

水凝胶负载药物治疗口腔黏膜病的研究进展

江琦¹ 张芳²

1. 山西医科大学医学科学院 太原 030001;

2. 山西医科大学口腔医学院·口腔医院 山西省口腔疾病预防与新材料重点实验室
山西省口腔疾病临床医学研究中心 太原 030001

[摘要] 口腔黏膜病作为一类复杂难治性口腔疾病，其治疗面临药物递送效率低、局部滞留时间短等关键挑战。水凝胶凭借其优异的理化特性，已成为口腔黏膜局部递药系统的理想载体。本文系统综述了水凝胶递药系统在口腔黏膜病治疗中的新进展，重点探讨了水凝胶核心特性、分类和载药释药机制以及水凝胶递药系统负载功能性成分治疗口腔黏膜病的研究现状。通过分析现有递药系统的技术优势与局限性，本文进一步提出水凝胶递药系统未来发展方向，为推动口腔黏膜疾病的精准治疗提供理论参考。

[关键词] 水凝胶递药系统；口腔黏膜病；小分子药物；中药有效成分

[中图分类号] R988.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026229



本文链接

OSID 码

Research progress of drug-loaded hydrogels for the treatment of oral mucosal diseases

Jiang Qi¹, Zhang Fang²

1. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. School and Hospital of Stomatology, Shanxi Medical University, Shanxi Provincial Key Laboratory of Oral Disease Prevention and New Materials, Shanxi Provincial Clinical Medical Research Center for Oral Diseases, Taiyuan 030001, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82301052); Shanxi Provincial Basic Research Program (202403021221153)

Correspondence: Zhang Fang, Email: zhangfangdoctor@sxmu.edu.cn

[Abstract] Oral mucosal diseases, which are complex and resistant to treatment, face key challenges such as low drug delivery efficiency and short local retention duration throughout treatment. Hydrogels, with their excellent physicochemical properties, have become ideal carriers for localized drug delivery systems in the oral mucosa. This article systematically reviews the latest progress in hydrogel drug delivery systems for the treatment of oral mucosal diseases, focusing on key characteristics, classification, drug delivery, and release mechanisms of hydrogels, as well as the current research status of hydrogel drug delivery systems loaded with functional components. By analyzing the technological advantages and limitations of current drug delivery systems, this paper further proposes the future development directions for hydrogel drug delivery systems, providing a theoretical reference for promoting the precise treatment of oral mucosal diseases.

[Key words] hydrogel drug delivery system; oral mucosal disease; small molecule drugs; active ingredients of traditional Chinese medicine

[收稿日期] 2025-04-02; [修回日期] 2025-11-10

[基金项目] 国家自然科学基金 (82301052); 山西省基础研究计划项目 (202403021221153)

[第一作者] 江琦, 硕士, Email: 1286138438@qq.com

[通信作者] 张芳, 副教授, 博士, Email: zhangfangdoctor@sxmu.edu.cn

cn

口腔黏膜病是指主要累及口腔黏膜组织的类型各异、种类众多的疾病总称^[1], 包括但不限于溃疡类疾病、大疱类疾病和斑纹类疾病^[2]。口腔黏膜病发病率高、发病机制复杂, 严重影响生活质量^[3]。口腔黏膜有丰富的毛细血管, 药物经黏膜吸

收可规避肝脏首过效应，提升病灶部位药物蓄积效率，同时减少全身用药不良反应^[4]。然而，口腔湿润环境及动态生理活动，会导致药物滞留时间短、有效浓度难以维持，黏膜屏障则严重制约药物渗透效率。传统剂型（如含漱液、药膜等）存在突释效应明显、黏附性差、患者依从性低（频繁给药或使用不适感）等问题，且难以适配复杂口腔解剖结构。现有递药系统普遍存在药物释放不可控，局部刺激性强及功能单一等瓶颈。

在此背景下，水凝胶因其三维网络结构展现出显著优势：通过物理/化学黏附机制可长效抵抗口腔唾液冲刷并精准靶向黏膜病灶；其智能响应性设计可响应口腔病灶微环境（如pH变化、酶表

达异常等），实现药物在病损部位精准释放与持续缓释，有助于提高药物的渗透性；其高含水量与生物相容性材料可模拟天然黏膜微环境，显著降低对病灶的刺激并促进黏膜组织的修复与再生^[5-8]。

基于水凝胶的递药系统在口腔黏膜类疾病中具有独特的优势，本文对水凝胶的核心特性、类别划分、药物负载与释放机制展开了深入探究，同时梳理了利用水凝胶递药系统搭载小分子药物、中药有效成分及其他功能性成分治疗口腔黏膜病的相关研究进展（图1）。未来，结合智能响应机制与多药联用策略，可推动水凝胶递药系统精准治疗口腔黏膜病的发展。

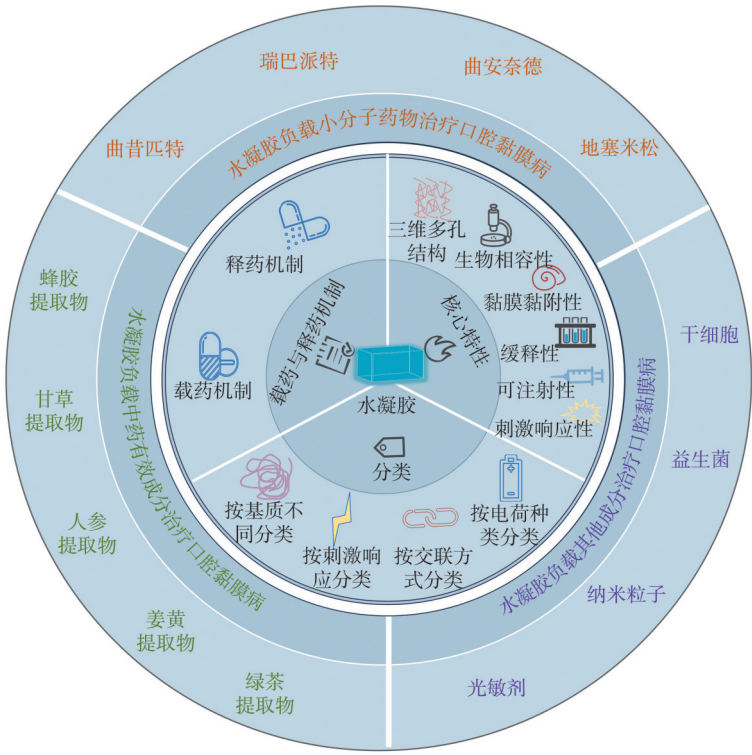


图 1 水凝胶负载药物治疗口腔黏膜病

Fig 1 Drug-loaded hydrogels for the treatment of oral mucosal diseases

1 水凝胶概述

水凝胶是来自天然或人工合成的一类具有三维结构的弹性网状体，由单体聚合而成，具有一系列优异的性能，在药物递送系统方面拥有巨大的潜力。本部分将重点阐述水凝胶的核心特性、主要分类方式及其作为递药系统的载药与释药机制。

1.1 水凝胶的核心特性

水凝胶的性能是其作为药物载体和生物材料

的基础，核心特性包括其三维多孔网络结构，该结构能容纳药物分子、提供细胞支架功能^[9]；优异的生物相容性是体内应用的前提，确保其对组织无不良反应^[10]；黏膜黏附性能够延长其在口腔等黏膜部分的滞留时间，提高局部药物浓度^[11]；缓释性可有效延缓药物扩散，实现可控释放^[12]；可注射性极大地方便了微创给药和填充不规则组织缺损^[13]；刺激响应性则能响应环境变化，为按需释药提供可能^[14]。这些特性共同构成了水凝胶作为理想药物载体的基石（表1）。

表 1 水凝胶的核心特性

Tab 1 The core characteristics of hydrogels

名称	优势	应用举例
三维多孔网络结构	能容纳药物分子,也提供了细胞支架功能	魔芋葡甘露聚糖水凝胶,具有高载药量 ^[9]
生物相容性	对组织无不良反应	一种化学改性透明质酸水凝胶,具有高度的生物相容性 ^[10]
黏膜黏附性	黏附在黏膜表面	以甲基丙烯酸明胶-甲基丙烯酸透明质酸为基质的水凝胶,具有优异的黏膜黏附性 ^[11]
缓释性	延缓药物扩散,实现可控释放	以壳聚糖、明胶、聚乙烯醇为基质的水凝胶可显著延长吉他霉素释放时间 ^[12]
可注射性	能够微创给药和填充不规则组织缺损	自修复可注射水凝胶在组织再生领域具有广泛应用 ^[13]
刺激响应性	能响应环境变化发生结构转变	热敏水凝胶可在特定温度下实现凝胶化 ^[14]

1.2 水凝胶的分类

水凝胶分类方式的多样,反映了其不同的属性与应用潜力。按基质进行分类,可水凝胶主要分为天然型与合成型。天然水凝胶^[15],如明胶、壳聚糖和海藻酸钠,通常具备优异的生物相容性和可降解,但机械强度相对较弱。相比之下,合成水凝胶^[16],如聚丙烯酸及其衍生物、聚乙二醇基水凝胶,通常结构明确、机械性能可调控性强、但需评估其生物相容性。按刺激响应性进行分类,水凝胶展现出智能化特性。其中温度敏感型水凝胶能在特定温度发生溶胶-凝胶相变^[17];光敏感型

水凝胶可通过特定波长光照触发结构变化^[18];pH敏感型水凝胶在不同的pH环境下有不同的溶胀变化^[19]。这些“智能”响应类型在口腔局部给药中应用前景广阔。按交联方式进行分类,可分为物理交联和化学交联两大类。物理交联依靠可逆的非共价键形成网络^[20];而化学交联则通过稳定的共价键构建网络,通常具有更高的机械强度和长期稳定性^[21]。按水凝胶所带电荷进行分类,水凝胶可分为中性型^[22]、阳离子型^[23]、阴离子型^[24]和两性离子型^[25](表2)。

表 2 水凝胶的分类

Tab 2 The classification of hydrogels

分类	名称	特点	应用举例
基质不同	天然基质	生物相容性优异,可降解,机械强度较弱	三甲基壳聚糖水凝胶封装干细胞,生物相容性良好 ^[15]
	合成基质	结构明确,机械性能易调控,需评估生物相容性	聚乙二醇衍生物-ε-聚赖氨酸水凝胶,机械强度优异 ^[16]
刺激响应不同	温度敏感型	特定温度发生溶胶-凝胶相变	37℃触发凝胶化,大鼠口腔溃疡模型治疗效果显著 ^[17]
	光敏感型	特定波长光照诱导结构变化	负载Cu ₂ Se纳米片水凝胶,激光照射下发生溶胶-凝胶相转变 ^[18]
	pH敏感型	响应环境pH变化;调节溶胀行为	创伤pH刺激下持续释放藏红花酸,减轻伤口炎症 ^[19]
交联不同	物理	非共价键连接,可逆性强,易降解	12h自愈效率94.7%,兼具自修复性能与机械强度 ^[20]
	化学	共价键连接,机械强度高,长期稳定性好	希夫碱键构建,兼具良好的热稳定性与黏弹性 ^[21]
电荷不同	中性型	不带电荷	聚乙烯醇水凝胶 ^[22]
	阳离子型	带正电荷	含季氨基团的水凝胶 ^[23]
	阴离子型	带负电荷	含羧基的聚丙烯酸水凝胶 ^[24]
	两性离子型	兼具正负电荷基团,可在特定pH条件下表现出不同电荷性质	含有季氨基团与末端磺基的磺基甜菜碱水凝胶 ^[25]

1.3 水凝胶的载药与释药机制

水凝胶的载药与释药行为是其作为药物载体的核心效能,载药过程主要通过物理或化学机制实现,物理载药依赖药物分子在水凝胶网络孔隙中的物理吸附或包埋^[26],化学载药则通过更稳定的方式,包括将药物分子通过共价键连接到聚合物链上^[23]、利用带相反电荷的药物与水凝胶网络进行离子交换^[25],以及利用环糊精等的主客体包合作用来实现定向结合^[27]。影响药物负载率的主要因素涵盖水凝胶自身的性质^[28]、药物分子的特

质^[29],以及具体的制备工艺参数^[10],这些因素需要通过系统性实验进行优化组合(表3)。

载药机制是基础,实现药物的可控释放则是水凝胶递药系统发挥治疗效能的核心目标。药物释放机制由水凝胶的网络结构特性决定,主要包括3种核心途径:扩散主导释放是最基础的模式,溶解的药物在浓度梯度驱动下通过网络孔隙向外扩散,符合Higuchi动力学模型^[30]。溶胀调控释放则发生在水凝胶吸水膨胀过程中,聚合物链松弛导致网络膨胀,孔隙率增大,从而降低了药物扩

散阻力并加速释放^[31]。降解触发释放适用于可降解水凝胶体系，随着聚合物网络通过水解或酶解作用逐步瓦解，被物理包埋或化学偶联的药物得以释放^[32]（表4）。

表 3 水凝胶的载药机制及影响因素

Tab 3 The drug-loading mechanism and influencing factors of hydrogels		
分类	举例说明	
载药机制	物理作用	药物通过范德华力、氢键或疏水作用吸附于水凝胶表面或孔隙
	化学作用	药物通过共价键结合、带电荷药物与凝胶网络中的离子基团静电作用结合、主客体相互作用结合
影响因素	水凝胶材料本身的性质 ^[28]	交联密度增加致孔隙缩小，限制大分子进入 亲水凝胶：氢键/静电作用载亲水药 疏水凝胶：疏水作用载脂溶药 离子型凝胶：静电吸附反电荷药、高溶胀度提升扩散效率
	药物分子的性质 ^[29]	小分子：易经扩散进入孔隙 亲水药：依赖溶胀度与孔隙 疏水药：疏水作用/主客体包含 阳离子药：适配阴离子凝胶
	制备工艺的影响 ^[10]	交联条件：影响网络均一性 冻干：有助于形成多孔结构 引入功能基团：提升载药效率

表 4 水凝胶的释药机制及影响因素

Tab 4 The drug release mechanism and influencing factors of hydrogels		
分类	机制	影响因素
扩散	药物分子通过水凝胶网络的孔隙或通道向外扩散，通常符合 Higuchi 方程 ^[30]	孔径与孔隙连通性：孔径需大于药物分子尺寸 交联密度：高交联度降低扩散系数 药物性质：小分子扩散快
溶胀	水凝胶吸水溶胀导致网络扩张，孔隙增大，促进药物扩散 ^[31]	高溶胀比通常加速药物释放
降解	水凝胶网络通过化学键断裂或生物酶解破坏，释放负载的药物 ^[32]	化学键断裂：希夫碱键的水解速率受pH、温度调控 酶降解：如明胶水凝胶可被基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）靶向降解

实际应用中，药物的释放往往是扩散、溶胀、降解等多种机制协同作用的结构，并受到水凝胶固有性质、所处环境以及药物分子特性的综合调控，深入理解并精准调控这些机制是实现水凝胶载体按需、精准给药的关键。

2 水凝胶递送系统在口腔黏膜病中的应用

2.1 水凝胶负载小分子药物

小分子药物（相对分子质量<1 000）是口腔黏膜病治疗的常用制剂。水凝胶凭借其网络结构可增强药物稳定性，并通过调节释放动力学以延

长局部作用时间。针对溃疡、炎症等常见黏膜病，基于病理特征的水凝胶负载系统可实现个体化给药，优化临床疗效。

2.1.1 曲昔匹特

曲昔匹特主要是抑制氧化应激和中性粒细胞介导的炎症，同时也能够促进细胞保护性前列腺素分泌^[33]。针对曲昔匹特因碱性特征导致口腔黏膜摄取受限的问题，Kadowaki 等^[29]通过将其制备为纳米粒子（粒径<100 nm），并与甲基纤维素（1.5%）、卡波姆 934（3%）复合构建水凝胶载体，在仓鼠模型中验证了该剂型可显著提升药物释放效率（病灶区浓度较对照组高 32.7 倍）并加速伤口愈合（3 d 时创面面积减少至未治疗组的 69%），表明水凝胶技术可有效克服药物理化缺陷并增强局部治疗效果。

2.1.2 瑞巴派特

瑞巴派特通过促进前列腺素的分泌、提高超氧化物歧化酶的活性，同时抑制髓过氧化物酶的活性，发挥抗炎和抗自由基的作用。常被制成漱口水用于治疗轻度口腔黏膜炎^[34]，对重度的口腔黏膜炎效果甚微。针对瑞巴派特漱口水因口腔滞留时间短而难以治疗重度黏膜炎的局限性，Nagai 等^[27]通过将瑞巴派特与卡波姆水凝胶、甲基纤维素及 2-羟丙基-β 环糊精复合构建黏膜黏附性水凝胶，显著提升药物溶解度并实现缓释，其仓鼠模型显示该剂型可高效延长药物作用（病灶区浓度较对照组高 25 倍），且 3 d 内创面面积缩减至未治

疗组的28%,证实水凝胶技术通过增强黏附与控释能力可突破传统剂型的治疗瓶颈。

2.1.3 曲安奈德

曲安奈德为糖皮质激素药物,具有抗炎、抗休克、抗毒素以及免疫抑制等作用,临床应用广泛,但其难溶性导致生物利用度降低^[35]。基于此,Zheng等^[36]通过壳聚糖/岩藻多糖复合水凝胶设计口腔贴片,其优化的溶胀性、机械强度及黏膜黏附性(贴合舌侧缘、颊黏膜等复杂部位且无感)显著提升患者依从性;该水凝胶载药率达98%,6 h内累计释药17%,证实其通过缓释机制与高负载能力可增强糖皮质激素的局部递送效率,为口腔黏膜炎治疗提供新型功能性载体。

2.1.4 地塞米松

地塞米松是Ⅱ类甾体抗炎药,可用于局部或全身的抗炎、抗过敏治疗。也用于口腔、牙周等的临床治疗,如复发性口腔溃疡、牙龈炎以及术后抗炎治疗。水溶性较差,几乎不溶于水。Diaz-Salmeron等^[14]制备了负载醋酸地塞米松的黏膜黏附性热敏水凝胶,以泊洛沙姆407为基质,制备羟丙基-β-环糊精和醋酸地塞米松包合物,再将包合物嵌入水凝胶中,从而可以原位凝胶化、获得令人满意的黏膜黏附性能以及持续可控的药物释放。

2.2 水凝胶负载中药有效成分

中药有效成分常受限于溶解度差、半衰期短及生物利用度低等问题。水凝胶作为递药载体,可通过构建缓释系统改善其理化性质与递送效率,协同增强药理活性,为口腔黏膜病治疗提供天然药物资源与现代剂型技术融合的创新策略。

2.2.1 蜂胶提取物

蜂胶提取物——咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester,CAPE)是一种天然来源的生物活性物质,其具有许多生物活性,如抗氧化、抗炎、抗癌、神经保护和心血管疾病保护^[37-38]。有研究^[39]表明,CAPE能有效治疗白色念珠菌,但CAPE溶液黏度低且在口腔中停留时间短。Garcia等^[40]为延长CAPE在口腔中停留的时间,设计了CAPE水凝胶。其能延长且控制CAPE的释放,在短时间内(12 h)显著降低了白色念珠菌生物膜的真菌活力,为治疗义齿性口炎带来启发。

2.2.2 甘草提取物

甘草多在中药复方中作为使药,其自身也有很大的药理作用,如抗炎、抗氧化、抗病毒等,

常被用来治疗一些疾病^[41]。Moussa等^[42]设计制备了一款以羟乙基纤维素为基质,包载甘草提取物的水凝胶,其在促进口腔溃疡愈合方面有一定作用;其中30%甘草提取物和4%羟乙基纤维素制备的水凝胶效果最佳,能减少炎症88%,增加胶原蛋白生成27.8%,显著促进口腔溃疡愈合。

2.2.3 人参提取物

人参皂苷是人参的主要生物活性成分之一,不仅能抗氧化、抗炎,还能够抑制肺癌、皮肤癌、乳腺癌等肿瘤细胞的增殖侵袭^[43]。研究^[44]显示,人参皂苷Rg1是人参的主要单体成分之一,能促进血管再生、抗细胞凋亡。Xu等^[45]制备了人参皂苷Rg1水凝胶,以明胶-甲基丙烯酸酯(gelatin methacryloyl, GelMA)为基质、以苯基(2,4,6-三甲苯甲酰基)磷酸锂(lithium phenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinate, LAP)为光交联剂,原位局部治疗,持续释放人参皂苷Rg1,能有效降低炎症因子,促进胶原纤维的沉积,显著促进口腔黏膜伤口愈合。

2.2.4 姜黄提取物

姜黄素是从姜黄根茎中提取的一种多酚类物质,虽然其水溶性差、生物利用度不高,但其具有许多药理活性,例如抗菌、抗炎和抗氧化等^[46]。姜黄素还具有防治口腔恶性肿瘤的作用,可抑制细胞增殖和侵袭、诱导细胞自噬^[47]。为了改善姜黄素在体内停留时间短和生物利用度低的缺点,Yang等^[28]以负载姜黄素为例,设计了一款以柠檬酸作为引发剂的壳聚糖-明胶水凝胶体系,其具有优异的缓释作用,在模拟口腔液中100 min释放40%药物且溶胀指数达539[溶胀指数=(M2-M1)/M1,其中M1为水凝胶干燥后质量,M2为水凝胶溶胀后质量],显著提升疏水分子递送能力。另外,Ortega等^[48]构建的壳聚糖基热敏黏附水凝胶可延长黏膜滞留至8 h。上述研究证实,水凝胶通过缓释、高溶胀及智能黏附特性,可高效克服姜黄素理化局限。

2.2.5 绿茶提取物

茶多酚是从绿茶中提取的活性酚类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗菌作用^[49]。Hr等^[50]研究了其与牙周病有关的一组微生物的抗菌作用,评估了其作为牙周炎局部给药的可能性。Chen等^[51]以茶多酚和泊洛沙姆68为主要成分,通过简单的混合离心步骤,制备了一款黏附性水凝胶,能够显著促进大鼠口腔溃疡愈合。

2.3 水凝胶负载其他成分

除小分子药物与中药有效成分外,水凝胶递药系统在口腔黏膜病治疗中进一步拓展至干细胞、益生菌、光敏剂和纳米粒子等其他成分。

2.3.1 干细胞

干细胞凭借其再生潜能成为治疗性细胞的重要来源。为解决干细胞在病灶部位滞留时间短的难题,Ryu等^[15]利用三甲基壳聚糖水凝胶负载人扁桃体来源干细胞,显著延长了干细胞滞留时间(达其他组2.5倍)并提升了口腔溃疡愈合效果。Ansari等^[52]则将牙龈间充质干细胞封装于海藻酸盐-GelMA水凝胶中,通过促进血管生成和抑制局部炎症,有效加速了小鼠切除伤口的愈合与软组织再生。

2.3.2 益生菌

益生菌可通过抗菌、免疫调节和组织修复促进口腔健康。Dou等^[53]针对益生菌在口腔潮湿环境中难以驻留的问题,开发了负载益生菌的海藻酸钙/岩藻多糖复合水凝胶贴剂,该水凝胶具备优异的湿组织黏附性、缓释性和抗菌能力,体外体内试验表明,其通过增强细胞迁移、上皮形成、胶原有序沉积及血管生成,在促进口腔溃疡愈合方面展现出卓越疗效。

2.3.3 光敏剂

光敏剂作为光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)的核心介质,可被特定光激活产生活性氧杀伤靶细胞。Lv等^[54]为克服传统光敏剂在口腔白斑病的PDT中作用时间短的局限,开发了以鸟苷为基质的自组装水凝胶,负载高活性石墨烯量子点;该水凝胶在舌面黏附性好,光照下可持续高效产生活性氧,显著提升了对4-硝基喹啉1-氧化物诱导口腔白斑病模型的PDT疗效。

2.3.4 纳米粒子

纳米粒子特别是具有抗菌、抗氧化还原酶活性等功能的无机材料,是重要的负载对象。Yang等^[55]将具有此类特性的氧化铈纳米粒子负载于GelMA水凝胶中,形成GelMA/氧化铈水凝胶;此水凝胶生物相容性优异,能促进牙龈成纤维细胞迁移并上调伤口愈合相关基因表达;在兔感染性黏膜伤口模型中,该水凝胶显著加速愈合,第7天即实现100%伤口愈合。

综上所述,水凝胶递药系统在口腔黏膜病治疗中除搭载常规药物外,还广泛负载干细胞、益生菌、光敏剂及纳米粒子等功能性成分以增强疗

效。表5总结了上述负载成分的核心功能及局限性、代表性水凝胶系统及主要优势等研究进展。

3 总结与展望

口腔黏膜高度血管化的解剖特征为药物递送创造了独特优势,药物经黏膜吸收可直接进入体循环,规避肝脏首过效应与胃肠道酶解作用,显著提升生物利用度;局部给药模式同时降低了用药剂量与治疗周期,凸显其临床转化潜力。水凝胶凭借高度可调的三维网络结构及优异的理化特性,已成为口腔黏膜局部递药系统的理想载体。这类材料不仅能增强药物稳定性、优化释放动力学、拓展药物适用范围、更驱动了新型剂型的研发^[56]。

本文系统梳理了水凝胶负载各类功能性成分的研究进展,包括小分子药物、中药有效成分及其他成分。基础研究证实,此类多功能递药系统在抗菌消炎、组织再生、光动力治疗及免疫调控等方向成效显著。面对唾液冲刷黏膜屏障双重挑战,智能水凝胶通过黏膜黏附性聚合物(如壳聚糖、海藻酸钠)将药物滞留时间从传统制剂的<15 min延长至8 h以上(如姜黄素热敏凝胶^[48]),并借助温度/光响应机制实现按需释药(如石墨烯量子点水凝胶^[54]在特定光照下响应释药);同时,高溶胀网络(溶胀比>500%^[28])在创面形成物理屏障,维持湿润微环境以加速上皮迁移(伤口愈合时间缩短30%~40%^[45]),其孔隙与电荷设计更可调控免疫细胞浸润(如GelMA支架^[45]引导巨噬细胞修复型转化)。尤为关键的是,水凝胶通过疏水包埋与温和包封技术,使姜黄素等难溶药物溶解度显著提升^[28]。水凝胶凭借其独特的时空精准递送能力、口腔黏膜局部微环境重塑特性及药物效能增强作用,正在为口腔黏膜病的临床治疗提供更多的选择。

然而,当前研究仍面临多重挑战:口腔动态湿润环境要求水凝胶具备更强黏膜黏附力、可控降解速率、可靠力学性能、更快的响应速度、更优良的药物释放等。面向未来,本领域需要聚焦以下关键方向:1)构建智能精准递送系统,融合人工智能技术,设计水凝胶材料,使其具备良好的物理化学性能;2)开发多重环境响应型水凝胶,实现口腔黏膜局部微环境触发释药;3)通过构筑复合体系水凝胶,实现多药协同、时序可控释放,精准匹配口腔黏膜损伤修复的不同阶段需求。

表 5 水凝胶递药系统负载不同成分治疗口腔黏膜病的研究进展

Tab 5 Research progress on hydrogel drug delivery systems loaded with different components for the treatment of oral mucosal diseases						
	成分	成分核心功能	成分局限性	水凝胶系统组成	水凝胶主要优势	实验模型
小分子药物	曲昔匹特 ^[29]	抗炎	碱性特征导致口腔黏膜摄取受阻	甲基纤维素、卡波姆 934	纳米粒子复合设计,突破黏膜摄取屏障	黄金仓鼠口腔黏膜炎
	瑞巴派特 ^[27]	抗炎、抗菌	口腔滞留时间短	甲基纤维素、卡波姆、2-羟丙基-β环糊精	黏膜黏附+环糊精增溶,双重提升生物利用度	黄金仓鼠口腔黏膜炎
	曲安奈德 ^[36]	抗炎	口服生物利用度低	壳聚糖、岩藻多糖	贴片剂型+无感贴合,兼顾高载药率与依从性	体外实验
	醋酸地塞米松 ^[14]	抗炎	几乎不溶于水	泊洛沙姆 407、羟丙基-β-环糊精、黄原胶、卡波姆、海藻酸钠	热敏原位凝胶化,同步实现黏附性与溶解性提升	体外实验
中药有效成分	蜂胶提取物: CAPE ^[39]	抗白色念珠菌	CAPE 溶液黏度低、口腔滞留短	结冷胶	增加局部黏附性、延长药物滞留;针对性抑制真菌生物膜	体外实验
	甘草提取物 ^[42]	抗炎、抗微生物	口腔滞留时间短	羟乙基纤维素	促进胶原蛋白生成,同步减轻炎症	Wistar 大鼠口腔外伤性溃疡
	人参提取物: 皂苷 Rg1 ^[45]	促血管再生、抗细胞凋亡	半衰期短	GelMA、LAP	光敏原位成形,持续释放人参皂苷 Rg1	SD 大鼠腭黏膜缺损
	姜黄提取物: 姜黄素 ^[28,48]	抗炎、抗氧化	难溶、亲水性差、吸收率低、肝脏代谢快、半衰期短	柠檬酸、壳聚糖、明胶 ^[28] ; 羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆 407、壳聚糖、脂质核心纳米胶囊 ^[48]	高溶胀特性, 100 min 可控释药 ^[28] ; 热敏黏附设计, 黏膜滞留长达 8 h ^[48]	体外实验
其他成分	绿茶提取物: 茶多酚 ^[51]	抗炎、抗氧化、抗菌	病灶部位滞留时间短	泊洛沙姆 68	简易混合离心制备,兼具黏附性与抗菌性	SD 大鼠口腔溃疡
	干细胞 ^[15]	具有再生潜能的治疗性细胞	病灶部位滞留时间短	三甲基壳聚糖	细胞友好型基质,维持干细胞活性,强化局部驻留能力	SD 大鼠口腔溃疡
	益生菌 ^[53]	抗菌、促组织修复	口腔潮湿环境难以驻留	海藻酸钙、岩藻多糖	湿组织高黏附贴剂设计,同步实现缓释与抗菌协同	SD 大鼠口腔溃疡
	光敏剂: 石墨烯量子点 ^[54]	PDT 核心介质,产生活性氧杀伤靶细胞	传统光敏剂型作用时间短	鸟苷	自组装水凝胶网络,舌面适配黏附,持续光响应	小鼠口腔白斑
	纳米粒子: 氧化铈 ^[55]	抗菌、抗氧化	合成批次差异影响产品一致性	GelMA	可注射型基质,适配不规则创面,强化细胞迁移调控	兔口腔黏膜炎

随着材料科学、生物工程与智能技术的深度融合,兼具高效性、安全性及使用便捷性的新一代水凝胶制剂,将推动口腔黏膜病治疗的进步。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

[1] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 11-30.
Chen QM. Oral medicine[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 11-30.

[2] 李凌, 陈熹. 中医药在口腔黏膜病治疗中的研究进展[J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(22): 187-189.
Li L, Chen X. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of oral mucosal diseases[J]. J Trad Chin Med Manag, 2023, 31(22): 187-189.

[3] 曾梓灏, 漆明. 口腔健康相关生活质量在口腔黏膜病诊疗中的应用与进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(59): 196-198.

- Zeng ZH, Qi M. Application and progress of OH-RQoL in treatment of oral mucosal diseases[J]. *Electr J Clin Med Liter*, 2019, 6(59): 196-198.
- [4] 潘晓娇. 促透剂对药物透过口腔粘膜吸收的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- Pan XJ. The effect of penetration enhancers on the permeability of drugs through buccal mucosa[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008.
- [5] Kesharwani P, Alexander A, Shukla R, et al. Tissue regeneration properties of hydrogels derived from biological macromolecules: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 271(Pt 2): 132280.
- [6] Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, et al. Modern wound dressings: hydrogel dressings[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1235.
- [7] Webber MJ, Pashuck ET. (Macro)molecular self-assembly for hydrogel drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 172: 275-295.
- [8] Wu JP, Yun ZH, Song WL, et al. Highly oriented hydrogels for tissue regeneration: design strategies, cellular mechanisms, and biomedical applications[J]. *Theranostics*, 2024, 14(5): 1982-2035.
- [9] Gu CY, Wang CR, Ma WJ, et al. Drug-loaded konjac glucomannan/metal-organic framework composite hydrogels as antibacterial and anti-inflammatory cell scaffolds[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(35): 41287-41298.
- [10] Munar-Bestard M, Vargas-Alfredo N, Ramis JM, et al. Mangostanin hyaluronic acid hydrogel as an effective biocompatible alternative to chlorhexidine[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt 1): 135187.
- [11] Liu HJ, Li Q, Xu YY, et al. Dual-light defined in situ oral mucosal lesion therapy through a mode switchable anti-bacterial and anti-inflammatory mucoadhesive hydrogel[J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(9): 3180-3196.
- [12] Ma B, Liu P, Zhang YF, et al. Hydrogel for slow-release drug delivery in wound treatment[J]. *J Polym Eng*, 2024, 44(9): 637-650.
- [13] Bertsch P, Diba M, Mooney DJ, et al. Self-healing injectable hydrogels for tissue regeneration[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(2): 834-873.
- [14] Diaz-Salmeron R, Toussaint B, Huang N, et al. Mucoadhesive poloxamer-based hydrogels for the release of HP- β -CD-complexed dexamethasone in the treatment of buccal diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 117.
- [15] Ryu HS, Abueva C, Padalhin A, et al. Oral ulcer treatment using human tonsil-derived mesenchymal stem cells encapsulated in trimethyl chitosan hydrogel: an animal model study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 103.
- [16] Yang Y, He G, Pan Z, et al. An injectable hydrogel with ultrahigh burst pressure and innate antibacterial activity for emergency hemostasis and wound repair[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(33): e2404811.
- [17] Padalhin A, Abueva C, Ryu HS, et al. Impact of thermo-responsive N-acetylcysteine hydrogel on dermal wound healing and oral ulcer regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4835.
- [18] Zhong NP, Xing JH, He J, et al. Cu₂Se-based injectable hydrogels for synergistic photothermal/gas therapy of oral squamous cell carcinoma[J]. *Mater Des*, 2024, 237: 112535.
- [19] Wang L, Ma XM, Pan YN, et al. pH-responsive calcium ions and crocetin releasing hydrogel for accelerating skin wound healing[J]. *Chem Asian J*, 2024, 19(10): e202400198.
- [20] Li X, Yang Z, Hu GR, et al. Tri-network, physical cross-linked sodium alginate hydrogel with strongly self-healing capacity and highly tough, for wearable flexible devices[J]. *Eur Polym J*, 2024, 209: 112823.
- [21] Wang Q, Yan SZ, Ning YJ, et al. Effect of sodium alginate block type on the physicochemical properties and curcumin release behavior of quaternized chitosan-oxidized sodium alginate Schiff base hydrogels[J]. *Food Chem*, 2024, 444: 138688.
- [22] You XY, Xiao X, Zhao Y, et al. Highly swellable hydrogel from neutral hydroxyethyl cellulose for human weight control[J]. *ACS Appl Polym Mater*, 2023, 5(11): 9425-9432.
- [23] Wang ZH, Cheng QL, Lu BZ, et al. Fabrication of antimicrobial cationic hydrogels driven by physically and chemically crosslinking for wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 259(Pt 1): 129213.
- [24] Aktaş DK, Öztekin F. pH-Sensitive poly (acrylic acid-co-acrylamide) anionic hydrogels for jejunum targeted drug delivery systems[J]. *Polym Bull*, 2023,

- 80(3): 2801-2813.
- [25] Liu SH, Tang JY, Ji FQ, et al. Recent advances in zwitterionic hydrogels: preparation, property, and biomedical application[J]. Gels, 2022, 8(1): 46.
- [26] Bhattarai N, Gunn J, Zhang MQ. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(1): 83-99.
- [27] Nagai N, Seiriki R, Deguchi S, et al. Hydrogel formulations incorporating drug nanocrystals enhance the therapeutic effect of rebamipide in a hamster model for oral mucositis[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(6): 532.
- [28] Yang J, Duan AB, Shen LP, et al. Preparation and application of curcumin loaded with citric acid crosslinked chitosan-gelatin hydrogels[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 264(Pt 2): 130801.
- [29] Kadowaki R, Ogata F, Nishida M, et al. Therapeutic effects of hydrogel formulations incorporating trolox nanoparticles on oral mucositis in hamsters[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 3349-3361.
- [30] Zhang JQ, Zhang SW, Liu C, et al. Photopolymerized multifunctional sodium alginate-based hydrogel for antibacterial and coagulation dressings[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 260(Pt 2): 129428.
- [31] Arayesh S, Tanhaei B, Khoshkho SM, et al. Enhanced dual-drug loaded κ -carrageenan/agar hydrogel films for wound dressing: optimizing swelling and drug release[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 306(Pt 1): 141295.
- [32] Li W, Tao C, Wang JX, et al. MMP-responsive in situ forming hydrogel loaded with doxorubicin-encapsulated biodegradable micelles for local chemotherapy of oral squamous cell carcinoma[J]. RSC Adv, 2019, 9(54): 31264-31273.
- [33] Kusugami K, Ina K, Hosokawa T, et al. Trolox, a novel antiulcer compound, has inhibitory effects on human neutrophil migration and activation induced by various stimulants[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(4): 305-311.
- [34] Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis[J]. Oral Oncol, 2017, 72: 179-182.
- [35] Qu XY, Guo XL, Zhu TT, et al. Microneedle patches containing mesoporous polydopamine nanoparticles loaded with triamcinolone acetonide for the treatment of oral mucositis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1203709.
- [36] Zheng WP, Hao YP, Wang DY, et al. Preparation of triamcinolone acetonide-loaded chitosan/fucoidan hydrogel and its potential application as an oral mucosa patch[J]. Carbohydr Polym, 2021, 272: 118493.
- [37] Shao B, Wang MX, Chen AR, et al. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against imidacloprid-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation and apoptosis[J]. Pestic Biochem Physiol, 2020, 164: 122-129.
- [38] Prades-Sagarra E, Laarakker F, Dissy J, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a natural polyphenol to increase the therapeutic window for lung adenocarcinomas[J]. Radiother Oncol, 2024, 190: 110021.
- [39] Yin WM, Zhang Z, Shuai XX, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) inhibits cross-Kingdom biofilm formation of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e0157822.
- [40] Garcia MT, Carmo PHFD, Figueiredo-Godoi LMA, et al. Gellan-based hydrogel as a drug delivery system for caffeic acid phenethyl ester in the treatment of oral *Candida albicans* infections[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(3): 298.
- [41] Ji X, Liu N, Huang S, et al. A comprehensive review of licorice: the preparation, chemical composition, bioactivities and its applications[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(3): 667-716.
- [42] Moussa SG, El Hoffer NM, Mouselhy YY, et al. Sustainable treatment of oral traumatic ulcers with licorice containing hydrogels: Integrating computational modeling, quality by design, green synthesis, and molecular biological evaluation[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(12): 2734.
- [43] Ratan ZA, Haidere MF, Hong YH, et al. Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(2): 199-210.
- [44] Yin SY, Xia FY, Zou WJ, et al. Ginsenoside Rg1

- regulates astrocytes to promote angiogenesis in spinal cord injury via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118531.
- [45] Xu J, Zhang ZH, Ren XF, et al. In situ photo-cross-linked hydrogel promotes oral mucosal wound healing through sustained delivery of ginsenoside Rg1 [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1252574.
- [46] Fu YS, Chen TH, Weng LB, et al. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 141: 111888.
- [47] Lee HM, Patel V, Shyur LF, et al. Copper supplementation amplifies the anti-tumor effect of curcumin in oral cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23 (12): 1535-1544.
- [48] Ortega A, da Silva AB, da Costa LM, et al. Thermosensitive and mucoadhesive hydrogel containing curcumin-loaded lipid-core nanocapsules coated with chitosan for the treatment of oral squamous cell carcinoma[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(2): 642-657.
- [49] Yan ZM, Zhong YZ, Duan YH, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits[J]. *Anim Nutr*, 2020, 6(2): 115-123.
- [50] Hr R, Jagwani S, Shenoy PA, et al. Thermoreversible gel of green tea extract: Formulation and evaluation for the management of periodontitis[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 76: 103765.
- [51] Chen X, Zhang X, Yang S, et al. An adhesive hydrogel for the treatment of oral ulcers[J]. *Chin Chemical Lett*, 2025, 36(3): 110021.
- [52] Ansari S, Pouraghaei Sevari S, Chen C, et al. RGD-modified alginate-GelMA hydrogel sheet containing gingival mesenchymal stem cells: a unique platform for wound healing and soft tissue regeneration[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(8): 3774-3782.
- [53] Dou X, Li G, Wang S, et al. Probiotic-loaded calcium alginate/fucoidan hydrogels for promoting oral ulcer healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 244: 125273.
- [54] Lv ZZ, Xia X, Cao PS, et al. Overcoming the drug retention barrier with photosensitive hydrogel for sustained photodynamic therapy of oral leukoplakia [J]. *Chin Chemical Lett*, 2025: 111282.
- [55] Yang F, He Y, Wang F, et al. Antibacterial and antioxidant GelMA/CeO₂ hydrogel promotes oral mucosal healing[J]. *J Dent Res*, 2025, 104(9): 973-982.
- [56] Yuniarsih N, Chaerunisaa AY, Elamin KM, et al. Polymeric nanohydrogel in topical drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2733-2754.
- (本文编辑 张玉楠)