



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：水凝胶支架修复骨质疏松骨缺损的机制及研究进展
作者：黄筱涵，刘钰林，李秀茹，陆真慧，江献芳，郑立
收稿日期：2026-01-07
网络首发日期：2026-07-10
引用格式：黄筱涵，刘钰林，李秀茹，陆真慧，江献芳，郑立. 水凝胶支架修复骨质疏松骨缺损的机制及研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260710.1504.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

水凝胶支架修复骨质疏松骨缺损的机制及研究进展

黄筱涵¹, 刘钰林², 李秀茹², 陆真慧², 江献芳^{1✉}, 郑立²

(1.广西口腔颌面修复与重建研究重点实验室, 广西颅颌面畸形临床医学研究中心, 广西医科大学口腔医学院/附属口腔医院, 南宁 530021; 2.广西医科大学第一附属医院, 广西再生医学重点实验室, 广西组织器官再生生物医学材料工程中心, 再生医学与医用生物资源开发与应用协同创新中心, 南宁 530021)

✉通信作者 江献芳(1986—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 骨再生。E-mail: 364170246@qq.com

摘要 骨质疏松(OP)是一种全身代谢性骨稳态失衡疾病, 其引发的骨缺损因骨微环境失衡而导致修复难度大, 现有的传统疗法存在效果有限、并发症多和治疗过程繁杂等问题。水凝胶支架因其良好的生物相容性及独特的网络结构成为新型修复材料, 能通过促进血管生成、调节免疫等途径修复OP骨缺损。本文系统概括了水凝胶支架在OP骨缺损修复中应用的发展现状及治疗机制, 并讨论了其应用前景与不足, 提出复合多种材料的水凝胶系统可通过环境智能响应、递送不同生物活性分子或细胞促进OP骨缺损修复, 是较为理想的治疗方案。未来研究可着重推进水凝胶的功能化改性与临床转化, 通过深入研究其作用机制, 为OP骨缺损的相关基础研究与临床治疗提供全新的方向与思路。

关键词 骨质疏松; 骨缺损; 水凝胶; 组织工程; 骨修复; 生物材料

中图分类号 R318.08; R459.9; R363 **文献标志码** A

The mechanisms and advances in hydrogel scaffold repair of osteoporotic bone defects

HUANG Xiaohan¹, LIU Yulin², LI Xiuru², LU Zhenhui², JIANG Xianfang^{1✉}, ZHENG Li²

(1 Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Rehabilitation and Reconstruction, Guangxi Clinical Research Center for Craniofacial Deformity, College & Hospital of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2 Guangxi Engineering Center in Biomedical Materials for Tissue and Organ Regeneration, Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical Bioresource Development and Application, Guangxi Key Laboratory of Regenerative Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021)

Abstract Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic disease characterized by disrupted bone homeostasis. Bone defects caused by OP are difficult to repair owing to an imbalanced bone microenvironment. Traditional therapies have limited efficacy, numerous complications, and complex treatment procedures. Hydrogel scaffolds have emerged as novel repair materials owing to their excellent biocompatibility and unique network structure, which can repair osteoporotic bone defects by promoting angiogenesis and regulating immune responses. This review systematically summarizes the development status and therapeutic mechanisms of hydrogel scaffolds in repairing osteoporotic bone defects, and discusses their application prospects and limitations. Multi-material hydrogel systems can facilitate the osteoporotic bone defect repair through intelligent environmental responses and diverse bioactive molecules or cell delivery, representing an ideal therapeutic strategy. Future research may focus on advancing the functional modification and clinical translation of hydrogels, and provide new directions and insights for basic research and clinical treatment of osteoporotic bone defects through in-depth investigations into their mechanisms of action.

Key words Osteoporosis; Bone defect; Hydrogel; Tissue engineering; Bone repair; Biological material

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨脆性和骨折风险增加为特征的代谢性骨病, 其导致的骨折是老年患者致残和死亡的主要原因之一^[1]。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)在体内具有成骨特性, 而破骨细胞(osteoclast, OC)则负责骨吸收, 两种细胞的动态平衡对骨骼健康十分重要。然而在病理状态下, BMSCs成骨能力下降或OC过度活化都会破坏这

收稿日期: 2026-01-07

基金项目: 国家自然科学基金(52573316, 82160188); 广西医科大学一流学科创新驱动人才计划(江献芳)。

作者简介: 黄筱涵(1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨质疏松和骨再生基础研究。E-mail: 478637099@qq.com

网络首发时间: 2026-07-10 16:39:39 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260710.1504.002>

种平衡, 导致 OP。过度分化的 OC 导致的骨稳态失调会引起骨微结构损伤, 进而显著提高 OP 患者发生脆性骨折的易感性^[2]。骨稳态失衡会进一步增强 BMSCs 的成脂分化能力, 阻碍缺损部位骨桥的生成, 严重损害骨再生能力^[3], 常规修复手段难以在此类病理状态下实现有效骨重建。

目前临床上对于 OP 的治疗方式主要为药物治疗, 传统治疗 OP 的药物包括双膦酸盐、降钙素 (calcitonin, CT) 等, 但这些药物的疗效并不令人满意。现有给药途径 (包括口服和腹腔注射) 会导致 OP 骨缺损局部药物浓度不足, 并引发多种副作用。溶解性差和生物利用度低等问题也进一步限制了这些药物的应用^[4]。此外, 针对骨缺损最常见的临床治疗是自体骨移植, 但存在供体部位不健全、供体可用性有限以及难以恢复到所需的骨形状等问题, 使用异体移植也有一定的局限性, 包括疾病传播、免疫原性反应和骨重建不良^[5]。植入早期血管网络的形成被视为骨成功再生的关键前提, 而丰富的孔隙结构对血管长入^[6]、新骨形成^[7]及药物释放^[8]具有正向的影响。理想的 OP 骨缺损修复材料需兼具抑制破骨、促进成骨与血管生成的多重功能, 水凝胶支架凭借优异的生物相容性、低免疫原性和可注射性等特点, 成为骨组织工程领域的研究热点。水凝胶不仅能贴合不规则骨缺损创面实现原位修复, 还可通过调控交联程度实现药物的可控缓释, 与生物活性成分结合后能够提高其疗效, 同时弥补传统修复材料机械性能与组织黏附性的不足, 为解决 OP 骨缺损修复的临床难题提供了全新思路。本文通过总结以往的相关文献, 对不同类型治疗 OP 骨缺损的水凝胶特点及原理进行综述, 希望能够促进再生医学与材料学的融合, 为临床治疗 OP 骨缺损提供新思路。

1 本文文献检索策略

检索中国知网 (CNKI)、Web of Science 和 PubMed 等数据库中截至 2026 年 1 月的所有文献, 中文检索词为“骨质疏松”“骨缺损”“水凝胶”“骨修复”“衰老”, 英文检索词为“Osteoporosis”“Bone defect”“Hydrogel”“Bone repair”“Aging”。纳入标准: 文献内容涉及修复 OP 骨缺损的水凝胶、OP 发生的机制和水凝胶修复 OP 骨缺损的机制。排除标准: 与本文主题无关、质量差、无法获得全文的文献。最终筛选出 66 篇文献进行综述。

2 OP 骨缺损中常用的水凝胶类型及特性

水凝胶因其三维网络结构与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相似, 具有均匀的孔隙以及良好的水溶胀性、降解性、生物相容性而被广泛用于模拟 ECM, 促进成骨分化, 在 OP 骨缺损的治疗中具有明显优势^[9,10]。水凝胶按照材料基底分类可分为天然水凝胶、合成水凝胶与复合水凝胶^[11]; 按照递送的物质分类可分为递送无机矿物质、递送生长因子、递送细胞等的水凝胶。不同类型的水凝胶在治疗 OP 骨缺损中有不同的特性和用途。

2.1 按照水凝胶的成分分类

2.1.1 天然水凝胶

天然水凝胶的成分主要分为多糖类和蛋白质类, 目前较常用于 OP 骨缺损修复的天然聚合物有海藻酸盐、透明质酸、胶原蛋白、明胶、丝素等^[12]。天然水凝胶的突出特点是生物相容性优异, 其分子结构与人体天然骨基质成分具有相似性, 降解产物多为氨基酸、多糖等无毒物质, 可被人体正常代谢吸收, 不会引发明显的免疫排斥反应^[13], 这对于免疫微环境紊乱的 OP 骨缺损而言, 能够有效避免进一步加重局部炎症反应, 为成骨细胞 (osteoblast, OB)、BMSCs 等提供温和的生长环境。然而, 天然水凝胶在 OP 骨缺损治疗中的应用也存在明显局限性。OP 骨缺损部位本身骨基质疏松、支撑能力差, 天然水凝胶多为物理交联或弱化学交联体系, 交联密度较低, 植入后易发生坍塌、降解过快等问题^[10], 无法长期为骨缺损修复提供良好的支架, 也难以承受骨骼运动过程中的力学负荷, 限制了其在承重部位中的应用。随着研究的深入, 研究者通过简单的改性方法 (如物理交联、化学交联) 对天然水凝胶进行性能优化^[14]。物理交联主要包括冷冻-解冻、离子交联等^[15], 如采用 Ca^{2+} 交联海藻酸盐水凝胶, 可在一定程度上提升其力学强度和降解稳定性^[16]; 化学交联则通过戊二醛、京尼平、碳化二亚胺等交联剂, 使天然高分子链之间形成稳定的共价键, 进一步增强水凝胶的力学性能和结构稳定

性^[17]。

2.1.2 合成水凝胶

合成水凝胶是由化学合成的高分子单体通过聚合反应或交联反应制备而成。常用于 OP 骨缺损治疗的合成水凝胶，主要包括聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）水凝胶、聚乳酸-羟基乙酸共聚物（poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA）水凝胶、聚丙烯酸（polyacrylic acid, PAA）水凝胶等。与天然水凝胶相比，合成水凝胶的最大特点是结构可控性强。研究者可通过调节单体种类、聚合度和交联度，调控水凝胶的力学强度、降解速率等关键指标。此外，合成水凝胶的表面官能团可通过化学修饰进行调整，便于后续负载生物活性物质^[18,19]。

但多数合成水凝胶的分子结构与人体天然骨基质成分差异较大，难以模拟天然骨基质的微环境，可能会对骨修复过程产生一定影响；部分合成水凝胶的降解产物可能会引发轻微的炎症反应，不利于骨再生进程^[20]。此外，部分合成水凝胶的制备过程中会残留未反应的单体或交联剂，若去除不彻底，可能会产生一定的细胞毒性，影响其临床应用安全性。

2.1.3 复合水凝胶

复合水凝胶是指由两种或两种以上材料组合而成的水凝胶，能够实现不同组分的优势互补，可弥补天然水凝胶力学强度不足、合成水凝胶生物相容性欠佳的缺陷，成为 OP 骨缺损病理环境的理想水凝胶载体类型。Wang 等^[21]研制出的 PEG/藻酸盐的集成水凝胶，其中内部聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶充当活性氧（reactive oxygen species, ROS）清除剂，外部海藻酸钠水凝胶作为生长因子的负载平台，使用时形成均匀有序的胶原纤维，具有良好生物相容性。复合水凝胶可作为生物活性物质的优秀载体，实现缓慢释放和靶向递送的目的，为 OP 骨缺损提供了高效、微创的治疗策略，是当前水凝胶治疗 OP 骨缺损的主流发展方向。

2.2 根据递送物质的类型分类

表1 天然水凝胶、合成水凝胶和复合水凝胶的特性对比

Table 1 Comparison of the characteristics of natural hydrogels, synthetic hydrogels and composite hydrogels

特征 Characteristics	天然水凝胶 Natural hydrogels	合成水凝胶 Synthetic hydrogels	复合水凝胶 Composite hydrogels
常见成分 Common ingredients	明胶、海藻酸钠、壳聚糖、胶原蛋白、果胶、透明质酸等 Gelatin, sodium alginate, chitosan, collagen, pectin, hyaluronic acid, etc.	PEG、PLGA、PAA 等 PEG, PLGA, PAA, etc.	天然 + 合成高分子 Natural and synthetic polymers
优势 Advantages	生物相容性优异、降解无毒、可模拟骨基质微环境、亲水性好 Excellent biocompatibility, non-toxic degradation, can simulate the microenvironment of bone matrix, and good hydrophilicity	机械性能、溶胀性能优异、可修饰性强、药物释放可控 Excellent mechanical properties, swelling properties, strong modifiability and controllable drug release	兼顾生物相容性与较好力学性能、功能可设计、适配性强 Both biocompatibility and good mechanical properties, functional design, strong adaptability
局限性 Limitations	稳定性较差、机械强度较低、来源相对有限 Poor stability, low mechanical strength, and relatively limited sources	生物相容性略差、缺乏生物活性，部分有轻微细胞毒性 Slightly poor biocompatibility, lack of biological activity, some have slight cytotoxicity	部分组分相容性差、制备工艺较复杂 Some components compatibility, preparation process more complicated
在 OP 骨缺损中的实际应用效果 Practical application effect in bone defect of OP	不易加重局部炎症，但支撑性差，易降解 Not easy to increase local inflammation, but poor support and easy degradation	可提供力学支撑，可能会引起继发炎症 Provides mechanical support and may cause secondary inflammation	能够作为生物活性物质的优秀载体，实现多功能协同修复 Can be implemented as a good carrier of bioactive substances, multi-function repair together

水凝胶仅能提供基础的力学支撑和有限的治疗作用，相较于水凝胶基质本身的成分特性，其负载并递送药物、生物活性物质的功能，对改善 OP 骨缺损病理微环境、调控骨再生进程具有更重要的意义，这也是近年来 OP 骨缺损修复领域的研究重点。

2.2.1 递送无机矿物质的水凝胶

OP 患者骨基质中无机矿物质含量显著降低，会造成骨强度下降。递送无机矿物质的水凝胶可模拟天然骨的复合结构，为骨再生提供支架的同时补充矿化原料，调节骨代谢平衡。羟基磷灰石（hydroxylapatite, HAp）是骨基质的主要无机成分，掺入水凝胶后既能使其压缩模量更接近松质骨，还能吸附内源性成骨蛋白促进成骨分化。Liang 等^[22]研究的骨样纳米 HAp 在仿生骨再生水凝胶中的应用

是其中比较典型的案例,可通过形态仿生和微环境调控双重机制增强成骨分化。生物活性玻璃也是骨组织工程中的关键成分,其降解释放的 Si^{4+} 可启动成骨分化程序并促进血管生成,释放的 Ca^{2+} 则能为骨质矿化提供原料^[23]。

2.2.2 递送生长因子的水凝胶

生长因子是调控骨再生的关键信号分子,但生长因子在体内易被分解且半衰期短,直接使用剂量需求大且可能引发副作用。水凝胶能够实现对生长因子可控的、持续的释放,在局部维持有效的治疗浓度可以提高其生物利用度和安全性^[24]。根据功能不同,常用的生长因子可分为成骨诱导因子、血管生成因子、骨代谢调节因子等。成骨诱导因子以骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs)、转化生长因子- β 为代表,是激活成骨信号的核心因子^[25];血管生成因子以血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 为代表,可通过促进血管生成加快骨缺损部位的修复^[26];骨代谢调节因子以胰岛素样生长因子-1 为代表,能够调节骨代谢平衡^[27]。Lei 等^[28]设计的可注射热响应水凝胶中的纳米级脱细胞骨基质可持续释放骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 超过 35 d,有效抑制 OC 生成,同时增强 OB 的增殖、成骨生物标志物表达和基质矿化。

2.2.3 递送细胞的水凝胶

OP 骨缺损部位长期处于炎症微环境中,水凝胶能为递送的种子细胞提供黏附、增殖、迁移和分化的空间,还能降低部分炎症因子对细胞的伤害,起到保护和支持的作用,从而提高递送细胞的存活率、保存细胞自身的功能。水凝胶搭载的细胞自身可分泌多种成骨相关的细胞因子和 ECM,形成一个动态的修复系统。将基因工程改造的细胞封装入水凝胶,还可实现目标因子在缺损部位的长期定点自分泌。BMSCs 是应用最广泛的递送种子细胞,具有多向分化潜能,成骨能力强,且免疫原性低不易发生排斥反应;脂肪组织来源间充质干细胞取材便捷、数量丰富,对提取过程的耐受性较高,适合无法获取骨髓的老年 OP 患者^[29];OB 虽可使骨愈合时间缩短,但体外培养难度大,增殖能力有限,多用于基础研究。

2.2.4 递送药物/小分子化合物的水凝胶

OP 骨缺损修复过程中常伴随骨代谢异常、局部炎症、感染风险等问题,采用水凝胶负载抗 OP 药物或具有成骨/抗破骨活性的小分子化合物,是靶向修复的优选策略之一。负载小分子药物的水凝胶能够实现药物局部递送,提高病灶部位药物浓度、减少全身性毒副作用,并调控药物释放模式,实现快速释药、长效缓释或外界刺激触发的智能释药。搭载药物可分为抗 OP 药物、抗炎药物和抗菌药物等,其中抗 OP 药物如双膦酸盐可通过抑制 OC 活性并诱导其凋亡,减少骨流失^[30];抗炎药物如非甾体类消炎药可通过抑制环氧化酶活性减少前列腺素合成,缓解炎症^[31];抗菌药物可在骨缺损区域形成药物屏障抑制细菌定植。水凝胶中加入促成骨小分子化合物如二甲双胍,可在降低血糖的同时促进骨再生,实现两者的协同作用^[32]。

2.2.5 递送激素的水凝胶

OP 的激素紊乱主要表现为雌激素缺乏、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 失调及 CT 分泌不足。水凝胶通过局部递送激素或其类似物,可调控骨代谢相关通路。雌激素受体 α (estrogen receptor- α , ER α) 对骨量起抑制作用,雌激素通过结合 ER α ,减少 OC 分化,同时增加成骨相关基因的表达,抑制骨吸收^[33]。聚乳酸-17 β -雌二醇微球增强复合水凝胶可在体内将 17 β -雌二醇从核心系统中缓慢释放,放置水凝 12 周后大约 50% 的骨缺损被新组织重新填充^[34]。植物雌激素也有类似的效果,载有淫羊藿苷的甲基丙烯酸化壳聚糖水凝胶,通过模拟雌激素作用促进成骨分化^[35]。

PTH 在调节钙磷稳态和骨重塑过程中发挥着重要作用,PTH 及其衍生物特立帕肽已被广泛用于治疗 OP。临床上多用单纯的皮下注射给药,但是该治疗方法全身副作用较大、治疗次数过多。水凝胶负载 PTH 及特立帕肽间歇性给药能够促进骨形成,同时减少副作用。可注射性抗氧化 PTH 相关超分子肽纳米纤维水凝胶能够恢复 BMSCs 和内皮细胞的衰老、存活、增殖及迁移能力^[36]。Kuang 等^[37]设计的具有近红外光响应、双模式 PTH 释放的可注射水凝胶能够触发 PTH 按需释放和并诱导原位微孔生成,可有效修复去卵巢大鼠的颅骨缺损。

钙稳态失调也是 OP 症的常见病理特征之一。鲑鱼降钙素（salmon calcitonin, sCT）是一种临床常用药物，是调节钙代谢以治疗 OP 的较优选择。但是血清 sCT 可被机体快速清除，半衰期较短，治疗效果难以持续。基于 sCT 氧化藻酸钙共轭物和羟丙基甲壳质的多功能水凝胶可以稳定释放 sCT 长达 28 d，上调碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）活性约 63%，并增加 ECM 钙沉积约 42%^[38]。

2.2.6 递送细胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs）的水凝胶

EVs 作为细胞间通讯的关键介质，可携带蛋白质、核酸等生物活性分子，在调节骨代谢平衡中发挥核心作用。但游离 EVs 存在体内半衰期短、靶向性不足等缺陷，水凝胶可作为递送 EVs 的理想载体。二者复合构建的 EVs 递送水凝胶，可通过水凝胶的缓释效应延长 EVs 作用时间，同时借助 EVs 调控免疫炎症、平衡骨吸收与骨形成、促进骨修复。

EVs 可通过携带的微 RNA（microRNA, miRNA）或蛋白分子诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化，抑制 OP 缺损部位的慢性炎症反应，为骨再生清除环境障碍^[39]；EVs 还能靶向调节核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素通路^[40]、激活 Wnt 及丝裂原活化蛋白激酶等成骨相关信号通路^[41,42]，既抑制 OC 活性以减少骨吸收，又增强 BMSCs 成骨分化及 OB 矿化能力以促进骨形成；EVs 还可调控内皮细胞功能，促进缺损区域血管新生，为骨再生提供充足营养^[43]；而水凝胶的多孔结构也为血管长入提供支架。

近年来研究已开发出多种高效的递送 EVs 水凝胶系统。Zhou 等^[44]将基因工程改造的细菌 EVs 与白细胞介素 4（interleukin-4, IL-4）共同封装于甲基丙烯酰化明胶（gelatin methacryloyl, GelMA）水凝胶中，实现早期释放 IL-4 缓解慢性炎症，随后细菌 EVs 上调 BMP-2 和 VEGF 表达，增强成骨与血管生成。Dai 等^[45]制作了能够靶向成骨前体细胞（osteoblastic progenitor, OBP）的 EVs，将两种 antagomiRNA 包载于 EVs 后复合至水凝胶，采用分层注射方式依次递送，先后促进 OBP 增殖与成熟，可有效改善体内骨质流失。负载沙棘源 EVs 的 GelMA 水凝胶可上调 Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2, Runx2）、骨钙素等关键成骨标志物的表达，在股骨缺损模型中显著促进骨再生^[46]。

表2 修复OP骨缺损水凝胶递送物质的种类
Table 2 Type of substance delivered by hydrogel for repairing bone defect of OP

递送物质种类 Deliver material types	常见材料 Common materials	对 OP 骨缺损的作用 Effect on bone defect of OP	常用水凝胶载体 Commonly used hydrogel carriers
无机矿物质 ^[47] Inorganic minerals	羟基磷灰石、磷酸三钙 HAp, tricalcium phosphate	补充钙磷元素、促进成骨矿化 Supplement calcium and phosphorus to promote bone mineralization	壳聚糖、海藻酸钠等水凝胶 Chitosan, sodium alginate and other hydrogels
生长因子 ^[48] Growth factors	骨形态发生蛋白-2、血管内皮生长因子 BMP-2、VEGF	促进成骨分化、促进血管形成 Promote osteogenic differentiation and facilitate angiogenesis	聚乙烯醇、透明质酸等水凝胶 Polyvinyl alcohol, hyaluronic acid and other hydrogels
细胞 ^[49] Cells	骨髓间充质干细胞、血管内皮细胞 BMSCs, vascular endothelial cells (VECs)	补充骨相关细胞、直接参与骨再生和血管形成 Supplement bone-related cells and directly participate in bone regeneration and angiogenesis	明胶、海藻酸盐等水凝胶 Gelatin, alginate and other hydrogels
药物/小分子 ^[50] Drug/small molecule	双膦酸盐、他汀类、姜黄素 Bisphosphonates, statins, and curcumin	抑制破骨活性、抗炎、促进成骨 Inhibit osteoclast activity, anti-inflammatory, promote osteogenesis	自组装水凝胶、海藻酸钠、PLGA 等水凝胶 Self-assembled hydrogels, sodium alginate, PLGA and other hydrogels
激素 ^[51] Hormone	雌激素、PTH Estrogen, PTH	调节骨代谢 Regulate bone metabolism	壳聚糖、PEG、PLGA 等水凝胶 Chitosan, PEG, PLGA and other hydrogels
细胞外囊泡 ^[44] EVs	干细胞来源、细菌来源外囊泡 Stem cell-derived and bacterial-derived extracellular vesicles	调控免疫微环境 Regulate the immune microenvironment	甲基丙烯酰化明胶等水凝胶 Hydrogels such as methacrylated gelatin

3 水凝胶促进 OP 骨缺损修复的机制

3.1 提供力学支撑，恢复骨结构完整性

水凝胶在 OP 骨缺损修复中的核心作用之一是通过模拟 ECM，为 BMSCs 提供支架及良好的环境，促进其黏附、增殖和分化。OP 骨缺损区域的力学性能显著下降，可通过调整水凝胶的力学参

数,使其与松质骨的力学特性相似。研究表明,基质的硬度直接影响间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的成骨分化^[52]。当水凝胶的硬度接近骨组织时, MSCs 可通过感知基质硬度激活关键表观遗传调控因子—10-11 易位蛋白 2(ten-eleven translocation 2, Tet2),通过 Tet2/HDAC1/E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路显著激活持续活跃的 Wnt/ β -catenin,进而上调 Runx2、ALP 等成骨标志物^[53]。传统金属植入物的高刚度可能导致应力屏蔽,而水凝胶的弹性模量可优化力学传导,促进骨整合^[54]。

3.2 调控成骨相关信号通路,促进成骨、抑制破骨

目前,水凝胶调控 OP 骨缺损成骨分化的核心信号通路主要包括 Wnt/ β -catenin^[55]、BMP/Smad^[56]、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)^[57]等,不同信号通路协同作用、相互调控,共同构成 OP 骨缺损骨再生的分子调控网络。

Wnt/ β -catenin 信号通路是调控成骨分化核心通路之一。在 OP 骨缺损微环境中, Wnt/ β -catenin 信号通路处于低表达状态,导致 BMSCs 成骨分化潜能下降,骨形成能力减弱^[58]。负载唑来膦酸钠生物功能的水凝胶表现出良好的骨传导性,在体外对 Wnt/ β -catenin 通路具有刺激作用,促进 OP 骨缺损修复^[59]。BMP/Smad 信号通路是另一条关键的成骨调控信号通路,其中 BMPs 家族是最强的骨诱导因子,可直接诱导 BMSCs 向 OB 分化,促进成骨基质合成和矿化。Lei 等^[28]制备的可注射热响应水凝胶/微凝胶平台通过持续释放 BMP-2,激活 BMP/Smad 信号通路,实现长期抗 OP 和成骨的功效。PI3K/Akt 信号通路主要通过调控细胞增殖、促进血管生成和抑制炎症因子,参与 OP 骨缺损的成骨再生过程。负载小檗碱的铜碳点纳米酶的磷酸肌酸接枝明胶水凝胶,可激活 PI3K-Akt、Wnt/ β -catenin 信号通路,兼具骨诱导、促血管生成、抗 OC 和抗菌活性^[60]。

3.3 促进血管形成,改善成骨环境

血管形成是 OP 骨缺损修复过程中的关键环节,也是骨再生的前提条件。与普通骨缺损相比, OP 骨缺损部位存在明显的氧化应激反应和慢性炎症浸润,炎症因子持续表达会进一步破坏内皮屏障功能,引发血管生成困难、血管功能不全,导致 OB、BMSCs 等细胞因营养物质缺乏、代谢废物堆积而无法参与骨修复过程,严重阻碍 OP 骨缺损的修复进程^[61]。

水凝胶可以通过负载血管生成相关生物活性物质,模拟血管生成微环境,或直接作为 VECs 的生长支架,促进 OP 骨缺损部位血管新生。VECs 是血管形成的核心细胞,将 VECs 负载于生物相容性良好的水凝胶中,可保护 VECs 免受 OP 病理微环境的损伤,促进其增殖,进而形成功能性血管网络^[62]。Qin 等^[63]开发的可注射磷酸奶素嫁接明胶水凝胶,能够持续释放 Zn^{2+} 、 Sr^{2+} 和 PTH,促进人脐静脉内皮细胞迁移,激活 PI3K/Akt/BMP-2 信号,进而促进骨生成。此外,水凝胶的多孔结构可模拟天然血管基质三维结构,为 VECs 的定植和血管芽生提供必要的空间支撑,协同提升血管形成效果^[62]。

3.4 调控免疫微环境,发挥抗炎作用

OP 常伴随微环境的慢性低度炎症状态,也称炎症衰老,其特征是促炎细胞因子水平升高和 M1 型巨噬细胞极化,OC 活性高于 OB,导致骨吸收过度。水凝胶可通过诱导巨噬细胞从 M1 促炎型向 M2 抗炎/促修复型转变来调控免疫微环境,这是调控骨免疫平衡的关键。含 Mg^{2+} 的水凝胶可通过诱导巨噬细胞 M2 极化,促进人脐静脉内皮细胞的血管新生,并诱导 BMSCs 的成骨分化^[64],同时 Mg^{2+} 也是成骨必需的微量元素。IL-4 功能化水凝胶可促进巨噬细胞向 M2 型转化,缓解慢性炎症,随后通过上调 BMP-2 和 VEGF 表达增强成骨和血管形成^[52]。

OP 微环境中 ROS 累积可提升 OC 的活性、加速 OB 凋亡并促进骨基质降解,最终加剧绝经后 OP 的骨质损伤。可释氢载镁水凝胶能够清除 ROS、抑制炎症反应与 OC 生成,显著促进体内 OP 骨缺损的修复^[65]。递送超氧化物歧化酶模拟物的水凝胶可调控影响骨缺损修复的 ROS 稳态,其中固定锰卟啉、仿生超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的复合水凝胶,可高效清除过量 ROS,显著促进骨再生^[66]。

4 总结与展望

水凝胶用于 OP 骨缺损修复的相关研究已较为广泛,通过天然或者合成高分子材料,构建可有效促进 OP 骨缺损修复的水凝胶体系。大量研究证实水凝胶可通过多孔结构模拟骨基质微环境,负载细胞、生长因子或无机矿物质,在动物模型中有效促进 OP 骨缺损的骨量恢复。水凝胶在骨修复上的应用仍存在较多局限性,首先,多数水凝胶力学强度不足,难以提供长期支撑。其次,OP 的炎症微环境会延长骨组织修复的时间,而现有的水凝胶降解周期难以与骨缺损部位修复时间相匹配,易出现支撑不足或异物残留等问题。再者,水凝胶的骨诱导性依赖外源活性成分,天然高分子材料本身骨诱导能力薄弱,且负载的活性因子在 OP 的炎症微环境中稳定性不足,缓释效果有待进一步验证。此外,现阶段水凝胶修复 OP 骨缺损的研究多集中于小动物模型且成果显著,但针对人体大体积骨缺损的相关研究仍较为匮乏。

针对以上问题,未来研究应重点开发具有多类型生物活性物质递送、免疫调控和促血管形成等功能的协同型生物水凝胶;设计靶向递送体系,通过智能响应设计(pH、炎症响应等),实现生物活性物质的按需释放,解决 OP 骨缺损病理环境中药物活性差、留存时间短等问题;优化复合水凝胶的成分配比,提升力学强度和生物相容性,可采用纳米载体复合策略增强递送效率和稳定性;深入研究免疫微环境调控、成骨和促血管形成之间的协同机制,为生物功能性水凝胶的理性设计提供理论支撑;加速临床转化研究,通过优化制备工艺、植入方式等方法,利用患者来源细胞及大动物模型验证水凝胶的修复效果,解决免疫排斥、长期安全性等临床关键问题;结合 3D 打印、个性化设计等技术,制备形状和尺寸可定制的水凝胶支架,实现对不同形状、大小 OP 骨缺损的精准适配,推动从基础研究向临床应用的转变。

参考文献:

- [1] Huo S, Tang X, Chen W, et al. Epigenetic regulations of cellular senescence in osteoporosis [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 99: 102235.
- [2] Gogakos A I, Anastasilakis A D. Current and emerging bone resorption inhibitors for the treatment of osteoporosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2025, 26(3): 265-278.
- [3] Chen X, Liu X, Wan J, et al. Icaritin facilitates osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by enhancing SOST methylation in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Gene Med*, 2025, 27: e70010.
- [4] Chen Y J, Jia L H, Han T H, et al. Osteoporosis treatment: current drugs and future developments [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1456796.
- [5] Jiang X, Zhao J, Wang S, et al. Mandibular repair in rats with premineralized silk scaffolds and BMP-2-modified bMSCs [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(27): 4522-4532.
- [6] Rodriguez-Rivera G J, Sharma S, Maduka C V, et al. Microgel aspect ratio influences injectable granular hydrogel scaffold pore structure and cellular invasion for tissue repair [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(43): e11513.
- [7] Wang C, Wang B, Ji X, et al. Plant xylem-inspired chitosan-gelatin scaffolds reinforced with graphene oxide with a superior mechanical strength and hydrophilicity for bone tissue engineering [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 319: 145488.
- [8] Zhang Z, Yang S, Mi F, et al. Nanoparticle-reinforced hydrogel with a well-defined pore structure for sustainable drug release and effective wound healing [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(2): 1406-1417.
- [9] Xue X, Hu Y, Wang S, et al. Fabrication of physical and chemical crosslinked hydrogels for bone tissue engineering [J]. *Bioact Mater*, 2022, 12: 327-339.
- [10] Chen Y, Zhao Q. Innovative modification strategies and emerging applications of natural hydrogel scaffolds for osteoporotic bone defect regeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1591896.
- [11] Caliani S R, Burdick J A. A practical guide to hydrogels for cell culture [J]. *Nat Meth*, 2016, 13(5): 405-414.
- [12] Elkhoury K, Morsink M, Sanchez-Gonzalez L, et al. Biofabrication of natural hydrogels for cardiac, neural, and bone Tissue engineering Applications [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 3904-3923.
- [13] Maiti S, Maji B, Yadav H. Progress on green crosslinking of polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 326: 121584.
- [14] Yang X, Li X, Wu Z, et al. Photocrosslinked methacrylated natural macromolecular hydrogels for tissue engineering: a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 246: 125570.
- [15] Yang J, Chen Y, Zhao L, et al. Constructions and properties of physically cross-linked hydrogels based on natural polymers [J]. *Polym Rev*, 2023, 63(3): 574-612.
- [16] Kapatsila S, Taras R, Varchuk D, et al. Influence of calcium crosslinker form on alginate hydrogel properties [J]. *Gels*, 2025, 11(11): 885.
- [17] Lu L, Yuan S, Wang J, et al. The formation mechanism of hydrogels [J]. *CSCR*, 2018, 13(7): 490-496.
- [18] Das G, Nayak S, Kotness D K, et al. A biomass-derived dual crosslinked DNA-nanoparticle hydrogel for visible light-induced photodynamic bacterial inactivation [J]. *Soft Matter*, 2023, 19(48): 9511-9519.
- [19] Ghanavi M, Khoshandam A, Aslzad S, et al. Injectable thermosensitive PEG-g-chitosan hydrogel for ocular delivery of vancomycin and prednisolone [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 83: 104385.
- [20] Wattamwar P P, Biswal D, Cochran D B, et al. Synthesis and characterization of poly(antioxidant β -amino esters) for controlled release of polyphenolic antioxidants [J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(7): 2529-2537.
- [21] Wang N, Yu K K, Li K, et al. A biocompatible polyethylene glycol/alginate composite hydrogel with significant reactive oxygen species consumption for promoting wound healing [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(29): 6934-6942.

- [22] Liang K, Zhao C, Song C, et al. In situ biomimetic mineralization of bone-like hydroxyapatite in hydrogel for the acceleration of bone regeneration [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(1): 292-308.
- [23] Wang C, Zhang R, Wei X, et al. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity [J]. Adv Immunol, 2020, 145: 187-241.
- [24] Shan B H, Wu F G. Hydrogel-based growth factor delivery platforms: strategies and recent advances [J]. Adv Mater, 2024, 36(5): 2210707.
- [25] Wu M, Wu S, Chen W, et al. The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease [J]. Cell Res, 2024, 34(2): 101-123.
- [26] Liu X, Wang B, Ma J, et al. Biomimetic/VEGF-functionalized fiber-enhanced 3D printed GelMA hydrogel to facilitate bone regeneration through osteogenesis and angiogenesis modulation [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 312: 143991.
- [27] Fang J, Zhang X, Chen X, et al. The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: a review [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 238: 124125.
- [28] Lei M, Liu H, Zhong Q, et al. Hydroxybutyl chitosan-based thermosensitive hydrogel enhanced osteoporotic bone regeneration through sustained release of alendronate and BMP-2 [J]. Carbohydr Polym, 2026, 373: 124609.
- [29] Gou Y, Huang Y, Luo W, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) are a superior cell source for bone tissue engineering [J]. Bioact Mater, 2024, 34: 51-63.
- [30] Qaseem A, Hicks L A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians (version 1, update alert) [J]. Ann Intern Med, 2024, 177(6): eL230113.
- [31] Machado G C, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain [J]. BMJ, 2021, 372: n104.
- [32] Li H, Mao B, Zhong J, et al. Localized delivery of metformin via 3D printed GelMA-Nanoclay hydrogel scaffold for enhanced treatment of diabetic bone defects [J]. J Orthop Transl, 2024, 47: 249-260.
- [33] Farman H H, Windahl S H, Westberg L, et al. Female mice lacking estrogen receptor- α in hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons display enhanced estrogenic response on cortical bone mass [J]. Endocrinology, 2016, 157(8): 3242-3252.
- [34] Garcia-Garcia P, Reyes R, Segredo-Morales E, et al. PLGA-BMP-2 and PLA-17 β -estradiol microspheres reinforcing a composite hydrogel for bone regeneration in osteoporosis [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(12): 648.
- [35] Tang X, Wang Y, Liu N, et al. Methacrylated carboxymethyl chitosan scaffold containing icariin-loaded short fibers for antibacterial, hemostasis, and bone regeneration [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2024, 10(8): 5181-5193.
- [36] Feng Q, Li H, Wang Y, et al. An injectable antioxidant parathyroid hormone related supramolecular peptide nanofiber hydrogel for repairing osteoporotic bone defects [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(27): 38890-38911.
- [37] Kuang L, Huang J, Liu Y, et al. Injectable hydrogel with NIR light-responsive, dual-mode PTH release for osteoregeneration in osteoporosis [J]. Adv Funct Mater, 2021, 31(47): 2105383.
- [38] Yu P, Liu Y, Jin R, et al. Thermosensitive polysaccharide hydrogel as a versatile platform for prolonged salmon calcitonin release and calcium regulation [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(7): 4077-4086.
- [39] Zhang Y, Bai J, Xiao B, et al. BMSC-derived exosomes promote osteoporosis alleviation via M2 macrophage polarization [J]. Mol Med, 2024, 30(1): 220.
- [40] Oliveira M C, Pieters B C H, Guimarães P B, et al. Bovine milk extracellular vesicles are osteoprotective by increasing osteocyte numbers and targeting RANKL/OPG system in experimental models of bone loss [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 891.
- [41] Shen J, Wu K, Lu Y, et al. GLP-2-carrying exosomes alleviate osteoporosis by upregulating miR-378a-3p to inhibit osteoclastic differentiation and NF- κ B-MAPK pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 797.
- [42] Xing H, Liu Y, Qu M, et al. Exosome-based *Sfrp2* inhibition in mesangial cells alleviates osteoporosis and promotes osteointegration in diabetic kidney disease [J]. Regen Biomater, 2025, 12: rbaf093.
- [43] Li X, Fang S, Wang S, et al. Hypoxia preconditioning of adipose stem cell-derived exosomes loaded in gelatin methacryloyl (GelMA) promote type H angiogenesis and osteoporotic fracture repair [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 112.
- [44] Zhou G, Zhou Q, Li R, et al. Synthetically engineered bacterial extracellular vesicles and IL-4-encapsulated hydrogels sequentially promote osteoporotic fracture repair [J]. ACS Nano, 2025, 19(16): 16064-16083.
- [45] Dai H, Yu Y, Han J, et al. A novel biologically hierarchical hydrogel with osteoblast precursor-targeting extracellular vesicles ameliorates bone loss *in vivo* via the sequential action of antagomiR-200b-3p and antagomiR-130b-3p [J]. Cell Prolif, 2023, 56(8): e13426.
- [46] Zhao M, Chen X, Wang W, et al. Sea buckthorn-derived extracellular vesicles foster bone regeneration through aau-miR168-mediated pathways [J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 281.
- [47] Yang L, Chen X, Chen L, et al. Study of injectable hydrogel based on ALN/nHA promoting osteogenesis and inhibiting osteoclasts in osteoporotic bone defects repair [J]. Macromol Biosci, 2024, 24(4): 2300416.
- [48] Xiao P, Shi G, Lu Z, et al. Microenvironment-responsive hydrogels for spatiotemporal delivery of epigallocatechin gallate and BMP-2 to promote osteoporotic bone defect repair [J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102290.
- [49] Liu B, Li J, Lei X, et al. Cell-loaded injectable gelatin/alginate/LAPONITE® nanocomposite hydrogel promotes bone healing in a critical-size rat calvarial defect model [J]. RSC Adv, 2020, 10(43): 25652-25661.
- [50] Han Z, Gao X, Wang Y, et al. Autocatalytic bifunctional supramolecular hydrogels for osteoporotic bone repair [J]. Natl Sci Rev, 2024, 11(7): nwae209.
- [51] Sun B, Wang H, Xiao B, et al. Bioactive composite hydrogel with effects of robust promoting osteogenesis and immunomodulation for osteoporotic bone regeneration [J]. Chem Eng J, 2023, 476: 146743.
- [52] El-Rashidy A A, El Moshly S, Radwan I A, et al. Effect of polymeric matrix stiffness on osteogenic differentiation of mesenchymal stem/progenitor cells: concise review [J]. Polymers, 2021, 13(17): 2950.
- [53] Yu T, Zhang L, Dou X, et al. Mechanically robust hydrogels facilitating bone regeneration through epigenetic modulation [J]. Adv Sci, 2022, 9(32): e2203734.
- [54] Martínez G, Castellano-Pozo M, de los Santos M M, et al. Biodegradable polyacrylamide-based hydrogels with unique bactericidal and osteoinductive properties to improve the clinical success of porous titanium implants [J]. Prog Org Coat, 2026, 210: 109704.
- [55] Wang X, Qu Z, Zhao S, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway: proteins' roles in osteoporosis and cancer diseases and the regulatory effects of natural compounds on osteoporosis [J]. Mol Med, 2024, 30(1): 193.
- [56] Xue Y, Hu S, Chen C, et al. Myokine Irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via α V integrin and regulates bone mass in mice [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 572-584.
- [57] Yang L, An X, Gong W, et al. Liposomal α -cyperone targeting bone resorption surfaces suppresses osteoclast differentiation and osteoporosis

- progression via the PI3K/Akt axis [J]. *Nano Res*, 2024, 17(4): 2949-2959.
- [58] Oh W T, Yang Y S, Xie J, et al. WNT-modulating gene silencers as a gene therapy for osteoporosis, bone fracture, and critical-sized bone defects [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(2): 435-453.
- [59] Zuo J, Liao J, Zhu L, et al. Development of a zoledronate-modified functional alginate hydrogel with effects of promoting osteogenesis for potential osteoporosis treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 280: 135723.
- [60] Zhang C, Qian J, Wang Y, et al. An injectable phosphocreatine-grafted gelatin hydrogel incorporating berberine-loaded copper-carbon dot nanozymes for osteoporotic bone regeneration [J]. *Chem Eng J*, 2025, 525: 169983.
- [61] Wang R, He X, Bai J, et al. Microenvironment-engineered hydrogels drive osteo-angiogenic coupling to accelerate osteoporotic bone regeneration [J]. *Biomaterials*, 2026, 329: 123966.
- [62] Wei S Y, Chen T H, Kao F S, et al. Strategy for improving cell-mediated vascularized soft tissue formation in a hydrogen peroxide-triggered chemically-crosslinked hydrogel [J]. *J Tissue Eng*, 2022, 13: 20417314221084096.
- [63] Qin H, Guan Z, Wang Y, et al. An injectable phosphocreatine-grafted hydrogel incorporating hierarchically structured teriparatide/SrZnP-functionalized Zn-Cu particles for osteogenesis-angiogenesis coupling and osteoporotic bone regeneration [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102272.
- [64] Huang J, Tan Q C, Bai H, et al. Harnessing immunomodulation for efficient bone Regeneration: Bioengineered black phosphorus-incorporated Self-Healing hydrogel [J]. *Chem Eng J*, 2023, 470: 144117.
- [65] Zhou H, He Z, Cao Y, et al. An injectable magnesium-loaded hydrogel releases hydrogen to promote osteoporotic bone repair *via* ROS scavenging and immunomodulation [J]. *Theranostics*, 2024, 14(9): 3739-3759.
- [66] Kim M J, Yoon S B, Ji H B, et al. *In situ* hydrogel with immobilized Mn-porphyrin for reactive oxygen species scavenging, oxygen generation, and risedronate delivery in bone defect treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(31): 40682-40694.