

水凝胶材料在脑卒中治疗中的应用进展与未来展望

王 峥, 程 吉, 于金龙, 刘文红, 王召红, 周鲁星

<https://doi.org/10.12307/2026.070>

投稿日期: 2025-01-14

采用日期: 2025-04-27

修回日期: 2025-05-11

在线日期: 2025-05-14

中图分类号:

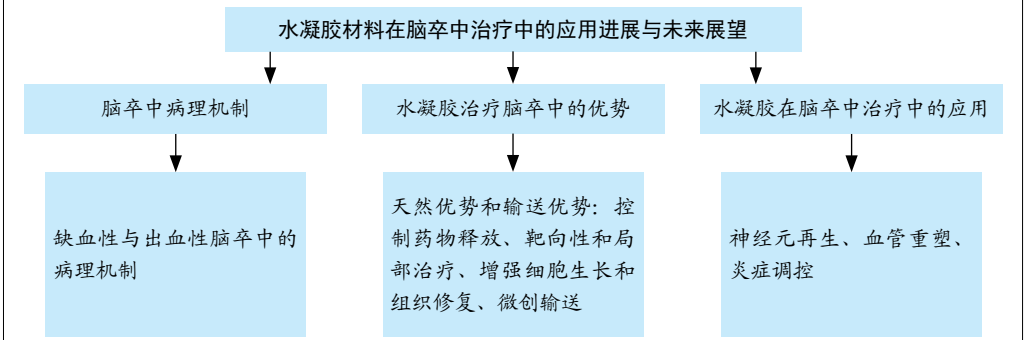
R459.9; R318.08; R743.3

文章编号:

2095-4344(2026)08-02081-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 水凝胶治疗脑卒中的优势和应用进展



文题释义:

水凝胶: 是一种由亲水性高分子构成的三维网络结构, 能够吸收并保持大量水分, 同时保持固态形态。水凝胶可以通过物理或化学交联形成, 常见的组成材料包括透明质酸、明胶、海藻酸盐、聚乙烯醇等。

脑卒中: 是一种由于脑部血液供应受阻或出血导致脑组织损伤的急性脑血管疾病, 主要分为缺血性脑卒中(由血栓或栓塞引起)和出血性脑卒中(由血管破裂引起)。

摘要

背景: 近年来, 水凝胶因独特的生物相容性、可塑性和多功能性成为脑卒中治疗中备受关注的材料。

目的: 阐述脑卒中(出血性、缺血性)的主要病理机制、水凝胶治疗脑卒中的优势和应用进展以及水凝胶在设计 and 应用方面的独特考虑和挑战。

方法: 应用计算机检索PubMed数据库、中国知网中的相关文献, 英文检索词为“Hydrogel, Haemorrhagic stroke, Ischaemic stroke, Drug transport, Neuronal regeneration, Vascular remodelling, Inflammatory modulation”, 中文检索词为“水凝胶, 出血性脑卒中, 缺血性脑卒中, 药物运输, 神经元再生, 血管重塑, 炎症调控”。根据入选标准, 最终纳入符合要求的100篇文献进行综述。

结果与结论: 水凝胶在脑卒中治疗中展现了显著优势, 包括模拟细胞外基质促进神经修复、负载药物和生长因子实现精准释放、调控炎症反应以及支持血管新生等。同时, 水凝胶的可塑性和微创输送特点提高了治疗的靶向性和患者的接受度, 然而, 目前仍面临材料稳定性、降解控制及临床转化的技术瓶颈。未来研究应聚焦于开发智能化、复合型和高效能水凝胶, 以实现个性化、精准化治疗。水凝胶材料的持续发展有望为脑卒中等神经系统疾病提供更有效的解决方案, 推动这一领域的医疗技术革新。

关键词: 水凝胶; 出血性脑卒中; 缺血性脑卒中; 药物运输; 神经元再生; 血管重塑; 炎症调控

Progress and future perspectives on the application of hydrogel materials in stroke therapy

Wang Zheng, Cheng Ji, Yu Jinlong, Liu Wenhong, Wang Zhaohong, Zhou Luxing

Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Wang Zheng, MS, Experimentalist, Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Corresponding author: Zhou Luxing, Lecturer, Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, hydrogel has become a material of great interest in stroke treatment due to its unique biocompatibility, plasticity, and versatility.

OBJECTIVE: To describe the main pathological mechanisms of stroke (hemorrhagic and ischemic), the advantages and progress of application of hydrogels in the treatment of stroke, the unique considerations and challenges in the design and application of hydrogels.

METHODS: The relevant literature in PubMed and CNKI was searched by computer, with Chinese and English search terms “hydrogel, hemorrhagic stroke, ischemic stroke, drug transport, neuronal regeneration, vascular remodeling, inflammatory modulation.” According to the inclusion criteria, 100 articles that met the requirements were finally included for review.

天津体育学院天津市运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617

第一作者: 王峥, 男, 1993年生, 内蒙古自治区呼伦贝尔市人, 蒙古族, 理学硕士, 实验师, 主要从事运动康复、运动生物力学方面的研究。

通讯作者: 周鲁星, 讲师, 天津体育学院天津市运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617

<https://orcid.org/0009-0004-6759-0364> (王峥)

基金资助: 天津体育学院青年教师科研托举项目 (24TYQZ009), 项目负责人: 周鲁星; 天津市心理健康教育研究专项课题项目 (2024GX31), 项目参与人: 周鲁星; 天津市体育科研“备战攻关课题”项目 (24BZ13), 项目负责人: 周鲁星

引用本文: 王峥, 程吉, 于金龙, 刘文红, 王召红, 周鲁星. 水凝胶材料在脑卒中治疗中的应用进展与未来展望 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(8):2081-2090.



RESULTS AND CONCLUSION: Hydrogels have demonstrated significant advantages in stroke treatment, including mimicking extracellular matrix to promote neural repair, loading drugs and growth factors to achieve precise release, modulating inflammatory responses, and supporting neovascularization. Meanwhile, its plasticity and minimally invasive delivery characteristics improve the targeting of treatment and patient acceptance. However, technical bottlenecks of material stability, degradation control, and clinical translation are still faced. Future research should focus on the development of intelligent, composite and high-performance hydrogels for personalized and precise treatment. The continuous development of hydrogel materials is expected to provide more effective solutions for neurological diseases, such as stroke, and promote medical technology innovation in this field.

Key words: hydrogel; hemorrhagic stroke; ischemic stroke; drug transport; neuronal regeneration; vascular remodeling; inflammatory modulation

Funding: Young Teachers Scientific Research Support Project of Tianjin University of Sport, No. 24TYQZ009 (to ZLX); Tianjin Mental Health Education Research Special Project, No. 2024GX31 (to ZLX); Tianjin Sports Scientific Research "Preparation for Key Research Project", No. 24BZ13 (to ZLX)

How to cite this article: WANG Z, CHENG J, YU JL, LIU WH, WANG ZH, ZHOU LX. Progress and future perspectives on the application of hydrogel materials in stroke therapy. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(8):2081-2090.

0 引言 Introduction

脑卒中是全球范围内导致死亡和长期残疾的主要原因之一^[1]。据世界卫生组织统计,每年约有1 500万人发生脑卒中,其中超过1/3的患者会死亡,另有1/3的患者会遗留永久性功能障碍^[2-3]。根据发病机制的不同,脑卒中大致分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两类^[4]。目前,脑卒中的治疗主要分为急性期治疗和康复治疗^[5]。在急性期,缺血性脑卒中的治疗通常依赖于血栓溶解剂或机械取栓手术^[6],而出血性脑卒中的治疗则多集中于控制出血和降低颅内压^[7],然而这些治疗手段往往受到治疗窗口短、效果受限及不良反应较大的限制^[8-9]。在脑卒中后的恢复阶段,神经元再生、血管重塑和炎症调控仍然是面临的主要挑战,传统康复手段往往难以显著改善患者的长期预后^[10]。因此,寻求有效的治疗方案以改善脑卒中患者预后,已成为医学界关注的重点。

近年来,新兴材料在医学领域的发展为治疗脑卒中带来了新的机遇,其中水凝胶因独特的物理和化学特性受到广泛关注^[10-14]。水凝胶是一种由三维高分子网络结构组成的材料,内部富含水分,与生物组织具有良好的相容性^[15]。水凝胶能够进行药物递送实现药物的可控释放,避免传统药物分布不均的问题^[16-18];可作为细胞支架支持细胞的存活、增殖和分化,为神经再生和血管新生提供良好的微环境同时可实现局部治疗,通过靶向递送治疗因子可减少全身不良反应,提高疗效^[19-21];可进行响应性调控,响应脑卒中后的病理微环境变化,如炎症或氧化应激,为个性化治疗提供支持^[22]。

该文简要概述脑卒中的病理机制,为理解水凝胶的应用提供理论基础;重点探讨水凝胶治疗脑卒中的天然优势与运输优势,以及水凝胶在脑卒中神经元再生、血管重塑及炎症调控中的具体应用;总结目前的研究成就与挑战,展望水凝胶未来的研究方向和临床转化潜力。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2024年11月进行检索。

1.1.2 文献检索时限 各数据库建库至2024年11月。

1.1.3 检索数据库 PubMed数据库、中国知网。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Hydrogel, Haemorrhagic stroke, Ischaemic stroke, Drug transport, Neuronal regeneration, Vascular remodelling, Inflammatory modulation”,中文检索词为“水凝胶,出血性脑卒中,缺血性脑卒中,药物运输,神经元再生,血管重塑,炎症调控”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著及综述。

1.1.6 手工检索情况 手工查阅相关书籍。

1.1.7 检索策略 中国知网与PubMed数据库检索策略,见图1。

1.1.8 检索文献量 初步检索得到文献792篇,包括英文文献568篇、中文文献224篇,其中PubMed数据库568篇、中国知网224篇。

1.2 入组标准

纳入标准:①研究内容为水凝胶材料治疗脑卒中的相关应用;②文献质量、相关性、可靠性高,或创新性

中国知网
#1 水凝胶 in 主题 #2 出血性脑卒中 in 主题 #3 缺血性脑卒中 in 主题 #4 药物运输 in 主题 #5 神经元再生 in 主题 #6 血管重塑 in 主题 #7 炎症调控 in 主题 #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #5
PubMed 数据库
#1 Hydrogel [All Fields] #2 Haemorrhagic stroke [All Fields] #3 Ischaemic stroke [All Fields] #4 Drug transport [All Fields] #5 Neuronal regeneration [All Fields] #6 Vascular remodelling [All Fields] #7 Inflammatory modulation [All Fields] #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #5

图1 | 中国知网与PubMed数据库检索策略

较为突出的文献;③优先选择最近15年内发表的文献。

排除标准:①与研究主题无关的文献;②重复性文献;③观点陈旧或存在争议的文献。

1.3 文献质量评价和筛选 共检索到792篇文献,初筛剔除重复文献后,泛读剩余文献的标题、摘要进行筛选,无法判别时精读全文,选取与主题更为相符的文献,最终纳入符合要求的文献100篇,包括英文文献90篇、中文文献10篇。文献筛选流程详见图2。

2 结果 Results

2.1 水凝胶材料在脑卒中治疗领域的发展时间轴 见表1。

2.2 脑卒中病理机制 脑卒中是一种急性脑血管疾病,主要分为缺血性和出血性两种类型^[4],出血性和缺血性脑卒中的关键区别见表2。缺血性脑

英文检索词为“Hydrogel, Haemorrhagic stroke, Ischaemic stroke, Drug transport, Neuronal regeneration, Vascular remodelling, Inflammatory modulation”, 中文检索词为“水凝胶, 出血性脑卒中, 缺血性脑卒中, 药物运输, 神经元再生, 血管重塑, 炎症调控”

检索 PubMed 数据库、中国知网, 共检索到 792 篇文献

根据排除标准剔除不符合条件的文献

泛读剩余文献的标题、摘要, 无法判定时精读全文, 选取与主题更为相符的文献, 最终纳入符合标准的文献 100 篇, 包括英文文献 90 篇、中文文献 10 篇

图 2 | 文献筛选流程图

卒中 (占 80% 以上) 由血管堵塞导致脑组织供血不足引发, 常见原因包括动脉粥样硬化、心源性栓塞和小动脉闭塞。出血性脑卒中 (占 10%-20%) 则因血管破裂引发脑内或蛛网膜下腔出血引发, 主要由高血压、动脉瘤破裂或脑血管畸形引起。尽管病因不同, 脑卒中均可导致严重的神经损伤和功能障碍^[32-39]。

2.2.1 缺血性脑卒中的病理机制 缺血性脑卒中的核心病理机制是血流中断导致脑组织缺氧和能量代谢障碍。脑细胞对氧和葡萄糖需求极高, 缺血几分钟内 ATP 迅速耗尽, 诱发钙超载, 最终导致细胞凋亡或坏死^[40]; 同时, 神经元大量释放谷氨酸, 过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 引发钙离子内流, 加剧线粒体损伤和自由基生成, 进一步恶化神经元损伤^[41]。缺血再灌注后大量活性氧产生^[42], 对细胞膜、蛋白质和 DNA 造成氧化损伤, 同时激活炎症信号通路, 促使小胶质细胞和巨噬细胞释放炎症因子^[43-44], 破坏血脑屏障, 导致水肿加重和损伤范围扩大^[45]。血栓栓塞是缺血性脑卒中的重要特征^[46]。血小板膜上糖蛋白高密度表达, 激活后通过钙信号和 CalDAG-GEFI 途径促进血栓形成^[47], 血小板膜上糖蛋白在血小板聚集中发挥关键作用, 它们缺失会损害整合素介导的血小板聚集, 加速脑梗死^[48]。因此, 血栓不仅阻断血流, 还通过细胞信号通路加剧脑损伤, 进一步影响脑卒中的发展和预后。

表 1 | 水凝胶材料在脑卒中治疗领域的发展时间轴

时间	研究进展	主要贡献	参考文献
2000 年	水凝胶在神经修复中的潜力被提出	研究发现水凝胶可模拟细胞外基质, 为神经元生长提供支架, [23]	
2005 年	水凝胶用于药物递送研究	首次提出水凝胶在神经再生中的潜在应用	
2010 年	动物实验验证水凝胶在脑卒中修复中的作用	研究表明, 水凝胶可负载生长因子促进神经保护和血管生成 [24]	
2013 年	可注射水凝胶开发	动物模型 (大鼠) 实验显示, 负载生长因子的水凝胶可促进脑卒中后神经修复, 提高功能恢复效果 [25]	
2015 年	水凝胶的炎症调控作用被证实	研究团队开发可注射水凝胶, 可通过微创手术递送至脑卒中损伤区, 提高局部治疗效果 [26]	
2018 年	智能水凝胶发展	发现某些水凝胶材料 (如透明质酸、明胶) 具有抗炎特性, 可调节小胶质细胞极化, 减少脑卒中后继发性损伤 [27]	
2020 年	临床前研究进展	设计出 pH 值 / 酶响应型水凝胶, 可根据脑卒中后炎症微环境动态释放药物, 提高治疗精准度 [28]	
2022 年	水凝胶结合干细胞治疗的突破	采用灵长类动物模型进一步验证水凝胶在脑卒中修复中的安全性和有效性 [29]	
2023 年	临床转化与指南发布	研究表明, 水凝胶可负载神经干细胞, 提高细胞存活率, 促进神经网络重塑 [30]	
		研究提出水凝胶在脑卒中治疗中的临床应用前景, 并开始制定相关指南 [31]	

表 2 | 出血性和缺血性脑卒中的关键区别

特征	出血性脑卒中	缺血性脑卒中
病因	血管破裂, 导致血液外渗	血管阻塞, 导致脑供血中断
主要损伤机制	血肿形成、血液毒性、炎症反应	缺血、兴奋性毒性、氧化应激
损伤范围	局限于出血区域, 范围较局限	核心区和半暗带扩展性损伤
病变特点	血肿压迫脑组织, 损伤范围较局限	缺血半暗带损伤范围可能逐渐扩大
治疗窗口	需快速降低颅内压、清除血肿	再灌注治疗需尽快在 4.5 h 内进行
治疗方式	降低颅内压、止血、血肿清除	恢复血流 (溶栓或取栓)、保护半暗带
预后	取决于出血量和位置, 风险较高	取决于再灌注时效, 可能有较好恢复潜力

2.2.2 出血性脑卒中的病理机制 出血性脑卒中由脑血管破裂引发, 血液外渗至脑组织、脑室或蛛网膜下腔造成机械性损伤和毒性反应^[49]。血肿形成后不仅压迫周围组织、阻碍局部血流, 还引发继发性缺血损伤, 导致颅内压升高, 危及生命^[50]。另外, 血红蛋白及其降解产物 (如血红素) 会加剧氧化应激和神经元损伤, 同时激活小胶质细胞和中性粒细胞, 释放炎症因子, 破坏血脑屏障并加重脑水肿^[51]。红细胞在出血后 24 h 内容解, 它的降解产物进一步损伤脑组织。血红素通过 Toll 样受体 4 途径激活炎症反应, 通过血红素加氧酶代谢产生铁、一氧化氮和胆红素, 其中铁可通过芬顿反应生成自由基, 加剧氧化应激和细胞损伤^[52-53], 因此, 及时去除过量铁元素成为减轻二次损伤的关键策略。研究表明, 去铁胺可有效减少血肿扩展, 缓解脑水肿、降低神经损伤^[54]。总体而言, 血红蛋白及其降解产物不仅具有直接的细胞毒性, 还通过炎症和氧化应激加重出血性脑卒中的病理损伤。

2.3 水凝胶在脑卒中治疗中的优势

2.3.1 水凝胶在脑卒中治疗的天然优势 水凝胶是一种水溶性聚合物的三维交联网络, 通常由各种水溶性聚合物制成, 具有多种化学组成^[55]。通过如羟基和伯胺等化学残基形成物理或化学交联, 水凝胶能够模拟原生细胞外基质, 为神经修复提供结构支持^[56]。构成水凝胶骨架的材料包括胶原蛋白、透明质酸和明胶等, 它们可以通过细胞黏附基序实现功能化, 以促进细胞附着或内源性脑细胞的募集^[56-58]; 此外, 水凝胶的细胞外基质组成使它几乎不会引起免疫反应。WU 等^[59]的研究表明, 细胞外基质水凝胶能减少病变体积、改善神经功能、调节促炎反应。在设计水凝胶时, 可以通过动态可控的交联策略、多相结构优化降解动力学、结合力学性能调控优化组织适应性、降解产物安全性, 在材料稳定性、降解速率和生物功能之间寻求最佳平衡^[55-59]。

水凝胶具有优异的生物相容性, 能够在植入部位逐渐降解, 避免组织瘢痕和胶质瘢痕的形成。由透明质酸

和纤维蛋白等生物材料制成的水凝胶已被用于增强脑卒中治疗,它的降解产物无毒,并且能减少巨噬细胞和小胶质细胞在损伤部位的浸润;此外,这些材料的弹性调节性能对细胞命运及水凝胶在损伤部位的分布具有重要影响^[60]。由于脑组织具有特定的弹性模量(水凝胶可通过调节交联点或降解特性来匹配),水凝胶能够与脑组织融合而不引发排斥反应,并有利于细胞的分化。总体而言,水凝胶的可调力学性能在调节细胞行为和整合宿主组织方面至关重要。水凝胶可通过微创注射用于各种病理腔的填充,包括脑卒中的损伤区域,渗透性特性使得水凝胶能够以可控方式释放药物,延长药物在靶组织中的存在时间,减少药物剂量并避免全身不良反应。因此,基于水凝胶的生物材料在脑卒中治疗中的应用具有显著潜力^[61]。

2.3.2 水凝胶在脑卒中治疗中的输送优势 水凝胶是一种在药物输送应用中得到广泛研究的生物材料。多糖基水凝胶因无毒性、生物相容性、可降解性和缓释性而受到广泛关注。目前可以用小分子药物、蛋白质、干细胞等治疗脑卒中。水凝胶在药物输送方面也有独特的优势。

(1) 控制药物释放: 一种具有吸引力的脑卒中治疗方法是输送生长因子,如成纤维生长因子和脑源性神经营养因子^[62],然而这些生长因子在大脑中的滞留时间有限,导致疗效难以持续^[63]。因此,如何延长生长因子的作用时间并提高其治疗效果,成为研究的重点。在这一背景下,水凝胶作为一种药物递送载体具有显著的优势,水凝胶可通过降解和扩散精确控制生长因子的持续释放,从而有效提高生长因子在大脑内的保留时间^[64]。特别是,由细胞外基质成分构成的水凝胶,通过非共价相互作用能够调节生长因子的扩散和释放^[65]。细胞外基质成分(如肝素和硫酸肝素)已被广泛应用于水凝胶的功能化设计^[66]。NILASAROYA等^[66]的研究表明,聚甲基丙烯酸2-羟乙基肝素功能化水凝

胶能够有效保留成纤维生长因子2,并且水凝胶释放的生长因子能够持续渗透并作用于间充质基质细胞,促进组织修复。除此之外,细胞外基质中的其他成分(如胶原蛋白、纤维连接蛋白和玻璃体连接蛋白)也被探索用于增强水凝胶的功能,以促进生长因子的可持续释放。

通过在水凝胶中加载生长因子并控制生长因子释放,能够有效促进神经节细胞的定向神经突延伸。这种持续的生长因子释放不仅有助于局部治疗,还能避免高浓度生长因子通过血脑屏障时产生的脱靶效应和潜在毒性问题,因此,水凝胶可以在损伤部位实现更精确的生长因子释放,避免全身不良反应^[67]。另外,水凝胶的可调力学性能使它能够优化生长因子的释放动力学,从而实现更加特异和精准的药物递送。这些特性使得水凝胶成为脑卒中治疗中的一种理想载体,具备提高治疗效果和减少不良反应的双重优势^[68]。水凝胶在脑卒中治疗中通常需要负载不同类型的药物,如促血管生成因子、神经营养因子、抗炎因子和抗氧化剂,通过设计时序性释放策略,实现精准功能调控;采用层状水凝胶或纳米载体实现多药物协同释放;结合智能响应水凝胶,动态调节药物释放可在不同病理阶段精准释放药物,实现多种药物的最大功能发挥^[62-69]。

(2) 靶向性和局部治疗: 水凝胶的一个显著优势是它能够在特定的病理环境中定向释放药物,这是因为水凝胶可以设计成对特定的生理或病理条件(pH值、温度变化或特定酶的存在)具有响应性。例如,在脑卒中的损伤区域,由于局部酸性环境的变化,水凝胶可通过改变其结构或溶胀性释放药物至目标区域^[70],这种靶向输送显著提高了治疗的精确性,能够直接将药物输送到受损的脑组织区域,而无需通过全身循环。与传统的全身给药方式相比,水凝胶能够局部递送药物,减少了药物对其他组织的影响,显著降低了全身不良反应。因此,水

凝胶为脑卒中患者提供了一种更为个性化和高效的治疗方案^[71]。

(3) 增强细胞生长和组织修复: 水凝胶不仅可作为药物递送载体,还能通过模拟细胞外基质的功能提供支持细胞生长和组织修复的环境。在脑卒中治疗中,水凝胶能够为移植的细胞或内源性脑细胞提供支架,促进细胞的黏附、增殖和分化。水凝胶中的细胞黏附基序能够帮助细胞与基质相互作用,从而促进神经元的修复和再生^[72]。通过为细胞提供类似细胞外基质的支持结构,水凝胶能够促进神经元、胶质细胞以及血管内皮细胞的迁移和组织重建;此外,水凝胶的降解性和力学性能可随着时间的推移调整,为修复过程提供动态支持。整体上,这种材料不仅能改善药物的输送效果,还能通过改善微环境增强细胞修复和再生功能^[73]。

(4) 微创输送: 水凝胶的流动性使它能够通过微创方式直接输送到脑卒中的损伤区域。与传统的手术治疗相比,注射水凝胶不仅减少了创伤,还缩短了患者恢复时间,减少了发生并发症的风险^[74-76]。水凝胶可以通过针头注射、局部灌注等方式进入脑组织,精准地填充到病变区域,尤其是脑卒中后形成的病理腔或脑水肿区域^[77-78]。由于水凝胶能够适应复杂的形状和大小,它可以完美地填充不同类型的病变区域,确保药物或细胞能够被均匀地分布在整个损伤区域,这种微创治疗方法不仅提高了治疗的便捷性,也降低了传统手术治疗中可能出现的操作风险和技术难度^[79]。水凝胶在脑卒中治疗中的优势有天然优势和输送优势,下面将介绍水凝胶在脑卒中治疗中的应用情况。水凝胶在脑卒中治疗中的优势与应用见图3。

2.4 水凝胶在脑卒中治疗中的应用 水凝胶作为一种多功能生物材料,在脑卒中治疗中展现出显著的应用潜力。水凝胶独特的三维交联网络结构和生物相容性,使它能够有效针对神经元再生、血管重塑和炎症调控三大关键病理过程提供有效的治疗支持。

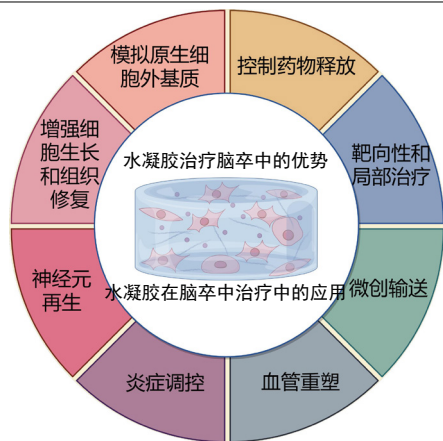


图3 | 水凝胶在脑卒中治疗中的优势与应用

2.4.1 神经元再生 脑卒中后受损神经元难以自然再生，这是功能恢复的主要障碍之一。水凝胶通过以下机制促进神经元再生：①模拟细胞外基质：水凝胶可以模仿天然的细胞外基质，为神经元的再生提供类似于体内环境的支架。水凝胶的柔性和弹性特性与脑组织的力学性能相匹配，能够为神经元的黏附、增殖和分化提供理想的物理支持^[65-73]。②递送神经营养因子：水凝胶能够以可控方式递送脑源性神经营养因子、成纤维生长因子等神经保护和修复因子^[62]。通过持续释放这些因子，水凝胶能够激活神经元的再生信号通路，促进神经突的延伸和突触的重建。③支持移植细胞：水凝胶为干细胞提供了良好的存活微环境。通过这些细胞嵌入水凝胶中，可增强移植细胞在脑组织中的存活率和分化潜力，从而促进损伤区域的神经修复^[80]。

JIAN 等^[81]开发了一种由巯基糖胺聚糖聚电解质复合物纳米颗粒组成的纳米杂化水凝胶，可通过静电相互作用控制碱性成纤维细胞生长因子和基质衍生因子 1 α 的释放；在缺血性脑卒中模型中，该水凝胶通过募集内源性神经干细胞并增强神经发生与血管生成，显著改善神经功能。另一方面，水凝胶的形状可塑性使其能够填充复杂的病理腔体。WANG 等^[82]设计的碳纳米管掺杂丝胶支架表现出良好的适形性，可完全填充脑卒中后形成的空腔。

自组装水凝胶因与细胞外基质类似的纳米纤维结构而备受关注，这些水凝胶通过氨基酸为交联体实现高水合性和生物相容性，避免免疫反应并融入病理区域，创造了理想的微环境^[83]。功能化自组装水凝胶通过结合生物活性配体（如 IKVAV 和 RGD 肽）增强了细胞黏附和移植效果。例如，FARRUKH 等^[84]开发的自组装肽纳米纤维水凝胶能够在适宜的 pH 值条件下自组装，载体兼具递送神经生长因子和包裹神经干细胞的能力，为神经再生提供了高效的支持。

水凝胶作为干细胞递送载体是脑卒中治疗中最有前景的策略之一，它不仅提高了干细胞移植的存活率，还通过优化细胞与微环境的相互作用促进神经发生和功能恢复。然而，从实验到临床应用仍存在诸多挑战，需要进一步深入研究。

针对不同患者的损伤程度和部位，个性化水凝胶的开发主要涉及以下几个方面：①针对不同损伤程度：轻度脑损伤可采用降解较快、负载低浓度神经营养因子的水凝胶，而严重脑损伤则需使用更稳定、可长时间释放神经营养因子和抗炎分子的水凝胶，如自修复水凝胶或双网络水凝胶，以提供长期支持^[28]。②针对不同损伤部位：不同脑区的微环境（pH 值、炎症程度、机械特性）不同，可设计响应性水凝胶。缺血性损伤区域可使用 pH 值响应型水凝胶，在低氧低 pH 值环境下释放血管生成因子，而炎症反应较强的区域可使用抗炎水凝胶，以调节免疫微环境^[35-40]。③水凝胶材料的选择：生物来源水凝胶（如透明质酸、胶原蛋白、海藻酸盐）适用于需要高生物相容性、促进细胞黏附和修复的情况^[50-55]。合成水凝胶适用于需要精确控制降解速率和药物释放的场景，可结合纳米技术优化递送效率。结合纳米颗粒、导电聚合物或基因的复合水凝胶，可适应更复杂的治疗需求，促进神经突生长或血管再生。④个性化制备策略：采用 3D 生物打印技术，根据患者影像学数据（如

MRI）精确制备水凝胶支架，使它匹配个体损伤区域的形态和微环境。结合患者来源细胞体外模型，测试水凝胶对不同患者细胞的适应性，优化水凝胶的机械性能和生物活性^[70-79]。

2.4.2 血管重塑 新生血管生成是指血管生成、动脉生成和血管形成的综合过程，对缺血性脑卒中的神经修复和减少继发性损伤具有重要作用^[85]。新生血管不仅为病变区域提供足够的血液和氧气支持，还为细胞的能量代谢和功能恢复提供基础，因此，血管重塑是促进神经再生的关键途径^[86]。现有研究表明，输送血管内皮生长因子或血管生成激素能够有效刺激新生血管生成，促进神经功能恢复。然而，如何在复杂的病理微环境中实现血管内皮生长因子的精准输送仍是主要挑战^[87-88]。

基于透明质酸的水凝胶在血管内皮生长因子递送方面显示出显著优势。GAO 等^[89]设计了一种可生物降解的透明质酸水凝胶，其中含有负载血管内皮生长因子和血管生成素 1 的聚乳酸-羟基乙酸复合物微球，该水凝胶具有良好的生物相容性，能够在植入部位促进血管新生，在动物模型中显著促进运动功能恢复。NIH 等^[90]研究发现，肝素纳米颗粒可有效结合血管内皮生长因子，同时避免影响凝血功能；在中大脑动脉闭塞模型中，负载肝素纳米颗粒、血管内皮生长因子的透明质酸凝胶不仅促进了血管生成，还减少了小胶质细胞和巨噬细胞的数量，进一步验证了该水凝胶抗炎和血管修复的双重作用。

与此同时，干细胞递送系统的发展也为血管再生提供了新途径。MCCRARY 等^[91]将神经祖细胞包裹于含碱性成纤维生长因子结合硫酸软骨素 A 的水凝胶中，成功改善了小鼠脑卒中模型的损伤。总体而言，基于水凝胶的多功能输送系统为血管生成和神经再生提供了重要支持，为脑卒中治疗带来了新的可能性。

新生血管的稳定性对于持续改善损伤脑组织的微循环至关重要^[86]。为

确保新生血管的长期稳定,可联合递送促血管生成和血管成熟因子:血管内皮生长因子主要促进内皮细胞增殖和血管生成,但单独作用可能导致血管结构不稳定^[10, 40-42];血管生成素1可增强血管周细胞的募集,提高新生血管的稳定性;研究表明,血管内皮生长因子和血管生成素1的协同作用可改善血管完整性,减少病理性血管渗漏。优化水凝胶的递送模式以匹配血管生成动态,采用双相递送系统,先快速释放血管内皮生长因子以促进血管生成,再缓释血管生成素1以增强血管稳定性^[12-15]。设计可降解微球或纳米载体实现时序控制释放,确保血管生成与成熟的平衡;调控局部微环境促进血管稳定,优化水凝胶的机械性能;载抗炎因子或免疫调节因子可改善血管稳定性;结合细胞疗法促进血管长期存活,采用间充质干细胞或内皮祖细胞结合水凝胶提高血管修复能力,促进新生血管与宿主循环整合^[22, 54-59]。

2.4.3 炎症调控 炎症反应是脑卒中后神经胶质细胞活化、外周免疫细胞募集以及炎症因子(如白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6)释放的综合结果^[91],这些炎症因子在病理过程中具有双重作用——早期加剧神经损伤,后期促进组织修复,因此治疗时机至关重要。炎症反应通过诱导神经细胞死亡、增强兴奋性毒性和氧化应激、破坏血脑屏障完整性以及扩大脑水肿,进一步加重脑损伤。调节小胶质细胞从M1表型向M2表型极化被认为是抑制炎症并促进脑修复的重要策略^[92]。

脑卒中后的炎症反应具有时间依赖性,在急性期(损伤后0-3 d)主要表现为促炎反应,而在亚急性期(4-7 d)和恢复期(>7 d)则需要促修复调控,因此,精准调控水凝胶在不同阶段的炎症调节作用,对于实现最佳治疗效果至关重要。在急性期时,主要是抑制过度促炎反应,水凝胶材料可通过负载抗炎因子和纳米载体减少小胶质细胞和巨噬细胞的M1型极化,

防止炎症失控导致继发性损伤,缓释促血管生成因子(如血管内皮生长因子),防止缺血环境恶化。在亚急性期,水凝胶可通过缓释血管生成素1和神经营养因子(脑源性神经营养因子)增强血管和神经修复能力,以减少炎症损伤并促进组织修复。在恢复期,主要是促进组织重塑与神经功能恢复,水凝胶逐步降解并释放干细胞或外泌体,增强损伤组织的再生能力。另外,通过结合环境响应型水凝胶和细胞治疗与免疫微环境调节,可实现动态炎症调控。

水凝胶因优异的生物相容性和抗炎特性为脑卒中治疗提供了新的思路。例如,LIU等^[93]设计了一种工程化透明质酸水凝胶,通过负载糖原合成酶激酶3 β 抑制剂和血管内皮生长因子实现双重药物递送,初期释放糖原合成酶激酶3 β 抑制剂抑制炎症,后期释放血管内皮生长因子促进血管生成。自组装丝素蛋白水凝胶能够减少小胶质细胞和巨噬细胞的活化,为病变区域提供修复性微环境。注射型水凝胶也因能够特异性结合细胞受体以调控免疫细胞极化而受到关注。水凝胶作为中药载体在脑卒中治疗中显示出潜力,多种中药被证实可通过抑制NLRP3炎性体激活发挥神经保护作用。研究表明神经干细胞具有显著的抗炎能力,结合水凝胶载体可进一步增强治疗效果^[94]。总体而言,水凝胶在抗炎、神经保护和微环境调控方面展现出广阔的应用前景,为脑卒中治疗提供了新的策略。

3 讨论与展望 Discussion and prospects

水凝胶作为一种具有高度生物相容性和可定制性的材料,在脑卒中治疗中展现了广阔的应用前景。水凝胶独特的三维交联网络结构不仅能够模拟细胞外基质,为神经元再生和血管重塑提供物理支持,还能通过负载药物、细胞和生长因子实现精准递送,有效调控炎症反应和促进组织修复。另外,水凝胶的可塑性使

它能够适应复杂的病理腔体,通过微创方式实现局部治疗,同时降低全身不良反应。然而,从实验室研究到临床应用仍存在诸多挑战,包括材料的稳定性、降解速率的优化、递送效率的提高以及大规模制备和成本问题^[10-22, 95]。

3.1 关键挑战及临床转化瓶颈

材料稳定性及降解控制:水凝胶在脑卒中治疗中的应用需要在特定的时间内维持稳定结构,以支持细胞生长、递送药物并促进组织修复^[15],然而水凝胶的降解速率往往难以精准调控,降解过快可能导致治疗因子提前释放,降低治疗效果,而降解过慢则可能引起材料累积,影响组织修复^[96]。因此,未来研究需要通过优化交联方式(如动态共价键或可生物降解交联剂)来实现水凝胶降解速率的精准调控,使它的降解速率与组织修复过程相匹配^[97]。

药物和细胞递送效率的优化:水凝胶在药物和细胞递送中的作用受到多种因素的影响,药物释放的可控性、递送细胞的存活率及功能维持等^[48]。目前,许多研究采用水凝胶负载神经营养因子或抗炎因子,但这些生物分子在体内的半衰期较短,容易降解^[50-60]。因此,未来可通过水凝胶与纳米载体结合实现药物的稳定包封和可控释放。干细胞递送仍面临移植细胞存活率低、定向分化效率受限等问题,可通过调整水凝胶的微环境,如优化力学性能、加入生长因子或调节免疫微环境等,提高干细胞的存活及功能整合能力。

免疫相容性及炎症调控:尽管水凝胶具有良好的生物相容性,但在临床应用中仍可能诱发免疫反应或炎症反应,影响其长期稳定性^[91]。部分合成水凝胶可能因降解产物的积累导致局部炎症或免疫排斥反应^[93]。因此,未来研究可采用天然生物材料(如透明质酸、海藻酸盐、胶原蛋白)或功能化修饰水凝胶,以减少免疫反应;此外,水凝胶的抗炎特性可进一步优化,如加载抗炎因子、调节水凝胶的

降解产物或结合免疫调节生物材料,以促进神经修复环境的优化。

动物模型与临床可行性:目前,大多数水凝胶的研究仍停留在动物模型阶段,如小鼠或大鼠的缺血性脑卒中模型^[28],然而这些模型与人类在脑结构、免疫反应、代谢速率等方面存在差异,可能影响临床转化的准确性^[40-50, 59]。因此,未来研究需要建立更接近人类生理特征的大动物模型(如非人灵长类动物)来评估水凝胶的安全性和有效性;此外,还需在临床前研究中关注剂量依赖性、生物降解动力学及长期安全性等关键因素。

大规模制备及临床应用可行性:水凝胶的工业化生产和标准化制备仍面临挑战。临床应用需要保证水凝胶的批次一致性、可控降解性及无菌环境,但许多实验室制备方法在放大生产时可能面临交联密度不均、机械性能变化等问题^[68]。因此,未来应开发可规模化生产的标准化工艺,例如采用微流控技术、高分子自组装或3D打印等新技术,以确保水凝胶的可重复性和生产稳定性;此外,监管审批也是临床转化的关键,需符合美国食品药品监督管理局或欧洲药品管理局等机构的药物递送和生物材料使用标准。

3.2 解决方案与未来研究方向

智能响应型水凝胶:合理调控水凝胶的弹性、黏弹性、降解速率和可塑性,并结合智能响应材料,可更好地适应脑卒中不同时期的组织修复需求,未来可开发具有环境响应性的智能水凝胶,例如对pH值、温度、酶或磁场敏感的水凝胶,使水凝胶在脑卒中的不同病理阶段实现动态调整^[62-69]。例如,缺血区域通常具有低pH值环境,设计pH值响应型水凝胶可在该微环境下触发药物释放,从而提高精准治疗效果;此外,可结合纳米技术开发具有靶向能力的水凝胶,以提高药物在病灶区域的聚集效应。

结合基因治疗和干细胞疗法:水凝胶可作为基因递送载体(如携带RNA干扰分子或外泌体)以调控神经

再生、炎症反应和血管生成^[94];此外,结合干细胞疗法(如负载神经干细胞或诱导多能干细胞)可进一步提升神经修复能力。通过优化水凝胶的微环境,如加入细胞黏附序列(如RGD肽),可提高移植细胞的存活率和定向分化能力。

工程化多功能水凝胶:未来的水凝胶可整合多种功能,例如同时负载神经营养因子和抗炎因子实现双重治疗;此外,结合自组装材料或纳米纤维技术可增强水凝胶的机械稳定性,同时提高它在脑组织中的适应性^[98]。例如,DNA水凝胶因可控降解性和高度可编程结构在生物传感、药物递送和组织工程中具有广阔的应用前景,可成为未来脑卒中治疗的新型载体^[99]。

推进临床试验和个性化治疗:随着水凝胶技术的进步,应逐步推进它在临床试验中的应用。例如,可开展小规模I/II期临床试验,评估水凝胶在脑卒中治疗中的安全性和初步疗效;此外,可结合影像学技术(如MRI、正电子发射断层成像)实时监测水凝胶的降解过程及它对脑组织的修复作用,以优化个性化治疗策略^[52, 72-79, 100]。未来水凝胶在脑卒中治疗的临床转化应关注动物模型优化、生物安全性评估、精准递送、长期疗效监测和大规模生产等关键问题,通过优化材料特性、提高递送精准度、完善降解控制、推动临床试验和建立标准化生产体系,水凝胶有望成为脑卒中治疗的有效工具。

3.3 总结 水凝胶在脑卒中治疗中具有广阔的应用前景,能够通过精准递送药物、调控炎症反应和促进神经修复为脑卒中患者提供更有效的治疗策略,然而临床转化仍面临多方面挑战,包括材料的稳定性、药物递送效率、免疫相容性、动物模型的适用性以及大规模生产的可行性。未来研究应致力于开发智能响应型、多功能集成化水凝胶,并结合基因和细胞治疗以提高治疗精准度和临床可行性。随着生物工程、纳米技术和医学影像技术的

结合,水凝胶有望推动脑卒中治疗的精准化发展,为改善患者预后提供新希望。

作者贡献:王峥、程吉、于金龙进行文章设计,王召红进行资料收集,王峥成文,刘文红、王召红、周鲁星审核。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》PRISMA指南。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] 张楠,孟庆华,鲍春雨,等.脑卒中患者运动过程中动力学特征的智能预测[J].医用生物力学,2024,39(3):489-496.
- [2] 周鲁星,孟庆华,刘文红,等.偏瘫患者下台阶过程下肢生物力学特征分析[J].医用生物力学,2024,39(1):125-131.
- [3] 周鲁星,孟庆华,刘文红,等.偏瘫患者以不同步态模式通过障碍物的生物力学特征对比分析[J].医用生物力学,2022,37(5):805-811.
- [4] 符荷苒,沈棚轩,徐佳丽,等.青年烟雾病患者的卒中类型及危险因素分析[J].中国卒中杂志,2022,17(9):937-943.
- [5] RUST R, NIH LR, LIBERALE L. Brain repair mechanisms after cell therapy for stroke. Brain. 2024;147(10):3286-3305.
- [6] MIAO ZW, WANG Z, ZHENG SL, et al. Anti-stroke biologics: from recombinant proteins to stem cells and organoids. Stroke Vasc Neurol. 2024;9(5):467-480.
- [7] PERERA KS, SHARMA MA, EIKELBOOM JW, et al. Combination Antithrombotic Therapy for Reduction of Recurrent Ischemic Stroke in Intracranial Atherosclerotic Disease. Stroke. 2025; 56(2):380-389.

- [8] MCCABE JJ, WALSH C, GOREY S, et al. Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Recurrence After Stroke: A Time-Course Analysis of Individual-Participant Data. *Stroke*. 2024;55(12):2825-2834.
- [9] SAFOURIS A, MAGOUFIS G, TSIVGOULIS G, et al. Emerging agents for the treatment and prevention of stroke: progress in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(10):1025-1035.
- [10] WANG Y, WANG Z, GUO W, et al. An injectable extracellular matrix-mimicking conductive hydrogel for sequential treatment of ischemic stroke. *Chem Eng J*. 2024;502:158039.
- [11] JIANG S, GENG R, WANG R, et al. The potential of hydrogels as a niche for promoting neurogenesis and regulating neuroinflammation in ischemic stroke. *Mater Design*. 2023;229:111916.
- [12] SHI T, LU H, ZHU J, et al. Naturally derived dual dynamic crosslinked multifunctional hydrogel for diabetic wound healing. *Compos Part B-Eng*. 2023;257:110687.
- [13] LEE JS, KIM HS, NAH H, et al. Bioinspired semi-flexible hydrogel with anti-inflammatory potential for natural tissue-mimicking bone regeneration. *Compos Part B Eng*. 2024;273:111223.
- [14] LIU Y, ZHANG W, HU C, et al. A composite hydrogel improves the survival and differentiation of human iPSC-derived neural stem cells after ischemic stroke. *Compos Part B Eng*. 2023;259: 110711.
- [15] WANG Y, LI G, YANG L, et al. Development of innovative biomaterials and devices for the treatment of cardiovascular diseases. *Adv Mater*. 2022;34(46):2201971.
- [16] WANG Z, HU C, ZHANG W, et al. An injectable ECM-like hydrogel with bioactive peptides and RepSox nanoparticles for myocardial infarction treatment. *Chem Eng J*. 2023;474:145878.
- [17] OVERMAN JJ, CLARKSON AN, WANNER IB, et al. A role for ephrin-A5 in axonal sprouting, recovery, and activity-dependent plasticity after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(33):E2230-2239.
- [18] SHI Y, ZHOU M, ZHAO S, et al. Janus amphiphilic nanofiber membranes synergistically drive antibacterial and anti-inflammatory strategies for skin wound healing. *Mater Design*. 2023;227:111778.
- [19] SHAZEEB MS, CORAZZINI R, KONOWICZ PA, et al. Assessment of in vivo degradation profiles of hyaluronic acid hydrogels using temporal evolution of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *Biomaterials*. 2018;178:326-338.
- [20] LI C, WANG JT, LIU K, et al. Antibacterial and anti-inflammatory synergistic effects of double-layer hydrogel promoting bacterial wound healing. *Chem Eng J*. 2024;493:152513.
- [21] DUAN H, LI S, HAO P, et al. Activation of endogenous neurogenesis and angiogenesis by basic fibroblast growth factor-chitosan gel in an adult rat model of ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2024;19(2):409-415.
- [22] ZHENG W, YAO SY, HU H, et al. Hypoxia-responsive calixarene-grafted self-assembled peptide hydrogel for inflammation suppression in ischemic stroke. *Nano Today*. 2024;54:102064.
- [23] O'CONNOR SM, ANDREADIS JD, SHAFFER KM, et al. Immobilization of neural cells in three-dimensional matrices for biosensor applications. *Biosens Bioelectron*. 2000; 14(10-11):871-881.
- [24] TIAN WM, ZHANG CL, HOU SP, et al. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo-66 receptor antibody delivery system for the repairing of injured rat brain: in vitro. *J Control Release*. 2005;102(1):13-22.
- [25] EMERICH DF, SILVA E, ALI O, et al. Injectable VEGF hydrogels produce near complete neurological and anatomical protection following cerebral ischemia in rats. *Cell Transplant*. 2010;19(9):1063-1071.
- [26] ZHANG Y, GAO C, LI X, et al. Thermosensitive methyl cellulose-based injectable hydrogels for post-operation anti-adhesion. *Carbohydr Polym*. 2014;101:171-178.
- [27] ZHANG S, ERMANN J, SUCCI MD, et al. An inflammation-targeting hydrogel for local drug delivery in inflammatory bowel disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(300): 300ra128.
- [28] GORENKOVA N, OSAMA I, SEIB FP, et al. In Vivo Evaluation of Engineered Self-Assembling Silk Fibroin Hydrogels after Intracerebral Injection in a Rat Stroke Model. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019;5(2):859-869.
- [29] BATES NM, HEIDENREICH HE, FALLON ME, et al. Bioconjugation of a Collagen-Mimicking Peptide Onto Poly(vinyl alcohol) Encourages Endothelialization While Minimizing Thrombosis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:621768.
- [30] LIU H, FENG Y, CHE S, et al. An Electroconductive Hydrogel Scaffold with Injectability and Biodegradability to Manipulate Neural Stem Cells for Enhancing Spinal Cord Injury Repair. *Biomacromolecules*. 2023;24(1):86-97.
- [31] JIANG S. The potential of hydrogels as a niche for promoting neurogenesis and regulating neuroinflammation in ischemic stroke. *Mater Design*. 2023;229:111916.
- [32] WARDLAW JM, WILLIAM M. Feinberg Award for Excellence in Clinical Stroke: Small Vessel Disease; a Big Problem, But Fixable. *Stroke*. 2018;49(7):1770-1775.
- [33] FASTNER C, LESCH H, KRUSKA M, et al. Cardiac troponin elevation in intracerebral hemorrhage patients may rather reflect acute myocardial damage than acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2024;45(Supplement_1):Supplement_1. doi:10.1093/eurheartj/ehae666.3019.
- [34] IZQUIERDO JM. Blood platelet factor 4: the elixir of brain rejuvenation. *Mol Neurodegener*. 2024;19(1):3.
- [35] 刘艺, 肖凌勇, 王璨, 等. 针刺介入时机对急性缺血性脑卒中患者肢体运动功能障碍的影响 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(19):2002-2009.
- [36] 曹克勇, 王颖, 黄昭鸣, 等. 语言认知评估训练与沟通仪治疗脑卒中患者复述障碍 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(4):411-414.
- [37] 张梦妍, 田苗苗, 姚金玉, 等. 基于疾病特征的内养功训练对脑卒中患者焦虑抑郁及认知功能的影响 [J]. *护理学杂志*, 2024, 39(23):44-47.
- [38] 仲思潼, 曹馨元, 梁吉, 等. 功能磁共振成像技术诠释针刺治疗缺血性中风机制的进展 [J]. *磁共振成像*, 2024, 15(11): 174-179.
- [39] 王雪, 王立平, 宋宁, 等. 脑卒中后眼球运动障碍行为视觉训练的效果 [J]. *中国康复理论与实践*, 2024, 30(6):726-730.
- [40] WEILINGER N, MASLIEIEVA V, BIALECKI J, et al. Ionotropic receptors and ion channels in ischemic neuronal death and dysfunction. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34:39-48.
- [41] MAYOR D, TYMIANSKI M. Neurotransmitters in the mediation of cerebral ischemic injury. *Neuropharmacology*. 2018;134:178-188.
- [42] BOCK FJ, TAIT SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21:85-100.

- [43] SHAKERI R, KHEIROLLAHI A, DAVOODI J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*. 2017;135:111-125.
- [44] LOU Y, MA M, JIANG Y, et al. Ferroptosis: A new strategy for traditional Chinese medicine treatment of stroke. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113806.
- [45] CHAI Z, ZHENG J, SHEN J. Mechanism of ferroptosis regulating ischemic stroke and pharmacologically inhibiting ferroptosis in treatment of ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(7):e14865.
- [46] CHAN PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21(1):2-14.
- [47] JI C, YU X, XU W, et al. The role of glymphatic system in the cerebral edema formation after ischemic stroke. *Exp Neurol*. 2021;340:113685.
- [48] ZHOU X, LI Y, LENAHAH C, et al. Glymphatic System in the Central Nervous System, a Novel Therapeutic Direction Against Brain Edema After Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:698036.
- [49] 张宇, 任倩玉, 姜文慧, 等. 老年缺血性脑卒中伴脑微出血患者脂代谢特征及调脂药物应用特点与预后的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2025,45(1):20-24.
- [50] LI Z, HAN H, MA L, et al. Registry of Multimodality Treatment for Brain Arteriovenous Malformation in Mainland China (MATCH). Venous aneurysms in unruptured supratentorial brain arteriovenous malformations: a protective factor against hemorrhagic stroke and insights into hemodynamic mechanisms. *Eur Radiol*. 2025;35(5):2660-2669.
- [51] SLOANE KL, GOTTESMAN RF, JOHANSEN MC, et al. Stroke Subtype and Risk of Subsequent Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2024;102(3):e208035.
- [52] CHEN CH, SHOAMANESH A, COLORADO P, et al. Hemorrhagic Transformation in Noncardioembolic Acute Ischemic Stroke: MRI Analysis From PACIFIC-STROKE. *Stroke*. 2024;55(6):1477-1488.
- [53] EDWARDSON MA, MITSUHASHI M, VAN EPPS D. Elevation of astrocyte-derived extracellular vesicles over the first month post-stroke in humans. *Sci Rep*. 2024; 14(1):5272.
- [54] CHENG Y, VALDÉS HERNÁNDEZ MDC, XU M, et al. Differential risk factor profile and neuroimaging markers of small vessel disease between lacunar ischemic stroke and deep intracerebral hemorrhage. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241253901.
- [55] DONOFRIO CA, ARNAUTOVIC K, RICCIO L, et al. Neurological and functional outcomes of 32 patients with hemorrhagic brainstem cavernous malformations: a practical guide for surgical planning. *J Neurosurg*. 2025;142(5):1465-1475.
- [56] RIMMER J, LUND VJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*. 2015;53(3):195-203.
- [57] AGUILAR BJ. All-cause mortality among veterans with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia who have Intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. *Alzheimer Dementia*. 2024; 20(54):e089735.
- [58] SANJANWALA D, LONDHE V, TRIVEDI R, et al. Polysaccharide-based hydrogels for drug delivery and wound management: a review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2022; 19(12):1664-1695.
- [59] WU Y, WANG J, SHI Y, et al. Implantation of Brain-Derived Extracellular Matrix Enhances Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury. *Cell Transplant*. 2017;26(7): 1224-1234.
- [60] SAHA K, KEUNG AJ, IRWIN EF, et al. Substrate Modulus Directs Neural Stem Cell Behavior. *Biophys J*. 2008;95(9):4426-4438.
- [61] ENGLER AJ, SEN S, SWEENEY HL, et al. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell*. 2006;126(4):677-689.
- [62] CHAN SJ, LOVE C, SPECTOR M, et al. Endogenous regeneration: Engineering growth factors for stroke. *Neurochem Int*. 2017;107:57-65.
- [63] CORREA S, GROSSKOPF AK, LOPEZ HERNANDEZ H, et al. Translational Applications of Hydrogels. *Chem Rev*. 2021;121(18):11385-11457.
- [64] CAI L, HEILSHORN SC. Designing ECM-mimetic materials using protein engineering. *Acta Biomater*. 2014;10(4): 1751-1760.
- [65] FU L, SUFLITA M, LINHARDT RJ. Bioengineered heparins and heparan sulfates. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97: 237-249.
- [66] NILASAROYA A, KOP AM, MORRISON DA. Heparin-functionalized hydrogels as growth factor-signaling substrates. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(3):374-384.
- [67] YIN S, CAO Y. Hydrogels for Large-Scale Expansion of Stem Cells. *Acta Biomater*. 2021;128: 1-20.
- [68] VERNEREY FJ, LALITHA SRIDHAR S, MURALIDHARAN A, et al. Mechanics of 3D Cell-Hydrogel Interactions: Experiments, Models, and Mechanisms. *Chem Rev*. 2021; 121(18):11085-11148.
- [69] LI J, TIAN Q, SUN H, et al. A novel, liposome-loaded, injectable hydrogel for enhanced treatment of choroidal neovascularization by sub-tenon's injection. *Mater Today Nano*. 2022;20:100264.
- [70] LIU C, ZHANG Q, ZHU S, et al. Preparation and applications of peptide-based injectable hydrogels. *RSC Adv*. 2019;9(48):28299-28311.
- [71] JIN T, NICHOLLS FJ, CRUM WR, et al. Diamagnetic chemical exchange saturation transfer (diaCEST) affords magnetic resonance imaging of extracellular matrix hydrogel implantation in a rat model of stroke. *Biomaterials*. 2017;113:176-190.
- [72] GHUMAN H, GERWIG M, NICHOLLS FJ, et al. Long-term retention of ECM hydrogel after implantation into a sub-acute stroke cavity reduces lesion volume. *Acta Biomater*. 2017;63:50-63.
- [73] BUDRIENÉ S, KOCHANÉ T, ŽURAUSKAITĖ N, et al. Synthesis and characterization of UV curable biocompatible hydrophilic copolymers containing siloxane units. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2023;34(11): 1539-1558.
- [74] GU C, LI Y, LIU J, et al. Neural stem cell-derived exosomes-loaded adhesive hydrogel controlled-release promotes cerebral angiogenesis and neurological function in ischemic stroke. *Exp Neurol*. 2023;370:114547.
- [75] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12):e344-e418.

- [76] ALLAN SM, ROTHWELL NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):734-744.
- [77] BARTLETT RD, ELEFTHERIADOU D, EVANS R. Mechanical properties of the spinal cord and brain: Comparison with clinical-grade biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials*. 2020;258:120303.
- [78] BOESE AC, LE QE, PHAM D, et al. Neural stem cell therapy for subacute and chronic ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1):154.
- [79] CONTRERAS E, BOLÍVAR S, NAVARRO X, et al. New insights into peripheral nerve regeneration: The role of secretomes. *Exp Neurol*. 2022;354:114069.
- [80] ZHANG Y, ZHANG M, ZHANG R, et al. Conductive GelMA/PEDOT: PSS Hybrid Hydrogel as a Neural Stem Cell Niche for Treating Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Mater*. 2022;9:914994.
- [81] JIAN WH, WANG HC, KUANG CH, et al. Glycosaminoglycan-based hybrid hydrogel encapsulated with polyelectrolyte complex nanoparticles for endogenous stem cell regulation in central nervous system regeneration. *Biomaterials*. 2018;174: 17-30.
- [82] WANG J, LI X, SONG Y, et al. Injectable silk sericin scaffolds with programmable shape-memory property and neuro-differentiation-promoting activity for individualized brain repair of severe ischemic stroke. *Bioact Mater*. 2021;6(7):1988-1999.
- [83] FU K, WU H, SU Z. Self-assembling peptide-based hydrogels: Fabrication, properties, and applications. *Biotechnol Adv*. 2021; 49:107752.
- [84] FARRUKH A, ORTEGA F, FAN W, et al. Bifunctional Hydrogels Containing the Laminin Motif IKVAV Promote Neurogenesis. *Stem Cell Reports*. 2017;9(5):1432-1440.
- [85] CARMICHAEL ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol*. 2006;59(5): 735-742.
- [86] GUO F, LI J, CHEN Z, et al. An Injectable Black Phosphorus Hydrogel for Rapid Tooth Extraction Socket Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(20): 25799-25812.
- [87] CHEN J, LUO J, FENG J, et al. Spatiotemporal controlled released hydrogels for multi-system regulated bone regeneration. *J Control Release*. 2024;372:846-861.
- [88] OGLE ME, KRIEGER JR, TELLIER LE, et al. Dual Affinity Heparin-Based Hydrogels Achieve Pro-Regenerative Immunomodulation and Microvascular Remodeling. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018;4(4):1241-1250.
- [89] GAO G, PARK JY, KIM BS, et al. Coaxial Cell Printing of Freestanding, Perfusable, and Functional In Vitro Vascular Models for Recapitulation of Native Vascular Endothelium Pathophysiology. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(23):e1801102.
- [90] NIH LR, GOJGINI S, CARMICHAEL ST, et al. Dual-function injectable angiogenic biomaterial for the repair of brain tissue following stroke. *Nature Mater*. 2018;17: 642-651.
- [91] MCCRARY MR, JESSON K, WEI ZZ, et al. Cortical Transplantation of Brain-Mimetic Glycosaminoglycan Scaffolds and Neural Progenitor Cells Promotes Vascular Regeneration and Functional Recovery after Ischemic Stroke in Mice. *Adv Healthc Mater*. 2020;9(5):e1900285.
- [92] ZHENG W, YAO SY, HU H, et al. Hypoxia-responsive calixarene-grafted self-assembled peptide hydrogel for inflammation suppression in ischemic stroke. *Nano Today*. 2024;54:102064.
- [93] LIU Y, ZHANG F, LONG L. Dual-function hydrogels with sequential release of GSK3 β inhibitor and VEGF inhibit inflammation and promote angiogenesis after stroke. *Chem Eng J*. 2022;433: 133671.
- [94] ANG H, HUANG W, MA J, et al. SWOT analysis and revelation in traditional Chinese medicine internationalization. *Chin Med*. 2018;13:5.
- [95] BECKER ML, BURDICK JA. Introduction: Polymeric Biomaterials. *Chem Rev*. 2021; 121(18):10789-10791.
- [96] POURAZARIYAN A, SHAHGHOLI M, KARIMPOUR A. The effect of initial temperature and ZnO nanoparticle volume fractions on the stability of sodium alginate hydrogel nanocomposite using molecular dynamics simulation. *Int Commun Heat Mass Transfer*. 2025; 162:108641.
- [97] LIU RR, MAO LB, YU SH. Strong and tough chitin hydrogel constructed by dehydration and rehydration strategy. *Nano Res*. 2024; 17(9):8192-8199.
- [98] BORDINI EAF, FERREIRA JA, DUBEY N, et al. Injectable Multifunctional Drug Delivery System for Hard Tissue Regeneration under Inflammatory Microenvironments. *ACS Appl Bio Mater*. 2021;4(9):6993-7006.
- [99] CHEN M, WANG Y, ZHANG J, et al. Stimuli-responsive DNA-based hydrogels for biosensing applications. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):40.
- [100] LIU J, WANG K, LUAN J, et al. Visualization of in situ hydrogels by MRI in vivo. *J Mater Chem B*. 2016;4(7): 1343-1353.

(责任编辑: 关伟, 邱杨, 张楠)