

# 智能响应性材料在股骨头坏死精准修复中的应用

陈浩<sup>1</sup>, 席洪钟<sup>1</sup>, 薛鹏<sup>1</sup>, 何帅<sup>1</sup>, 谈小雪<sup>2</sup>, 孙光权<sup>1</sup>, 刘铎<sup>1</sup>, 江晓红<sup>2</sup>, 杜斌<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏南京 210029; <sup>2</sup>南京理工大学化工学院, 江苏南京 210094

[中图分类号] R681.8 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0673.2023.1010

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 陈浩, 席洪钟, 薛鹏, 等. 智能响应性材料在股骨头坏死精准修复中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(7): 841-847.

[收稿日期] 2023-05-10 [录用日期] 2023-07-28 [上线日期] 2023-10-10

**[摘要]** 股骨头坏死(ONFH)是骨科常见病, 在疾病早期进行保髋治疗对于中青年患者具有重要的临床意义。然而, ONFH的修复具有异质性, 导致个体间的保髋疗效存在差异。目前, 保髋领域现有的组织工程支架均属于不可调控支架, 在植入后无法根据股骨头内修复情况进行精准调控, 难以满足精准修复的需求。智能响应性材料具有良好的生物安全性和自我反馈能力, 将其与治疗药物结合构建成刺激-响应性药物递送系统, 为ONFH的精准修复提供了新的选择。本文对国内外智能响应性材料的研究进展进行综述, 并根据各种材料的响应原理及ONFH的修复特点, 探讨活性氧响应性、剪切应力响应性、光/磁响应性等多种智能响应性材料在ONFH精准修复领域的应用前景, 以期为ONFH的精准治疗提供新的思路。

**[关键词]** 智能响应性材料; 股骨头坏死; 修复异质性; 精准修复; 应用展望

## Application of smart responsive materials in the precise repair of osteonecrosis of the femoral head

Chen Hao<sup>1</sup>, Xi Hong-Zhong<sup>1</sup>, Xue Peng<sup>1</sup>, He Shuai<sup>1</sup>, Tan Xiao-Xue<sup>2</sup>, Sun Guang-Quan<sup>1</sup>, Liu Xin<sup>1</sup>, Jiang Xiao-Hong<sup>2</sup>, Du Bin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

<sup>2</sup>Academy of Chemical Engineering and Technology, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, Jiangsu 210094, China

\*Corresponding author, E-mail: fsyy00608@njucm.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82074471), the Intergovernmental Cooperation Projects in the National Key Research and Development Plan of the Ministry of Science and Technology of PRC (2022YFE0196800), the Jiangsu Provincial Health and Health Commission Scientific Research Project (K2019027), and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (035062005001)

**[Abstract]** Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a common orthopedic disease, and hip preservation surgery has high clinical value in the early stages of ONFH, especially for young and middle-aged patients. However, the repair of ONFH is heterogeneous, leading to inter-individual variations in the efficacy of hip preservation. Currently, the existing tissue-engineered scaffolds in the field of hip preservation are uncontrollable after implantation, making it difficult to achieve precise repair. Smart responsive materials have good biocompatibility and self-feedback capability. By combining them with therapeutic drugs to construct stimulus-responsive drug delivery systems, new possibilities are provided for the precise repair of ONFH. This paper reviews the research progress of smart responsive materials at home and abroad. Based on the response principles of various materials and the repair characteristics of ONFH, the application prospects of various smart responsive materials such as reactive oxygen species-responsive, fluid shear stress-responsive, and light/magnetic-responsive materials are discussed and prospected in the field of precise repair for ONFH, providing new ideas for the precise treatment of ONFH.

**[Key words]** smart responsive materials; femoral head osteonecrosis; heterogeneity repair; precise repair; application prospects

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82074471); 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”重点专项(2022YFE0196800); 江苏省卫生健康委科研项目(K2019027); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(035062005001)

**[作者简介]** 陈浩, 博士研究生, 主要从事骨与关节病治疗方面的研究

**[通信作者]** 杜斌, E-mail: fsyy00608@njucm.edu.cn

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 多发于中青年, 致病因素多, 防治难度大, 且发病隐匿, 进展迅速, 是我国劳动人群髋关节致残的主要疾病之一<sup>[1-3]</sup>。由于关节假体的使用寿命有限, 对年轻 ONFH 患者进行保髋治疗, 避免过早关节置换具有很高的临床价值<sup>[4-5]</sup>。然而, 临床实践发现, ONFH 具有很高的修复异质性, 同一患者股骨头不同区域间的修复速度、力学特征和微环境均存在很大差异, 一定程度上导致了保髋疗效的差异。尽管保髋学界对此进行了部分有意义的研究和探索, 研制出负载不同细胞的功能梯度支架<sup>[6]</sup>、多向诱导分化支架<sup>[7]</sup>等创新保髋支架, 但均属于不可调控支架, 在植入后无法再次根据 ONFH 的修复情况进行精准干预, ONFH 的精准修复难题仍然难以解决。

智能响应性材料是一类具有良好生物安全性和自我反馈能力的生物载体材料<sup>[8]</sup>, 该类材料具有独特的响应调控靶点, 其性质能在特定刺激因素下发生改变。将此类材料与治疗药物组合构建成刺激-响应性药物递送系统, 可在病灶局部信号变化时做出响应, 通过改变载体材料的形状、构象、完整性和药物-载体间的结合力等途径自主调控药物释放的时间、速度和位置, 从而实现药物的精准靶向控释<sup>[8]</sup>。这一设计理念不仅是精准医疗的体现, 还与 ONFH 精准修复需求契合。但当前智能响应性材料的研究与应用主要集中在肿瘤、心血管病等领域的药物控释<sup>[9-11]</sup>, 鲜有此类材料应用于保髋研究中的报道。基于此, 本文从常见智能响应性材料的响应原理出发, 结合 ONFH 的微环境和病理特点, 对其应用于 ONFH 精准修复领域的前景进行展望和讨论, 以期为解决 ONFH 的精准修复难题提供新的思路。

## 1 ONFH 的修复异质性

异质性是恶性肿瘤的特征之一<sup>[12]</sup>, 指肿瘤在生长过程中经多次分裂增殖、其子细胞呈现出基因或表型方面的改变, 从而使肿瘤的分化程度、侵袭性、药物敏感性、转移能力等出现差异<sup>[13-14]</sup>。

临床实践发现, ONFH 的股骨头内修复也存在与肿瘤类似的异质性差异, 具体表现为: (1) ONFH 在不同患者中, 即使诱因相同、临床特征相似、影像学表现相近, 但股骨头内的修复特征与预后存在很大差异, 如袁强等<sup>[15-16]</sup>发现, 股骨头内修复中的硬化带是影响股骨头稳定性的关键因素, 其不同形态、体积与股骨头预后具有相关性, 与硬化带直接相关的平均坏死面积指数和平均稳定指数可作为评估股骨头塌陷的重要参考指标。(2) 同一患者在进行保髋治疗后, 股骨头内不同区域的修复速度、力学特征和病理特点存在很大差异, 如陈逸炜等<sup>[17]</sup>基于

三柱结构对 ONFH 不同区域的病理和显微形态进行对比, 发现交界区的显微结构与坏死区存在显著区域差异, 外侧交界区的显微结构较内侧交界区更致密, 血管浸润也更为丰富。(3) 对 ONFH 保髋失败进行关节置换患者的股骨头进行病理染色, 可见股骨头内的各种病理表现, 包括炎症浸润、成骨活跃和破骨吸收等特征存在很大差异, 如 Liao 等<sup>[18]</sup>对酒精性 ONFH 进行单细胞转录组分析, 发现酒精性 ONFH 中存在异常基质细胞, 且内皮细胞间存在异质性差异。ONFH 的修复异质性是导致保髋疗效存在差异的主要原因, 也是提高保髋疗效的巨大挑战, 但也是促进股骨头内精准靶向修复的重要机遇。

## 2 内部刺激响应性材料

**2.1 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 响应性** 氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态<sup>[19]</sup>, 表现为包括  $H_2O_2$ 、超氧化物、羟基自由基 ( $\cdot OH$ )、单线态氧 ( $^1O_2$ ) 和  $\alpha$ -氧在内的 ROS 水平升高<sup>[20]</sup>。研究表明, OS 损伤导致的血管内皮细胞受损、破骨细胞异常激活和成骨细胞凋亡, 是激素性股骨头坏死 (glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head, GA-ONFH) 发生发展的重要因素<sup>[21-22]</sup>。

目前, ROS 响应性材料一般是聚丙烯硫化物、草酰基类共聚物、聚硫醚酮、含芳基硼酸酯聚合物以及聚硫缩酮聚合物等。Liu 等<sup>[23]</sup>构建了一种基于  $H_2O_2$  响应的聚丙烯硫化物胶束, 通过硫醚键与亲水性超支化聚甘油偶联负载 SN38。硫醚键易被氧化成亲水砷或亚砷, 分解纳米胶束并释放出封装的 SN38 和肉桂醛, 可增强抗肿瘤作用; Broaders 等<sup>[24]</sup>将芳基硼酸酯与葡聚糖的羟基偶联制备成直径为 100 nm 的氧化响应性葡聚糖微粒, 该微粒在高水平  $H_2O_2$  树突细胞中的降解释放速度显著高于常规载体; Martin 等<sup>[25]</sup>制备了一种聚硫缩酮-聚氨酯复合支架, 该支架在水性条件下稳定, 但能选择性响应细胞产生的 ROS 而发生降解, 且降解速率与 ROS 浓度相关, 可更好地匹配组织生长速率。ONFH 修复过程中, 股骨头内各区域修复水平的差异可以具象为各区域 ROS 水平的差异, 进而通过 ROS 响应性材料调控促成骨药物的释放速率, 提高修复程度较低区域的修复水平, 进而增强股骨头的整体稳定性。

**2.2 pH 响应性** 健康人体液处于 pH 值 7.35~7.45 的弱碱性状态<sup>[26]</sup>, 但人体不同器官、组织和细胞 (胃 pH 1.5~3.5, 小肠 pH 5.5~6.8, 结肠 pH 6.4~7.0) 在生理和病理环境中 (肿瘤 pH 6.5~6.8, 炎症组织 pH 6.5~7.2) 的 pH 值差异显著<sup>[27-28]</sup>。这些差异为 pH 响应性材料提供了合适的内部刺激, 成为靶向药物递送系统

的理想平台。Liu等<sup>[29]</sup>和Li等<sup>[30]</sup>制备了一种由混合电荷两性离子单层修饰的金纳米颗粒,该纳米颗粒在生理pH值时性质稳定,但当pH值从7.4降低至6.5时其发生质子化/去质子化跃迁,迅速响应、聚集,从而提高肿瘤细胞对其的摄取,可应用于肿瘤的靶向诊断和治疗;Guan等<sup>[31]</sup>通过席夫碱反应,将pH响应性聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)原位键合在聚乙烯亚胺、聚L-谷氨酸和抗肿瘤基因的复合物表面,当pH为7.4时,该复合物可屏蔽表面正电荷,增强其稳定性,防止抗肿瘤基因过早释放。一旦富集到肿瘤组织附近,对pH敏感的席夫碱将响应肿瘤的酸性环境分离PEG,使复合物表现出更高的正电荷电位和尺寸,有利于肿瘤细胞的摄取,从而增强抗肿瘤作用;Garbern等<sup>[32]</sup>制备了一种在pH 7.4时为液体而在pH 6.8时形成凝胶态的可注射水凝胶,该水凝胶能响应缺血动物模型中的酸性微环境,实现成纤维细胞生长因子的时空控释,促进血管生成。

正常骨组织细胞通过氧化磷酸化产生能量,当ONFH发生后,股骨头内缺血、缺氧的微环境促使细胞将无氧糖酵解作为主要产能手段,导致乳酸堆积,同时细胞膜上的离子交换蛋白不断将H<sup>+</sup>转运到细胞外,降低细胞外pH值,使坏死区域呈现酸性环境。因此,使用pH响应性材料精准调控修复水平和pH值较低区域的药物释放,为实现ONFH的精准修复提供了可行性。然而目前对ONFH局部pH的具体数值、变化范围等研究较少,根据pH阈值选择针对性材料仍面临挑战。

**2.3 剪切应力响应性** 血液在血管中流动时会产生流体剪切应力(fluid shear stress, FSS),该力与血黏度、血液流量呈正比,与血管半径呈反比<sup>[33-34]</sup>。在正常血管中,由血液流动产生的FSS大小约为1 Pa,当血管变窄或堵塞时,血管半径减小导致FSS明显增强,可达到健康血管的10~100倍<sup>[35]</sup>。因此,使用对FSS敏感的响应性材料构建剪切应力响应性药物递送体系,利用受阻位点的异常高FSS现象靶向干预阻塞的病变血管,已成为一种具有发展前景的方法<sup>[33]</sup>。Korin等<sup>[36]</sup>使用纳米粒子通过非共价键作用构建微米载体,并负载纤溶酶原激活剂进行药物靶向递送时发现,这种微米团聚物在静态条件下稳定而在高FSS下重新分散,能在小鼠肠系膜损伤模型中快速诱导血凝块溶解,恢复正常的血流动力学,并提高小鼠肺栓塞模型的存活率;Marosfoi等<sup>[37]</sup>进一步将此药物递送方式与临时血管内搭桥技术相结合,并验证了其在兔颈动脉血管闭塞模型中的高再通率和安全性。Molloy等<sup>[38]</sup>以磷脂酰胆碱为基础构建球形脂质体并负载抗血小板药物依替巴肽,发现当FSS超过3000 s<sup>-1</sup>的剪切率时,这种球形脂质体发生形变并

释放依替巴肽,可有效防止血小板聚集和微循环血栓的形成;Holme等<sup>[39]</sup>开发出一种透镜状脂质体载药囊泡,与球形脂质体需要高FSS才能触发药物释放不同,该载药囊泡对FSS的敏感性更高,在受到高FSS时会形成瞬时小孔而释放药物,从而实现药物的靶向释放。剪切应力响应性药物递送系统不仅实现了药物在病变区域的充分富集,提高了疗效,还通过高FSS环境下释放药物的响应特性,避免了偏靶药物的释放,进而减少了药物的不良反应。

微循环障碍是ONFH的重要发病机制,血流淤滞伴随ONFH的整个病理过程<sup>[40]</sup>:早期出现静脉瘀滞、回流受阻,中期表现为动脉缺血,晚期为动脉闭塞。对于ONFH股骨头内存在的广泛血管堵塞,借助包括脂质体载药囊泡、微米团聚物在内的剪切应力响应性材料,负载可促进血管再通和重塑的药物或蛋白,并在高FSS处响应、精准释放,恢复堵塞血管的血流,实现ONFH的精准修复,或许可作为一个可行的治疗思路。然而,目前剪切应力响应性材料的研究主要集中在心血管疾病领域,缺乏针对股骨头血液循环的特异性材料,对当前剪切应力响应材料的尺寸、结构和释放特征仍有待进一步改进和研究。

Piezo1蛋白是一种具有三叶体螺旋桨结构的机械敏感阳离子通道蛋白<sup>[41-42]</sup>,对细胞膜张力变化的敏感性高,可通过感知细胞外环境的机械应力刺激并转化为生物电信号,进而激活细胞信号转导途径,影响细胞的增殖、分化、迁移及凋亡等生理过程<sup>[43-45]</sup>,在维持骨代谢平衡中发挥重要的调节作用<sup>[46-48]</sup>。郭萌萌等<sup>[49]</sup>对小鼠间充质干细胞、成骨样细胞、成骨末期细胞和骨细胞施加不同强度的FSS,发现Piezo1的表达量与FSS强度、成骨分化过程及干预时间相关。进一步研究发现,FSS增加了MC3T3-E1细胞中Piezo1的表达<sup>[50]</sup>,当FSS为0.6 Pa时,Piezo1的表达水平最高,但较大的FSS会破坏细胞结构<sup>[51]</sup>,提示Piezo1蛋白具备成为剪切应力响应性材料调控骨修复靶点蛋白的潜力。Piezo1同样广泛存在于股骨头内,可能是感应股骨头塌陷的力学敏感蛋白,且其表达在激素性和酒精性ONFH、坏死区与正常负重区的骨组织中存在差异,分析原因可能与坏死区机械应力集中、细胞膜上机械传导信号刺激有关<sup>[52]</sup>。未来可进一步探究Piezo1在ONFH机械应力传导中的作用及其机制,通过靶向调控不同类型ONFH、不同区域机械应力刺激的大小和作用范围来干预Piezo1的表达,或有望成为一种精准治疗ONFH的潜在方式<sup>[47,52]</sup>。

### 3 外部刺激响应性材料

**3.1 温度响应性** 温敏性聚合物是一类对温度刺激

具有响应性的智能材料,当温度达到其相变温度时,该类材料将出现可逆的相变过程<sup>[53-54]</sup>。因此,在室温条件下使用此类材料负载药物,当响应到温度差异后可迅速释放,是解决药物靶向、控释递送问题的有效策略<sup>[55]</sup>。

聚N-异丙基丙烯酰胺[Poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAM]对环境温度具有良好的响应特性,在30~35℃的低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)范围内<sup>[56]</sup>,其亲水/疏水特性发生可逆性构象变化,进而发生相分离<sup>[57]</sup>。Li等<sup>[58]</sup>以PNIPAM、聚L-乳酸-CO-ε-己内酯和环丙沙星等为原料制备新型伤口敷料,发现当温度达到32℃以上时,该材料的接触角急剧增大,由亲水性转变为疏水性并释放环丙沙星,药物持续释放时间超过200h。基于PNIPAM构建的热响应水凝胶<sup>[59-60]</sup>不仅具有优异的生物相容性和机械强度,还具备优异的缓释特性,因此被广泛应用于药物的控释领域。类弹性蛋白(elastin-like polypeptides, ELP)同样具有良好的温度响应性,但不同于PNIPAM,其可塑性较强<sup>[61]</sup>,且其相变温度对分子量、浓度及客体残留类型等多个变量敏感<sup>[62]</sup>,因此可通过基因工程技术精确设计蛋白组成和长度,个性化定制具有特定相变温度的ELP。McDaniel等<sup>[63]</sup>设计出在37~42℃范围内具有热响应性的ELP载药系统,并验证了该载药系统靶向治疗实体瘤的疗效和安全性。

**3.2 光响应性** 根据响应原理,可将光响应性材料分为3种:光异构化、光化学和光热<sup>[64]</sup>。光异构化材料在特殊波长的光照下会发生可逆的构象变化,如偶氮苯在紫外光(ultra-violet, UV;  $\lambda$ 为300~400 nm)和可见光(visible light, VIS;  $\lambda$ >400 nm)照射下分别呈反式、顺式结构<sup>[65]</sup>;螺吡喃在光照后由非极性、不带电、无色的闭环结构转变为极性、带电、显色的开环结构<sup>[66]</sup>。与之相反,基于光化学反应的光响应性材料在特定波长照射下会发生氧化、裂解和聚合反应,其结构与构型是不可逆的,如香豆素酯基在 $\lambda$ >300 nm光照射时发生光环化加成反应而在 $\lambda$ <260 nm时发生光裂解反应<sup>[67-68]</sup>;邻硝基苄基酯类在UV照射下产生羧酸和邻亚硝基苯甲醛<sup>[69]</sup>。最终,在不同光照条件下两类材料的亲疏水平衡变化,进而释放负载药物。

有别于以上两类,基于光热的响应性材料常由一种能将光转化为热能的光敏剂和一种温敏材料组成,通过光热反应将光能转化为热能,进而诱导热敏药物载体。黑磷纳米片(black phosphorus nanoplates, BPNSs)在UV和近红外(near infra-red, NIR)区域具有广泛的光吸收,光热转化效率(38.8%)和表面体积比优异,且体内降解产物为无毒磷酸盐和膦酸盐,因

此逐渐受到青睐<sup>[70-71]</sup>。Qiu等<sup>[72]</sup>开发了一种含有黑磷(black phosphorus, BP)的低熔点药物递送水凝胶,该水凝胶在体温下呈凝胶状而在NIR照射下转变为熔融状态,释放基质中的药物。将该水凝胶注射到癌症组织中后,不仅能精确控制药物释放速率,BP产生的热量对肿瘤组织还具有一定杀伤作用,展现出优异的治疗效果和生物安全性;Qi等<sup>[73]</sup>使用BPNSs修饰光合蓝藻,发现在660 nm激光照射下光合蓝藻原位产氧,而BPNSs可将产生的氧活化为<sup>1</sup>O<sub>2</sub>并在肿瘤部位蓄积,在体内外实验中均表现出较强的肿瘤细胞杀伤作用。

光是一种易于获得、有效且非侵入性的外部刺激,但光响应性材料能否应用于ONFH的精准修复,取决于光源的骨组织穿透能力。目前常用的光源包括UV、VIS和NIR<sup>[64]</sup>,其中大多数现有的光响应性材料通常需要UV或波长较短的VIS激发来释放封装药物,但这些入射光的组织穿透率低,且存在一定光毒性<sup>[74]</sup>,因此极大限制了这些光响应性材料的临床应用。而BPNSs能依靠高组织穿透率的NIR实现光热转换,所产生的热能有利于促进股骨头内的血液流动和血管新生,同时磷元素作为骨组织的重要成分,具有安全无毒的特点,且可为骨再生提供原料,与所负载的药物协同从而促进股骨头修复,其应用前景广阔。

**3.3 磁响应性** 磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)是一种直径<100 nm的磁性颗粒,具有体积小、易于改性修饰、可被外界磁场调控的特点<sup>[75-76]</sup>。作为最常用的MNPs, $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>被广泛应用于药物递送、骨组织工程、磁共振成像等领域<sup>[77-78]</sup>。黄振飞<sup>[79]</sup>在钛合金支架表面及内部制备了Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PDA@pTi涂层,通过体内外实验证实了该涂层具有良好的骨诱导活性和顺磁响应性,在外加静磁场的干预下,能显著增强对细胞增殖和分化的调控能力,促进骨修复;Guo等<sup>[80]</sup>在阿伦磷酸钠修饰的聚乳酸-乙醇酸基底上负载雌二醇及Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,发现该药物递送系统在外加磁场的作用下,可实现药物的骨靶向递送和遥控释放;Peng等<sup>[81]</sup>制备了 $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mWO<sub>3</sub>多功能纳米颗粒,该纳米颗粒提高了布洛芬的载药效率,并能在外磁场干预下靶向受控递送。

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>纳米粒子具有较好的成骨活性和生物安全性,通过外磁场的开关效应,以非侵入、远程方式将负载药物靶向运输至股骨头,并根据股骨头内各区域修复程度的差异,调整MNPs的趋向以针对性增强修复薄弱区域的药物释放,进而提高股骨头的整体修复水平,在空间层次为解决异质性修复难题提供了新的思路。

#### 4 多重刺激响应性材料

病变局部往往同时存在多种刺激信号，单一刺激响应的递送系统较难准确地在靶部位快速释放药物，因此，开发出能响应多种刺激的智能材料，有望进一步提高药物释放性能和股骨头精准修复水平。

Chiang 等<sup>[82]</sup>利用二乙基硫醚和含胱胺的二硫化物制备出氧化还原/ROS 双响应胶束，发现这种材料可在生理环境中保持稳定，但当胶束沉积在肿瘤组织中并诱导内吞作用时，二乙基硫醚在高 ROS 水平下被氧化，使胶束膨胀。同时，二硫结构在富含 GSH 的环境中会被裂解，释放抗癌药物；Wang 等<sup>[83]</sup>将正二十烷作为相变材料缩聚于丙烯酸酯官能化二氧化硅壳中，并在表面修饰了聚(N-异丙基丙烯酰胺-共丙烯酸酯酸)功能层，成功制备出温度/pH 双响应相变微胶囊，该微胶囊能在特定温度和 pH 环境刺激下释放药物，具有巨大的应用潜力；Ding 等<sup>[84]</sup>构建了具有肿瘤微环境和 NIR 激光双响应性的前体药物凝胶，这种凝胶将原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PpIX) 修饰的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒、抗细胞程序性死亡-配体 1 (anti-programmed cell death-ligand 1, aPD-L1) 前药纳米颗粒，通过 ROS 进行交联。PpIX 可响应 NIR 激光产生 <sup>1</sup>O<sub>2</sub>，Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒响应肿瘤微环境进行芬顿反应生成 ·OH，光动力疗法与化学动力疗法协同扩增 ROS，不仅可诱导免疫原性细胞死亡，还能破坏 ROS 连接子，实现 aPD-L1 的控释，在 4T1 肿瘤小鼠模型中展现出优异的抗肿瘤疗效。

#### 5 总结与展望

目前，智能响应性材料的研究主要集中在肿瘤等领域，尚缺乏在 ONFH 修复中的应用实例。本文根据各种材料的响应原理和 ONFH 的修复特点，仅从理论层面探讨了此类材料在 ONFH 精准修复领域的应用前景，后期需要实践验证思路的可行性，以期为 ONFH 的精准修复提供新的方法。此外，对于不同类型的 ONFH，其发生发展的机制和修复特点存在差异，个体化设计响应性材料，有利于提高修复的精准性和保髓成功率，但尚需对 ONFH 的病理、生物力学环境等进行更深层的理论与实验研究。

近年来，智能响应性材料的研究已取得了重大进展，多种材料的响应原理与 ONFH 的修复特点相契合，在理论上具备可行性。在未来应用中，对于内部刺激响应性材料，应把握 ONFH 修复过程中的病理和生物力学环境特点，寻找能够诱发响应的特异性靶点，例如，根据股骨头修复过程中 ROS 水平、pH 值及 FSS 的差异选择对骨组织病理改变敏感的材料，以增强响应能力。同时，在外部刺激手段、强

度的选择上，应考虑股骨头的解剖结构特点，提高外部刺激作用于靶点的精准性，从而促进 ONFH 的精准修复。此外，ONFH 的修复需要 3~6 个月的时间窗，所选择的智能响应性材料本身及其降解产物应不会加重坏死程度，降解速率应与响应目标的水平保持动态匹配，这对于按需释放负载药物、精准骨修复至关重要。

#### 【参考文献】

- [1] Wang J, Wang J, Zhang K, *et al.* Bayesian network meta-analysis of the effectiveness of various interventions for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2790163.
- [2] Migliorini F, Maffulli N, Baroncini A, *et al.* Failure and progression to total hip arthroplasty among the treatments for femoral head osteonecrosis: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Br Med Bull*, 2021, 138(1): 112-125.
- [3] 陈浩, 杜斌, 陈阳, 等. 头颈开窗打压植骨联合缝匠肌骨瓣移植术治疗 ARCO II 期股骨头坏死的疗效分析[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(12): 1267-1272.
- [4] 尚艳锋, 曹向阳, 岳辰, 等. 围塌陷期股骨头坏死的头颈开窗植骨[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(16): 1512-1515.
- [5] 顾长源, 杜斌, 孙光权, 等. 股骨头坏死保髓治疗常用术式的利与弊[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(21): 3379-3386.
- [6] Maruyama M, Nabeshima A, Pan CC, *et al.* The effects of a functionally-graded scaffold and bone marrow-derived mononuclear cells on steroid-induced femoral head osteonecrosis [J]. *Biomaterials*, 2018, 187: 39-46.
- [7] Xu H, Wang C, Liu C, *et al.* Cotransplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for treating steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(5): 781-796
- [8] 李翀, 吴俊伟. 智能响应药物递送技术的开发与前沿进展[J]. *药学进展*, 2021, 45(5): 321-324.
- [9] 高鹏飞. 刺激响应性共递送前药纳米胶束的构建及抗肿瘤评价[D]. 宜春: 宜春学院, 2022.
- [10] 廖星男, 李嘉咪, 邓凯, 等. 氧化响应性阿霉素前药胶束在声动力-化学疗法联合治疗癌症中的应用[J]. *甘肃农业大学学报*, 2022, 57(5): 37-44.
- [11] 徐晴晴, 杨硕晔, 崔兰, 等. 肿瘤微环境响应型纳米递药系统的应用研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 42(4): 216-221.
- [12] Shibata D. Cancer. Heterogeneity and tumor history[J]. *Science*, 2012, 336(6079): 304-305.
- [13] McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 613-628.
- [14] Ramón Y Cajal S, Sesé M, Capdevila C, *et al.* Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(2): 161-177.
- [15] 袁强, 张颖, 林继红, 等. 股骨头坏死硬化带分型与骨髓水肿及疼痛程度的相关性分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(1): 40-45.
- [16] 袁强, 林继红, 董一平, 等. 平均坏死面积指数和平均稳定指数与坏死股骨头塌陷进展的相关性分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2022, 30(10): 23-27.

- [17] 陈逸炜, 缪语, 朱斌, 等. 基于三柱结构的股骨头坏死病理和显微形态学研究[J]. 国际骨科学杂志, 2022, 43(3): 190-196.
- [18] Liao Z, Jin Y, Chu Y, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals aberrant stromal cells and heterogeneous endothelial cells in alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 324.
- [19] van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, *et al.* Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [20] Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, *et al.* Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(2): 209-216.
- [21] Peng P, Nie Z, Sun F, *et al.* Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(1): 312-321.
- [22] Chen K, Liu Y, He J, *et al.* Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11): 1888-1900.
- [23] Liu B, Wang DL, Liu YK, *et al.* Hydrogen peroxide-responsive anticancer hyperbranched polymer micelles for enhanced cell apoptosis[J]. *Polym Chem*, 2015, 6(18): 3460-3471.
- [24] Broaders KE, Grandhe S, Fréchet JM. A biocompatible oxidation-triggered carrier polymer with potential in therapeutics[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(4): 756-758.
- [25] Martin JR, Gupta MK, Page JM, *et al.* A porous tissue engineering scaffold selectively degraded by cell-generated reactive oxygen species[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(12): 3766-3776.
- [26] Klaus T, Deshmukh S. pH-responsive antibodies for therapeutic applications[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 11.
- [27] Zhu YJ, Chen F. pH-responsive drug-delivery systems[J]. *Chem Asian J*, 2015, 10(2): 284-305.
- [28] Wu W, Luo L, Wang Y, *et al.* Endogenous pH-responsive nanoparticles with programmable size changes for targeted tumor therapy and imaging applications[J]. *Theranostics*, 2018, 8(11): 3038-3058.
- [29] Liu X, Chen Y, Li H, *et al.* Enhanced retention and cellular uptake of nanoparticles in tumors by controlling their aggregation behavior[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(7): 6244-6257.
- [30] Li H, Liu X, Huang N, *et al.* "Mixed-charge self-assembled monolayers" as a facile method to design pH-induced aggregation of large gold nanoparticles for near-infrared photothermal cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(21): 18930-18937.
- [31] Guan X, Guo Z, Liu L, *et al.* Ultrasensitive pH triggered charge/size dual-rebound gene delivery system[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(11): 6823-6831.
- [32] Garbern JC, Minami E, Stayton PS, *et al.* Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(9): 2407-2416.
- [33] Wang Y, Pisapati AV, Zhang XF, *et al.* Recent developments in nanomaterial-based shear-sensitive drug delivery systems[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13): e2002196.
- [34] 董志瑞, 全维鏊. 剪切响应性药物传递体系[J]. *化学进展*, 2018, 30(2): 190-197.
- [35] Nesbitt WS, Westein E, Tovar-Lopez FJ, *et al.* A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation[J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 665-673.
- [36] Korin N, Kanapathipillai M, Matthews BD, *et al.* Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels[J]. *Science*, 2012, 337(6095): 738-742.
- [37] Marosfoi MG, Korin N, Gounis MJ, *et al.* Shear-activated nanoparticle aggregates combined with temporary endovascular bypass to treat large vessel occlusion[J]. *Stroke*, 2015, 46(12): 3507-3513.
- [38] Molloy CP, Yao Y, Kammoun H, *et al.* Shear-sensitive nanocapsule drug release for site-specific inhibition of occlusive thrombus formation[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(5): 972-982.
- [39] Holme MN, Fedotenko IA, Abegg D, *et al.* Shear-stress sensitive lenticular vesicles for targeted drug delivery[J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(8): 536-543.
- [40] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(20): 1365-1376.
- [41] Ge J, Li W, Zhao Q, *et al.* Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-69.
- [42] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [43] Lin YC, Guo YR, Miyagi A, *et al.* Force-induced conformational changes in Piezo1[J]. *Nature*, 2019, 573(7773): 230-234.
- [44] Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, *et al.* Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-486.
- [45] 何琪, 张罡瑜, 王海彬, 等. 大型跨膜蛋白Piezo1在骨科相关疾病中的参与及意义[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(30): 4882-4888.
- [46] 陈柏豪, 何琪, 杨均政, 等. Piezo1蛋白在股骨头坏死发病机制中的意义[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(27): 4414-4420.
- [47] 何智军, 何伟, 洪志楠, 等. 压电通道蛋白1调节激素性股骨头坏死大鼠的成骨细胞凋亡与血管生成[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(11): 1-6.
- [48] 黄浩然, 卫杨文祥, 章家皓, 等. Piezo1介导的机械应力刺激在抗骨质疏松中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(17): 2716-2722.
- [49] 郭萌萌, 余洋, 叶重阳, 等. 流体剪应力对成骨分化不同阶段细胞Piezo1基因表达的影响[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(6): 537-543.
- [50] Song J, Liu L, Lv L, *et al.* Fluid shear stress induces Runx-2 expression via upregulation of PIEZO1 in MC3T3-E1 cells[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1491-1502.
- [51] 何良志, 姜金, 刘众成, 等. 不同强度流体剪切力对MC3T3-E1成骨细胞内Piezo1蛋白表达的影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(12): 1579-1582.
- [52] 魏腾飞, 何晓铭, 韦雨柔, 等. Piezo1在激素性和酒精性股骨头坏死骨组织中的差异表达[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(2): 270-275.
- [53] Alexander A, Ajazuddin, Khan J, *et al.* Polyethylene glycol (PEG)-Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 575-585.
- [54] 潘亚辉, 高树中. 基于温度响应性纳米复合物对脐疗新制剂及药物释放的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2145-

- 2149.
- [55] Rodríguez-Cabello JC, Arias FJ, Rodrigo MA, *et al.* Elastin-like polypeptides in drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 85-100.
- [56] Nagase K. Thermoresponsive interfaces obtained using poly(N-isopropylacrylamide)-based copolymer for bioseparation and tissue engineering applications[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 295: 102487.
- [57] Nagase K, Yamato M, Kanazawa H, *et al.* Poly(N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications[J]. *Biomaterials*, 2018, 153: 27-48.
- [58] Li H, Williams GR, Wu J, *et al.* Poly(N-isopropylacrylamide)/poly(L-lactic acid-co-ε-caprolactone) fibers loaded with ciprofloxacin as wound dressing materials[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 79: 245-254.
- [59] Varanko AK, Su JC, Chilkoti A. Elastin-like polypeptides for biomedical applications[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2020, 22: 343-369.
- [60] Jenkins IC, Milligan JJ, Chilkoti A. Genetically encoded elastin-like polypeptides for drug delivery[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13): e2100209.
- [61] 任艳艳, 庄嘉楠, 荣娜, 等. 温敏类弹性蛋白多肽的基因设计及重组克隆表达[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(1): 56-62.]
- [62] 周阳, 王桃桃, 闫丹丹, 等. 类弹性蛋白作为功能纳米材料在生物工程领域研究及应用进展[J]. *生物技术通报*, 2020, 36(11): 198-208.
- [63] McDaniel JR, MacEwan SR, Li X, *et al.* Rational design of "heat seeking" drug loaded polypeptide nanoparticles that thermally target solid tumors[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(5): 2890-2895.
- [64] Xing Y, Zeng B, Yang W. Light responsive hydrogels for controlled drug delivery[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1075670.
- [65] Pang X, Lv JA, Zhu C, *et al.* Photodeformable azobenzene-containing liquid crystal polymers and soft actuators[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(52): e1904224.
- [66] Xiao X, Hu J, Wang X, *et al.* A dual-functional supramolecular hydrogel based on a spiropyran-galactose conjugate for target-mediated and light-controlled delivery of microRNA into cells[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2016, 52(84): 12517-12520.
- [67] 吉维. 香豆素类低分子量凝胶因子的设计合成、自组装及其生物应用研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [68] 陈强. 基于香豆素基团的光聚合光响应体系的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2017.
- [69] 杨旭. 基于光响应聚(N-(S-(邻硝基苄基)-乙硫基)甘氨酸)聚类肽高分子的合成与应用[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2021.
- [70] Lee HP, Gaharwar AK. Light-responsive inorganic biomaterials for biomedical applications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(17): 2000863.
- [71] Qin L, Jiang S, He H, *et al.* Functional black phosphorus nanosheets for cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2020, 318: 50-66.
- [72] Qiu M, Wang D, Liang W, *et al.* Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug release of black phosphorus nanostructure for cancer therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(3): 501-506.
- [73] Qi F, Ji P, Chen Z, *et al.* Photosynthetic cyanobacteria-hybridized black phosphorus nanosheets for enhanced tumor photodynamic therapy[J]. *Small*, 2021, 17(42): e2102113.
- [74] Zhao W, Zhao Y, Wang Q, *et al.* Remote light-responsive nanocarriers for controlled drug delivery: advances and perspectives [J]. *Small*, 2019, 15(45): e1903060.
- [75] McGill SL, Cuylear CL, Adolph NL, *et al.* Magnetically responsive nanoparticles for drug delivery applications using low magnetic field strengths[J]. *IEEE Trans Nanobioscience*, 2009, 8(1): 33-42.
- [76] Pardo A, Gómez-Florit M, Barbosa S, *et al.* Magnetic nanocomposite hydrogels for tissue engineering: design concepts and remote actuation strategies to control cell fate[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 175-209.
- [77] Vangijzegem T, Stanicki D, Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(1): 69-78.
- [78] Estelrich J, Escribano E, Queral J, *et al.* Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 8070-8101.
- [79] 黄振飞. 磁性涂层修饰多孔钛合金支架引导骨再生的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [80] Guo Y, Liu Y, Shi C, *et al.* Remote-controllable bone-targeted delivery of estradiol for the treatment of ovariectomy-induced osteoporosis in rats[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 248.
- [81] Peng H, Huang Q, Wu T, *et al.* Preparation of porous  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@mWO<sub>3</sub> multifunctional nanoparticles for drug loading and controlled release[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(2): 278-285.
- [82] Chiang YT, Yen YW, Lo CL. Reactive oxygen species and glutathione dual redox-responsive micelles for selective cytotoxicity of cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 150-161.
- [83] Wang S, Liu H, Wu D, *et al.* Temperature and pH dual-stimuli-responsive phase-change microcapsules for multipurpose applications in smart drug delivery[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 583: 470-486.
- [84] Ding M, Fan Y, Lv Y, *et al.* A prodrug hydrogel with tumor microenvironment and near-infrared light dual-responsive action for synergistic cancer immunotherapy[J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 334-346.

(责任编辑: 纪方方)