

水凝胶治疗盆底功能障碍性疾病的研究进展

刘剑锋 阳 莲 洪 莉

摘要 盆底功能障碍性疾病是中老年女性常见的妇科疾病,可损害女性的生理、心理和性功能,严重影响女性的生活质量,也给社会带来了巨大的经济负担。盆底功能障碍性疾病的病因主要为盆底肌肉和结缔组织损伤,与怀孕和阴道分娩以及肥胖等因素有关。材料学、再生医学的应用与发展为盆底功能障碍性疾病的的治疗注入了新的活力。水凝胶在治疗中因其创伤小、感染轻、恢复快等优点,在盆底功能障碍性疾病的的治疗中具有广泛前景。本文就水凝胶用于治疗盆底功能障碍性疾病的研究进展进行综述。

关键词 盆底功能障碍性疾病 水凝胶 组织工程 再生医学

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.034

盆底功能障碍性疾病 (pelvic floor dysfunction, PFD) 是一类由各种原因导致的盆底支持缺陷、损伤及功能异常的疾病,主要包括压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI)、盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 以及大便失禁 (fecal incontinence, FI)。全球至少有 1/4 的女性受 PFD 的影响,随着人口老龄化, PFD 的发生率也在逐年上升^[1]。目前,临床上 PFD 的治疗分为手术治疗和非手术治疗。目前,临床上中重度患者多采用手术治疗,包括阴道前后壁修补术、阴道闭合术、阴式子宫全切术、网片修补等。其中,经尿道中段悬吊术是目前临床上治疗尿失禁疾病患者较为有效的手术术式。但是,吊带及网片材料存在侵蚀、暴露以及感染问题。因此,水凝胶材料被引入,其良好的生物相容性、可注射性等多种特性,能极大地降低手术创伤、减少感染和减轻患者痛苦,具有广泛的发展前景。本文拟对水凝胶的特性,其治疗盆底功能障碍性疾病的临床和科研运用,尚存在的问题进行综述。

一、水凝胶适用于盆底功能障碍性疾病的特性

1. 生物相容性:组织工程的一个关键是选择合适的生物材料来设计和制造合适的支架,使其不会或最小程度地引起受体的免疫反应。因此,水凝胶材料的生物相容性是体内与体外实验所必需的安全保障。良好的生物相容性意味着抑制巨噬细胞和异物巨细胞反应,减少瘢痕形成,降低免疫反应。目前,常通过

交联与天然生物材料组合来提高生物相容性,如基于良好的生物相容性的聚乳酸 (PLA) 和壳聚糖 (CS), 制备的羧甲基壳聚糖-聚乳酸 (CMCS-PLA) 和羧甲基壳聚糖 (CMCS) 水凝胶被证明有良好的生物相容性,实验显示在前 5 天结缔组织出现了严重的炎症反应 (可能与局部出血有关),但在第 10 天炎症细胞数量也明显减少,19 天后水凝胶周围部位的炎症反应完全消失^[2]。

2. 可降解性:目前可降解水凝胶常作为载体,将目标药物、细胞或生物分子释放到体内,也可以协助细胞和组织器官进行治疗、修复及再生,在完成相应的使命后而发生降解,从而减轻免疫排斥等不良反应。可降解水凝胶的降解与体内复杂的微环境 (多种酶和细胞的协同生物降解) 密不可分,水凝胶内化学键的断裂会导致聚合物片段的释放,在水凝胶中打开空间,从而使细胞扩散、迁移、增殖和细胞接触。有研究建立了复合水凝胶在不同制备条件下降解率的数学模型以寻求制备具有理想降解率的复合水凝胶,观察明胶-聚乙二醇复合水凝胶表面对人骨髓间充质干细胞的迁移影响等,以服务于给药或组织工程^[3]。

3. 可注射性:对于传统的材料移植,存在着创伤大、手术过程复杂的不足,而可注射性的生物材料可避免这一问题,极大降低手术创伤,且操作简单、适应范围广。可注射水凝胶在组织内可易延展而不开裂,填充组织中的三维空间,并能同时保持组织的弹性。实现可注射性,常通过化学或物理方法制造凝胶微粒,即将块状水凝胶造粒形成微米级颗粒^[4]。目前,可注射水凝胶作为支架或载体如药物、细胞、蛋白质

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81971364, 81771562)

作者单位:430000 武汉大学人民医院妇产科

通讯作者:洪莉,主任医师,电子邮箱:dr_hongli@whu.edu.cn

和生物活性分子在治疗疾病和癌症以及组织修复和再生方面的应用已得到广泛研究^[5-7]。值得注意的是,温敏性可注射水凝胶正成为热点。温敏性水凝胶可以响应于温差而表现出亲水-疏水转变或构象变化而引起共聚水溶液由液相转向固相的物理状态。温敏可注射水凝胶已被用于递送药理学和细胞疗法在各种软组织的应用^[8]。有研究将壳聚糖/甘油磷酸酯(CS/GP)原位成胶制剂,CS/GP在室温下处于液态,在微创给药到所需组织后,由于温度升高,它会形成固体状凝胶,并且这种热敏水凝胶具有良好的生物相容性、低免疫反应、抗菌性、细胞黏附性和塑性^[9]。

4. 机械力学性能:针对不同的组织器官环境与载体性能要求,需要适合强度的机械力学性能,通过不同方法对水凝胶的化学及物理修饰,从而改变其机械力学性能,使得在不同环境中水凝胶的适用范围也变得更为广阔。目前,常利用化学和(或)物理交联提高机械性能,如多肽在水溶液中的自组装能力调节藻酸盐/多肽杂化水凝胶的硬度,调节pH值变化来调节正负电荷含量从而改变水凝胶的力学性能^[10,11]。有研究通过用水凝胶搭载脂肪干细胞(ADSCs),并结合细胞外基质(ECM),以弥补ECM力学性能差的不足,从而为组织提供机械支持,使其适合于细胞分化并调节细胞行为^[12,13]。这种策略也正成为再生医学的热点。

5. 支架载体结构:在组织工程的应用中,细胞、药物以及生物活性分子需要合适的载体支架环境来维持其活性,实现增殖、缓释等效应。水凝胶由许多具有亚微米或纳米孔径的聚合物网络组成,有利于细胞迁移、营养以及代谢物质的交换。近年来,大孔水凝胶作为细胞输送载体和组织工程支架受到越来越多的关注。凝胶支架中大孔的引入不仅提高了其渗透性,促进了营养物质的运输,而且为细胞黏附、增殖和细胞外基质沉积创造了空间/界面^[14]。模拟天然细胞外基质(ECM)的凝胶材料已被用作组织工程支架、干细胞治疗的注射载体和三维(3D)细胞培养平台,被用于基础研究、临床研究与临床应用。如被用作支架为细胞生长提供仿生3D微环境,搭载抗生素促进伤口愈合等^[15,16]。

二、水凝胶在盆底功能障碍性疾病中的应用

1. 水凝胶在盆底器官脱垂中的应用:网片修补既往是用于盆腔器官脱垂的重要治疗方式,但2008年和2011年FDA警告合成阴道聚丙烯网片在盆腔

器官脱垂(POP)治疗中具有严重不良影响,其使用备受争议。有研究通过整合含子宫内间充质干细胞(EMSC)的水凝胶,以改善网片的生物相容性并恢复阴道脱垂组织的强度^[17,18]。Paul等^[19]从人子宫内膜活检组织中提纯的子宫内间充质干细胞/基质细胞(EMSCs),在将芦荟-海藻酸钠(AV-ALG)复合水凝胶水凝胶中生物打印到熔融电纺(MES)网状物上并移植到小鼠体内。在小鼠体内的急性异物反应评估显示,印制在MES结构上的EMSC促进了组织整合、EMSC保留和增加了抗炎M2巨噬细胞表型,这有望用于盆腔器官脱垂(POP)治疗和可能的其他移植增强手术。同样,在兔的POP模型中,载有葛根素(Pue)的光交联明胶水凝胶(GelMA)通过抑制嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的聚集来调节炎症,同时通过转化生长因子/蛋白酶(TGF- β /MMPs)途径干预基质的再生/重塑,以修复兔模型中的骨盆底筋膜^[20]。此外,水凝胶也可用于干预POP的发病机制过程,有研究表明,蛋白酶MMP-9是ECM降解的关键因素,在小鼠和患有POP的女性的阴道组织中均被上调,另一方面已发现fibulin-5(一种弹性生成物)可抑制阴道壁中的MMP-9,因此,将含有fibulin-5的水凝胶注射至阴道壁,并在后数周内抑制了MMP-9,并且水凝胶还延长了fibulin-5的1/2寿命。这些结果支持了将fibulin-5释放水凝胶开发为POP的新疗法的想法^[21]。

2. 水凝胶在压力性尿失禁中的应用:对于尿失禁的治疗,在麻醉条件下,将水凝胶在尿道或膀胱颈的黏膜下组织注射以压迫尿道,改善尿道包绕,从而增加对尿流的阻力^[22]。目前,有临床研究将聚丙烯酰胺水凝胶注射到尿道周围以用于女性压力性尿失禁的治疗,发现治疗1年后,患者的24h尿失禁次数与频率均明显减少,生活质量明显提高。有研究认为聚丙烯酰胺水凝胶是治疗女性尿失禁的一种安全的干预措施,认为在不适合进行中尿道吊带手术的患者中,经尿道注射聚丙烯酰胺水凝胶可减轻尿失禁症状,是一项非常有用的应对办法^[23-25]。另外,用水凝胶搭载干细胞或细胞因子等用于尿失禁的治疗也成为了近年来的研究热点。有研究通过负载双生长因子的原位凝胶,包含神经生长因子(NGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),一方面作为填充剂增加尿流阻力,另一方面从膨胀剂中依次释放生长因子(先是NGF,然后是bFGF)可以防止早期神经变性,并促进尿道周围受损平滑肌的再生/再神经支配(增强尿

道周围括约肌的功能),从而增强尿道周围的生物功能^[26]。

3. 水凝胶在大便失禁中的应用:大便失禁繁多原因、机制尚未清楚,治疗方案较多,强调个体化治疗^[27]。近年来,注射扩张剂治疗肛门失禁,其通过增加肛门括约肌之间或肛管黏膜下间隙压力和吻合口来防止气体或粪便渗漏,已成为一种颇具吸引力的微创治疗方法。有研究经肛门黏膜下注射聚丙烯酰胺水凝胶,分别于术后2、6、12个月采用CCIS和大便失禁生活质量量表(FIQL)进行随访,结果发现,患者的大便失禁症状改善,尤其是松散型大便失禁有明显改善^[28]。

三、水凝胶在盆底功能障碍性疾病中的应用中存在的问题

水凝胶在盆底功能障碍性疾病的治疗中展现了巨大潜力,但在研究现阶段依然有许多不足。水凝胶虽然可通过化学交联等方法调节其性质,但一些在快速变化的环境条件下或使用有毒有机试剂制成的水凝胶或多或少对人体有害,这使得不同修饰的水凝胶在体内近、远期的组织反应与并发症都有待于进一步研究。其最常见的不良反应是注射部位疼痛和尿路感染^[23, 29]。另一方面,由于水凝胶在体内的生物降解,为了保证远期疗效也需要重复注射,这增加了患者的痛苦。

四、展望

水凝胶具有良好的生物相容性、力学特性、可修饰性、可注射性等多种性质,具有创伤小、安全、简便、体内并发症少等优点,与3D打印、干细胞治疗、缓释药物相结合也为PFD的治疗提供了更多的治疗思路。尤其是针对难以手术的老年人群,可降低手术创伤,减轻治疗的经济压力,提高患者生活质量。目前,在基础研究与临床研究水凝胶的治疗效果也显示出了巨大潜力,这也提示着水凝胶在盆底功能障碍性疾病的治疗中具有广阔前景。但是,针对不同修饰的水凝胶在生物体内的反应的差异,对于治疗的远期效果与不良反应,都有待于进一步的研究证实。针对不同的性质,目前尚未开发出性质优良且全面的水凝胶,其应用方面还需要进一步的探索与改进,来满足不同的治疗需要。这些问题也将是以后的研究热点。随着材料学、组织工程学与再生医学的发展,更多新型材料的研发,实验技术的改进,将不断优化水凝胶的性能,改善其应用,这将为盆底功能障碍性疾病的治疗带来新的曙光。

参考文献

- Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction [J]. *Obstetr Gynecol Clin North Am*, 2009, 36(3): 421-443
- Su F, Wang Y, Liu X, *et al.* Biocompatibility and in vivo degradation of chitosan based hydrogels as potential drug carrier [J]. *J Biomat Sci Polymer Ed*, 2018, 29(13): 1515-1528
- Zhou N, Liu C, Lv S, *et al.* Degradation prediction model and stem cell growth of gelatin-PEG composite hydrogel [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2016, 104(12): 3149-3156
- Linh NVV, Thinh NT, Kien PT, *et al.* Injectable nanocomposite hydrogels and electrosprayed nano(micro) particles for biomedical applications [M]. Singapore: Springer Singapore, 2018, 1077, 225-249
- Lee JH. Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering [J]. *Biomater Res*, 2018, 22: 27
- Norouzi M, Nazari B, Miller DW. Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(11): 1835-1849
- Pal A, Vernon BL, Nikkhah M. Therapeutic neovascularization promoted by injectable hydrogels [J]. *Bioact Mater*, 2018, 3(4): 389-400
- Hoang TT, Sinh LH, Huynh DP, *et al.* Self-assemblable polymer smart-blocks for temperature-induced injectable hydrogel in biomedical applications [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 19
- Tahrir FG, Ganji F, Ahooyi TM. Injectable thermosensitive chitosan/glycerophosphate-based hydrogels for tissue engineering and drug delivery applications: a review [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2015, 9(2): 107-120
- Ochbaum G, Davidovich-Pinhas M, Bitton R. Tuning the mechanical properties of alginate-peptide hydrogels [J]. *Soft Matter*, 2018, 14(21): 4364-4373
- Kousar A, Feng C. Controlled mechanical properties and supramolecular chirality of hydrogels via pH change [J]. *Methodsx*, 2019, 6: 417-423
- Huang Q, Zou Y, Arno MC, *et al.* Hydrogel scaffolds for differentiation of adipose-derived stem cells [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(20): 6255-6275
- Zhu Y, Zhang Q, Shi X, *et al.* Hierarchical hydrogel composite interfaces with robust mechanical properties for biomedical applications [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(45): 1804950
- Fan C, Wang DA. Macroporous hydrogel scaffolds for three-dimensional cell culture and tissue engineering [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(5): 451-461
- Chen M, Feng Z, Guo W, *et al.* PCL-MECM-based hydrogel hybrid scaffolds and meniscal fibrochondrocytes promote whole meniscus regeneration in a rabbit meniscectomy model [J]. *ACS Applied Mater Interfaces*, 2019, 11(44): 41626-41639
- Grolman JM, Singh M, Mooney DJ, *et al.* Antibiotic-containing agarose hydrogel for wound and burn care [J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(6): 900-906

2 表达。

综上所述, 告达庭可能通过抑制 DNMT1, 减少 DNA 甲基化, 上调 Axin 蛋白, 进而减少 β -catenin 核转入, 抑制下游癌基因表达, 促进卵巢癌细胞凋亡。本研究为告达庭应用于临床治疗提供实验基础, 但告达庭具体的作用机制还需开展深入研究。

参考文献

- 1 Fei HR, Cui LY, Zhang ZR, *et al.* Caudatin inhibits carcinomic human alveolar basal epithelial cell growth and angiogenesis through modulating GSK3 β / β -catenin pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3403-3410
- 2 Fei HR, Chen HL, Xiao T, *et al.* Caudatin induces cell cycle arrest and caspase-dependent apoptosis in HepG2 cell[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(1): 131-138
- 3 Waisberg J, Saba GT. Wnt-/- beta-catenin pathway signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(26): 2631-2635
- 4 苏尚, 吴畏. Wnt/ β -catenin 信号通路对靶基因转录的调控[J]. *中国科学*, 2014, 44(10): 1029-1042
- 5 李圣杰, 杨之斌. Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子在肝癌靶向治疗中的研究进展[J]. *山东医药*, 2016, 56(10): 99-101
- 6 周晓雷, 朱重悦, 张世光, 等. NDRG2 通过抑制 β -catenin 表达和入核调控乳腺癌细胞增殖[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(12): 981-988
- 7 薛晖, 赵东明, 郑乐, 等. BORIS、CyclinD1 蛋白在上皮性卵巢

- 癌中表达及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(4): 331-333
- 8 田海萍, 马莉琼, 黑静雅, 等. p16、p53、BRAF、Bcl-2 在卵巢浆液性肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 16(28): 2865-2870
- 9 陈笑, 李乐赛, 陈亦乐. DNA 甲基化在肿瘤诊断和治疗中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(9): 1476-1480
- 10 Yao J, Zhou B, Zhang J, *et al.* A new tumor suppressor lncRNA ADAMTS9-AS2 is regulated by DNMT1 and inhibits migration of glioma cells[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(8): 7935-7944
- 11 Li J, Lu J, Ye Z, *et al.* 20(S)-Rg3 blocked epithelial-mesenchymal transition through DNMT3A/miR-145/FSCN1 in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53375-53386
- 12 Song X, Wang S, Li L. New insights into the regulation of Axin function in canonical Wnt signaling pathway[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(3): 186-193
- 13 陶玲, 于春霞, 李霞, 等. β -连环蛋白、轴蛋白在卵巢上皮细胞癌组织中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(15): 2356-2358
- 14 全柳霞, 吴立然, 李晶. Axin2 基因对肝癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子表达的调控及机制[J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 5(32): 512-516
- 15 Tsou JA, Shen LY, Siegmund KD, *et al.* Distinct DNA methylation profiles in malignant mesothelioma lung adenocarcinoma and non-tumor lung[J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(2): 193-204

(收稿日期: 2021-03-31)

(修回日期: 2021-04-02)

(接第 157 页)

- 17 Emmerson S, Mukherjee S, Melendez-Munoz J, *et al.* Composite mesh design for delivery of autologous mesenchymal stem cells influences mesh integration, exposure and biocompatibility in an ovine model of pelvic organ prolapse[J]. *Biomaterials*, 2019, 225: 119495
- 18 Faulk DM, Londono R, Wolf MT, *et al.* ECM hydrogel coating mitigates the chronic inflammatory response to polypropylene mesh[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8585-8595
- 19 Paul K, Darzi S, McPhee G, *et al.* 3D bioprinted endometrial stem cells on melt electrospun poly epsilon-caprolactone mesh for pelvic floor application promote anti-inflammatory responses in mice[J]. *Acta Biomater*, 2019, 97: 162-176
- 20 Qin M, Jin J, Saïding Q, *et al.* In situ inflammatory-regulated drug-loaded hydrogels for promoting pelvic floor repair[J]. *J Control Release*, 2020, 322: 375-389
- 21 Good MM, Montoya TI, Shi H, *et al.* Thermosensitive hydrogels deliver bioactive protein to the vaginal wall[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e186268
- 22 Hussain SM, Bray R. Urethral bulking agents for female stress urinary incontinence[J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(3): 887-892
- 23 Kasi AD, Pergialiotis V, Perrea DN, *et al.* Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature[J]. *Int Urogynecol J*, 2016, 27(3): 367-

375

- 24 Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K, *et al.* Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure[J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(3): 722-726
- 25 Altman D, Ghilotti F, Bellocco R, *et al.* Transurethral polyacrylamide hydrogel injection therapy in women not eligible for midurethral sling surgery[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017, 23(5): 318-323
- 26 Oh SH, Bae JW, Kang JG, *et al.* Dual growth factor-loaded in situ gel-forming bulking agent: passive and bioactive effects for the treatment of urinary incontinence[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(1): 5365
- 27 Saldana Ruiz N, Kaiser AM. Fecal incontinence - challenges and solutions[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 11
- 28 Altman D, Hjern F, Zetterstrom J. Transanal submucosal polyacrylamide gel injection treatment of anal incontinence: a randomized controlled trial[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(5): 528-533
- 29 Kong W, Gao Y, Liu Q, *et al.* The effects of chemical crosslinking manners on the physical properties and biocompatibility of collagen type I/hyaluronic acid composite hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 160: 1201-1211

(收稿日期: 2020-11-17)

(修回日期: 2020-11-20)