

新型水凝胶递药系统在类风湿关节炎治疗中的应用

李颖¹, 赵颖²

(1. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054;

2. 重庆第二师范学院生物与化学工程学院, 重庆 400067)

摘要: 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种严重危及患者健康的慢性、全身性自身免疫性疾病, 给个人和社会造成沉重负担。治疗 RA 的药物种类较多, 但药物治疗效果欠佳、副作用强等问题依然存在。新型水凝胶递药系统因其独特的结构与性能, 如: 具有良好的生物相容性、载药量大、载药方式灵活、提高药物靶向性和实现药物缓控释放, 可广泛运用于 RA 治疗药物的递送, 对 RA 的治疗具有积极的推动作用。本文着重阐述了用于关节腔注射的新型智能水凝胶相关研究及在 RA 治疗中的应用, 旨在为治疗 RA 药物水凝胶递送系统的持续研究提供借鉴和参考。

关键词: 类风湿关节炎; 水凝胶; 关节腔注射; 研究进展

中图分类号: R944

Application of novel hydrogel drug delivery system in the treatment of rheumatoid arthritis

LI Ying¹, ZHAO Ying²

(1. School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 40054, China;

2. College of Biological and Chemical Engineering, Chongqing University of Education, Chongqing 400067, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease that seriously endangers patients' health and imposes a heavy burden on individuals and society. Although there are many drugs for treating RA, problems such as poor therapeutic effect and strong side effects still exist. The novel hydrogel drug delivery system, with its unique structure and properties, such as good biocompatibility, large drug loading capacity, flexible drug loading methods, improved drug targeting and controlled drug release, can be widely used in the delivery of RA treatment drugs and has a positive promoting effect on the treatment of RA. This article focuses on the research of novel intelligent hydrogels for intra-articular injection and their application in the treatment of RA, aiming to provide reference and guidance for the continuous research of hydrogel drug delivery systems for RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; hydrogel; articular injection; research progress

类风湿性关节炎是一种自身免疫性的慢性炎症性关节疾病, 其特征是产生针对免疫球蛋白 G (IgG) 的自身抗体—类风湿因子 (RF), 以及针对瓜氨酸化蛋白的自身抗体—抗瓜氨酸蛋白抗体 (ACPAs)^[1]。类风湿性关节炎在临床上主要表现为关节肿胀、滑膜炎以及进行骨骼和软骨的破坏。RA 患者约占去全球人数的 0.5%~1%^[2], 给社会及家庭带来了沉重负担。

RA 的发病涉及多种免疫细胞、免疫因子和多种信号通路的复杂调控, 主要分为三个阶段 (如图 1 所示): 1) RA 前期。易感基因、微生物群、吸烟等因素促进 RA 的形成。肽基

基金项目: 重庆市长寿区科技计划项目 (CSKJ2024007)

作者简介: 李颖 (1999—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为药物新剂型与新技术

通信联系人: 赵颖, 副教授, 主要研究方向为中药物质基础研究、药物新剂型与新技术研究, zhaoying@cque.edu.cn. E-mail: paper@cutech.edu.cn

45 精氨酸脱亚胺酶 (PADs) 使单核细胞表面表达肽瓜氨酸化。2) RA 早期。在瓜氨酸化之后, 改变的肽与 MHC 蛋白异质二聚体结合, 导致抗原呈递给 T 细胞, 进而刺激 B 细胞合成一系列抗体, 包括 RF 和 ACPAs。合成的 ACPAs 靶向破骨细胞前体细胞表面的瓜氨酸多肽, 促进破骨细胞 (osteoclast, OC) 分化, 同时免疫细胞浸润^[3-4]。3) RA 建立。硬化蛋白通过抑制 Wnt 信号通路抑制成骨细胞的形成。免疫细胞进一步浸润, 淋巴细胞、成纤维样滑膜细胞 (fibroblast like synovial cells, FLS)、巨噬细胞等被局部激活并产生一系列的炎症因子, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等持续驱动炎症^[5], 增加破骨细胞分化因子 (RANKL) 的表达。淋巴细胞产生的 TNF 进一步抑制成骨细胞的形成, 同时产生的 RANKL 与 FLS 产生的 RANKL 协同增加破骨细胞的活性和分化, 发生骨侵蚀, 造成关节损伤^[3]。

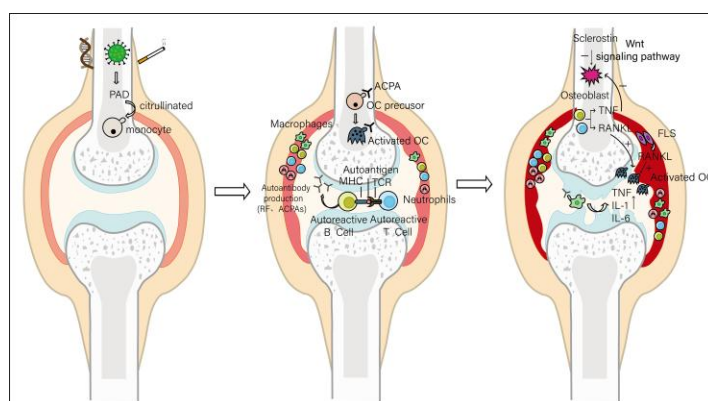


图 1 RA 的发展进程

Fig. 1 Evolution of RA

到目前为止, 治疗 RA 的药物主要分为三大类。一类是非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) —阿司匹林和糖皮质激素药物 (glucocorticoid, GC) —泼尼松龙, 该类药物能有效缓解 RA 患者的疼痛和僵硬, 减轻炎症但不会减缓疾病的进程。一类是慢性抗风湿药物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), 包括传统合成药物 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs) —MTX、靶向合成药物 (Targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs, tsDMARDs) —托法替尼和生物制剂 (Biological disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs) —妥珠单抗等, 此类药物已证明可以有效减轻疾病的严重程度, 避免或延迟关节畸形^[6-7]。另一类为中草药、民族药及中成药如大黄素^[8]、雷公藤多苷片; 传统藏药^[9]如匙叶翼首花、秦艽等在临床中也得到广泛应用。

尽管这些药物的出现改善了 RA 患者的疾病活动度和临床治疗效果, 但在治疗过程中, 仍有相当比例的 RA 患者难以实现临床缓解的目标, 且出现了严重不良反应, 包括感染、肝肾毒性、恶心呕吐等。因此, 继续寻找新的安全性更高、毒副作用更小的活性成分或在已有治疗药物的基础上进行剂型改良及新型递药系统的研究、创新治疗方式仍是治疗 RA 的有效解决方案。

与全身给药技术相比, 精确治疗可在疾病部位提供靶向给药, 并可避免全身副作用。许多局部药物递送系统, 即脂质体、胶束、水凝胶、纳米颗粒和微针已经被广泛运用。其中, 水凝胶具有优异的生物相容性和生物降解性, 以及类似于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 特性而成为生物医学领域最常见和最方便的给药载体材料^[10]。

1 水凝胶概述

近年来,水凝胶在各个领域广泛应用。在生物医学领域,由于其质地柔软、储水能力强、与组织具有良好的生物相容性,被广泛应用于关节治疗、伤口愈合^[11]、生物传感^[12]、隐形眼镜^[13]、口腔疾病治疗^[14]、老年性黄斑变性、白内障等眼部疾病治疗^[15]。在制药领域,水凝胶可以和纳米材料(包括纳米管、金属氧化物和有机矿物复合物材料)通过进行复合工艺制备贴片、胶囊等。药物借助凝胶的肿胀和融合不断进行排出,实现药物的控制释放,减少毒副作用^[16]。

水凝胶材料是一种具有独特三维网状结构的亲水聚合物,其可在水性环境中发生膨胀并与目标物质(如蛋白质、核酸、有机小分子等)通过范德华力、氢键、物理纠缠等方式形成聚合体系,从而增加其在体内的滞留时间^[17]。水凝胶也被认为是“智能材料”,根据其能否对各种环境变化做出反应分为普通水凝胶和智能水凝胶^[18]。

普通水凝胶对环境的变化不敏感,即水凝胶的溶胀率不随外界条件的变化而变化;智能水凝胶能够对微小的物理、化学、生物刺激等进行感知并响应,具有吸收性和缓释性。人体生物组织中环境变化是微小的,其中具有信号级联放大的智能水凝胶具有高度的灵敏性,一个微小的刺激(如温度、pH和光等)可能产生巨大的响应,就像多米诺骨牌效应一样^[19],因此具有信号级联放大的智能水凝胶可被运用于炎症性疾病的治疗。

类风湿关节炎病程中常伴随骨与软骨组织的病理性破坏,而智能水凝胶凭借其独特的生物医学特性在骨组织修复领域展现出重要应用价值。该材料不仅具有优异的生物相容性和高效的载药能力,其三维网络结构更能为骨再生提供必要的机械支撑和生物活性支持。尤为突出的是,智能水凝胶可在完成组织修复使命后,通过可控降解机制被机体自然吸收,有效规避了传统植入物需二次手术取出的临床风险。目前,这类智能材料为骨缺损再生修复和骨炎症性损伤的治疗提供了创新性的解决方案。

在RA的治疗中,水凝胶以经皮给药和注射给药两种方式为主(如表1所示)。尽管这两种方式均可避免首过效应减少胃肠道刺激,但实际运用中仍存在一些局限性。经皮给药主要的缺点有:药物渗透效率受限、皮肤刺激性或损伤较大、黏附力不足、生产工艺复杂等。注射给药主要包括皮下注射、静脉注射和关节腔注射。其中皮下注射的主要缺点为皮下吸收速度慢、静脉注射的主要缺点为容易引起血栓性静脉炎等。经皮给药水凝胶和关节腔注射水凝胶的分类如图2所示。

近年来,应用于局部关节腔注射的智能水凝胶在RA治疗中逐渐成为研究热点。其能够靶向递送药物至炎症关节、实现可控药物释放、提供力学支撑和润滑作用,并具备生物可降解性等优势,使其成为最有效的药物递送载体之一。基于以上优势,本文将着重叙述关节腔注射水凝胶在RA中的进展。

表1 部分治疗RA的经皮及注射给药水凝胶
Table 1 Partial treatment of RA transdermal and injection of liquid gel

给药方式	药物	分类	制备方法/材料	优点
经皮给药	MTX	csDMARDs	将聚(乙烯醇)和聚(乙 烯吡咯烷酮)与柠檬酸 进行交联,形成水凝胶	实现药物缓控释、降低药 物毒性 ^[20]
			微针阵列 合成聚己内酯-聚乙二 醇-聚己内酯三嵌段共	改善了药代动力学、降低 肝毒性 ^[21]

			聚物，并将其作为载体制备纳米胶束，将纳米胶束装入以桉树油作为渗透增强剂的卡波姆 934 水凝胶中	
			934 水凝胶中	
			将热致柔性脂质体结合在卡波姆 934 水凝胶中	双变形、温敏性 ^[22]
			通过改进的纳米沉淀技术配制丙烯酸树脂	
	布洛芬	NSAIDs	L100 纳米颗粒，采用溶剂蒸发法将优化后的纳米颗粒装入卡波姆 934 水凝胶中	高渗透性、pH 响应性 ^[23]
	DAT6	bDMARDs	用甲基丙烯酸酯改性透明质酸制备水凝胶微针，使用乙基纤维素作为水凝胶基层	通过皮肤屏障、靶向性 ^[24]
	依那西普	bDMARDs	构建丙烯酸酯改性的透明质酸交联微针系统	机械强度高、抗炎效果好 ^[25]
	艾拉莫德	DMARDs	PVA 胶束装入与聚乙二醇交联的 HA 水凝胶中	生物利用度高、半衰期长 ^[26]
皮下注射	他克莫司	NSAIDs	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物	缓释、温敏性 ^[27]
			二硫键交联甲氧基聚乙二醇-P	选择性释放 ^[28]
静脉注射	MTX	csDMARDs	L-组氨酸取代的 PEI 被聚乙二醇化，并与 Zn ²⁺ 配位胶束模板进行交联	持续递送药物 ^[29]

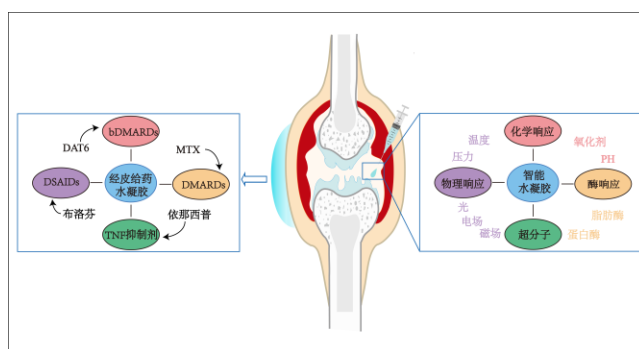


图 2 水凝胶在经皮给药和关节腔注射系统中的分类

Fig. 2 Classification of hydrogels in transdermal administration and injection systems

2 关节腔内注射的智能水凝胶递药系统

115

2.1 物理响应性水凝胶

物理响应性水凝胶可分为对温度、压力、光、电和磁响应型。其交联方式为物理交联，

是分子尺度上的非共价键相互作用。这些连接来自于聚合物链纠缠或物理相互作用，如离子相互作用、氢键或疏水相互作用^[30]。

2.1.1 温度响应性水凝胶

120 温度响应性水凝胶是由于温度的变化干扰了聚合物链疏水和亲水段之间的平衡，从而发生溶胶—凝胶的转化。温度响应性水凝胶材料主要包括聚氧沙胺、聚醛、PAA、PNIPA、PNVCL 与 PEO 接枝、TMC 与 PEG、甘油磷酸和甲氧基聚(乙二醇)-聚(吡咯酮-乳酸)^[31]等。与其他响应性水凝胶相比，温度响应性水凝胶无需添加额外的交联剂或其他化学刺激即可发生胶凝，是一种简单、经济的载体材料^[32]。

125 温度响应性水凝胶在低温下具有良好的流动性和可注射性。Yin 等^[33]以 27% F127 和 10% F68 为基质制备的温度响应性水凝胶，在常温下为液态，流动性强，注射进入体内可在小于 15 s 的时间内快速发生胶凝。在胶原诱导的关节炎模型中，相比于单一药物，温度响应性水凝胶与药物联用，可以显著减轻炎症，降低炎症细胞因子的表达，有效减少踝关节和膝关节的肿胀，改善软骨侵蚀。

130 温度响应性水凝胶具有良好生物相容性，同时可延长药物半衰期，实现药物的可持续释放。Chen 等^[34]利用 17% F127、1% 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 与 10% 聚(γ -谷氨酸) (PGA) 混合制备一种可注射温敏水凝胶，并将英夫利昔单抗 (Infliximab, IFX) 载入水凝胶中，制备 IFX@F127-HA-PGA。体外研究表明在第 28 天，IFX 的累积释放量为 (66.1 \pm 2.0)%，具有良好的药物缓释作用。将 IFX@F127-HA-PGA 注射进入新西兰大白兔关节腔内，可以有效缓解 RA 大白兔炎症细胞因子，如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的表达。

135 温度响应性水凝胶不仅可以实现药物的有效递送还可以解除药物临床限制。Haloi 等^[35]将异硫氰酸苯乙酯 (phenethyl isothiocyanate, PEITC) 装入壳聚糖/F-127 水凝胶中，制备了 PEIT-壳聚糖/F-127 温度响应性水凝胶体系，用于 RA 的治疗。结果表明，将其注射进入佐剂诱导的关节炎大鼠中，可显著降低大鼠足爪水肿和关节炎评分。该凝胶体系不仅延长了药物半衰期，实现药物在靶标部位的持续释放，还增加了 PEITC 的水溶性、提升了其热稳定性。

2.1.2 光响应性水凝胶

145 在水凝胶网络中加入光响应官能团，在光照射下，光响应官能团会发生裂解、异构化或二聚化，从而导致水凝胶发生物理和化学变化，包括水凝胶网络的降解、膨胀、收缩和化学修饰。常见的光响应性水凝胶材料包括甲基丙烯酸明胶、聚(乙二醇)二丙烯酸酯和甲基丙烯酸透明质酸等，由于在可见光或近红外区域具有很强的光吸收性，已被用于制备光响应性的纳米水凝胶^[36]。与其他响应性水凝胶相比，光响应性水凝胶的机械强度、降解动力学和封装效率，可以通过组成比、紫外线暴露时间、光强度和引发剂浓度来进行精确的控制^[37]。

150 在 RA 炎症部位，滑膜层发生增生，细胞过度增殖和异常活动增加了细胞对能量和氧气的需求，从而促进了 RA 滑膜层中的细胞侵袭行为和关节翳的形成。光疗包括光动力疗法和光热疗法，可以通过产生细胞毒性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和热量促进细胞的坏死和凋亡^[38]。

155 Chiang 等^[39]将雷奈酸锶 (SrR)、氯化钠和聚吡咯-聚乙烯亚胺基纳米颗粒装入甲基纤维素聚合物水凝胶中，采用近红外光 (near infrared, NIR) 体外照射制备的水凝胶，可以改善 RA 大鼠血液循环和抑制 ROS 诱导的炎症。Rui 等^[40]设计了一种 O²/Ca²⁺ 光疗水凝胶，在 RA 大鼠中，采用波长 532 nm、功率密度 200 mW cm⁻² 的激光照射 10 min，触发 FLSs 的免

疫原性细胞死亡,有效缓解了 RA 症状。关节腔滑膜层异常增生和软骨破坏是影响 RA 疼痛和致残的主要原因,光响应性水凝胶可通过产生强大的热能抑制炎症。He 等^[41]利用 NCSN 和 Cu^{2+} 之间的动态和可逆螯合,开发了一种 HA-硫脲(NCSN)溶液与 Cu^{2+} 组合而成的具有强大的光热性能和可注射的 HSC 水凝胶。当与 NIR 治疗相结合时,水凝胶可同时抑制 JAK/STAT 信号通路,减少 IL-1 β 引发的分解代谢和炎症,促进软骨细胞合成。

2.1.3 磁响应性水凝胶

磁响应性水凝胶通常是由聚合物基质和具有磁性响应特性的功能成分组成的复合凝胶。金属氧化物(如 Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)和铁素体(如 CoFe_2O_4)是应用最广泛的磁性功能材料。磁响应性水凝胶能够在磁场下进行移动,药物被挤出与其分离释放^[42]。与其他响应性水凝胶相比,磁响应性水凝胶穿透能力更强,有害电离效应较小。

由于近几十年来纳米技术快速发展,纳米材料被广泛应用于各个领域,包括脂质体、纳米胶、纳米颗粒和纳米/微凝胶。这些微粒能够高效穿透血管壁并靶向聚集于特定组织,因此该系统有望为生物医学领域提供一个创新性递送平台^[43]。磁靶向可以将载药纳米颗粒精确定位到炎症关节,增加靶部位的药物浓度,减少对健康组织的损伤。超顺磁性氧化铁纳米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)由氧化铁组成,SPIONs 可将外部磁场应用于特定部位,用于靶向药物传递、成像、热疗等。利用其独特的磁特性,SPIONs 可以促进靶向给药,最大限度地减少全身副作用。Mushtaq 等^[44]将具有抗炎作用的氟比洛芬与磁靶向材料 SPIONs 共同封装在双层脂质体凝胶系统中,在体内快速发生胶凝,不仅提高了包封效率和靶向递送能力还减少 27.83% 的大鼠关节炎症状。

2.2 化学响应性水凝胶

化学响应类水凝胶主要是对外部溶液/环境中离子强度、pH 值、组成和分子种类的变化等产生响应。这种反应通常是材料的膨胀或收缩(即体积变化),也称为变形^[45]。

2.2.1 pH 响应性水凝胶

当身体处于疾病状态时,生理条件如温度、pH 值会偏离正常生理状态。具有 pH 响应性的聚合物通过感知病理环境中 pH 值的动态变化,可发生质子供给/接收的分子构象转变。为实现这种智能响应特性,材料设计中常引入酸敏感化学键(如缩醛/酮基、邻酯键、肟/肟键等),这些功能基团在酸性微环境中的特异性降解机制,为构建病理靶向给药系统提供了分子基础^[46]。与其他响应性水凝胶相比,pH 响应性水凝胶可以准确地锚定分子,不断接收质子,改变酸性微环境并不断释放药物^[32]。

Du 等^[47]将来那度胺和橙皮苷与聚乙二醇缀合形成酸激活的前药,再制备成可注射的壳聚糖纳米水凝胶。在 CIA 大鼠 pH 值呈酸性的关节腔中,药物与 PEG₂₀₀₀ 键发生断裂,水凝胶持续释放这两种药物,抑制炎症反应,减轻骨损伤。pH 响应性水凝胶还可与其他疗法联合,通过调节级联免疫通路来实现 RA 的治疗。Wu 等^[48]成功开发了一种封装 siRNA/甲氨蝶呤-聚乙烯亚胺(siMP)和铋纳米片/甲氨蝶呤-聚乙烯亚胺(BiMP)的可注射 pH 响应肽水凝胶。siMP 抑制了 FLS 抗凋亡特性,BiMP 可消除 FLS,二者具有协同作用,缓解了 RA 症状。

2.2.2 氧化还原响应性水凝胶

细胞免疫系统与人体的内源性和/或外源性抗原之间的相互作用会在自身免疫性疾病(如 RA)中产生活性氧(ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)^[49],可激活炎

症细胞的信号级联反应以合成促炎性细胞因子和趋化因子。ROS 主要包括自由基（如超氧阴离子（ O_2^- ）和羟基自由基（ OH^- ））和非自由基氧化剂（如过氧化氢（ H_2O_2 ）和单线态氧（ 1O_2 ）^[50]）；RNS 包括一氧化氮（NO），二氧化氮（ NO_2 ）和过氧亚硝酸盐（ $ONOO^-$ ）^[51]。

200 氧化还原响应性水凝胶能根据环境的变化，发生氧化还原反应、降解、结构变化。常用材料主要包括：脘胺、巯基化透明质酸、聚乙二醇、聚丙烯酰胺等。与其他响应性水凝胶相比，氧化还原响应性水凝胶能准确地介导各种细胞亚成分（包括细胞质、线粒体、细胞核等）的药物释放^[52]。

205 活性氧的持续累积会干扰软骨细胞的合成与代谢过程，进而引发其功能障碍及退行性病变。将治疗 RA 的药物直接注入关节腔内也难以做到真正的靶向，且药物半衰期短，达不到理想的治疗效果，因此，Yu 等^[53]将软骨靶向肽和 ROS 响应纳米颗粒整合到甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶基质中，开发了具有 ROS 响应能力的软骨靶向水凝胶微球，该凝胶可以消除过量的 ROS，减少炎症，实现疾病的治疗。当机体中一氧化氮合酶过度产生 NO 时，就会产生严重紊乱，发生严重的炎症性疾病，如 RA。因此，清除 NO 可能对 RA 的治疗起到积极作用。Yeo 等^[54]通过加入 NO 可裂解交联剂（NOCCL）和丙烯酰胺溶液聚合，制备了一种具有 NO 响应性纳米水凝胶。当凝胶暴露于 NO 时，NOCCL 很容易通过消耗 NO 分子而被裂解。与治疗药物地塞米松相比，该凝胶能有效地减轻 RA 小鼠的骨吸收和软骨破坏。

2.3 双响应性水凝胶

215 双响应水凝胶是一种能够同时对两种外界刺激（如温度、pH、磁场、光等）产生响应的智能材料，其动态交联网络结构可根据环境变化实现可逆的物理或化学转变。与单一响应水凝胶相比，双响应水凝胶具有多重环境感知和智能反馈能力，通过整合两种不同刺激响应机制，实现药物在病灶微环境的精确靶向和可控释放。

220 光响应性与磁响应性水凝胶联合运用可以为炎症性疾病提供非侵入性治疗。Chuang 等^[55]将岩藻依聚糖（Fu）、中性粒细胞裂解物（Nu）、二阿魏酰甲烷（DIF）和氧化铁（IO）纳米团簇通过自组装形成 DIF-Nu/Fu-IO NC。给药后，经近红外（near infrared, NIR）照射和磁作用后可显著改善 RA 动物的症状。

225 磁响应性和 pH 响应性水凝胶联合运用可以延缓药物的释放。Wu^[56]通过一步凝胶化过程成功制备了基于 Fe_3O_4 纳米颗粒和壳聚糖包裹 MTX 的磁性/pH 响应性水凝胶，在酸性条件下，MTX 在 48 h 的释放量为 90.6%。

230 氧化还原响应性和 pH 响应性联合运用可以达到有效治疗 RA 的目的。Wang 等^[57]开发了一种由苯硼酸接枝聚赖氨酸、氧化葡聚糖和硒纳米颗粒组成的炎症微环境响应性水凝胶，其中硒纳米颗粒在水凝胶中作为引发剂和纳米填料，可以使聚合物网络通过氢键产生额外的交联。基于希夫碱键、苯基硼酸酯键和氢键实现 ROS/pH 双响应，可以清除 ROS，减少炎症细胞因子，重塑 RA 炎症微环境。Pan 等^[58]基于 *N*-异丙基丙烯酰胺、十二烷基硫酸钠和 *N*-溴化乙酰胺同样开发了一种氧化还原/pH 响应性纳米凝胶，该凝胶可以在酸性微环境中穿透软骨 ECM 并特异性地与关节结合，调节氧化应激和减轻炎症。

2.4 酶响应性水凝胶

235 酶存在于所有的代谢和生物过程中，并在过程中起着核心作用，其表达水平的改变与许多疾病有关。因此，酶可以作为生物触发器来调节材料的反应，酶响应性水凝胶在微环境发生变化时可作为药物递送系统实现药物的特异性触发释放^[59-60]。该响应性凝胶可以充当新的

药物递送系统,从而实现诊断、疫苗接种和免疫治疗方法^[61],其中酶响应性水凝胶对 RA 的治疗运用较为广泛。

240 酶响应性水凝胶递药系统的创新设计主要体现在两个方面:其核心结构包含:1)基于酶响应性聚合物的三维网络支架,该支架通过引入关节损伤部位异常表达的酶特异性官能团,可在靶向酶作用下发生特异性降解;2)通过可生物降解化学键(如酯键、酰胺键^[62])共价偶联于凝胶载体的治疗药物。在病理微环境触发下,纳米载体通过级联响应的结构转变(包括尺寸收缩、表面电荷转换、配体活性位点暴露及化学键断裂)实现药物的精准控释。与其他响应性水凝胶相比,酶响应性水凝胶具有优异的生物识别能力和高效的催化性能^[52]。

2.4.1 脂肪酶响应性水凝胶

245 脂肪酶响应性水凝胶作为一类新型药物递送系统,不仅具有良好的生物安全性,还可以降低药物的毒副作用。Kumar 等^[63]为限制细胞因子的表达,将布地奈德装入一种由甘油单硬脂酸酯组成的酶响应性水凝胶中,体外实验证明,该凝胶同时具有固体和液体的特性,治疗 RA 的同时还具有良好的细胞相容性和生物安全性。Wang 等^[64]开发了一种聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)/TG-18 纳米颗粒/水凝胶复合材料,把雷公藤甲素(Triptolide, TPL)和雷公藤红素(Celastrol, CEL)封装在 PLGA 纳米颗粒内并加入水凝胶中,制备得到 TPL@NPs 水凝胶、CEL@NPs 水凝胶。在体内外研究表明,TPL@NPs 水凝胶和 CEL@NPs 水凝胶分别暴露于 RA 相关酶后可以迅速释放;与等剂量药物相比,后者药物毒性较大,可能造成小鼠死亡,前者无明显药物毒性。

2.4.2 蛋白酶响应性水凝胶

255 蛋白酶数量在水解酶类中占据主导地位,在生理和病理过程中具有特定作用,如组织的破坏和修复。在不同的蛋白酶家族中,基质金属蛋白酶(MMPs)具有胶原溶解活性,是导致关节炎的主要因素。其中间质胶原酶(MMP-1)、72kDa IV 型胶原酶(MMP-2)、基质溶蛋白-1(MMP-3)、MMP-9、胶原酶 3(MMP-13)、MMP-14 和组织蛋白酶 K 参与骨吸收和软骨、肌腱和 ECM 蛋白的降解,造成 RA 关节破坏^[65-66]。Xiang 等^[67]创新了 MMP-13 响应性纳米水凝胶微球系统,将塞来昔布装入阳离子脂质体形成非共价键,负载在微球内。当 MMP-13 表达升高时,凝胶微球中 MMP-13 底物肽被降解,促进载药脂质体的加速释放,改善炎症微环境。

2.5 超分子水凝胶

265 超分子凝胶通常由分子量相对较低的有机分子(小分子超分子凝胶)或聚合物(大分子超分子凝胶)组成,它们通过非共价键,在几分钟或几小时内自组装成有序的超结构,形成具有大量分散介质的三维网络。超分子水凝胶是通过多个层次的分层组装而形成的。最初,小分子聚集成一维结构,如纳米纤维或纳米管。这些结构进一步聚集,相互作用形成一个三维网络,被溶剂固定,进而形成凝胶,该凝胶具有一级结构、二级结构和三级结构^[68-70]。

270 传统水凝胶的静态行为和智能水凝胶的动态行为是两个极端的行爲,可以显著影响药物递送系统的性能。从这个意义上说,超分子化学的动态性质属于智能水凝胶的发展^[69]。超分子凝胶具有独特和分层的自组装结构,包括均匀的纳米孔和可变的网络结构,不仅可以搭载小分子药物,还可以负载蛋白质等大分子,是一种有效的可控药物载体。超分子水凝胶材料可通过自组装行为形成更高级的功能结构,使其具有刺激响应性、可逆性、生物相容性、可调节性、模块化和多功能的特点^[17]。

275 超分子水凝胶广泛运用于搭载小分子药物来治疗 RA。Song 等^[71]利用地塞米松磷酸钠、氯芬酸钠和氯化钙创建一种新型的搭载小分子双药的超分子水凝胶，该凝胶注射进入 AIA 关节腔内，可以减轻滑膜炎，延缓骨侵蚀的发作。

280 超分子水凝胶也广泛运用于搭载蛋白质来治疗 RA。Liao 等^[72]设计了一种自组装的神经肽 (Nap-^DF^DF^DEGPIRRSDS, FP)，可以形成可注射的超分子水凝胶，并将载有硫化铜纳米颗粒的二甲双胍整合到 FP 水凝胶中，关节腔注射水凝胶后，显著减轻 AIA 小鼠滑膜炎，诱导软组织再生。Ma 等^[73]同样开发了 MTX 与由 D-氨基酸序列 (G^DF^DF^DY) 组成的超分子自组装形成的水凝胶 (MTX-G^DF^DF^DY)。结果表明，MTX-G^DF^DF^DY 水凝胶表现出良好的药物选择性，增加了 MTX 对 RA 滑膜细胞的毒性，降低了对正常细胞的毒性。

285 超分子水凝胶不仅可以实现药物的递送，还可以实现细胞的递送，诱导软骨组织再生。Jeong 等^[74]基于 β -环糊精修饰的 HA 和金刚烷修饰的 HA 之间的超分子化学反应，开发可封装骨髓间充质干细胞的注射水凝胶，解决细胞快速被清除的问题，提升诱导软骨分化的能力。Yang 等^[75]开发了一种兼具光响应与氧化还原双响应的杂化超分子水凝胶，其凝胶化机制包含两个关键设计：首先，基于支链 HA 超分子聚合物的四重氢键网络实现分子组装；其次，通过动态二硫键与热触发疏水相互作用，构建能量可逆的稳定交联体系。非共价交联网络赋予水凝胶支架独特的自修复和剪切稀化行为，而动态共价网络赋予水凝胶光响应性和氧化还原响应性。包裹在杂化超分子水凝胶中的软骨细胞可以维持软骨细胞表型并促进软骨特异性基质的分泌。因此，杂化超分子水凝胶在软骨细胞载体中具有巨大的促进软骨形成的潜力。

3 结论

295 随着药剂学、材料科学、分子生物学等学科的快速发展和学科之间的交叉，越来越多的新型递药系统出现，水凝胶递药系统就是其中之一。基于水凝胶的药物传递载体可以被定制和微调，如温度响应性、pH 响应性及酶响应性等智能水凝胶对微环境的变化做出相应的响应，从而为不同的 RA 患者提供个性化治疗。该水凝胶可以实现药物的精确靶向，控制药物的释放速度，降低药物的毒副作用，减少不良反应的发生；其载药量大的优势可容纳较多的药物量，甚至可以承载具有不同活性的药物形成双载药系统或多载药体系，发挥协同治疗作用的同时，减少因频繁给药带来的不适，提高病人顺应性；因其特殊的结构和性能，可以模拟生物环境，并提供类似组织的机械支持，促进软组织修护，相较于其他递药系统具有独特的优势，在 RA 治疗领域具有较大的潜力。因此，水凝胶递药系统成为近年来治疗 RA 的研究热点之一。

300 尽管水凝胶具有上述优点，但各自在实际研究和运用中仍存在较多问题：1) 温度响应性水凝胶在注射时对温度和时间调控要求较高。2) 光响应性水凝胶中，NIR 对组织的穿透能力有限。同时，长期接触光引发剂可能会对细胞或组织产生毒性。3) 磁响应性水凝胶的磁纳米颗粒存在生物安全风险，长期滞留可能引发炎症或氧化应激反应。其制备过程还需克服磁性颗粒尺寸不均、分散性差等技术难题。4) pH 响应性水凝胶的合成需要多步化学修饰引入 pH 响应基团，工艺复杂程度较高。5) 氧化还原响应性水凝胶依赖特定的氧化还原电位，而关节腔中环境处于动态变化，可能会导致响应失控或效率低下。6) 双响应性水凝胶通常需要整合不同化学性质的交联剂或功能单体，可能导致网络结构不均匀或动态键协同性差。7) 酶响应性水凝胶需充分了解病变部位酶的变化，才能极大的抑制和准确的介导药物的释放。8) 超分子水凝胶载药量受限，且具有刺激响应性的超分子凝胶可能会导致药物释放速率难以控制。除各自具有以上缺点外，智能水凝胶还均面临注射体积有限、pH 和渗透

315 压要求较高、机械性能和结构稳定性不足、降解速率与需求不匹配、高分子水凝胶残留可能产生慢性毒性、注射可控性差（主要是黏度和流变性能）等问题。

320 随着医学治疗方式和功能性载体材料的不断发展和创新，以及人工智能在药物设计及医疗领域的应用，智能水凝胶递药系统的研究会不断得到优化，设计理念和制备工艺也会不断完善，具备越来越多的功能，承载不同的化学药、中药、生物药及其组合形式，运用逐渐广泛，为 RA 的治疗提供更新、更多样化、更具有运用前景的治疗手段。

[参考文献] (References)

- 325 [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4: 18001.
- [2] WU X, GUO H, GAO H, et al. Peptide targeting improves the delivery and therapeutic index of glucocorticoids to treat rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Controlled Release*, 2024, 368: 329-343.
- [3] SHIM J H, STAVRE Z, GRAVALLESE E M. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications[J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 102(5): 533-546.
- 330 [4] RUBIN S J S, BLOOM M S, ROBINSON W H. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, 15(5): 303-315. [5] LEE S, SEO J, KIM Y H, et al. Enhanced intra-articular therapy for rheumatoid arthritis using click-crosslinked hyaluronic acid hydrogels loaded with toll-like receptor antagonizing peptides [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 172: 188-205.
- 335 [6] BEN MRID R, BOUCHMAAN, AINANI H, et al. Anti-rheumatoid drugs advancements: new insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 151: 113126.
- [7] GEORGE G, SHYNI G L, RAGHU K G. Current and novel therapeutic targets in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1457-1476.
- [8] CHENG L Y, CHEN J, RONG X F. Mechanism of emodin in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 9482570.
- 340 [9] YU L Q, LI S L, PU L L, et al. Traditional Tibetan medicine: therapeutic potential in rheumatoid arthritis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 938915. [10] CHEN H, XU J M, SUN J W, et al. Recent advances on thermosensitive hydrogels-mediated precision therapy[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2024, 19(3): 100911.
- 345 [11] DAM P, CELIK M, USTUN M, et al. Wound healing strategies based on nanoparticles incorporated in hydrogel wound patches[J]. *RSC Advances*, 2023, 13(31): 21345-21364.
- [12] BAE J, PARK J, KIM S, et al. Tailored hydrogels for biosensor applications[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2020, 89: 1-12.
- [13] AWASTHI S. A review on hydrogels and ferrogels for biomedical applications[J]. *JOM*, 2021, 73(8): 2440-2451.
- 350 [14] CHEN W E, ZHANG C F, PENG S M, et al. Hydrogels in dental medicine[J]. *Advanced Therapeutics*, 2024, 7(1): 2300128.
- [15] WANG K, HAN Z C. Injectable hydrogels for ophthalmic applications[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 268: 212-224.

- 355 [16] PIRSA S, KHODAEI S M, KARIMI SANI I, et al. Hydrogels and biohydrogels: investigation of origin of production, production methods, and application[J]. *Polymer Bulletin*, 2023, 80: 10593-10632.
- [17] 顾疏楠, 李奇. 水凝胶药物递送系统治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2020, 14(5): 597-601.
- 360 GU S N, LI Q. Hydrogel drug delivery systems in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Joint Surgery (Electronic Edition)*, 2020, 14(5): 597-601. (in Chinese) [18] MEHTA P, SHARMA M, DEVI M. Hydrogels: an overview of its classifications, properties, and applications[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2023, 147: 106145.
- 365 [19] WANG W T, LIU Y, LIU Y H, et al. Highly sensitive smart hydrogels with pH-tunable toughness via signaling cascade amplification[J]. *Giant*, 2023, 16: 100197. [20] TEKKO I A, CHEN G Y, DOMÍNGUEZ-ROBLES J, et al. Development and characterisation of novel poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone)-based hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced and sustained transdermal delivery of methotrexate[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 586: 119580.
- [21] QINDEEL M, KHAN D, AHMED N, et al. Surfactant-free, self-assembled nanomicelles-based transdermal hydrogel for safe and targeted delivery of methotrexate against rheumatoid arthritis[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4662-4681.
- 370 [22] SHEN Q Y, TANG T, HU Q, et al. Microwave hyperthermia-responsible flexible liposomal gel as a novel transdermal delivery of methotrexate for enhanced rheumatoid arthritis therapy[J]. *Biomaterials Science*, 2021, 9(24): 8386-8395.
- 375 [23] KHAN D, QINDEEL M, AHMED N, et al. Development of an intelligent, stimuli-responsive transdermal system for efficient delivery of Ibuprofen against rheumatoid arthritis[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 610: 121242.
- [24] CAO J, SU J J, AN M C, et al. Novel DEK-targeting aptamer delivered by a hydrogel microneedle attenuates collagen-induced arthritis[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(1): 305-316. [25] CAO J, ZHANG N, WANG Z Y, et al. Microneedle-assisted transdermal delivery of etanercept for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 235.
- 380 [26] MA Z Z, TAO C, SUN L, et al. In situ forming injectable hydrogel for encapsulation of nanoiguratimod and sustained release of therapeutics[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 14: 8725-8738.
- [27] WU H M, WANG K Y, WANG H N, et al. Novel self-assembled tacrolimus nanoparticles cross-linking thermosensitive hydrogels for local rheumatoid arthritis therapy[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, 149: 97-104.
- 385 [28] FENG N B, YANG M D, FENG X R, et al. Reduction-responsive polypeptide nanogel for intracellular drug delivery in relieving collagen-induced arthritis[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4(12): 4154-4162.
- [29] CHAPA-VILLARREAL F A, STEPHENS M, PAVLICIN R, et al. Therapeutic delivery systems for rheumatoid arthritis based on hydrogel carriers[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2024, 208: 115300.
- 390 [30] LU L Y, YUAN S L, WANG J, et al. The formation mechanism of hydrogels[J]. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 13(7): 490-496.
- [31] BORDBAR-KHIABANI A, GASIK M. Smart hydrogels for advanced drug delivery systems[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3665. [32] FANG Z Z, CHEN P, JI Q, et al. Stimuli-responsive hydrogel for disease therapy [J]. *Polymer Bulletin*, 2024, 81(3): 1981-2000.
- 395 [33] YIN N, GUO X T, SUN R, et al. Intra-articular injection of indomethacin-methotrexate in situ hydrogel for the synergistic treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(5): 993-1007.

- [34] CHEN W Y, LI Z H, WANG Z H, et al. Intraarticular injection of infliximab-loaded thermosensitive hydrogel alleviates pain and protects cartilage in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Pain Research*, 2020, 13: 3315-3329.
- 400 [35] HALOI P, CHAWLA S, KONKIMALLA V B. Thermosensitive smart hydrogel of PEITC ameliorates the therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 181: 106367.
- [36] 郑月丹, 王晓玲, 冯俊峰, 等. 刺激响应型可注射水凝胶在药物控释领域的研究进展[J]. *高分子材料科学与工程*, 2024, 40(9): 164-172.
- ZHENG Y D, WANG X L, FENG J F, et al. Progress in research of stimulus-responsive injectable hydrogels for controlled drug release [J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2024, 40(9): 164-172. (in Chinese)
- 405 [37] ZHAO D S, QIAN L, YANG Q Y, et al. Microfluidic synthesis of stimuli-responsive hydrogel particles[J]. *Applied Materials Today*, 2025, 42: 102571.
- [38] DONG Y X, CAO W, CAO J. Treatment of rheumatoid arthritis by phototherapy: advances and perspectives[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(35): 14591-14608.
- 410 [39] CHIANG C W, HSIAO Y C, JHENG P R, et al. Strontium ranelate-laden near-infrared photothermal-inspired methylcellulose hydrogel for arthritis treatment[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, 123: 111980.
- [40] RUI X, YANG Y, CHEN Q Q, et al. Imperative and effective reversion of synovial hyperplasia and cartilage destruction in rheumatoid arthritis through multiple synergistic effects of O₂ and Ca²⁺[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 114: 111058.
- 415 [41] HE Z Y, BU P Z, XU K, et al. Remodeling of the pro-inflammatory microenvironment in osteoarthritis via hydrogel-based photothermal therapy[J]. *Advanced Composites and Hybrid Materials*, 2024, 7: 36.
- [42] JIANG Y H, WANG Y, LI Q, et al. Natural polymer-based stimuli-responsive hydrogels[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 27(16): 2631-2657.
- [43] XUE X, HU Y, DENG Y H, et al. Recent advances in design of functional biocompatible hydrogels for bone tissue engineering[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(19): 2009432.
- 420 [44] MUSHTAQ R Y, NAVEEN N R, ROLLA K J, et al. Design and evaluation of magnetic-targeted bilosomal gel for rheumatoid arthritis: flurbiprofen delivery using superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1433734.
- [45] FENNELL E, HUYGHE J M. Chemically responsive hydrogel deformation mechanics: a review[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3521.
- 425 [46] ALI A, JORI C, KANIKA, et al. Recent trends in stimuli-responsive hydrogels for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 89: 104985.
- [47] DU X J, LIN Y, SHUAI Z Y, et al. Nanocomposite hydrogel to deliver the immunomodulator lenalidomide and anti-inflammatory hesperidin locally to joints affected by rheumatoid arthritis[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 476: 146270.
- 430 [48] WU Y Q, WANG Z S, GE Y, et al. Microenvironment responsive hydrogel exerting inhibition of cascade immune activation and elimination of synovial fibroblasts for rheumatoid arthritis therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2024, 370: 747-762.
- [49] BALA A, MONDAL C, HALDAR P K, et al. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(6): 595-607.
- 435 [50] JING W Y, LIU C, SU C H, et al. Role of reactive oxygen species and mitochondrial damage in rheumatoid arthritis and targeted drugs[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1107670.

- [51] KHOJAH H M, AHMED S, ABDEL-RAHMAN M S, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 97: 285-291.
- 440 [52] ZHANG M, HU W H, CAI C H, et al. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment[J]. *Materials Today Bio*, 2022, 14: 100223.
- [53] YU H, HUANG C L, KONG X J, et al. Nanoarchitectonics of cartilage-targeting hydrogel microspheres with reactive oxygen species responsiveness for the repair of osteoarthritis[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(36): 40711-40723.
- 445 [54] YEO J, LEE Y M, LEE J, et al. Nitric oxide-scavenging nanogel for treating rheumatoid arthritis[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(10): 6716-6724.
- [55] CHUANG A E Y, LIN Y W, JHENG P R, et al. Bio-intelligent plasma-engineered diferuloylmethane/fucoidan/neutrophil lysate/iron oxide nanoclusters for phototherapeutic and magnetotherapeutic with in situ magnetic gelation mitigating inflammatory diseases[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2024, 243: 114054.
- 450 [56] WU J, JIANG W, TIAN R B, et al. Facile synthesis of magnetic-/pH-responsive hydrogel beads based on Fe₃O₄ nanoparticles and chitosan hydrogel as MTX carriers for controlled drug release[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2016, 27(15): 1553-1568.
- [57] WANG S Q, LIU Y H, SUN Q W, et al. Triple cross-linked dynamic responsive hydrogel loaded with selenium nanoparticles for modulating the inflammatory microenvironment via PI3K/Akt/NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(31): e2303167.
- 455 [58] PAN J, CAI Y Z, ZHANG C, et al. Intra-articular delivery of geraniol encapsulated by pH/redox-responsive nanogel ameliorates osteoarthritis by regulating oxidative stress and inflammation[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2023, 54(6): 579-591.
- 460 [59] CHANDRAWATI R. Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2016, 241(9): 972-979.
- [60] SHARIFZADEH G, HOSSEINKHANI H. Biomolecule-responsive hydrogels in medicine[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 6(24): : 1700801.
- 465 [61] NIAZI M, ALIZADEH E, ZAREBKOHAN A, et al. Advanced bioresponsive multitasking hydrogels in the New Era of biomedicine[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(41): 2104123.
- [62] ASKARI E, SEYFOORI A, AMEREM M, et al. Stimuli-responsive hydrogels for local post-surgical drug delivery[J]. *Gels*, 2020, 6(2): 14.
- [63] KUMAR A, ALI A, Kanika, et al. Highly biocompatible smart injectable hydrogel for the management of rheumatoid arthritis[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023, 9(9): 5312-5321.
- 470 [64] WANG Z F, LI R X, ZHANG J G. On-demand drug delivery of triptolide and celestrol by poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle/triglycerol monostearate-18 hydrogel composite for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Advanced Composites and Hybrid Materials*, 2022, 5: 2921-2935.
- [65] OIKONOMOPOULOU K, DIAMANDIS E P, HOLLENBERG M D, et al. Proteinases and their receptors in inflammatory arthritis: an overview[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2018, 14(3): 170-180.
- 475 [66] SHANKAR R, UPADHYAY P K, KUMAR M. Protease enzymes: highlights on potential of proteases as therapeutics agents[J]. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2021, 27: 1281-1296.
- [67] XIANG H L, ZHANG C, XIONG Y F, et al. MMP13-responsive hydrogel microspheres for osteoarthritis treatment by precise delivery of celecoxib[J]. *Materials & Design*, 2024, 241: 112966.

- 480 [68] LIN N B, LIN Y H, HUANG Q L, et al. Supramolecular gels and mesoscopic structure[J]. International Journal of Modern Physics B, 2018, 32(18): 1840015.
- [69] SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ J A. Structural strategies for supramolecular hydrogels and their applications[J]. Polymers, 2023, 15(6): 1365.
- [70] DRAPER E R, ADAMS D J. Controlling supramolecular gels[J]. Nature Materials, 2024, 23(1): 13-15.
- 485 [71] SONG Y Q, YANG P F, GUO W, et al. Supramolecular hydrogel dexamethasone-diclofenac for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Nanomaterials, 2024, 14(7): 645.
- [72] LIAO H, QI W Z, XUE Z P, et al. A multifunctional supramolecular hydrogel that rapidly binds TNF- α for efficient reduction of synovial inflammation and cartilage destruction in rheumatoid arthritis[J]. Chemical Engineering Journal, 2023, 477: 147125.
- 490 [73] MA S D, GU S N, ZHANG J W, et al. Robust drug bioavailability and safety for rheumatoid arthritis therapy using D-amino acids-based supramolecular hydrogels[J]. Materials Today Bio, 2022, 15: 100296.
- [74] JEONG S H, KIM M, KIM T Y, et al. Supramolecular injectable hyaluronate hydrogels for cartilage tissue regeneration[J]. ACS Applied Bio Materials, 2020, 3(8): 5040-5047.
- 495 [75] YANG W Y, TENG L J, SUN X M, et al. Dynamically phototunable and redox-responsive hybrid supramolecular hydrogels for 3D culture of chondrocytes[J]. Macromolecular Chemistry and Physics, 2022, 223(19): 2200197.