

特约专栏

高强韧与响应型高分子水凝胶研究进展

高国荣, 杜高来, 孙元娜, 付俊

(中国科学院宁波材料技术与工程研究所, 浙江 宁波 315201)

摘要: 高分子水凝胶与生物组织的结构和性能比较相似, 生物相容性和生物安全性好, 被广泛应用于组织工程、药物输送、创伤敷料等领域, 具有非常广阔的应用前景。发展具有高强韧性能和响应功能的高分子水凝胶, 是近年来研究的热点和难点。综述了近10年来具有代表性的纳米复合水凝胶、双网络水凝胶、响应型水凝胶等新型高分子水凝胶方面的重要研究进展, 总结了其设计与合成的基本原理和方法, 介绍了几种典型的高强韧高分子水凝胶的增强增韧机理和能量耗散机制, 阐述了基于阳离子、阴离子及两性离子单体的智能响应型高分子水凝胶的应激响应原理和特性。在此基础上, 分析讨论了高强韧与响应型高分子水凝胶作为潜在生物材料仍需解决的关键科学问题, 并对本领域的发展趋势进行了展望。

关键词: 水凝胶; 强度; 韧性; 响应性

中图分类号: O631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962 (2015)07-0571-011

Progress in Tough and Responsive Hydrogels

GAO Guorong, DU Gaolai, SUN Yuanna, FU Jun

(Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, China)

Abstract: Due to their similarities to bio-tissues, and excellent biocompatibility and biosafety, polymer hydrogels have been widely studied for potential applications in tissue engineering, drug delivery, and wound dressing, etc. The development of tough and responsive hydrogels has recently been a very hot topic with great challenges. In this review, progresses in the development of novel hydrogels including nanocomposite hydrogels, double network hydrogels and responsive hydrogels in last decade are reviewed. Several important design philosophy and synthesis method are accounted. The toughening mechanisms and energy dissipation mechanisms of a few representative strong and tough polymer hydrogels are introduced. Moreover, some smart and stimuli-responsive hydrogels based on cationic, anionic, and zwitterionic monomers are reviewed and discussed in detail. Based on these progresses, the major challenges of strong, tough, and responsive hydrogels as biomaterials are analyzed. Finally, the perspectives of tough and responsive hydrogels are discussed.

Key words: hydrogels; strength; toughness; responsiveness

1 前言

高分子水凝胶是含有大量水的三维聚合物网络。大多数高分子水凝胶具有非常高的含水率和优异的生物相容性, 得到了广泛地研究和应用(如隐形眼镜和超吸水树脂等)。传统的高分子水凝胶通常是化学交联形成的。化学交联剂分散不均一, 导致凝胶网络不均匀, 凝胶非

常脆弱易碎, 大大地限制了其应用^[1-2]。为了克服传统凝胶机械性能的缺陷, 人们设计并合成了多种多样的具有新型网络结构的凝胶^[3]。代表性的思路有4种: ①以“活动的交联点”代替共价交联点, 减少因共价键不均匀分布而导致的应力集中和网络结构破坏, 代表性的研究进展包括“滑链环”(Slide-Ring)水凝胶^[4], 以“8”字形聚轮烷作为交联点, 聚合物链从交联剂上下两个空腔穿过。在外力作用下, 分子链通过位置调整使得应力均匀分布在凝胶网络上。②在水凝胶中引入“牺牲键”^[5], 通过“牺牲键”的断裂或破坏吸收能量, 从而提高凝胶的强度和韧性, 双网络水凝胶(Double Network Hydrogels)是典型代表^[5]。这类凝胶主要是由性质相差较大的、互穿或半互穿的两个网络构成。在应力下, 第一网

收稿日期: 2014-11-07

基金项目: 中国科学院百人计划; 浙江省杰出青年基金项目
(LR13B040001)

第一作者: 高国荣, 男, 1983年生, 博士研究生

通讯作者: 付俊, 男, 1977年生, 研究员, 博士生导师,
Email: fujun@nimte.ac.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2015.07.12

络吸收能量破裂,赋予凝胶高强度和韧性,第二网络松散交联,不易破坏而保持凝胶的完整^[5-6]。③以纳米颗粒^[7-9]为巨型多功能交联点,通过物理吸附或化学键合,使聚合物分子链交联成三维网络。一方面,分子链与纳米颗粒之间的物理吸附可耗散能量而改善凝胶的力学性能;另一方面,纳米颗粒本身的高比表面积和高模量也对凝胶有显著的增强增韧作用。④非共价作用和超分子自组装等作用也被用于构建高分子网络,获得具有高强度、韧性以及响应功能的高分子水凝胶^[10-12]。近年来,将这些基本思想融会贯通,不断地发展新思想和新方法,设计和合成了一系列新型的高性能与智能型水凝胶材料。

本文将简要介绍近年来纳米复合水凝胶、双网络水凝胶和响应型水凝胶方面的代表性研究进展,探讨其机理,并对新型高性能与功能型高分子水凝胶的发展简单展望,以期国内同行提供有益的参考。

2 纳米复合水凝胶

高分子纳米复合材料是高分子材料领域的研究热点。研究表明,纳米颗粒对高分子材料具有较好的增强增韧作用。其中,纳米颗粒在聚合物基体中的分散以及高分子-纳米颗粒界面相互作用至关重要。其增强增韧效果主要来自于纳米颗粒对银纹产生以及疲劳裂纹扩展的抑制作用。

在聚合物水凝胶领域,纳米颗粒对水凝胶的增强增韧机理完全不同。大量研究表明,在纳米复合水凝胶中,当发生应变时,聚合物分子链与颗粒表面之间的物理吸附会率先解离,耗散能量,钝化裂纹尖端,从而提高凝胶的韧性和强度;若同时存在化学键,则凝胶的强度和韧性进一步提高^[11]。目前,用于合成纳米复合水凝胶的纳米颗粒可分为零维(纳米球)、一维(纳米线、纳米棒)、二维(粘土纳米片、氧化石墨烯)等几类。

2.1 纳米球-高分子复合水凝胶

纳米颗粒和聚合物分子链之间的吸附作用可以作为可逆的“牺牲键”来增强增韧水凝胶。纳米氧化硅(Silica)对亲水高分子链具有较强的吸附作用^[13],将氧化硅纳米颗粒与 N, N'-二甲基丙烯酰胺(DMA)单体混合,以过硫酸钾引发自由基聚合,无需化学交联剂即可获得 PDMA/Silica 水凝胶^[14],主要通过单体和分子链在氧化硅表面的物理吸附,形成物理交联网络(图 1)。这种凝胶表现出较大的断裂伸长率($A > 1\ 000\%$),其断裂强度(R_m)和模量(E)强烈依赖于氧化硅含量,强度随氧化硅含量增大可达到 100 kPa,模量随氧化硅含量大幅增加,且远高于由 Guth-Gold 模

型^[15]计算出的纳米复合物(填料/聚合物之间无相互作用)的模量,表明 PDMA 分子链和氧化硅颗粒之间存在强的吸附作用。

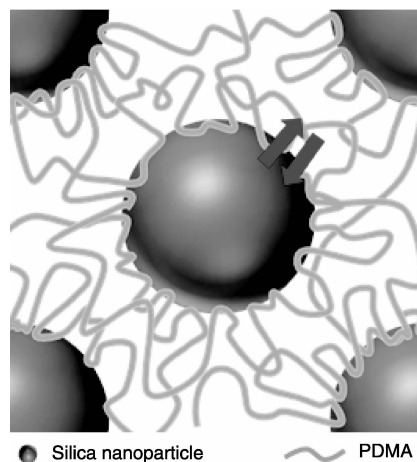


图 1 氧化硅纳米颗粒与聚合物物理水凝胶结构示意图

Fig. 1 Illustration of PDMA/silica nanoparticle physical hydrogels

将 PDMA 与氧化硅纳米颗粒之间的物理吸附作用与化学交联结合,获得“双重交联水凝胶”^[16],可进一步提高纳米复合水凝胶的强度和韧性。压缩韧性可由循环压缩实验表征。在压缩过程中,聚合物链和氧化硅之间的物理吸附可解离而耗散能量^[8],且能量耗散随氧化硅含量的增加而增加。该凝胶的拉伸强度、模量和韧性与拉伸速率有关。拉伸速率越快时,凝胶的强度、模量和能量耗散越大^[16]。在较快的速率下进行拉伸时,吸附在氧化硅表面的分子链来不及脱附,物理交联网络来不及破坏,因此凝胶网络表现出较高的模量和强度。在卸载过程中,脱附的分子链来不及吸附到氧化硅表面,被破坏的物理网络在较短的时间尺度内来不及重新形成。因此,在一次加载-卸载循环中,需要较多的能量被用于破坏物理网络。在缓慢的拉伸时,分子链随应力即时从氧化硅表面脱附,物理网络被破坏,模量和强度值小。在卸载过程中,脱附的分子链充分吸附到氧化硅表面,加载-卸载过程的能量损耗也就小。这些研究结果表明,在 PDMA/Silica 凝胶中,氧化硅作为物理交联剂吸附 PDMA 分子链,对凝胶起到增强增韧作用。

除无机纳米颗粒外,小分子或高分子纳米或微米球被功能化以后,也可作为多官能(Multi-functional)大交联剂(Macro-crosslinkers)引发单体聚合,制备高强度型水凝胶。例如,在氧气环境中,以 γ 射线辐照直径约 100 nm 的聚苯乙烯球^[17]或表面活性剂纳米球^[9],使其表面产生过氧基团,在丙烯酸酯等单体溶液中加热后,过

氧基团分解产生自由基, 引发单体聚合, 形成纳米复合大分子微球水凝胶, 该凝胶可承受 96% 的压缩应变而不破坏, 最大压缩强度超过 78.6 MPa^[17]。将纳米氧化硅颗粒表面修饰 γ -甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷(KH-570), 利用 KH-570 的双键与丙烯酰胺^[9]或丙烯酸^[18]共聚, 形成核壳结构纳米复合水凝胶, 表现出大伸长率(1 000 % 左右)和高强度(300 kPa 左右)。纤维素纳米晶体^[19-20]等其他纳米颗粒也被用于制备高强度和高韧性纳米复合水凝胶。

2.2 粘土-高分子纳米复合水凝胶

2002 年, Haraguchi 率先报道了聚合物/粘土纳米复合水凝胶^[21], 是一类非常典型的纳米复合凝胶(图 2)。其合成方法非常简单: 将合成硅酸镁锂(Laponite, $[\text{Mg}_{5.34}\text{Li}_{0.66}\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4]\text{Na}_{0.66}$; 直径约 30 ~ 50 nm, 厚度约 1 nm)等合成粘土剥离并分散在水溶液中, 并加入异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)^[21-22]或 DMA 单体^[23], 这些单体和引发剂过硫酸钾(KPS)极易吸附在带电荷的粘土纳米片表面, 原位引发自由基聚合后, 粘土片作为物理交联点吸附大量的聚合物链, 而多数分子链都可同时粘

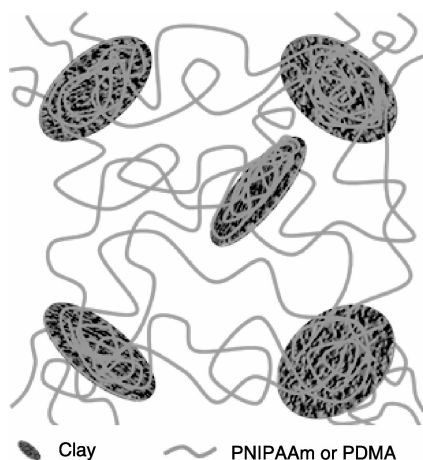


图2 粘土颗粒与聚合物物理水凝胶结构示意图

Fig. 2 Illustration of nanocomposite hydrogels comprised of clay and PNIPAAm (or PDMA)

附在多个粘土纳米片表面^[24], 从而形成完全基于物理吸附的网络结构。因此, 无需添加任何化学交联剂, 即可获得水凝胶。该聚合反应条件温和, 可以在任何形状或尺寸的模具中发生。获得的凝胶几乎完全不含化学交联结构, 表现出非常高的强度、韧性和拉伸延展性。在此类凝胶中, 剥离的粘土颗粒均匀分散^[22]。与化学交联的聚丙烯酰胺类凝胶相比, 粘土纳米复合水凝胶具有极好的机械性能。以 PNIPAAm-Laponite 纳米复合水凝胶为例, 其拉伸断裂伸长率 $A > 1\,000\%$, 拉伸强度 $R_m > 100\text{ kPa}$, 可被任意弯曲^[22-23, 25]。粘土含量对凝胶的弹

性模量(E)和断裂伸长率(A)有显著的影响。在较低的粘土含量($C_{\text{clay}} = 0.05 \sim 1\%$)时, A 随 C_{clay} 增加而急剧下降; 当 $C_{\text{clay}} \geq 1\%$ 时, A 随粘土含量的变化不再显著($A \approx 1\,000\%$)。在低粘土含量下, 多数聚合物链可能接枝并悬挂在粘土表面, 而非桥接于粘土片层之间, 不足以形成网络结构; 当 $C_{\text{clay}} \geq 1\%$ 时, 分子链与粘土相互吸附, 形成三维网络。在凝胶中, 分子链主要采取蜷曲的构象, 在较大的拉伸应变下, 分子链被拉伸, 所以凝胶在高 C_{clay} 时仍然具有大伸长率。在此类凝胶中, 分子链在粘土片上的吸附是可逆的^[1], 而聚合物链的长度基本上不随粘土含量改变^[26], 因此凝胶的延展性和柔性几乎不随粘土含量变化。

童真等研究了丙烯酰胺(AAm)和硅酸镁锂(Laponite)纳米复合凝胶的松弛行为, 发现其松弛速率与交联橡胶相近, 远远快于化学键交联的凝胶。在应力作用下, 桥接相邻粘土片层的网络链调整取向和分布, 赋予凝胶非常好的延展性^[27]。在拉伸过程中, NIPAAm/Laponite 凝胶存在自增强现象^[28], 第二次拉伸时, 凝胶的模量和断裂强度都高于第一次拉伸的值。粘土含量越高, 自增强现象越显著。分析认为, 在拉伸过程中, 粘土沿平行于拉伸方向取向, 导致凝胶沿拉伸方向的模量和强度提高。计算发现, 当 $C_{\text{clay}} > 6\%$ 时, 粘土间平均距离小于粘土直径, 取向的粘土无法自由旋转, 使得拉伸后的凝胶存在不可恢复的自增强效应和永久形变; 当 $C_{\text{clay}} < 6\%$ 时, 拉伸取向的粘土在应力卸载后可自由调整构象回到拉伸前的状态, 无自增强现象。

2.3 氧化石墨烯(GO)-高分子纳米复合水凝胶

石墨烯是非常典型的二维纳米结构。氧化石墨烯(GO)的碳平面上含有非常丰富的活性官能团(羟基和环氧等), 以及碳平面边缘羧基, 在水中具有很好的分散性和稳定性。与合成粘土片层不同, 石墨烯及其衍生物横向尺寸可高达数十微米, 可以吸附或化学键合大量的高分子链, 因而, 是非常理想的二维的物理/化学“交联剂”。于中振等^[29]在 GO 的水分散液中原位自由基引发丙烯酰胺单体聚合, 得到以 GO 为物理“交联点”的 PAAm/GO 纳米复合水凝胶。GO 和 PAAm 链段之间主要通过强烈的氢键作用而吸附, 形成物理凝胶, 其拉伸断裂强度、伸长率和韧性分别是传统化学交联 PAAm 凝胶的 4 倍、10 倍和 24 倍。童真等^[30]发现, 剥离的硅酸镁锂粘土(Clay)可与 GO 协同分散, 形成稳定的粘土/GO 混合分散液, 可吸附 NIPAAm 单体、过硫酸钾(KPS)引发剂以及 TEMED 催化剂, 因此, 原位引发 NIPAAm 聚合, 得到 GO-Clay-NIPAAm 水凝胶。该凝胶具备优异的力学性能($R_m > 100\text{ kPa}$, $A \approx 1\,000\%$)和温度响应性, 其

低临界溶液温度(LCST)在 34 ℃左右,凝胶中的 GO 经 L-抗坏血酸还原后具有导电性能(电导率 $2.5 \sim 6.5 \times 10^{-3} \text{ S/cm}$)。

俞书宏^[31]利用 GO 边缘的羧基与 Ca^{2+} 络合,成功构建了 GO 三维网络,并利用它有效地增强了 PAAm 水凝胶。另外,通过对活性官能团的化学改性,发展了系列基于化学结合作用的氧化石墨烯类材料与聚合物杂化的纳米复合水凝胶。汪晖亮^[32-33]在氧气环境中用 γ 射线辐照 GO,使其产生过氧基团,引发 AAm 原位自由基聚合,得到的复合水凝胶具有较高的强度(34 ~ 58 kPa)和大伸长率(3 300% ~ 5 000%)。

基于纳米复合水凝胶中分子链与纳米颗粒之间的可逆物理吸附,可构建一系列自修复水凝胶^[34]。例如,将 NIPAAm/Laponite 纳米复合凝胶切断,然后将断面拼接起来,在室温下放置一段时间或加热后,分子链可以扩散并越过拼接界面,并吸附到界面另一侧的粘土片层上,重新形成完美的物理吸附网络,实现凝胶的自修复,自修复率可以达到 100%^[35-36]。石墨烯纳米复合凝胶也可以通过分子链和过氧化石墨烯片层之间的氢键吸附作用实现自修复^[33]。在聚 N-丙烯酰胺-6-氨基己酸(PAACA)/GO 纳米复合凝胶中^[37],PAACA 链之间以及 PAACA 链与 GO 的含氧官能团形成氢键,同时,凝胶中存在的 Ca^{2+} 与 GO 和 PAACA 上的极性基团配位络合,这些非共价作用赋予凝胶自修复能力,可在酸性条件下实现自修复。

目前,大多数可自修复水凝胶的物理机械性能较弱,这主要是因为其自修复机理是基于较弱的非共价键,缺乏其它可逆作用的协同贡献。发展高强韧型,并且可自修复的高分子水凝胶,是本领域的热点和难点,将成为本领域未来 5 年科研产出较多的方向,其相关的原理突破,可能会带动生物医用水凝胶的大发展。

3 双网络水凝胶

双网络水凝胶指的是由两个互穿或半互穿的聚合物网络构成的水凝胶,它们在力学强度和韧性上优于其中任何一个单网络凝胶^[5, 38-39]。在双网络凝胶中^[39],其中一个网络的链段处于高度舒展并密实交联的状态,赋予凝胶强度和刚性;而另一个网络的链段则处于蜷曲且疏松交联的状态,使得凝胶具备柔性和韧性。受到应力时,这类凝胶一般通过刚性网络的破坏而耗散能量^[5]。早期的双网络凝胶主要由共价键构成,当共价网络受力破坏后,凝胶便永久失去了能量耗散的机制,从而被“软化”,表现为橡胶弹性。近年来,人们将非共价作用引入双网络水凝胶结构中,设计并合成了一系列基于非共价“牺牲单元”的双网络水凝胶。这些凝胶表现出极高的强

度和韧性;更重要的是,非共价“牺牲单元”受力破坏后,可在一定的条件下恢复,从而有利于凝胶结构和性能的恢复^[40-41]。

3.1 经典的双网络水凝胶

2002 年,龚剑萍等人率先报道了一种双网络水凝胶,它是由刚性的、较高交联度的聚丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸(PAMPS)第一网络和柔性的、较低交联度的聚丙烯酰胺(PAAm)第二网络形成的半互穿网络结构^[5-6]。该双网络凝胶含水率高达 80% ~ 90%,弹性模量高达 0.1 ~ 1 MPa,压缩强度高达 20 ~ 60 MPa,撕裂能高达 $10^2 \sim 10^3 \text{ J/m}^2$,与天然软骨接近^[5]。应变过程中,第一网络随应变的增大而逐渐破坏。在单轴拉伸过程中,极小的应变下,PAMPS 网络就破裂形成网络碎片,随着 PAMPS 网络的破坏,凝胶开始出现细颈^[42]。在裂纹扩展的尖端区域,PAAm 链段将能量传输和转移,转移的能量用于 PAMPS 网络的逐级断裂,因而有效地分散了裂纹尖端的应力,阻止了裂纹在破裂区域的快速发展^[43-45]。同时 PAMPS 网络碎片拉扯 PAAm 链段,使得裂纹尖端的应力均匀分布于 PAAm 分子链上,避免了应力集中,起到增强增韧的效果。其中,第一网络 PAMPS 的破裂成约束起到主要耗能作用^[46]。

依据 PAMPS/PAAm 双网络的设计原理,人们发展了一系列双网络水凝胶,包括:中空-双网络凝胶^[47]、超薄双网络凝胶^[48]、微凝胶复合双网络凝胶^[49]、自由形状双网络凝胶^[50]等。不仅如此,双网络概念也被用于构建基于天然聚合物的高强韧型水凝胶。例如,以细菌纤维素为第一网络,与中性多糖聚合物结合,可获得优异力学性能的凝胶^[51],该凝胶在 3.7 MPa 的压力下仍可保持水分,经受循环的载荷而仍可恢复原结构。

Frank 等进一步发展了双网络水凝胶思想,以中性的聚乙二醇双丙烯酸酯作为第一网络,以疏松交联的聚丙烯酸作为第二网络,构建了新型的双网络水凝胶^[52]。主要依靠两个网络聚合物之间的氢键作用,形成均匀的复合物,使得到的凝胶透明,其强度可达 13 MPa。

3.2 基于非共价作用的双网络水凝胶

上述经典的双网络水凝胶主要基于共价交联结构,其高强度和韧性主要源于共价网络的破坏,是不可逆的过程。为了使得高强度双网络水凝胶具备循环使用性能(或疲劳韧性),研究人员逐步发展了一系列基于非共价作用(如离子作用^[53]、氢键^[40, 54]等)的双网络水凝胶。其优势在于,非共价作用常常是动态的、可逆的。将它们引入凝胶中,非共价“牺牲”单元可在应力下发生破坏而耗散能量。应力撤去后,在一定条件下,这些被破坏的非共价基元可重新结合,重建水凝胶的网络结构,恢

复其强度和韧性, 或者“修复”或“自修复”^[53-54]。

Suo 等以钙离子交联的海藻酸网络为骨架, 以松散交联的 PAAm 为第二网络, 构建了具有极佳延展性和高强度的双网络复合凝胶^[41]。其中, 海藻酸由 β -D-甘露糖醛酸(M 单元)和 α -L-古罗糖醛酸(G 单元)通过 1-4 糖苷键连接而成。G 单元可与钙离子螯合, 一个钙离子可同时与多个 G 单元螯合, 形成交联结构^[55]。通常, 钙离子交联的海藻酸水凝胶强度和韧性极差。以其为骨架, 加入 AAm 单体, 并原位聚合形成互穿网络结构, 大大地提高了水凝胶的拉伸韧性和强度, 其拉伸断裂时长度可高达初始长度的 23 倍。在凝胶中预制缺口时, 拉伸过程中, 缺口迅速钝化, 表现为典型的缺口不敏感拉伸现象^[41]。这可能是因为, 拉伸过程中, 在裂纹尖端, 海藻酸和钙离子的交联单元像“拉链”一样被拉开而损耗能量, 同时, 裂纹尖端周边的丙烯酰胺网络可将能量迅速转移, 进一步耗散能量, 并使裂纹尖端钝化。撤去外力后, 被打开的钙/藻酸盐“拉链”在一定条件下可恢复, 重新建立离子螯合交联网络。例如, 在较高温度下(80 °C)或延长回复时间, 该凝胶的拉伸性能可以回复到初始值的 80%。除钙离子外, 其它金属离子也可与海藻酸分子链螯合, 并与聚丙烯酰胺形成复合双网络水凝胶^[56]。金属离子的价态对凝胶的拉伸强度有重要的影响, 随着离子价态增加, 凝胶的拉伸强度增大。此外, M 单元和 G 单元链段长度对凝胶的强度也有重要的影响^[57]。

陈强等将琼脂糖和丙烯酰胺单体共混, 紫外光引发聚合, “一锅法”制备了高强度琼脂糖/聚丙烯酰胺(Agar/PAAm)双网络水凝胶^[54, 58]。与钙离子/藻酸盐螯合网络不同, 琼脂糖分子链由双螺旋结构构成。在应力作用下, 双螺旋结构瓦解而耗散能量, 同时, 弱交联的 PAAm 网络提供柔性连接^[57]。该凝胶的弹性模量达到 123 kPa, 压缩断裂强度 38 MPa, 拉伸断裂韧性 $9 \text{ MJ} \cdot \text{m}^{-3}$ 。凝胶被破坏后, 其内在结构可在高温下恢复。将测试后的 Agar/PAAm 在 90 °C 下热处理后, 可促使瓦解的琼脂糖分子链复合为双螺旋结构, 从而重新建立双网络凝胶结构, 其物理机械性能恢复到初始水平^[54, 58]。

3.3 纳米复合增强双网络水凝胶

基于纳米复合水凝胶和双网络水凝胶概念, 作者研究团队发展了纳米复合双网络水凝胶。核心思想在于, 将分子链与纳米颗粒之间的物理吸附与化学键合结合起来, 构建刚性的第一网络, 同时形成互穿或半互穿的第二网络, 以期获得更高强度和韧性, 并具有一定性能可恢复性的双网络水凝胶。为此, 比较了无机纳米球和纳米棒对 PAMPS/PAAm 双网络水凝胶的增强增韧作用, 并探讨了其机理。

首先, 以乙烯基三乙氧基硅烷(VTEOS)修饰氧化硅(Silica)纳米颗粒表面, 获得双键修饰的氧化硅。将未修饰的氧化硅和双键修饰的氧化硅纳米球分散在 PAMPS 水溶液中, 经 KPS 引发聚合, 得到纳米复合 PAMPS 水凝胶。纳米氧化硅的加入对第一网络水凝胶有显著的增强作用, 提高了其压缩模量和压缩强度。在此基础上, 再在第二单体 AAm、引发剂和催化剂的混合溶液中溶胀, 并原位聚合, 获得纳米复合双网络水凝胶(图 3a)^[59]。PAMPS、PAAm 和交联剂的含量以及氧化硅小球的直径对凝胶的压缩强度和韧性有显著的影响。凝胶的压缩强度可以达到 73 MPa, 可承受 98% 的压缩应变而不破裂, 远大于传统双网络凝胶的强度(18.6 MPa)和压缩破坏应变(95%)。在纳米复合双网络水凝胶中, 氧化硅纳米颗粒通过共价键和物理吸附, 导致在氧化

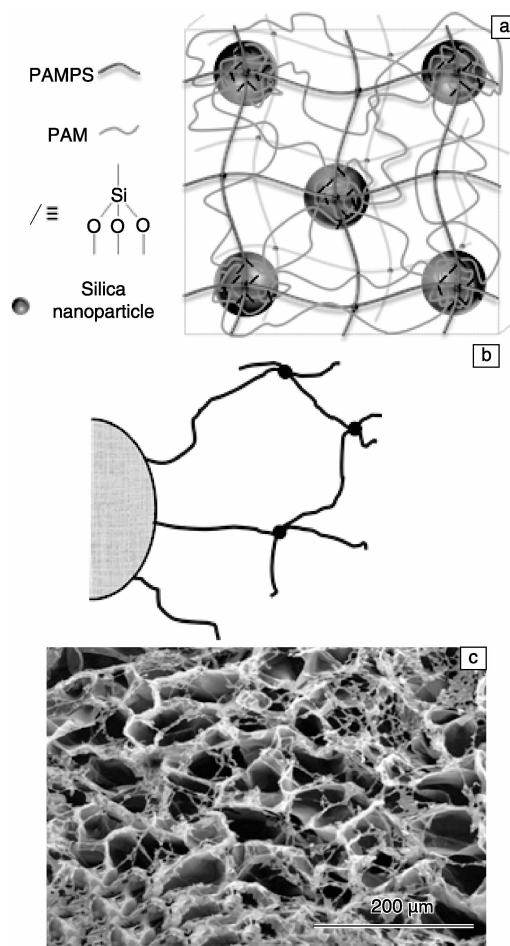


图3 氧化硅纳米颗粒复合双网络水凝胶(a)和氧化硅表面键合/吸附分子链示意图(b), 氧化硅复合双网络凝胶冻干样品的 SEM 照片(c)

Fig. 3 Schematic illustrations of silica nanocomposite double network hydrogels (a) and polymer network bonded and adsorbed close to the nanoparticle surface (b), SEM image of a lyophilized silica nanocomposite hydrogel(c)

硅纳米颗粒近表面形成较致密的网络结构, 该网络与水以及其它 PAMPS/PAAm 网络形成相分离结构(图 3b), 因此, 形成了不同于传统多孔网络结构的内嵌微网络(图 3c)。陈光明等在层状双氢氧化物(LDH)和 PAAm 形成的纳米复合水凝胶中也观察到类似现象^[60]。

其次, 研究了一维纳米棒对双网络水凝胶的增强增韧作用。以乙烯基三乙氧基硅烷(VTEOS)修饰纳米凹凸棒(ATP, 直径 21 nm, 平均长度约 760 nm)^[61], 使其与 AMPS 共聚形成第一网络, 然后再构建 PAAm 第二网络, 得到的 ATP 纳米复合双网络水凝胶的压缩强度达到 65.7 MPa, 压缩模量 0.36 MPa, 断裂韧性 $2.6 \text{ MJ} \cdot \text{m}^{-3}$, 远大于传统的双网络水凝胶。循环压缩实验发现, ATP 复合双网络水凝胶在经一次压缩后, PAMPS 刚性网络破坏, 强度和韧性降低; 但经多次压缩后, 仍表现出明显的能量耗散能力(图 4), 其耗散的能量(ΔU)随压缩次数的增加逐渐减少。此后, 在室温或稍高温度(50 °C)放置一段时间后, 该凝胶可部分恢复其能量耗散能力, ΔU 值可完全恢复到第二次压缩的值。研究表明, ATP 与 PAMPS 分子链之间除了共价结合外, 还存在物理吸附, 同时, ATP 与 PAAm 分子链也存在物理吸附, 正是这种可逆的物理吸附, 使水凝胶在 PAMPS 网络被破坏后, 仍保持了耗散能量的能力, 并且在一定条件下可恢复。

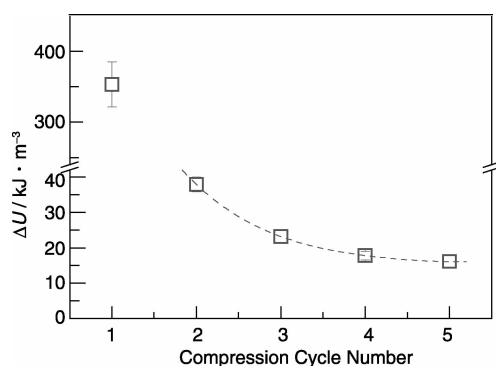


图 4 ATP 纳米复合双网络凝胶能量耗散值随循环压缩次数的变化

Fig. 4 The dissipated energy (ΔU) of ATP composite double network hydrogels versus cyclic compression tests

3.4 仿生类关节软骨细胞外基质水凝胶

高强度水凝胶在生物组织替代与再生领域的潜在应用前景, 是推动该领域高速发展的主要原因之一。然而, 如何模仿生物组织的精巧结构来构建新型生物材料, 仍存在重大的挑战。例如, 关节软骨的替代与修复是公认的最有希望率先获得突破的领域之一, 但仍存在一些重要的科学难题未能很好地解决^[62], 包括如何设计和合成类关节软骨的组织替代或支架材料。

关节软骨细胞外基质主要由 II 型胶原纤维网络和蛋白多糖聚电解质网络互穿形成(图 5a)。这种完全非共价的互穿网络对关节软骨的强度、韧性、抗疲劳、超润滑、超低摩擦等性能至关重要^[63]。然而, 具有类软骨细胞外基质的仿生水凝胶还未见报道。

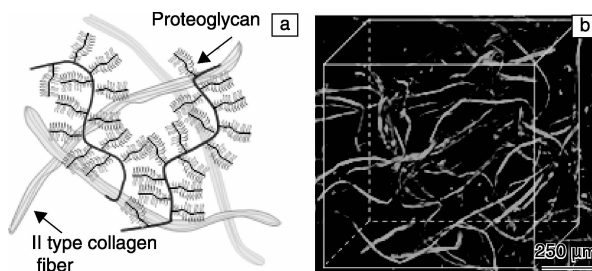


图 5 关节软骨细胞外基质化学组成示意图(a), 类软骨互穿网络高分子水凝胶经鬼笔环肽染色后的激光共聚焦显微镜照片(b)

Fig. 5 Schematic illustration of the interpenetrating collagen and proteoglycan networks of cartilage ECM (a) and confocal microscopy image of the cartilage-like interpenetrating network hydrogel (b)

受软骨细胞外基质结构启发, 作者研究团队利用 PAMPS/PAAm 双网络水凝胶为模版, 通过原位聚合-自组装方法构建了第一个具有微纤-聚电解质互穿网络结构的水凝胶^[64]。以 PAMPS/PAAm 双网络水凝胶的多孔结构为模板, 将 3, 4-乙烯基二氧噻吩(EDOT)单体的微乳液强迫分散在凝胶网络中, 以 Fe^{3+} 氧化聚合, 在 EDOT 氧化聚合过程中, 一方面, PEDOT 分子链带正电荷, 与带负电荷的 PAMPS 存在静电吸引作用; 另一方面, PEDOT 分子链之间发生 $\pi-\pi$ 共轭, 倾向于形成自组装结构: 自组装过程一方面受静电网络吸引, 另一方面受 PAMPS/PAAm 网络约束, 形成了超长的条带状聚集体, 贯穿于 PAMPS/PAAm 网络中。有趣的是, 这些 PEDOT 自组装带紧密地吸附 PAMPS/PAAm 网络, 在其近表面区域形成致密的吸附层。这种独特的基于静电吸附的互穿网络结构赋予水凝胶非常突出的强度、韧性和抗疲劳性能^[64]: 其压缩强度高达 80 MPa 并保持形状不被破坏。循环压缩实验表明, 该凝胶经过多次循环压缩-卸载实验, 其压缩韧性仍保持在 $1000 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上, 与关节软骨的压缩韧性相当^[63]。

更重要的是, 该凝胶表现出前所未有的“液体增压行为”。“液体增压行为”对关节软骨保持其结构稳定和疲劳韧性至关重要。当关节软骨发生较大的应变时, 细胞外基质包含的关节滑液发生再分配, 形成内压力, 对抗外界应力; 应变越大, 内压力也越高; 外力撤去后, 液体分布迅速恢复到初始状态。互穿网络结构和聚电解质的存在是“液体增压”行为的关键^[63]。作者研究团队构建

的类软骨水凝胶也展现出类似的液体增压现象: 随着压缩应变的增大, 压缩变形产生的能量损耗呈指数增加, 外力撤去后, 凝胶的形状和性质基本恢复到初始状态^[64]。

4 响应型高分子水凝胶

生物组织具有非常出色的应激响应特性。具有响应性能的高分子水凝胶在生物组织工程、药物递送与控制释放、人工肌肉、传感器、酶催化等方面具有潜在的应用价值。在 高分子水凝胶结构中引入氢键、离子作用、络合作用、静电作用、主客体作用等非共价基元, 可赋予材料对光、电、磁、pH、离子、小分子等多种“刺激”的响应特性。这种响应型水凝胶有时也被称为“智能”水凝胶。1949 年, Katchalsky^[65]将甲基丙烯酸与二乙烯基苯共聚, 制得一种智能水凝胶, 它在较高的 pH 值时可吸收自身重量上百倍的水, 而在 pH 下降时逐渐收缩, 是较早报道的响应型水凝胶。

一般来说, 具有 pH 值响应性的水凝胶, 交联网络中含有大量易水解或质子化的酸、碱基团, 如羧基、磺酸基或氨基等, 这些基团的解离或缔合受 pH 值的影响, 改变凝胶内部网络结构或分子链的亲/疏水性, 导致凝胶的含水量变化, 表现为体积膨胀或收缩^[66]。常用于 pH 值敏感水凝胶的基团包括 $-\text{COO}^-$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 等阴离子基团, 以及 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{NRH}_2^+$ 、 $-\text{NR}_2\text{H}^+$ 、 $-\text{NR}_3^+$ 等阳离子基团^[67-72]。

4.1 阴离子型凝胶

童真等^[73]以剥离的硅酸镁锂粘土为物理交联剂, 吸附丙烯酸钠与丙烯酰胺单体、KPS 引发剂和 TEMED 催化剂, MBAA 作为交联剂, 原位引发自由基共聚, 合成了高强度阴离子型水凝胶。将中性的水凝胶置于酸性条件下, 羧酸根离子以羧基的形式存在, 凝胶内部离子强度下降, 凝胶内外渗透压差降低, 体积收缩^[74]。在碱性条件下, 羧基的离子化, 使得凝胶内部渗透压增大, 吸水能力增强, 凝胶的体积膨胀。由于凝胶交联网络比较稳定, 该凝胶在 pH=3 和 pH=7 的溶液中交替浸泡时, 体积会反复发生收缩和溶胀, 呈现可逆响应行为。Kong 等人^[75]以聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)为交联点, 与 AAm 和丙烯酸(AAc)单体共聚, 制备了响应性凝胶。交联剂 PEGDA 分子链长度对凝胶的稳定性有重要的影响: 当 PEG 分子量为 258 时, 其凝胶在中性条件下溶胀, 但在酸性条件下结构发生坍塌; 当 PEG 分子量为 2 000 时, 凝胶结构保持稳定。

在凝胶形成过程中加入离子型高分子, 也可以得到 pH 响应型水凝胶。例如, 将 NIPAAm 与表面功能化的 GO 共聚, 在反应过程中加入阴离子型天然高分子海藻酸

钠(SA), 制备了具有温度、pH 双重响应性的凝胶^[76]。海藻酸钠中的古罗糖醛酸和甘露糖醛酸单元的 pKa 值分别为 3.2 和 4.0。在 pH 从 1.2 变化到 2 时, 由于海藻酸钠中羧基和 PNIPAAm 的 $-\text{CONH}-$ 之间形成氢键, 他们之间的相互作用影响了聚合物链与水的相互作用, 从而使 PNIPAAm/SA/GO 凝胶的溶胀率小于 PNIPAAm/GO 凝胶; 当 pH 从 2 升高到 6 时, 羧酸基团离子化, 分子链之间排斥作用增加, 凝胶内的渗透压升高, 使得凝胶溶胀; 但当 pH 超过 6.3 时, 溶胀性能下降。这是由于钠离子的存在屏蔽了羧酸根离子的电荷, 从而阻止了凝胶内部链的扩张^[77]。

Tae^[78]利用 GO 和 F127 的超分子作用, 制备了超分子复合凝胶。F127 中的 PPO 链段吸附在 GO 片层表面, PEO 链段与 GO 表面的 $-\text{COOH}$ 形成氢键, 这样, 单个 GO 可以和多个 F127 链作用, 起到物理交联点的作用。在高 pH 下, GO 表面的羧基发生电离, 氢键作用被破坏, 超分子作用消失, 凝胶瓦解。降低 pH, 羧酸根离子质子化, 可重新形成羧基, 超分子作用力重新恢复, 凝胶可再次形成。因此, 利用质子对氢键的调节作用, 可实现 F127/GO 体系的溶胶-凝胶转变。

4.2 阳离子型凝胶

在水凝胶中引入阳离子单体, 也可以制备响应型凝胶。含有铵根离子的阳离子型水凝胶除了具有灵敏的 pH 响应性外, 还表现出优异的抗菌性^[79-80]。朱蔚璞等人^[81]采用含有巯基的 PEG 衍生物(POEGMS)和含有双键和铵根离子的 PEG 的衍生物(POEGDMAM), 通过点击化学反应制备具有 pH 响应性及抗菌性凝胶。随着 pH 的升高, 凝胶形成时间缩短。在 pH=8 条件下, 凝胶 15 s 就可形成。在碱性条件下, 铵根离子发生去质子化, 分子链上的电荷减少, 链与链的静电排斥力减弱, 更有利于巯基链和含有双键的 POEGDMAM 链接触。该反应的优点是反应条件温和, 可在生理条件下进行。在进行革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌试验中, 即使少量铵根离子存在情况下, 凝胶仍然具有优异的抗菌性能, 并且具有良好的生物相容性, 有望作为一种抗菌性材料在生物医药领域应用。

在酸性条件下, 阳离子凝胶常常表现出较大的溶胀率, 使得凝胶的力学性能大大下降, 这在一定程度上限制了凝胶的应用。刘文广等^[82]将乙烯基-4, 6-二氨基-1, 3, 5-三嗪、3-丙烯酰胺基苯硼酸、甲基丙烯酸基乙二醇共聚, 以 MBAA 为交联剂, 得到了含苯硼酸基团的阳离子型水凝胶。在酸性条件下, 苯硼酸基团自身之间形成氢键, 在碱性条件下 $-\text{N}-\text{H}$ 之间能形成氢键, 由于双氢键的存在, 凝胶可以在很宽的 pH 范围内仍然

具有良好的机械性能。

4.3 两性离子型凝胶

基于两性离子型的凝胶同时含有酸、碱基团,在不同 pH 条件下,酸、碱性基团可分别离子化,在高 pH 时,酸性基团离子化,在低 pH 时,碱性基团离子化。因此,两性离子型水凝胶常常在较宽的 pH 值范围都能够表现良好的响应功能。

Tsitsilianis^[83]研究了聚乙烯基吡啶(P2VP₂₅)–聚丙烯酸(PAA₅₇₆)–聚甲基丙烯酸丁酯(PnBMA₃₆)三嵌段共聚物的 pH 响应凝胶–溶胶转变。在 pH=3 时, P2VP 发生质子化带正电,而 PAA 发生轻微的去质子化带负电,静电力使 P2VP 和 PAA 链段相互吸引,从而形成凝胶;在 pH=7 时, PAA 完全去质子化,带负电, P2VP 不带电,由于静电排斥力,使得凝胶瓦解。

直接采用两性离子单体进行共聚,也可以获得两性离子型水凝胶。常见的两性离子单体有磺酸甜菜碱(SBMA)和羧酸甜菜碱(CBMA)。Jiang^[84]采用羧基甜菜碱与 MBAA 共聚,制备了具有自修复功能的响应型凝胶。随着 pH 的升高,两性离子的溶胀行为呈现先减小后增大的现象。在酸性条件下,体系内部的羧酸根离子发生质子化,形成羧基体系内部带正电,由于电荷密度的影响,使凝胶发生溶胀。在中性条件下,凝胶内部呈电中性,得凝胶内部渗透压小于溶液中的渗透压,凝胶收缩。两性离子型凝胶具有优异的自修复性能。当将凝胶切成小样条时,放置 0~24 h 后,凝胶依然可以恢复到原来性能的 90% 以上,而单独采用非离子型单体形成的凝胶,无法实现自修复。为了更好地理解凝胶自修复的机理,研究了两性离子型(AAZ)和非离子型凝胶(AAN)的断面的接触角变化,随着时间的增加,AAZ 接触角几乎不变,而 AAN 接触角逐渐增大。研究表明,超亲水表面更有利于凝胶的自修复。在凝胶切断时,断面形成一个两性离子的水合层,从而阻止了两性离子与空气的接触。当两块切断的凝胶表面重新接触时,阴阳离子由于静电吸引重新形成两性离子对。在连续一万次的循环压缩实验中,凝胶力学性能几乎保持不变,体现出凝胶良好的抗疲劳性能。这主要源自于两性离子的相互融合,这个过程是可逆的。当加载的时候,两性离子的相互作用优先于化学键断裂。当载荷撤掉的时候,两性离子的相互作用使得凝胶性能得到回复。

5 结 语

高强度与响应型高分子水凝胶是当前研究的热点领域。关键科学问题在于如何合理地设计和运用各种共价或非共价作用,有机或无机单元,从分子水平、介观尺

度、微观尺度、宏观尺度等构建具有多级结构的高度亲水的网络,特别是利用静电、氢键、主客体识别、超分子组装等非共价作用,作为能量耗散单元,协同作用,提高水凝胶的强度和韧性;同时,这些动态的、可逆的相互作用既具备应激响应特性,又在一定的条件下赋予高分子网络可修复功能。针对这样的科学问题,越来越多的研究小组发展了具有高强度和韧性、自修复、多重响应功能的高分子水凝胶,在药物控释、智能驱动器、组织工程等领域有非常好的应用前景。

作为生物组织工程材料,现有的高分子水凝胶还存在一些有待解决的问题:

(1)无论是合成水凝胶还是基于天然高分子材料的水凝胶,都难以模拟生物组织的精巧结构,在本质上限制了其物理机械性能和生物功能,也不利于凝胶材料的应用。

(2)当前报道的大多数高性能与功能型高分子水凝胶在生物安全性和生物相容性方面还需要做更大的改进。一个重要的问题是,一些合成高分子水凝胶的单体可能具有生物毒性。如何将一些新的设计思想与生物相容性单体或聚合物结合,制备生物安全的高性能水凝胶,是未来发展的方向。

(3)多数高性能高分子水凝胶具有极强的亲水性,不利于它们与细胞或生物组织的亲和作用。因此,如何改善水凝胶的生物功能,使其根据需要选择性地支持甚至诱导细胞的贴附、生长、分化、增殖,也是需要解决的重要科学问题。

参考文献 References

- [1] Okay O, Oppermann W. Polyacrylamide-Clay Nanocomposite Hydrogels: Rheological and Light Scattering Characterization [J]. *Macromolecules*, 2007, 40(9): 3 378–3 387.
- [2] Shibayama M, Karino T, Miyazaki S, *et al.* Small-Angle Neutron Scattering Study on Uniaxially Stretched Poly(N-isopropylacrylamide)-Clay Nanocomposite Gels [J]. *Macromolecules*, 2005, 38(26): 10 772–10 781.
- [3] Zhao X. Multi-Scale Multi-Mechanism Design of Tough Hydrogels: Building Dissipation into Stretchy Networks [J]. *Soft Matter*, 2014, 10(5): 672–687.
- [4] Okumura Y, Ito K. The Polyrotaxane Gel: A Topological Gel by Figure-of-Eight Cross-Links [J]. *Advanced Materials*, 2001, 13(7): 485.
- [5] Gong J P. Why Are Double Network Hydrogels So Tough? [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(12): 2 583–2 590.
- [6] Gong J P, Katsuyama Y, Kurokawa T, *et al.* Double-Network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength [J]. *Advanced*

- Materials*, 2003, 15(14): 1 155.
- [7] He C, Jiao K, Zhang X, *et al.* Nanoparticles, Microgels and Bulk Hydrogels with Very High Mechanical Strength Starting from Micelles[J]. *Soft Matter*, 2011, 7(6): 2 943 – 2 952.
- [8] Lin W C, Fan W, Marcellan A, *et al.* Large Strain and Fracture Properties of Poly (dimethylacrylamide)/Silica Hybrid Hydrogels [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(5): 2 554 – 2 563.
- [9] Yang J, Deng L H, Han C R, *et al.* Synthetic and Viscoelastic Behaviors of Silica Nanoparticle Reinforced Poly (acrylamide) Core-Shell Nanocomposite Hydrogels [J]. *Soft Matter*, 2013, 9(4): 1 220 – 1 230.
- [10] Nakahata M, Takashima Y, Yamaguchi H, *et al.* Redox-Responsive Self-Healing Materials Formed from Host-Guest Polymers[J]. *Nature Communications*, 2011, 2.
- [11] Schexnaider P, Schmidt G. Nanocomposite Polymer Hydrogels [J]. *Colloid and Polymer Science*, 2009, 287(1): 1 – 11.
- [12] Wu Z L, Kurokawa T, Liang S, *et al.* Hydrogels with Cylindrically Symmetric Structure at Macroscopic Scale by Self-Assembly of Semi-Rigid Polyion Complex[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(29): 10 064 – 10 069.
- [13] Rose S, PrevotEAU A, Elziere P, *et al.* Nanoparticle Solutions as Adhesives for Gels and Biological Tissues[J]. *Nature*, 2014, 505(7 483): 382.
- [14] Carlsson L, Rose S, Hourdet D, *et al.* Nano-Hybrid Self-Crosslinked PDMA/Silica Hydrogels [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(15): 3 619 – 3 631.
- [15] Guth E. Theory of Filler Reinforcement [J]. *Journal of Applied Physics*, 1945, 16(1): 20 – 25.
- [16] Rose S, Dizeux A, Narita T, *et al.* Time Dependence of Dissipative and Recovery Processes in Nanohybrid Hydrogels[J]. *Macromolecules*, 2013, 46(10): 4 095 – 4 104.
- [17] Huang T, Xu H, Jiao K, *et al.* A Novel Hydrogel with High Mechanical Strength: A Macromolecular Microsphere Composite Hydrogel[J]. *Advanced Materials*, 2007, 19(12): 1 622.
- [18] Yang J, Han C R, Duan J F, *et al.* In Situ Grafting Silica Nanoparticles Reinforced Nanocomposite Hydrogels [J]. *Nanoscale*, 2013, 5(22): 10 858 – 10 863.
- [19] Yang J, Han C R, Duan J F, *et al.* Synthesis and Characterization of Mechanically Flexible and Tough Cellulose Nanocrystals-Polyacrylamide Nanocomposite Hydrogels[J]. *Cellulose*, 2013, 20(1): 227 – 237.
- [20] Yang J, Han C R, Xu F, *et al.* Simple Approach to Reinforce Hydrogels with Cellulose Nanocrystals [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(11): 5 934 – 5 943.
- [21] Haraguchi K, Takehisa T. Nanocomposite Hydrogels: A Unique Organic-Inorganic Network Structure with Extraordinary Mechanical, Optical, and Swelling/De-Swelling Properties [J]. *Advanced Materials*, 2002, 14(16): 1 120 – 1 124.
- [22] Haraguchi K, Takehisa T, Fan S. Effects of Clay Content on the Properties of Nanocomposite Hydrogels Composed of Poly (N-isopropylacrylamide) and Clay [J]. *Macromolecules*, 2002, 35(27): 10 162 – 10 171.
- [23] Haraguchi K, Farnworth R, Ohbayashi A, *et al.* Compositional Effects on Mechanical Properties of Nanocomposite Hydrogels Composed of Poly (N, N-dimethylacrylamide) and Clay [J]. *Macromolecules*, 2003, 36(15): 5 732 – 5 741.
- [24] Haraguchi K. Synthesis and Properties of Soft Nanocomposite Materials with Novel Organic/Inorganic Network Structures [J]. *Polymer Journal*, 2011, 43(3): 223 – 241.
- [25] Haraguchi K, Li H J. Mechanical Properties and Structure of Polymer-Clay Nanocomposite Gels with High Clay Content [J]. *Macromolecules*, 2006, 39(5): 1 898 – 1 905.
- [26] Haraguchi K, Li H J, Ren H Y, *et al.* Modification of Nanocomposite Gels by Irreversible Rearrangement of Polymer/Clay Network Structure through Drying [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(23): 9 848 – 9 853.
- [27] Xiong L, Hu X, Liu X, *et al.* Network Chain Density and Relaxation of in Situ Synthesized Polyacrylamide/Hectorite Clay Nanocomposite Hydrogels with Ultrahigh Tensibility [J]. *Polymer*, 2008, 49(23): 5 064 – 5 071.
- [28] Lian C X, Lin Z M, Wang T, *et al.* Self-Reinforcement of PNIPAm-Laponite Nanocomposite Gels Investigated by Atom Force Microscopy Nanoindentation [J]. *Macromolecules*, 2012, 45(17): 7 220 – 7 227.
- [29] Liu R, Liang S, Tang X Z, *et al.* Tough and Highly Stretchable Graphene Oxide/Polyacrylamide Nanocomposite Hydrogels [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(28): 14 160 – 14 167.
- [30] Zhang E, Wang T, Lian C, *et al.* Robust and Thermo-Response Graphene-PNIPAm Hybrid Hydrogels Reinforced by Hectorite Clay [J]. *Carbon*, 2013, 62: 117 – 126.
- [31] Cong H P, Wang P, Yu S H. Highly Elastic and Superstretchable Graphene Oxide/Polyacrylamide Hydrogels [J]. *Small*, 2014, 10(3): 448 – 453.
- [32] Liu J, Chen C, He C, *et al.* Synthesis of Graphene Peroxide and Its Application in Fabricating Super Extensible and Highly Resilient Nanocomposite Hydrogels [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(9): 8 194 – 8 202.
- [33] Liu J, Song G, He C, *et al.* Self-Healing in Tough Graphene Oxide Composite Hydrogels [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2013, 34(12): 1 002 – 1 007.
- [34] Wang Q, Mynar J L, Yoshida M, *et al.* High-Water-Content Mouldable Hydrogels by Mixing Clay and a Dendritic Molecular Binder [J]. *Nature*, 2010, 463(7 279): 339 – 343.
- [35] Haraguchi K, Uyama K, Tanimoto H. Self-Healing in Nanocom-

- posite Hydrogels [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2011, 32(16): 1 253 – 1 258.
- [36] Wang T, Zheng S D, Sun W X, *et al.* Notch Insensitive and Self-Healing PNIPAm-PAM-Clay Nanocomposite Hydrogels [J]. *Soft Matter*, 2014, 10(19): 3 506 – 3 512.
- [37] Cong H P, Wang P, Yu S H. Stretchable and Self-Healing Graphene Oxide-Polymer Composite Hydrogels: A Dual-Network Design[J]. *Chemistry of Materials*, 2013, 25(16): 3 357 – 3 362.
- [38] Drury J L, Mooney D J. Hydrogels for Tissue Engineering: Scaffold Design Variables and Applications[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(24): 4 337 – 4 351.
- [39] Gong J P. Materials Both Tough and Soft[J]. *Science*, 2014, 344(6 180): 161 – 162.
- [40] Haque M A, Kurokawa T, Kamita G, *et al.* Lamellar Bilayers as Reversible Sacrificial Bonds to Toughen Hydrogel: Hysteresis, Self-Recovery, Fatigue Resistance, and Crack Blunting[J]. *Macromolecules*, 2011, 44(22): 8 916 – 8 924.
- [41] Sun J Y, Zhao X, Illeperuma W R K, *et al.* Highly Stretchable and Tough Hydrogels [J]. *Nature*, 2012, 489(7 414): 133 – 136.
- [42] Brown H R. A Model of the Fracture of Double Network Gels[J]. *Macromolecules*, 2007, 40(10): 3 815 – 3 818.
- [43] Na Y H, Tanaka Y, Kawauchi Y, *et al.* Necking Phenomenon of Double – Network Gels [J]. *Macromolecules*, 2006, 39(14): 4 641 – 4 645.
- [44] Huang M, Furukawa H, Tanaka Y, *et al.* Importance of Entanglement between First and Second Components in High-Strength Double Network Gels[J]. *Macromolecules*, 2007, 40(18): 6 658 – 6 664.
- [45] Tanaka Y. A Local Damage Model for Anomalous High Toughness of Double-Network Gels[J]. *Epl*, 2007, 78(5).
- [46] Yu Q M, Tanaka Y, Furukawa H, *et al.* Direct Observation of Damage Zone around Crack Tips in Double-Network Gels [J]. *Macromolecules*, 2009, 42(12): 3 852 – 3 855.
- [47] Nakajima T, Furukawa H, Tanaka Y, *et al.* Effect of Void Structure on the Toughness of Double Network Hydrogels[J]. *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics*, 2011, 49(17): 1 246 – 1 254.
- [48] Hu J, Hiwatashi K, Kurokawa T, *et al.* Microgel-Reinforced Hydrogel Films with High Mechanical Strength and Their Visible Mesoscale Fracture Structure [J]. *Macromolecules*, 2011, 44(19): 7 775 – 7 781.
- [49] Liang S, Yu Q M, Yin H, *et al.* Ultrathin Tough Double Network Hydrogels Showing Adjustable Muscle – Like Isometric Force Generation Triggered by Solvent[J]. *Chemical Communications*, 2009(48): 7 518 – 7 520.
- [50] Nakajima T, Takedomi N, Kurokawa T, *et al.* A Facile Method for Synthesizing Free-Shaped and Tough Double Network Hydrogels Using Physically Crosslinked Poly (vinyl alcohol) as An Internal Mold[J]. *Polymer Chemistry*, 2010, 1(5): 693 – 697.
- [51] Nakayama A, Kakugo A, Gong J P, *et al.* High Mechanical Strength Double-Network Hydrogel with Bacterial Cellulose [J]. *Advanced Functional Materials*, 2004, 14(11): 1 124 – 1 128.
- [52] Myung D, Farooqui N, Zheng L L, *et al.* Bioactive Interpenetrating Polymer Network Hydrogels that Support Corneal Epithelial Wound Healing[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, 90A(1): 70 – 81.
- [53] Sun T L, Kurokawa T, Kuroda S, *et al.* Physical Hydrogels Composed of Polyampholytes Demonstrate High Toughness and Viscoelasticity[J]. *Nat Mater*, 2013, 12(10): 932 – 937.
- [54] Chen Q, Zhu L, Zhao C, *et al.* A Robust, One-Pot Synthesis of Highly Mechanical and Recoverable Double Network Hydrogels Using Thermoreversible Sol-Gel Polysaccharide[J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(30): 4 171 – 4 176.
- [55] Aarstad O, Strand B L, Klepp-Andersen L M, *et al.* Analysis of G-Block Distributions and Their Impact on Gel Properties of in Vitro Epimerized Mannuronan [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(10): 3 409 – 3 416.
- [56] Yang C, Wang M, Haider H, *et al.* Strengthening Alginate/Polyacrylamide Hydrogels Using Various Multivalent Cations [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(24): 13 484.
- [57] Li J Y, Illeperuma W B K, Suo Z G, *et al.* Hybrid Hydrogels with Extremely High Stiffness and Toughness [J]. *ACS Macro Letters*, 2014, 3(6): 520 – 523.
- [58] Chen Q, Zhu L, Huang L, *et al.* Fracture of the Physically Cross-Linked First Network in Hybrid Double Network Hydrogels [J]. *Macromolecules*, 2014, 47(6): 2 140 – 2 148.
- [59] Wang Q, Hou R X, Cheng Y J, *et al.* Super-Tough Double-Network Hydrogels Reinforced by Covalently Compositing with Silica-Nanoparticles [J]. *Soft Matter*, 2012, 8(22): 6 048 – 6 056.
- [60] Hu Z, Chen G. Novel Nanocomposite Hydrogels Consisting of Layered Double Hydroxide with Ultrahigh Tensibility and Hierarchical Porous Structure at Low Inorganic Content [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(34): 5 950 – 5 956.
- [61] Gao G, Du G, Cheng Y, *et al.* Tough Nanocomposite Double Network Hydrogels Reinforced with Clay Nanorods through Covalent Bonding and Reversible Chain Adsorption [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2(11): 1 539 – 1 548.
- [62] Huey D J, Hu J C, Athanasiou K A. Unlike Bone, Cartilage Regeneration Remains Elusive [J]. *Science*, 2012, 338(6 109): 917 – 921.
- [63] Athanasiou K A, Darling E M, Hu J C. *Articular Cartilage Tissue Engineering, Synthesis Lectures on Tissue Engineering*, ed [M]. Morgan and Claypool Publishers, 2010.
- [64] Du G, Gao G, Hou R, *et al.* Tough and Fatigue Resistant Biomi-

- metic Hydrogels of Interlaced Self-Assembled Conjugated Polymer Belts with a Polyelectrolyte Network [J]. *Chemistry of Materials*, 2014, 26(11): 3 522-3 529.
- [65] Katchalsky A. Rapid Swelling and Deswelling of Reversible Gels of Polymeric Acids by Ionization [J]. *Experientia*, 1949, 5(8): 319-320.
- [66] Firestone B A, Siegel R A. Kinetics and Mechanisms of Water Sorption in Hydrophobic, Ionizable Copolymer Gels [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1991, 43(5): 901-914.
- [67] Lee W F, Shieh C H. pH-Thermoreversible Hydrogels. II. Synthesis and Swelling Behaviors of N-Isopropylacrylamide-co-Acrylic Acid-co-Sodium Acrylate Hydrogels [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1999, 73(10): 1 955-1 967.
- [68] Peniche C, Zaldívar D, Agallardo A, *et al.* Swelling Behavior of Hydroxyethylmethacrylate Hydrogels Modified by Copolymerization with Furfuryl Acrylate [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1994, 54(7): 959-968.
- [69] Kokufuta E, Wang B, Yoshida R, *et al.* Volume Phase Transition of Polyelectrolyte Gels with Different Charge Distributions [J]. *Macromolecules*, 1998, 31(20): 6 878-6 884.
- [70] Yoshida R, Uchida K, Kaneko Y, *et al.* Comb-Type Grafted Hydrogels with Rapid Deswelling Response to Temperature Changes [J]. *Nature*, 1995, 374(6 519): 240-242.
- [71] Peniche C, Cohen M E, Vázquez B, *et al.* Water Sorption of Flexible Networks Based on 2-Hydroxyethyl Methacrylate-Triethylenglycol Dimethacrylate Copolymers [J]. *Polymer*, 1997, 38(24): 5 977-5 982.
- [72] Yan Q, Hoffman A S. Synthesis of Macroporous Hydrogels with Rapid Swelling and Deswelling Properties for Delivery of Macromolecules [J]. *Polymer*, 1995, 36(4): 887-889.
- [73] Xiong L, Zhu M, Hu X, *et al.* Ultrahigh Deformability and Transparency of Hectorite Clay Nanocomposite Hydrogels with Nimble pH Response [J]. *Macromolecules*, 2009, 42(11): 3 811-3 817.
- [74] Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery [J]. *Drug Discovery Today*, 2002, 7(10): 569-579.
- [75] Jeong J H, Schmidt J J, Cha C, *et al.* Tuning Responsiveness and Structural Integrity of a pH Responsive Hydrogel Using a Poly(ethylene glycol) Cross-Linker [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(16): 3 930-3 938.
- [76] Li Z, Shen J, Ma H, *et al.* Preparation and Characterization of pH and Temperature-Responsive Hydrogels with Surface-Functionalized Graphene Oxide as the Crosslinker [J]. *Soft Matter*, 2012, 8(11): 3 139-3 145.
- [77] Ma J, Xu Y, Zhang Q, *et al.* Preparation and Characterization of pH- and Temperature-Responsive Semi-IPN Hydrogels of Carboxymethyl Chitosan with Poly (N-isopropyl acrylamide) Crosslinked by Clay [J]. *Colloid and Polymer Science*, 2007, 285(4): 479-484.
- [78] Sahu A, Choi W I, Tae G. A Stimuli-Sensitive Injectable Graphene Oxide Composite Hydrogel [J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(47): 5 820-5 822.
- [79] Zhu W, Wang Y, Sun S, *et al.* Facile Synthesis and Characterization of Biodegradable Antimicrobial Poly (ester-carbonate) [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(23): 11 785-11 791.
- [80] Zhu W, Du H, Huang Y, *et al.* Cationic Poly (ester-phosphoester)s: Facile Synthesis and Antibacterial Properties [J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2013, 51(17): 3 667-3 673.
- [81] Du H, Zha G, Gao L, *et al.* Fully Biodegradable Antibacterial Hydrogels via Thiol-ene "Click" Chemistry [J]. *Polymer Chemistry*, 2014, 5(13): 4 002-4 008.
- [82] Gao H, Wang N, Hu X, *et al.* Double Hydrogen-Bonding pH-Sensitive Hydrogels Retaining High-Strengths over a Wide pH Range [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2013, 34(1): 63-68.
- [83] Popescu M T, Mourtas S, Pampalakis G, *et al.* pH-Responsive Hydrogel/Liposome Soft Nanocomposites for Tuning Drug Release [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(8): 3 023-3 030.
- [84] Bai T, Liu S, Sun F, *et al.* Zwitterionic Fusion in Hydrogels and Spontaneous and Time-Independent Self-Healing under Physiological Conditions [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 3 926-3 933.

(编辑 惠 琼)