

海藻酸盐复合水凝胶在癌症治疗中的应用进展

黄丽丽^a, 黄诚宇^b, 许铭志^a, 林华庆^{a*} (广东药科大学, a.广东省药物新剂型重点实验室; b.药学院药理实验室, 广州 510006)

摘要: 海藻酸盐复合水凝胶是目前肿瘤药物递送系统材料的研究热点之一。海藻酸盐水凝胶具有良好的生物相容性、可再生的特点, 然而天然海藻酸盐水凝胶因降解缓慢、凝胶不稳定等缺点使其在机体环境下可能无法实现预期的结果。海藻酸盐通过结合其他材料, 并用离子交联、共价交联和自由基聚合等方法形成水凝胶, 使其在癌症治疗中得到广泛应用。本文基于海藻酸盐水凝胶复合体系, 综述了海藻酸盐水凝胶结构及其基本性质, 重点阐述了近几年来海藻酸盐复合水凝胶在常见癌症治疗应用的研究状况, 总结当前研究重点方向并讨论了海藻酸盐复合水凝胶目前存在问题, 为进一步拓展海藻酸盐复合水凝胶在临床癌症治疗的研究提供参考。

关键词: 水凝胶; 海藻酸盐; 癌症治疗

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)16-2295-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223145

引用本文: 黄丽丽, 黄诚宇, 许铭志, 等. 海藻酸盐复合水凝胶在癌症治疗中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2295-2305.

Application Progress of Alginate Composite Hydrogels in Cancer Therapy

HUANG Lili^a, HUANG Chengyu^b, XU Mingzhi^a, LIN Huaqing^{a*} (Guangdong Pharmaceutical University, a.Key Laboratory of Advanced Drug Delivery Systems of Guangdong Province; b.Pharmacology Laboratory of the School of Pharmacy, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: Alginate composite hydrogel is one of the research hotspots of tumor drug delivery system materials at present. Alginate hydrogel has good biocompatibility and regeneration properties. However, the natural alginate saline gel may not achieve the expected results in the body environment due to the slow degradation and instability of the gel. Alginate has found extensive application in cancer therapy through its combination with other materials and the utilization of ionic cross-linking, covalent cross-linking, and free radical polymerization to form hydrogels. Based on the composite system of alginate brine gel, this paper summarizes the structure and properties of alginate hydrogel, with a focus on recent research into alginate composite hydrogel in common cancer treatments application, summarizes the current research focus and discuss the existing problems of alginate composite hydrogel, so as to provide reference for further expanding the research of alginate composite hydrogel in clinical cancer treatment.

KEYWORDS: hydrogel; alginate; cancer treatment

在世界上, 每个国家都把癌症列为头号死因和提高预期寿命的重要障碍^[1]。根据世界卫生组织(WHO)2020年数据显示, 在185个国家/地区中, 2020年全球新增癌症患者1930万例, 癌症死亡近1000万例, 癌症是世界各地发病和死亡的重要原因, 且已成为全世界主要的公共健康问题^[2]。目前癌症治疗方案包括手术干预、化疗和放疗或这些方案的组合, 其中化疗是最常用的治疗方案, 但化疗往往给患者带来极大的不良反应, 也是患者死亡的主要原因之一。早诊断早治疗是癌症的

治疗原则之一, 但很多癌症只有在进展到晚期时才会出现症状, 如肺癌^[3]、肝癌^[4]、胃癌^[5]、直肠癌^[6]等。因此提高抗肿瘤化疗药的疗效和降低不良反应, 研究新的模型系统来了解这种癌症或者肿瘤的发生, 开发出新型有效可控和靶向传输功能的材料的需求逐渐增加^[7]。考虑到肿瘤微环境的复杂性, 用于临床抗肿瘤药物研究的载体材料应具备优良的生物相容性、生物降解性、可调节降解率和良好的加工性能, 并且能够控制细胞间相互作用和实现细胞内部的生长和交流^[8]。

基金项目: 广州市产业领军人才集聚工程项目(CYLJTD-201604); 广东省引进创新创业团队项目(2014ZT05Y018)

作者简介: 黄丽丽, 女, 硕士生 E-mail: 1397163480@qq.com *通信作者: 林华庆, 男, 教授 E-mail: huaqing_@163.com

近年来, 基于肿瘤生物学以及聚合物水凝胶^[9-10]、无机载体^[11]和生物大分子支架^[12]等生物利用度较高的多功能材料, 研究人员开发出了各种提高治疗效果的输送系统。水凝胶是由高含水量的亲水聚合物组成的三维交联网络, 吸水能力强, 与人体软组织微环境相似, 并且水凝胶的高孔隙结构可用于控制凝胶基质的密度、溶胀性、药物在凝胶基质中的负载和药物释放^[13-14], 还具有易载药能力和多种刺激反应特性(由 pH、温度、氧化还原和/或靶向位点的酶引起)^[15]。这些突出的优点使它们适合于负载各种治疗药物来治疗一些复杂的疾病^[16], 如治疗癌症、神经疾病、骨退行性病变等^[17-19]。因此抗肿瘤药物载体的研究重点是寻找更具选择性和有效性的药物载体材料。

海藻酸盐主要是一种以海藻类植物为原料提取分离而成的多糖类生物高分子, 其来源广泛、原料可再生、易于制备、生物相容性、生物可降解性和无毒等优点, 已在生物医药等领域得到了广泛的应用^[20]。海藻酸盐可以通过钠离子与多价阳离子交换实现海藻酸盐的凝胶和交联, 由此产生的交联水凝胶可用于生物活性分子的控释^[21]、肿瘤模型^[22-23]和肿瘤定位^[24]等。此外, 海藻酸多糖还具有生物惰性和结构的稳定性, 可以通过与离子交联等方法精确调整所得凝胶的机械性能, 使抗肿瘤药物疗效有更好的预测性^[25]。海藻酸盐水凝胶具有优越的生物相容性和吸水保湿性, 其复合体系同时具有水凝胶与海藻酸盐的特性, 能够提高药物疗效和减少不良反应, 使其在癌症的治疗中得到广泛应用。然而, 海藻酸盐也存在一些缺点, 如高亲水性会影响细胞的黏附和增殖,

这也限制了它用于细胞传递, 因此, 生物医学的应用需要研究出更有优势的海藻酸盐复合水凝胶。在此, 本文首先阐述了海藻酸盐及其聚合物的主要结构, 基本性能以及制备交联方式。在此基础上, 讨论了海藻酸盐水凝胶复合体系以及其在常见癌症治疗应用中的研究现状, 以期海藻酸盐复合水凝胶用于肿瘤药物的开发研究提供参考。

1 海藻酸盐复合水凝胶概述

海藻酸盐是从海藻类植物(褐藻)和细菌(固氮菌和假单胞菌)提取得到的, 是由 β -D-甘露糖醛酸(M)和 α -L-古罗糖醛酸(G)2 种单体通过 1-4 连接组成的嵌段线性聚合物, 1 个海藻酸盐分子往往存在 3 区, 由连续的 M 残基、连续的 G 残基以及交替的 M 和 G 残基组成的阴离子聚合物^[26], 见图 1^[21]。

常用的海藻酸盐主要有海藻酸钠(sodium alginate, AGS)和海藻酸钙(calcium alginate, AGC), 海藻酸钠溶液是一种典型的高分子电解质溶液, 遇二价阳离子发生侧向交联形成凝胶^[27]。它们的物理化学性质在很大程度上取决于交联类型和交联密度, 此外还取决于聚合物的分子量和化学组成(即 M/G 比)^[28-30]。目前, 海藻酸的钙、钠、铵、钾盐被美国食品药品监督管理局认定为 GRAS (Generally Recognized as Safe)^[31], 它们交联形成的凝胶已在伤口愈合、药物输送和细胞移植中得到广泛应用与研究。

海藻酸盐复合水凝胶作为海藻酸盐聚合物的一种, 其制备方法有离子交联、共价交联、自由基聚合、相变(热凝胶)和细胞交联等^[32-33]。离子交联最常见的方法是将溶液与离子交联剂(如二价阳

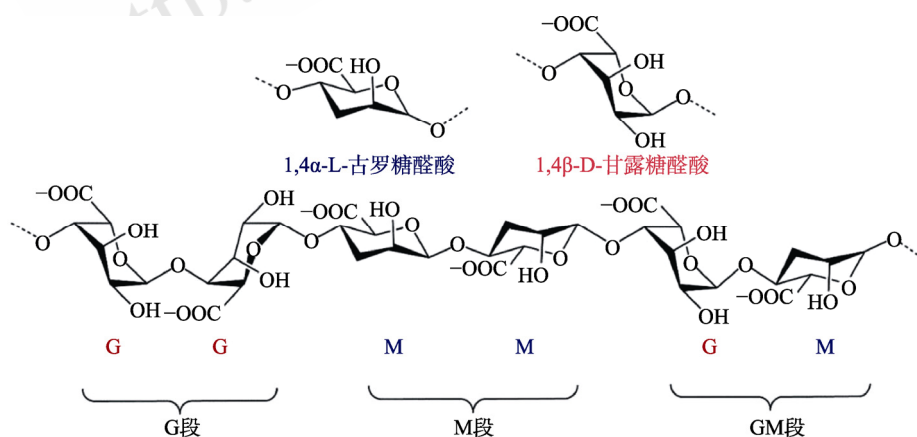


图 1 海藻酸盐单体构象及嵌段分布

Fig. 1 Conformation of monomers and blocks distribution of alginate

离子(如 Ca^{2+})结合(图 2^[21]), 而且凝胶条件较为温和^[32]; 共价交联(图 3^[34])通过酰胺反应、异氰酸酯与 $-\text{OH}/\text{NH}_2$ 反应、席夫碱反应、缩合反应、加成反应和高能辐射等可在聚合物链之间建立共价键交联, 从而形成共混型水凝胶^[35], 提供更精确的降解速率和机械刚度控制^[36]; 自由基聚合交联在水溶性高分子中引入可聚合基团, 随后在交联剂的作用下, 通过自由基共聚获得化学交联水凝胶(图 4^[37])。相变(热凝胶)是在水相介质(低临界溶解温度接近 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$)中, 将单一的温度响应性材料接枝到海藻酸盐骨架, 从而发生可逆相变来制备温度响应的海藻酸盐凝胶。如热敏凝胶聚(*N*-异丙基丙烯酸酰胺)与海藻酸盐形成的互穿网络结构, 增强了凝胶

的韧性和热稳定性^[38]; 细胞交联是在没有使用化学交联剂的情况下, 细胞黏附肽连接藻酸盐聚合物链, 在溶液中形成均匀的分散体, 随后通过特定的受体-配体相互作用生成交联可逆网络结构, 如聚乙二醇与细胞黏附肽与海藻酸盐交联形成的混合凝胶, 提高了细胞的黏附性和增殖能力^[39]。

海藻酸盐聚合形成的水凝胶的三维网络结构与人体生理状态下的细胞外基质相似^[40-41], 被广泛用作稳定剂、增稠剂、胶凝剂和乳化剂^[26], 是潜在的药物递送支架材料, 但天然海藻酸盐水凝胶自身存在的缺陷, 例如其在机体内表现的缓慢的生物降解; 细胞的生长与增殖易受到其高亲水性的影响, 这也限制了它用于细胞传递; 以及传

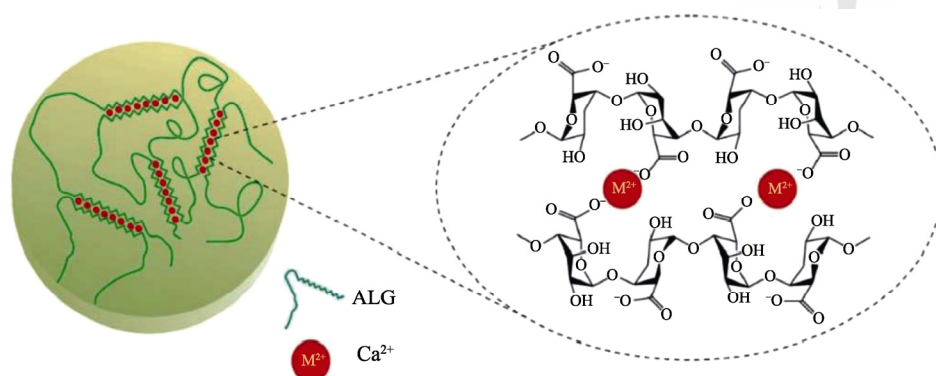


图 2 海藻酸盐与二价阳离子的离子交联作用

Fig. 2 Ionic crosslinking of alginate with divalent cations

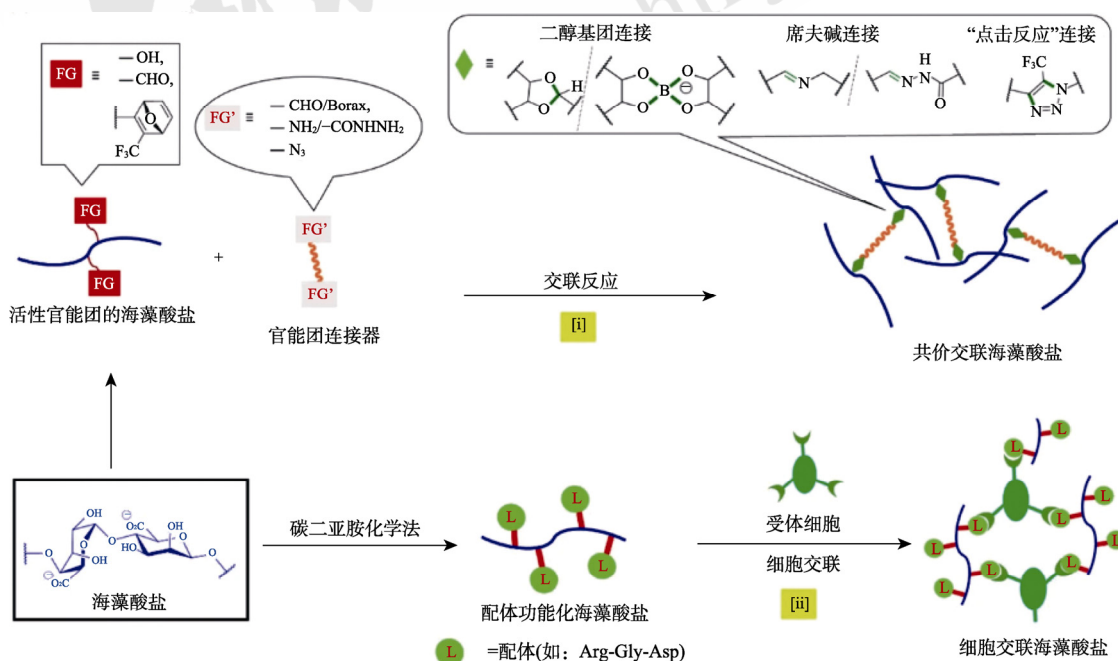


图 3 海藻酸盐通过共价交联形成凝胶

Fig. 3 Alginate forms gel through covalent crosslinking

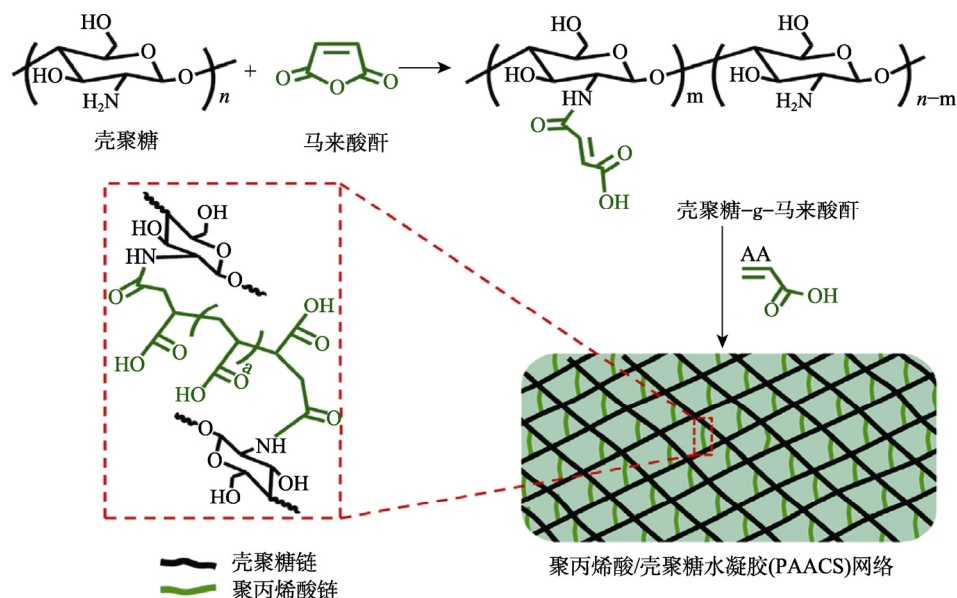


图 4 PAACS 自由基聚合交联示意图

Fig. 4 Schematic representation of free radical polymerization crosslinking of PAACS

统离子交联凝胶方式下所表现的凝胶结构不稳定等^[42]，目前已经开发了许多海藻酸盐衍生物，并取得不同程度的成功^[43]。例如海藻酸盐复合材料是通过添加天然聚合物如胶原蛋白、壳聚糖和明胶，合成聚合物如聚乙内酯、聚吡咯和聚乳酸，以及无机化合物如原硅酸四乙酯和羟基磷灰石等而形成的^[44]，并且通过阳离子交联和自由基聚合等方法，可以精确调整所得凝胶的机械性能，通过与纳米技术结合保护治疗剂免于降解，并加强它们向免疫细胞的递送能力等。海藻酸盐复合水凝胶可以根据需求来改变其生物可降解性和交联方式从而改善以上局限性，使其成为传递低分子量药物和大分子药物(包括蛋白质和基因的维持或定位)的候选药物载体^[42,45]，被广泛应用于医学领域。不同海藻酸盐复合材料的特点见表 1。

2 海藻酸盐复合水凝胶在癌症中的应用

全世界癌症发病率和死亡率正在迅速增加，

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)对全球 36 种癌症发病率和死亡率的统计，2020 年全球癌症主要类型中排名首位女性乳腺癌(11.7%)，其次是肺癌(11.4%)、结直肠癌(10.0%)、前列腺癌(7.3%)和胃癌(5.6%)，预测 2040 年全球癌症人口比 2020 年增长 47%^[2]，癌症的持续增长表明应加强预防和治疗干预措施，因此寻找合适的载体材料来增加药物的生物利用度和减少药物的不良反应已成为迫切需要。海藻酸盐复合水凝胶材料可以优化海藻酸盐水凝胶本身一些黏附性低、亲水性过强等物理性质缺点，使得其体系在癌症治疗系统中的应用逐渐成为热点，下文将对海藻酸盐复合水凝胶体系在以上肿瘤治疗及其他癌症方面中的应用展开叙述。

2.1 乳腺癌

乳腺癌作为女性群体中发病最高的恶性肿瘤，并且呈现出年轻化的趋势，严重影响人们的

表 1 海藻酸盐的常见复合材料特点汇总表

Tab. 1 Summary of characteristics of common alginate composites

复合材料	分类	特点	参考文献
天然聚合物	胶原蛋白	可生物降解和可吸收，可以为细胞附着、迁移和增殖提供支持，无毒且具有生物相容性	[46]
		吸水性强，可吸收大量渗出液	[47]
合成聚合物	壳聚糖	可增加组织的网络结构，增加胶原蛋白合成，可激活巨噬细胞	[48]
	聚己内酯	在低熔化温度下，有较高的设计灵活性，并且生物降解缓慢	[49]
		具有足够的机械性能、良好的生物相容性	[50]
	聚乳酸	熔点高，机械强度高，强度好，但柔韧性差，加工性差，成本高	[51]
无机化合物		具有生物相容性、可生物降解性	[52]
	羟基磷灰石	羟基磷灰石支架不仅能够诱导骨再生，还能减少与开放性伤口感染相关的并发症	[53]

健康^[54], 乳腺癌早期诊断和辅助治疗对改善患者预后起着重要作用^[55]。3D 打印技术具有促进术后组织修复再生的潜力, 可以制造个性化的功能支架, 促进细胞黏附, 增殖和分化, 从而替代受损的组织^[56]。魏销玥^[57]利用多巴胺修饰海藻酸盐以形成海藻酸盐-多巴胺(alginate dopamine, Alg-DA)偶联物, 然后将 Alg-DA 偶联物与多巴胺溶液混合制备成可 3D 打印的生物墨水材料, 进而制成结构可控的 3D 打印聚多巴胺/海藻酸盐(polydopamine/alginate, PDA/Alg)复合水凝胶支架, 见图 5。该水凝胶材料不仅具有良好的光热性能, 而且具有良好的细胞黏附性能, 可以用于肿瘤的光热治疗和后期的组织修复, 同时利用 4T1 小鼠肿瘤模型验证了该支架光热治疗乳腺癌的能力和乳腺软组织修复的潜力。另外, 肿瘤模型的肿瘤微环境是一个高度动态的系统, 肿瘤细胞常常聚集并组装成多细胞的肿瘤球状体。然而传统的二维(2D)培养模型已经不能表现和预测实际的肿瘤发展情况。Cavo 等^[58]研究出一种可以用于乳腺癌细胞培养基质的 3D 复合凝胶材料(50%海藻酸盐、50% Matrigel); Jiang 等^[59]通过海藻酸盐和明胶获得一种复合水凝胶, 乳腺癌细胞和成纤维细胞被嵌入该水凝胶中可成功打印模拟体内的 3D 模型微环境, 从而减少了 2D 模型不良导致的癌症生物学的不准确评估^[58], 并且为研究癌症生物学提供替代模型^[60]。在药物靶向运输方面, Banerjee 等^[41]根据海藻酸盐优越的吸附能力和稳定的力学性能和明胶具有传

递细胞信号的特点, 得到海藻酸-明胶混合凝胶, 从而利用该凝胶来研究乳腺癌靶向药物中水凝胶的支架特性。因此, 利用 3D 打印技术或者是增加药物靶向作用的支架开发, 这都是预防乳腺癌复发和引导术后组织修复再生的必要研究。

癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)是指肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞, 在肿瘤发生、发展、转移和复发中起重要作用。因此开发可调支架系统来定制来自不同组织的 CSC 的支架特性对肿瘤的研究是必不可少的。海藻酸盐复合水凝胶材料可增强 CSC 特性, 使得其在乳腺癌治疗与研究中被广泛使用, Hu 等^[61]制造海藻酸盐-聚己内酯载体材料促进了乳腺癌细胞的富集, 收集到的细胞表现出高干性、利于上皮-间质转化、侵袭、耐药性和血管生成。聚己内酯是一种常用的支架制造生物材料, 可以通过调整藻酸盐/聚己内酯纤维比例来控制支架的微环境, 从而根据其黏附能力选择不同的细胞群, 从而增加多 CSC 的富集, 并且不均一的支架微环境也可以帮助从不同组织中分离出 CSC。Filipe 等^[62]设计胶原蛋白和藻酸盐的均匀互穿聚合物网络, 对乳腺癌的集落形成能力进行了测量分析, 进一步可对单细胞球体进行高通量体外筛选, 并且可靠地分析肿瘤细胞活力, 以期筛选分析 CSC, 增加对肿瘤发生与发展的研究。此外, 根据海藻酸盐复合水凝胶的相容性, Wei 等^[63]以 PDA/Alg 为壳部、载药明胶为芯部, 制备可递送受控药物的核

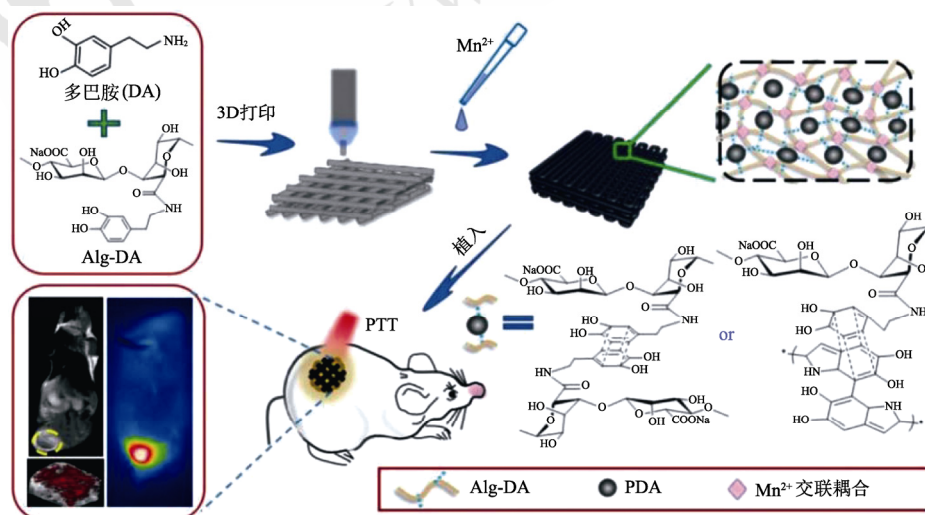


图 5 利用海藻酸盐-多巴胺(alginate dopamine, Alg-DA)和 DA 的混合墨水制备 3D 打印功能支架用于乳腺癌治疗和手术治疗后的组织填充修复

Fig. 5 3D-printed functional scaffolds were fabricated using a mixed ink of Alginate-dopamine(Alg-DA) and DA for tissue filling and repair after breast cancer treatment and surgery

壳水凝胶纤维/支架。该研究所用的海藻酸盐和明胶均为亲水性材料,具有良好的生物相容性和可降解性,并成功用于治疗残余乳腺癌和预防手术后局部复发; Matai 等^[64]研究利用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)羧二亚胺盐酸盐活化海藻酸羧基团,并与聚酰胺(PAMAM)胺基形成酰胺键,再与氯化钙(CaCl_2)进行交联,将表柔比星药物包封在 AG-G5 纳米凝胶中,加入的 PAMAM 可提高药物结构稳定性和包封率,减小纳米凝胶尺寸以及具备响应性,表明这种复合材料可作为持续和可控释放药物递送系统载体。总之,目前海藻酸盐水凝胶复合其他材料在乳腺癌应用研究方面是一种潜在的创新策略。

2.2 肺癌

超过 85% 的肺癌病例属于非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),生存概率低^[65],其重要原因与药物疗效低与不良反应高是密切相关的。为评估药物载体(即不含任何药物的水凝胶剂(Pept)、藻酸盐纳米颗粒(AlgNP)和水凝胶剂-藻酸盐纳米颗粒(Pept-AlgNP))对非小肺癌细胞 A549 的细胞毒性, Wu 等^[66]研究表明,实验组与对照组(即未经水凝胶处理)的细胞活力相比,复合水凝胶

和水凝胶成分(即 Pept、AlgNP)均未显示出对细胞增殖的显著抑制,表明 Pept 具有优异的细胞相容性。由于这些药物(如伊立替康)与材料相互作用以及水凝胶优异的黏弹性,海藻酸盐复合水凝胶可以作为一种可注射和可生物降解的药物缓释平台,见图 6^[66]。

在肺癌早期,微创手术是治疗肺癌的一种有效方式,但在微创手术中很难定位小结节的早期肿瘤。海藻酸盐复合水凝胶比普通水凝胶有更好的组织黏附性与细胞相容性,可以用于术前肺结节精确定位,如可注射水凝胶的稳定形状、低肿胀度、与周围组织相似的机械性能和足够的黏附力组织强度,并且还需要承受更高的爆裂压力以避免在呼吸作用下凝胶破裂等。有研究表明通过添加氧化剂(如过氧化氢酶)使儿茶酚偶联海藻酸盐(C-ALg)水凝胶显示出快速凝胶化(<5 min),并且机械性能与肺组织相似,表现出轻微肿胀,良好的细胞相容性,以及足够的组织黏附以便定位在肺组织周围,适当调整该比例得到的海藻酸盐复合水凝胶可以提供更精准定位(与通常用于手术切除肺小结节定位的专利蓝相比),使其在临床应用中具有有效性和安全性^[24]。

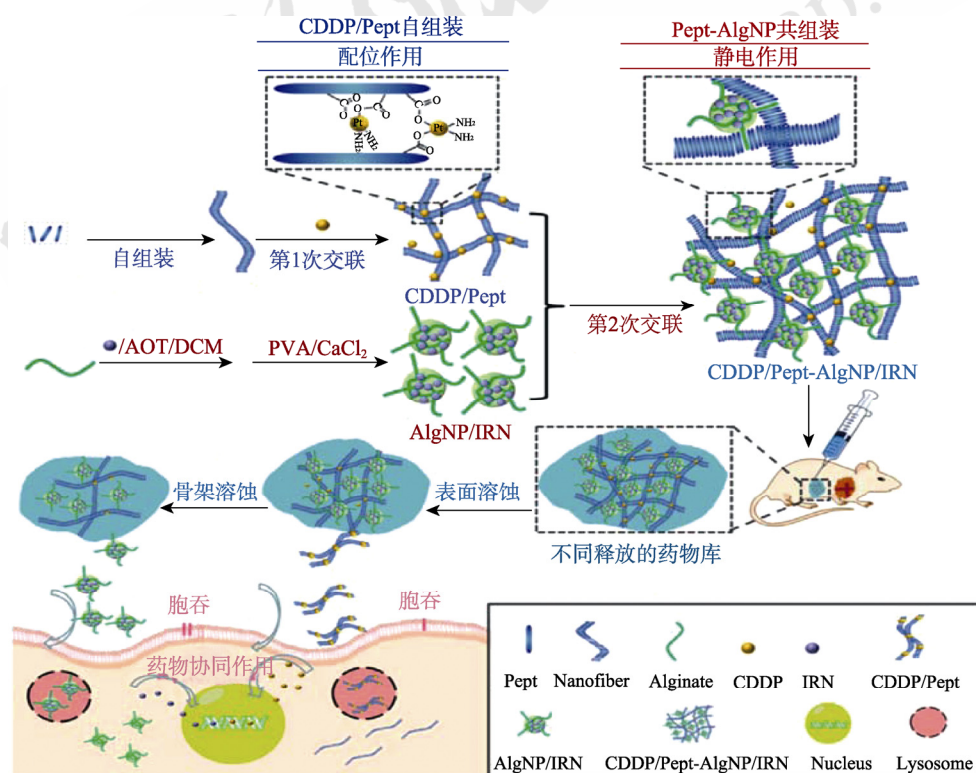


图 6 双交联 CDDP/Pept-AlgNP/IRN 纳米复合水凝胶在联合治疗中用于缓释 CDDP 和 IRN 的示意图

Fig. 6 Schematic illustration of double-crosslinked CDDP/Pept-AlgNP/IRN nanocomposite hydrogel for differential release of CDDP and IRN in combination therapy

2.3 前列腺癌

前列腺癌作为男性高发的恶性肿瘤之一,该病本病早期发病隐匿,并无明显的临床症状,发生临床症状时多处于中晚期或转移阶段^[67]。放疗是前列腺癌的重要治疗方法,但是有效治疗肿瘤的同时会造成周围危及器官损伤,以直肠损伤最为常见^[68],因此可以通过物理分离前列腺与直肠的方法来保护直肠,一些早期的临床数据也表明水凝胶可以增加直肠与前列腺的距离,从而减少直肠的损伤。如聚乙二醇水凝胶^[68-69],为了分析水凝胶在前列腺癌中的应用,本文系统地检索了相关数据库,但可能目前该研究处于早期阶段,未见海藻酸盐复合水凝胶用于前列腺癌的临床治疗,但有见于海藻酸盐复合水凝胶用于前列腺癌模型的研究,如 Tang 等^[25]开发了基于透明质酸(hyaluronic acid, HA)-海藻酸钠盐(sodium alginate, SA)复合水凝胶的体外三维(3D)前列腺肿瘤模型,通过优化海藻酸水凝胶中 HA 与海藻酸的比例,探讨水凝胶的形态、力学性能、弹性强度对肿瘤模型的影响,以前列腺癌细胞(PC3 和 DU145)包裹在 HA-SA 复合水凝胶基质中来评估药物疗效,实验结果表明基于 HA-SA 复合水凝胶载体的 3D 肿瘤簇具有较高的药物耐受性,可预测能力强。因此得到的 HA-SA 复合水凝胶基质是一种很有前景的体外前列腺肿瘤模型,可用于体外评价抗前列腺肿瘤药物,为药物的开发提供了参考价值。

2.4 结直肠癌及胃癌

探索安全有效的抗肿瘤药物材料是提高胃癌及结直肠癌治愈率的迫切问题,Rezk 等^[70]研究开发了一种 pH 敏感海藻酸盐共轭聚多巴胺聚合凝胶载体,将其用于靶向递送硼替佐米(bortezomib, BTZ)至肿瘤细胞,该基质既作为药物储库又作为扩散屏障,还能缓释药物和延长血液循环,从而提高抗肿瘤功效,同时很大程度减小不良反应。AlgPD-BTZ 水凝胶被证实是一种很有前途的可控靶向抗肿瘤药物功能材料。Sang 等^[71]开发了一种用于治疗胃癌的氧化海藻酸钠/胺化透明质酸/黑磷纳米片/紫杉醇(sodium alginate oxide/aminated hyaluronic acid/black phosphorus nanosheets/paclitaxel, OSA/AHA/BPNS/PTX)水凝胶系统,黑磷纳米片和紫杉醇包裹的水凝胶系统表现出良好的光热性能和光热稳定性,体外细胞毒性试验表明 OSA/AHA 水凝胶基质对细胞的生长几乎没有

影响;体内生物相容性评价也表明小鼠主要器官未见任何损伤,因此可见该复合材料具有良好的生物相容性。与 PTX 溶液相比, AHA/OSA/BPNS/PTX 凝胶的疗效增强,药物在肿瘤区域的停留时间更长,治疗更佳。Ivanovska 等^[72]提出了一种用于结肠癌细胞的功能性海藻酸盐-明胶 3D 水凝胶结构,该水凝胶加入的明胶基质,增强了对 HCT116 肿瘤细胞的黏附性以及增殖能力,又能保持正常生理细胞的生理特性,适用于研究肿瘤细胞行为的体外 3D 肿瘤模型。Ouyang 等^[73]制备了一种封装有 Ink 光热材料和热降解偶氮引发剂的 Ca^{2+} 交联海藻酸盐载体,该多功能注射凝胶的体外和体内实验均证明了 Alg-Ink 水凝胶具有强大固定能力,并且还能有效促进了药物在肿瘤中的释放和延长药物的作用时间;系统毒性评价也证明该复合注射水凝胶具有较高的生物安全性和生物相容性,具有提高光热疗法疗效和增强药物包封率的巨大潜力。

为了提高药物的载药量与释放的稳定性,Sheng 等^[74]提出了一种海藻酸盐和与 Ca^{2+} 交联的羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose, CMC)的水凝胶新型双重载体。基于此水凝胶包裹的甲氨蝶呤和阿司匹林(aspirin, Asp)的动力学释放曲线表明 CMC 的加入可以显著提高 Asp 的包封率。Asp 在 Alg 水凝胶中的包封率仅为 41%,明显低于基于 Alg 和 CMC 水凝胶的 DDDS(91%);另一方面,CMC 可以避免 Asp 的爆发式释放,提高了药物释放的稳定性。Alg 水凝胶中 Asp 的累积释放量可迅速达到 52.1%,而在相同条件下,DDDS 的累积释放量降至 29.6%。CMC 的高 pH 敏感性具有用于特异性位点递送药物的巨大潜力,使 CMC/ Ca^{2+} /Alg 水凝胶可保护 MTX 不被胃和小肠吸收,具有良好的可降解性,对 SW480 结肠癌细胞显示浓度依赖性细胞毒性,同时保持对正常细胞良好的生物相容性。

2.5 在其他癌症方面中的应用

海藻酸盐复合水凝胶在其他癌症方面也有研究报道。骨肿瘤手术治疗后骨缺损周围会残留一些肿瘤细胞,并随后在几天内增殖。因此制备具有持续肿瘤治疗作用和诱导骨再生双重功能的生物材料具有重要意义。Luo 等^[75]通过氧化海藻酸钠上的醛基与壳聚糖上的氨基进行席夫碱反应,从而制备含有顺铂和 PDA 修饰的纳米羟基磷灰石

的可注射水凝胶。PDA 的引入增强了药物的缓释能力,水凝胶在体外有效消融肿瘤细胞并在体内抑制肿瘤生长,提高肿瘤治疗效果。此外,PDA 上丰富的官能团促进水凝胶在骨间充质干细胞的黏附和增殖,并进一步诱导体内骨再生。Wu 等^[66]利用负载海藻酸盐纳米颗粒(AlgNP/IRN)和 Pept 双交联策略来增强水凝胶的结构,复合水凝胶的载药量增加了 42 倍,该水凝胶制剂增强了顺铂和伊立替康(irinotecan, IRN)在抑制癌细胞 A549 生长方面的协同作用。

纳米技术与海藻酸盐复合是目前研究的热点之一,纳米凝胶的高表面积提高了海藻酸盐纳米凝胶的药物输送性能。Varghese 等^[28]将铁基磁性纳米生物复合材料(nano-Fe-CNB)浸渍到 AGC 水凝胶中,从而得到具有良好的载药能力以及 pH 响应控制释放行为复合水凝胶,Mirrahimi 等^[76]使用多柔比星(doxorubicin, DOX)作为模型癌症药物进行评估,结果载药实验显示在肿瘤酸性环境比在生理环境下释放更多的药物。一种与顺铂和金纳米粒子(gold nanoparticles, AuNPs)共载的海藻酸盐纳米凝胶已经用于光热疗法和化学疗法的联合,该海藻酸盐-顺铂-AuNPs(ACA)纳米复合物的化学光热疗法的联合作用显著抑制了高达 95% 的肿瘤生长,并且纳米凝胶复合物延长了携带 CT26 结肠癌的 BALB/c 小鼠存活率,此外 ACA 纳米凝胶复合物也在 U87-MG 人胶质母细胞瘤细胞上进行了研究。Cao 等^[77]在研究中提出一种新型有效的纳米复合水凝胶微胶囊给药系统,它由聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)和藻酸盐互穿聚合物和 GO-Fe₃O₄ 组成。将海藻酸盐引入 PNIPAM 水凝胶使纳米复合水凝胶中,从而得到的复合凝胶具有凝胶快速化、机械性能增强和 pH 响应,且可以有效杀死肿瘤细胞。

磁性纳米凝胶具有独特的固有性质,使其能够在外部磁场的作用下引导包裹在水凝胶中的细胞行为。Tang 等^[46]还开发了一种用于靶向纳米治疗的磁性和双重响应(pH/氧化还原)敏感特性的混合海藻酸盐纳米凝胶,混合海藻酸盐纳米凝胶由超顺磁性氧化铁纳米颗粒二硫化物修饰的海藻酸盐衍生物共价连接,由此装载有抗肿瘤药物 DOX 的海藻酸盐纳米凝胶由于其酸性和还原性的微环境,可以共同触发将 DOX 释放到肿瘤细胞中,并显示出有效的细胞毒性,而且对正常细胞的不良

反应较低。细胞摄取的结果表明,载有 DOX 的海藻酸盐水凝胶在存在磁铁的情况下更容易被细胞快速内吞,从而增强肿瘤细胞中 DOX 的释放,实现癌症治疗。Chen 等^[78]制备了一种用磁性明胶微球(magnetic gelatin microspheres, MGMs)包裹的具有自修复羧乙基壳聚糖/氧化海藻酸盐(carboxyethyl chitosan-oxidized alginate, CEC-OAlg)水凝胶,结果表明磁性明胶基微球可以改善水凝胶的机械性能,包封含有 5-氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)的 MGM/CEC/OAlg 支架有望成为药物递送平台。总而言之,微/纳米递送系统可以保护治疗剂免于降解并加强它们向免疫细胞的递送能力,磁性功能可以增强药物的靶向性,而海藻酸盐水凝胶具有良好的生物相容性,可以减少不必要的细胞毒性,三者结合是目前研究的热点与方向。

3 总结与展望

藻酸盐水凝胶复合体系拥有合适的机械强度、生物活性及可降解性,同时作为一种良好的药物输送材料的海藻酸盐水凝胶吸引更多的关注,在一定程度上能够适应癌症递送系统的需要。虽然在已有的部分报道中,海藻酸盐水凝胶作为基质的肿瘤治疗复合体系实现了肿瘤的抑制,并且取得了非常好的效果,但目前基于海藻酸盐水凝胶及其复合体系肿瘤治疗应用研究停留在小、中型动物实验上,尚缺乏更新的足够的大型动物实验结果,基于临床的试验也值得更多的深入研究;其次成本以及质量工艺控制方面的研究尚未深入,也难以用传统和简单的方法加以生产与检验;再者目前对于海藻酸盐复合水凝胶用作癌症治疗的研究集中在基础研究领域,如在乳腺癌中的应用,大多数的研究都是基于海藻酸盐复合水凝胶构建的 3D 肿瘤模型,以研究抗肿瘤药物载体的释药能力以及细胞机制,并且停留在实验室阶段,对人体的临床安全性和不良反应等方面的研究还不够深入。另外海藻酸盐水凝胶复合体系仍然处于探索阶段,如复合载体材料的结构、复合材料的指标标准、安全性可行性;材料与宿主之间的相容性、给药效率的提高、在体内的分布情况、生物降解性能以及降解产物对机体的影响等方面有待进一步研究等。因此,今后还需要探索更优的水凝胶复合材料来提高生物降解性与生物相容性,相信将来有更多性质优越的海藻酸盐复合水凝胶体系能够从实验室走向临床应用,在肿瘤应用方面发挥更大的作用,更好地服务于临床。

REFERENCES

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16): 3029-3030.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] OLIVER A L. Lung cancer: Epidemiology and screening[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3): 335-344.
- [4] DAI W C, FAN R, SUN A H, et al. Multi-omics research contributes to early screening, diagnosis and treatment of liver cancer[J]. *Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志)*, 2022, 30(8): 793-796.
- [5] TAN Z Y. Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer: A review[J]. *Med Sci Monit*, 2019(25): 3537-3541.
- [6] WANG D. Mechanism of GRIM-19 inducing apoptosis of colorectal cancer cells through SIRT7/MDM2/p53 pathway[D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [7] YANG S, CHEN Z X. Advances in molecular targeted therapy for advanced lung adenocarcinoma[J]. *Pharm Today(今日药)*, 2022, 32(10): 725-729.
- [8] PATEL R, KUWAR U, DHOTE N, et al. Natural polymers as a carrier for the effective delivery of antineoplastic drugs[J]. *Curr Drug Deliv*, 2023. Doi: 10.2174/1567201820666230112170035.
- [9] LI Y, ZHAO E X, LI L, et al. Facile design of lidocaine-loaded polymeric hydrogel to persuade effects of local anesthesia drug delivery system: Complete *in vitro* and *in vivo* toxicity analyses[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1080-1092.
- [10] TIAN Y. Slow-release self-healing hydrogel based on multi-component reaction[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2020.
- [11] CUI Y T, LI R H, LIU H, et al. Application of bisphosphonates incorporated into scaffolds in bone defects[J]. *Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究)*, 2019, 23(10): 1617-1625.
- [12] JI X. Study on sustained release of *Rana chensinensis* collagen peptide by hydrogel/core-shell microspheres composite scaffold to promote wound repair[D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [13] ZHANG Z Y, LIN T R, LI S X, et al. Polyacrylamide/copper-alginate double network hydrogel electrolyte with excellent mechanical properties and strain-sensitivity[J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(2): e2100361.
- [14] SHARMA S, JAIN P, TIWARI S. Dynamic imine bond based chitosan smart hydrogel with magnified mechanical strength for controlled drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(160): 489-495.
- [15] ZHANG Y Y, DU L N, JIN Y G. Application of environmentally sensitive hydrogels in drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2021, 56(5): 1314-1331.
- [16] BIAN J. Preparation, characterization and application of multifunctional composite hydrogel[D]. Yantai: Ludong University, 2021.
- [17] WANG J L, XU W J, QIAN J M, et al. Photo-crosslinked hyaluronic acid hydrogel as a biomimic extracellular matrix to recapitulate *in vivo* features of breast cancer cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 209(Pt 2): 112519.
- [18] LI Q Y, LIU K, JIANG T, et al. Injectable and self-healing chitosan-based hydrogel with MOF-loaded α -lipoic acid promotes diabetic wound healing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021(131): 112519.
- [19] YU W, HU B, BOAKYE-YIADOM K O, et al. Injectable hydrogel mediated delivery of gene-engineered adipose-derived stem cells for enhanced osteoarthritis treatment[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(22): 7603-7616.
- [20] AUGST A D, KONG H J, MOONEY D J. Alginate hydrogels as biomaterials[J]. *Macromol Biosci*, 2006, 6(8): 623-633.
- [21] ABASALIZADEH F, MOGHADDAM S V, ALIZADEH E, et al. Alginate-based hydrogels as drug delivery vehicles in cancer treatment and their applications in wound dressing and 3D bioprinting[J]. *J Biol Eng*, 2020(14): 8.
- [22] WEISWALD L B, BELLET D, DANGLES-MARIE V. Spherical cancer models in tumor biology[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(1): 1-15.
- [23] GODUGU C, PATEL A R, DESAI U, et al. AlgiMatrix™ based 3D cell culture system as an *in-vitro* tumor model for anticancer studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53708.
- [24] JI Y R, YOUNG T H, TSAI T Y, et al. Dopamine-modified alginate hydrogel with effectiveness and safety for preoperative localization of lung nodules[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(9): 4637-4644.
- [25] TANG Y D, HUANG B X, DONG Y Q, et al. Three-dimensional prostate tumor model based on a hyaluronic acid-alginate hydrogel for evaluation of anti-cancer drug efficacy[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017, 28(14): 1603-1616.
- [26] AHMAD RAUS R, WAN NAWAWI W M F, NASARUDDIN R R. Alginate and alginate composites for biomedical applications[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(3): 280-306.
- [27] URTUVIA V, MATURANA N, ACEVEDO F, et al. Bacterial alginate production: An overview of its biosynthesis and potential industrial production[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33(11): 198.
- [28] VARGHESE S, ELISSEFF J. Hydrogels for musculoskeletal tissue engineering[J]. *Adv Polym Sci*, 2006(203): 95-144.
- [29] LEE K Y, YUK S H. Polymeric protein delivery systems[J]. *Prog Polym Sci*, 2007, 32(7): 669-697.
- [30] AGUERO L, ALPDAGTAS S, ILHAN E, et al. Functional role of crosslinking in alginate scaffold for drug delivery and tissue engineering: A review[J]. *Eur Polym J*, 2021(160): 110807.
- [31] LIU J, YANG S Q, LI X T, et al. Alginate oligosaccharides: Production, biological activities, and potential applications[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2019, 18(6): 1859-1881.
- [32] LEE K Y, MOONEY D J. Alginate: Properties and biomedical applications[J]. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(1): 106-126.
- [33] TAN H P, MARRA K G. Injectable, biodegradable hydrogels for tissue engineering applications[J]. *Materials*, 2010, 3(3): 1746-1767.

- [34] MAITY C, DAS N. Alginate-based smart materials and their application: Recent advances and perspectives[J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2021, 380(1): 3.
- [35] AKHTAR M F, HANIF M, RANJHA N M. Methods of synthesis of hydrogels ... A review[J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(5): 554-559.
- [36] LEE K Y, ROWLEY J A, EISELT P, et al. Controlling mechanical and swelling properties of alginate hydrogels independently by cross-linker type and cross-linking density[J]. *Macromolecules*, 2000, 33(11): 4291-4294.
- [37] WANG Y M, WANG J, YUAN Z Y, et al. Chitosan cross-linked poly(acrylic acid) hydrogels: Drug release control and mechanism[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017(152): 252-259.
- [38] KIM Y W, KIM D Y, SUN J Y. Fracture toughness and blocking force of temperature-sensitive PolyNIPAAm and alginate hybrid gels[J]. *Gels*, 2022, 8(5): 324.
- [39] CHARBONIER F, INDANA D, CHAUDHURI O. Tuning viscoelasticity in alginate hydrogels for 3D cell culture studies[J]. *Curr Protoc*, 2021, 1(5): e124.
- [40] TIBBITT M W, ANSETH K S. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2009, 103(4): 655-663.
- [41] BANERJEE A, DAS S, MANDAL M, et al. Fluidic embedding of additional macroporosity in alginate-gelatin composite structure for biomimetic application[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2020, 31(18): 2396-2417.
- [42] LYU J. Study on preparation of nano-cellulose and its reinforced sodium alginate hydrogel[D]. Changsha: Hunan Normal University, 2020.
- [43] SMITH A M, SENIOR J J. Alginate hydrogels with tuneable properties[J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2021(178): 37-61.
- [44] VENKATESAN J, BHATNAGAR I, MANIVASAGAN P, et al. Alginate composites for bone tissue engineering: A review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015(72): 269-281.
- [45] ABRAHAM E, WEBER D E, SHARON S, et al. Multifunctional cellulosic scaffolds from modified cellulose nanocrystals[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(3): 2010-2015.
- [46] TANG P, SONG P, PENG Z Y, et al. Chondrocyte-laden GelMA hydrogel combined with 3D printed PLA scaffolds for auricle regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021(130): 112423.
- [47] TRIPATHI D, RASTOGI K, TYAGI P, et al. Comparative analysis of collagen and chitosan-based dressing for haemostatic and wound healing application[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(3): 76.
- [48] QU J, ZHAO X, LIANG Y P, et al. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing[J]. *Biomaterials*, 2018(183): 185-199.
- [49] SAWADKAR P, MOHANAKRISHNAN J, RAJASEKAR P, et al. A synergistic relationship between polycaprolactone and natural polymers enhances the physical properties and biological activity of scaffolds[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(12): 13587-13597.
- [50] WIESE A, PAPE H C. Bone defects caused by high-energy injuries, bone loss, infected nonunions, and nonunions[J]. *Orthop Clin North Am*, 2010, 41(1): 1-4.
- [51] NIU L J, FENG C M, SHEN C Y, et al. PLGA/PLCA casting and PLGA/PDPA electrospinning bilayer film for prevention of postoperative adhesion[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(6): 2030-2039.
- [52] FU S Z, LI Z, FAN J M, et al. Biodegradable and thermosensitive monomethoxy poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) hydrogel as a barrier for prevention of post-operative abdominal adhesion[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(3): 427-435.
- [53] PEARSON J J, GERKEN N, BAE C, et al. *In vivo* hydroxyapatite scaffold performance in infected bone defects[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(3): 1157-1166.
- [54] D'ORONZO S, SILVESTRI E, PARADISO A, et al. Role of bone targeting agents in the prevention of bone metastases from breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 3022.
- [55] BROOKS J D, NABI H H, ANDRULIS I L, et al. Personalized risk assessment for prevention and early detection of breast cancer: Integration and implementation (PERSPECTIVE I&I)[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 511.
- [56] CHUDINOVA E A, SURMENEVA M A, TIMIN A S, et al. Adhesion, proliferation, and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on additively manufactured Ti₆Al₄V alloy scaffolds modified with calcium phosphate nanoparticles[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019(176): 130-139.
- [57] WEI X Y. Study on 3D printed hydrogel stent for breast cancer treatment and postoperative repair[D]. Shenzhen: Shenzhen University, 2020.
- [58] CAVO M, CARIA M, PULSONI I, et al. A new cell-laden 3D Alginate-Matrigel hydrogel resembles human breast cancer cell malignant morphology, spread and invasion capability observed "*in vivo*"[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5333.
- [59] JIANG T, MUNGUIA-LOPEZ J G, GU K, et al. Engineering bioprintable alginate/gelatin composite hydrogels with tunable mechanical and cell adhesive properties to modulate tumor spheroid growth kinetics[J]. *Biofabrication*, 2019, 12(1): 015024.
- [60] JIANG T, MUNGUIA-LOPEZ J, FLORES-TORRES S, et al. Bioprintable alginate/gelatin hydrogel 3D *in vitro* model systems induce cell spheroid formation[J]. *J Vis Exp*, 2018(137): 57826.
- [61] HU W W, LIN C H, HONG Z J. The enrichment of cancer stem cells using composite alginate/polycaprolactone nanofibers[J]. *Carbohydr Polym*, 2019(206): 70-79.
- [62] FILIPE E C, PARKER A L, CADELL A L, et al. *In vitro* 3D models of tunable stiffness[J]. *Methods Mol Biol*, 2021(2294): 27-42.
- [63] WEI X Y, LIU C Y, WANG Z Y, et al. 3D printed core-shell hydrogel fiber scaffolds with NIR-triggered drug release for localized therapy of breast cancer[J]. *Int J Pharm*, 2020(580): 119219.
- [64] MATAI I, GOPINATH P. Chemically cross-linked hybrid nanogels of alginate and PAMAM dendrimers as efficient

- anticancer drug delivery vehicles[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(2): 213-223.
- [65] QIAO T Y, XIONG Y L, FENG Y B, et al. Investigation of expression profiles of tumour microenvironment cells and the correlation with clinical survival probability in non-small cell lung cancer[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2021, 29(5): 777-781.
- [66] WU C, LIU J, ZHAI Z R, et al. Double-crosslinked nanocomposite hydrogels for temporal control of drug dosing in combination therapy[J]. *Acta Biomater*, 2020(106): 278-288.
- [67] LIU F, SU H W. Research progress of traditional Chinese medicine in treating prostate cancer[J]. *Hainan Med J(海南医学)*, 2018, 29(20): 2946-2949.
- [68] YANG Y, HOU Y J, LI X F. Protection of hydrogel for rectum in radiotherapy of prostate cancer and cervical cancer[J]. *Chin J Radiol Med Prot(中华放射医学与防护杂志)*, 2020, 40(9): 728-732.
- [69] HE Y L, HE Q D. Research progress in hydrogel in radiotherapy of localized prostate cancer[J]. *Chin J Radiat Oncol(中华放射肿瘤学杂志)*, 2018, 27(8): 789-792.
- [70] REZK A I, OBIWELUOZOR F O, CHOUKRANI G, et al. Drug release and kinetic models of anticancer drug (BTZ) from a pH-responsive alginate polydopamine hydrogel: Towards cancer chemotherapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019(141): 388-400.
- [71] SANG S S, JIANG Z P, XIE N, et al. Black phosphorus nanosheets and paclitaxel encapsulated hydrogel for synergistic photothermal-chemotherapy[J]. *Nanophotonics*, 2021, 10(10): 2625-2637.
- [72] IVANOVSKA J, ZEHNDER T, LENNERT P, et al. Biofabrication of 3D alginate-based hydrogel for cancer research: Comparison of cell spreading, viability, and adhesion characteristics of colorectal HCT116 tumor cells[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2016, 22(7): 708-715.
- [73] OUYANG B S, LIU F N, RUAN S R, et al. Localized free radicals burst triggered by NIR-II light for augmented low-temperature photothermal therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(42): 38555-38567.
- [74] SHENG Y S, GAO J, YIN Z Z, et al. Dual-drug delivery system based on the hydrogels of alginate and sodium carboxymethyl cellulose for colorectal cancer treatment[J]. *Carbohydr Polym*, 2021(269): 118325.
- [75] LUO S Y, WU J, JIA Z R, et al. An injectable, bifunctional hydrogel with photothermal effects for tumor therapy and bone regeneration[J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19(9): e1900047.
- [76] MIRRAHIMI M, BEIK J, MIRRAHIMI M, et al. Triple combination of heat, drug and radiation using alginate hydrogel co-loaded with gold nanoparticles and cisplatin for locally synergistic cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(158): 617-626.
- [77] CAO Y, CHENG Y, ZHAO G. Near-infrared light-, magneto-, and pH-responsive GO-Fe₃O₄/poly(*N*-isopropylacrylamide)/alginate nanocomposite hydrogel microcapsules for controlled drug release[J]. *Langmuir*, 2021, 37(18): 5522-5530.
- [78] CHEN X Y, FAN M, TAN H P, et al. Magnetic and self-healing chitosan-alginate hydrogel encapsulated gelatin microspheres via covalent cross-linking for drug delivery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019(101): 619-629.

收稿日期: 2022-09-04

(本文责编: 蔡珊珊)