

·综述·

刺激响应高分子水凝胶微球的制备 及骨组织工程应用研究进展

杜晨曦^{1,2} 王冉冉^{1,2} 魏 刚^{1*}

(¹青岛科技大学高分子科学与工程学院 青岛 266042)

(²青岛大学化学化工学院 青岛 266071)

摘要: 刺激响应高分子水凝胶微球作为一种兼具结构可设计性与动态调控能力的功能材料,在骨缺损修复、骨质疏松治疗、骨髓炎抗感染及骨关节炎调控等骨组织工程方面展现出重要应用潜力。本文围绕刺激响应高分子水凝胶微球的材料体系与结构设计,系统综述了其类型(温度、pH、光及多重刺激响应)及其响应机理,重点梳理了乳液法、喷雾法、微流控等微球构筑策略及其结构调控方法。在此基础上,归纳总结了其在骨缺损修复、抗感染调控及成骨促进等生物医学工程方面的应用进展,并从功能整合与作用机制角度进行分类分析。进一步讨论了当前存在的关键问题,包括响应精度不足、体内环境适配性有限以及结构稳定性与功能协同之间的矛盾。最后,对多刺激协同响应、结构精细化设计及临床转化方向的发展趋势进行了展望。

关键词: 刺激响应高分子; 水凝胶微球; 骨组织工程; 生物医学工程

Research Progress and Tissue Engineering Applications of Stimuli-responsive Polymer Hydrogel Microspheres

DU Chen-xi^{1,2}, WANG Ran-ran^{1,2}, WEI Gang^{1*}

(¹School of Polymer Science and Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

(²School of Chemistry and Chemical Engineering, Qingdao University, Qingdao 266071)

Abstract: Stimuli-responsive polymer hydrogel microspheres, as functional materials with tunable structures and dynamic regulatory capabilities, have demonstrated significant potential in bone tissue engineering, including applications in bone defect repair, osteoporosis treatment, anti-infection therapy for osteomyelitis, and osteoarthritis regulation. This review focuses on the material systems and structural design of stimuli-responsive polymer hydrogel microspheres. The main categories, including temperature-, pH-, light-, and multi-responsive systems, and their underlying mechanisms are systematically summarized. Particular emphasis is placed on microsphere fabrication strategies, such as emulsion, spray, and microfluidic methods, and their structural regulation approaches. On this basis, recent advances in their biomedical engineering applications, including bone defect repair, anti-infection regulation, and osteogenesis promotion, are comprehensively reviewed and classified from the perspectives of functional integration and mechanisms of action. Furthermore, the current challenges are discussed, including limited response precision, insufficient adaptability to complex *in vivo* environments, and trade-offs between structural stability and functional performance. Finally, future perspectives are proposed, highlighting multi-stimuli synergistic systems, refined structural designs, and clinical translation.

青岛科技大学高分子研究专辑; 2026-02-26 收稿, 2026-04-22 录用

基金项目: 山东省泰山学者项目(项目号 tsqn201909104), 青岛科技大学高层次人才启动基金

* 通信联系人: 魏刚, E-mail: wei-lab@qust.edu.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.26.088

Keywords: Stimuli-responsive polymers; Hydrogel microspheres; Bone tissue engineering; Biomedical engineering

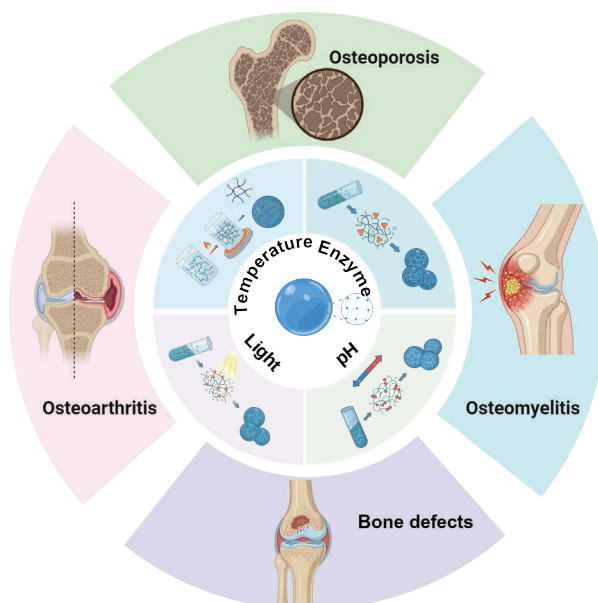
引用: 杜晨曦, 王冉冉, 魏刚. 刺激响应高分子水凝胶微球的制备及骨组织工程应用研究进展. 高分子通报, doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.26.088

Citation: Du, C. X.; Wang, R. R.; Wei, G. Research progress and tissue engineering applications of stimuli-responsive polymer hydrogel microspheres. *Polym. Bull.* (in Chinese), doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.26.088

骨缺损是当代临床医学面临的重大难题之一,其主要诱因包括创伤、感染、肿瘤切除及先天性疾病等^[1,2]。超过临界尺寸的骨缺损通常难以自发愈合,不仅严重影响患者的生活质量,也给社会医疗资源带来沉重负担。当前临床治疗仍以骨移植为主,主要包括自体骨移植、同种异体骨移植和人工合成骨替代材料,然而上述方法分别存在来源有限、供区继发性损伤、形态匹配不佳以及免疫排斥等局限性,难以完全满足理想骨修复的需求^[3]。因此,构建由种子细胞、生物活性因子及三维支架材料组成的仿生微环境,使其兼具良好的生物相容性和生物活性,并具备促进新骨组织再生与功能重建的能力,已成为替代传统骨移植策略的重要研究方向^[4,5]。在众多支架材料中,可注射水凝胶因其高含水量的三维网络结构、类细胞外基质特征以及可实现原位成胶与持续释放等优势,在骨组织工程应用中受到广泛关注^[6]。尤其是刺激响应高分子水凝胶(stimuli-responsive polymer hydrogels),又称“智能响应水凝胶”,能够对温度、pH、离子强度、光、电场、磁场及生物酶等外界或内在刺激产生可逆或不可逆的结构与性能变化,从而实现对药物释放、细胞行为及组织再生过程的精准调控^[7,8]。在此基础上,水凝胶微球体系进一步提升了注射操作性与结构一致性,并可通过粒径、界面与网络结构调控实现更稳定的局部滞留与递送行为^[9,10]。同时,微流控等工程化制备技术为获得粒径均一、结构可编程的水凝胶微球提供了可行路径,有望在提高水凝胶微球的制备可重复性与性能可控性方面发挥优势。因此,围绕刺激响应高分子水凝胶微球的材料设计、合成方法、功能调控及其在骨组织工程中的应用开展系统研究,对于提升骨缺损修复效果、推动骨组织工程向精准化和智能化方向发展具有重要意义。

基于此,本文将系统综述刺激响应高分子水凝胶的基本类型与特性,重点总结刺激响应高

分子水凝胶微球的合成策略与功能调控方法,并展示其在骨组织工程中的最新研究进展,最后对该研究领域的未来发展方向进行展望。示意图1展示了水凝胶微球在不同刺激条件(如pH、ROS及酶等)下的响应行为,以及其在炎症调控、抗感染及成骨促进等过程中的功能作用,从而直观体现材料设计与生物学效应之间的内在联系。



Application of stimulus-responsive hydrogel microspheres in bone tissue therapy

示意图1 刺激响应型水凝胶微球在骨组织治疗中的应用

Schematic 1 Application of stimulus-responsive hydrogel microspheres in bone tissue therapy

1 刺激响应高分子水凝胶

水凝胶是一类由亲水性高分子通过物理或化学交联形成的三维网络材料,能够在保持整体结构完整的同时吸收并保持大量水分^[11,12]。由于其高含水性、独特的力学特性以及与天然组织在物理性质上的相似性,水凝胶近年来在生物医学及组织工程领域受到广泛关注^[13,14]。传统水凝胶的

合成通常依赖共价交联或物理缔合,例如通过共价化学交联,或氢键、离子键等弱相互作用构建水凝胶体系^[15]。通过调节交联密度、聚合物分子量或组分比例,可以在一定范围内控制水凝胶的力学性能、溶胀行为和降解速率^[16]。因此,传统水凝胶在早期主要被用作支架或缓释载体,在组织工程支撑、创面覆盖和基础药物释放等方面发挥了重要作用^[17]。然而,这类水凝胶一旦成胶,其网络结构和功能通常保持固定,对外界环境变化缺乏主动调控能力,在面对复杂、多变的应用环境时,其功能灵活性和适应性受到明显限制。

随着应用需求的提升,仅依赖静态结构已难以满足对水凝胶功能精细调控的要求。在此背景下,智能响应水凝胶逐渐发展成为水凝胶材料研究的重要方向^[18,19]。与传统水凝胶不同,智能响应水凝胶通过在聚合物链段或交联点中引入刺激敏感结构单元,使材料能够感知外界环境变化并产生可预测的结构或性能响应^[18]。当受到温度、pH、光等刺激作用时,网络内部的分子相互作用、交联稳定性或链段构象会发生变化,从而引发溶胀状态、力学性能或降解行为的动态调控^[20]。这种特性使水凝胶从单一性能材料转变为具备调控能力的功能性体系。相较于传统水凝胶,智能响应水凝胶在可控成胶、可调释放以及结构可逆调节等方面表现出显著优势,为构建具有可设计调控能力的高分子材料提供了新的策略。基于所采用刺激类型及其响应机理的不同,智能响应水凝

胶通常可进一步分为温度响应、pH 响应、光响应以及多重刺激响应等类型^[21~23]。

1.1 温度响应水凝胶

温度响应水凝胶是一类能够随环境温度变化发生显著结构或性能转变的智能水凝胶,其响应行为通常表现为从溶胶到凝胶的相变。如图1(a)所示,该类水凝胶的响应机理主要来源于聚合物链段与水分子之间相互作用的温度依赖性变化^[24,25]。当温度跨越特定临界值时,链段的亲疏水性发生重排,导致分子间作用力增强或减弱,从而诱导网络结构由均相向相分离状态转变。这一过程使水凝胶能够在不同温度条件下呈现截然不同的宏观形态和流变行为,是温度响应水凝胶实现可控成胶与结构调节的物理基础^[18]。

从合成策略上看,温度响应水凝胶既可通过合成高分子体系实现,也可通过天然高分子与温敏组分的协同作用构建。Santoni等^[26]报道了一种基于嵌段共聚物的温度响应水凝胶体系,通过系统调节疏水嵌段长度,实现了凝胶化温度和成胶动力学的精确调控。该研究清晰地揭示了分子结构参数与宏观温度响应行为之间的对应关系,将温度响应从普通调控提升至可预测的分子设计层面,为温敏水凝胶的理性构筑提供了明确策略路径。除合成聚合物外,基于天然高分子的温度响应水凝胶近年来也受到广泛关注。如图1(b)所示,Belyaeva等^[27]以纤维素衍生物为主体构建了温度响应的可注射水凝胶体系。研究表明纤维化

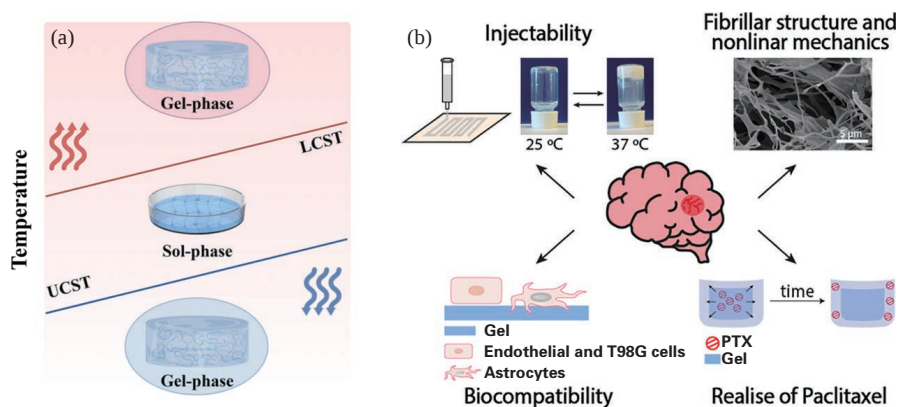


图1 (a)温度响应水凝胶的溶胶-凝胶转变机理示意图^[25] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, 2025 Multidisciplinary Digital Publishing Institute 出版开源文献); (b)热敏可注射CNC-g-PNIPAM水凝胶的相转变过程及局部给药应用^[27] (2024 Elsevier 版权许可)

Figure 1 (a) Schematic illustration of sol-gel transition mechanism of thermos-responsive hydrogels^[25] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2025) the Authors, published by Multidisciplinary Digital Publishing Institute); (b) Thermosensitive injectable CNC-g-PNIPAM hydrogel demonstrating sol-gel transition and application for local drug delivery (Reprinted with permission from Ref. [27]; Copyright (2024) Elsevier)

网络结构在温度诱导成胶过程中不仅参与相变,还对凝胶后的力学性能和微观孔结构产生显著影响。

需要指出的是,单一物理相变形成的温度响应水凝胶在长期载荷或复杂环境下可能出现结构松弛问题。针对这一局限,近年来研究者开始引入多重交联策略以提高温敏水凝胶的结构稳定性。Simpson等^[28]通过对甲基纤维素体系的系统研究,揭示了溶胶—凝胶转变温度、剪切变稀行为与成胶后稳定性之间的内在关联,强调温度响应水凝胶的可用性不仅取决于是否发生相变,还取决于相变前后流变学窗口是否满足应用需求。这一认识为温度响应水凝胶的综合性能评价提供了重要视角。

1.2 pH 响应水凝胶

pH 响应水凝胶是一种能够对环境酸碱度变化做出结构或性能响应的智能水凝胶体系。其响应行为主要来源于聚合物网络中可电离官能团的质子化或去质子化过程,即具有酸/碱敏感特性的交联键在不同pH条件下的稳定性变化^[16,29]。如图2(a)所示,当环境pH改变时,网络中链段的电荷状态、链间排斥力以及溶剂化程度随之变化,从而引发水凝胶溶胀行为、力学性能或降解速率的显著改变^[30]。

如图2(b)所示,Shi等^[31]构建了一种基于动

态共价键的pH响应水凝胶体系,通过引入席夫碱实现网络在酸性条件下的可逆解交联。该研究系统分析了交联点断裂动力学与凝胶力学性能衰减之间的关系,不仅证明了通过调节动态键密度可以在响应速度与结构稳定性之间取得平衡,还将pH响应从单纯溶胀现象扩展为交联拓扑可控的网络工程问题,为构建可控降解水凝胶提供了新的设计思路。

除席夫碱键外,硼酸酯动态键因其在不同pH条件下可发生可逆交换而被广泛用于pH响应水凝胶的构建。Li等^[32]报道了一种基于硼酸酯交联的水凝胶体系,研究表明该材料在不同pH条件下可实现网络结构的可逆重构,并表现出显著差异的溶胀与释放行为。研究利用动态键交换动力学实现pH响应强度与持续时间的调控,为构建高鲁棒性响应网络提供了有效方法。值得注意的是,强pH响应往往伴随着网络稳定性的下降。针对这一问题,Yang等^[33]提出将pH响应水凝胶微区限制在更稳定的连续网络中,从而实现局部响应、整体稳定的结构设计。该研究通过分层网络构筑策略,显著提升了pH响应体系在复杂环境中的结构保持能力,对pH响应水凝胶的工程化应用具有重要启示意义。

我们课题组制备了一种可注射的热敏性壳聚糖水凝胶体系。通过引入二维多肽纳米片-药

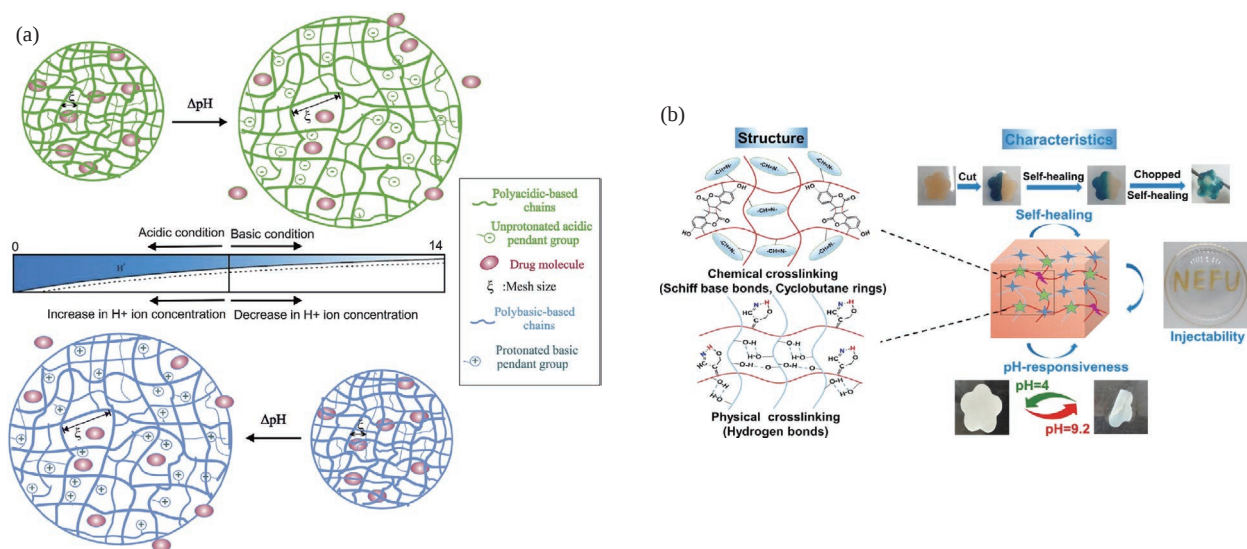


图2 (a) pH响应水凝胶在不同酸碱环境中的结构变化示意图^[30] (2017 Elsevier 版权许可); (b) pH响应性可注射CS-CA自修复水凝胶的制备及控制释放应用^[31] (2024 Elsevier 版权许可)

Figure 2 (a) Structural evolution of pH-responsive hydrogels under different pH conditions (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright (2017) Elsevier); (b) Preparation of a pH-responsive injectable and self-healing CS-CA hydrogel and its pH-dependent controlled release application (Reprinted with permission from Ref. [31]; Copyright (2024) Elsevier)

物偶联物,成功构建了具有pH响应和谷胱甘肽(GSH)响应特性的杂化水凝胶。该体系能够实现药物的可控释放,并显著抑制癌细胞增殖^[7]。这种基于二维肽纳米平台构建的响应型肽-药物偶联物及其水凝胶体系,为智能化药物递送系统的设计与构建提供了新的策略,在未来生物医药与精准治疗领域展现出广阔的应用前景。

1.3 光响应水凝胶

光响应水凝胶是指能够在特定波长光照条件下发生结构或性能变化的一类智能水凝胶体系。与温度和pH等内源刺激相比,光响应具有非接触、可控性强和触发条件可精确编程等优势^[19]。因此光响应水凝胶在可控成胶、可逆重构以及精细制造等方面展现出独特价值。光响应机理通常包括光引发交联、光致断裂和光致构象等路径,不同机理对应的网络响应方式存在显著差异^[34]。

例如,Dhand等^[35]将光引发自由基交联与数字光处理制造技术相结合,构建了一类可通过光信号精确控制网络结构和力学性能的水凝胶体系。研究表明,通过调节光照区域、曝光时间及光强分布,可以在同一水凝胶结构中实现局部交联密度的空间差异,从而获得具有分区性能的连续网络结构。该策略使光在材料构筑过程中同时承担成型工具和性能调控信号的双重角色,为水凝胶在精细制造和结构功能协同设计中的应用提供了可行路径。此外,除光引发交联外,基于光致断裂机制的光响应水凝胶也逐渐受到关注。

Tavakkoli Fard等^[36]通过将光敏金属配合物引入水凝胶交联点,在特定光照条件下实现网络的可控解交联。研究结果显示,该体系在光刺激下能够发生可预测的结构软化或降解过程,且响应速率可通过交联剂结构进行调节。这类设计为构建可控解体或按需释放的水凝胶网络提供了化学层面的调控思路,在可控释放和可降解材料领域具有潜在应用价值。

除此之外,光致构象变化为实现可逆光响应提供了另一种途径。Knaipp等^[37]在生物高分子体系中引入偶氮苯光开关单元,利用其顺反异构化行为调控链段间相互作用,从而实现水凝胶溶胀和力学性能的可逆变化。该研究表明,经典光开关分子与可降解高分子骨架的结合能够在保持材料生物基属性的同时引入光响应功能,为可持续光响应水凝胶体系的构建提供了新的实现方式。

我们课题组以GelMA为基体材料,通过对自组装多肽纳米纤维(PNF)进行甲基丙烯酸酯化(MA)功能化改性,成功合成了PNFMA。在紫外光照射下,GelMA与PNFMA可在2 min内快速交联形成稳定的凝胶网络。进一步通过仿生方法原位合成Ag₂S纳米粒子,赋予PNFMA/GelMA水凝胶优异的光热响应性能,使其可用于肿瘤的可控光热诊疗(图3)^[8]。在此基础上,我们近期构建了多肽-药物偶联体修饰的光响应型氧化甲基丙烯酸酯化透明质酸水凝胶体系,实现了光热治疗与化疗的协

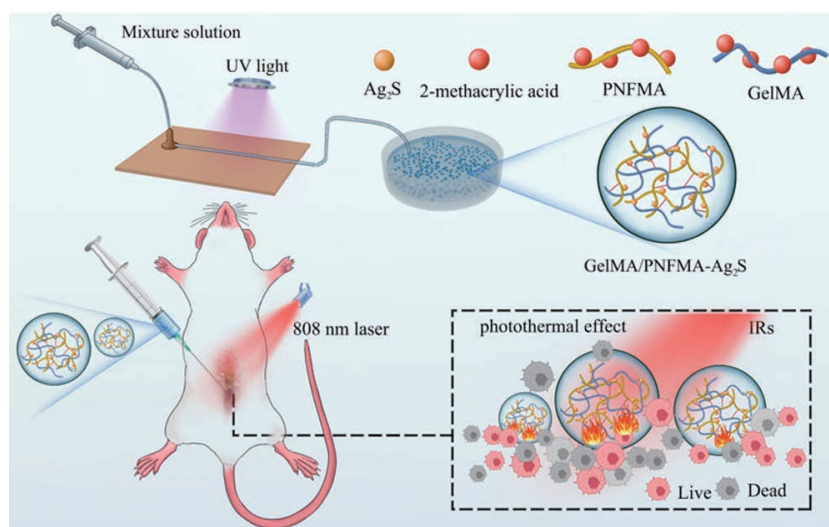


图3 光响应PNFMA/GelMA水凝胶的设计及癌症诊疗机理示意图^[8] (2025 Elsevier版权许可)

Figure 3 Schematic illustration of the design and cancer therapy mechanisms of PNFMA/GelMA hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [8]; Copyright (2025) Elsevier)

同增强,并成功应用于肿瘤细胞的光热-化疗联合诊疗研究。

光响应水凝胶通过将光学信号转化为网络结构变化,实现了高度可控的材料行为,其在空间选择性和响应精度方面形成优势,为后续多刺激协同响应体系的构建奠定了重要基础。

1.4 其他响应性水凝胶

除温度、pH及光响应水凝胶外,近年来基于离子强度、电场、磁场及生物酶等刺激构建的响应型水凝胶也逐渐受到关注^[38]。这类水凝胶通常通过引入特定功能基团或响应单元,使其在特定外界或内源刺激条件下发生结构重构或性能变化,从而实现对材料行为的动态调控^[39]。

在离子响应体系中,水凝胶网络结构可通过离子强度变化调节链段间静电作用与交联稳定性,从而影响溶胀行为及力学性能。电场响应水凝胶则利用带电聚合物链在电场作用下发生迁移或取向变化,实现形变或质量传输调控^[40]。磁响应水凝胶通常通过引入磁性纳米颗粒,使材料在外加磁场作用下产生定向移动或局部加热效应,从而实现远程调控^[41]。

相比之下,酶响应水凝胶在生物医学领域具有更高的特异性。该类水凝胶通过在网络中引入可被特定酶降解的化学键(如肽键或酯键),在特定病理环境中实现选择性降解或药物释放。例如,在炎症或骨关节炎微环境中,基质金属蛋白酶(MMPs)等酶的表达上调,可触发水凝胶结构的局部解交联,从而实现响应性释放^[42]。

需要指出的是,与温度或pH等广泛响应机制相比,这类刺激响应水凝胶通常具有更高的环境依赖性,其响应行为在复杂体内环境中可能受到多因素耦合影响。因此,在实际应用中,如何实现响应特异性与结构稳定性的平衡,是该类体系进一步发展的关键问题。

1.5 多重刺激响应水凝胶

在实际应用环境中,水凝胶材料往往同时受到多种物理或化学刺激的共同作用,单一刺激响应机制难以实现对材料行为的精细调控^[43]。因此,多重刺激响应水凝胶逐渐成为智能水凝胶研究的重要方向。该类体系能够对温度、pH、光等刺激做出协同或选择性响应,其关键在于通过正交化学或层级结构设计,使不同刺激作用于网络的不同结构层级,从而实现稳定而可控的多响应

行为^[24]。

Mahdian等^[44]构建了一种同时具备温度和pH响应特性的明胶基水凝胶体系。研究结果表明,通过调节网络中不同响应单元的比例和分布,可在不同刺激条件下获得差异化的溶胀与释放行为。该体系显示出温度和pH对网络结构的协同调控效应,为多刺激响应水凝胶中响应窗口的分离设计提供了实验依据,也为实现更精细的功能调控提供了材料学参考。同样的,Okihara等^[20]探究了一种光和温度双重响应的聚合物水凝胶体系。该体系通过在温敏高分子侧链中引入可发生光聚合反应的香豆素基团,使凝胶的交联密度能够随光照条件发生调节,同时保留温度诱导的链段亲疏水性转变行为。实验结果显示:光照时间主要影响凝胶的弹性模量,而温度变化则调控材料表面的润湿特性和溶胀行为,2种刺激在同一网络中分别作用于不同物理参数,从而实现性能的独立调节。该研究展示了通过分离刺激调控路径来实现多响应行为的可行性,为多刺激水凝胶在可编程基底和生物界面调控中的应用提供了材料设计依据。

在结构稳定性方面,多刺激响应体系往往面临响应增强与网络失稳之间的矛盾。为了解决这一问题,Yang等^[33]通过分层网络合成策略,将响应单元限制在局部微区中,同时维持连续网络的整体完整性,从而在保证响应灵敏度的同时显著提升材料在复杂环境中的结构保持能力。该研究为多刺激响应水凝胶在工程化应用中的稳定性设计提供了重要启示。

多重刺激响应水凝胶通过正交化学与层级结构调控,实现了对复杂刺激条件的可编程响应,为智能水凝胶体系的进一步发展提供了研究基础。

需要指出的是,不同类型的刺激响应水凝胶在响应方式、调控精度及生物适配性方面存在显著差异。温度响应水凝胶通常依赖内源性温度变化实现溶胶到凝胶的转变,具有良好的可注射性,但其响应窗口相对固定,调控精度有限。而pH响应水凝胶能够对局部微环境变化作出敏感响应,适用于炎症或肿瘤等病理环境,但在复杂体内环境中易受缓冲体系影响而降低响应特异性。相比之下,光响应水凝胶具有更高的可控性,可实现精确触发,但其在深层组织中的应用仍受到光穿透能力的限制。因此,在实际应用中,单一刺激

响应体系往往难以兼顾响应精度与环境适应性, 多重刺激协同响应逐渐成为重要发展方向。

2 刺激响应高分子水凝胶微球的合成

尽管刺激响应水凝胶在环境感知与动态调控方面展现出显著优势, 但传统块状水凝胶在实际应用中仍面临传质效率低、响应速率受限及局部递送精度不足等问题。相比之下, 将刺激响应水凝胶构筑为微球结构, 可通过缩短扩散路径并增大比表面积, 显著提升物质交换效率与响应速率。同时, 微球结构具有良好的流动性与可注射性, 有利于实现对复杂组织缺损区域的均匀填充与精准递送。因此, 将刺激响应特性与微球结构相结合, 为构建高效、可控的智能递送体系提供了重要策略, 也为后续水凝胶微球的设计与应用奠定了基础。

水凝胶通常由合成高分子或天然高分子链在水相中通过物理作用或化学交联构筑而成, 其网络结构和材料性能与所选高分子类型密切相关^[45]。合成高分子水凝胶因其稳定的结构特性和机械性能, 长期以来被广泛用于各个领域^[46]。然而, 在面向生物医学应用时, 合成高分子水凝胶在生物相容性和体内降解行为上的局限逐渐显现, 使其在复杂生物环境中的适配性受到一定限制^[47,48]。

在这一背景下, 来源于多糖、蛋白质及其衍生物的天然高分子逐渐成为水凝胶材料的重要选择。这类高分子在分子组成和结构特征上更接近天然细胞外基质, 通常能够在温和条件下完成交联并形成稳定网络, 同时在生物相容性和降解性能方面表现出明显优势^[49,50]。天然高分子链段中丰富的羟基、氨基和羧基为网络构筑和后续修饰提供了天然反应位点, 使水凝胶在维持结构完整性的同时更易与生物体系发生相互作用^[51]。近年来的研究进一步表明, 通过对天然高分子进行适度化学改性或与少量合成链段复合, 可以在不显著削弱其生物特性的前提下改善网络的力学稳定性和结构可控性, 从而推动生物高分子水凝胶向工程化方向发展^[52]。

随着生物高分子水凝胶在功能调控和应用场景中的需求不断提高, 仅依赖材料组成调节已难以满足对传质效率和局部微环境控制的要求, 这

促使研究者进一步关注水凝胶的结构形态设计。传统块状水凝胶具有连续的三维网络结构, 便于进行基础性能表征, 但其宏观尺度往往导致扩散路径较长, 局部环境变化难以在整体结构中迅速传递^[53]。在此基础上, 将水凝胶转变为微球形态成为一种重要的发展方向。微球结构将网络限制在微观尺度内, 显著缩短物质传输距离, 同时颗粒化形态赋予体系良好的分散性和流动性, 使其在注射、填充及组装过程中表现出更高的操作灵活性^[54,55]。对于生物高分子水凝胶而言, 结构微球化不仅有助于缓解天然材料在宏观成形过程中可能出现的结构不均问题, 还为粒径、内部孔结构及表面性质的调控提供了更大的设计空间^[56]。因此, 生物高分子水凝胶微球逐渐发展为连接材料组成设计与结构调控的重要形式, 并为后续功能构筑奠定了合成基础。

2.1 乳液法与喷雾法

乳液法与喷雾法是水凝胶微球制备中应用最早且研究较为成熟的一类方法。其基本原理是利用两相不相溶液体在搅拌或剪切作用下形成分散液滴, 并在液滴尺度内完成交联反应, 从而获得微球结构^[57]。如图4所示, 在该体系中, 水相通常包含待交联的生物高分子溶液, 而连续相多为油相或有机溶剂, 借助表面活性剂稳定液滴界面^[58]。通过控制搅拌速率、相体积比以及乳化剂浓度, 可以在一定范围内调节所得微球的粒径分布和形貌^[59]。该方法操作简单、设备要求低, 因此在早期生物高分子水凝胶微球研究中被广泛采用。

在多糖体系中, 海藻酸盐微球是乳液法应用最典型的模型之一。di Natale等^[60]在研究中采用水包油乳液体系制备海藻酸盐微球, 并使用碳酸钙作为交联离子来源实现内部凝胶化。研究通过对微球形貌和流变参数的探索发现, 搅拌和乳化条件决定了液滴稳定性, 从而进一步影响了微球的球形度与粒径分布。

除多糖体系外, 乳液法同样适用于蛋白质类生物高分子的微球化设计。Chang等^[61]对乳化法制备的明胶微球开展了后交联改性研究, 系统比较了交联处理对微球结构稳定性、溶胀行为以及载体性能的影响。研究表明, 乳化过程提供了微球成形基础, 而后交联过程可进一步调节网络致密程度, 从而改善微球在水相中的形态保持能力并影响后续释放行为。该工作将乳化成形与交联

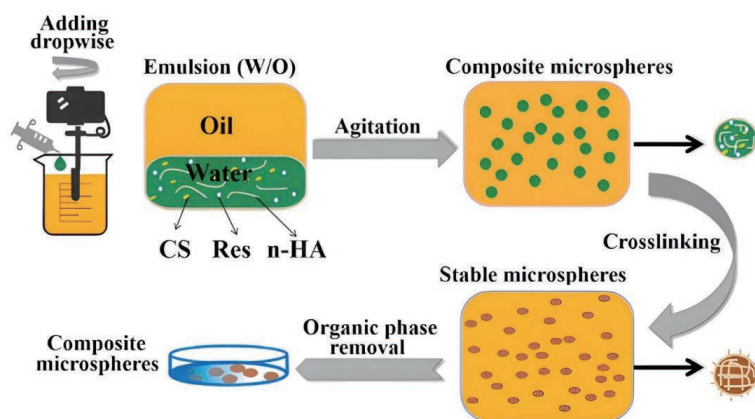


图4 乳液法制备水凝胶微球的流程示意图^[58] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, 2021 Elsevier出版开源文献)

Figure 4 Schematic diagram of the process for preparing hydrogel microspheres using the emulsion method ^[58] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2021) the Authors, published by Elsevier)

固化分离讨论,为明胶类微球在递送与载体应用中的结构稳定性设计提供了可直接借鉴的思路。

尽管乳液喷雾法在多种生物高分子体系中表现出较好的通用性,其局限性也在后续研究中逐渐显现^[62]。由于液滴形成依赖随机剪切过程,微球粒径通常呈现较宽分布,难以获得严格单分散的颗粒结构。同时,油相及表面活性剂的引入增加了纯化步骤的复杂性,残留物可能对生物应用产生不利影响,这在需要高纯度材料的应用场景中尤为需要关注^[63]。此外,该方法在放大制备过程中对搅拌和乳化条件高度敏感,容易出现批次间差异,使其在精确结构控制和规模化制备方面存在一定挑战。

喷雾法作为一种高效制备微球的重要手段,近年来也逐渐应用于水凝胶微球的构建过程中。该方法通常通过将聚合物溶液雾化为微小液滴,并在气流或加热条件下实现快速固化,从而形成尺寸较为均一的微球结构^[64]。喷雾法具有制备效率高、过程连续性好及易于规模化生产等优点,适用于工业化制备需求。然而,由于液滴形成与固化过程较快,其对微球内部结构及孔隙调控能力相对有限,在精细结构设计方面仍存在一定局限^[65]。

综合来看,喷雾法更适用于对产量与制备效率要求较高的应用场景,而乳液法则在结构精细调控方面具有优势。针对不同应用需求选择合适的制备策略,是实现水凝胶微球性能优化的重要前提。相比之下,微流控技术虽在设备复杂性方

面存在不足,但在粒径控制与结构一致性方面具有显著优势。

2.2 微流控技术

微流控技术利用微米尺度通道对流体进行精确操控,使分散相在连续相剪切作用下稳定分割成尺寸相对一致的液滴,并在液滴形成过程中或形成后完成交联固化,从而得到粒径分布均匀的水凝胶微球^[66]。如图5(a)所示,在典型制备流程中,前驱溶液作为分散相进入芯片,在两相交叉结构位置被连续相剪切成液滴^[67]。液滴的尺寸主要由通道几何和两相流量比共同决定,因此只需调节流速即可在较宽范围内实现粒径的连续可控^[68]。固化步骤可根据材料体系选择光交联、离子交联或快速化学交联等方式,使液滴在保持形态的条件下转化为微球^[69]。

在当前研究中,微流控液滴模板常与快速交联反应相结合,用于设计结构均一的水凝胶微球。例如,Tello等^[63]利用微流控液滴平台,将生物高分子前驱溶液分散为尺寸一致的液滴,并在液滴尺度内引入点击化学反应实现快速固化。所得微球在粒径分布和结构稳定性方面表现出高度一致性,同时能够在温和条件下实现对细胞和生物活性分子的包载。实验通过系统比较不同流量参数下微球形成行为,展示了微流控平台在精确调控微球结构方面的可操作性,并以细胞包埋作为示范说明其在生物构筑中的应用潜力。

如图5(b)所示,除常规单层液滴外,微流控技术还可通过多入口或同轴通道设计构筑结构更为

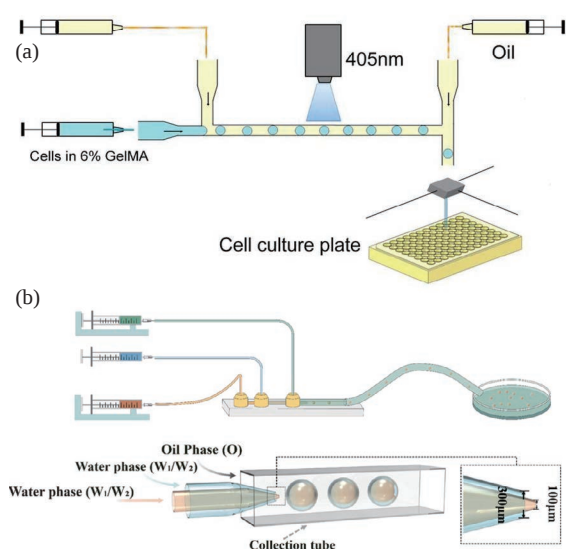


图5 (a)双通道微流控平台^[67] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0版权许可, 2022 Frontiers Media S.A.出版开源文献); (b)三通道微流控平台^[70] (2025 Elsevier版权许可)

Figure 5 (a) Dual-channel microfluidic platform^[67] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2022) the Authors, published by Frontiers Media S.A.); (b) Three-channel micro-fluidic platform (Reprinted with permission from Ref. [70]; Copyright (2025) Elsevier)

复杂的水凝胶微球^[70]。Zeng等^[56]报道了一种基于同轴微流控结构的制备策略,在单一液滴内形成核壳型水凝胶微球。研究表明,通过调节内外相流量以及交联条件,可以在保持外层网络完整性的同时调控内部组分分布,从而获得具有空间分隔特征的微球结构。该类微球在多组分包载和分区释放方面表现出良好潜力,为复杂功能水凝胶微球的制备提供了结构层级上的设计思路。除此之外,对于可光交联的生物高分子衍生物体系,微流控能够将液滴模板与光固化过程紧密结合,从而在温和条件下实现对微球尺寸与交联程度的协同控制。Wang等^[71]采用微流控方法制备明胶甲基丙烯酰化微凝胶颗粒,通过调节流量控制粒径,并结合材料取代度与光固化条件调控网络致密程度,系统讨论了微球结构参数对载体行为的影响。

尽管微流控技术在结构可控性方面具有明显优势,其制备效率和设备复杂性仍需综合考虑。芯片加工精度、流体稳定性以及长时间运行中的堵塞风险均可能影响制备过程的可靠性。为平衡

结构可控性与制备效率,近年来的研究逐渐将微流控液滴生成与后续批量固化或颗粒组装策略相结合,以在保持微球均一性的同时提高整体产率。这一发展趋势为微流控技术在生物高分子水凝胶微球中的应用提供了更具可扩展性的路径^[72]。

相较于传统乳液法,微流控技术能够实现液滴尺寸的精确调控,从而获得粒径分布窄且结构均一的水凝胶微球。然而,其制备效率相对较低且设备成本较高,在大规模制备方面仍面临挑战。因此,如何在结构可控性与规模化制备之间取得平衡,是当前该领域的重要研究方向。

2.3 模板法与自组装策略

模板法是通过预先构建具有特定尺寸或空间约束的物理或化学模板,引导材料前体在受限空间内完成网络构筑,从而获得尺寸和形貌可控的水凝胶微球^[73]。与乳液或微流控不同,模板法不依赖液滴生成过程,而是利用模板结构本身对微球尺寸进行限定,因此在粒径一致性和形貌稳定性方面具有一定优势^[74]。常见模板包括多孔膜、固体微粒或可移除的牺牲模板,其核心思想是在成胶后通过物理或化学方式去除模板,从而获得独立的水凝胶微球结构^[75]。

光学模板中较具代表性的路径是基于光刻或停止流光刻的微结构研究。如图6(a)和6(b)所示,Xiong等^[76]利用停止流光刻制备可降解水凝胶微结构微粒,通过光掩膜限定曝光区域,使液态前驱体在短时间曝光内形成特定形状的微粒结构。研究表明,光照剂量与配方决定交联程度与后续降解行为,而掩膜图案直接决定微粒几何形貌与一致性。该工作展示了光学模板在控制微粒形状与尺寸方面的优势,并以生物相容性评估证明其在生物医用微结构材料方向的可行性。

除光学模板外,相分离过程也可作为一种自发形成的结构模板,用于制备具有特定形貌的微结构水凝胶。Khader等^[77]报道了基于不相容相分离驱动的微结构制造方法,在材料固化过程中利用相分离界面形成稳定的微结构边界,从而获得结构稳定的微尺度水凝胶单元。该研究强调相分离过程对微结构均一性与稳定性的影响,并以微结构在最小侵入递送相关场景中的结构保持作为验证,说明相分离模板为获取结构稳定微尺度水凝胶提供了可操作的制造路线。

自组装策略在水凝胶微球体系中常表现为分

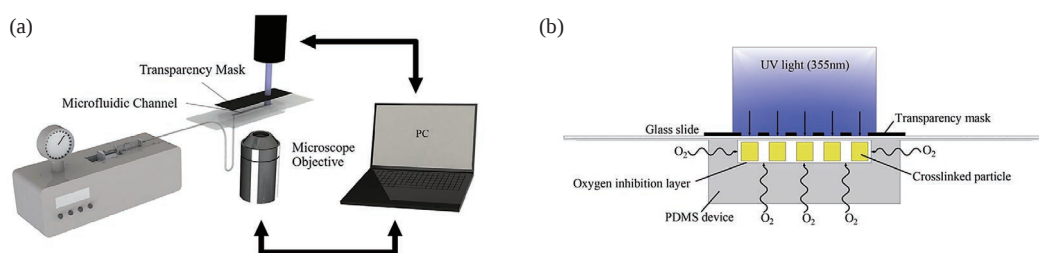


图 6 (a)停止流光刻装置示意图;(b)水凝胶微球在紫外光照射下固化^[76] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, 2022 Multidisciplinary Digital Publishing Institute 出版开源文献)

Figure 6 (a) Schematic diagram of a stop-flow lithography apparatus; (b) Curing of hydrogel microspheres under ultraviolet light^[76] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2022) the Authors, published by Multidisciplinary Digital Publishing Institute)

子或纳米组分在颗粒尺度上的层层构建,利用静电作用、氢键或配位作用在颗粒表面形成可控结构层。**Wu**等^[78]报道了基于层层自组装构建水凝胶微球的研究,通过在微球外层逐层沉积功能组分实现结构与功能的同步集成。该研究表明,层层自组装过程可在温和条件下完成,并能够通过层数与组分调控实现可调的释放行为与结构稳定性,体现了自组装策略在颗粒尺度精细构筑方面的可迁移性。

模板法通过外部边界或过程边界实现几何与结构的确定性控制,自组装策略则通过分子层级构筑实现颗粒尺度的精细结构组织。两类方法均可在不依赖随机剪切的前提下提高结构可重复性,并为后续多组分集成与结构功能耦合提供更稳定的构筑基础。

2.4 乳液聚合

乳液聚合法是一种在乳液体系中通过单体聚合反应构建聚合物颗粒的重要方法,广泛应用于聚合物微球及功能材料的制备过程中^[79]。与基于液滴模板的乳液法不同,乳液聚合法通常涉及单体在水相中形成胶束或乳滴,并在引发剂作用下发生原位聚合反应,从而生成粒径可控的聚合物微粒^[51]。该方法具有反应速率快、粒径分布较窄及易于实现规模化生产等优点。

在水凝胶微球构建中,乳液聚合法可通过引入亲水性单体或交联剂,使生成的聚合物颗粒具有三维网络结构,从而表现出水凝胶特性。此外,通过调节单体浓度、引发剂种类及反应条件,可实现对微球尺寸及交联密度的调控^[80]。然而,该方法通常涉及自由基聚合反应,可能引入残余单体或引发剂,对生物相容性产生一定影响,因此在生物医学应用中需进一步优化体系设计。需要指

出的是,乳液聚合法更适用于合成型高分子体系,而对于天然高分子水凝胶微球的制备,乳液法或物理交联方法仍更为常见^[51]。因此,根据具体应用需求合理选择制备策略,对于实现材料性能优化具有重要意义。

综上所述,我们对上述刺激响应水凝胶微球的合成方法的优点与缺点进行了系统性的总结,见表1。

3 刺激响应高分子水凝胶微球的功能调控

随着水凝胶微球制备方法逐渐成熟,仅依靠粒径、形貌及网络致密度等结构参数已难以满足对材料功能精细化调控的需求。近年来的研究逐渐将关注重点从微球的制备转向微球的功能调控,强调材料在外界环境变化或内部信号作用下的可调行为^[57,81]。在这一发展过程中,生物高分子水凝胶微球因其温和的成胶条件、良好的生物相容性以及丰富的可修饰官能团,成为构建功能可设计微结构体系的重要载体^[82]。

在功能调控策略中,材料组分设计是最直接且应用最广泛的途径之一。通过在生物高分子水凝胶微球中引入无机纳米材料、功能高分子或生物活性分子,可以在不显著改变微球成形方式的前提下,赋予材料新的功能特性^[83]。已有研究表明,微球网络对掺杂组分的空间限制作用有助于提高功能组分的稳定性,并在一定程度上调节其作用范围和持续时间^[84]。除组分掺杂外,通过引入刺激响应单元实现水凝胶微球功能的动态调控也逐渐成为研究热点。温度、pH、光及其他外界刺激可通过改变高分子链构象或交联状态,引发微球在溶胀、力学性能或降解行为上的变化,从

表1 刺激响应水凝胶微球不同制备方法的原理及性能比较

Table 1 Comparison of the principles and performance of different preparation methods for stimulus-responsive hydrogel microspheres

制备方法	基本原理	优点	局限性	适用体系
乳液法	利用油水两相形成分散液滴,在液滴内部交联形成微球	操作简单、成本低、适用范围广	粒径分布较宽,需使用有机相及表面活性剂,纯化复杂	多糖、蛋白质等天然高分子
喷雾法	将溶液雾化形成微液滴并快速固化成微球	连续化生产,效率高,易放大	连续化生产,效率高,易放大,内部结构调控能力有限	工业化制备、药物递送
微流控技术	微通道精确控制流体剪切形成均一液滴并交联固化	粒径均一,可实现核壳及多结构设计	设备复杂、通量较低	高精度结构设计、细胞包埋
模板法	借助外部模板(固体/液体)限定微球尺寸与形状	结构可重复性强,尺寸均一	模板去除步骤复杂,过程较繁琐	结构可控微球、核壳体系
自组装策略	通过分子间相互作用(静电、氢键等)自发形成微球结构	条件温和,可实现多组分功能集成	稳定性依赖分子相互作用,易受环境影响	生物功能材料、智能响应体系
乳液聚合	在乳液体系中通过单体原位聚合形成交联微球	粒径均一,结构稳定,易规模化	残余单体/引发剂可能影响生物相容性	合成高分子水凝胶

而实现功能输出的按需调节^[85,86]。将刺激响应机制与微球结构设计相结合,有助于构建具备可预测行为的功能材料体系,并为后续多重调控策略的集成提供基础。

3.1 刺激响应性调控

刺激响应性调控不仅适用于传统的块状水凝胶,同样在微球成胶过程中发挥重要作用。与传统依赖强剪切或快速交联形成微球的方式不同,刺激响应型成胶机制通过对温度、离子环境、酸碱条件或光照等外界因素的感知,实现溶液到凝胶状态的可控转变^[87,88]。对于微球体系而言,这类成胶方式能够在液滴或颗粒形成后,在温和条件下完成网络构建,从而保证微球形貌的稳定性和内部结构的完整性^[74]。

在温度响应成胶调控中,研究者常利用高分子链段在特定温度区间内发生构象转变或物理缔合的特性,实现微球成胶过程的可控调整。Chen等^[89]提出一种温控的微流控外凝胶化方法,以明胶作为温度敏感牺牲组分加入海藻酸盐溶液中,在液滴生成阶段利用温度条件使体系具备足够的形态保持能力,再在芯片外通过钙离子实现海藻酸盐交联固化。研究显示,温度响应组分在微球成形阶段起到临时稳定液滴的作用,从而避免了过早凝胶化导致的堵塞,同时保证了后续离子交联的顺利完成。该研究体现了温度刺激在微球成胶中不仅用于相变成胶,也可作为过程控制变量用于协调成形与固化2个步骤。

光响应成胶为水凝胶微球的形成提供了更高的时空控制精度。Yang等^[90]利用微流控技术构

建GelMA核壳微凝胶,在稳定液滴形成后进行光交联固化,并通过调节流量实现微凝胶尺寸与核壳比例可控。研究表明,光触发成胶能够在较短时间内完成结构固定,并在不改变液滴生成条件的情况下独立调节交联程度,从而提高微球结构一致性。

离子触发成胶是多糖微球制备中常用的固化路径,典型代表是海藻酸盐与二价钙离子的离子交联(图7)^[87]。Sattari等^[91]提出一种微流控设计,将液滴生成与交联剂引入过程在芯片内以连续结构实现,从而实现海藻酸盐液滴的在芯片生成与受控凝胶化。研究讨论了快速离子交联可能导致通道堵塞与形态失稳的问题,并通过结构设计缓解了交联剂与前驱溶液过早接触引发的不可控凝

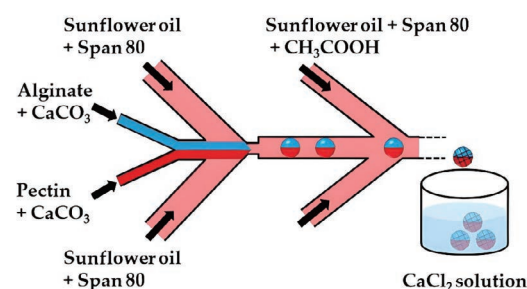


图7 离子触发成胶示意图^[87] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0, 2021 Multidisciplinary Digital Publishing Institute出版开源文献)

Figure 7 Schematic diagram of ion-triggered gelation^[87] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2021) the Authors, published by Multidisciplinary Digital Publishing Institute)

胶化。

因此,刺激响应性调控在生物高分子水凝胶微球中主要体现在成胶条件的精确控制上。通过利用温度、离子环境或光照等外界刺激,实现液滴到凝胶状态的可控转变,不仅有助于维持微球结构的稳定性,也为后续功能组分的引入和结构设计提供了可调的成胶窗口。这一调控思路在微球尺度上延续了智能响应水凝胶的设计理念,为构建结构与功能高度可控的水凝胶微球体系奠定了基础。

3.2 功能组分调控

在生物高分子水凝胶微球体系中,引入功能性组分是赋予水凝胶微球功能性的主要途径。功能组分的意义在于把吸附、催化、信号调节等性能直接带入微球体系,使微球从结构载体转变为具备明确功能输出的复合材料^[50]。常见的功能组分可概括为3类,无机功能材料、功能高分子以及生物活性分子等。

在无机功能材料中,金属有机框架(MOF)常用于提供吸附位点并提升材料可回收性。Cheng等^[92]构建了MOF嵌入的磁性多糖水凝胶微球,体系中功能来自MOF的孔结构与表面位点,磁性组分使微球在水相处理后可快速分离回收。研究以孔雀石绿去除为应用示范,结果表明复合微球

能够实现高效吸附并支持重复使用,微球形态使吸附材料从粉体状态转变为可操作的颗粒单元,从而更贴近实际水处理过程中的使用方式。

在具有催化或酶样活性的材料中,纳米酶材料可直接提供催化清除或转化能力。如图8所示,Zhang等^[93]构建了铈基纳米酶驱动的水凝胶微球体系并用于增强细胞治疗效果,体系中铈纳米酶提供了类酶活性,水凝胶微球提供可注射的局部承载与分散环境,使功能组分在体内复杂条件下保持有效作用并与细胞治疗过程协同。实验在疾病模型中验证了该微球体系对病理过程的调控效果,体现了纳米酶功能与微球递送形态在体内应用中的组合优势。

除此之外,活性分子的引入使得水凝胶微球可用于调控活性分子的作用持续性和作用范围。Chen等^[94]设计了一种明胶基水凝胶微球,用以负载碱性成纤维细胞生长因子,用于脊髓损伤修复。研究显示微球尺寸均匀,有着良好的稳定性,能够在组织局部提供持续的生长因子作用环境并支持微创注射给药。实验结果表明,生物活性分子在微球形态下更易获得稳定的作用持续性和可操作性,从而有助于实现可重复的生物效应输出。

上述研究表明,功能组分引入的重点在于明确功能来源并通过微球形态实现应用。由此,功

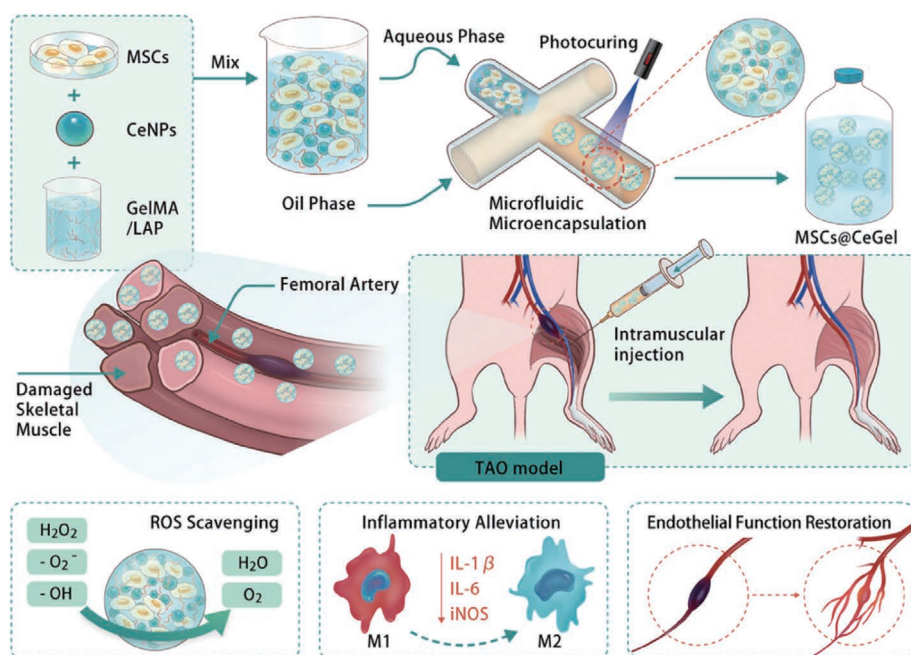


图8 水凝胶微球的功能化过程及其生物医学应用^[93] (2025 Wiley-VCH版权许可)

Figure 8 Functionalization process of hydrogel microspheres and their biomedical applications (Reprinted with permission from Ref. [93]; Copyright (2025) Wiley-VCH)

能组分的引入为后续刺激响应调控与结构层级集成提供了基础单元与可调变量。

3.3 结构层级调控

在水凝胶微球体系中,微球的内部结构并非总是均一的网络,而是常常通过空间分区或孔结构设计来形成层级结构这一调控方式^[50]。结构层级调控的核心意义在于利用空间维度上的差异来调节功能组分作用的传质路径及局部环境,从而提高功能输出的精细化与协同性。与普通均质结构相比,层级结构能够在单一微球颗粒内部提供多个不同的物理化学作用区,这对于需要在不同阶段或不同部位发挥功能的材料尤为重要^[95]。

核壳结构是实现层级调控最直观的方式之一,其在微球内部构建两段或多段不同功能或组成区域,常用于递送多个功能组分等。Ai等^[96]最近报道了一种通过微流控技术构建的核壳水凝胶微球,其外层为 PEG-4MAL 基底并掺杂纳米材料,

内核则负载细胞外基质成分及生长因子。如图9所示,水凝胶微球外层释放的抗炎组分优先作用于早期炎症阶段,而内核持续释放神经生长因子以促进再生。该研究通过层级结构设计,使不同功能在时间和空间上先后发挥,从而增强了疾病模型的修复效果。

多孔结构是另一类常见的层级结构设计,其在微球内部形成连通或近连通的孔道网络以增强内部物质的传质与扩散^[97]。研究表明,相比致密结构,多孔结构能够有效缩短功能组分与外界环境之间的扩散路径,从而提高有效接触面积和作用效率^[98]。水凝胶微球的孔隙率可通过牺牲模板、自组装或相分离机制构筑,从而实现内部网络的分级结构并提升整体功能表现,这在多种组织工程与药物递送体系中均被证明具有显著优势^[99]。

综上所述,通过层级结构设计,水凝胶微球可以在结构的不同层次上实现局部功能的分区

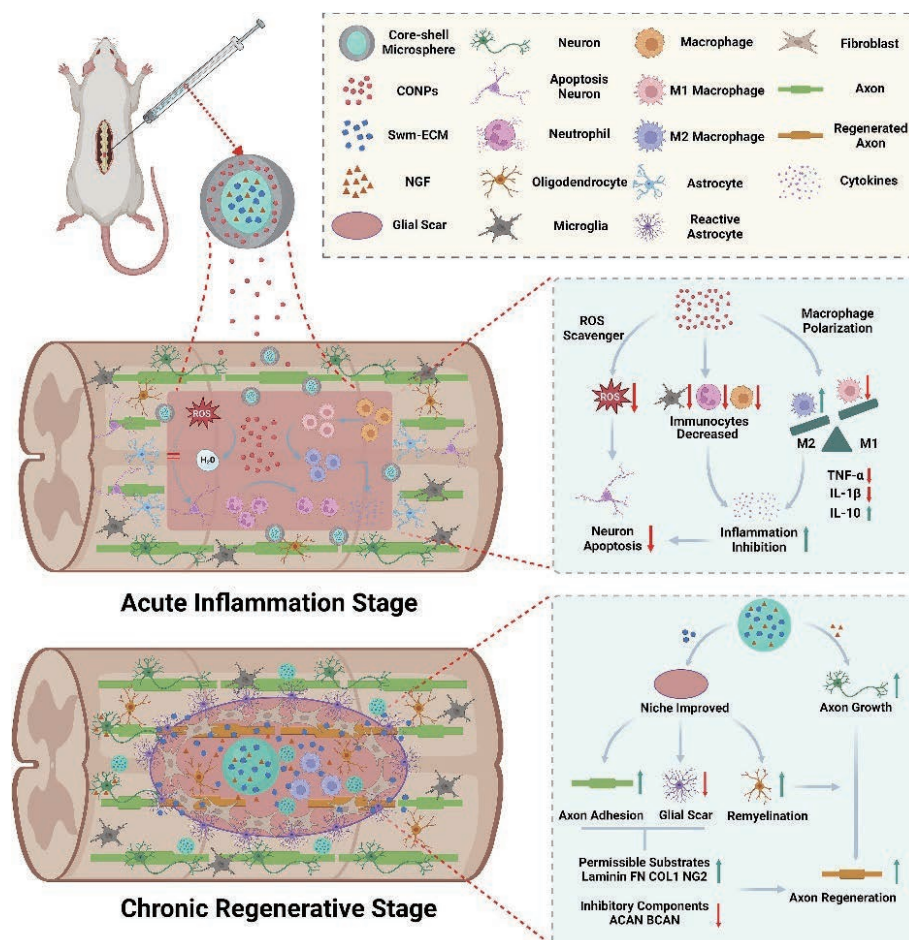


图9 壳核结构水凝胶微球治疗脊髓损伤的机理示意图^[96] (2025 Elsevier版权许可)

Figure 9 Schematic diagram of the mechanism of shell-core structured hydrogel microspheres in treating spinal cord injury (Reprinted with permission from Ref. [96]; Copyright (2025) Elsevier)

调控、传质速率的分级控制以及阶段性功能发挥^[100]。这种以结构为载体的层级调控方式为在单一微球内实现多功能协同提供了可靠的设计策略,并为后续结合具体功能组分与刺激响应机制进行更复杂的体系构建奠定了结构基础。

4 刺激响应高分子水凝胶微球在骨组织工程中的应用

不同类型的水凝胶微球在骨组织工程中的作用机制存在一定差异。以结构调控为主的微球体系通常通过改善孔隙结构与传质效率促进细胞迁移与组织整合,而功能组分调控体系则通过引入生长因子、抗菌分子或纳米酶实现对局部微环境的主动调节。两类策略各具优势,但单一策略往往难以同时满足复杂骨再生过程中的多阶段需求,因此,结构与功能协同设计逐渐成为当前研究的主要发展方向。

骨组织工程致力于通过材料、细胞与生物信号的协同作用,实现骨及相关组织的结构与功能重建,在多种骨科疾病中具有重要应用价值^[101]。其研究对象不仅包括创伤或肿瘤切除导致的大段骨缺损、骨不连以及感染相关骨破坏等典型骨修复场景,也逐渐扩展至骨软骨界面损伤和退行性骨疾病相关的组织修复需求^[102]。其中,骨关节炎作为一种以软骨退变、软骨下骨重塑及关节腔微环境失衡为特征的慢性疾病,已被广泛纳入骨组织工程与再生医学的重要研究范畴。

水凝胶材料因其高含水性、生物相容性以及天然细胞外基质在物理特性上的相似性,被广泛应用于骨与软骨相关组织工程研究^[103]。然而,传统块状水凝胶在实际应用中仍存在一定局限,例如在不规则骨缺损或关节腔内成形受限、内部传质效率不足以及局部功能调控精度有限等问题,这在骨关节炎等关节相关疾病中尤为明显^[95]。因此,如何在保持水凝胶生物学优势的同时,提高其对复杂组织环境的适应性,成为当前研究关注的重点。

近年来,随着组织工程与再生医学的发展,基于水凝胶微结构的材料体系逐渐受到关注。特别是具有可注射性及结构可调控性的水凝胶微球,在复杂组织缺损修复中展现出良好的应用潜力^[104]。已有研究表明,微球结构不仅能够通过其流动性实现对不规则缺损区域的有效填充,还可

通过调控粒径及界面特性改善细胞黏附与组织整合行为^[105]。此外,可变形微球在外力作用下能够发生结构重排,从而更好适应组织微环境,提高材料与宿主组织的匹配程度^[106]。

相比传统材料,水凝胶微球在骨组织工程领域的优势不仅体现在形态适应性与可注射性,还体现在功能可设计性上。通过调节微球的组成、高分子网络结构及内部微观孔隙等参数,可实现对细胞行为、生长因子或药物释放、局部免疫微环境的分阶段或靶向调控^[81]。这种高度可调的策略使水凝胶微球不仅能够作为载体系统,同时也能作为功能性构筑单元应用于骨再生、软骨修复与骨关节炎等复杂病理环境的功能调控,从而为临床转化提供更具前景的材料平台^[98]。

基于此,本文聚焦于刺激响应水凝胶微球这一新兴研究方向,从刺激响应机制、微球制备方法及其在骨组织工程应用3个方面进行系统综述。不同于传统综述仅关注材料本身的响应行为,本文进一步强调微球结构与刺激响应功能之间的耦合调控,并结合骨组织工程中的实际需求,对不同设计策略的适用性进行分析与比较。

4.1 骨缺损

骨缺损是骨组织工程研究中最具代表性的一类病理情形,常见于严重创伤、肿瘤切除以及感染清创之后形成的临界尺寸缺损^[107]。当缺损范围超过机体自发修复能力时,局部区域往往缺乏连续的结构支撑和稳定的成骨微环境,导致新骨形成受阻。因此,理想的修复材料不仅需要具备良好的生物相容性,还应能够适应缺损形态不规则、空间结构复杂以及再生过程呈阶段性变化等特点^[108]。

水凝胶材料因其高含水性和与天然细胞外基质在物理特性上的相似性,被广泛用于骨缺损修复研究。然而,传统块状水凝胶在复杂缺损中的应用仍存在一定局限,例如成形受限、内部传质效率不足以及细胞浸润受阻等问题^[109]。在此背景下,将水凝胶制备为微球形式逐渐受到关注。水凝胶微球以离散颗粒存在,能够通过注射方式填充不规则缺损,并在微球之间形成连通孔隙结构,从而为细胞迁移、血管生成及组织整合提供更有利的空间条件^[110]。

Patrick等^[111]报道了一种纳米多孔微凝胶,用于临界尺寸骨缺损修复。该体系以聚乙二醇基水

凝胶为基底,通过调控交联密度与相分离过程,在微凝胶内部形成纳米尺度孔结构。材料本身不引入外源生长因子,而是依赖其高度连通的孔隙网络改善细胞迁移与营养交换条件。在骨缺损模型中,这些微凝胶在缺损区域内以颗粒形式分布,形成允许内皮细胞和成骨前体细胞同时进入的空间环境,从而促进血管样结构的生成,并为后续新骨沉积提供支持。

进一步研究表明,具有良好形变能力的水凝胶微球在骨组织工程中具有显著优势。一方面,该类微球在注射过程中能够通过形变适应复杂缺损区域,从而提高填充效率。另一方面,其动态结构有助于促进细胞迁移与营养物质交换,从而加速组织再生过程^[112]。例如,近年来报道的可变形水凝胶微球体系通过优化网络结构与界面性能,实现了材料力学性能与生物适配性的协同提升,为骨缺损修复提供了新的设计思路^[113]。

除依赖结构调控外,水凝胶微球也被用于在骨缺损修复中引入明确的功能组分以调节局部微环境。如图10所示,Chen等^[114]提出了一种CAL@PDA@GMs微球体系,其中甲基丙烯酸修饰的明胶作为结构支撑基底,PDA为聚多巴胺涂

层,用于增强微球表面的生物活性和分子吸附能力,CAL为骨代谢相关分子。在该体系中,CAL通过PDA层的吸附作用实现缓慢释放,从而在缺损区域内持续影响炎症相关信号和成骨相关过程。微球形式使该体系能够以注射方式均匀分布于缺损区域,而明胶基底为新生组织提供黏附界面。该研究表明,通过在水凝胶微球中合理组合结构基底与功能组分,可以在复杂修复环境中实现免疫调节与骨再生的协同作用。

水凝胶微球在骨缺损修复中的应用优势既来源于其颗粒形态带来的空间适应性,也源于其作为功能单元在局部微环境调控中的设计潜力。通过调控微球的基底材料、内部结构及所引入的功能组分,可以在骨缺损区域内实现对成骨过程和相关生物学事件的多层次调节,这为水凝胶微球在更复杂骨病理条件下的应用提供了重要基础。

4.2 骨质疏松

骨质疏松损伤是一类以骨量减少和骨微结构退化为主要特征的代谢性骨疾病,常见于老年人和绝经后人群。在该疾病背景下,骨组织的自我修复能力显著下降,骨缺损或微损伤难以通过正常骨重建过程恢复,易发展为持续性结构破

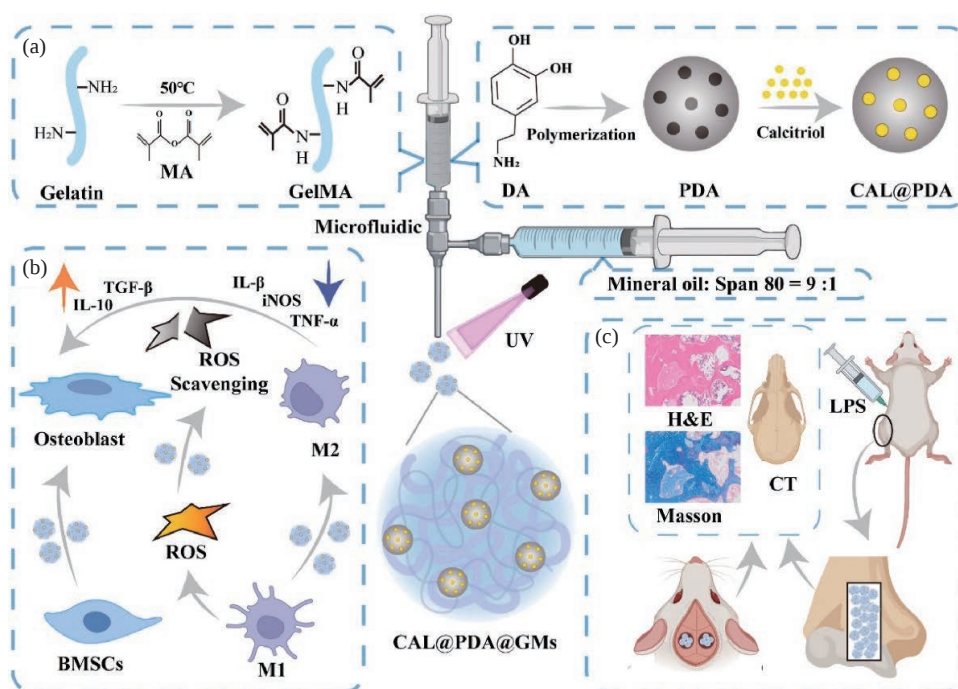


图10 利用微流控技术合成CAL@PDA@GM及其在大鼠颅骨和股骨缺损治疗中的应用^[114] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, 2025 Elsevier 出版开源文献)

Figure 10 Synthesis of CAL@PDA@GM using microfluidic technology and its application in the treatment of skull and femoral defects in rats^[114] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2025) the Authors, published by Elsevier)

坏^[115]。因此,骨质疏松相关损伤的修复不仅需要材料提供结构支撑,还需要在局部微环境中增强成骨信号并调节骨代谢平衡^[116,117]。水凝胶微球由于其颗粒尺度可控、组分设计灵活,被逐渐用于在骨质疏松损伤区域中实现局部信号增强和微环境调节,为代谢性骨病修复提供了新的材料思路。

围绕成骨能力不足这一核心问题,已有一些研究设计出水凝胶微球体系用于骨质疏松损伤修复。**Ma**等^[118]报道了一种用于骨质疏松骨缺损的层级水凝胶体系 **IOHM-AS-Mgs**。该体系利用微球的有序孔结构提供细胞黏附与传质通道,同时利用阿仑膦酸钠抑制骨吸收相关过程。通过 **Mg²⁺** 促进成骨相关矿化过程,使微球在骨质疏松病理背景下同时覆盖骨代谢的两个关键环节。该工作以骨质疏松动物缺损模型验证其修复效果,体现了微球孔结构与抗吸收因子协同用于骨质疏松缺损的材料策略。

除无机离子调控外,水凝胶微球也被用于递送与骨代谢相关的生物活性分子。如图 11 所示,**Lei**等^[119]提出了一种 **BMP-2@HAMA** 微球体系,以甲基丙烯酰化透明质酸微球作为基底,并通过肝素修饰增强 **BMP-2** 的结合稳定性。该微球体系在骨质疏松模型中能够实现 **BMP-2** 的持续局部作用,从而改善成骨前体细胞的分化效率。微球形式使 **BMP-2** 在缺损区域内分布更加均匀,并避免了大剂量给药带来的副作用风险,体现了微球在成骨信号精细调控中的优势。

水凝胶微球在骨质疏松损伤修复中的应用价值主要体现在其能够作为局部信号放大和调节单元,针对成骨能力不足这一疾病特征进行材料层面的补偿。通过合理选择微球基底材料并引入与骨代谢相关的功能组分,可以在骨质疏松环境下改善再生微环境,为后续骨组织修复提供更有利条件。

4.3 骨髓炎

骨髓炎是由病原微生物侵袭骨组织引发的感染性疾病,常伴随骨坏死、慢性炎症反应与血供障碍,临床上呈现病程迁延、复发率高及耐药菌比例上升等特点^[120]。传统治疗以清创联合长期系统抗生素为主,但在细菌生物膜保护及局部药物难以维持有效浓度的条件下,疗效常受限制^[121]。因此,构建能够在病灶部位实现高浓度、持续释放并兼顾骨再生的材料递送体系成为研究重点。

在此背景下,生物高分子水凝胶微球凭借可注射、颗粒尺度可控与局部滞留能力强等优势,为病灶处提供了更适配的局部治疗载体^[122,123]。通过调控微球孔隙结构与降解行为,可实现抗菌分子的持续释放并提升对生物膜相关感染的作用效率,同时为后续修复过程提供有利的细胞黏附与组织再生空间^[124]。

在一些研究中,通过多功能协同设计的水凝胶微球可提升慢性骨髓炎治疗效果。如图 12 所示,**Zhang**等^[125]报道了万古霉素负载明胶纳米羟基磷灰石复合微球体系,材料以明胶与纳米羟基磷灰石构建复合基底,采用乳化与交联策略获得可注射的球形微结构,并在制备过程中完成万古霉素的负载。该体系在抗菌方面能够在局部维持抗生素有效暴露并抑制金黄色葡萄球菌相关感染,同时复合基底为细胞黏附与成骨分化提供无机相支撑,在动物模型中表现出细胞募集增强与缺损区新骨生成改善的趋势,体现了抗感染递送与骨再生支撑一体化设计的可行性。

除材料基底的抗菌与成骨协同外,面向慢性骨髓炎生物膜屏障与耐药感染的治疗难点,研究者也提出了对感染微环境适配与递送行为可控的微球策略。**Guo**等^[126]构建了水凝胶微球智能递送材料用于慢性骨髓炎治疗,该体系强调在感染相关刺激条件下实现可控释放与增强的抗菌效果,并在耐药菌相关慢性骨髓炎研究中显示出对细菌负荷与生物膜相关感染表现的改善,同时伴随骨修复效果的提升,提示微球平台在复杂感染条件下兼顾抗菌与修复的工程潜力。

水凝胶微球通过整合抗菌、免疫调节与成骨功能,使骨髓炎治疗从单一抑菌逐步迈向感染控制与组织再生协同的新阶段,为顽固性感染性骨病提供了具有转化潜力的材料设计方案。

4.4 骨关节炎

骨关节炎的病理进程通常伴随软骨基质持续降解、滑膜炎放大以及软骨下骨异常重塑等多因素耦合变化,使得单次关节腔注射药物往往面临关节液更新与机械剪切导致的快速清除问题,难以维持稳定有效的局部暴露,从而限制了长期抗炎与软骨保护的综合作用^[127~129]。以水凝胶微球为代表的可注射微尺度载体通过将药物负载单元离散化并引入可控网络结构,可在不显著增加注射负担的前提下提升关节腔滞留与释放可预测

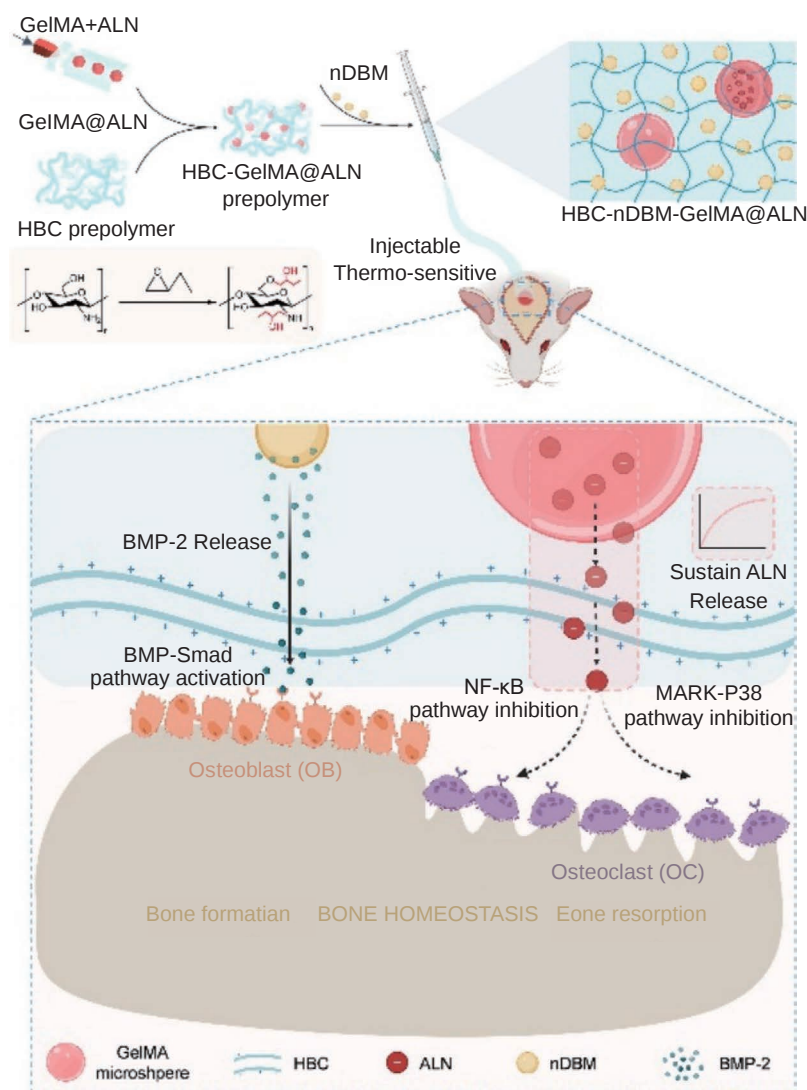


图 11 注射式水凝胶微球的合成示意图及其增强成骨机理^[119] (2025 Elsevier版权许可)

Figure 11 Schematic diagram of the synthesis of injectable hydrogel microspheres and its osteogenic enhancement mechanism (Reprinted with permission from Ref. [119]; Copyright (2026) Elsevier)

性,同时为炎症相关酶触发释放、免疫微环境调控以及软骨修复信号递送提供更高的结构自由度,因此逐渐成为关节腔局部给药材料体系的重要发展方向^[130]。

在以递送与修复并行的研究中,Li等^[127]构建了纳米与微米尺度联合的基因与水凝胶微球复合体系,通过将基因调控单元与可注射水凝胶微球结合,实现关节腔局部更持久的生物效应输出。该类策略的关键在于利用微球网络降低核酸类负载物的扩散损失,并通过局部缓释将调控作用覆盖炎症进展与基质代谢失衡的关键窗口,使得材料不仅能够负载药物,同时参与对软骨分解代谢通路的长期干预,从而在动物模型中体现出更稳定的软骨保护与功能改善趋势。

在以细胞微环境构建为导向的工作中,如图13所示,Feng等^[128]提出将软骨祖细胞在低氧条件下预处理后负载于明胶微球中形成可注射细胞微球系统,用于增强骨关节炎治疗效果。其思路在于通过三维微球空间为细胞提供类基质支撑并提升注射后存活与旁分泌稳定性,同时利用低氧预处理强化细胞对炎症与氧化应激的抵御能力,使其在关节腔内更有效地抑制基质分解相关因子并改善氧化应激水平。该研究在体内外均显示微球系统能够维持基质代谢平衡并缓解炎症反应,提示细胞负载型水凝胶微球可通过持续的微环境调节实现更接近病程需求的综合干预。

面向骨关节炎的水凝胶微球体系正在从单一缓释载体向病灶信号响应与免疫微环境调控并重

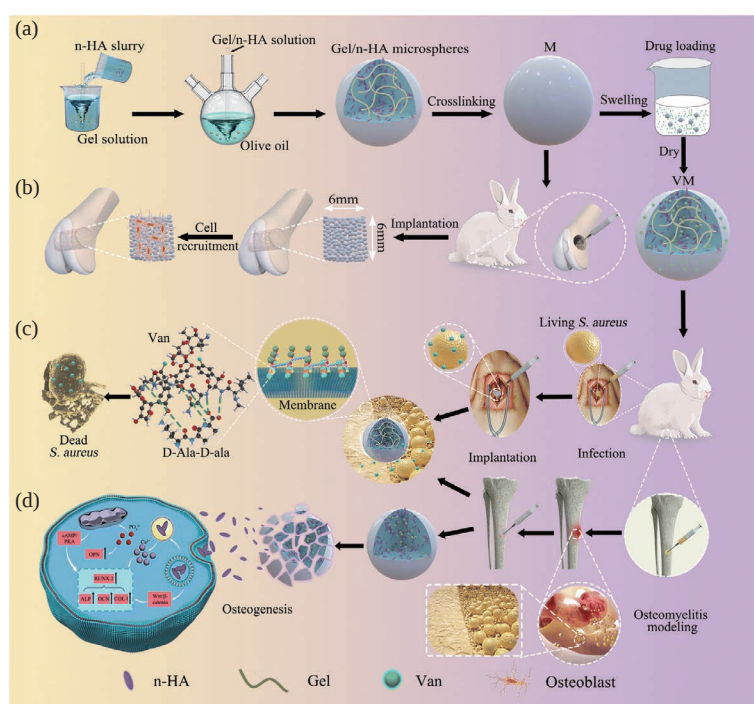


图 12 用于治疗骨髓炎万古霉素载药微球制备示意图及其治疗机理^[125] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0, 2023 The Royal Society of Chemistry 出版开源文献)

Figure 12 Schematic diagram of the preparation of vancomycin-loaded microspheres for treating osteomyelitis and their therapeutic mechanism ^[125] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2023) the Authors, published by The Royal Society of Chemistry)

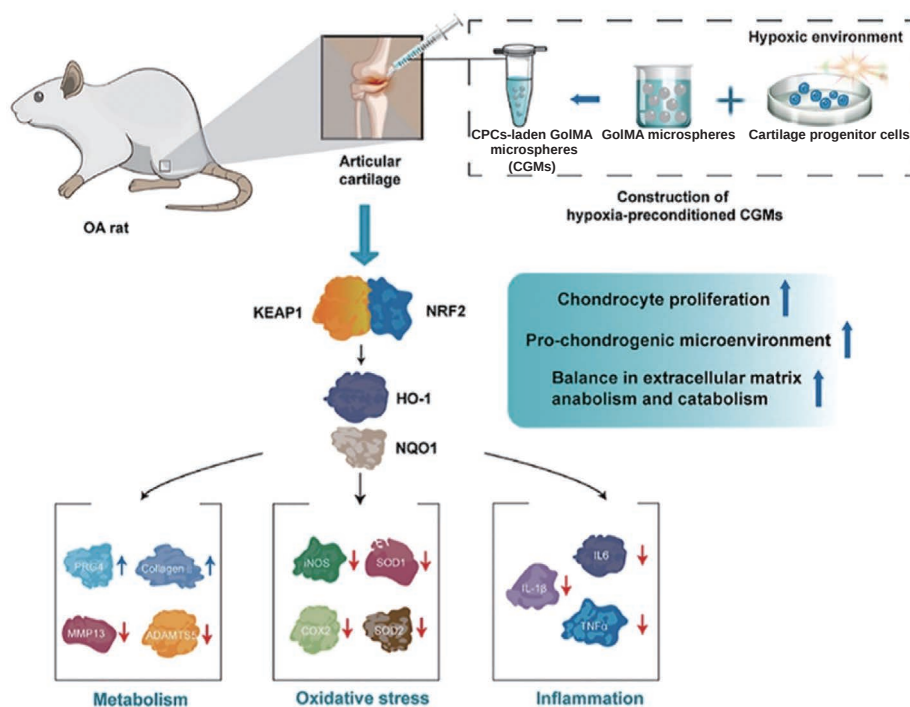


图 13 构建缺氧预处理的水凝胶微球及其对骨关节炎软骨的治疗机理示意图^[128] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0, 2023 Elsevier 出版开源文献)

Figure 13 Schematic diagram of the construction of hypoxia-pretreated hydrogel microspheres and their therapeutic mechanism on osteoarthritis cartilage^[128] (Reprinted under the terms of CC-BY Creative Commons Attribution 4.0 International License, Copyright (2023) the Authors, published by Elsevier)

的方向演进,但其临床转化仍需在材料降解产物安全性、长期关节腔滞留与排出机制、无菌制备与批次一致性以及大动物长期随访验证等方面形成可复用的证据链^[131,132]。未来通过在可规模化工艺下实现粒径与结构的工程化一致性,并将抗炎抗氧化与软骨修复信号进行时序耦合,有望进

一步提升关节腔局部治疗的持续性与可控性,为骨关节炎的疾病修饰治疗提供更具可行性的材料路径。

根据以上内容,我们对刺激响应性水凝胶微球从材料组成与构建策略、响应类型、作用机制及主要应用方向等方面进行了对比分析,见表2。

表2 刺激响应水凝胶微球在骨组织工程中的应用及作用机制比较

Table 2 Comparison of the application and mechanism of action of stimulus-responsive hydrogel microspheres in bone tissue engineering

应用方向	材料体系	响应类型	作用机制
骨缺损	明胶/海藻酸盐/合成高分子复合微球	pH/酶/多重响应	控制释放生长因子(如BMP-2)促进成骨分化
骨质疏松	将溶液雾化形成微液滴并快速固化成微球	pH/ROS响应	抗氧化调控微环境,促进成骨细胞活性
骨髓炎	微通道精确控制流体剪切形成均一液滴并交联固化	pH/酶响应	控制释放抗生素或抗菌因子抑制细菌生长
骨关节炎	借助外部模板(固体/液体)限定微球尺寸与形状	pH/ROS/多重响应	协同调控炎症、成骨与血管生成

5 总结与展望

综述了刺激响应高分子水凝胶微球的主要类型、制备策略及其在骨组织工程中的应用进展,重点包括温度响应、pH响应、光响应及多重刺激响应水凝胶体系,以及乳液与反乳液法、微流控技术、模板法与自组装策略等典型微球构筑方法。在应用方面,系统总结了刺激响应高分子水凝胶微球在骨缺损修复、骨质疏松相关骨再生、骨髓炎抗感染治疗及骨关节炎软骨保护等方向的研究成果,涵盖了生长因子递送、抗菌药物缓释、免疫微环境调控、细胞负载与多功能复合支架构建等典型应用模式。针对骨组织工程中对材料结构适应性与功能时序调控的特殊要求,多重刺激协同响应与结构层级化设计逐渐成为研究热点之一。通过将无机生物活性组分、纳米材料或基因调控单元引入微球网络,并结合核壳结构、多孔结构等空间分区策略,可实现炎症调控、血管生成与成骨分化等过程的阶段性干预。

然而,目前刺激响应水凝胶微球在实际应用中仍面临若干关键问题。首先,体内复杂微环境可能导致响应行为偏离预期,刺激阈值与响应速率的精准匹配仍需优化,尤其是在pH、活性氧(ROS)及酶等多因素耦合作用下,其响应机制的稳定性与可预测性仍有待进一步研究。其次,微球在体内长期降解过程中可能存在力学衰减与结构失稳问题,因此有必要通过优化网络结构、调控交联密度及引入动态可逆键等策略提升其长期稳定性。另外,规模化制备过程中粒径一致性与

功能重复性控制仍存在技术瓶颈,急需发展高通量且可控的制备技术以实现结构与性能的标准化调控。最后,体内安全性与长期生物学评价体系尚不完善,尤其是在多组分复合体系中,其免疫响应及长期代谢行为仍需系统评估。

未来,结合刺激响应高分子材料可编程设计与微尺度结构精确构筑技术,有望开发兼具多重刺激协同调控与良好力学支撑能力的新型水凝胶微球体系,其中多重刺激协同响应策略及结构层级化设计(如核壳结构与空间分区)将在实现复杂生理环境精准调控中发挥关键作用。针对不同骨病理环境需求,通过引入相应的生物活性因子、抗菌组分或成骨诱导单元,构建分阶段、可预测释放的智能微球平台,并结合无机纳米材料或基因调控单元实现多功能协同调控,将有助于解决复杂骨缺损与慢性骨疾病修复中的关键难题。同时,推动微流控连续化制备技术与标准化质量控制体系的建立,将为其临床转化提供重要支撑。因此,依托刺激响应材料在动态调控与精准递送方面的优势,刺激响应高分子水凝胶微球有望在骨组织工程及再生医学领域发挥更加重要的作用,并为个性化骨修复材料与智能生物制造技术的发展提供新的研究方向。

参考文献

- Gu, G. H.; Xu, Y. Y.; He, P.; Li, C. X.; Chen, S. Q.; Wei, G.; Xi, Y. M. Bioinspired composite hydrogels with osteogenic, angiogenic, and antioxidant properties for enhanced bone repair. *Small Struct.*, **2025**, 6(4),

- 2400462.
- 2 Gu, G. H.; Chen, X.; Wei, G.; Xu, M. J. MXene-reinforced bioactive polymer hydrogels for biomedical applications. *APL Mater.*, **2024**, 12(8), 080602.
 - 3 Gu, G. H.; Cui, Z. C.; Du, X. F.; He, P.; Rong, C.; Tao, H.; Wei, G.; Xi, Y. M. Recent advances in biomacromolecule-reinforced 2D material (2DM) hydrogels: from interactions, synthesis, and functionalization to biomedical applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(48), 2408367.
 - 4 Sun, Z. G.; Hu, H. Q.; Xu, Y. Y.; Zhang, X. C.; Zheng, L. J.; Sun, Z. J.; Xiao, Y. F.; Dong, F.; Wei, G.; Zhang, X. F. Neurophilic peptide-reinforced dual-fiber-network bioactive hydrogels for spinal cord injury repair. *Chem. Eng. J.*, **2024**, 498, 155301.
 - 5 Sun, Z. G.; Sun, Z. J.; Du, C. X.; Chen, H. Y.; Zhang, X. C.; Liu, Y. Y.; Dong, F.; Ma, X. X.; Wei, G.; Yue, H. Y. Frog-derived neuroregenerative-peptide-reinforced bioactive hydrogels with injectability, thermosensitivity, and enhanced neurotrophic function for repairing central nervous injuries. *Small Struct.*, **2025**, 6(7), 2400572.
 - 6 Zhao, Z.; Dong, P.; Wang, H. C.; Su, J. B.; Yu, M. H.; Shi, H. Y.; Gao, T. Q.; Zhang, Q.; Chen, W. Z.; Yang, J. Y.; Zhang, H. J.; Wei, Y. L. Hydrogel-based microspheres for intra-articular osteoarthritis therapy: multifunctional carriers for drug delivery and cartilage repair: a comprehensive review. *Int. J. Nanomed.*, **2025**, 20, 10795–10813.
 - 7 Luan, X.; Hu, H. Q.; Zhu, D. Z.; He, P.; Sun, Z. G.; Xi, Y. M.; Wei, G. Injectable chitosan hydrogels doped with 2D peptide nanosheet-drug conjugates for glutathione-responsive sustained drug delivery. *Chem.*, **2024**, 30(28), e202400021.
 - 8 Mu, R. Q.; Gu, G. H.; Xu, Y. Y.; Xi, Y. M.; Wei, G. Photo-stimulating dual-network microminiature hydrogels reinforced with silver sulfide nanoparticles for regulated cancer photothermal therapy. *Chem. Eng. J.*, **2025**, 510, 161836.
 - 9 Wang, Z. H.; Li, X. X.; Jiang, Y. P.; Wu, T. Y.; Guo, S. J.; Li, T. Preparation of hydrogel microsphere and its application in articular cartilage injury. *Mater. Today Bio*, **2025**, 31, 101641.
 - 10 Chen, J. Y.; Deng, M. C.; Wang, J. L.; Liu, Y. W.; Hu, Z. R.; Luan, F. F.; Zhu, H. F.; Zheng, C. X. Recent advances in injectable hydrogels for osteoarthritis treatments. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2025**, 13, 1644222.
 - 11 Radjabian, M.; Abetz, V. Advanced porous polymer membranes from self-assembling block copolymers. *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, 102, 101219.
 - 12 Zhang, Y. L.; Wu, B. M. Current advances in stimuli-responsive hydrogels as smart drug delivery carriers. *Gels*, **2023**, 9(10), 838.
 - 13 Yilmaz, A. S.; Pepe, A.; Latifi, N.; Sawyer, G. W.; Dunne, M. R. Stimuli-responsive hydrogels in targeted cancer therapy: a systematic review of materials, mechanisms, and delivery strategies. *Mater. Des.*, **2026**, 261, 115318.
 - 14 Zhang, M. Z.; Gu, G. H.; Xu, Y. Y.; Luan, X.; Liu, J. Y.; He, P.; Wei, G. Injectable self-healing antibacterial hydrogels with tailored functions by loading peptide nanofiber-biomimetic silver nanoparticles. *Macromol. Rapid Commun.*, **2024**, 45(16), 2400173.
 - 15 Yadav, J.; Chahal, S.; Kumar, P.; Kumar, C. Thermo-responsive smart hydrogels: molecular engineering, dynamic cross-linking strategies, and therapeutics applications. *Gels*, **2026**, 12(1), 12.
 - 16 Gao, K.; Xu, K. Advancements and prospects of pH-responsive hydrogels in biomedicine. *Gels*, **2025**, 11(4), 293.
 - 17 Xin, H.; Abdullah Al Maruf, D. S.; Akin-Ige, F.; Amin, S. Stimuli-responsive hydrogels for skin wound healing and regeneration. *Emergent Mater.*, **2025**, 8(3), 1339–1356.
 - 18 Maity, S.; Mahata, K.; Meshram, B.; Banerjee, S. Smart polymer-derived injectable hydrogels: current status and future perspectives. *ACS Polym. Au*, **2025**, 5(6), 680–711.
 - 19 Neumann, M.; di Marco, G.; Iudin, D.; Viola, M.; van Nostrum, C. F.; van Ravensteijn, B. G. P.; Vermonden, T. Stimuli-responsive hydrogels: the dynamic smart biomaterials of tomorrow. *Macromolecules*, **2023**, 56(21), 8377–8392.
 - 20 Okihara, M.; Matsuda, A.; Kawamura, A.; Miyata, T. Design of dual stimuli-responsive gels with physical and chemical properties that vary in response to light and temperature and cell behavior on their surfaces. *Polym. J.*, **2024**, 56(3), 193–204.
 - 21 Nunziata, G.; Pollonio, D.; Lacroce, E.; Rossi, F. Smart pH-responsive polymers in biomedical applications: nanoparticles, hydrogels, and emerging hybrid platforms. *Mater. Today Chem.*, **2025**, 49, 103063.
 - 22 Roy, A.; Manna, K.; Pal, S. Recent advances in various stimuli-responsive hydrogels: from synthetic designs to emerging healthcare applications. *Mater. Chem. Front.*, **2022**, 6(17), 2338–2385.
 - 23 Yu, H. Y.; Gao, R. Y.; Liu, Y. X.; Fu, L. M.; Zhou, J.; Li, L. Y. Stimulus-responsive hydrogels as drug delivery systems for inflammation targeted therapy. *Adv. Sci.*, **2024**, 11(1), 2470004.
 - 24 Protsak, I. S.; Morozov, Y. M. Fundamentals and advances in stimuli-responsive hydrogels and their

- applications: a review. *Gels*, **2025**, 11(1), 30.
- 25 Lv, T. Y.; Chen, Y. Z.; Li, N.; Liao, X. Y.; Heng, Y. M.; Guo, Y. Y.; Hu, K. J. A comprehensive review of thermosensitive hydrogels: mechanism, optimization strategies, and applications. *Gels*, **2025**, 11(7), 544.
- 26 Santoni, S.; Mauri, E.; Repossini, L.; Briatico Vangosa, F.; Colosimo, B. M.; Sponchioni, M.; Moscatelli, D. Thermoresponsive polymers with reversible sol–gel transition for 4D bioprinting. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2025**, 7(4), 2652–2664.
- 27 Belyaeva, A. A.; Averchuk, A. S.; Rozanova, N. A.; Alexandrova, O. P.; Solomakha, O. A.; Nashchekina, Y. A.; Korzhikov-Vlakh, V. A.; Yurchenko, S. O.; Salmina, A. B.; Korzhikova-Vlakh, E. G.; Morozova, S. M. Thermosensitive injectable fibrillar gels based on cellulose nanocrystals grafted with poly(*N*-isopropylacrylamide) as biocompatible brain implants. *Carbohydr. Polym.*, **2024**, 346, 122596.
- 28 Simpson, C. R.; Kelly, H. M.; Murphy, C. M. The design and development of an injectable thermoresponsive hydrogel for controlled simvastatin release in bone repair applications. *Gels*, **2025**, 11(12), 995.
- 29 Ghosh, S.; Manna, K.; Chakraborty, K.; Dhara, S.; Pal, S. Site-specific drug delivery using injectable pH-responsive biopolymeric hydrogel: instant crosslinking and shear thinning. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2025**, 7(7), 4166–4176.
- 30 Bazban-Shotorbani, S.; Hasani-Sadrabadi, M. M.; Karkhaneh, A.; Serpooshan, V.; Jacob, K. I.; Moshaverinia, A.; Mahmoudi, M. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications. *J. Control. Release*, **2017**, 253, 46–63.
- 31 Shi, H. L.; Ma, D. X.; Wu, D.; Qiu, X.; Yang, S.; Wang, Y. Y.; Xiao, L.; Ji, X. Y.; Zhang, W.; Han, S. Y.; Huo, P. F.; Dong, J. D.; Kong, X. Z.; Guan, X.; Zhang, D. W. A pH-responsive, injectable and self-healing chitosan-coumarin hydrogel based on Schiff base and hydrogen bonds. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 255, 128122.
- 32 Li, L.; Bai, G.; Gu, W. J.; Niu, C. H.; Feng, Y. L.; Wei, Z.; Chen, K.; Guo, X. H. Boronic ester bonds hydrogel with temperature and pH responsiveness for controlled release fertilizer. *Ind. Crops Prod.*, **2024**, 221, 119336.
- 33 Yang, J.; Shen, T.; Wei, J. H.; Chen, C.; Cao, W. K.; Li, W. H. pH-responsive intrinsic self-healing coating via *in-situ* confined solid-liquid transition of hydrogel microdomains. *npj Mater. Degrad.*, **2025**, 9, 98.
- 34 Di Martino, M.; Sessa, L.; Diana, R.; Piotto, S.; Concilio, S. Recent progress in photoresponsive biomaterials. *Molecules*, **2023**, 28(9), 3712.
- 35 Dhand, A. P.; Kirkpatrick, B. E.; Garay-Sarmiento, M.; Nelson, B. R.; Miksch, C. E.; Meurer-Zeman, B.; Zlotnick, H. M.; Mandal, A.; Lee, J. S.; Cione, J.; Bowman, C. N.; Anseth, K. S.; Burdick, J. A. Digital light processing of photoresponsive and programmable hydrogels. *Sci. Adv.*, **2025**, 11(32), eadw9262.
- 36 Tavakkoli Fard, S.; Thongrom, B.; Achazi, K.; Ma, G. X.; Haag, R.; Tzschucke, C. C. Photo-responsive hydrogels based on a ruthenium complex: synthesis and degradation. *Soft Matter*, **2024**, 20(6), 1301–1308.
- 37 Knaipp, K.; Kargl, R.; Makuc, D.; Plavec, J.; Žagar, E.; Stana Kleinschek, K.; Gescheidt, G. Azobridged dextran: a photoresponsive sustainable material with photo-tunable mechanical properties. *Biomacromolecules*, **2025**, 26(3), 1737–1747.
- 38 Mu, R. Q.; Gu, G. H.; Wang, X. Y.; Wang, R. R.; Wei, G. Biometallic peptide-drug conjugates in photocrosslinkable hydrogels enable combined photothermal-chemotherapy against breast cancer. *J. Nanobiotechnol.*, **2026**, 24(1), 241.
- 39 Li, J. Y.; Mooney, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, 1, 16071.
- 40 Rol, F.; Belgacem, M. N.; Gandini, A.; Bras, J. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Prog. Polym. Sci.*, **2019**, 88, 241–264.
- 41 Suhail, M.; Alamgir, Wahab, A.; Eggers, T.; Ahmad, Z.; Shehzad, K.; Iqbal, M. Z. Magnetically responsive hydrogel systems: fundamental features, emerging applications, and future horizons. *Coord. Chem. Rev.*, **2025**, 543, 216916.
- 42 Qi, Y.; Wang, F. F.; Liu, J. L.; Wang, C. Y.; Liu, Y. Enzyme-mediated hydrogelation for biomedical applications: a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 311, 143379.
- 43 Terriac, L.; Helesbeux, J. J.; Maugars, Y.; Guicheux, J.; Tibbitt, M. W.; Delplace, V. Boronate ester hydrogels for biomedical applications: challenges and opportunities. *Chem. Mater.*, **2024**, 36(14), 6674–6695.
- 44 Mahdian, M.; Akbari Asrari, S.; Ahmadi, M.; Madrakian, T.; Rezvani Jalal, N.; Afkhami, A.; Moradi, M.; Gholami, L. Dual stimuli-responsive gelatin-based hydrogel for pH and temperature-sensitive delivery of curcumin anticancer drug. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2023**, 84, 104537.
- 45 Zhao, L. L.; Zhou, Y. F.; Zhang, J. Y.; Liang, H. Z.; Chen, X. W.; Tan, H. Natural polymer-based hydrogels: from polymer to biomedical applications. *Pharmaceutics*, **2023**, 15(10), 2514.
- 46 Berradi, A.; Aziz, F.; El Achaby, M.; Ouazzani, N.;

- Mandi, L. A comprehensive review of polysaccharide-based hydrogels as promising biomaterials. *Polymers*, **2023**, 15(13), 2908.
- 47 Friday, C.; Edgar, K. Recent developments in all-polysaccharide hydrogels: synthesis, properties, and biomedical applications. *Carbohydr. Polym.*, **2026**, 376, 124806.
- 48 Oyervides-Guajardo, V. G.; Claudio-Rizo, J. A.; Cabrera-Munguia, D. A.; Cano-Salazar, L. F.; León-Campos, M. I.; Tamayo-Ordoñez, M. C. Protein-polysaccharide hydrogels: a review on smart materials for the future of biotechnology. *Polym. Adv. Technol.*, **2025**, 36(8), e70295.
- 49 Ahmed, M. S.; Yun, S. A.; Kim, H. Y.; Ko, S.; Islam, M.; Nam, K. W. Hydrogels and microgels: Driving revolutionary innovations in targeted drug delivery, strengthening infection management, and advancing tissue repair and regeneration. *Gels*, **2025**, 11(3), 179.
- 50 Yang, M.; Shi, Y. Y.; Wang, F.; Zhang, X.; Shao, J. Y.; Yang, F.; Sun, H.; Zhang, C.; Zhou, Z.; Huang, J. Y.; Lv, P. Y.; Yung, P. S.; Cheng, J.; Huang, H. J.; Wang, J. Q. Hydrogel microspheres as versatile platforms for biomedical research: design, properties, and applications. *MedComm*, **2025**, 6(10), e70423.
- 51 Yue, J. J.; Liu, Z. B.; Wang, L.; Wang, M.; Pan, G. Q. Recent advances in bioactive hydrogel microspheres: material engineering strategies and biomedical prospects. *Mater. Today Bio*, **2025**, 31, 101614.
- 52 Li, H. Y.; Iyer, K. S.; Bao, L.; Zhai, J. L.; Li, J. J. Advances in the development of granular microporous injectable hydrogels with non-spherical microgels and their applications in tissue regeneration. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(25), 2301597.
- 53 Dai, W. Q.; Luo, Y. C.; Zhou, K. C.; Wu, Z. L.; Jian, X. M.; Xu, H.; He, W. J.; Zhang, D. H. Microfluidics-based hydrogel microspheres: complex structure design and multidisciplinary applications. *Chem. Eng. Process. Process. Intensif.*, **2026**, 219, 110595.
- 54 Li, Y. H.; Huang, D. Y.; Zhang, Y. T.; Xiao, Y.; Zhang, X. D. Microfluidic-assisted engineering of hydrogels with microscale complexity. *Acta Biomater.*, **2025**, 199, 1–17.
- 55 Lin, F.; Li, Y. H.; Cui, W. G. Injectable hydrogel microspheres in cartilage repair. *Biomed. Technol.*, **2023**, 1, 18–29.
- 56 Zeng, Y. W.; Huang, C.; Duan, D. M.; Lou, A. J.; Guo, Y.; Xiao, T. H.; Wei, J. G.; Liu, S.; Wang, Z.; Yang, Q. H.; Zhou, L.; Wu, Z. H.; Wang, L. Injectable temperature-sensitive hydrogel system incorporating deferoxamine-loaded microspheres promotes H-type blood vessel-related bone repair of a critical size femoral defect. *Acta Biomater.*, **2022**, 153, 108–123.
- 57 Chi, H. G.; Qiu, Y. Q.; Ye, X. Q.; Shi, J. L.; Li, Z. Y. Preparation strategy of hydrogel microsphere and its application in skin repair. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2023**, 11, 1239183.
- 58 Li, L. M.; Yu, M. L.; Li, Y.; Li, Q.; Yang, H. C.; Zheng, M.; Han, Y.; Lu, D.; Lu, S.; Gui, L. Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/resveratrol/chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioact. Mater.*, **2021**, 6(5), 1255–1266.
- 59 Alnaief, M.; Mohammad, B.; Altarawneh, I.; Alkhatib, D.; Al-Hamamre, Z.; Mashqbeh, H.; Bani-Melhem, K.; Obeidat, R. Hybrid alginate-based polysaccharide aerogels microparticles for drug delivery: preparation, characterization, and performance evaluation. *Gels*, **2025**, 11(10), 775.
- 60 Di Natale, C.; Lagreca, E.; Panzetta, V.; Gallo, M.; Passannanti, F.; Vitale, M.; Fusco, S.; Vecchione, R.; Nigro, R.; Netti, P. Morphological and rheological guided design for the microencapsulation process of lactobacillus paracasei CBA L74 in calcium alginate microspheres. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2021**, 9, 660691.
- 61 Chang, K. C.; Chang, P. J.; Chen, J. C.; Huang, S. M.; Liu, S. M.; Shih, C. J.; Chen, W. C. *In vitro* characterizations of post-crosslinked gelatin-based microspheres modified by phosphatidylcholine or diammonium phosphate as antibiotic delivery vehicles. *Polymers*, **2023**, 15(6), 1504.
- 62 Demir, B.; Hacker, M. C. Critical process parameters of gelatin microparticle fabrication with a water-in-oil emulsion method. *Int. J. Pharm.*, **2025**, 686, 126302.
- 63 Pareja Tello, R.; Wang, S. Q.; Fontana, F.; Correia, A.; Molinaro, G.; López Cerdà, S.; Hietala, S.; Hirvonen, J.; Barreto, G.; Santos, H. A. Fabrication of hydrogel microspheres via microfluidics using inverse electron demand Diels-Alder click chemistry-based tetrazine-norbornene for drug delivery and cell encapsulation applications. *Biomater. Sci.*, **2023**, 11(14), 4972–4984.
- 64 Vehring, R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharm. Res.*, **2008**, 25(5), 999–1022.
- 65 Sosnik, A.; Seremeta, K. P. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2015**, 223, 40–54.
- 66 Zhang, C.; Grossier, R.; Candoni, N.; Veesler, S. Preparation of alginate hydrogel microparticles by gelation introducing cross-linkers using droplet-based microfluidics: a review of methods. *Biomater. Res.*, **2021**, 25, 41.

- 67 Zhang, T.; Zhang, H.; Zhou, W. P.; Jiang, K. M.; Liu, C.; Wang, R.; Zhou, Y. S.; Zhang, Z. Q.; Mei, Q.; Dong, W. F.; Sun, M. X.; Li, H. W. One-step generation and purification of cell-encapsulated hydrogel microsphere with an easily assembled microfluidic device. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2022**, 9, 816089.
- 68 Orabi, M.; Lo, J. F. Emerging advances in microfluidic hydrogel droplets for tissue engineering and STEM cell mechanobiology. *Gels*, **2023**, 9(10), 790.
- 69 Fergola, A.; Gaglio, C. G.; Marasso, S. L.; Cocuzza, M.; Fabrizio Pirri, C.; Napione, L.; Frascella, F. Biomaterials in droplet-based microfluidics: from structural design to biomedical applications. *Mater. Today Adv.*, **2025**, 28, 100667.
- 70 Chen, Y.; Hu, S. K.; Wang, Z. X.; Zhao, Y.; Chen, Y. F.; Qiu, X. F.; Yang, H.; Sun, H. Z. Microfluidic one-step fabrication of structurally tunable alginate hydrogel microspheres via multiphase shear-induced emulsification/internal gelation. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, **2025**, 726, 137727.
- 71 Wang, J. L.; Wang, C.; Wang, Q.; Zhang, Z. H.; Wang, H.; Wang, S. Y.; Chi, Z. C.; Shang, L. R.; Wang, W. Q.; Shu, Y. L. Microfluidic preparation of gelatin methacryloyl microgels as local drug delivery vehicles for hearing loss therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(41), 46212–46223.
- 72 Mirshafiei, M.; Rashedi, H.; Yazdian, F.; Mahmoudi, Z. Microfluidic-assisted fabrication of cell-laden GelMA/SilMA microspheres incorporated dexamethasone-loaded MSNs for promoting osteogenic differentiation. *Chem. Eng. J.*, **2025**, 520, 166221.
- 73 Lin, C. H.; Srioudom, J. R.; Sun, W.; Xing, M.; Yan, S.; Yu, L.; Yang, J. The use of hydrogel microspheres as cell and drug delivery carriers for bone, cartilage, and soft tissue regeneration. *Biomater. Transl.*, **2024**, 5, 236–256.
- 74 Hu, X.; Zhang, M. X.; Xu, F. W.; Fang, Q. Q.; Cai, J. Q.; Chen, Y. Q.; Ma, J. J.; Tan, W. Q.; Wang, Y. Preparation methods of hydrogel microspheres and recent advances in their application for treating diabetic wounds. *Int. J. Nanomed.*, **2025**, 20, 10645–10666.
- 75 Lei, Y.; Santos, H. A.; Cui, W. Advances and challenges in hydrogel microspheres for biomedical applications. *Biomater. Transl.*, **2024**, 5 (3), 203–204.
- 76 Xiong, J. F.; Song, X. X.; Cai, Y. H.; Liu, J. H.; Li, Y. Y.; Ji, Y. Q.; Guo, L.; Cheang, U. K. Stop-flow lithography for the continuous production of degradable hydrogel achiral crescent microswimmers. *Micromachines*, **2022**, 13(5), 798.
- 77 Khader, B. A.; Waldman, S. D.; Hwang, D. K. Immiscible phase separation-driven microfabrication of gelatin methacryloyl scaffolds for BMP-2 delivery and osteogenic enhancement. *Macromol. Biosci.*, **2025**, 25(12), e00296.
- 78 Wu, Z. H.; Song, X. J.; Zhang, Y. R.; Lin, R. Injectable hydrogel loaded with electrostatic self-assembled structure nanoparticles for the treatment of inflammatory bowel disease. *Adv. Compos. Hybrid Mater.*, **2025**, 8(5), 367.
- 79 Akgonullu, D. Z.; Murray, B. S.; Connell, S. D.; Fang, Y.; Linter, B.; Sarkar, A. Synthetic and biopolymeric microgels: review of similarities and difference in behaviour in bulk phases and at interfaces. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2023**, 320, 102983.
- 80 Li, J. P.; Wei, G. T.; Yuan, Y. H.; Wang, L.; Qiu, M. H.; Li, B.; Ma, R. F.; Wu, J. W.; Shen, Z. Y. New direction in antimicrobial delivery system: preparation and applications of hydrogel microspheres. *Pharmaceutics*, **2025**, 17(4), 529.
- 81 Zhang, S. H.; Lin, A. Q.; Tao, Z. W.; Fu, Y. Y.; Xiao, L.; Ruan, G. M.; Li, Y. L. Microsphere-containing hydrogel scaffolds for tissue engineering. *Chem.*, **2022**, 17(20), e202200630.
- 82 Li, H. H.; Yu, L. L.; Li, Z.; Li, S. C.; Liu, Y.; Qu, G. W.; Chen, K.; Huang, L. Q.; Li, Z. A.; Ren, J. N.; Wu, X. W.; Huang, J. J. A narrative review of bioactive hydrogel microspheres: ingredients, modifications, fabrications, biological functions, and applications. *Small*, **2025**, 21(25), 2570192.
- 83 Chen, J. N.; Zhou, X. F.; Li, Y. T.; Liu, T.; Ding, W. G.; He, F.; Xu, Y. Transforming osteoarthritis treatment: embracing hydrogel microspheres. *ACS Materials Lett.*, **2024**, 6(8), 3862–3882.
- 84 Wu, Z. J.; Shi, G.; Li, L. H.; Piao, Z. Z.; Wang, J. W.; Chen, R. X.; Hao, Z. W.; Zhang, Z. Y.; Li, Z. W.; Huang, Y. L.; Li, J. F. Recent advances in smart responsive hydrogel microspheres for tissue regeneration: preparation, characteristics and applications. *Mater. Horiz.*, **2025**, 12(21), 8943–8988.
- 85 Yang, J. L.; Xia, P. F.; Meng, F. S.; Li, X. C.; Xu, X. Y. Bio-functional hydrogel microspheres for musculoskeletal regeneration. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(33), 2400257.
- 86 Li, H.; Zhao, T. Y.; Yuan, Z. G.; Gao, T. Z.; Yang, Y. K.; Li, R. M.; Tian, Q. Y.; Tang, P. F.; Guo, Q. Y.; Zhang, L. C. Cartilage lacuna-biomimetic hydrogel microspheres endowed with integrated biological signal boost endogenous articular cartilage regeneration. *Bioact. Mater.*, **2024**, 41, 61–82.
- 87 Chen, M. J.; Bolognesi, G.; Vladislavljević, G. T. Crosslinking strategies for the microfluidic production of microgels. *Molecules*, **2021**, 26(12), 3752.

- 88 Tiemeijer, B. M.; Tel, J. Hydrogels for single-cell microgel production: recent advances and applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2022**, 10, 891461.
- 89 Chen, S.; Shahar, T.; Cohen, S. Thermo-controlled microfluidic generation of monodisperse alginate microspheres based on external gelation. *RSC Adv.*, **2024**, 14(44), 32021–32028.
- 90 Yang, X. D.; Xu, Y.; Zhu, D. C.; Mi, X. Q. GelMA core-shell microgel preparation based on a droplet microfluidic device for three-dimensional tumor ball culture and its drug testing. *Molecules*, **2025**, 30(15), 3305.
- 91 Sattari, A.; Janfaza, S.; Mashhadi Keshtiban, M.; Tasnim, N.; Hanafizadeh, P.; Hoorfar, M. Microfluidic on-chip production of alginate hydrogels using double coflow geometry. *ACS Omega*, **2021**, 6(40), 25964–25971.
- 92 Cheng, L.; Lu, Y. Z.; Li, P. Y.; Sun, B. G.; Wu, L. D. Metal-organic framework (MOF)-embedded magnetic polysaccharide hydrogel beads as efficient adsorbents for malachite green removal. *Molecules*, **2025**, 30(7), 1560.
- 93 Zhang, Y. Q.; Shi, Z. P.; Shu, Y. M.; Shafiq, M.; Lan, Z. Y.; Liang, X.; Ma, M.; Chen, H. R. Cerium nanozyme-powered hydrogel microspheres alleviate thromboangiitis obliterans via enhanced stem cell therapy. *Small*, **2025**, 21(20), 2408748.
- 94 Chen, X. Y.; Ren, L.; Zhang, H.; Hu, Y. N.; Liao, M. H.; Shen, Y. B.; Wang, K. C.; Cai, J. Y.; Cheng, H.; Guo, J. M.; Qi, Y. R.; Wei, H.; Li, X. K.; Shang, L. R.; Xiao, J.; Sun, J. W.; Chai, R. J. Basic fibroblast growth factor-loaded methacrylate gelatin hydrogel microspheres for spinal nerve regeneration. *Smart Med.*, **2023**, 2(2), e20220038.
- 95 Zheng, J. H.; Li, C. R.; Zhang, Q. X.; Ou, T.; Li, L. L.; Yu, P. F.; Wei, S. J.; Hou, G. G.; Yan, H. H. Bioinspired porous core-shell microspheres with spatiotemporal delivery coordinate immunomodulatory-osteogenic coupling via NF- κ B/P-STAT6 and Rho/MAPK signaling for enhanced calvarial regeneration. *Bioact. Mater.*, **2025**, 54, 103–125.
- 96 Ai, Y. X.; Hu, C. P.; Wang, Y. F.; Liu, Y. J.; Liu, R. F.; Xu, H. L.; Li, H.; Zhao, Y. Q.; Wang, Y. H.; Ning, R. J.; Ju, C.; Wu, W. D.; Chen, X. B.; He, S. Y.; Wang, Z. Y.; Luo, R. J.; Huang, D. G.; Hao, D. J.; Zhu, L. Core-shell hydrogel microspheres with sequential delivery of cerium oxide nanoparticles and spinal white matter extracellular matrix for improved functional recovery in spinal cord injury. *Chem. Eng. J.*, **2025**, 508, 160861.
- 97 Hu, X. L.; Hu, Q. X.; Liu, S. H.; Zhang, H. G. Synergy of engineered gelatin methacrylate-based porous microspheres and multicellular assembly to promote osteogenesis and angiogenesis in bone tissue reconstruction. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 283, 137228.
- 98 Daly, A. C. Granular hydrogels in biofabrication: recent advances and future perspectives. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(25), 2301388.
- 99 Ou, Y. T.; Cao, S. X.; Zhang, Y.; Zhu, H. J.; Guo, C. Z.; Yan, W.; Xin, F. X.; Dong, W. L.; Zhang, Y. L.; Narita, M.; Yu, Z. Y.; Knowles, T. P. J. Bioprinting microporous functional living materials from protein-based core-shell microgels. *Nat. Commun.*, **2023**, 14, 322.
- 100 Molley, T. G.; Hung, T. T.; Kilian, K. A. Cell-laden gradient microgel suspensions for spatial control of differentiation during biofabrication. *Adv. Healthc. Mater.*, **2022**, 11(24), 2201122.
- 101 Bektas, C.; Mao, Y. Hydrogel microparticles for bone regeneration. *Gels*, **2024**, 10(1), 28.
- 102 Chen, L. H.; Li, J. L.; Tu, S. W.; Yang, S. S.; Lei, Y. X.; Wang, L. L.; Shi, X. N.; Yang, J. M.; Li, X. H. Injectable hydrogel microspheres for osteoarthritis therapy via endogenous mesenchymal stem cells homing and chondrogenic differentiation enhancement. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 15, e04727.
- 103 Zhu, Z. L.; Luo, Y. J.; Xiao, P. C.; Xie, Y.; Zhang, J.; Huang, K.; Wu, X. D.; Lu, K.; Zhang, Y. T.; Tan, J. Y.; Chen, H.; Huang, W.; Lei, Y. T.; Liao, J. Y. Carrier rocket-inspired hydrogel microspheres targeting subchondral bone osteoclast activity alleviate osteoarthritic pain and cartilage degeneration. *J. Nanobiotechnol.*, **2025**, 23(1), 551.
- 104 Seliktar, D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*, **2012**, 336(6085), 1124–1128.
- 105 Li, Y. L.; Rodrigues, J.; Tomás, H. Injectable and biodegradable hydrogels: gelation, biodegradation and biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(6), 2193–2221.
- 106 Appel, E. A.; Tibbitt, M. W.; Webber, M. J.; Mattix, B. A.; Veis, O.; Langer, R. Self-assembled hydrogels utilizing polymer-nanoparticle interactions. *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 6295.
- 107 Tang, R.; Gui, X. Y.; Han, R. Y.; Gao, C. Y.; Zhang, H.; Lu, S. K.; Zhao, J. Y.; Zhou, W. K.; Chen, A. X.; Sun, H.; Sun, J. X.; Zhai, Y.; Zhao, Z. H.; Zhou, C. C. A shape-adaptive hydrogel with dual antibacterial and osteogenic properties for alveolar bone defect repair. *J. Mater. Chem. B*, **2025**, 13(5), 1712–1730.
- 108 Culla, A. C.; Vater, C.; Tian, X. G.; Bolte, J.; Ahlfeld, T.; Bretschneider, H.; Pape, A.; Goodman, S. B.; Gelinsky, M.; Zwillingenberger, S. Treatment of critical size femoral

- bone defects with biomimetic hybrid scaffolds of 3D plotted calcium phosphate cement and mineralized collagen matrix. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23(6), 3400.
- 109 Ma, K. X.; Yang, L.; Li, W. Z.; Chen, K.; Shang, L. R.; Bai, Y. S.; Zhao, Y. J. Mussel-inspired multi-bioactive microsphere scaffolds for bone defect photothermal therapy. *Mater. Today Bio*, **2024**, 29, 101363.
- 110 Xiao, P. C.; Liu, J. Y.; Du, C. C.; Cheng, S. W.; Liu, S. R.; Liu, J. C.; Zhan, J. D.; Chen, Z. L.; Yang, Y. J.; Lei, Y. T.; Huang, W.; Zhao, C. Injectable mineralized hydrogel microspheres for accelerated osteocyte network reconstruction and intelligent bone regeneration. *J. Control. Release*, **2025**, 380, 240–255.
- 111 Patrick, M. D.; Keys, J. F.; Suresh Kumar, H.; Annamalai, R. T. Injectable nanoporous microgels generate vascularized constructs and support bone regeneration in critical-sized defects. *Sci. Rep.*, **2022**, 12, 15811.
- 112 Thakur, A.; Jaiswal, M. K.; Peak, C. W.; Carrow, J. K.; Gentry, J.; Dolatshahi-Pirouz, A.; Gaharwar, A. K. Injectable shear-thinning nanoengineered hydrogels for stem cell delivery. *Nanoscale*, **2016**, 8(24), 12362–12372.
- 113 Huang, X. P.; Chen, D.; Liang, C. Z.; Shi, K. S.; Zhou, X. P.; Zhang, Y. A.; Li, Y.; Chen, J. J.; Xia, K. S.; Shu, J. W.; Yang, B.; Wang, J. K.; Xu, H. B.; Yu, C.; Cheng, F.; Wang, S. K.; Zhang, Y. X.; Wang, C. G.; Ying, L. W.; Li, H.; Han, M. L.; Li, F. C.; Tao, Y. Q.; Zhao, Q.; Chen, Q. X. Swelling-mediated mechanical stimulation regulates differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells for intervertebral disc repair using injectable UCST microgels. *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, 12(3), 2201925.
- 114 Chen, J. J.; Yan, X. R.; Nie, L.; Zhou, S. Q.; Ji, P.; Zhang, H. M. Injectable hydrogel microsphere orchestrates immune regulation and bone regeneration via sustained release of calcitriol. *Mater. Today Bio*, **2025**, 32, 101687.
- 115 Zhang, X. T.; Yang, B. G.; Feng, L.; Xu, X. Y.; Wang, C. M.; Lee, Y. W.; Wang, M.; Lu, X.; Qin, L.; Lin, S. E.; Bian, L. M.; Li, G. Augmenting osteoporotic bone regeneration through a hydrogel-based rejuvenating microenvironment. *Bioact. Mater.*, **2024**, 41, 440–454.
- 116 Wu, Q. J.; Hu, L. W.; Yan, R.; Shi, J. F.; Gu, H.; Deng, Y. W.; Jiang, R. X.; Wen, J.; Jiang, X. Q. Strontium-incorporated bioceramic scaffolds for enhanced osteoporosis bone regeneration. *Bone Res.*, **2022**, 10, 55.
- 117 Zhou, X. D.; Lu, R. L.; Jia, M. Q.; Lai, H. J.; Xiao, X.; Yao, Y. C.; Yuan, T.; Li, P. F.; Zhang, S. Y. Degradation-dependent self-release hydrogel with over three months of antioxidation and anti-inflammation for osteoporotic bone repair. *Chem. Mater.*, **2024**, 36(7), 3381–3394.
- 118 Ma, Y. Y.; Su, H. W.; Li, W. H.; Mao, S. H.; Feng, Z. H.; Qiu, Y.; Chen, K.; Chen, Q. C.; Wang, H.; Zhu, Z. Z. The hyaluronic acid-gelatin hierarchical hydrogel for osteoporotic bone defect repairment. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 276, 133821.
- 119 Lei, M. Y.; Liu, H. B.; Zhong, Q.; Zhao, L. B.; Liu, J. W.; Mai, H. M.; Zhang, Y. H.; Wang, H. Y.; Chen, Y. R.; Chen, R.; Xu, Y. X.; Li, H.; Wang, D.; Gao, J.; Zheng, S. W.; Shi, Z. J.; Wang, J.; Cheng, H. Hydroxybutyl chitosan-based thermosensitive hydrogel enhanced osteoporotic bone regeneration through sustained release of alendronate and BMP-2. *Carbohydr. Polym.*, **2026**, 373, 124609.
- 120 Masters, E. A.; Ricciardi, B. F.; de Mesy Bentley, K. L.; Moriarty, T. F.; Schwarz, E. M.; Muthukrishnan, G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2022**, 20(7), 385–400.
- 121 Kuo, C. Y.; Lin, T. Y.; Yeh, Y. C. Hydrogel-based strategies for the management of osteomyelitis. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2023**, 9(4), 1843–1861.
- 122 Wu, S. D.; Shuai, Y.; Qian, G. W.; Peng, S. P.; Liu, Z.; Shuai, C. J.; Yang, S. A spatiotemporal drug release scaffold with antibiosis and bone regeneration for osteomyelitis. *J. Adv. Res.*, **2023**, 54, 239–249.
- 123 Andresen, A. K.; Felding, M. S.; Sacramento, M. M. A.; Nielsen, L. H. Hydrogel-based drug delivery systems for localized eradication of bacterial biofilms: advances, challenges and future directions. *J. Control. Release*, **2026**, 390, 114509.
- 124 Wu, H. T.; Lin, Y. H.; Lin, Y. P.; Deng, M. Y.; Hou, J. H.; Liu, D. H.; Cui, Z.; Guan, D. G.; Wang, J.; Yu, B. Ozone-delivering nanocomposite hydrogel for acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis treatment via neutrophil regulation. *Chem. Eng. J.*, **2024**, 489, 151209.
- 125 Zhang, R.; Chen, L.; Stehle, Y.; Lin, M. Y.; Wang, C. X.; Li, Y. F.; Huang, M.; Li, Y. B.; Zou, Q. Injectable gelatin microspheres for osteomyelitis treatment: osteogenic and anti-inflammatory effect. *Mater. Adv.*, **2023**, 4(19), 4349–4368.
- 126 Guo, J. Y.; Shu, X.; Yu, S.; Guo, C. P.; Shen, G. X.; Chen, L. S.; Zhou, J. Y.; Xiao, J. W.; Guo, H. L.; Chen, Y.; Zeng, Z. W.; Wang, P. Injectable hydrogel microsphere-bomb for MRSA-infected chronic osteomyelitis. *J. Control. Release*, **2024**, 376, 337–353.
- 127 Li, B.; Wang, F.; Hu, F. Q.; Ding, T.; Huang, P.; Xu, X.; Liang, J.; Li, C. W.; Zhou, Q.; Lu, M.; Deng, L. F.; Guo, L.; Cui, W. G. Injectable “nano-micron” combined gene-hydrogel microspheres for local treatment of

- osteoarthritis. *NPG Asia Mater.*, **2022**, 14, 1.
- 128 Feng, K.; Yu, Y. F.; Chen, Z. S.; Wang, F.; Zhang, K. Q.; Chen, H. F.; Xu, J.; Kang, Q. L. Injectable hypoxia-preconditioned cartilage progenitor cells-laden GelMA microspheres system for enhanced osteoarthritis treatment. *Mater. Today Bio*, **2023**, 20, 100637.
- 129 Xiang, H. L.; Zhang, C.; Xiong, Y. F.; Wang, Y.; Pu, C. Y.; He, J. T.; Chen, L.; Jiang, K.; Zhao, W. K.; Yang, H. F.; Wang, F.; Li, Y. L. MMP13-responsive hydrogel microspheres for osteoarthritis treatment by precise delivery of celecoxib. *Mater. Des.*, **2024**, 241, 112966.
- 130 Wang, H.; Li, Z. H.; Liu, J. Q.; Chang, H. R.; Wang, J. C.; Song, S. L.; Zhao, Y.; Zhao, X. Nanozyme-enhanced injectable hyaluronic acid-based hydrogel for the treatment of osteoarthritis. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 282, 136819.
- 131 Miao, K. S.; Zhou, Y.; He, X.; Xu, Y.; Zhang, X.; Zhao, H.; Zhou, X. C.; Gu, Q. L.; Yang, H. L.; Liu, X. Z.; Huang, L. X.; Shi, Q. Microenvironment-responsive bilayer hydrogel microspheres with gelatin-shell for osteoarthritis treatment. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 261, 129862.
- 132 Qiu, S. N.; Shi, Y. B.; Zang, H. C.; Sun, X. C.; Wang, Q. J.; Fu, X. L.; Shen, H.; Mo, F. Y.; Zhang, Y. K.; Chen, X. Q.; Zhou, J. M.; Li, L.; Lin, G. M. Multifunctional injectable microspheres for osteoarthritis therapy via spatiotemporally modulating macrophage polarization and inflammation. *npj Regen. Med.*, **2024**, 9, 22.