

椎间盘退变水凝胶修复策略的研究进展

蔡熊熊, 应镒剑, 张迟, 徐荣, 徐宝林, 夏冬冬

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.039

【中图分类号】 R681.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0974-04

椎间盘(intervertebral disc, IVD)是由纤维环(annular fibrosus, AF)和髓核(nucleus pulposus, NP)组成的两个相邻椎体之间的软骨连结。IVD主要由I型和II型胶原纤维组成,从外到内I型胶原分布逐渐减少,II型胶原分布逐渐增多。AF是一种由15~25个同心圆组成的板层复合体,外环中的细胞为呈梭形的成纤维细胞样,而内环倾向于椭圆形。NP是由糖胺聚糖、II型胶原纤维、少量软骨细胞等组成的一种弹性胶冻状物质。IVD载荷机制复杂,可使脊柱产生伸、屈、弯曲、旋转等运动。NP组织的高含水性使其能吸收脊柱的负荷并向周围组织传递,而AF则具有很强的抗拉能力。

IVD是一个无血管组织,仅在软骨终板和AF的外板中存在少量血管^[1-2]。几乎所有养分和废料的物质交换都是通过终板血管浸润和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)扩散作用发生的^[3-4]。随着年龄的增长,软骨终板的退行性变化使其通透性和血供减少,导致乳酸的积累和pH的降低,从而加剧IVD内的缺氧和细胞加速死亡^[5-6]。

早期椎间盘退变(IDD)一般是无症状的,但是它仍然是导致腰背痛(LBP)的主要原因之一^[7]。目前常用的保守治疗为采用非甾体类抗炎药和镇痛药,但治疗效果往往不佳,绝大多数患者还是需要手术来缓解症状。手术治疗重在解除压迫、减轻疼痛,但几乎不能使组织再生和延缓IDD。近年来,细胞疗法、药物疗法和基因疗法已逐渐用于治疗IDD。然而,由于缺乏高质量的临床证据,这些方法尚未广

泛应用于临床^[8]。IDD长期的炎症会导致药物和其他生物活性物质很容易在ECM中降解,而水凝胶因其高水合特性在这方面具有很大优势^[9-10]。

水凝胶具有三维交联网络结构和可调节的生物相容性、生物降解性、物质转运性、机械强度等理化性质,有利于细胞黏附和增殖,目前在修复IDD方面已被广泛研究^[11]。本文旨在总结水凝胶材料的优点,介绍各种类型的水凝胶,并探讨其在IDD治疗中的临床应用前景。

1 椎间盘退变

1.1 生物力学影响 研究表明,随着年龄的增长,IVD的含水量逐渐减少,降低了IVD的弹性和柔韧性。此外,胶原蛋白和其他重要成分也会出现不同程度的减少,削弱了IVD的再生能力。长时间保持相同或不正确的姿势会增加IVD的负荷造成损伤,同时也会导致IVD血液循环不良加速退变^[12]。

1.2 生物分子影响 IDD的病理生理复杂,主要的改变是蛋白多糖的丢失。随着年龄的增长,IVD细胞营养供应减少,导致IVD的氧含量和pH下降,进而引起IVD的ECM合成显著下降。最终引起IVD高度丢失、AF损伤、椎体骨赘形成、炎症和运动障碍等一系列病理改变。

2 水凝胶的修复策略

水凝胶是一类极为亲水的三维网络结构凝胶,它可以保持大量体积的水而不溶解。作为可注射的生物材料,水凝胶具有很强的治疗应用前景,在IDD的研究中得到了广泛关注。

2.1 合成水凝胶

2.1.1 聚乙二醇 聚乙二醇水凝胶因其优异的药物携带、细胞转运能力和生物相容性而被广泛应用。

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LBY24H180003); 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1112); 宁波市科技计划项目(2023J140); 宁波市重点研发计划暨“揭榜挂帅”(2023Z192)

作者单位: 315010 宁波, 宁波大学附属第一医院

通信作者: 夏冬冬, Email: drdongdongxia@163.com

由于聚乙二醇水凝胶还可以防止炎症细胞黏附在水凝胶表面,携带药物或特定蛋白质的聚乙二醇水凝胶可以使细胞生长不受炎症的影响。近几年,聚乙二醇水凝胶已被用于携带基因或药物来治疗 IDD^[13]。也有研究发现,光聚合聚乙二醇二甲基丙烯酸酯复合水凝胶具有与天然 NP 相似的力学性能,通过原位光聚合探针进行植入和固化可以达到髓核置换的效果。

2.1.2 聚乙烯醇 聚乙烯醇是一种可生物降解的半结晶合成聚合物。研究显示,通过不同的小分子多酚诱导聚乙烯醇交联制备了热可逆水凝胶^[14]。Chao 等^[15]利用聚乙烯醇与单宁酸设计了一种具有形状记忆的水凝胶。值得注意的是,聚乙烯醇水凝胶还可以控制药物释放。因此,聚乙烯醇水凝胶不仅具有优良的机械性能,还能为 IDD 的长期治疗提供缓慢的药物释放功能。

2.1.3 聚乳酸乙醇酸 聚乳酸乙醇酸是一种疏水聚合物,因其独特的可生物降解性、吸附性和高生物相容性被广泛应用于靶向药物的递送^[16-17]。值得注意的是,聚乙烯醇水凝胶还具有刚度可调性。聚乳酸乙醇酸目前主要用作温度敏感水凝胶的组成部分,作为药物递送载体,并以微球的形式实现药物的可控释放。温敏型聚乳酸乙醇酸水凝胶可以同时提供机械支持和抗炎作用,在治疗 IDD 方面具有独特优势^[18]。载有辛伐他汀的聚乳酸乙醇酸水凝胶具有通过促进自体软骨形成来修复并延缓 IDD 的双重作用,是一种有潜力的治疗策略^[18]。

2.1.4 聚氨酯 聚氨酯是由异氰酸酯和聚氨酯基团以羟基大分子为基本重复单元聚合而成,具有良好的耐磨性、韧性和耐腐蚀性^[19-20]。Agnol 等^[21]通过结合聚碳酸酯二醇和六亚甲基二异氰酸酯单体制成的聚氨酯组织粘合剂(U2000-2 预聚物)表现出优异的动态压缩性能、黏合性和可注射性,但其导致的不育性和体内生物相容性还有待研究。部分研究还发现聚氨酯微球可用于药物和细胞递送并且将来可以开发具有大孔隙和高机械强度的水凝胶用于 NP 细胞的附着和生长^[22]。

2.2 天然水凝胶

2.2.1 纤维素 纤维素具有良好的生物相容性和生物力学可调节性。可注射的羧甲基纤维素-甲基纤维素凝胶可以提供足够的机械支持作用以恢复 IVD

高度。纤维素在与海藻酸盐的双网水凝胶中能提高水凝胶的力学性能,作为水凝胶也可取代髓核用于治疗 IVDD^[23]。纤维素纳米纤维壳聚糖水凝胶由于纤维素纳米纤维的加入机械性能得到增强,尤其是植入后,椎间盘的活动范围接近健康椎间盘。但因为它是非细胞修复,故将来应结合生物修复才可确保组织能长期再生^[24]。

2.2.2 壳聚糖 壳聚糖具有生物相容性、可降解性、抑菌性及无毒性等多种优良特性。壳聚糖可以在原位形成胶凝,但其力学性能差,胶凝时间过长。因此,壳聚糖通常与明胶、戊二醛等材料组成复合水凝胶。Huang 等^[25]报道了一种可注射的壳聚糖/聚乙二醇水凝胶,可以有效促进 NP 细胞的增殖。新型温敏壳聚糖水凝胶能保持 NP 细胞活性,诱导产生糖胺聚糖来促进 ECM 的产生的同时,还表现出与人 IVD 相似的机械性能^[18]。

2.2.3 透明质酸 透明质酸作为一种糖胺聚糖普遍存在于 ECM 和细胞表面^[26]。透明质酸水凝胶可以维持 IVD 含水量,抑制炎症,减少痛觉感受器的表达^[27]。透明质酸甲基丙烯酸酯由于其多孔结构和高含水量可以为 NP 细胞提供合适的生长环境^[28]。透明质酸水凝胶可以使 NP 细胞表达更多的 CD44(一种参与各种生物功能的跨膜糖蛋白),从而减轻细胞炎症反应。Shen 等^[28]通过改良透明质酸甲基丙烯酸酯微球后设计出了一种可注射的局部乳酸排泄微球,表现出了良好的活性氧清除能力,增加了蛋白多糖和 II 型胶原的表达,降低了肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白介素(IL)-1 β 的表达,能有效抑制炎症反应和促进 ECM 的再生。Chen 等^[29]发现光交联明胶-甲基丙烯酸透明质酸水凝胶可以促进脂肪基质细胞的 NP 样分化,为基于干细胞的椎间盘 NP 样分化修复策略提供思路。透明质酸互穿网络复合水凝胶能促进 ECM 相关基因的表达,促进 ECM 的分泌与沉积,进而有利于 NP 修复^[26]。

2.2.4 海藻酸盐 海藻酸盐是一种天然高分子量多糖,存在于藻类和细菌细胞壁中,其本身除了具有优良的生物相容性、生物安全性、生物降解性、可注射性外,还具有高孔隙率和可调节的黏度等特性。Ura 等^[30-31]发现脱细胞超纯藻酸凝胶具有使内源性 NP 祖细胞的增殖;变换各种形态来适应各种形状的缺陷,

快速固化,降低材料挤压的风险和减少术后急性疼痛等优点。但是它的免疫原性未知,并且由于是脱细胞的原因,可能不太适用于老年群体。聚己内酯-海藻酸盐复合水凝胶可形成类似于原生 IVD 的 ECM,有利于恢复退变椎间盘的功能^[32]。

3 总结与展望

由合成高分子材料制成的水凝胶具备力学性能可调整性和对药物、基因、细胞的可负载性等诸多优势,但其最大的不足在于生物降解性差。因此,在设计合成水凝胶时应将其改性成具有较强的机械性能和对环境刺激响应能力的水凝胶或微球。天然水凝胶具有良好生物相容性,可以保持 NP 细胞活性并诱导其产生高水平的糖胺聚糖,支持骨髓间充质干细胞 NP 样分化和内源性 NP 祖细胞的增殖,引起内源性 IVD 修复,减少术后急性疼痛等。但由单纯天然聚合物制成的天然水凝胶往往存在机械支撑性能不足等缺陷。天然水凝胶往往与其他材料结合,以改善机械性能、药物细胞输送等其他功能。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] DOWDELL J, ERWIN M, CHOMA T, et al. Intervertebral disc degeneration and repair[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S46-S54.
- [2] BERMUDEZ-LEKERIKA P, CRUMP K B, TSERANIDOU S, et al. Immuno-modulatory effects of intervertebral disc cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 924692.
- [3] FIELDS A J, BALLATORI A, LIEBENBERG E C, et al. Contribution of the endplates to disc degeneration[J]. *Curr Mol Biol Rep*, 2018, 4(4): 151-160.
- [4] KIM J H, HAM C H, KWON W K. Current knowledge and future therapeutic prospects in symptomatic intervertebral disc degeneration[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(3): 199-210.
- [5] CHOI H, TESSIER S, SILAGI E S, et al. A novel mouse model of intervertebral disc degeneration shows altered cell fate and matrix homeostasis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 70: 102-122.
- [6] SILAGI E S, NOVAIS E J, BISETTO S, et al. Lactate efflux from intervertebral disc cells is required for maintenance of spine health [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(3): 550-570.
- [7] SAMANTA A, LUFKIN T, KRAUS P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1156749.
- [8] KAWABATA S, AKEDA K, YAMADA J, et al. Advances in platelet-rich plasma treatment for spinal diseases: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7677.
- [9] MA K, CHEN S, LI Z, et al. Mechanisms of endogenous repair failure during intervertebral disc degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2019, 27(1): 41-48.
- [10] ZHANG H J, LIAO H Y, BAI D Y, et al. MAPK/ERK signaling pathway: A potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112170.
- [11] CORREA S, GROSSKOPF A K, LOPEZ HERNANDEZ H, et al. Translational applications of hydrogels[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11385-11457.
- [12] DING S L, ZHANG T W, ZHANG Q C, et al. Excessive mechanical strain accelerates intervertebral disc degeneration by disrupting intrinsic circadian rhythm[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(12): 1911-1923.
- [13] CHEN W, CHEN H, ZHENG D D, et al. Gene-hydrogel microenvironment regulates extracellular matrix metabolism balance in nucleus pulposus[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(1): 1902099.
- [14] EUTI E M, WOLFEL A, PICCHIO M L, et al. Controlled Thermoreversible Formation of Supramolecular Hydrogels Based on Poly (vinyl alcohol) and Natural Phenolic Compounds[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40(18): e1900217.
- [15] CHAO Y, CHEN Q, LIU Z. Smart injectable hydrogels for cancer immunotherapy[J]. *Adv Funct Materials*, 2020, 30(2): 1902785.
- [16] JIN S E, XIA X, HUANG J H, et al. Recent advances in PLGA-based biomaterials for bone tissue regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 56-79.
- [17] RAHMANI F, ATABAKI R, BEHROUZI S, et al. The recent advancement in the PLGA-based thermo-sensitive hydrogel for smart drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2023, 631: 122484.
- [18] YAN C P, WANG X K, XIANG C, et al. Applications of functionalized hydrogels in the regeneration of the intervertebral disc[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2818624.
- [19] LIU Y, ZHANG Z T, WANG J C, et al. Renewable tannic acid based self-healing polyurethane with dynamic phenol-carbamate network: Simultaneously showing robust mechanical properties, reprocessing ability and shape memory[J]. *Polymer*, 2021, 228: 123860.
- [20] JIANG R J, ZHENG X Y, ZHU S S, et al. Recent advances in functional polyurethane chemistry: From structural design to applications [J]. *ChemistrySelect*, 2023, 8(11): e202204132.
- [21] AGNOL L D, DIAS F T G, NICOLETTI N F, et al. Polyurethane tissue adhesives for annulus fibrosus repair: Mechanical restoration and cytotoxicity[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(5): 673-686.
- [22] WANG Q, GAO J, LIU S S, et al. Lignin nanoparticle reinforced multifunctional polyvinyl alcohol/polyurethane composite hydrogel with excellent mechanical, UV-blocking, rheological and thermal properties [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 232: 123338.
- [23] HO C Y, WANG C C, WU T C, et al. Peptide-functionalized double network hydrogel with compressible shape memory effect for intervertebral disc regeneration[J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(2): e10447.
- [24] DOENCH I, AHN TRAN T, DAVID L, et al. Cellulose nanofiber-reinforced chitosan hydrogel composites for intervertebral disc tissue repair[J]. *Biomimetics*, 2019, 4(1): 19.
- [25] HUANG L, WANG W T, XIAN Y W, et al. Rapidly in situ forming an injectable Chitosan/PEG hydrogel for intervertebral disc repair [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 22: 100752.
- [26] GUO W, DOUMA L, HU M H, et al. Hyaluronic acid-based inter

- penetrating network hydrogel as a cell carrier for nucleus pulposus repair[J]. Carbohydr Polym, 2022, 277: 118828.
- [27] YANG L J, YU C C, FAN X H, et al. Dual-dynamic-bond cross-linked injectable hydrogel of multifunction for intervertebral disc degeneration therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 433.
- [28] SHEN J L, CHEN A, CAI Z W, et al. Exhausted local lactate accumulation via injectable nanozyme-functionalized hydrogel microsphere for inflammation relief and tissue regeneration[J]. Bioact Mater, 2022, 12: 153-168.
- [29] CHEN P F, NING L, QIU P C, et al. Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(4): 682-693.
- [30] URA K, YAMADA K, TSUJIMOTO T, et al. Ultra-purified alginate gel implantation decreases inflammatory cytokine levels, prevents intervertebral disc degeneration, and reduces acute pain after discectomy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 638.
- [31] TSUJIMOTO T, SUDO H, TODOH M, et al. An acellular bioresorbable ultra-purified alginate gel promotes intervertebral disc repair: A preclinical proof-of-concept study[J]. EBioMedicine, 2018, 37: 521-534.
- [32] DU L L, YANG Q, ZHANG J M, et al. Engineering a biomimetic integrated scaffold for intervertebral disc replacement[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 96: 522-529.

收稿日期:2024-03-13

(本文编辑:吴迪汉)

血小板生成素受体激动剂在慢性 ITP 诊疗中的研究进展

任玉娟, 叶启东

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.040

【中图分类号】 R725.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0977-04

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是常见的出血性疾病, 临床表现为皮肤和黏膜的针尖样出血点。ITP 的发病率为 (1.6 ~ 3.9)/10 万, 其发病率在 60 岁以上老人和 1 ~ 5 岁儿童中达到高峰^[1]。根据患者出血的持续时间, ITP 分为急性 ITP 和慢性 ITP, 慢性 ITP 持续时间超过 12 个月。相对成人 ITP 患者, 儿童更易获得自发缓解, 数据显示 20% ~ 30% 的儿童发展为慢性 ITP, 而高达 66.7% 的成人急性 ITP 患者发展为慢性 ITP。指南提出, ITP 的治疗不以达到正常的血小板计数为目标, 而是血小板计数升至安全范围内^[2]。对于慢性 ITP 患者, 目标是推迟或避免脾切除术或免疫抑制治疗。血小板生成素通过激活促血小板生成素受体 (TPO-R), 从而刺激巨核细胞产生血小板, 起到增加血小板的作用。目前, 获批用于临床的血小板

受体激动剂 (TPO-RA) 有 5 种, 包括罗米司亭 (Romiplostim)、艾曲泊帕 (Eltrombopag)、阿伐曲泊帕 (Avatrombopag)、海曲泊帕 (Hetrombopag) 及芦曲泊帕 (Lusutrombopag)。近年来, TPO-RA 的研究主要集中在慢性 ITP 患者中, 美国血液学协会指南中建议将 TPO-RA 用作慢性 ITP 患者的首选二线药物。除了芦曲泊帕主要用于成人慢性肝病患者在接受侵入手术前增加血小板计数, 其他 TPO-RA 均可用于对一线治疗反应不佳的慢性 ITP 患者。艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗米司亭被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准使用于 ITP 患者, 而海曲泊帕是目前被中国批准使用于 ITP 患者的一种新型 TPO-RA。本文将从 TPO-RA 治疗慢性 ITP 的作用机制、药物疗效、临床应用研究和药物不良反应等方面做一综述。

1 作用机制

TPO-RA 主要通过结合并激活巨核细胞表面的 TPO-R, 促进巨噬细胞增殖和分化, 从而增加血小板的产生。ITP 的发病机制复杂, 至今尚未完全明确, 但免疫耐受的丧失参与了 ITP 的发病过程已达成共

基金项目: 宁波市科技计划项目 (2021J267); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020KY254)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部 (任玉娟); 宁波大学附属第一医院 (叶启东)

通信作者: 叶启东, Email: yeqidong@hotmail.com