

## 综 述

## 基于生物材料的水凝胶传递系统在宫腔粘连中的应用

林立君<sup>1,2,3</sup>, 武国华<sup>4</sup>, 彭昌盛<sup>1,2,3</sup>, 陈慧<sup>1,2,3\*</sup>

基金项目:四川省自然科学基金项目(项目编号:2024NSFSC0723)

作者单位:610066 四川 成都,1. 四川大学华西第二医院妇产科;2. 四川大学出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室;3. 四川大学华西第二医院生殖内分泌与生殖调控研究室;4. 四川大学生物材料工程研究中心

作者简介:林立君,毕业于四川大学,博士研究生在读,主治医师,主要研究方向为生殖内分泌

\* 通信作者, E-mail: chenhui2022@scu.edu.cn

【关键词】生物材料;水凝胶;宫腔粘连

【中图分类号】R 711.74

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)12-045-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.12

宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)是由于创伤、感染等原因导致内膜基层受损后异常愈合,主要临床表现为月经量减少、闭经、不孕、妊娠异常及胎盘异常等,给患者的生育功能及身心健康造成巨大影响。目前,我国 IUA 发病率居高不下,并且随着宫腔手术的增加呈逐年增长趋势。文献报道多次人工流产、刮宫所致的 IUA 发生率高达 25%~30%。宫腔镜宫腔粘连分离术是治疗 IUA 的理想选择,但术后再粘连率高达 62.5%,妊娠成功率仅 22.5%~33.3%<sup>[1]</sup>。尤其是重度 IUA 尚无有效恢复生育功能和月经生理的治疗方法。再生医学是针对细胞、组织、器官缺陷性疾病的新兴医学分支,主要包括细胞治疗、组织工程、原位诱导组织器官再生和医疗性克隆等<sup>[2]</sup>。水凝胶作为理想的载体材料具有良好的保水性、体积膨胀能力和一定的弹性,其低界面张力和良好的粘附性显著降低了对组织的刺激,同时提高了有效成分的扩散性和留存时间。近年来,水凝胶被广泛用于构建药物递送系统,包括雌激素、干细胞及生物制剂,以促进内膜损伤的修复。本文回顾近年来这一领域不同类型的水凝胶,并探讨其设计原理、作用机制及未来发展趋势,以期为后续研究提供参考。

### 1 使用生物聚合物水凝胶作为 IUA 的机械屏障

水凝胶是由水溶性或亲水聚合物通过某些化学或物理交联形成的,并由一个亲水的三维网络结构组成,水凝胶因其在药物释放、三维细胞培养和模拟细胞外基质等方面的优异特性而被广泛应用于组织工程领域<sup>[3]</sup>。传统的水凝胶半衰期短,已有多重改善传统水凝胶特性的制备方法,包括物理交联、化学交联、辐射交联和接枝聚合,共价交联水凝胶因形成更持久的屏障而显示出更强的防粘连效果,而物理化学交联水凝胶的效果相对较弱<sup>[4]</sup>,自然生物聚合物或合成聚合物通常以交联网络的

形式存在,这些交联结构由单体或多种聚合物交联形成三维网络,不仅提供了结构支撑,还赋予材料特定的物理和化学特性。根据所用聚合物的种类和交联方式,交联网络可以表现出不同的生物相容性、机械强度、热敏感性及 pH 稳定性<sup>[5]</sup>。

自交联透明质酸是通过引入交联剂对水凝胶进行化学交联改进而得到的<sup>[6]</sup>。通过在水相中进行自由基聚合,使用交联剂 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺合成了由高甲基化果胶和部分中和的聚丙烯酸组成的超吸水水凝胶<sup>[7]</sup>。这种交联过程使其获得更高的粘附性和在损伤表面的停留时间更长<sup>[8]</sup>。双聚乙醇 N-羧基琥珀酰亚胺活性酯是一种改性聚合物,具备抗氧化性,能够有效清除自由基,并在生物环境中提供持久的保护,它与水凝胶结合形成的自愈水凝胶具有抗氧化和粘附特性,能够有效清除自由基和氧化剂,缓解氧化应激对细胞的损害。且具有良好的血液相容性和生物相容性,在动物模型中实现了较少的纤维组织生成和更好的子宫内膜再生<sup>[9]</sup>。

聚氧化乙烯是一种水溶性聚合物,能够吸水并形成凝胶状结构,与羧甲基纤维素形成的复合材料在动物实验中被证明能够有效减少术后粘连的形成。聚氧化乙烯的外层通过抑制蛋白质沉积和血栓形成发挥作用,而羧甲基纤维素则通过与组织表面相互作用,稳定地将凝胶粘附在创伤组织上。两者的结合不仅使羧甲基纤维素与创伤组织分离,还通过聚氧化乙烯的作用抑制了蛋白质间的相互作用,使其成为有效的抗粘连材料<sup>[10]</sup>。聚氧化乙烯比羧甲基纤维素更快从凝胶中释放,从而形成壳结构,其中羧甲基纤维素可以被聚氧化乙烯包覆,在宫腔镜检查后达到预防 IUA 的作用<sup>[11]</sup>。

壳聚糖是一种天然多糖,由甲壳素部分脱乙酰化而成。由于其可降解性、生物相容性、无毒性、抗菌活性以及一般的理化性质,已广泛应用于医用材料和生物医学

领域<sup>[12]</sup>。其亲水性受 pH 值、温度等因素的影响,在 pH 接近 6.2~6.3 时会出现沉淀。混合壳聚糖和水凝胶两种聚合物溶液,形成了在生理 pH(7.1)下稳定的水凝胶,其具有多孔微结构,适合用于药物的持续递送<sup>[13]</sup>。壳聚糖-肝素水凝胶能释放基质细胞衍生因子- $\alpha$ ,其作为趋化因子能将内源性酪氨酸激酶受体募集到受损区域,尤其是造血干细胞等干细胞,从而促进子宫内膜厚度和腺体数量恢复<sup>[14]</sup>。

纤维蛋白和成纤维细胞的过度沉积被认为是 IUA 的根本原因,可注射的颗粒聚(N-(2-羟乙基)丙烯酰胺)水凝胶具有密实的网络结构和良好的抗污特性,有助于在受损子宫内膜上创建一个清洁的环境,促进内膜再生。而且,抗污特性有利于清除黏附基质,在缺乏黏附基质的情况下,成纤维细胞的增殖和迁移受到限制,间接地抑制了成纤维细胞的活性。此外还具有可注射性和稳定性,能减少内膜纤维化面积,改善受损内膜的生育功能<sup>[15]</sup>。L-苯丙氨酸能抑制纤维母细胞的增殖,聚乙烯醇-聚 L-苯丙氨酸(PEBP)共聚物聚合形成环状,通过 $\pi$ - $\pi$ 堆积以及氢键形成了可注射的水凝胶,能够持续释放 L-苯丙氨酸,从而抑制成纤维细胞的增殖,抑制刮宫引起的子宫纤维化<sup>[16]</sup>。

波洛沙姆是聚丙烯氧化物和聚乙烯氧化物的共聚物,是一类水溶性非离子三嵌段共聚物,具有温和、无毒、无刺激性特性,经 FDA 批准,并被纳入美国和欧洲药典,被批准用作注射用药物辅料<sup>[17]</sup>。用于生物医学的温度响应性水凝胶通常是低于生理温度的液体,并能在特定组织周围的生理温度下快速形成凝胶<sup>[18]</sup>。波洛沙姆水凝胶是一种合成的热敏水凝胶,在体温下经历溶胶-凝胶转变,它们在低浓度下形成胶束溶液,在高浓度下形成透明的热可逆水凝胶,可以动态调整到子宫的形态和大小,从而在注射到子宫腔后创建一个具有良好支持的生物支架。当纳米复合芦荟/波洛沙姆水凝胶被进一步嵌入热敏性芦荟-波洛沙姆水凝胶中时,能促进子宫内膜间质细胞的增殖并抑制凋亡。动物实验提示子宫形态恢复和子宫纤维化率方面均显著改善,从而有效促进内膜再生并防止再粘连<sup>[19]</sup>。

## 2 生物聚合物水凝胶联合干细胞治疗 IUA

一项针对水凝胶在宫腔粘连分离术后能否降低 IUA 复发率的 meta 分析表明,水凝胶能够降低 IUA 的复发率,但对术后妊娠率没有显著影响<sup>[20]</sup>。对于 IUA 手术的患者,除了恢复子宫的解剖结构外,恢复生育功能同样至关重要。单独使用生物聚合物水凝胶来修复子宫缺损可能难以满足这一需求,因为恢复生育功能还需要综合考虑血管形成、自然细胞补充、瘢痕抑制,以及恢复月经周期等多个因素。在这方面,干细胞和生物制剂展现出良好的前景,可以有效促进子宫内膜的功能恢复。干细胞与生物聚合物的结合为 IUA 的治疗提供了新的机会,有望实现更全面的修复与生育功能的恢复。

多潜能骨髓间充质干细胞包括前体干细胞、成纤维细胞和免疫细胞,可以在组织再生过程中发挥更强的免疫调节能力。泊洛沙姆热可逆凝胶特性使其成为细胞包埋的理想载体,但随着凝胶浓度的增加,细胞活性会下降。维生素

作为新型有效的膜稳定剂,可能影响细胞外基质和胶原的稳定,维持细胞内活性氧水平,进而延缓细胞老化,促进大鼠骨髓基质细胞介导的子宫内膜再生<sup>[21]</sup>。

传统的水凝胶缺乏组织粘附性,使其在子宫内膜迅速修复和再生过程中不稳定,而使用胎盘间充质干细胞时也存在生物安全性风险,将两者结合不仅可以作为物理屏障,还促进内膜再生<sup>[22]</sup>。在自交联透明质酸凝胶中添加脂肪来源的间充质干细胞,将其用于 IUA 模型大鼠观察到可在早期有效阻止 IUA 粘附的形成,且整个观察期这一作用均增强,同时有助于提高子宫内膜容受性<sup>[23]</sup>。

通过优化人脐带间充质干细胞和积雪草苷微球的醛基功能化聚氧乙烯 F127 与改性透明质酸之间的混合比例,使水凝胶具有适当的孔径、良好的机械性能和缓慢释放积雪草苷的能力<sup>[24]</sup>。注射载有间充质干细胞的聚合物微球,也具有促进子宫内膜的再生和修复功能<sup>[25]</sup>。当氧化透明质酸和胍基化明胶的可注射水凝胶与人脐带间充质干细胞混合时,表现出良好的生物相容性,能够促进 IUA 大鼠的损伤子宫内膜快速恢复<sup>[26]</sup>。点击反应是一种高效的选择性强的化学反应,能够在温和的条件下快速进行,通常用于合成和连接小分子或聚合物,通过点击反应合成的水凝胶具有交联的水凝胶网络结构,并加载来源于人脐带的间充质干细胞,具有良好的生物正交性,能够适应子宫的复杂解剖结构,提升了干细胞的递送效率和活性,为重建内膜和恢复生育提供了新的希望<sup>[27]</sup>。

经血来源的干细胞与基于水凝胶的三维细胞培养基质的联合治疗能够减少炎症因子的表达,增加抗炎因子的表达,限制子宫内膜纤维化面积,减轻子宫内粘连,并部分恢复生育能力<sup>[28]</sup>。富含羊膜提取物的水凝胶,改善了经血来源的干细胞在体内外的存活率,并促进其在 IUA 子宫中的滞留,对改善子宫形态、内膜增殖、内膜容受性和抑制纤维化的效果增强<sup>[29]</sup>。蜕膜化的子宫内膜基质细胞与水凝胶结合并添加纤维蛋白原/凝血酶后可在短期内有效治疗受损的子宫内膜,且在小鼠模型中成功植入并实现正常发育<sup>[30]</sup>。

不同配比的明胶甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯化胶原蛋白组成复合水凝胶,微观结构呈现出更密集且互连的微孔结构,能够支持细胞的生长和迁移,对加载的羊膜间充质干细胞具有良好的细胞相容性,细胞可以持续释放超过 7 天,并保持正常的细胞功能,能够有效防止大鼠 IUA 模型中的腔道粘连形成<sup>[31]</sup>。

水凝胶在干细胞治疗中的应用潜力巨大,但目前仍主要处于实验阶段。未来研究将聚焦于水凝胶的安全性评估,以确保其在临床应用中的可靠性。合理的水凝胶设计可以降低干细胞治疗中的相关并发症,同时控制细胞的生长和存活时间,有利于推动干细胞技术向临床转化。

## 3 生物聚合物水凝胶联合生物制剂治疗 IUA

生物制剂是目前制药发展的前沿,包括多种免疫调节剂、基因治疗和靶向药物等,广泛应用于疾病的治疗。干细胞衍生的细胞外囊泡,如外泌体在纤维化疾

病的治疗中具有潜力,但其在靶组织中的滞留时间较短,限制了其应用。有许多研究提出了基于外泌体的水凝胶方案,以提高外泌体在子宫腔内的滞留时间,但不会造成功能损失,其中与生物材料结合的能力也使外泌体治疗成为一种更具潜力的临床转化策略。骨髓间充质干细胞的外泌体包括多种细胞因子和趋化因子,已被证明在组织修复和再生中发挥重要作用,且比活细胞给药更安全。交联透明质酸凝胶与骨髓间充质干细胞的外泌体结合的治疗模式创建了一个持续释放系统,能够修复大鼠的子宫内膜损伤,并促进妊娠<sup>[32]</sup>。胎盘间充质干细胞具有丰富的来源和非侵入性收集的优势,被认为是外泌体治疗 IUA 的新选择<sup>[33]</sup>。肿瘤坏死因子刺激基因 6 修饰的外泌体与可注射的热敏水凝胶结合,动物实验表明肿瘤坏死因子刺激基因 6 修饰的外泌体能够有效抑制炎症初期巨噬细胞激活,并在修复阶段维持巨噬细胞表型的平衡,抑制巨噬细胞与子宫间质成纤维细胞之间的相互作用,从而防止间质成纤维细胞向肌成纤维细胞的激活。可注射的热敏水凝胶可以促进肿瘤坏死因子刺激基因 6 修饰外泌体的持续释放,显著减少 IUA 的表现和内膜纤维化的程度<sup>[34]</sup>。蜕膜间质细胞的外泌体封装在海藻酸钠水凝胶支架中,可促进胶原消融、子宫内膜再生和生育恢复,用于修复子宫内膜损伤并恢复小鼠 IUA 模型中的生育能力<sup>[35]</sup>。热敏水凝胶通过延长人脐带间充质干细胞衍生的细胞外囊泡在子宫环境中的滞留时间,增强了其在 IUA 治疗中的疗效<sup>[36]</sup>。

将羊膜通过脱细胞、冻干和酶消化处理制备脱细胞羊膜生成的可注射水凝胶用于大鼠 IUA 模型,在伤口形成后立即进行注射,结果提示该方法保留了羊膜中的胶原成分,且该凝胶对温度敏感,移植后促进受损子宫内膜的再上皮化,减少纤维化,恢复子宫腔、再生了子宫内膜,提高微血管密度和怀孕率<sup>[37]</sup>。

明胶甲基丙烯酸酰胺和海藻酸钠制备的支架,通过微流体技术从单分散滴液模板复制而成。合成的支架载体具有外部和内部连通的孔结构,固化后可用于药物加载。在 IUA 大鼠模型中显示该支架显著改善了新生血管化、受损组织的细胞化和内膜修复,证明了其在临床应用中的潜在疗效<sup>[38]</sup>。

胶原蛋白是一种天然生物材料,也是细胞外基质的主要成分,对伤口愈合至关重要,Ⅲ型胶原蛋白在维持子宫内膜完整性和促进修复方面发挥着关键作用,因其固有的不稳定性 and 快速降解的问题,将其与透明质酸结合,可确保它更稳定持续地释放,从而促进子宫内膜再生,恢复生育能力<sup>[27]</sup>。细胞外脂肪提取物和铜离子( $\text{Cu}^{2+}$ )与聚乙烯醇结合形成的自愈水凝胶展现出良好的注射性、可降解性和抗菌性,具有促进细胞增殖、抑制氧化应激及抗凋亡等多种生物功能,能够在子宫内保持较长时间的有效药物释放。从而降低 IUA 动物模型中子宫积水的发生率,预防内膜纤维化的形成,改善内膜容受性及妊娠率<sup>[39]</sup>。丝素蛋白中的丝胶具有良好的生物相容性和促进伤口愈合的特性,成纤维生长因子 1 丝素蛋白水凝胶显著促进了子宫间质细胞的迁移和浸润能力,并能够长期稳定释放成纤维生长因子 1,抑制纤

维化的发生。试用于 IUA 大鼠模型中,显著降低了子宫内膜的纤维化程度,有效恢复了子宫腺体数量和子宫壁厚度,受孕率达 65.1%<sup>[40]</sup>。

粒细胞集落刺激因子在内膜再生中发挥着积极的作用,3D 打印的水凝胶结合持续释放微球系统,在体外制备 3D 打印的粒细胞集落刺激因子-3D 打印的水凝胶系统可实现药物分布的空间控制和结构个性化,提高粒细胞集落刺激因子的局部浓度,从而促进大鼠 IUA 模型局部内膜再生、显著抑制内膜组织纤维化<sup>[41]</sup>。富血小板血浆由于其机械性能有限以及生长因子释放过快导致在 IUA 中应用受限,可注射的双网络水凝胶可在子宫腔内定点激活富血小板血浆,实现生长因子的持续释放,进而提高治疗效果<sup>[42]</sup>。

$\beta$ -环糊精与不同多酚和环氧基交联负载  $\beta$ -雌二醇和褪黑素的环糊精基的多功能水凝胶在结构和力学上均表现出抗子宫粘连效果,且通过所含的  $\beta$ -雌二醇和褪黑素对损伤具有治疗作用<sup>[43]</sup>。可注射的水凝胶通过“硫醇-烯”点击反应合成,结合了非降解的两性离子聚合物与可生物降解的天然多糖,以实现良好的生物相容性和降解性,用于治疗因内膜损伤导致的子宫内膜粘连<sup>[44]</sup>。

聚羧乙基甲基丙烯酸酯水凝胶与负载雌二醇的介孔二氧化硅相结合,通过共价键和非共价配位键形成网络结构,使其机械性能优越,且具有良好的生物相容性,能够在模拟子宫液体环境中保持结构和机械性能长达 30 天。此外还能持续稳定地释放雌二醇,在促进子宫内膜细胞增殖和抑制纤维化进展方面显示出良好的治疗效果<sup>[45]</sup>。17 $\beta$  雌二醇肝素-泊洛沙姆热敏水凝胶能够有效激活 ERK1/2 和 MAPK p38 通路,将 17 $\beta$  雌二醇转运至受损的子宫内膜,促进受损子宫内膜再生,并抑制 IUA 模型中的细胞凋亡<sup>[46]</sup>。纳米复合芦荟/波洛沙姆水凝胶也可用于  $\beta$ -雌二醇( $\text{E}_2$ )的宫内递送,提高其溶解度并延长药物释放时间,以实现多重治疗效果并促进 IUA 的内膜再生。Pluronic F127/F68 结合姜黄素有效解决了姜黄素的溶解度和生物利用度低的问题,促进了姜黄素的溶解和持续释放,能够增强血管形成,同时抑制纤维化因子 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[47]</sup>。

角质形成细胞生长因子是一种强效的上皮组织修复因子,采用温度敏感的肝素修饰聚氧乙烯水凝胶作为支持基质递送角质形成细胞生长因子,冷却的溶液在 33 $^{\circ}\text{C}$  时迅速转变为具有适宜储存模量和损失模量的水凝胶,适用于子宫腔应用。体外和体内研究显示,该水凝胶能够延长角质形成细胞生长因子在大鼠受损子宫中的滞留时间,改善受损子宫的形态和功能<sup>[48]</sup>。

虽然基于生物材料的水凝胶传递系统在治疗 IUA 中已取得一些研究进展,但总体仍处于研究和探索阶段,许多水凝胶的低抗拉强度限制了其在承重应用中的效果,导致水凝胶在目标部位的移位。此外,水凝胶基质中疏水化合物的负载量和同质性有限,导致它们通常只能携带亲水性药物。虽然在温度调节释放治疗药物方面已经取得了一些进展,尤其是原位传递雌激素和外泌体等生物制剂水凝胶的研究中,但大部分研究仍停留在动物实验阶段,临床进展有限。

#### 4 小结

综上所述,目前治疗 IUA 的效果有限,术后复发率较高,而基于生物材料的水凝胶传递系统为 IUA 的治疗带来了新的希望。其可单独作为机械屏障防止术后粘连,也可与干细胞或各种生物制剂相结合形成功能性传递系统,促进子宫内膜修复再生。基于生物材料的水凝胶递送系统比传统的水凝胶力学性能稳定,可延长干细胞或各种生物制剂的宫内留存时间,在子宫内膜损伤修复方面具有广阔的应用前景。但大部分研究处于基础或动物研究阶段,未来这一领域仍有广阔的发展潜力。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [2] Edgar L, Pu T, Porter B, et al. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation [J]. Br J Surg, 2020, 107(7): 793-800.
- [3] Lam J, Kim K, Lu S, et al. A factorial analysis of the combined effects of hydrogel fabrication parameters on the in vitro swelling and degradation of oligo (poly (ethylene glycol) fumarate) hydrogels [J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 102(10): 3477-3487.
- [4] West JL, Hubbell JA. Comparison of covalently and physically cross-linked polyethylene glycol-based hydrogels for the prevention of postoperative adhesions in a rat model [J]. Biomaterials, 1995, 16(15): 1153-1156.
- [5] Chyzy AA-O, Tomczyk MA-O, Plonska-Brzezinska MA-O. Hydrogels as potential Nano-, Micro- and Macro-scale systems for controlled drug delivery [J]. Materials (Basel), 2020, 13(1): 188.
- [6] De Iaco PA, Stefanetti M, Pressato D, et al. A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model [J]. Fertility and Sterility, 1998, 69(2): 318-323.
- [7] Kowalski GA-O, Kijowska K, Witczak MA-O, et al. Synthesis and effect of structure on swelling properties of hydrogels based on high methylated pectin and acrylic polymers [J]. Polymers (Basel), 2019, 11(1): 114.
- [8] Acunzo G, Guida M, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study [J]. Hum Reprod, 2003, 18(9): 1918-1921.
- [9] Feng L, Wang L, Ma Y, et al. Engineering self-healing adhesive hydrogels with antioxidant properties for intrauterine adhesion prevention [J]. Bioact Mater, 2023, 27: 82-97.
- [10] Liu LS, Berg RA. Adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide composite gels [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2002, 63(3): 326-332.
- [11] Cheng M, Chang WH, Yang ST, et al. Efficacy of applying hyaluronic acid gels in the primary prevention of intrauterine adhesion after hysteroscopic myomectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Life (Basel, Switzerland), 2020, 10(11): 285.
- [12] Gholap AD, Rojekar S, Kapare HS, et al. Chitosan scaffolds: expanding horizons in biomedical applications [J]. Carbohydr Polym, 2024, 323: 121394.
- [13] Wenbo Q, Lijian X, Shuangdan Z, et al. Controlled releasing of SDF-1 $\alpha$  in chitosan-heparin hydrogel for endometrium injury healing in rat model [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 143: 163-172.
- [14] 亓文博. 温敏壳聚糖水凝胶的制备及其预防宫腔粘连的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [15] Xia W, Wang Q, Liu M, et al. Antifouling and injectable granular hydrogel for the prevention of postoperative intrauterine adhesion [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2023, 15(38): 44676-44688.
- [16] Wang B, Feng C, Dang J, et al. Preparation of fibroblast suppressive poly(ethylene glycol)-b-poly(1-phenylalanine)/poly(ethylene glycol) hydrogel and its application in intrauterine fibrosis prevention [J]. ACS Biomaterials Science and Engineering, 2021, 7(1): 311-321.
- [17] Chen WN, Shaikh MF, Bhuvanendran S, et al. Poloxamer 188 (P188), a potential polymeric protective agent for central nervous system disorders: a systematic review [J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(4): 799-808.
- [18] 魏蕾, 焦韵苹, 李娜, 等. 温度响应性水凝胶的制备及其对姜黄素的控制释放研究 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(1): 72-76.
- [19] Yao Q, Zheng YW, Lan QH, et al. Aloe/poloxamer hydrogel as an injectable beta-estradiol delivery scaffold with multi-therapeutic effects to promote endometrial regeneration for intrauterine adhesion treatment [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 148: 105316.
- [20] Fei Z, Bin Z, Xin X, et al. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2019, 58(6): 731-736.
- [21] Yang H, Wu S, Feng R, et al. Vitamin C plus hydrogel facilitates bone marrow stromal cell-mediated endometrium regeneration in rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 267.
- [22] Zhu Y, Wang T, Bao MJ, et al. Effect of stem cell conditional medium-loading adhesive hydrogel on TGF- $\beta$ 1-induced endometrial stromal cell fibrosis [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2023, 11: 1168136.
- [23] Xu X, Kong DS, Tian YP, et al. Autocross-linked hyaluronic acid gel and adipose-derived mesenchymal stem cell composites for the treatment intrauterine adhesions [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2021, 60(6): 1031-1037.
- [24] Hu Q, Xie N, Liao K, et al. An injectable thermosensitive Pluronic F127/hyaluronic acid hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells and asiaticoside microspheres for uterine scar repair [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 219: 96-108.
- [25] Xu B, Cao YX, Zheng Z, et al. Injectable mesenchymal stem cell-laden matrigel microspheres for endometrium repair and regeneration [J]. Advanced Biology, 2021, 5(8): e2000202.
- [26] Zhang D, Du Q, Li C, et al. Functionalized human umbilical cord mesenchymal stem cells and injectable ha/gel hydrogel synergy in endometrial repair and fertility recovery [J]. Acta Biomater, 2023, 167: 205-218.
- [27] Hu S, Dai Y, Xin L, et al. Minimally invasive delivery of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by an injectable hydrogel via Diels-Alder click reaction for the treatment of intrauterine adhesions [J]. Acta Biomaterialia, 2024, 177: 77-90.
- [28] Wu M, Wu S, Tan S, et al. Vitro Gel-loaded human MenSCs promote endometrial regeneration and fertility restoration [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2024, 11: 1310149.
- [29] Hao X, Zhang S, Li P, et al. Amniotic membrane extract-enriched hydrogel augments the therapeutic effect of menstrual blood-derived stromal cells in a rat model of intrauterine adhesion [J]. Biomaterials Advances, 2022, 142: 213165.
- [30] Kim YY, Park KH, Kim YJ, et al. Synergistic regenerative effects of functionalized endometrial stromal cells with hyaluronic acid hydrogel in a murine model of uterine damage [J]. Acta Biomater, 2024, 177: 77-90.



2019,89:139-151.

- [31] Feng M, Hu S, Qin W, et al. Bioprinting of a blue light-cross-linked biodegradable hydrogel encapsulating amniotic mesenchymal stem cells for intrauterine adhesion prevention [J]. ACS Omega, 2021, 6(36):23067-23075.
- [32] Liu F, Hu S, Yang H, et al. Hyaluronic acid hydrogel integrated with mesenchymal stem cell-secretome to treat endometrial injury in a rat model of Asherman's syndrome [J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(14):e1900411.
- [33] Lin Y, Li Y, Chen P, et al. Exosome-based regimen rescues endometrial fibrosis in intrauterine adhesions via targeting clinical fibrosis biomarkers [J]. Stem Cells Translational Medicine, 2023, 12(3):154-168.
- [34] Sun H, Dong J, Fu Z, et al. TSG6-Exo @ CS/GP attenuates endometrium fibrosis by inhibiting macrophage activation in a murine IUA model [J]. Advanced Materials, 2024, 36(21):e2308921.
- [35] Liang Y, Shuai Q, Zhang X, et al. Incorporation of decidual stromal cells derived exosomes in sodium alginate hydrogel as an innovative therapeutic strategy for advancing endometrial regeneration and reinstating fertility [J]. Advanced Healthcare Materials, 2024, 13(13):e2303674.
- [36] Yu S, Zhang X, Li W, et al. Thermosensitive hydrogel as a sustained release carrier for mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in the treatment of intrauterine adhesion [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2024, 22(1):570.
- [37] Li X, Li P, Wang C, et al. A thermo-sensitive and injectable hydrogel derived from a decellularized amniotic membrane to prevent intrauterine adhesion by accelerating endometrium regeneration [J]. Biomaterials Science, 2022, 10(9):2275-2286.
- [38] Cai Y, Wu F, Yu Y, et al. Porous scaffolds from droplet microfluidics for prevention of intrauterine adhesion [J]. Acta Biomater, 2019, 84:222-230.
- [39] Xu BF, Zhou MJ, Liu MY, et al. Bioactive injectable and self-healing hydrogel via cell-free fat extract for endometrial regeneration [J]. SMALL, 2023, 19(30):e2300481.
- [40] Guan C-Y, Wang F, Zhang L, et al. Genetically engineered FGF1-sericin hydrogel material treats intrauterine adhesion and restores fertility in rat [J]. Regenerative Biomaterials, 2022, 9:rbac016.
- [41] Wen J, Hou B, Lin W, et al. 3D-printed hydrogel scaffold-loaded granulocyte colony-stimulating factor sustained-release microspheres and their effect on endometrial regeneration [J]. Biomaterials Science, 2022, 10(12):3346-3358.
- [42] Qi J, Li X, Cao Y, et al. Locationally activated PRP via an injectable dual-network hydrogel for endometrial regeneration [J]. Biomaterials, 2024, 309:122615.
- [43] Aksoy EB, Kurus M, Turkuoglu I, et al. Synthesis of cyclodextrin-based multifunctional biocompatible hydrogels and their use in the prevention of intrauterine adhesions (Asherman's syndrome) after surgical injury [J]. ACS Omega, 2024, 9(29):31957-31973.
- [44] Zhang S, Jia E, Zhang W, et al. Injectable alginate-based zwitterionic hydrogels promoting endometrial repair and restoring fertility [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 275(Pt 1):133458.
- [45] Xie XY, Xu RJ, Ouyang HY, et al. A mechanically robust and stable estradiol-loaded PHEMA-based hydrogel barrier for intrauterine adhesion treatment [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2022, 10(42):8684-8695.
- [46] Zhang SS, Xu XX, Xiang WW, et al. Using 17 $\beta$ -estradiol heparin-polyoxamer thermosensitive hydrogel to enhance the endometrial regeneration and functional recovery of intrauterine adhesions in a rat model [J]. FASEB Journal, 2020, 34(1):446-457.
- [47] Zhang W, He Y, Chu Y, et al. Amorphous curcumin-based hydrogels to reduce the incidence of post-surgical intrauterine adhesions [J]. Regenerative Biomaterials, 2024, 11(rbae043):24.
- [48] Xu HL, Xu J, Zhang SS, et al. Temperature-sensitive heparin-modified polyoxamer hydrogel with affinity to KGF facilitate the morphologic and functional recovery of the injured rat uterus [J]. Drug Deliv, 2017, 24(1):867-881.

(收稿日期:2024-09-27 编辑:杨叶)

(上接第 39 页)

- [43] Guan X, Liu D, Zhou H, et al. Melatonin improves pregnancy outcomes in adenomyosis mice by restoring endometrial receptivity via NF-kappaB/apoptosis signaling [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24):1317.
- [44] Yang H, Xie Y, Yang D, et al. Oxidative stress-induced apoptosis in granulosa cells involves JNK, p53 and Puma [J]. Oncotarget, 2017, 8(15):25310-25322.
- [45] 李改珍, 王海滨. 雌孕激素与子宫内膜容受态 [J]. 生物医学转化, 2022, 4(4):37-44.
- [46] Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al. Estrogen receptor function; impact on the human endometrium [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:827724.
- [47] Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages [J]. J Reprod Immunol, 2012, 93(1):58-63.
- [48] Yang JH, Wu MY, Chang DY, et al. Increased interleukin-6 messenger RNA expression in macrophage-cocultured endometrial stromal cells in adenomyosis [J]. Am J Reprod Immunol, 2006, 55(3):181-187.
- [49] Maclean A, Barzilova V, Patel S, et al. Characterising the immune cell phenotype of ectopic adenomyosis lesions compared with eutopic endometrium; a systematic review [J]. J Reprod Immunol, 2023, 157:103925.
- [50] Siersbaek R, Scabia V, Nagarajan S, et al. IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor  $\alpha$  enhancers to drive breast cancer metastasis [J]. Cancer Cell, 2020, 38(3):412-423. e9.
- [51] Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility [J]. Reprod Biomed Online, 2012, 24(1):35-46.
- [52] Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis [J]. Fertil Steril, 2011, 95(7):2228-2235, 2235. e2221.
- [53] Grandi G, Mueller MD, Papadia A, et al. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis [J]. J Reprod Immunol, 2016, 117:30-38.

(收稿日期:2024-06-06 编辑:陈郢霖)