

# 基于口腔特殊环境的水凝胶创面敷贴设计策略

许瑞<sup>1</sup> 潘钊<sup>2</sup> 邹多宏<sup>3</sup>

1. 安徽医科大学口腔医学院, 安徽医科大学附属口腔医院,  
安徽省口腔疾病研究重点实验室, 合肥 230032;

2. 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310022;

3. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔外科, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔  
医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011

**[摘要]** 外伤、手术、疾病以及化学刺激等造成的口腔内创伤为患者带来疼痛并增加感染风险。有效的创面保护及修复对提高患者生活质量和维护口腔健康至关重要。敷贴材料通过阻隔创面与口腔环境, 为创面提供理想的愈合条件。然而在口腔高度湿润且微生物富集的动态环境下, 伤口敷贴如何保持性能稳定仍面临巨大挑战。水凝胶因其良好的生物安全性以及性能多样性展现出广阔的应用前景, 成为解决口腔创面保护及修复难题的研究热点。本文探讨水凝胶敷贴克服口腔特殊环境实现持久黏附及功能发挥的设计策略, 以期理想的口腔创面屏障材料设计提供新思路。

**[关键词]** 口腔创面; 水凝胶敷贴; 湿态粘接; 机械性能; 药物控释

**[中图分类号]** R783.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2024262



本文链接 开放科学标识码

## Design strategy of hydrogel wound dressings based on oral special environment

Xu Rui<sup>1</sup>, Pan Zhao<sup>2</sup>, Zou Duohong<sup>3</sup>

1. College & Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Key Laboratory of Oral Diseases Research of Anhui Province, Hefei 230032, China; 2. Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Dept. of Oral Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai JiaoTong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (92368111, 32171347); Training Plan for Health Discipline Leaders of Shanghai Municipal Health Commission (2022XD038); Biomaterials and Regenerative Medicine Institute Cooperative Research Project, Shanghai JiaoTong University School of Medicine (2022LHA04); Original Exploration Project of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine (JYYC007)

Correspondence: Zou Duohong, E-mail: zouduohongyy@163.com

**[Abstract]** Oral wounds caused by injuries, surgeries, diseases, and chemical irritations bring pain to the patient and increase the risk of infection. Effective wound protection and repair are crucial for improving patients' quality of life and maintaining oral health. Wound dressings provide ideal healing conditions by isolating the wound from the oral environment. However, in the highly moist, microbiologically rich environment of the oral cavity, maintaining the stability of

wound dressings remains a considerable challenge. Hydrogels show promising prospects for oral applications and are gradually becoming a research hotspot for addressing the challenges of oral wound protection and repair due to their excellent biocompatibility and versatile performance. In this paper, the current design strategies of hydrogel wound dressings that overcome the unique

**[收稿日期]** 2024-07-14; **[修回日期]** 2024-08-03

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (92368111, 32171347); 上海市卫生健康委员会卫生健康学科带头人培养计划 (2022XD038); 上海交通大学医学院生物材料与再生医学研究院联合攻关重点项目 (2022LHA04); 上海交通大学医学院附属第九人民医院原创探索项目 (JYYC007)

**[作者简介]** 许瑞, 副教授, 博士, E-mail: dentistxr@126.com

**[通信作者]** 邹多宏, 教授, 博士, E-mail: zouduohongyy@163.com

oral environment, achieve sustained adhesion and fulfill their functions are reviewed to provide new insights for the design of ideal oral wound barrier materials.

[Key words] oral wounds; hydrogel dressing; wet adhesion; mechanical properties; controlled drug release systems

外伤、手术、疾病以及化学刺激等因素导致的创伤是口腔内常见的损伤形式，可引起疼痛反应并增加感染风险。有效的口腔创面保护和修复对于提高患者生活质量和维护口腔健康至关重要<sup>[1-2]</sup>。口腔敷贴通过黏附于创伤部位形成一层人工屏障并释放生物活性分子，在保护创面和促进创伤愈合中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。口腔环境由于丰富的唾液分泌及频繁的饮水等因素保持长期湿润<sup>[4]</sup>。咀嚼、说话、吞咽等功能活动导致口腔内组织形态和位置不断变化，呈现高度动态特征<sup>[5]</sup>。口腔环境直接与外界相通，拥有复杂的微生物群落<sup>[6]</sup>。口腔环境的复杂性和特殊性对口腔敷贴的设计提出了多重挑战：理想的敷贴材料需要克服口腔高度湿润的动态环境实现稳定黏附，承受口腔运动、周围组织拉伸以及食物摩擦而不易变形或破裂，并在此基础上负载和释放药物实现抗菌抗炎等生物

功能。

面向口腔特殊环境的多功能黏附高分子聚合物敷贴发展迅速，在持久隔绝创面、口腔环境生化和机械刺激以及加速创伤愈合方面实现重大飞跃<sup>[7-8]</sup>。近年来发展的“Ora-aid”“博纳贴”等黏性口腔创面屏障产品<sup>[3]</sup>，可黏性附着保护创面，但仅数小时的保护时间以及主动治疗功能的匮乏限制了应用范围。水凝胶作为最具代表性的高分子聚合物材料，是一类具有良好生物安全性的富水聚合物网络高分子。其富水多孔结构为创面提供洁净、湿润、透气的愈合环境，并且与人体天然组织具有高度相似性，易与组织共形贴合<sup>[9-11]</sup>。本文分别对口腔水凝胶敷贴的湿态粘接、机械性能以及药物装载与控释三个方面进行综述，以期水凝胶口腔屏障材料的设计提供新思路（图1）。

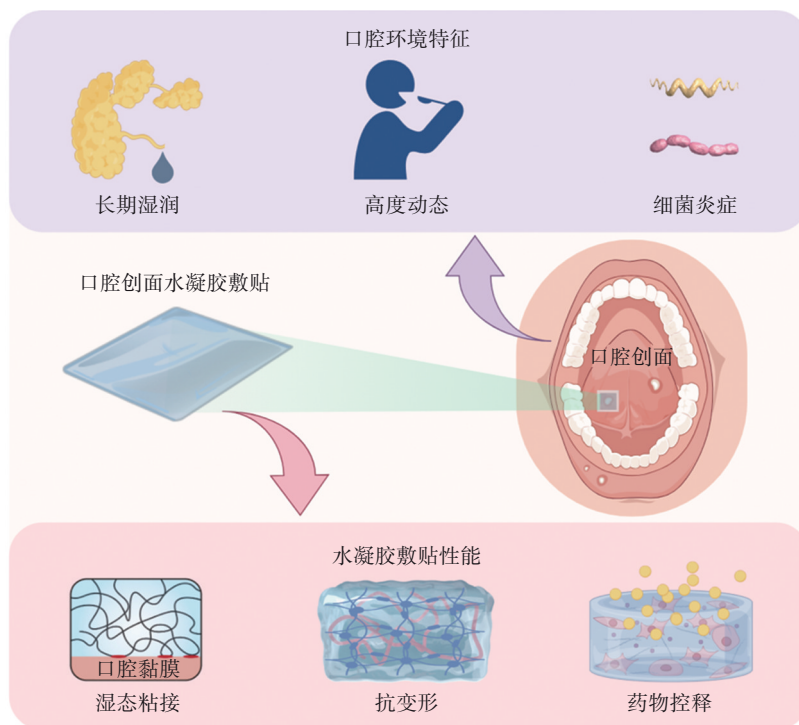


图 1 适应口腔环境特征的水凝胶创面敷贴性能设计 (由 Figdraw 绘制)

Fig 1 Design strategies of hydrogel wound dressing adapted to the oral special environment (by Figdraw)

### 1 水凝胶敷贴的分类

水凝胶是一类以水为主要成分的高分子化合

物，通过化学或物理交联形成三维网状结构<sup>[12-13]</sup>。水凝胶具有高度吸水性，能够将大量的水分吸附到结构内部形成稳定的凝胶状态<sup>[14-15]</sup>。按照化合物的来源，水凝胶分为天然水凝胶、半合成水凝胶

以及合成水凝胶<sup>[9]</sup>。天然水凝胶由来源于植物、动物或微生物等的天然高分子化合物(明胶、透明质酸、纤维素、壳聚糖、海藻酸盐和细胞外基质等)经过提取和加工等工序制成<sup>[16-17]</sup>。半合成水凝胶是一种介于天然水凝胶和合成水凝胶之间的材料,通过对天然聚合物进行部分化学修饰或改性得到<sup>[18]</sup>。合成水凝胶是以简单的有机化合物或单体为原料,经过聚合反应形成高分子链结构而形成的一类水凝胶<sup>[19]</sup>。天然水凝胶具有良好的生物相容性以及可降解性,但批次间物理化学性质难以保持稳定,且生产过程包含大量的提取和纯化步骤,成本较高<sup>[20]</sup>。半合成水凝胶结合了天然材料和合成材料的特点,在具备良好生物相容性的基础上,可通过化学修饰等策略对其性能进行调控<sup>[21]</sup>。合成水凝胶的最大优势为性能的可操控性。通过原料的选择及合成过程中反应条件的控制可实现目标性能的精确调控<sup>[22]</sup>。但与天然水凝胶相比,合成水凝胶的生物相容性可能较差,需进行严格的生物安全评估。

## 2 口腔水凝胶敷贴的湿态粘接

持续的唾液分泌以及频繁的饮食饮水造成口腔长期的湿润环境,是阻碍口腔敷贴持久黏附的重要原因。因此,解决口腔敷贴在湿态环境下的黏附稳定性和持久性是临床应用的基本前提。水凝胶由于其自身性质以及可修饰性在湿态黏附中发挥独有优势。目前水凝胶材料与口腔黏膜黏附主要基于以下5种理论。1) 湿润理论:该理论关于水凝胶在生物组织表面扩散的能力,由于着重描述材料的扩散性,因此广泛适用于解释低黏度或液体黏附材料与黏膜的黏附机制<sup>[23-24]</sup>。2) 扩散理论:该理论的基础是水凝胶的聚合链与黏膜表面黏蛋白的糖蛋白链相互渗透并形成缠绕。因此聚合物链的柔性、化学结构的相似性、表面接触的充分暴露以及聚合物的扩散系数均会影响到最终的黏附效果<sup>[25-27]</sup>。3) 静电理论:该理论认为黏附界面间的电子转移产生黏附行为。当具备不同电子结构的水凝胶与黏膜接触时,接触界面发生电荷扩散,形成电荷双电层来维持接触区域的黏附<sup>[28]</sup>。4) 吸附理论:黏附材料与黏膜的化学结构最初接触后,由于一些表面力而发生黏附。这些力可以是氢键、范德华力和疏水键<sup>[29]</sup>。5) 断裂理论:该理论主要阐述从粘接体系中分离黏附材料及黏膜所需力与黏附性键强度之间的关系<sup>[30]</sup>。

基于以上一种或者几种理论,可通过进一步改性或修饰实现水凝胶敷贴湿态黏附能力的加强。

1) 物理缠结和嵌合:组织可被认为是由大分子组成的微孔或纳米多孔聚合物网络。黏合剂前体可通过渗透作用进入组织基质,并进一步聚合形成缠结网络<sup>[31-32]</sup>。最常见的基于物理缠结机制的黏合剂是丙烯酸酯基黏合剂<sup>[33]</sup>。丙烯酸酯是一种在自由基引发剂存在下进行聚合的乙烯基单体。含有丙烯酸酯的前体可向口腔黏膜孔隙扩散,并通过交联形成与组织交织的聚合物网络,如聚(乙二醇)-共聚( $\alpha$ -羟基酸)二丙烯酸酯的大分子单体聚合物在紫外线激发下可显著增强水凝胶的黏膜黏附性能<sup>[34]</sup>。

2) 多酚修饰:多酚类化合物是一类含有多个酚基团的有机化合物,酚基团通过氧原子连接形成环状结构,主要包括多巴胺、单宁酸、邻苯二酚、没食子酸和儿茶酸等<sup>[35]</sup>。多酚类化合物增强水凝胶敷贴口腔黏膜湿态黏附能力涉及多种机制:首先,多酚类化合物中的酚基团可与口腔黏膜表面的氢键受体或羟基形成氢键,同时也可以通过范德华力与表面分子相互作用,增强黏附力;其次,多酚类化合物中的酚基团可与带有电荷的黏膜表面形成静电相互作用,增强黏附力;再者,部分多酚类化合物具有表面活性,能够降低水凝胶的表面张力,增强与口腔黏膜的黏附<sup>[36]</sup>。3,4-二羟基苯丙氨酸(3,4-dihydroxyphenylalanine, DOPA)作为一种邻苯二酚被用于增强水凝胶湿态黏附<sup>[37]</sup>。DOPA的邻苯二酚基团在交联过程中形成非共价配合物,且在氧化或碱性环境中易被氧化形成邻醌,并通过迈克尔加成反应或希夫碱反应与黏膜表面上的亲核物质如蛋白质的硫醇和胺形成共价键<sup>[38]</sup>。此外,邻醌还可以通过酚自由基偶联形成二多巴交联。

3) 多糖修饰:多糖是由多个单糖分子通过糖苷键连接而成的碳水化合物。广泛存在于植物细胞壁、动物组织、微生物细胞壁等生物体内。根据单糖组成和连接方式,多糖主要分为淀粉类、糖原类、纤维素类、半乳糖胶类和壳聚糖类<sup>[39]</sup>。

多糖修饰可通过以下几种机制增强水凝胶敷贴的湿态黏附能力:首先,多糖可在水凝胶中形成一种黏附剂,与水凝胶分子结合,增加水凝胶与口腔黏膜的接触面积,从而增强黏附力;其次,多糖的强亲水性能够与水分子形成氢键或范德华力相互作用从而增强水凝胶的水合能力,有利于与口腔黏膜的湿态黏附;再者,多糖分子具有电

子给体或受体性质,可以与口腔黏膜表面形成静电相互作用实现黏附力的增强;最后,多糖分子还可特异性结合口腔黏膜表面的受配体,增强水凝胶与口腔黏膜的黏附力<sup>[40]</sup>。

近年来专注于口腔湿态黏附的水凝胶贴片发展迅速, Hu等<sup>[41]</sup>提出一种将DOPA改性为聚合物链以增强黏膜黏附能力的策略,有效增长了贴片的黏附时间。Boda等<sup>[42]</sup>设计出一种基于壳聚糖纳米纤维膜的pH响应性口腔敷贴。通过表面改性黏附性多糖实现了对软硬组织的双重黏附。壳聚糖和多糖能够与黏膜形成醛胺相互作用和分子间氢键。通过嵌入乙基纤维素与带正电的壳聚糖贴片进一步提高了黏附强度及时间。Liu等<sup>[43]</sup>利用N-[三(羟甲基)甲基]-丙烯酰胺和壳聚糖作为黏合层,开发出基于氢键的口腔黏附贴片,丙烯酰胺提供的高密度氢键与壳聚糖发挥协同作用大幅增强了贴片的湿态黏附能力。Cui等<sup>[44]</sup>将 $\alpha$ -硫辛酸和聚硫辛酸钠结合,并通过一步蒸发法制备出双协同的聚硫辛酸基黏附贴片。聚硫辛酸钠的亲水特性有利于贴片快速吸附于黏膜表面的水化层,而聚硫辛酸所带羧基通过与组织表面氨基之间形成多重氢键和静电相互作用实现持久的高强黏附。

仿生机制也被不断用于口腔水凝胶贴片的设计。受贻贝水下黏附机制的启发, Ryu等<sup>[45]</sup>通过邻苯二酚改性开发出壳聚糖黏合水凝胶,实现在潮湿口腔环境中的稳定黏附。附着于口腔组织表面的壳聚糖可立即与唾液中黏蛋白产生分子间相互作用,并随着时间的推移产生交联网络和物理缠结,进一步增强水凝胶敷贴的黏附能力。受藤壶黏附机理的启发, Xing等<sup>[46]</sup>通过对甘氨酸进行双键改性获得N-丙烯酰-2-甘氨酸,并与羟磷灰石结合制备黏附水凝胶贴片。大量游离羧基能够与组织形成大量共价键和氢键,提供即时湿态黏附力。羟磷灰石作为连接聚合物链的桥梁,模拟藤壶的有机-无机杂化机制,提高黏附层的粘接强度和韧性,使其具有优秀的湿态黏附能力。并将双键改性的甲基丙烯酸酐作为润滑层避免黏附其他组织造成二次伤害。

### 3 口腔水凝胶敷贴的机械性能

口腔内环境呈高度动态。口腔黏膜表面不断与唾液、食物残渣等接触,且需承受频繁的运动(说话、咀嚼、吞咽等)带来的拉力和摩擦力。此类因素导致口腔水凝胶敷贴产生不同程度的应力

和变形。因此,口腔水凝胶敷贴还需具备足够的机械强度,以便在复杂的口腔环境中保持形状稳定性,抵抗变形或破损。目前,调控口腔水凝胶敷贴机械性能的策略主要有以下几种。

1) 填料添加:通过向水凝胶体系添加复合材料,可以提高其强度、刚度以及韧性。常用的填料包括:玻璃纤维、碳纤维和聚合纤维等纤维材料,石墨烯和层状硅酸盐等片层复合材料,以及纳米黏土和陶瓷颗粒等纳米填料。通过选择合适的填料,可增强水凝胶的交联密度以及界面相互作用,在水凝胶中形成协同网络结构,并协助水凝胶进行能量耗散,从而实现水凝胶敷贴的拉伸强度、断裂韧性以及抗疲劳性能等综合力学性能的增强<sup>[17]</sup>。

2) 界面改性:通过涂层、表面活性剂等对水凝胶表面进行改性处理以提高其机械性能。如通过交联剂(二甲基乙烯二胺或者三聚氰胺等)处理水凝胶表面形成交联网络结构,增加水凝胶的交联密度,提高其机械强度和稳定性<sup>[47]</sup>。还可利用高分子材料、陶瓷材料或者金属材料等在水凝胶表面形成涂层,以增加其耐磨和抗撕裂性能。还可向水凝胶表面引入纳米颗粒(氧化物、碳纳米管和纳米纤维素等),填充表面微观缺陷实现表面积和界面区域的扩增,从而增强水凝胶的机械强度和稳定性<sup>[48]</sup>。

3) 二级网络引入:引入二级网络是一种增加水凝胶敷贴机械强度的有效方法。通过向预先形成的主网络结构中引入次级网络结构,实现水凝胶敷贴稳定性和机械性能的加强。首先,通过交联剂与凝胶中功能基团(如羟基和羧基等)的化学反应形成水凝胶三维主网络结构。其次引入第二种交联剂或交联方法,形成次级网络结构<sup>[49]</sup>。次级网络可在主网络结构的基础上形成交联点,使分子间的连接更加紧密,提高水凝胶敷贴的交联密度,从而增加整体的机械强度和稳定性。次级网络的形成还能防止凝胶分子链的自由移动和滑动,增加水凝胶敷贴的拉伸强度、抗撕裂性能和耐磨性。

4) 物理化学双交联:水凝胶的交联方法主要分为物理交联和化学交联。物理交联通常依赖于非共价键(如氢键、静电相互作用、疏水相互作用等),这些键可以在外界条件(如温度、pH值)变化时断裂并重新形成,使水凝胶具有自修复的能力。然而此类非共价键相对较弱,水凝胶的机械强度和弹性模量较低,在长时间和高强度的使

用过程中易变形和破裂。化学交联通过共价键将聚合物链连接,形成稳定的三维网络结构,具备较高的机械强度和弹性模量。然而化学交联水凝胶由于网络结构的刚性,灵活性较差,脆性较高,不利于柔软运动的口腔黏膜贴附。因此,两种交联策略的整合能够赋予水凝胶更为优异的机械性能<sup>[50]</sup>。

基于以上水凝胶机械性能的增强策略,多种适应口腔特殊动态环境的坚韧水凝胶贴片被开发。Zhu等<sup>[51]</sup>通过向水凝胶中加入纳米黏土,提高了水凝胶的拉伸强度和延展性,并进一步使用双交联策略生成明胶甲基丙烯酸酯和单宁酸双交联水凝胶,表现出优异的低溶胀特性以及拉伸性。Yuan等<sup>[52]</sup>同样基于双交联策略构建了一种基于席夫碱键和儿茶酚-Fe<sup>3+</sup>螯合键的双交联水凝胶,在力学性能及黏附性能方面均有显著提高。笔者在前期工作中将延性长链水凝胶网络渗透进预制坚韧大分子网络并进行原位交联。大分子网络作为支撑复合材料的骨架抑制了长链水凝胶网络的溶胀,控制了水凝胶敷贴的膨胀行为,赋予其强健的力学性能。该水凝胶敷料可持续保护口腔内伤口避免被多种复杂因素刺激<sup>[53]</sup>。

#### 4 口腔水凝胶敷贴的药物装载与控释

口腔内复杂的微生物群落和生理环境直接影响创口的愈合过程。口腔内有数百种细菌,构成了口腔微生物群落。大量致病菌导致创口的感染和炎症,甚至直接影响创口周围组织的修复和再生,导致创口愈合困难。创伤部位的持续炎症会造成疼痛并影响创面愈合。因此,理想的口腔创面水凝胶敷贴需通过装载和控释特定生物活性物质或者药物,实现稳定的抗菌抗炎功能。

水凝胶敷贴的载药是指如何将药物有效地加载到水凝胶基质中,并在使用过程中实现药物的释放。以下是几种常见的载药策略。1) 物理吸附<sup>[54]</sup>: 药物分子通过物理吸附的方式附着在水凝胶基质的表面或孔隙中。这种方式简单易行,但药物释放速率较快,难以控制。2) 化学结合<sup>[55]</sup>: 药物分子与水凝胶基质之间通过化学键结合,如离子键、共价键等。这种方式能够更牢固地固定药物,控制释放速率,但制备过程较为复杂。3) 微胶囊包埋<sup>[56]</sup>: 将药物包裹于微小的胶囊后分散在水凝胶基质中。可实现药物的均匀分散,并且通过调整微胶囊的性质来控制药物释放速率。4)

纳米载体<sup>[57]</sup>: 将药物分子载入纳米级载体中后分散在水凝胶基质中。纳米载体具有较大的比表面积和更高的载药效率,能够实现更精确的药物释放。

水凝胶敷贴的药物控释关系到创伤愈合期间药物作用的持久性以及有效性。水凝胶控释体系通过调控水凝胶的物理和化学性质来实现药物的缓慢释放,主要通过以下两种策略。1) 溶胀控释: 水凝胶受到外界刺激(如水、温度、pH等的变化)时发生体积的膨胀,从而导致药物的释放<sup>[58]</sup>。2) 收缩控释: 水凝胶在受到刺激后发生收缩,从而释放药物<sup>[59]</sup>。该释放机制通常与水凝胶内部结构的改变有关,如某些刺激会导致水凝胶内部的交联断裂,进而释放药物。基于以上机理,口腔水凝胶敷贴的药物控释可根据不同刺激因素分为以下几种体系。

1) pH控释: pH响应型水凝胶药物控释体系的控释原理是基于水凝胶对环境pH值的敏感性。带有羧基、胺基等功能基团的水凝胶在不同的pH条件下会发生质子化或去质子化反应,从而改变水凝胶的溶解度及体积,进而影响药物的释放速率<sup>[60-61]</sup>。在低pH条件下,这些功能基团发生质子化,使水凝胶带正电荷,导致水凝胶结构的紧密交联,药物释放受到阻碍。而在高pH条件下,这些功能基团发生去质子化,使水凝胶带负电荷,导致水凝胶结构松弛,药物释放加速<sup>[62]</sup>。

2) 温度控释: 温度响应型水凝胶药物控释体系的控释原理是基于水凝胶对温度的敏感性。带有诸如N-异丙基丙烯酰胺等温度敏感性功能基团的水凝胶在不同温度下会发生构象转变,导致水凝胶的结构和性质发生改变,从而影响药物的释放速率<sup>[63]</sup>。在低温下,这些温度敏感性功能基团会发生水合作用,使水凝胶分子链呈现延展和伸展的状态,从而增大了水凝胶的孔隙结构和渗透性,药物可以较容易地从水凝胶中释放。而在高温下,这些功能基团则会脱水,导致水凝胶分子链的缩合和聚集,使得水凝胶结构更加紧密,药物释放缓慢<sup>[64]</sup>。

3) 光控释: 光响应型水凝胶药物控释体系的控释原理是基于水凝胶对光的敏感性。载有诸如光敏染料、光敏聚合物等能够响应特定波长光照的光敏性功能基团的水凝胶受到特定波长的光照后发生构象转变、电荷转移或者交联程度的改变,从而导致水凝胶的物理结构发生变化,如孔隙度、溶解度、交联密度等,从而影响药物在水凝胶内

的扩散和释放<sup>[65-66]</sup>。

4) 酶控释: 酶响应型水凝胶药物控释体系的控释原理是基于水凝胶对特定酶的敏感性。利用能够与目标酶发生特定反应的功能基团(肽及其衍生物等)修饰水凝胶,在受到目标酶的作用时,水凝胶的功能基团会发生断裂、降解、交联或解交联等反应,从而改变水凝胶的物理结构和化学性质。这些变化会影响水凝胶的孔隙结构、溶解度、药物的扩散和释放速率<sup>[67]</sup>。目前主要用于制备酶响应缓释水凝胶的酶有谷氨酰胺转氨酶、磷酸酶、赖氨酸氧化酶、蛋白酶、酯酶、 $\beta$ 内酰胺酶、基质金属蛋白酶等<sup>[68-69]</sup>。

5) 氧化还原控释: 氧化还原响应型水凝胶药物控释体系的控释原理是基于水凝胶对氧化还原环境的敏感性。带有诸如硫醚键、二硫键等氧化还原敏感性功能基团的水凝胶在还原环境中,功能基团会被还原成相应的硫醚键或二硫键,从而导致水凝胶的断裂或解交联。断裂或解交联的水凝胶孔隙结构扩大,溶解度增加,药物可以更容易地从水凝胶中释放出来。相反,在氧化环境中,这些功能基团可能会被氧化成相应的硫醇或二硫酸,导致水凝胶的交联程度增加,结构紧密,从而限制药物的释放<sup>[70-71]</sup>。

口腔敷贴通过负载多种活性物质(药物分子、酶、纳米颗粒、囊泡和细胞等)实现对创口部位的抗菌抗炎及组织修复,最终促进创面的快速愈合。目前水凝胶贴片主要通过负载药物及纳米颗粒实现抗菌效果。Qi等<sup>[72]</sup>利用交联方式引入光敏抗菌剂赋予水凝胶抗菌能力,该水凝胶还可实现骨髓基质细胞的递送从而促进口腔黏膜伤口愈合。Tan等<sup>[73]</sup>开发出装载银-TiO<sub>2</sub>纳米颗粒的可注射藻酸盐微球,通过银的缓释和TiO<sub>2</sub>的光热效应实现协同抗微生物活性,对牙龈卟啉单胞菌的抑制率高达88%。

创伤炎症环境的调控涉及对炎症因子水平、巨噬细胞极化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平等的调控。Qu等<sup>[74]</sup>开发了负载曲安奈德和白芩多糖的透明质酸微针贴片,可显著降低口腔溃疡炎症因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的水平,加速溃疡愈合。Zhang等<sup>[75]</sup>研究开发了一种基于聚离子液体并负载双氯芬酸钠的口腔贴片,具有抗菌、抗炎活性及高湿环境黏附性能,用于口腔溃疡的治疗。Wen等<sup>[76]</sup>采用物理共混法制备大豆卵磷脂与白细胞介素-4混合物,并利用微流控技术将其封装成疏水聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-

co-glycolic acid), PLGA]微球。最后,将微球与GelMA溶液混合制备出具有黏附性能的免疫微球工程水凝胶膜。该膜促进巨噬细胞M2极化并有效抑制伤口炎症、促进血管生成和促进组织修复的能力。在实际应用中,酚类衍生物<sup>[77]</sup>、聚多巴胺<sup>[78]</sup>和 $\alpha$ -硫辛酸<sup>[44]</sup>等被引入水凝胶敷贴并表现出较好的抗氧化及ROS清除效果,在牙周炎的治疗中发挥重要作用。

## 5 总结与展望

水凝胶敷贴作为创面的重要防护及治疗手段,已在口腔创面保护、疼痛缓解、愈合促进等方面取得了显著成果。然而,目前口腔敷贴的综合性能仍然存在诸多不足之处,转化应用面临显著挑战,亟待进一步的设计改良和技术创新。

首先,口腔水凝胶敷贴在药物释放方面的研究还比较有限。目前大部分口腔水凝胶敷贴产品的药物释放方式较为单一,无法实现针对性的药物释放和控制。需要探索更为智能化的口腔水凝胶敷贴设计策略,实现药物的持续释放、定向释放和个性化释放,以提高口腔水凝胶敷贴药物治疗的可控性和效果。

其次,口腔水凝胶敷贴在生物相容性和安全性方面还需要更深入地研究。虽然口腔水凝胶敷贴通常采用生物相容性较好的材料,但是一些材料可能会引起口腔黏膜的刺激或过敏反应,限制了口腔敷贴的广泛应用。需进一步通过优化材料组成、改进制备工艺等手段,提高口腔敷贴的生物相容性和安全性。

另外,口腔水凝胶敷贴在适用范围上还有待进一步扩展。目前口腔水凝胶敷贴主要应用于口腔创面保护和治疗,如口腔溃疡、口腔手术后等,但是在口腔疾病的预防、口腔美容等方面的应用还比较有限。未来可拓展口腔水凝胶敷贴的适用范围,开发更多具有不同功能的产品,以满足不同患者的需求。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, et al. Wound healing problems in the mouth[J]. Front Physiol, 2016, 7: 507.
- [2] Ko KI, Sculean A, Graves DT. Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues[J]. Transl Res, 2021, 236:

- 72-86.
- [3] Ding Y, Zhu Z, Zhang X, et al. Novel functional dressing materials for intraoral wound care[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024. doi: 10.1002/adhm.202400912.
- [4] Dawes C, Wong DTW. Role of saliva and salivary diagnostics in the advancement of oral health[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 133-141.
- [5] Hatcher DC. Anatomy of the mandible, temporomandibular joint, and dentition[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2022, 32(4): 749-761.
- [6] Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(2): 89-104.
- [7] Jia B, Zhang B, Li J, et al. Emerging polymeric materials for treatment of oral diseases: design strategy towards a unique oral environment[J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53(7): 3273-3301.
- [8] Huang M, Huang Y, Liu H, et al. Hydrogels for the treatment of oral and maxillofacial diseases: current research, challenges, and future directions[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(22): 6413-6446.
- [9] Buwalda SJ, Boere KW, Dijkstra PJ, et al. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials[J]. *J Control Release*, 2014, 190: 254-273.
- [10] Li S, Dong S, Xu W, et al. Antibacterial hydrogels[J]. *Adv Sci*, 2018, 5: 1700527.
- [11] Yang J, Zhang YS, Yue K, et al. Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2017, 57: 1-25.
- [12] Roorda WE, Boddé HE, De Boer AG, et al. Synthetic hydrogels as drug delivery systems[J]. *Pharm Weekbl Sci*, 1986, 8(3): 165-189.
- [13] Anseth KS, Bowman CN, Brannon-Peppas L. Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination[J]. *Biomaterials*, 1996, 17(17): 1647-1657.
- [14] Francis L, Greco KV, Boccaccini AR, et al. Development of a novel hybrid bioactive hydrogel for future clinical applications[J]. *J Biomater Appl*, 2018, 33(3): 447-465.
- [15] Catoira MC, Fusaro L, Di Francesco D, et al. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2019, 30(10): 115.
- [16] Spang MT, Christman KL. Extracellular matrix hydrogel therapies: *in vivo* applications and development[J]. *Acta Biomater*, 2018, 68: 1-14.
- [17] Bao Z, Xian C, Yuan Q, et al. Natural polymer-based hydrogels with enhanced mechanical performances: preparation, structure, and property[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(17): e1900670.
- [18] Kolawole OM, Lau WM, Khutoryanskiy VV. Methacrylated chitosan as a polymer with enhanced mucoadhesive properties for transmucosal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2018, 550(1/2): 123-129.
- [19] Zhu Z, Guan Z, Jia S, et al. Au@Pt nanoparticle encapsulated target-responsive hydrogel with volumetric bar chart chip readout for quantitative point-of-care testing [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(46): 12503-12507.
- [20] Dimatteo R, Darling NJ, Segura T. In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 167-184.
- [21] Bernkop-Schnürch A. Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(11): 1569-1582.
- [22] Dong Y, Pang H, Yang HB, et al. Carbon-based dots codoped with nitrogen and sulfur for high quantum yield and excitation-independent emission[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(30): 7800-7804.
- [23] Chatterjee B, Amalina N, Sengupta P, et al. Mucoadhesive polymers and their mode of action: a recent update [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2017, 7: 195-203.
- [24] Jelkmann M, Bonengel S, Menzel C, et al. New perspectives of starch: synthesis and *in vitro* assessment of novel thiolated mucoadhesive derivatives[J]. *Int J Pharm*, 2018, 546(1/2): 70-77.
- [25] Laffleur F. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(5): 591-598.
- [26] Yang J, Bai R, Chen B, et al. Hydrogel adhesion: a supramolecular synergy of chemistry, topology, and mechanics[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(2): 1901693.
- [27] Wuttig M, Deringer VL, Gonze X, et al. Incipient metals: functional materials with a unique bonding mechanism[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(51): e1803777.
- [28] Ma S, Wu Y, Zhou F. Bioinspired synthetic wet adhesives: from permanent bonding to reversible regulation [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2020, 47: 84-98.
- [29] Morales JO, Brayden DJ. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 36: 22-28.

- [30] Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(11): 1666-1691.
- [31] Steck J, Kim J, Yang J, et al. Topological adhesion. I. Rapid and strong topohesives[J]. *Extreme Mech Lett*, 2020, 39: 100803.
- [32] Daristotle JL, Zaki ST, Lau LW, et al. Pressure-sensitive tissue adhesion and biodegradation of viscoelastic polymer blends[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(14): 16050-16057.
- [33] Sennakesavan G, Mostakhdemin M, Dkhar LK, et al. Acrylic acid/acrylamide based hydrogels and its properties—A review[J]. *Polym Degrad Stab*, 2020, 180: 109308.
- [34] Macdougall LJ, Anseth K. Bioerodible hydrogels based on photopolymerized poly(ethylene glycol)-co-poly( $\alpha$ -hydroxy acid) diacrylate macromers[J]. *Macromolecules*, 2020, 53(7): 2295-2298.
- [35] Zhang X, Li Z, Yang P, et al. Polyphenol scaffolds in tissue engineering[J]. *Mater Horiz*, 2021, 8(1): 145-167.
- [36] Hong S, Pirovich D, Kilcoyne A, et al. Supramolecular metallo-bioadhesive for minimally invasive use[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(39): 8675-8680.
- [37] Lee HA, Park E, Lee H. Polydopamine and its derivative surface chemistry in material science: a focused review for studies at KAIST[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(35): e1907505.
- [38] Yang J, Saggiomo V, Velders AH, et al. Reaction pathways in catechol/primary amine mixtures: a window on crosslinking chemistry[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166490.
- [39] Hu H, Xu FJ. Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(8): 2084-2101.
- [40] Berradi A, Aziz F, Achaby ME, et al. A comprehensive review of polysaccharide-based hydrogels as promising biomaterials[J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(13): 2908.
- [41] Hu S, Pei X, Duan L, et al. A mussel-inspired film for adhesion to wet buccal tissue and efficient buccal drug delivery[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1689.
- [42] Boda SK, Fischer NG, Ye Z, et al. Dual oral tissue adhesive nanofiber membranes for pH-responsive delivery of antimicrobial peptides[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(12): 4945-4961.
- [43] Liu H, Liu C, Shao D, et al. A tough Janus hydrogel patch with strong wet adhesion and self-debonding for oral ulcer treatment[J]. *Chem Mater*, 2024, 36(10): 4976-4989.
- [44] Cui C, Mei L, Wang D, et al. A self-stabilized and water-responsive deliverable coenzyme-based polymer binary elastomer adhesive patch for treating oral ulcer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7707.
- [45] Ryu JH, Choi JS, Park E, et al. Chitosan oral patches inspired by mussel adhesion[J]. *J Control Release*, 2020, 317: 57-66.
- [46] Xing J, Ding Y, Zheng X, et al. Barnacle-Inspired robust and aesthetic Janus patch with instinctive wet adhesive for oral ulcer treatment[J]. *Chem Eng J*, 2022, 444: 136580.
- [47] Bao BK, Zeng QM, Li K, et al. Rapid fabrication of physically robust hydrogels[J]. *Nat Mater*, 2023, 22: 1253-1260.
- [48] Zaragoza J, Fukuoka S, Kraus M, et al. Exploring the role of nanoparticles in enhancing mechanical properties of hydrogel nanocomposites[J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(11): 882.
- [49] Montazerian H, Davoodi E, Baidya A, et al. Bio-macromolecular design roadmap towards tough bioadhesives [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(21): 9127-9173.
- [50] Zhang X, Zhang R, Wu S, et al. Physically and chemically dual-crosslinked hydrogels with superior mechanical properties and self-healing behavior[J]. *New J Chem*, 2020, 44(23): 9903-9911.
- [51] Zhu J, Li Y, Xie W, et al. Low-swelling adhesive hydrogel with rapid hemostasis and potent anti-inflammatory capability for full-thickness oral mucosal defect repair [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(48): 53575-53592.
- [52] Yuan Y, Shen S, Fan D. A physicochemical double cross-linked multifunctional hydrogel for dynamic burn wound healing: shape adaptability, injectable self-healing property and enhanced adhesion[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 120838.
- [53] Wu J, Pan Z, Zhao ZY, et al. Anti-swelling, robust, and adhesive extracellular matrix-mimicking hydrogel used as intraoral dressing[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(20): e22-00115.
- [54] Ankareddi I, Brazel CS. Synthesis and characterization of grafted thermosensitive hydrogels for heating activated controlled release[J]. *Int J Pharm*, 2007, 36(2): 241-

- 247.
- [55] Zhang Y, Zhu W, Wang B, et al. A novel microgel and associated post-fabrication encapsulation technique of proteins[J]. *J Control Release*, 2005, 105(3): 260-268.
- [56] Huang D, Sun M, Bu Y, et al. Microcapsule-embedded hydrogel patches for ultrasound responsive and enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(14): 2330-2337.
- [57] Kass LE, Nguyen J. Nanocarrier-hydrogel composite delivery systems for precision drug release[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(2): e1756.
- [58] Babaladimath G, Badalamoole V. Magnetic nanoparticles embedded in pectin-based hydrogel for the sustained release of diclofenac sodium[J]. *Polym Int*, 2018, 67: 983-992.
- [59] Chan AW, Neufeld RJ. Tuneable semi-synthetic network alginate for absorptive encapsulation and controlled release of protein therapeutics[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(34): 9040-9047.
- [60] Zhang L, Ma Y, Zhao C, et al. Synthesis of pH-responsive hydrogel thin films grafted on PCL substrates for protein delivery[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(39): 7673-7681.
- [61] Shohraty F, Najafi Moghadam P, Fareghi A, et al. Synthesis and characterization of new pH-sensitive hydrogels based on poly(glycidyl methacrylate-co-maleic anhydride)[J]. *Adv Polym Technol*, 2018, 37(1): 120-125.
- [62] Mahkam M, Poorgholy N, Vakhshouri L. Synthesis and characterization of novel pH-sensitive hydrogels containing ibuprofen pendants for colon-specific drug delivery [J]. *Macromol Res*, 2009, 17(9): 709-713.
- [63] Zhang Y, Ding J, Sun D, et al. Thermogel-mediated sustained drug delivery for in situ malignancy chemotherapy[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 49: 262-268.
- [64] Bastiancich C, Danhier P, Pr at V, et al. Anticancer drug-loaded hydrogels as drug delivery systems for the local treatment of glioblastoma[J]. *J Control Release*, 2016, 243: 29-42.
- [65] Burakowska E, Zimmerman SC, Haag R. Photoresponsive crosslinked hyperbranched polyglycerols as smart nanocarriers for guest binding and controlled release[J]. *Small*, 2009, 5(19): 2199-2204.
- [66] Rai P, Mallidi S, Zheng X, et al. Development and applications of photo-triggered theranostic agents[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(11): 1094-124.
- [67] Mahinroosta M, Jomeh Farsangi Z, Allahverdi A, et al. Hydrogels as intelligent materials: a brief review of synthesis, properties and applications[J]. *Mater Today Chem*, 2018, 8: 42-55.
- [68] Kalafatovic D, Nobis M, Son J, et al. MMP-9 triggered self-assembly of doxorubicin nanofiber depots halts tumor growth[J]. *Biomaterials*, 2016, 98: 192-202.
- [69] 白靖琨, 盛成乐, 张宇, 等. 酶响应型肽水凝胶及应用研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(11): 1048-1060.
- Bai JK, Sheng CL, Zhang Y, et al. Progress in enzyme responsive peptide hydrogel and its applications[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2016, 43(11): 1048-1060.
- [70] Chen D, Zhang G, Li R, et al. Biodegradable, hydrogen peroxide, and glutathione dual responsive nanoparticles for potential programmable paclitaxel release[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(24): 7373-7376.
- [71] Moriyama K, Minamihata K, Wakabayashi R, et al. Enzymatic preparation of a redox-responsive hydrogel for encapsulating and releasing living cells[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50(44): 5895-5898.
- [72] Qi W, Dong N, Wu L, et al. Promoting oral mucosal wound healing using a DCS-RuB2A2 hydrogel based on a photoreactive antibacterial and sustained release of BMSCs[J]. *Bioact Mater*, 2022, 23: 53-68.
- [73] Tan X, Liu S, Hu X, et al. Near-infrared-enhanced dual enzyme-mimicking Ag-TiO<sub>2</sub>-x@alginate microspheres with antibactericidal and oxygenation abilities to treat periodontitis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(1): 391-406.
- [74] Qu X, Guo X, Zhu T, et al. Microneedle patches containing mesoporous polydopamine nanoparticles loaded with triamcinolone acetonide for the treatment of oral mucositis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1203709.
- [75] Zhang Z, Zhang Q, Gao S, et al. Antibacterial, anti-inflammatory and wet-adhesive poly(ionic liquid)-based oral patch for the treatment of oral ulcers with bacterial infection[J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 254-265.
- [76] Wen X, Xi K, Tang Y, et al. Immunized microspheres engineered hydrogel membrane for reprogramming macrophage and mucosal repair[J]. *Small*, 2023, 19(15): e2207030.
- [77] Xu S, Hu B, Dong T, et al. Alleviate periodontitis and its

comorbidity hypertension using a nanoparticle-embedded functional hydrogel system[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(20): e2203337.

as efficient scavengers for reactive oxygen species in periodontal disease[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8882-8892.

[78] Bao X, Zhao J, Sun J, et al. Polydopamine nanoparticles

### · 专家简介 ·



许瑞，口腔颌面外科学博士，安徽医科大学副教授，硕士研究生导师。主要研究方向为纳米技术在口腔鳞癌诊治及软硬组织修复中的应用。主持省厅级、校级科研课题3项，发表SCI论文11篇，其中近5年以第一作者（含共同第一作者）在 *Biomaterials*、*Analytical Chemistry*、*Chemical Engineering Journal*、*ACS Applied Materials & Interfaces*、*Sensors and Actuators: B. Chemical* 等国际期刊上发表SCI论文6篇。



邹多宏，口腔临床医学博士，博士后，上海交通大学医学院附属第九人民医院研究员、教授、博士生导师，口腔外科行政副主任。美国密歇根大学高级访问学者，英国英格兰皇家外科学院Fellowship。中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会副主任委员，上海市口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会主任委员，中华口腔医学会口腔种植专业委员会委员，上海市口腔医学会口腔种植专业委员会常务委员。入选上海市卫生健康学科带头人、上海市杰出青年医学人才及安徽省杰青，并以第一完成人获得上海市青年科技杰出贡献奖、教育部科学技术进步奖二等奖及第六届转化医学奖创新奖

等7个奖项。

长期致力于牙槽骨修复及口腔种植基础与临床转化研究。主持包括5项国家自然科学基金在内的20余项课题，入选5项省/局级人才计划。近年来以通讯作者（含共同通讯作者）在 *Nature Biomedical Engineering*、*National Science Review*、*Science Advances*、*Advanced Materials*、*Cell Death and Differentiation*、*Biomaterials*、*Stem Cells* 及 *Journal of Dental Research* 等期刊发表SCI论文35篇，其中15篇IF>10；主编专著3部，主译专著1部，获授权专利152件，完成了6项科技成果转化，转化经费2575万元，获批3张三类医疗器械注册证。基于“以稳定为核心”的牙槽骨修复治疗理念，创建了单纯人工骨粉修复牙槽骨重度缺损新技术；研发了国际首款老年口腔种植体及专用手术器械。新技术及医疗产品在全国2000多家医疗机构推广应用，助推了口腔种植医疗器械国产化进程。

（本文编辑 杜冰）