

· 综述 ·

智能水凝胶在口腔医学领域的应用

陆怡雨, 李昊*

广西医科大学口腔医学院口腔修复科, 广西 南宁 530021

[摘要] 传统口腔材料多为稳定型材料不受口腔环境影响, 而智能型材料因能够适应口腔内各种变化做出有利响应而成为近年来研究的热点之一。智能水凝胶作为环境敏感型高分子聚合物, 是智能型材料中的一个重要类型, 在口腔医学应用领域得到广泛研究。文章结合国内外文献, 针对智能水凝胶的定义与分类、智能水凝胶在口腔医学的应用等方面进行了简要综述, 并对口腔智能水凝胶未来的发展方向进行了展望。

[关键词] 智能水凝胶; 生物支架; 骨缺损修复; 药物释放

[中图分类号] R783.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)08-1192-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220823

Applications of intelligent hydrogels in stomatology

LU Yiyu, LI Hao*

Department of Prosthodontics, College of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Traditional oral materials are mostly stable materials which are not affected by oral environment, while intelligent materials can adapt to various changes in the oral cavity and respond favorably, so they have become one of the research hotspots in recent years. As an environmentally sensitive polymer, intelligent hydrogel is an important type of smart materials and has been widely studied in stomatology. Based on the literature at home and abroad, this paper briefly reviews the definition and classification of intelligent hydrogels and the application of intelligent hydrogels in stomatology, and prospect the future development of these materials.

[Key words] intelligent hydrogels; biological scaffold; bone defect repair; drug delivery

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(08): 1192-1196, 1200]

智能水凝胶是一种拥有网状交联结构、受外界刺激(温度、pH及活性物质等)后溶胀性能、力学性能、光学性能、形状等发生显著变化的响应性材料, 其不同于传统牙科材料的惰性, 能“主动”对环境改变做出有益的反应, 也被称为“敏感型水凝胶”。近年来研究者们通过不断地对智能型水凝胶进行材料改性以提升其性能, 从而来满足临床不同方面的需求。人体有着相对稳定的pH环境与温度, 因此pH敏感型与温度敏感型(简称温敏型)水凝胶在口腔内应用时可具有更多优势。智能型水凝胶在口腔医学方面的应用报道较为少见, 本文将常用于口

腔医学方面的智能型水凝胶进行简单的分类, 并对其材料性能及应用情况进行简要阐述, 探讨其将来作为医用口腔材料在口腔临床领域的应用前景。

1 温敏型水凝胶

温敏型水凝胶有一临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST), 会导致智能水凝胶体系的溶胶—凝胶相变, 最终产生膨胀和收缩的快速转换^[1]。当温度低于临界溶解温度时, 亲水性发挥主要作用, 材料以液体状态存在; 当高于临界溶解温度时, 疏水性占主导地位, 达成溶胶—凝胶的转变。温敏型水凝胶在口腔中的应用最为广泛。由于聚N-异丙基丙烯酰胺(poly N-isopropylacrylamide, PNIPAM)的最低临界溶解温度约32℃与人体正常生理温度较为接近, 因此这类响应型水凝胶被研究的最为广

[基金项目] 国家自然科学基金(81600833)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sherrylee2011@126.com

泛和深入,在生物医用领域具有重要的应用价值,应用于药物释放、生物支架及组织工程等方面^[1]。而近年不断有研究对温敏型材料进行改性或形成新的复合材料以提高其性能,应用于口腔临床的前景更为可观。

1.1 多糖复合水凝胶

随着智能水凝胶的发展,陆续有壳聚糖、海藻酸盐和纤维素等多糖与温敏型水凝胶结合的新研究,并取得良好研究成效^[2]。壳聚糖(chitosan,CS)结构中的N-乙酰基葡萄糖胺结构类似于糖胺聚糖,能促进成骨细胞的黏附、生长、增殖和分化,因此复合壳聚糖与其他材料制成的生物支架是修复骨缺损的理想选择^[3]。溶液状态下,水凝胶可以完全充盈到骨和软骨等不规则缺损部位,有利于支架的制备与植入;凝胶固化后,能够起到维持空间和缓释活性因子以促进骨再生的作用^[4-5]。有研究合成载碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)的CS温敏型水凝胶能促进大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell,BMSC)成骨分化,并促进成骨相关基因的表达,为修复牙槽骨缺损提供重要依据^[6]。牙髓再生组织工程需要能在狭小根管内操作、促进牙髓干细胞(human pulp stem cell,hDPSC)增殖和成牙本质向分化等功能材料,因此水凝胶支架有极大应用前景^[7]。Bordini等^[8]研究发现,壳聚糖基水凝胶可以促进hDPSC和骨髓间充质干细胞在体内外的增殖、迁移和成牙本质分化,被用于牙髓再生研究,有望成为新一代适合口腔临床应用的盖髓剂。且有体外研究表明载有他克莫司的可注射温敏水凝胶能促进hDPSC的成骨分化,提高成骨细胞的活性,并抑制破骨细胞的形成^[9]。水凝胶因其良好生物相容性及缓释性,被作为支架材料、药物载体应用于牙周再生、黏膜给药中。马志伟等^[5]制备加载重组人骨形态发生蛋白-2(recombinant human bone morphogenetic protein-2,rhBMP-2)的温敏CS凝胶,用于研究修复牙周组织缺损,动物实验表明载药凝胶组新生的牙槽骨高度、牙骨质高度及结缔组织附着的测量结果均明显高于空白凝胶组及空白对照组,获得较充分的牙周组织再生。同样,Xu等^[10]将阿司匹林和促红细胞生成素复合到壳聚糖/ β -甘油磷酸钠/明胶水凝胶中,用于牙周炎治疗,水凝胶置入骨缺损区后,作为药物载体缓慢释放阿司匹林、促红细胞生成素,发挥抗炎作用,并作为生物支架促进牙槽骨再生。采用泊洛沙姆和壳聚糖作为基质制备的莫西

沙星温敏型水凝胶在进入口腔后环境温度迅速升高至37℃,溶液态转变为凝胶态而长期滞留在牙周袋中,可持续释放药物的 $>8\text{ h}$ ^[11]。以PNIPAM和透明质酸为基质制备的温敏型水凝胶可适用于口腔溃疡、肉芽肿性疾病等口腔黏膜的局部给药,具有局部停留时间长、起效快和使用方便的优点,效果良好^[12]。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil,5-FU)是治疗口腔鳞状细胞癌的重要化疗药物,载有5-FU的可注射热敏智能水凝胶局部给药系统,最大程度降低不良反应,按一定速率持续释放药物12 h,对于肿瘤的治疗很有前景^[13]。

1.2 纳米复合水凝胶

对于骨缺损而言,传统的生物材料为方便植入会制成稍小于缺损区的形状大小,而对于复杂形状骨缺损,因缺损边缘不规则导致传统材料以既定形状植入后常导致边缘不密合进而发生不均匀骨修复、材料吸收等问题。因此温敏型可注射水凝胶的溶胶-凝胶相变在骨缺损修复领域展现优势。温敏型可注射水凝胶以液态注射至骨缺损内并充满缺损空隙,后随温度改变而转化为凝胶态与缺损边缘密合良好,有利于达到骨缺损均匀修复^[14]。然而可注射水凝胶因较弱的力学性能,限制其在承力区骨缺损的应用。纳米复合水凝胶(Nanocomposite hydrogel,NCH)创新地将纳米填料与水凝胶结合,使纳米颗粒与水凝胶结构链形成紧密界面,融合2种材料的优点,既改善水凝胶的机械性能,同时保持纳米颗粒本身良好的骨传导性和生物相容性,从而促进细胞的黏附、增殖与成骨分化,达到促进骨再生的目的^[15]。Zewail等^[16]开发含有来氟米特脂质纳米载体的关节内注射智能水凝胶,通过促进软骨细胞增殖、抑制其凋亡等过程,靶向性治疗关节炎,增强软骨修复。在骨缺损修复和再生领域,无机羟基磷灰石/PLGA纳米胶体凝胶作为一种可注射骨填充材料,制作成生物相容性支架,模仿特定组织的固有特征,将细胞和生长因子顺利运送到受损组织,并为新形成的组织提供支持,直到其成熟。Pan等^[17]将纳米羟基磷灰石(hydroxylapatite,HA)复合改性的可注射水凝胶注射到大鼠拔牙后的下颌切牙区中,发现植入材料周围的新骨体积、牙槽嵴明显增加、增高,可达50%以上。有学者通过复合含有生物活性、成骨诱导及成骨分化的氧化石墨烯(graphene oxide,GO)与温敏性聚合物PPCN获得温敏型水凝胶GOP。GOP作为一种温敏型凝胶,不仅能随温度变化产生液体-胶体反应,同时还具有良好的生物相容

性和增强骨形成的作用。通过融合生物工程支架,种子细胞与诱导因子这三大基本要素,载骨形态发生蛋白-9(bone morphogenetic proteinrh-9, BMP-9)高表达间充质干细胞的 GOP 凝胶具备了理想的骨修复材料特质,随着进一步研究的深入该种材料可能成为骨缺损修复的新选择^[18]。将环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)和 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)结合并切割成短纳米纤维,嵌入到甲基丙烯酰明胶(gelatin-methacryloyl, GelMA)中,得到的可注射抗菌水凝胶可维持有效药物浓度较长时间,对粪肠球菌生物膜有良好的抗菌效果,有助于根除在感染牙周组织、根管系统或根尖周组织中定植的微生物及其毒副产物。 β -CD的加入增加了CIP的溶解度和赋予GelMA降解度可调的特性,同时水凝胶与纳米纤维之间动态的相互作用使水凝胶具有剪切变薄和自愈合的性能^[19]。

2 pH敏感型水凝胶

聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)、聚丙烯酰胺(polyacrylamide, PAAM)、壳聚糖等材料均有pH敏感性,能感知pH的变化而产生溶胀行为,是作为pH敏感型水凝胶的经典材料^[20]。由于细菌感染与肿瘤生长往往在局部产生酸性环境,pH敏感型凝胶可以根据pH值设定进行溶胀反应的特点被利用于药物缓释,其优势在于为置入凝胶区域提供了稳定的pH环境。JIANG等^[21]利用壳聚糖盐酸盐和氧化葡聚糖制备的pH敏感型水凝胶,其因壳聚糖盐酸盐的氨基和氧化葡聚糖的醛基之间形成亚胺键,使水凝胶具有自愈能力,且表现出的pH响应性显示酸性微环境中的水凝胶降解速率更高、内部孔隙更大,提高了药物释放速率。有研究表明,弱碱性环境有利于成骨分化的产生,因此pH敏感型凝胶可能在感染性骨缺损尤其是慢性骨髓炎的修复中有重大意义。因为感染环境多伴有pH值的改变,pH敏感型凝胶可以在复合抗生素或抗菌离子后通过注射进入感染缺损区域,凝胶因环境pH值改变而产生结构的变化,从而释放抗炎、抗菌物质的同时完成形态重建,以完整填塞骨缺损,达到骨缺损修复的目的^[22]。赵辰^[18]基于无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)良好生物活性、细胞附着和骨传导能力与羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMC)稳定 ACP 的重要作用,将两者有机复合形成具有稳定性的pH敏感型 CMC-ACP 凝胶。CMC-ACP 在 pH 上升到 7.5 时形成胶体,将

BMP-9 高表达的小鼠脂肪来源细胞(imortalized mouse adipose-derived cell, iMAD)与水凝胶混匀后注射到裸鼠皮下,结果发现 CMC-ACP 组形成了均匀且高骨含量的骨块。以三甲基壳聚糖(N,N,N-trimethyl-chitosan, TMC)、脂质体(liposomes, Lip)和强力霉素(doxycycline, DOX)为原料合成的pH敏感型的多西环素纳米粒(TMC-Lip-DOX NPs)在体内能有效破坏细菌膜结构,破坏菌斑毒力,减少牙根表面的细菌菌斑,能够有效地治疗牙周病。而其制成pH敏感型水凝胶能较长时间停留于牙周袋,因此在牙周病的临床治疗中具有潜在的应用前景^[23]。

另外,已有学者研究出将pH敏感聚合物与温度响应性材料相结合,对人体内局部的pH和温度变化做出反应,用于药物释放、药物输送的双刺激敏感型水凝胶,但口腔医学方面仍处于动物实验阶段,未进行临床应用^[24]。

3 酶敏感型水凝胶

酶是重要的生物催化剂,对底物有特异性和选择性,在生物体内参与各种化学和生物过程。酶催化反应常需要较温和的条件,口腔内温度较恒定,因此其对口腔的应用方面有较广阔的前景。酶敏感型水凝胶是一种新型智能材料,当被某些酶催化合成或水解时,材料发生溶胶-凝胶或凝胶-溶胶相变^[1]。近年,大多数研究都集中在蛋白酶如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和糖苷酶反应性水凝胶上^[25]。MMP是炎症、肿瘤等病理状态下的标志物之一,在疾病进展期间活性明显增加。龈沟内基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)活性的增加与牙周炎的严重程度有显著相关性,Guo等^[26]制备MMP-8可切割肽作为交联剂的MMP-8反应型聚乙二醇水凝胶,作为牙周炎的药物释放载体,在MMP-8浓度增加时,水凝胶缓慢释放抗菌药物。且MMP在骨代谢中发挥关键作用,参与骨重塑,因此基于MMP可切割肽的水凝胶可以响应各种MMP水平,从而加速骨再生,在骨再生领域具有相当广阔的前景^[27]。Zhou等^[28]开发了一种包裹了rhBMP-2的可注射骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)水凝胶支架,当其暴露在过氧化氢和辣根过氧化物酶中时,支架能够在15 s内填充缺损的骨骼,14 d后促进骨髓间充质干细胞的增殖并实现成骨分化,以促进骨再生。有研究表明负载有适宜浓度金属纳米颗粒的酶交联水凝胶,既提高水凝胶的机械强度,又不影响水凝胶的抗菌活性,能

有效杀死革兰氏阴性菌,对致病菌主要为革兰氏阴性菌的牙周炎的治疗有一定的参考价值^[29]。Liu等^[30]研发载有基质细胞衍生因子-1(stromal derived factors 1, SDF-1)的智能水凝胶,通过响应牙龈蛋白酶,抑制牙龈卟啉单胞菌的繁殖,释放SDF-1促进基质细胞的募集,并诱导成骨。通过改变碱性磷酸酶水平激活的盐酸米诺环素的受控释放用于牙周病的治疗等研究也取得一定成效^[31]。

4 光敏感型水凝胶

光敏感型水凝胶由聚合物网络和光响应基因组成,通过光响应基因将光信号转化为物理或化学信号,继而控制水凝胶的物理或化学性质,影响其微结构,以调控细胞的行为如黏附、迁移和分化。以硫醇-烯、香豆素为代表的光响应基因在光照条件下光致二聚化,为水凝胶提供了丰富的交联点^[32]。Ma等^[33]制备GelMA/PEGDA可注射光交联水凝胶,并将牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cell, PDLSC)封装在此水凝胶中,在大鼠牙槽骨缺损中注射并进行原位紫外光交联,水凝胶作为牙周膜干细胞的运载工具与培养基质,减少由于机械力所导致的细胞损伤,并作为生物支架填补缺损为PDLSC的生长提供空间,结果显示缺损处有明显的新骨形成。Sani等^[34]开发的一种基于可见光活化的天然衍生聚合物(明胶)和抗微生物肽的水凝胶,用于治疗种植体周围疾病,取得良好疗效。可注射紫外光敏感GelMA水凝胶作为氯己定、甲硝唑的药物载体,运用于根管消毒,对粪肠球菌、变形链球菌和中间变形链球菌均有明显的抑制作用^[35]。

将光热剂MXene纳米片和抗癌药物阿霉素包裹在可逆性热凝胶琼脂糖中,形成的具有光热响应性药物释放水凝胶,在近红外照射下温度升高,琼脂糖熔化释放阿霉素,当温度降低后琼脂糖重新凝胶化,药物停止释放。药物释放的可控性有利于局部的癌症治疗^[36]。然而因穿透深度有限、光热转换效率低、生物安全性和生物降解性较低、难以代谢排出、细胞毒性等缺点,较大程度上限制光敏感型水凝胶的应用^[32]。

5 葡萄糖敏感型水凝胶

将某些片段或分子和特定材料复合到水凝胶上,对葡萄糖的不同浓度变化做出响应,产生体积转变的聚合物,可称为葡萄糖敏感型水凝胶。有研究制成缓释TNF- α 抗体的葡萄糖敏感支架用于糖

尿病牙槽骨缺损的修复,结果显示该支架对葡萄糖控制不良引起的牙槽骨缺损具有良好的抗炎和促进骨形成的作用^[37]。刘君瑜等^[38]将葡萄糖氧化酶结合甲硝唑制备血糖敏感型水凝胶,进行动物实验,研究发现其水凝胶能响应血糖,并一定程度上缓解糖尿病大鼠牙周炎牙龈出血、肿胀等症状。葡萄糖敏感的半渗透型CS-聚(环氧乙烷)水凝胶用于糖尿病患者牙周炎治疗,作为局部药物载体可以在高的葡萄糖浓度下释放甲硝唑,并具有很强的抑制牙龈卟啉单胞菌的能力^[39]。木葡聚糖被用作交联剂,以获得可注射和黏膜黏附的甲基纤维素基水凝胶,直接在牙周袋中获得,用于原位释放甲硝唑^[40]。

智能水凝胶因其制备方法简单、刺激响应模式丰富、生物相容性高、改进拓展潜力巨大等独特的优势,具有广阔的口腔应用前景,双敏感型水凝胶(如温度/pH敏感型水凝胶)的研究也越来越多。但是,水凝胶往往易碎致很难搬运和装载,其倾向于表现出不均匀交联密度分布,被称为空间不均匀性,这种特性降低了水凝胶的强度。由天然聚合物制成的水凝胶通常是可生物降解的,其局限性是很难从生物组织中分离出来,因为它们模仿和类似所取代的自然组织,通用性也受到了限制。另一方面,合成水凝胶也有局限性,因为它们可能不是生物相容性或生物可降解性的,且难以灭菌。水凝胶的灭菌可能比其他类型的聚合物更复杂,因为这些材料中存在水,这可能会增强灭菌过程的有害影响。尽管用于再生医学的水凝胶具有优良的特性和惊人的潜力,但仍然存在一些挑战,特别是在它们对传统灭菌方案的敏感性方面。任何生物材料都必须经过有效的灭菌,才能获得监管机构的批准,才能安全地进行临床试验。因此,现研究口腔医学应用方面的智能水凝胶多局限于动物实验阶段,较少出现于临床上。未来重点的研究方向应该放在研发敏感度更高、性能更佳、便于消毒且无细胞毒性的双重或多重敏感型智能水凝胶,致力于提高其骨组织再生、药物缓释等应用的能力。

[参考文献]

- [1] MAHINROOSTA M, FARSANGI Z J, ALLAHVERDI A, et al. Hydrogels as intelligent materials: a brief review of synthesis, properties and applications [J]. *Materials Today Chemistry*, 2018, 8:42-55
- [2] KLOUDA L. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications: A seven-year update [J]. *Eur J Pharma Biopharm*, 2015, 97(Pt B):338-349

- [3] 刘子琦,张 斌.壳聚糖复合材料修复口腔颌面组织缺损的研究进展[J].口腔颌面修复学杂志,2021,22(2):149-153
- [4] 姚 洋,班兆阳,宫 苹.可注射智能壳聚糖水凝胶的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2011,38(5):554-558
- [5] 马志伟,张勇杰,吴织芬,等.缓释骨形态发生蛋白-2的壳聚糖温敏凝胶促进牙周组织再生的实验研究[J].华西口腔医学杂志,2008,26(1):23-26
- [6] 司 超,邹馨颖,刘 悦,等.载碱性成纤维细胞生长因子温敏水凝胶对大鼠骨髓间充质干细胞体外成骨分化的作用研究[J].口腔医学研究,2021,37(12):1139
- [7] 曹春玲,杨聪翀,屈小中,等.可注射羧乙基壳聚糖基水凝胶理化性能及其对人牙髓细胞增殖和成牙本质向分化的作用[J].北京大学学报(医学版),2020,52(1):10-17
- [8] BORDINI E A F, CASSIANO F B, SILVA I S P, et al. Synergistic potential of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium-aluminate-chitosan scaffolds with dental pulp cells [J]. Clin Oral Investig, 2020, 24(2):663-674
- [9] 王 芑,何华春,李道伟,等.载他克莫司可注射温敏水凝胶促牙髓干细胞成骨向分化作用研究[J].实用口腔医学杂志,2021,37(1):40-44
- [10] XU X W, GU Z Y, CHEN X, et al. An injectable and thermosensitive hydrogel: Promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin [J]. Acta Biomaterialia, 2019, 86:235-246
- [11] SHESHALA R, QUAH S Y, TAN G C, et al. Investigation on solution-to-gel characteristic of thermosensitive and mucoadhesive biopolymers for the development of moxifloxacin-loaded sustained release periodontal in situ gels [J]. Drug Deliv Transl Res, 2019, 9(2):434-443
- [12] 张圆圆,杜丽娜,金义光.环境敏感型水凝胶在药物递送中的应用[J].药学学报,2021,56(5):1314-1331
- [13] KASIŃSKI A, ZIELIŃSKA-PISKLAK M, KOWALCZYK S, et al. Synthesis and characterization of new biodegradable injectable thermosensitive smart hydrogels for 5-Fluorouracil delivery [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):8330
- [14] 王振铭,叶 玲.生物活性组织工程材料在口腔颌面部骨修复中的应用研究进展[J].口腔生物医学,2021,12(2):71-76
- [15] 余幸鸽,林开利.纳米复合水凝胶在骨组织工程中的应用[J].中国组织工程研究,2020,24(34):5441-5446
- [16] ZE WAIL M, NAFEE N, HELMY M W, et al. Synergistic and receptor-mediated targeting of arthritic joints via intra-articular injectable smart hydrogels containing leflunomide-loaded lipid nanocarriers [J]. Drug Deliv Transl Res, 2021, 11(6):2496-2519
- [17] PAN Y, ZHAO Y, KUANG R, et al. Injectable hydrogel-loaded nano-hydroxyapatite that improves bone regeneration and alveolar ridge promotion [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 116:111158
- [18] 赵 辰.载干细胞智能水凝胶的制备与骨修复性能研究[D].重庆:重庆医科大学,2018
- [19] RIBEIRO J S, DAGHRERY A, DUBEY N, et al. Hybrid anti-microbial hydrogel as injectable therapeutics for oral infection ablation [J]. Biomacromolecules, 2020, 21(9):3945-3956
- [20] CHEN S C, WU Y C, MI F L, et al. A novel pH-sensitive hydrogel composed of N, O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery [J]. J Control Release, 2004, 96(2):285-300
- [21] JIANG F, TANG Z, ZHANG Y, et al. Enhanced proliferation and differentiation of retinal progenitor cells through a self-healing injectable hydrogel [J]. Biomater Sci, 2019, 7(6):335-2347
- [22] FELBER A E, DUFRESNE M H, LEROUX J C. pH-sensitive vesicles, polymeric micelles, and nanospheres prepared with polycarboxylates [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(11):979-992
- [23] HU F, ZHOU Z, XU Q, et al. A novel pH-responsive quaternary ammonium chitosan-liposome nanoparticles for periodontal treatment [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 129:1113-1119
- [24] MANTHA S, PILLAI S, KHAYAMBASHI P, et al. Smart hydrogels in tissue engineering and regenerative medicine [J]. Materials, 2020, 12(20):3323
- [25] CHANDRAWATI R. Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery [J]. Exp Biol Med, 2016, 241(9):972-979
- [26] GUO J, SUN H, LEI W, et al. MMP-8-responsive polyethylene glycol hydrogel for intraoral drug delivery [J]. J Dent Res, 2019, 98(5):564-571
- [27] CHEN W, ZHOU Z, CHEN D, et al. Bone regeneration using MMP-Cleavable peptides-based hydrogels [J]. Gels, 2021, 7(4):199
- [28] ZHOU Y, LIU S, ZHAO M, et al. Injectable extracellular vesicle-released self-assembling peptide nanofiber hydrogel as an enhanced cell-free therapy for tissue regeneration [J]. J Control Release, 2019, 316:93-104
- [29] PHAM T N, SU C F, HUANG C C, et al. Biomimetic hydrogels based on L-Dopa conjugated gelatin as pH-responsive drug carriers and antimicrobial agents [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 196:111316
- [30] LIU S, WANG Y N, MA B, et al. Gingipain-responsive thermosensitive hydrogel loaded with SDF-1 facilitates in situ periodontal tissue regeneration [J]. ACS Appl Mater