

特约专栏

智能水凝胶及其在生物方向的应用

刘程, 乔丽媛, 柳承德, 杨力全, 蹇锡高

(大连理工大学化工学院 高分子材料系, 辽宁 大连 116024)

摘要: 水凝胶含水量极高、质地柔软且具有优异的生物相容性。其中, 智能水凝胶因其优异的环境响应性而备受关注。近年来, 各类智能水凝胶层出不穷, 其机械强度从数十帕变化到数十兆帕, 在生物医学领域的应用包括药物载体、组织工程支架等。基于此, 详细总结了近年来智能水凝胶的发展及应用。首先, 依据不同的分类方式对水凝胶进行了分类。进一步, 重点对智能水凝胶进行了详细的分类, 包括温敏性水凝胶、pH 响应性水凝胶、自修复水凝胶等, 同时对每类智能水凝胶的制备及应用进行了详细的介绍。最后, 概述了智能水凝胶在生物方向的应用, 包括药物载体、细胞负载与传递、伤口敷料等。

关键词: 温敏性; pH 响应性; 自修复性; 药物载体; 细胞负载与传递; 伤口敷料

中图分类号: O648.17; TB381 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2019)10-0981-09

Intelligent Hydrogels and Their Applications in Biological Fields

LIU Cheng, QIAO Liyuan, LIU Chengde, YANG Liqian, JIAN Xigao

(Department of Polymer Materials, College of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: Hydrogels, with high water content, have soft texture and excellent biocompatibility. Among them, intelligent hydrogels have attracted much attention due to their excellent environmental responsiveness. The intelligent hydrogels emerge in endlessly in recent years, the mechanical strength of intelligent hydrogels changes from tens of Pa to tens of MPa, and they can be applied in biomedicine including drug carriers, tissue engineering scaffolds, etc. Based on this, this paper summarizes the development and applications of intelligent hydrogels in recent years. Firstly, hydrogels can be classified into different types according to different classification methods. Furthermore, this paper mainly summarizes different types of intelligent hydrogels, including temperature sensitive hydrogels, pH responsive hydrogels and self-healing hydrogels, also elaborates and analyzes the experimental cases of each kind of intelligent hydrogels in detail. Finally, the applications of various intelligent hydrogels in biological fields are summarized, including drug delivery, cell loading and delivery, wound dressing, etc.

Key words: temperature sensitivity; pH responsiveness; self-healing property; drug delivery; cell loading and delivery; wound dressing

1 前言

水凝胶具有三维立体的聚合物网络结构^[1], 其在溶胀状态下可通过毛细作用、渗透作用以及水合作用保留大量的水分^[2]。形成水凝胶三维网络结构的物理交联和化学交联作用负责维持水凝胶网络结构的稳定, 可

抑制其溶解; 而水凝胶基体中的亲水基团(如—OH、—CONH—、—CONH₂和—SO₃H等)会促使其吸收水分^[3]。通过这两种作用之间的相互平衡, 从而得到兼具亲水性和稳定性的水凝胶^[4]。自1960年Wichterle和Lim首次将水凝胶定义为“具有水溶胀性的交联大分子网络”以来^[5], 水凝胶的研究已有近60年的历史。在结构上, 从最初只具有单一网络的水凝胶^[6], 逐渐发展到如今通过多重相互作用形成的多网络水凝胶^[7], 水凝胶的结构和组成不断复杂化; 在功能性上, 从最基本的亲水性到温度、pH等环境响应性和自修复性、形状记忆性等其他智能特性, 水凝胶的潜在应用面也在不断拓宽^[8,9]。

收稿日期: 2019-06-01 修回日期: 2019-09-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51503025); 大连市科技创新基金项目(2018J12GX055)

第一作者: 刘程, 男, 1976年生, 副教授, 硕士生导师,

Email: liuch1115@dlut.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.201906001

2 水凝胶分类

本文根据水凝胶的制备原料、交联方式以及环境响应性不同将其分为不同种类,并且对每一类水凝胶进行了详细介绍。

2.1 根据水凝胶原料分类

制备水凝胶的原料需要具有良好的亲水性^[10],含有亲水基团的人工合成高分子、天然高分子以及这两类高分子的共混物均可用于水凝胶的制备。

人工合成高分子具有力学性能优异、结构易调控和实验重复性高等优点^[11],通过人工合成高分子制备的水凝胶的机械强度和耐受性往往优于天然高分子水凝胶,因此其在软骨修复^[12]等对力学强度要求较高的领域中有广泛的应用。常见的用于水凝胶制备的人工合成高分子主要有聚丙烯酰胺(PAAM)^[13]、聚乙烯醇(PVA)^[14]及聚乙二醇(PEG)^[15]等(图1)。由图1可知,人工合成高分子的亲水基团含量相对较少,因此其亲水性一般低于天然高分子。

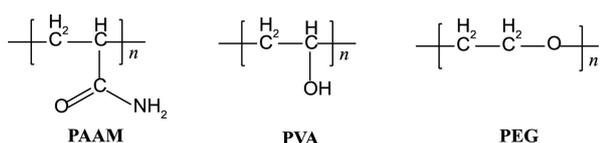


图1 常用于水凝胶制备的人工合成高分子^[13-15]

Fig. 1 Synthetic polymers commonly used in hydrogels preparation^[13-15]

天然高分子由于自身共价键容易因水解和酶解而被破坏,因此与人工合成高分子相比,其力学性能与稳定性相对较差^[3]。但天然高分子具有良好的生物相容性和生物可降解性,在医用领域中可以避免许多人工高分子带来的不良反应。常见的用于水凝胶制备的天然高分子可分为多糖和蛋白两大类。多糖类天然高分子的结构单元为各类葡萄糖六元环,而蛋白类天然高分子则为氨基酸缩聚而成。如图2所示,常用于制备水凝胶的多糖类天然高分子有海藻酸钠(sodium alginate)^[16]、透明质酸

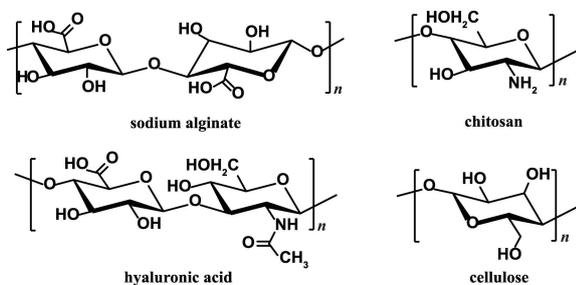


图2 常用于水凝胶制备的多糖类天然高分子^[16-19]

Fig. 2 Polysaccharide natural polymers commonly used in hydrogels preparation^[16-19]

(hyaluronic acid)^[17]、壳聚糖(chitosan)^[18]、纤维素(cellulose)^[19]等。相比于多糖类水凝胶,蛋白类水凝胶的种类相对较少,最常见的是胶原水凝胶^[20]和明胶水凝胶^[21]。

人工合成高分子与天然高分子的混合水凝胶能够在生物相容性和机械强度之间取得一个平衡^[22],因此也备受人们的关注。除了将人工合成高分子与天然高分子简单共混后进行交联外^[23],把人工合成高分子接枝到天然高分子上往往能够得到均一性更好的水凝胶^[24],但其制备过程相对复杂,对于水凝胶性能的调控也不如单纯共混简单。

2.2 根据水凝胶交联方式分类

水凝胶的三维网络结构可由共价键及物理相互作用形成。通过共价键交联形成的水凝胶,其结构往往较为稳定,因此这类水凝胶又被称为“永久”凝胶^[10]。由于共价键的强度较高,且其对水凝胶的性能影响很大,因此通过简单调整交联密度即能够得到性能各异的水凝胶^[25]。常见的形成水凝胶的化学交联方式有紫外辐射交联^[26]、类席夫碱交联^[27]、点击化学交联^[28]等。一般化学交联的水凝胶都是将含有反应基团的聚合物和交联剂溶解在水中后混合均匀,在一定条件下发生交联反应,从而得到水凝胶。除此之外,化学交联水凝胶也能够通过将具有多官能度的交联剂与单体共聚^[29]而制得。

物理交联是指在外加作用力或外界条件改变的情况下其凝胶状态可能发生逆转,因此物理交联水凝胶也被称为“可逆”凝胶^[10]。此外,由于物理交联水凝胶都是通过较弱的相互作用形成的网络结构,因此其在富水环境下容易被侵蚀及溶解^[30]。常见的物理交联方式有离子交联^[31]、疏水相互作用^[32]、氢键作用^[33]、物理缠结^[34]等。与化学交联水凝胶相比,物理交联水凝胶力学性能与稳定性相对较差,但由于其避免了可能有较大生物毒性的交联剂^[35],因此其生物相容性往往较好,这类水凝胶也越发受到研究者的关注。

除了通过单一作用形成的单网络水凝胶之外,多重作用共同形成的多网络水凝胶也为人们所广泛研究。一般而言,在物理交联水凝胶和化学交联水凝胶中,往往还存在着其他物理相互作用,这些相互作用对于水凝胶网络的形成也有贡献,但如果其不直接影响水凝胶的性能,则一般不称该水凝胶为多网络水凝胶^[36]。最受关注的多网络水凝胶为交联互穿网络(IPN)水凝胶,与通常的多重作用形成的多网络水凝胶相比,IPN水凝胶的各网络之间互相正交,网络与网络之间没有强的相互作用使之连接成整体。IPN水凝胶的常见制备方式和结构模型如图3所示^[37]。这类水凝胶大多有着很高的机械强度

和稳定性；且由于水凝胶中存在多重相互作用，其往往能够对多种外界刺激产生响应^[38]。

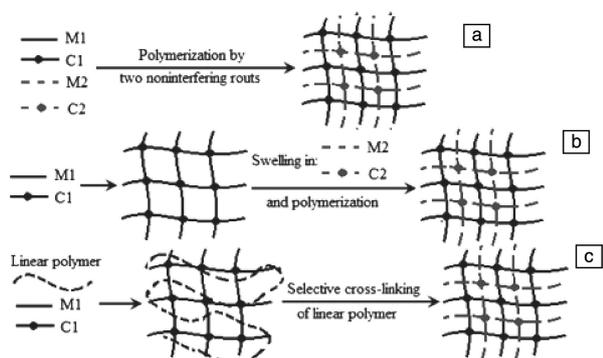


图 3 交联互穿网络水凝胶的不同制备方式及其结构模型^[37]

Fig. 3 Different preparation methods and structural models of IPN hydrogels^[37]

2.3 根据水凝胶的环境响应性分类

根据水凝胶的环境响应行为，可以将水凝胶分为普通水凝胶和智能水凝胶^[39]。普通水凝胶是指在外界环境变化时，水凝胶的溶胀性能等没有明显变化。然而，由于材料的使用环境严苛多变，普通水凝胶通常难以满足日益复杂的应用需求。例如：在肿瘤治疗过程中，期望载药水凝胶能够在肿瘤病变组织处特异性释放药物，而在正常组织中保持很低的释放率，甚至不释放药物^[40]。由于普通水凝胶不具备环境响应性，因此难以作为特异性释放药物的载体，而 pH 响应性水凝胶则可以在较为酸性的病变组织处特异性释放药物，在中性的正常组织处不释放药物^[41]。在其它应用方面，如生物医用、导电、污水处理等领域，也要求水凝胶具有一定的环境响应性。目前，科研工作者也已经开发了各种各样的环境响应性水凝胶，即智能水凝胶，以满足各种复杂的功能需求。

3 智能水凝胶

智能水凝胶在不同的外界条件下往往能够表现出不同的理化性质，由于这类水凝胶对于外界环境变化有着快速的响应性，因此其在生物医学上能够更好地应对体内复杂的环境，从而实现良好的治疗效果^[42]。与化学交联水凝胶相比，许多物理交联水凝胶由于是通过可逆的非共价作用形成，其对于外界刺激更为敏感，因此物理相互作用在智能水凝胶研究中占据着重要的地位^[43]。智能水凝胶还可以进一步分为温敏性水凝胶^[44]、pH 响应性水凝胶^[45]、自修复水凝胶^[46]、形状记忆水凝胶等。当外界环境改变时，这类水凝胶能够快速改变自身的性能，如在水中的平衡溶胀率等，甚至能够在有一定裂纹存在的情况下发生自修复，这些智能响应特性大大

拓宽了水凝胶的应用范围和实用价值。

3.1 温敏性水凝胶

温敏性水凝胶一般特指在一定温度下快速凝胶化的水凝胶，由于这类水凝胶对于温度变化有着迅速的响应性，因此其作为可注射原位成胶型水凝胶而备受研究者的关注^[47]。水凝胶由溶胶向凝胶转变的温度被称为低临界溶液温度(LCST)^[48]，这种凝胶化过程一般都是可逆的。其凝胶化机理如图 4 所示，当温度降至 LCST 以下时，水凝胶会恢复为溶胶状。当温度升高后，水凝胶体系中的疏水性成分会发生聚集从而产生物理交联，致使水凝胶形成^[49]。

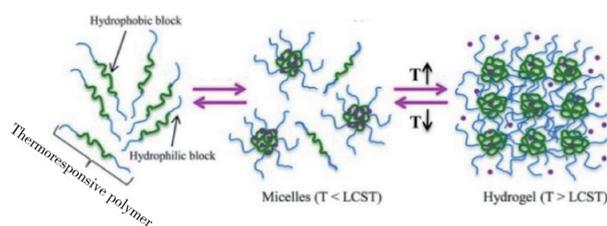


图 4 温敏性水凝胶凝胶化机理^[49]

Fig. 4 Gelation mechanism of thermosensitive hydrogels^[49]

聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)是制备温敏性水凝胶最常见的聚合物，其 LCST 约为 32 °C。在较高的温度下，会发生由溶胶到凝胶的相转变：溶胶态下伸展的线性结构会因温度升高而产生疏水缠结，这种物理交联致使三维网络结构形成，PNIPAAm 由此凝胶化^[50]。PNIPAAm 是难降解聚合物，移植后会长期残留在体内，将其与可降解单体进行共聚可以有效提高其生物可降解性。Matyjaszewski 等^[51]将苯并亚甲基二氧烷与 N-异丙基丙烯酰胺共聚，制得了 LCST 更低的可降解 PNIPAAm 水凝胶，通过调节单体的比例可以保证其 LCST 仍在室温以上。环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物(PEO-PPO-PEO)也是温敏性水凝胶的常用材料，其商品名为 pluronic，具有良好的生物相容性^[52]。由于 pluronic 水凝胶在富水条件下溶解速率较快并且力学性能较低，一般会在这种水凝胶体系中引入二次共价交联以提高其稳定性。

3.2 pH 响应性水凝胶

人体的不同器官与组织间通常会表现出不同的 pH 值，此外由于疾病的产生，病灶处的 pH 通常也会不同于健康组织^[53]。pH 响应性水凝胶在不同的 pH 条件下能够表现出不同的理化性质，对于特定的疾病有着更具针对性的治疗效果。能够对 pH 变化产生响应的聚合物大多是带有电荷的聚合物，其也被称为聚电解质，这类聚合物中含有一COOH、—NH₂等对 pH 变化敏感的基团。当水溶液的 pH 值在这类聚合物的等电点(pK_a)值上下波动时，聚合物的离子化程度会发生剧烈变化^[54]。改变

pH 条件使得聚合网络带电后, 聚合物链间会产生静电引力或斥力, 从而改变水凝胶的溶胀度和力学性能, 并且影响药物等生物活性物质的释放速率。Gao 等^[55]使用聚谷氨酸和 4 种聚丙烯酸的衍生物制备了具有优异 pH 响应性和良好降解性的水凝胶, 用该水凝胶负载胰岛素, 其在不同的 pH 下表现出不同的释放性能, 而丙烯酸衍生物的种类对水凝胶的药物释放速率也有影响。

3.3 自修复水凝胶

自修复通常是指能自发地从被外界破坏的状态恢复至其原本的状态, 从实用性的角度来讲, 不需要外界刺激就能修复被破坏的交联结构的水凝胶具有更长的使用寿命和更宽松的使用条件^[56]。常见的能够促使水凝胶自修复的相互作用有离子交联、氢键作用、主客体效应和动态共价键作用等, 如图 5 所示^[57]。

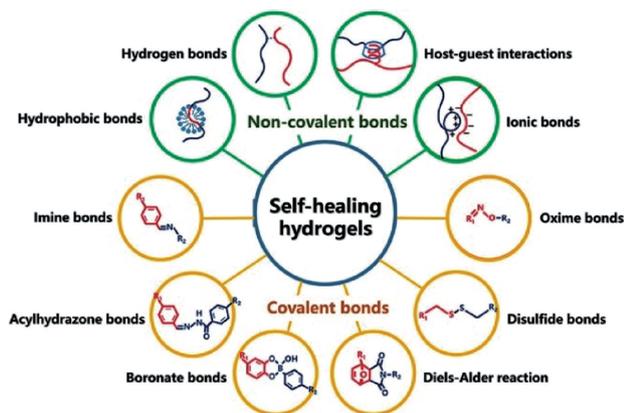


图 5 自修复水凝胶的动态相互作用^[57]

Fig. 5 Dynamic interactions within self-healing hydrogels^[57]

离子交联是一种十分强健的物理相互作用, 其通过带有相反电荷的基团间的静电引力形成^[58], 由于离子交联在被破坏后, 产生新的离子, 并产生新的交联点, 这使得其在自修复水凝胶上有着重要的应用。Anjum 等^[59]使用 3 价铝离子为交联剂, 使其和带有负电荷的聚丙烯酸产生离子交联, 这种水凝胶具有良好的自修复性能和较高的机械强度, 而铝离子的迁移作用使得离子交联在被破坏后得以重新生成。Liu 等^[60]使用聚乙二醇、聚丙烯酰胺-co-丙烯酸和 3 价铁离子共同构筑了氢键和离子键共同作用的双网络水凝胶, 由于两重网络均具有良好的动态性, 因此该水凝胶表现出良好的自修复性能和力学强度。Luo 等^[61]先将带有季铵的正电荷单体共聚, 而后再加入带有磺酸基团的负电荷单体进行第二次共聚, 通过这两种聚合物上产生的静电引力形成离子交联从而制得水凝胶, 该水凝胶具有很强的自修复性。

氢键作用弱于离子作用但强于其他物理相互作用, 其来源于缺电子的 H 原子和富电子的 N, O, F 原子间的

相互吸引力, 具有良好的动态可逆性^[62]。Zhang 等^[63]发现 PVA 水凝胶在切断并自修复 48 h 后, 水凝胶的拉伸强度可恢复至未切断水凝胶的 72%; 聚合物链的移动和氢键的重新生成能在一定程度上修复水凝胶, 但切面的水分损失和链结构重排使得这种修复并不完全。Vivek 等^[64]将丙烯酸、丙烯酰胺、糖原在过硫酸铵作用下原位聚合, 通过氢键作用产生物理交联从而形成水凝胶; 羧基间和酰胺基团间的氢键作用共同形成了水凝胶网络结构, 使得这种水凝胶表现出较强的力学强度与自修复性能。

主客体效应是指通过两个分子间的可逆非共价自组装形成包合连接的现象, 客体通过物理作用插入到主体中形成一种独特的结构关系^[56]。Rodell 等^[65]分别使用 β -环糊精和金刚烷修饰透明质酸, 将两者混合后即可得到具有良好可注射性的剪切变稀水凝胶; 由于 β -环糊精和金刚烷之间的主客体作用有着极为迅速的自组装速率, 这种水凝胶的自修复速率也极高。Harada 等^[66]使用 β -环糊精和金刚烷分别修饰丙烯酰胺单体, 将修饰过的单体混合后与未修饰的单体共聚, 制得了具有较低交联度的物理交联人工合成高分子水凝胶, 这类水凝胶具有较高的拉伸强度和良好的自修复性。

动态共价键作用的强度高于物理作用, 但由于共价键的交联密度受到空间位阻的影响, 动态共价交联水凝胶的强度并不一定大于物理交联水凝胶。常见的动态共价键有酰胺键、二硫键、亚胺键、硼酸酯键等^[67]。这些动态共价键本身具有一定的可逆性, 在断键后能形成反应前的基团, 从而使得共价键的再度形成变得可能。Bhattacharya 等^[68]将带有醛基的碳点和聚乙烯亚胺混合, 使其发生席夫碱反应, 生成可逆的亚胺键, 制得的这种水凝胶兼具优良的自修复能力和较高的机械强度, 通过改变碳点的添加比例即可调节水凝胶的各项性能。Guo 等^[69]通过脲胺二盐酸和 3-羧基苯基硼酸反应, 制得含有二硫键和 2 个硼酸的二苯硼酸氨基甲酰脲胺; 再使其和含有顺式二醇或邻苯二酚的亲水性聚合物发生反应生成硼酸酯。由于二硫键和硼酸酯的动态性和可逆性, 使得这种水凝胶具有良好的自修复性, 且对于 pH、糖原、氧化剂的变化均有良好的响应性。

作者课题组制备了金刚烷改性的壳聚糖水凝胶, 这一水凝胶具有良好的自修复性和 pH 响应性^[70]。如图 6 所示, 使用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)为催化剂, 通过酰化反应制得了金刚烷改性的壳聚糖(AD-CS)。将 AD-CS 直接加入适量的水中即可制得具有较高含水量的物理交联水凝胶。具有氢键破坏性的添加物可使得水凝胶向

溶胶转变，证明了该水凝胶是通过壳聚糖链间氢键作用产生的物理交联而形成的。对该水凝胶在不同 pH 环境下的溶胀性进行研究，发现其在中性和碱性条件下较为稳定，而在弱酸性条件下长期浸泡则会溶解，证明了该

类水凝胶具有较好的 pH 响应性。此外，该水凝胶对于外界温度变化也会产生响应，在升温条件下，水凝胶的力学强度会因氢键部分被破坏而下降；而当温度恢复为原来大小后，其模量也能够有所恢复。

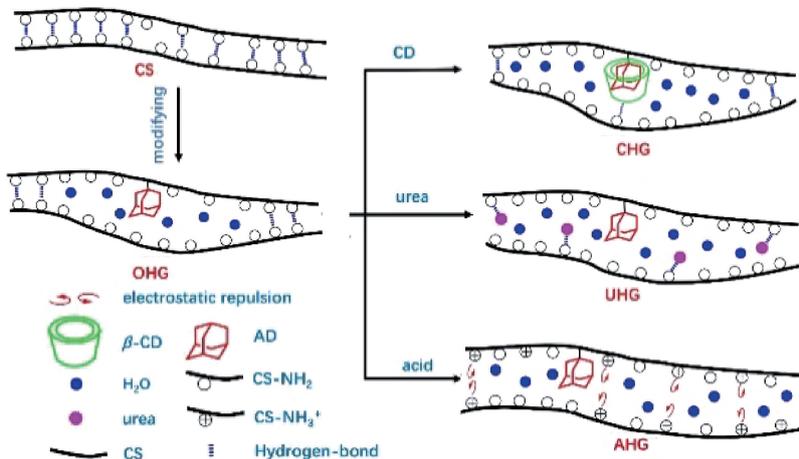


图 6 金刚烷改性的壳聚糖水凝胶的制备过程示意图^[70]

Fig. 6 Schematic diagram of preparation process of chitosan hydrogel modified by adamantane^[70]

4 智能水凝胶的生物应用

4.1 药物载体

由于水凝胶具有多孔结构，同时具有良好的亲水性和较为稳定的网络结构，能够达到有效控释药物的目的，因此将其作为药物载体往往能够取得良好的治疗效果，多孔水凝胶的药物释放机理如图 7 所示^[71]。通过使用水凝胶基体负载具有良好药物亲和性的微球或分子，能够进一步控制药物的释放；对于在水中半衰期短的药物，还能起到保护作用，进一步提高其治疗效果。Zhang 等^[72]使用 β -环糊精修饰纤维素，并以环氧氯丙烷为交联剂制备了含有 β -环糊精的纤维素水凝胶。由于 β -环糊精能有效包裹牛血清白蛋白和 5-氟尿嘧啶，在水凝胶体系中引入 β -环糊精可以明显提高其缓释效果。

将药物通过较强的相互作用连接到水凝胶的聚合物网络上，在特定条件下破坏这些相互作用可以达到定点释放的效果。Jiang 等^[73]使用二甲基乙酰胺/氯化锂溶液制备了甲壳素水凝胶，并以此负载具有抗癌作用的没食子酸，没食子酸与甲壳素之间存在的较强氢键作用，使其难以直接释放；而在超声作用下，没食子酸与甲壳素间的氢键会被破坏，从而达到在外界条件刺激下可控释药的目的。

作者课题组制备了一种改性海藻酸钠水凝胶，将其应用于 pH 响应性药物释放，其机理如图 8 所示^[74]。作者一方面利用过量的己二酸二酰肼 (ADH) 与海藻酸钠发

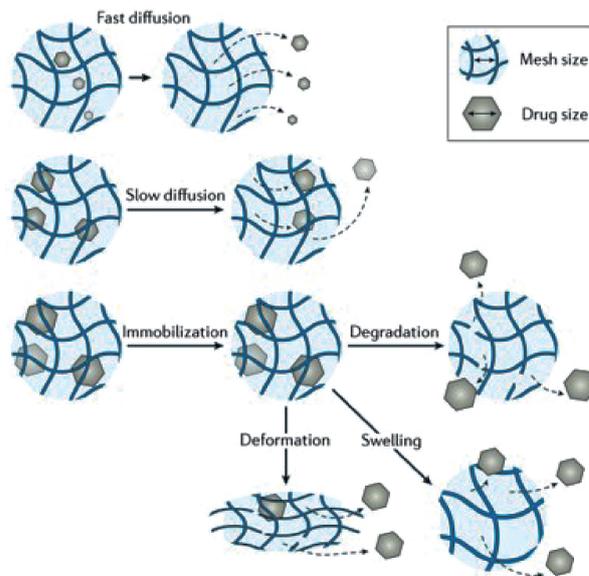


图 7 多孔水凝胶的药物释放机理示意图^[71]

Fig. 7 Schematic diagram of drug release mechanism of porous hydrogels^[71]

生酰胺化反应，得到接枝有酰肼基团的改性海藻酸钠。另一方面，以二苯甲醛为封端剂，对聚乙二醇进行封端，制备带有端醛基的改性聚乙二醇，用作交联剂。将这两种改性后的产物分别配制成一定浓度的水溶液，并将其混合均匀，可以快速制备基于动态酰肼键的改性海藻酸钠水凝胶。海藻酸钠含有丰富的羧基，赋予了水凝胶优异

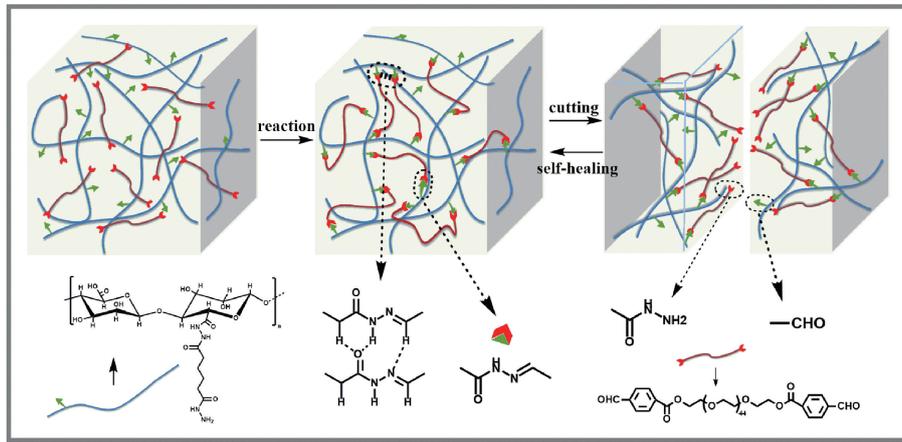


图 8 基于动态酰肼键的改性海藻酸钠水凝胶的药物释放机理示意图^[74]

Fig. 8 Schematic diagram of drug release mechanism of modified alginate hydrogels based on reversible acylhydrazone bonds^[74]

的 pH 响应性，可以应用于选择性药物释放领域。以罗丹明 B 和盐酸四环素作为模型药物，研究改性海藻酸钠水凝胶的药物释放行为。结果表明，海藻酸钠水凝胶在中性条件下具有最大的药物释放速率和最高的释放量；而在酸性条件下具有最小的药物释放速率和最低的释放量，因此可以作为药物载体。此外，这类水凝胶还具有较高的力学强度、优异的自愈性和可塑性。

4.2 细胞负载与传递

水凝胶具有独特的物理性质和细胞包封效果，利用水凝胶负载细胞传递至病灶处可以帮助人体组织修复，是组织工程的重要手段^[75]。水凝胶的多孔结构有助于营养物质和细胞代谢废物的传递，同时也能够限制细胞的移动，防止细胞移植后快速扩散及凋亡^[76]。早在 2000 年，Elisseff 等^[77]就使用聚乙二醇二甲基丙烯酸酯和聚乙二醇半互穿网络水凝胶为基体在体外培养软骨细胞，结果显示仅在细胞种植初期细胞含量会下降，而后即可保持稳定，这表明水凝胶是细胞的优良载体。

然而未经修饰的水凝胶对于细胞的粘附性不足，可能导致细胞在种植初期大量死亡，并且对于细胞与细胞

间以及细胞与培养基质间的相互作用不能起到很好的调控作用^[78]。如图 9 所示，环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 修饰的水凝胶可以促进细胞扩散，保证细胞存活，而未经 RGD 修饰的水凝胶则会导致细胞无法粘附而死亡。Wilson 等^[79]使用 RGD 短肽修饰 PEG 短链并以丙烯酰基封端，将改性后的 PEG 和聚乙二醇二丙烯酸酯在紫外照射下交联，从而得到 RGD 改性的 PEG 水凝胶。由于 RGD 短肽能够增强水凝胶的细胞粘附性，因此该水凝胶对于上皮细胞有良好的相容性，不同分子量的 PEG 水凝胶均能对细胞产生良好的粘附效果。Caron 等^[80]制备了 RGD 修饰的琼脂糖/PEG 水凝胶，并用这种水凝胶负载间充质干细胞，之后将其移植到脊椎损伤的小鼠模型中，体内实验结果表明这种水凝胶能够很好地保持细胞的活性，并对脊椎损伤有着明显的治疗效果。

4.3 伤口敷料

由于水凝胶独特的理化性质，将其用作伤口敷料也有良好的效果：高含水性和多孔结构可以保持伤口处的湿润以防止留下疤痕；能够吸收伤口泌液而不妨碍小分子的物质传递；能够通过吸热来减轻伤口处产生的痛苦^[81]。

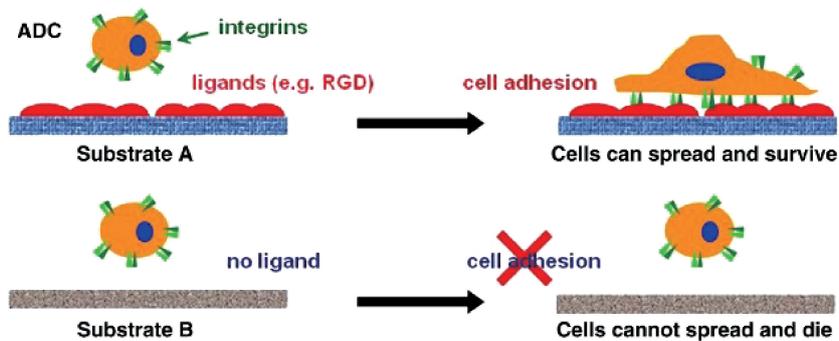


图 9 不同水凝胶基体的粘附作用对细胞存活的影响^[78]

Fig. 9 The influence of different hydrogels-substrate adhesion on survival of cells^[78]

Willard 等^[82]使用植物来源的人类胶原制备了水凝胶支架, 减少了使用人体来源胶原可能产生的疾病传染风险。与动物来源材料所制备的水凝胶支架相比, 植物来源材料所制备的水凝胶表现出相同或更高的细胞粘附性与增殖性, 对于皮肤的修复能够起到良好的促进作用。

一般而言, 常见的水凝胶已经能对伤口愈合起到良好的促进作用。而负载生物活性物质的水凝胶和以具有良好生物功能性原料为基体的水凝胶能够进一步促进伤口愈合。Zeng 等^[83]将琼脂糖和海藻酸钠与生物玻璃复合制备了温敏性水凝胶, 其在 37 °C 左右能够通过琼脂糖与海藻酸钠间的相互作用而凝胶化, 生物玻璃所释放的离子则能够使其产生离子二次交联。该水凝胶能够促进成纤维细胞和内皮细胞的增殖与迁移, 从而提高血管的生成能力, 达到促进伤口愈合的效果。

5 结 语

智能水凝胶在伤口敷料、细胞培养、药物传递及组织工程等领域应用广泛, 基于智能水凝胶的各类新型疗法为许多难以治愈的疾病带来了新的希望。但目前已有的智能水凝胶仍然存在支撑力度不够, 容易引起机体免疫反应, 响应性差等问题, 因此, 制备各项综合性能优异的智能水凝胶仍然是一个巨大的挑战。将天然高分子优异的生物相容性和合成高分子优异的力学性能相结合, 并在这一基础上赋予水凝胶一定的智能响应性, 制备兼具高强度和优异生物性能的智能水凝胶, 以更加符合生物医学日益复杂的应用需求, 仍然是广大科研工作者不懈追求的目标。

参考文献 References

- [1] PEPPAS N A, KHARE A R. *Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 1993, 11(1/2): 1-35.
- [2] ROORDA W E, BODDE H E, DEBOER A G, *et al.* *Pharmaceutisch Weekblad-Scientific Edition*[J], 1986, 8(3): 165-189.
- [3] GYLES D A, CASTRO L D, CARRERA SILVA J O, *et al.* *European Polymer Journal*[J], 2017, 88: 373-392.
- [4] BUWALDA S J, BOERE K W M, DIJKSTRA P J, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2014, 190: 254-273.
- [5] WICHTERLE O, LIM D. *Nature*[J], 1960, 185(4706): 117-118.
- [6] KING P A, WARD J A. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*[J], 1970, 8: 253.
- [7] RODELL C B, DUSAJ N N, HIGHLEY C B, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2016, 28(38): 8419-8424.
- [8] SHARIFZADEH G, HOSSEINKHANI H. *Advanced Healthcare Materials*[J], 2017, 6(24): 1700801.
- [9] NEZHAD MOKHTARI P, GHORBANI M, ROSHANGAR L, *et al.* *European Polymer Journal*[J], 2019, 117: 64-76.
- [10] HAMED I H, MORADI S, HUDSON S M, *et al.* *Carbohydrate Polymers*[J], 2018, 199: 445-460.
- [11] TOH W S, LOH X J. *Materials Science & Engineering: C*[J], 2014, 45: 690-697.
- [12] XING L, HU C, ZHANG Y, *et al.* *Journal of Materials Science*[J], 2019, 54(4): 3368-3382.
- [13] 杨贤鹏. 丙烯酸胺-丙烯酸胺苯硼酸基水凝胶的制备及其性能研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
YANG X P. Study on Preparation and Properties of Acrylamide-acrylamidophenylboronic Acid-based Hydrogels [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017.
- [14] AZMI S, ABD RAZAK S I, KADIR M R A, *et al.* *Soft Materials*[J], 2017, 15(1): 45-54.
- [15] WANG X, WANG C, WANG X, *et al.* *Chemistry of Materials*[J], 2017, 29(3): 1370-1376.
- [16] 高春梅. 海藻酸钠基 pH 值和温度敏感性水凝胶的制备及其性能研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
GAO C M. Study on Preparation and Properties of Hydrogel Based on Alginate with pH and Temperature Sensitivity[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2011.
- [17] RODELL C B, MACARTHUR J W, DORSEY S M, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2015, 25(4): 636-644.
- [18] HUBER D, TEGL G, BAUMANN M, *et al.* *Carbohydrate Polymers*[J], 2017, 157: 814-822.
- [19] 常春雨. 新型纤维素、甲壳素水凝胶的构建、结构和性能[D]. 武汉: 武汉大学, 2011.
CHANG C Y. Construction, Structure and Properties of Novel Cellulose, Chitin Hydrogels[D]. Wuhan: Wuhan University, 2011.
- [20] NGUYEN B N B, MORIARTY R A, KAMALITDINOV T, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 2017, 105(4): 1123-1131.
- [21] DONG Y, SIGEN A, RODRIGUES M, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2017, 27(24): 1606619.
- [22] BAGHAIE S, KHORASANI M T, ZARRABI A, *et al.* *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*[J], 2017, 28(18): 2220-2241.
- [23] PATENAUE M, HOARE T. *Biomacromolecules*[J], 2012, 13(2): 369-378.
- [24] CHANG F C, TSAO C T, LIN A, *et al.* *Polymers*[J], 2016, 8(4): 112.
- [25] 高国荣, 杜高来, 孙元娜, 等. *中国材料进展*[J], 2015, 34(7/8): 571-581.
GAO G R, DU G L, SUN Y N, *et al.* *Materials China*[J], 2015, 34(7/8): 571-581.
- [26] HU Y, REN G, DENG L, *et al.* *Materials Science & Engineering: C*[J], 2016, 67: 151-158.
- [27] LI Y, LIU C, TAN Y, *et al.* *Carbohydrate Polymers*[J], 2014, 110: 87-94.
- [28] JIANG H, QIN S, DONG H, *et al.* *Soft Matter*[J], 2015, 11(30): 6029-6036.

- [29] KIM B, HONG D, CHANG W V. *Journal of Applied Polymer Science* [J], 2014, 131(21): 41026.
- [30] RACINE L, TEXIER I, AUZÉLY-VELTY R. *Polymer International* [J], 2017, 66(7): 981–998.
- [31] ZHONG M, LIU Y T, XIE X M. *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2015, 3(19): 4001–4008.
- [32] KIM J K, JUNG K H, JANG J H, *et al.* *Polymer Bulletin*[J], 2014, 71(6): 1375–1388.
- [33] DAI X, ZHANG Y, GAO L, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2015, 27(23): 3566–3571.
- [34] JOSHI R G, KARTHICKEYAN D, GUPTA D K, *et al.* *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*[J], 2018, 558: 600–607.
- [35] DING X, WANG Y. *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2017, 5(5): 887–906.
- [36] 朱琳, 陈强, 徐昆. *化学进展*[J], 2014, 26(6): 1032–1038.
ZHU L, CHEN Q, XU K. *Progress in Chemistry*[J], 2014, 26(6): 1032–1038.
- [37] DRAGAN E S. *Chemical Engineering Journal*[J], 2014, 243: 572–590.
- [38] MATRICARDI P, DI MEO C, COVIELLO T, *et al.* *Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 2013, 65(9): 1172–1187.
- [39] CHEN J, NHO Y C, KWON O H, *et al.* *Radiation Physics and Chemistry*[J], 1999, 55(1): 87–92.
- [40] GRECO F, VICENT M J. *Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 2009, 61(13): 1203–1213.
- [41] KAASGAARD T, ANDRESEN T L. *Expert Opinion on Drug Delivery* [J], 2010, 7(2): 225–243.
- [42] LI X, SU X. *Journal of Materials Chemistry B*[J], 2018, 6(29): 4714–4730.
- [43] 简钰坤, 路伟, 张佳玮, 等. *高分子学报*[J], 2018, 11: 13850–1399.
JIAN Y K, LU W, ZHANG J W, *et al.* *Acta Polymerica Sinica*[J], 2018, 11: 13850–1399.
- [44] KONG M, CHEN X. *Current Organic Chemistry*[J], 2018, 22(7): 620–627.
- [45] XIE J, LI A, LI J. *Macromolecular Rapid Communications*[J], 2017, 38(23): 1700413.
- [46] SYRETT J A, BECER C R, HADDLETON D M. *Polymer Chemistry* [J], 2010, 1(7): 978–987.
- [47] KLOUDA L. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [J], 2015, 97: 338–349.
- [48] PATRA P, RAMESHBABU A P, DAS D, *et al.* *Polymer Chemistry* [J], 2016, 7(34): 5426–5435.
- [49] MATANOVIC M R, KRISTL J, GRABNAR P A. *International Journal of Pharmaceutics*[J], 2014, 472(1/2): 262–275.
- [50] FENG X, ZHANG K, CHEN P, *et al.* *Macromolecular Rapid Communications*[J], 2016, 37(23): 1939–1944.
- [51] SIEGWART D J, BENCHERIF S A, SRINIVASAN A, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 2008, 87A(2): 345–358.
- [52] DINIZ I M A, CHEN C, XU X, *et al.* *Journal of Materials Science—Materials in Medicine*[J], 2015, 26(3): 153.
- [53] SCHMALJOHANN D. *Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 2006, 58(15): 1655–1670.
- [54] 王晓娟. pH 响应型聚(α , β -L-天冬氨酸)衍生物的设计合成及其生物医学性能[D]. 天津: 南开大学, 2012.
WANG X J. *Synthesis and Biomedical Properties of pH-Responsive Poly (α , β -L-aspartic acid) Derivatives*[D]. Tianjin: Nankai University, 2012.
- [55] GAO X, HE C, XIAO C, *et al.* *Polymer*[J], 2013, 54(7): 1786–1793.
- [56] TAYLOR D L, PANHUIS M I H. *Advanced Materials*[J], 2016, 28(41): 9060–9093.
- [57] LI Q, LIU C, WEN J, *et al.* *Chinese Chemical Letters*[J], 2017, 28(9): 1857–1874.
- [58] LIU Y, HSU S H. *Frontiers in Chemistry*[J], 2018, 6: 449.
- [59] ANJUM S, GURAVE P, BADIGER M V, *et al.* *Polymer*[J], 2017, 126: 196–205.
- [60] LIU S, ODERINDE O, HUSSAIN I, *et al.* *Polymer*[J], 2018, 144: 111–120.
- [61] LUO F, SUN T L, NAKAJIMA T, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2015, 27(17): 2722–2727.
- [62] 林殷雷. 新型自愈合高分子水凝胶的设计、制备与性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
LIN Y L. *Design, Preparation and Properties of Novel Self-Healing Polymer Hydrogels*[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2014.
- [63] ZHANG H, XIA H, ZHAO Y. *ACS Macro Letters*[J], 2012, 1(11): 1233–1236.
- [64] VIVEK B, PRASAD E. *Journal of Physical Chemistry B*[J], 2015, 119(14): 4881–4887.
- [65] RODELL C B, KAMINSKI A L, BURDICK J A. *Biomacromolecules* [J], 2013, 14(11): 4125–4134.
- [66] KAKUTA T, TAKASHIMA Y, HARADA A. *Macromolecules* [J], 2013, 46(11): 4575–4579.
- [67] 蒋逸. 基于酰胺键的智能动态聚合物的设计与表征[D]. 上海: 上海交通大学, 2009.
JIANG Y. *Design and Characterization of Dynamic Polymers with Smart Properties based on Acylhydrazone Bond*[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2009.
- [68] BHATTACHARYA S, PHATAKE R S, BARNEA S N, *et al.* *ACS Nano*[J], 2019, 13(2): 1433–1442.
- [69] GUO R, SU Q, ZHANG J, *et al.* *Biomacromolecules*[J], 2017, 18(4): 1356–1364.
- [70] LIU C, YANG L, QIAO L, *et al.* *Polymer International*[J], 2019, 68(6): 1102–1112.
- [71] LI J, MOONEY D J. *Nature Reviews Materials* [J], 2016, 1

- (12): 16071.
- [72] ZHANG L, ZHOU J, ZHANG L. Carbohydrate Polymers[J], 2013, 94(1): 386–393.
- [73] JIANG H, KOBAYASHI T. Materials Science & Engineering: C[J], 2017, 75: 478–486.
- [74] QIAO L, LIU C, LIU C, *et al.* Journal of Materials Science[J], 2019, 54(11): 8814–8828.
- [75] 刘水莲, 宿烽, 李速明, 等. 中国材料进展[J], 2016, 35(3): 227–232.
- LIU S L, XIU F, LI S M, *et al.* Materials China[J], 2016, 35(3): 227–232.
- [76] FEDOROVICH N E, ALBLAS J, DE WIJN J R, *et al.* Tissue Engineering[J], 2007, 13(8): 1905–1925.
- [77] ELISSEEFF J, MCINTOSH W, ANSETH K, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research[J], 2000, 51(2): 164–171.
- [78] WANG C, VARSHNEY R R, WANG D A. Advanced Drug Delivery Reviews[J], 2010, 62(7/8): 699–710.
- [79] WILSON M J, LILIENSIEK S J, MURPHY C J, *et al.* Soft Matter[J], 2012, 8(2): 390–398.
- [80] CARON I, ROSSI F, PAPA S, *et al.* Biomaterials[J], 2016, 75: 135–147.
- [81] KOEHLER J, BRANDL F P, GOEPFERICH A M. European Polymer Journal[J], 2018, 100: 1–11.
- [82] WILLARD J J, DREXLER J W, DAS A, *et al.* Tissue Engineering Part A[J], 2013, 19(13/14): 1507–1518.
- [83] ZENG Q, HAN Y, LI H, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2015, 3(45): 8856–8864.

(编辑 费蒙飞 吴 锐)