem cells and their application in cartilage tissue engineering [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21 (1): 50–53. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.01.11.
- [33] Jeong SH, Kim M, Kim TY, et al. Supramolecular injectable hyaluronate hydrogels for cartilage tissue regeneration [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3 (8): 5040–5047. DOI: 10.1021/acsabm.0c00537.
- [34] Ustun Yaylaci S, Sardan Ekiz M, Arslan E, et al. Supramolecular

- gag-like self-assembled glycopeptide nanofibers induce chondrogenesis and cartilage regeneration [J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17 (2): 679-689. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01669.
- [35] Hou S, Wang X, Park S, et al. Rapid self-integrating, injectable hydrogel for tissue complex regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4 (10): 1491-1495, 1423. DOI: 10.1002/adhm.201500093.
- [36] Yan X, Yang B, Chen Y, et al. Anti-friction mscs delivery system improves the therapy for severe osteoarthritis [J]. *Adv Mater*, 2021, 33 (52): e2104758. DOI: 10.1002/adma.202104758.
- [37] Teng L, Chen Y, Jin M, et al. Weak hydrogen bonds lead to self-healable and bioadhesive hybrid polymeric hydrogels with mineralization-active functions [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19 (6): 1939-1949. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01688.
- [38] Muir VG, Burdick JA. Chemically modified biopolymers for the formation of biomedical hydrogels [J]. *Chem Rev*, 2021, 121 (18): 10908-10949. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00923.
- [39] 吴俊. 软骨组织工程支架材料研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12 (3): 121-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8478.2004.03.040.
- Wu J. Research progress of cartilage tissue engineering scaffold material [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2004, 12 (3): 121-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8478.2004.03.040.
- [40] Zou H, Liu J, Li Y, et al. Cucurbit[8]uril-based polymers and polymer materials [J]. *Small*, 2018, 14 (46): e1802234. DOI: 10.1002/sml.201802234.
- (收稿:2023-02-28 修回:2023-08-18)
(同行评议专家: 崔志明, 康学文, 胡旭昌)
(本文编辑: 宁桦)

读者 · 作者 · 编者

如何检索引用《中国矫形外科杂志》及文献格式

点击本刊网址进入《中国矫形外科杂志》官网(<http://jxwk.ijournal.cn>), 点击上方菜单栏:期刊浏览, 显示本期刊站内检索窗口, 输入您要查找的自由词, 点击回车, 网页即显示相关内容, 点击排列方式, 您可按“相关性、发现时间...”排列篇名。点击篇名, 弹出摘要页面进行阅读。如果需要引用, 点击右上角“”符号, 在弹出的提示框中将内容复制粘贴:“Ctrl+C”复制, “Ctrl+V”在您的文中粘贴。

文献格式需严格按本刊格式要求进行修改, 作者仅引用前 3 位, 超过 3 位时, 加“等.”或“et al.”。英文作者仅用姓(last name), 只有首字母大写, 而名(first name, middle name)则用其第一个字母大写缩写。文章题目仅首字母大写。期刊名用 Pubmed 标准缩写。

由于本刊正在申请加入 Scopus 数据库, 按数据库要求统一在文献后标注数字对象标识码(Digital Object Identifier, DOI), 中文参考文献补充原文的英译文献条目, 示例如下:

[1] Fehlings MG, Tetreault L, Nater A, et al. The aging of the global population: the changing epidemiology of disease and spinal disorders [J]. *Neurosurgery*, 2015, 77 (Suppl 4): S1-S5. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000953.

[2] 南运东, 徐长科. 经皮内镜椎间孔入路减压治疗腰椎管狭窄症 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (19): 1811-1812. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.19.19.

Nan YD, Xu CK. Percutaneous transforaminal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (19): 1811-1812. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.19.19.

参考文献格式详细规范请参照参考文献格式国家标准 (GB-T7714-2005)。