

·综述与进展·

壳聚糖基水凝胶调控感染性骨缺损微环境的研究进展

翁家成¹ 周云¹ 段小群¹ 朱依淳^{2▲}

1. 桂林医科大学药学院，广西桂林 541199；2. 澳门科技大学医学院药学院，澳门 999078

[摘要] 感染性骨缺损同时存在细菌持续定植、生物膜、炎症失衡、氧化损伤和低灌注，感染控制与骨重建难以同步。壳聚糖易衍生并可构建可注射水凝胶，适合局部递药和不规则缺损填充。本文结合近年相关研究，从感染特异性微环境、网络与载荷设计、抗感染调控、免疫—血管—成骨连续重塑及临床转化评价归纳证据。现有体系多按早期抑菌、继之调炎和成骨设计，但触发阈值、湿态力学、降解—释药耦合及模型临床相关性仍不足。转化研究应明确适应证，在清创、规范抗菌和稳定固定背景下评价无复发感染控制，再考察灌注、新骨质量和力学恢复，并验证可推注性、成胶窗口、灭菌及批间一致性。

[关键词] 壳聚糖；水凝胶；感染性骨缺损；骨髓炎；微环境；骨再生；临床转化

[Abstract] Infected bone defects combine bacterial persistence, biofilms, dysregulated inflammation, oxidative injury, and poor perfusion, hindering infection control and bone regeneration. Chitosan can form injectable hydrogels for local delivery and defect filling. This review summarizes evidence on infection-specific microenvironments, network and payload design, antimicrobial regulation, immune–vascular–osteogenic remodeling, and translation. Current systems often separate early bacterial control from later repair, but trigger thresholds, wet mechanics, degradation–release coupling, relevant models, sterilization, and batch consistency remain inadequately defined. Future studies should define target product profiles, compare candidates with debridement, standard antimicrobials, and stable fixation, and prioritize recurrence-free infection control before perfusion, bone quality, mechanical recovery, and surgical usability.

[Keywords] chitosan; hydrogel; infected bone defect; osteomyelitis; microenvironment; bone regeneration; clinical translation

[中图分类号] R318.08 **[文献标识码]** A

10.12201/bmr.202610.00018V1

1 引言

感染性骨缺损见于开放伤、内固定感染及骨髓炎清创后，需同时清除病原并重建骨性空间。高强度抗菌可损伤成骨及内皮细胞，过早植入富含生长信号的支架又可能为残菌提供界面，因此材料应协调抗感染、炎症、血供和成骨时序^[1-4]。

壳聚糖由甲壳素脱乙酰获得，其氨基和羟基便于羧甲基化、季铵化、磷酸化及多酚接枝。质子化氨基可与带负电的细菌表面相互作用，但抑菌效应受分子量、脱乙酰度、酸碱度（potential of hydrogen, pH）和菌种影响^[1]，并非固定特性。壳聚糖基水凝胶可原位填充不规则腔隙并容纳多类载荷，但交联密度、溶胀、降解及界面稳定也会影响疗效。

近年研究日益重视连续调控。没食子酸改性壳聚糖、生物活性玻璃和唾液酸构成的仿生凝胶，可兼顾初期防御、免疫调节和结构修复^[2]；迷迭香酸与壳聚糖形成动态网络，植入后以妥布霉素增强，可实现局部抑菌和巨噬细胞调节^[3]；壳聚糖基水凝胶与载磷霉素聚乳酸微粒的双重递送可延长抗菌暴露^[4]。本文从病灶微环境出发，分析相关设计及证据边界。

2 感染性骨缺损微环境的关键矛盾

2.1 病原体、生物膜与局部理化失衡

金黄色葡萄球菌可黏附坏死骨和植入物形成生物膜，降低代谢并限制药物渗透和免疫清除；胞内菌还会造成培养阴性假象。评价水凝胶应分别检测黏附、生物膜、浮游菌和胞内菌，并结合菌落计数、活死成像及结构观察。

感染灶的酸化、缺氧和蛋白富集常同时存在。酸化提高壳聚糖氨基质子化，使静电或热凝胶网络溶胀、交联点松动；含席夫碱等动态键时，低 pH 可促使网络解离并加快载荷释放^[6]。缺氧会延长低灌注，使凝胶持续接触乳酸、活性氧和蛋白酶。白蛋白、纤维蛋白原及坏死组织蛋白可遮蔽阳离子位点、竞争结合药物，并通过渗透或孔道沉积改变释放。因此应在酸性、低氧、含蛋白的组合介质中同步测定交联、失重和释药^[5-6]。

材料也可利用病灶成分。双网络凝胶可结合细菌表面蛋白和炎症因子，同时释放抗菌组分，以吸附削减（adsorptive removal，即通过材料位点富集细菌及炎症因子，降低其游离负荷）补充扩散给药^[5]。试验需采用含血清或模拟创面液，并设置非响应对照，排除竞争吸附和自然降解。

模型建立方式直接影响结论。细菌与材料同期植入接近污染性缺损；形成稳定骨髓炎后再清创和植入，则更贴近临床治疗情境。两者的生物膜成熟度、坏死范围和免疫状态不同。研究应报告菌株、接种量、感染确认、清创、系统用药、固定方式和观察期。短期菌量下降而无复发随访，尚不能证明感染生态位已逆转。

2.2 炎症、氧化应激与再生停滞

感染早期炎症参与杀菌，持续过量则破坏骨形成。Chen 等^[7]的工程化间充质干细胞释放人源抗菌肽（human cathelicidin antimicrobial peptide, LL-37），Fu 等^[8]的工程菌兼具抗菌、促血管和免疫调节作用，但均需控制存活、扩散及异常增殖。

活性氧早期参与防御，持续过量则破坏细胞膜、基质和微血管。Wu 等^[9]以温敏光热凝胶触发小槲碱脉冲释放，在 40~43 °C 处理的大鼠感染性颅骨缺损中观察到菌量下降、血管和新骨增加。光热强度、药物浓度和照射时程需共同限定；仅测表面温度，不能排除深部过热及邻近组织损伤。

免疫调节不等于持续促 M2 极化。阶段性离子释放凝胶先支持 M1 相关抗菌反应，再促进 M2 相关修复^[10]；双层多肽凝胶可通过快、慢释放实现时序调控^[11]。因此应报告菌量和免疫变化的时间对应关系。

3 壳聚糖基水凝胶的构建策略

3.1 网络与界面设计

构建壳聚糖基水凝胶应由病灶与术式反推材料参数。羧甲基化改善水溶性，磷酸化利于金属配位，季铵化维持正电性，多酚接枝增强湿黏附与抗氧化；但衍生化也会改变电荷、柔性和降解，故分子量、脱乙酰度、取代度、游离试剂及内毒素应纳入原料标准。动态共价键、配位或物理缔合可赋予剪切变稀和注后恢复，双网络则用于抑制溶胀与破裂^[12-13]。

负重部位还需区分填隙递送与承载固定。凝胶可结合仿生矿化胶原、镍掺杂微球或含锌无机相促进血管成骨^[14-15]，但大段长骨缺损仍应由支架或内固定承担主要载荷。网络强度宜满足定位和早期组织替代，不应以增密换取模量而牺牲释药、细胞迁入与降解匹配。

3.2 载荷与时序设计

载荷形式应服从治疗时序。游离抗菌药用于早期暴露，微球或纳米载体延长局部滞留并分级释放；磷霉素微球和妥布霉素凝胶表明，载体结构会改变释药^[3-4]。设计阶段应预设载量、允许突释、最低有效浓度维持时间及后续免疫或成骨信号的启动条件，据此形成适应证导向的候选配方；操作、灭菌及批间稳定性统一在转化阶段验证。

4 抗感染调控策略

4.1 壳聚糖本体与抗菌药递送

壳聚糖的阳离子性可干扰细菌包膜和膜通透性^[1]，但在生理 pH、盐和蛋白存在时作用可能减弱，通常仅作为辅助抗菌组分。羧甲基壳聚糖、三价铁和环丙沙星经配位形成的凝胶兼具抑菌和成骨支持^[16]；镁配位磷酸肌酸接枝壳聚糖基水凝胶递送万古霉素，可破坏生物膜，并借镁离子减轻骨溶解和支持成骨^[17]。交联离子因此也可能参与生物效应。

局部给药可提高病灶暴露，却不能替代清创或避免耐药。研究应按目标菌和生物膜浓度确定载量与释放节律，检测释放液抑菌活性和局部药物浓度，并与等剂量游离药及标准治疗比较。

温敏壳聚糖复合凝胶可在体温下成胶，并兼顾抗感染与骨再生^[18]；甲基丙烯酸酯化明胶（gelatin methacryloyl, GelMA）/羧甲基壳聚糖体系共同递送反应调节蛋白 YycF 编码基因（response regulator YycF gene, yycF）反义核酸和骨形态发生蛋白 2（bone morphogenetic protein 2, BMP-2），将细菌干预与成骨信号置于同一载体^[19]。前者需防止术中提前成胶，后者需控制核酸稳定性和生长因子剂量；联合载荷优于各单载荷时，方可判断协同。

4.2 非抗生素和响应型策略

非抗生素策略包括多酚、金属离子、抗菌肽、光热和催化组分。没食子酸接枝壳聚糖与聚多巴胺修饰羟基磷灰石结合，可提供黏附、抑菌、抗氧化和矿化作用^[20]；仿生壳聚糖体系加入唾液酸和生物活性玻璃，可在清除细菌后调节免疫并促进成骨^[2]。天然来源不等于无毒，仍需明确局部浓度、代谢及对成骨细胞和内皮细胞的剂量范围。

近红外光、pH、活性氧及细菌相关酶可作为释药信号，但响应不等于适合病灶。**需明确测定刺激能否达到响应阈值、响应时间及重复刺激后的剂量。**活性氧或金属离子持续释放会损伤宿主；抗氧化成分介入过早，又可能削弱吞噬杀菌。因此，除峰值效应外，还应确定响应起点、幅度和终止条件。

5 免疫、血管与成骨的连续重塑

5.1 从感染清除到炎症消退

细菌减少本身即可减轻炎症，炎症因子下降不能直接证明材料重编程免疫细胞。区分直接和继发效应时，应设置等菌量或灭活菌条件，并结合细胞共培养、通路阻断和时序取样。早期关注吞噬、菌落和促炎介质，随后观察巨噬细胞、破骨活动及成骨分化；空间染色或单细胞分析可判断细胞是否进入凝胶中心。

感染灶的免疫调节不能概括为促进 M2 极化。Jin 等^[10]以钙、锌阶段释放先维持 M1 相关抗菌反应，再转向 M2 相关修复；Chen 等^[11]的双层铁调素递送也保留这一时差。壳聚糖**基**水凝胶承载此类信号时，时序还受降解、扩散和细胞迁入影响。第 7 天甘露糖受体 C 型 1（mannose receptor C-type 1, CD206）**升高仅反映单一时间点的状态**；缺少早期菌量和免疫资料，不能判断感染是否受控。

活细胞或工程菌能持续产生效应分子^[17-8]，但活性与约束必须并重。封装网络既要维持细胞，又要限制逸散并设置终止措施。小分子和离子虽无增殖问题，仍可能全身暴露或蓄积。组分选择应服从缺损类型和风险，**不应仅因相关指标易于呈现而叠加功能。**

5.2 血管成骨耦联

感染和清创均会破坏微血管。形成可灌注的成熟血管后，新生骨才能获得氧和营养，抗菌药和免疫细胞也可进入缺损中心。温敏光热凝胶可同时控制菌量并促进血管和骨修复^[9]；含锌壳聚糖**基**水凝胶则通过离子释放促进内皮反应和成骨^[15]。血小板内皮细胞黏附分子 1（platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31）升高不等于灌注恢复，还应结合血管灌注、周细胞标志、组织氧合及空间分析。

载细胞和外泌体的壳聚糖微球可组织再生信号。将血管内皮生长因子和外泌体装入壳聚糖纳米纤维微球，再置于温敏水凝胶中，可延长局部信号并促进骨再生^[21]。蛋白和囊泡在制备、灭菌及储存中易失活，故应检测释放后的生物效价、空间分布和批次差异。血管生成过早也可能促进炎症扩散，需与抗菌阶段协调。

成骨结局应由多层证据构成：早期检测成骨分化，中期以影像和组织学评价新骨及矿化，后期结合界面与力学恢复。若材料兼具血管一成骨耦联，应显示灌注改善先于或伴随新骨向中心推进，并用阻断试验验证。

6 临床转化的验证路径

6.1 适应证与证据链

转化首先要明确目标产品特征与适应证。慢性骨髓炎清创死腔优先局部滞留、抗生物膜和复发控制；负重长骨缺损还须依赖稳定固定；炎症或血供障碍突出时，才考虑免疫和血管调节。组分删减和剂量拆分可确认独立增益，候选物不应只与空白凝胶比较，而应置于充分清创、规范系统抗菌和稳定固定的背景下评价^[4,16-18,22]。

证据链应按抑菌、生物膜或胞内菌、复发模型和负重缺损逐级推进。模型需报告感染成熟度、清创范围、病原学、固定方式和背景用药，并预设感染清除、复发、骨性愈合及力学恢复等终点。颅骨模型适合影像筛选，不能替代长骨负重模型；短期菌量下降也不能替代覆盖主要降解阶段的复发随访^[4,9,16-18]。

6.2 制造与术中实施

制造控制应把壳聚糖分子量、脱乙酰度和取代度，以及蛋白、内毒素、颗粒晶相、药物纯度、交联剂残留和混合误差列为关键质量属性，建立放行范围并考察批间差异、货架期及复溶后操作时限^[1,6,22-23]。灭菌方式须与载荷相容：辐照和湿热需复核链断裂、流变及生物效价，环氧乙烷需控制残留，含蛋白体系则应比较除菌过滤与无菌配制的适用性^[22]。

术中实施需联报混合顺序、针径、推速或压力、峰值推注力、成胶窗口、外流和术野可见性。Wassif 等^[22]用 19 G 针、40 mmHg 恒压测试感染性骨缺损复合体系，两处方流速分别为 (0.378 ± 0.076) 和 (0.187 ± 0.085) mL/min，纳米粒加入后 37 °C 成胶约 2.5 min，基础凝胶为 3.5 ~ 6.5 min；另一氧化琼脂糖/羧甲基壳聚糖体系以 1 mL 注射器、21 G 针和 1.0 mm/s 推速测得 12.84 ~ 约 20.8 N 的峰值推注力^[23]。恒压流速与峰值力不能直接换算，提示操作参数必须在统一装置和配方条件下比较。

6.3 安全评价与临床试验

药械组合产品应依据主要作用方式明确申报路径，并把局部药代、释放效价、耐药选择压力和材料去除可能性纳入失效分析。安全评价须覆盖交联剂、金属纳米颗粒、光热组分及高浓度局部抗菌药的系统暴露，并观察迟发炎症、异位矿化、神经血管损伤和材料残留；活细胞、外泌体或工程菌还需评估生物分布、免疫原性、逸散和可终止性^[7-8,15,17]。

首期临床研究宜选择清创充分、固定稳定且病原学资料完整的患者，并按急慢性病程、缺损大小、耐药菌及软组织覆盖情况分层；背景抗菌方案和清创原则应统一。除 30 d 操作相关不良事件外，主要随访应覆盖材料降解和骨愈合周期，报告无复发感染、生化与病原学证据、再次手术、骨性愈合、负重功能及患者报告结局。只有感染控制、骨修复和可实施性同时达到预设标准，才具备扩大验证的依据。

7 结语

壳聚糖**基**水凝胶可连接感染控制、炎症消退、血管进入和成骨，但功能叠加会增加剂量冲突、制造偏差和失效风险。后续研究应减少缺乏拆分对照的功能堆叠，先验证清创与抗菌背景下的感染清除

和复发，再评价灌注、新骨质量及力学恢复；同时明确触发阈值、湿态稳定性、可推注性、灭菌和批间一致性，形成可复现的转化证据。

表 1 壳聚糖水凝胶微环境调控的评价框架

目标	核心证据
控制	菌落、生物膜、胞内菌、复发
化还原	时序细胞谱、局部因子、活性氧
成骨	灌注、血管成熟、新骨与力学
响应	载量、阈值、突释、释放后效价
转化	原料属性、湿态性能、灭菌、批间差

[参考文献]

[1] Raafat D, von Bargaen K, Haas A, et al. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound[J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(12): 3764-3773.

[2] Li X, Huang M L, Chen T, et al. Biomimetic hydrogel strategy inspired by sea cucumbers: integrating antibacterial, osteoimmune, and osteogenic functions for infected bone repair[J]. Biomaterials, 2026, 330: 124080. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2026.124080.

[3] Wang Z, Chu Y, Du J, et al. Accelerating repair of infected bone defects through post-reinforced injectable hydrogel mediated antibacterial/immunoregulatory microenvironment at bone-hydrogel interface[J]. Carbohydr Polym, 2025, 351: 123082. DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.123082.

[4] Tucker L J, Person X J, DiFiore J M, et al. Dual chitosan hydrogel and polylactic acid microparticle delivery system reduces staphylococcal osteomyelitis and soft tissue infection[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2025, 11(1): 214. DOI: 10.1038/s41522-025-00840-5.

[5] Yu Q, Chen H, Li M, et al. Adsorbent of bacteria and inflammatory factors: injectable dual-network hydrogel for osteomyelitis treatment[J]. Biomaterials, 2026, 325: 123567. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123567.

[6] Wang X, Johnson M, Zhang N, et al. Stimuli-responsive chitosan-based injectable hydrogel for ‘on-demand’ drug release[J]. Mater Adv, 2023, 4(23): 6439-6448.

[7] Chen Y, Chen Q W, Fu F S, et al. Antibacterial peptides-produced cell hydrogel eliminates intracellular pathogens and remodels immune microenvironment for osteomyelitis therapy[J]. ACS Nano, 2025, 19(19): 18433-18449.

[8] Fu F S, Chen H H, Chen Y, et al. Engineered Bacillus subtilis enhances bone regeneration via immunoregulation and anti-infection[J]. Bioact Mater, 2025, 46: 503-515. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.01.003.

[9] Wu Y, Xie X, Luo G, et al. Photothermal sensitive nanocomposite hydrogel for infectious bone defects[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 22. DOI: 10.1038/s41413-024-00377-x.

[10] Jin C, Liang J, Wu J, et al. Temporal immunomodulatory hydrogel regulating the immune-osteogenic cascade for infected bone defects regeneration[J]. Adv Mater, 2026, 38(2): e14419. DOI: 10.1002/adma.202514419.

[11] Chen L, Chen Y, Xie X, et al. A bilayer hydrogel enables spatiotemporal delivery of distinct hepcidin forms to reprogram macrophage responses for repair of infected bone defect[J]. J Control Release, 2026, 395: 115008. DOI: 10.1016/j.jconrel.2026.115008.

[12] Wang Y, Ma S, Zhao Y, et al. Dynamically crosslinked chitosan-dextran-alginate hydrogels for on-demand osteomyelitis therapy[J]. Adv Mater, 2026, 38(28): e73080. DOI: 10.1002/adma.73080.

[13] Wang Y, Ma S, Zhao Y, et al. Chitosan and hyaluronic acid hydrogels with dual network hydrogels: mediating inflammatory modulation to promote healing of infected bone defects[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 274(Pt 1): 133124. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133124.

[14] Deng Y, Chen S, Li X, et al. Rapid neutralized and antibacterial hydrogels for osteogenesis in infected bone defect using dual network hydrogels[J]. Polym Bull, 2025, 13: 1611639. DOI: 10.3389/fbpol.2025.1611639.

[15] Lian L, Xu D, He C, et al. Zinc oxide nanoparticle chelated phosphocreatine-grafted chitosan composite hydrogels for accelerating bone regeneration and angiogenesis in bone defects[J]. J Biomed Mater Res (Lausanne), 2025, 12: 1729401. DOI: 10.1002/jbm.b.48001.

[16] Zhou T, Zhou H, Wang F, et al. An injectable carboxymethyl chitosan hydrogel scaffold formed via coordination bond for antibacterial and osteogenesis in osteomyelitis[J]. Carbohydr Polym, 2024, 324: 121466. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121466.

[17] Zhang P, Wang T, Qian J, et al. An injectable magnesium-coordinated phosphate chitosan-based hydrogel loaded with vancomycin for antibacterial and osteogenesis in the treatment of osteomyelitis[J]. Regen Biomater, 2024, 11: rbac049. DOI: 10.1093/rb/rbac049.

[18] Tian Y, Cui Y, Ren G, et al. Dual-functional thermosensitive hydrogel for reducing infection and enhancing bone regeneration in infected bone defects[J]. Mater Today Bio, 2024, 25: 100972. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.100972.

[19] Qin B, Dong H, Tang X, et al. Antisense yycF and BMP-2 co-delivery gelatin methacryloyl and carboxymethyl chitosan hydrogel composite for infective bone defects regeneration[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 5): 127233. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127233.

[20] Pang Y, Guan L, Zhu Y, et al. Gallic acid-grafted chitosan antibacterial hydrogel incorporated with polydopamine-modified hydroxyapatite for enhancing bone healing[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1162202. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1162202.

[21] Han S, Yang H, Ni X, et al. Programmed release of vascular endothelial growth factor and exosome from injectable chitosan nanofibrous microsphere-based PLGA-PEG-PLGA hydrogel for enhanced bone regeneration[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 1): 126721. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126721.

[22] Wassif R K, Elkheshen S A, Shamma R N, et al. Injectable systems of chitosan in situ forming composite gel incorporating linezolid-loaded biodegradable nanoparticles for long-term treatment of bone infections[J]. Drug Deliv Transl Res, 2024, 14(1): 80-102.

[23] Córdoba E A, Agudelo N A, Giraldo L F, et al. Exploring the potential of carboxymethyl chitosan and oxidized agarose to form self-healing injectable hydrogels[J]. Polysaccharides, 2025, 6(2): 49. DOI: 10.3390/polysaccharides6020049.

第一作者：翁家成 男 出生年月：2002 年 7 月 籍贯：福建泉州 本科毕业院校：华侨大学 学历：硕士生 学位：理学学士学位 学习专业：药学 目前就读于桂林医科大学药学院 研究方向为药物研发与转化
第一作者电子信箱：2275760452@qq.com。

通信作者：段小群，男，1972 年 10 月，博士，教授，中南大学和澳门科技大学博士研究生导师，中共党员，桂林医学院生物医药产业学院、产业技术研究院院长，广西壮族自治区化药口服固体制剂质量和疗效一致性评价工程研究中心主任。从事药理学和新药研究多年，有较丰富的研究经验，并掌握较先进的实验技术，主持国家自然科学基金 2 项，广西创新驱动发展专项 1 项，省部级科研课题十余项，累计获科研经费 1600 余万元，在国内外权威杂志上发表高水平研究论文六十余篇，获广西青年科技奖一项，获国家发明专利六项，实现科研成果转化多项。目前为全国药学会教育研究会常务理事，国家执业药师工作专家，广西药理学学会副理事长，广西药品评审专家，广西自然科学基金专家委员会委员，广西药师协会第二届理事会理事、中国民族医药学会药用资源分会常务理事。电子信箱：1073096468@qq.com；
朱依淳，1965 年 3 月出生于上海市，新加坡华人，药理学专家，欧洲科学与艺术学院院士，澳门科技大学副校长，澳门科技大学药学院院长、讲座教授，复旦大学讲座教授，澳门科大医院内科全科执业医师，入选全球顶尖前 10 万名科学家排名和斯坦福大学全球前 2% 顶尖科学家榜单。电子信箱：24207041025@stu.glmc.edu.cn。