

特约专栏

光热响应性水凝胶组织工程移植物研究进展

高红霞¹, 刘亚琼¹, 张李玲¹, 孙韶兰¹, 管文超¹,
王晓路², 黄 然³, 李贵才¹

(1. 南通大学 神经再生重点实验室, 江苏 南通 226001)

(2. 苏州丝美特技术有限公司, 江苏 苏州 215168)

(3. 凯喜雅控股有限公司, 浙江 杭州 310004)

摘 要: 组织工程是一个多学科交叉的领域, 旨在除传统的创后/术后组织再生手段(自体移植、异体移植)外, 利用现代技术设计和开发特定的生物材料, 为组织损伤修复提供新的治疗思路。在组织工程应用的各种生物材料中, 水凝胶由于其独特的生物相容性、力学可调性、可降解性、高度亲水性等性质, 被广泛应用于生物医学工程领域。其中光热响应性水凝胶除了满足传统水凝胶的特性外, 还具有温度可控、智能响应等优点, 因此在组织工程、再生医学和药物缓释领域显示出很好的应用前景。然而, 目前鲜有对光热响应性水凝胶作为组织工程移植物的系统性总结。概述了近几年来光热响应性水凝胶移植物的研究与发展, 包括光热响应性水凝胶的历史背景和实际应用, 总结了相关的研究成果并进行了讨论, 最后提出了未来可能遇到的挑战并进行了展望, 以期促进光热响应性水凝胶在组织工程领域的发展, 供相关研究人员参考。

关键词: 组织工程; 移植物; 水凝胶; 光热响应性; 纳米材料

中图分类号: TQ427.2⁺6; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)07-0534-15

引用格式: 高红霞, 刘亚琼, 张李玲, 等. 光热响应性水凝胶组织工程移植物研究进展[J]. 中国材料进展, 2023, 42(7): 534-548.

GAO H X, LIU Y Q, ZHANG L L, *et al.* Research Progress of Photothermal Responsive Hydrogel Tissue Engineering Grafts[J]. Materials China, 2023, 42(7): 534-548.

Research Progress of Photothermal Responsive Hydrogel Tissue Engineering Grafts

GAO Hongxia¹, LIU Yaqiong¹, ZHANG Liling¹, SUN Shaolan¹,
GUAN Wenchao¹, WANG Xiaolu², HUANG Ran³, LI Guicai¹

(1. Key Laboratory of Nerve Regeneration, Nantong University, Nantong 226001, China)

(2. Suzhou SIMATECH Co., Ltd., Suzhou 215168, China)

(3. Cathaya Holding Co., Ltd., Hangzhou 310004, China)

Abstract: Tissue engineering is a multidisciplinary field that aims to provide new therapeutic ideas using modern technologies to design and develop specific biomaterials in addition to the traditional means of post-traumatic/post-operative tissue regeneration (autologous transplantation, allografts). Among various biomaterials for tissue engineering applications, hydrogels are widely used in biomedical engineering due to their unique biocompatible, mechanically tunable, degradable and

highly hydrophilic properties. Among them, photothermal responsive hydrogels have the advantages of temperature controllable and intelligent response in addition to the properties of traditional hydrogels, and thus show promising applications in the fields of tissue engineering, regenerative medicine and drug slow release. However, there are few systematic summaries of photothermal responsive hydrogels as tissue engineering grafts. This review provides an overview of the research and development of photothermal responsive hydrogel grafts in recent years, including the historical background of photothermal responsive hydrogels and

收稿日期: 2023-03-03 修回日期: 2023-07-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(32171352); 南通市“226”
高层次人才培养项目(第二层次, 2022 II-276)

第一作者: 高红霞, 女, 1998年生, 硕士研究生

刘亚琼, 女, 1999年生, 硕士研究生

通讯作者: 李贵才, 男, 1981年生, 教授, 博士生导师,

Email: gcli1981@ntu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202303002

practical applications, summarizes the relevant research results and discusses them, and finally presents possible challenges and outlooks in the future, with a view to promoting development of photothermal responsive hydrogels in the field of tissue engineering for the reference of related researchers.

Key words: tissue engineering; grafts; hydrogels; photothermal response; nanomaterials

1 前言

组织和器官的创后修复是人类现今亟待解决的社会医学问题。过去几十年间,随着细胞生物学和材料科学的快速发展,组织工程作为一个跨学科领域取得了巨大的进步^[1]。目前,组织工程已被用于重建各种生物组织,从皮肤、骨骼和软骨等简单组织到膀胱和气管等复杂器官^[2]。组织工程学研究的主要内容包括种子细胞、生物材料与组织工程化构建3个部分,如图1所示,其核心是构建由细胞和生物材料组成的三维复合体并制作组织工程支架。组织工程支架的要求包括高生物相容性、无毒性、可控的生物降解速率、良好的成血管化能力、提供细胞浸润的适当形态、提供细胞-材料相互作用的适当生化 and 力学性能等^[1,3]。

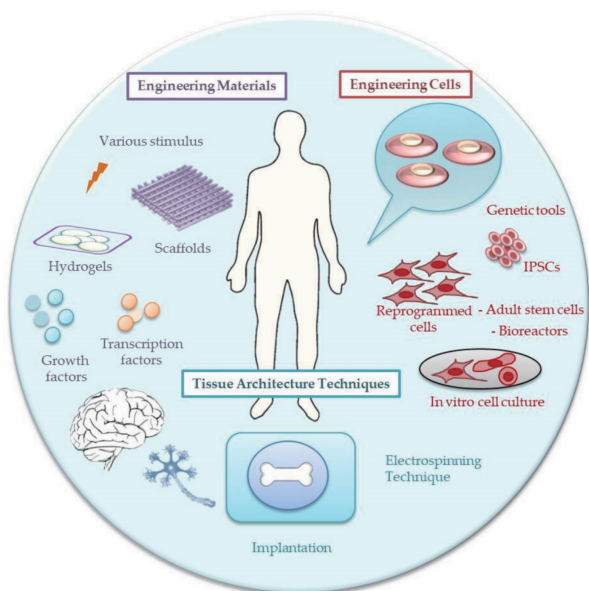


图1 致力于组织工程应用的工程材料、细胞和组织构建技术

Fig.1 Engineering materials, cells and tissue construction techniques dedicated to tissue engineering applications

在利用组织工程为受损的组织或器官提供治疗方案时,自体移植和同种异体移植是众所周知的优选方案,但也各有优缺点。自体移植一直被认为是组织移植的黄金标准。尽管自体移植具有可吸收性、提供活细胞来源的特性,但供体部位的高发病率和感染率仍是使用自体移植物的隐患问题。与自体移植不同,同种异体移植是来尸体或其他个体的移植物。由于尸体缺乏

活的诱导细胞,且其他个体移植易发生免疫应答和移植排斥反应,从而限制了移植物的应用潜力,但其他个体的发病率较低^[4]。由于以上两种方法均不能很好的满足临床需求,进而促进了组织工程的发展,利用组织工程制备的人工移植物已经可以很好地改善以上问题^[5,6]。

在过去的20年内,水凝胶作为支架材料可以说是组织工程领域取得巨大进展的关键。水凝胶的高度亲水性、生物相容性和成分多功能性,以及与天然细胞外基质的结构相似性,使它成为适用于组织工程的细胞友好型多功能微环境的理想构建模块,也因此被认为是递送细胞和改造受损组织的最佳选择^[7,8]。水凝胶依据来源,可分为天然、杂化和合成水凝胶。其中存在一种独特的水凝胶,可对外部介质的微小变化表现出敏感性,并且在暴露于特定条件下时表现出不同形式的响应,称为刺激/智能响应水凝胶^[9]。常见的刺激包括物理(光^[10]、温度^[11]、电场^[12]、磁场^[13]、压力^[14])、化学(酸碱度^[15,16])、生物化学(离子/分子识别^[17])等,且可根据水凝胶对外部刺激的响应度,进一步分为单重、双重、多重响应性水凝胶,其中光和温度双重响应性水凝胶由于其独特而优异的功能而广泛应用于生物医学工程领域。

本文概述了基于光热响应性水凝胶组织工程移植物取得的最新研究进展。着重关注了智能水凝胶如何通过光热刺激改善其性能,以指导水凝胶对外部刺激作出响应,从而在组织工程中进行应用,并总结了相应的光热材料以及近年来的研究成果,以阐明光热响应性水凝胶在组织工程领域的发展潜力以及在未来发展过程中可能遇到的挑战。

2 智能水凝胶

2.1 水凝胶特性

水凝胶内部含有亲水基团,遇水溶胀不溶解,是一种三维网络聚合物。它具有良好的亲水性结构,可以携带大量的水或其他生物液体,营养物质在其中易于溶解并扩散到细胞中^[18]。水凝胶可分为自然衍生的以及人工合成的或半合成的,自然衍生的水凝胶存在于生物的不同结构中,如细胞外基质、表皮、粘液、软骨、明胶、胶原蛋白、肌腱等。在组织工程中,理想的生物支架可以促进新的组织生长、新生血管,同时表现出高度的生物相容性和生物降解性能,从而使支架在愈合过程中或组织再生后降解,避免再次手术,而水凝胶独特的结构

和特点可满足以上要求, 因此水凝胶已经成为生物医学和组织工程领域应用的主要支架材料^[19]。

2.2 水凝胶分类

根据对外界刺激的不同反应, 水凝胶可分为传统水凝胶(对外界刺激不敏感)和敏感水凝胶(对外界刺激敏感), 敏感水凝胶也被称为智能水凝胶。外界刺激一般包括温度、pH 值、离子强度、有机化合物浓度、磁场、电

场和光等^[20]。当这些外部因素达到某个临界点时, 智能水凝胶通常会发生不连续的突变或体积相变^[21]。智能水凝胶具有良好的生物相容性、高稳定性、灵活的合成方法, 应用于临床治疗领域时副作用少, 可以作为组织修复的支架嵌入细胞或组织, 也可以作为药物传递系统(图 2), 转运药物并进行定向释放, 实现靶向治疗, 智能水凝胶的分类总结见表 1。

表 1 智能水凝胶的分类
Table 1 Classification of smart hydrogels

Classification	Stimulus condition	Responder	Control mechanism	Research and application	Ref.
Temperature responsive hydrogel	Temperature	Hydrophilic group, hydrogen bond	The hydrogen bonds inside the hydrogel are controlled by temperature to achieve a phase transition	A 3D scaffold was prepared to stimulate cell proliferation through periodic changes in culture temperature	[22, 23]
pH-responsive hydrogel	pH	Carboxy group, hydroxyl group, amino group, amide group, sulfonic acid group, etc.	The pH changes lead to ionization of acidic and basic groups, dissociation of hydrogen bonds in the gel network, electrostatic interaction, and the hydrogel phase transition	Chitosan hydrogels promote bone growth as delivery carriers of bioactive molecules, nanoparticles, drugs and cells at defective sites	[24, 25]
Photoresponsive hydrogel	NIR, UV	O-nitrobenzyl ester, thiol-ene, disulfide, azobenzene, etc.	Photofracture, isomerization and dimer formation of photosensitive groups under different light conditions result in phase transition of hydrogels	Using light to trigger the release of drug molecules from the hydrogel	[26, 27]
Electroresponsive hydrogel	Electric field	Sulfonic acid group, amide group, sulfonamide group, etc.	When stimulated by an electric field, the shape or volume of the gel changes, thus achieving the conversion of electrical energy to mechanical energy	It is electroactive and cell-compatible, releasing drugs in response to electrical stimulation and acting as a therapeutic delivery platform	[28]
Magnetically responsive hydrogel	Magnetic field	Magnetic nanoparticle	The magnetic particles gather with the magnetic field effect, the hydrogel network shrinks, the solvent in the gel is discharged, and the hydrogel changes phase	Under the induction of magnetic field, drug release can be controlled remotely to promote tissue repair	[29]
Ion responsive hydrogel	Ion	Ionizable group	The phase transition of gel can be changed by adjusting the ionization degree of gel by ion concentration	The properties of hydrogel can be changed by ion modification, so as to achieve the functions of slow release, antibacterial and delivery	[30]
Redox responsive hydrogel	Redox reaction	Disulfide bond, disulfide bond, etc.	Redox reaction occurs with redox substances, but has no effect on non-redox substances	As a drug carrier, it is used for targeted delivery of drugs, or to modify hydrogels to promote tissue regeneration	[31]
Pressure responsive hydrogel	Mechanical stimulation	Hydroxyl group	Hydrogel is stimulated to expand or contract	With excellent sensitivity and repeatability, it can be combined with temperature stimulation to achieve delivery function	[18, 32]
Enzyme responsive hydrogel	Enzyme	Peptide chain	The enzyme specifically degrades the required target group of the peptide chain in the crosslinked hydrogel, thereby changing its shape	Enzymes promote tissue regeneration by promoting the formation of nanostructures	[33, 34]
Double or multiple response hydrogels	pH-enzyme, light-temperature, pH-temperature-magnetism, etc.	Hydroxyl group, carboxy group	The hydrogels undergo phase transition through two or more stimulation conditions	To achieve continuous or controlled drug delivery through multiple conditioned stimuli	[35]

Notes: NIR(near infrared), UV(ultraviolet).

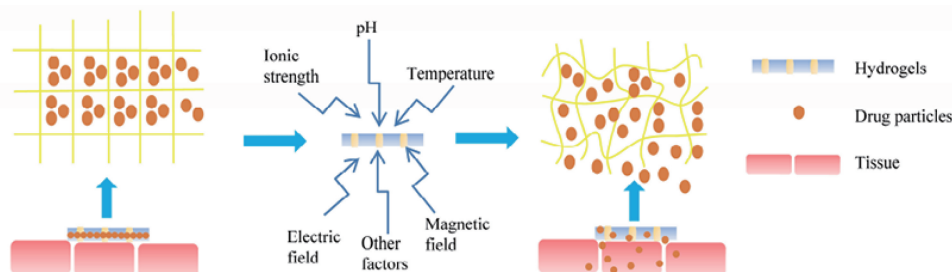


图2 智能水凝胶的响应过程

Fig. 2 The response process of smart hydrogels

3 光热响应性水凝胶

随着组织工程的发展, 智能水凝胶材料的响应性行为中, 由于对生物材料的非接触式远程控制, 光刺激具有不可替代的优势。水凝胶的光响应性通常是由于向水凝胶系统中引入了光敏基团或感光性化合物, 如光二聚型基团、重氮与叠氮基团、丙烯酸酯基团等光敏性基团和叶绿酸、重铬酸盐、芳香族叠氮与重氮化合物、有机卤素等感光性化合物, 在光的刺激下, 水凝胶内部构型发生变化。该类材料的响应过程具有可逆性, 离开光刺激后可以恢复到原始状态, 具有可控、清洁、智能等特性, 从而可应用于生物医疗、细胞培养、肿瘤治疗等^[36, 37]。Ma等^[38]通过将氧化的羟丙基纤维素与羧甲基壳聚糖交联, 得到可注射的水凝胶, 此水凝胶系统具有磁靶向和光热响应等多种功能, 能在光热刺激下释放药物, 实现光热疗法。光热疗法是一种新兴的光介导的消融癌细胞的方法, 由于具有远程控制、副作用少的优势, 已被用作一种很有前途的癌症替代治疗方法。同时具备光热性和水凝胶优异特性的光热响应性水凝胶越来越广泛地应用于生物医学领域。下面将主要从光热响应性水凝胶的光热纳米材料、水凝胶基质、光热光源以及制备方法4个方面来做主要介绍。

3.1 光热纳米材料

能量从光到热的传递广泛发生于物理、化学和生物反应中, 是自然界中最基本的过程之一。其中部分天然材料可以充当光吸收剂, 有效将光能转化为热量。迄今为止, 已有大量材料, 如碳基化合物、有机/无机聚合物等, 被证实具有光热转换效应^[39]。然而, 与传统光热剂的块状结构相比, 精心设计的纳米结构可以表现出独特的热、光学和电子特性。定制光热纳米材料的形状、大小、成分和周围环境, 从而为调整材料的光热性能提供了更多的可能性^[40]。此外, 在组织工程领域应用的光热剂可将光子转换为热量, 从而达到热疗的效果。光热剂要求具有足够的光热转换效率、高光稳定性和高生物相容性。具有高比表面积和精细结构的纳米材料显然十分

符合以上要求^[41]。因此纳米材料成为了21世纪的一大研究热点, 在生物工程、光电、临床医学领域均有不俗的应用潜力。

3.1.1 无机光热纳米材料

无机光热纳米材料主要包括贵金属纳米材料, 如金、银、钯、铂等, 贵金属纳米材料由于具有强大的表面等离子体共振、合成可调性、生物成像潜力和优异的光热性能, 被认为是简单且有效的光热纳米材料^[42]。研究表明, 其中金由于具有良好的生物相容性和较低的细胞毒性, 成为最受欢迎的介导光热疗法的光热纳米材料之一^[43]。目前, 已经开发出了几种具有独特尺寸和形貌的金纳米材料, 包括纳米棒、纳米球、纳米星、纳米笼和纳米壳等。

银纳米粒子是另一种贵金属纳米材料, 由于其独特的尺寸和形状可控、易于改性和优异的光电性能而得到了广泛的应用。与金纳米粒子类似, 银纳米粒子的表面等离子体共振可以通过改变其大小和形状来调整红外区域。Kim等^[44]向在双蒸水中溶解的牛血清白蛋白(BSA)和NaBH₄中加入AgNO₃, 制备了含牛血清白蛋白的银纳米颗粒(BSA-AgNPs), 这些纳米颗粒可诱导活性氧内化并杀死黑色素瘤细胞, 同时也被发现在抑制血管生成方面发挥了潜在的作用。此外, BSA-AgNPs悬浮液温度在690 nm激光照射下显著升高, 表明该悬浮液具有较强的光热转换能力, 可用于癌症的治疗。

另一种贵金属基钯纳米片也被开发用于进行化学光热疗法, 钯纳米片在近红外区域表现出光热稳定性、高的热转化效率和生物相容性, 以及可调的局域表面等离子共振峰, 实验结果表明, 较小的纳米线在超低激光照射下表现出较好的光热效应。体内实验显示, 厚度为1.8 nm、直径为5 nm的钯纳米片可以逃脱较长的血液半衰期, 从肾脏排出, 而大的纳米片则在肝脏和脾脏中积累^[43]。

过渡金属二卤代化合物通常由1层过渡金属原子和2层硫族化合物原子组成, 其广义公式为MX₂。M为第IVB~IIB族的过渡金属, 如铜、钼、钨、钛等, X为硫族元素。研究发现, 单层过渡金属二卤代化合物具有较强的近红外光吸收、良好的光热转换效率和优异的光热

稳定性,这使得过渡金属二卤代化合物具有作为光热剂使用的潜力^[45]。

近年来,碳基纳米材料作为无机材料已被广泛应用于肿瘤治疗,通过光热疗法治疗肿瘤已被广泛研究。许多碳基纳米材料被开发用于生物医学领域,如碳点、量子点、石墨烯和碳纳米管等。石墨结构使碳基材料在近红外区域具有较强的吸收能力和良好的光热转换效率^[46]。此外,碳基材料的超高表面积使它能够构建多功能纳米平台,在肿瘤治疗中具有较好的应用前景。

Huang 等^[47]将硫化银纳米点共轭铁掺杂生物活性玻璃纳米颗粒与聚乙二醇双丙烯酸酯和偶氮二咪唑啉基丙烷-二盐酸盐溶液混合,形成一种新型光活化可注射纳米水凝胶(PBFA)。体外实验结果表明,在 808 nm 激光照射下,相较于对照组,PBFA 组的溶液温度明显升高,细胞内活性氧浓度增加,肿瘤细胞的存活率(33%)显著降低。与对照组相比,PBFA 组能更有效地抑制肿瘤生长,具有更好的生物学安全性。

3.1.2 有机光热纳米材料

有机光热纳米材料包括有机小分子光热纳米材料、共轭聚合物纳米材料和其他有机光热纳米材料。相比于无机光热纳米材料较差的生物降解性,有机光热纳米材料具有更加优秀的生物降解性和生物相容性,有效防止了潜在的细胞毒性,从而赋予了该材料临床应用的功能。

常见的有机小分子光热材料包括花菁染料、卟啉、酞菁、硼二吡咯甲基乙烯和吡咯并吡咯二酮。这些小分子具有良好的光热转化能力和生物安全性,但也存在诸如水溶性差,在肿瘤中的积累有限等特点。可通过功能修饰、设计纳米载体,提高有机小分子的增溶性和药代动力学,增强治疗药物在肿瘤组织中的渗透和保留,从而提高治疗效果^[48]。

具有较大 π 共轭主链和高电子离域结构的共轭聚合物由于具有高消光系数和良好的生物相容性,广泛应用于肿瘤治疗领域^[49]。目前,共轭聚合物纳米材料主要包括聚吡咯、聚苯胺、供体-受体共轭聚合物,以及聚(3,4-乙基二氧噻吩):聚(4-苯乙烯磺酸盐)等。它们都具有良好的生物相容性、优异的光热性能和光稳定性,聚苯胺还具有较强的近红外光吸收率^[50]。

天然黑色素基纳米材料具有许多有益的物理化学性质,包括宽带紫外-可见光吸收和优良的光热转换效率。因此,天然和人工黑色素基纳米材料或黑色素样纳米颗粒的应用在生物医学领域,特别是在抗肿瘤光热疗法方面取得了显著的成果^[51, 52]。

3.1.3 有机-无机杂化光热纳米材料

大多数有机光热纳米材料的光热特性需要进一步的修饰才能用于体内肿瘤的治疗^[53, 54]。无机光热纳米材料

虽然具有独特的物理化学性质,如高摩尔消光系数、良好的光热转化率、优异的光热稳定性等,然而,其较差的生物降解性和潜在的细胞毒性限制了它在临床治疗中的应用^[55]。由于无机或有机光热纳米材料单独应用的效果不理想,有机-无机复合纳米材料在光热疗法中的应用引起了人们的关注。有机-无机复合纳米材料不仅整合了有机和无机纳米材料各自的优势,提高了其物理和化学性质,而且还表现出协同作用^[56]。常见的有机-无机复合纳米材料结构包括核/壳纳米颗粒和金属-有机框架(MOFs)^[57, 58]。核/壳纳米颗粒可广义地定义为由核层和壳层 2 部分组成的杂化材料,2 部分都可以由有机或无机材料组成。且可以有多种不同的组合,包括无机/无机、无机/有机、有机/无机和有机/有机。壳体材料可以弥补芯体材料在生物医学应用中的不足。此外,核/壳纳米结构的有机部分可增加无机纳米结构的生物相容性和稳定性,并能够同时装载更多的治疗剂,从而最大限度地提高诊断效果。金属-有机框架是由含金属节点和配位键构建的材料,具有高热稳定性和机械稳定性,其丰富且规则的孔隙率可提高药物加载的效率。多种功能材料,包括金属纳米颗粒、石墨烯、碳纳米管和一些生物分子等,已被集成到金属-有机框架中形成复合材料以作为药物递送载体^[59]。

3.2 水凝胶基质

根据来源的不同,水凝胶可分为天然水凝胶与合成水凝胶,不同材质水凝胶的物理化学性质也大相径庭,如图 3 所示^[60]。

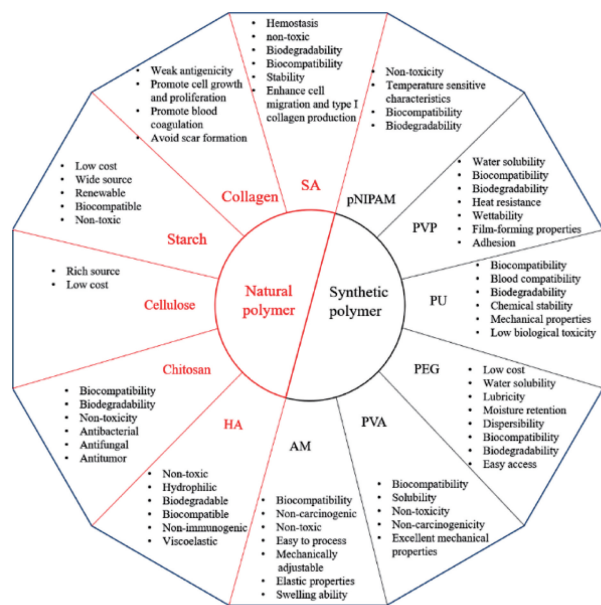


图 3 天然和合成水凝胶的物理化学性质^[60]

Fig. 3 Physical and chemical properties of natural and synthetic hydrogels^[60]

3.2.1 天然水凝胶

天然水凝胶往往是来源于生物体的多糖或蛋白质,主要包括壳聚糖^[61]、透明质酸^[62]、胶原蛋白^[63]、明胶、丝素蛋白^[64]等。天然水凝胶的主要优点是低毒性、高生物相容性和可降解性。但由于部分天然水凝胶会受到外界环境的影响,缺乏稳定性,在组织工程领域的应用受到限制。为了克服天然水凝胶的局限性,重现生物组织的复杂结构,研究人员开发了新型的生物制造策略,如纺织技术和三维生物打印技术,用于开发各种应用于组织工程的先进水凝胶支架,并在心脏、神经和骨组织工程中有新的应用^[65]。

3.2.2 合成水凝胶

与天然来源水凝胶的局限性不同,合成水凝胶可以通过单体或聚合物(如聚乙烯醇、聚丙烯酰胺(PAAm)、聚乙二醇等)的网络结构设计实现性能的可调控性,如机械强度、固有抗菌性等^[66],并且合成水凝胶可以较低的成本大规模获得。Chen等^[67]通过引入丙烯酸酯基团来合成羧化聚乙烯醇,随后加入光引发剂D-2959和纳米级羟基磷灰石制备羧化聚乙烯醇纳米复合水凝胶。基于在羟基磷灰石和羧化聚乙烯醇之间游离的钙离子键的形成改善了交联点的数量,以及羟基磷灰石中的羟基和羧化聚乙烯醇分子链上的羟基与羧基之间的大量强氢键的相互作用,该水凝胶可在紫外光照射下数秒内凝胶化,且拉伸强度可提高1.46倍。Babaluei等^[68]开发了一种具有抗菌和抗氧化特性的由羧甲基纤维素钠/聚丙烯酰胺/聚多巴胺(CMC/PAAm/PDA)组成的可注射水凝胶,其中CMC作为水凝胶的亲水性大分子,但是机械性能较差,而PAAm通过形成半互穿网络系统可改善CMC的机械性能,另外,PDA可以通过PDA中的氨基和儿茶酚基团与PAAm中的氨基之间的氢键和 $\pi-\pi$ 相互作用形成稳定的互穿网络结构。然而,合成的水凝胶往往生物相容性差,缺乏生物降解性,且制备过程中残留的引发剂、交联剂等有毒物质可能进一步增加其生物应用的风险。开发更安全、多功能的合成水凝胶用于组织工程仍是目前研究的重点。

3.3 光热光源

光能除了可转换成化学能和机械能外,在光响应性水凝胶中,暴露于可见光下的活性基团可使水凝胶发生相变,改变水凝胶的部分性质,并且特定波长的光还可被有效吸收转变成热能,如近红外光、紫外光、蓝光等。

3.3.1 近红外光

近红外光,波长一般为700~1100 nm,人体内血红蛋白和水分对近红外光的吸收最弱,因此近红外光可以达到较好的组织穿透效果。并且近红外辐射不会直接影响刺激部位,而是刺激载体中的光热纳米粒子,这样能够避免介入性伤害。Li等^[69]制备了一种聚多巴胺-透明

质酸水凝胶负载过氧化钙-吲哚菁绿结合月桂酸和二氧化锰纳米粒子($\text{CaO}_2\text{-ICG@LA@MnO}_2$)的复合水凝胶体系,如图4所示。在近红外光照射下,该复合水凝胶表现出优异的光热性能,并实现了氧气和活性氧的交替释放,在受损组织的修复再生和抗炎微环境中起到了重要作用。因此,在生物医学工程领域,红外辐射是远程控制释放系统的理想选择,被广泛应用于光热治疗。

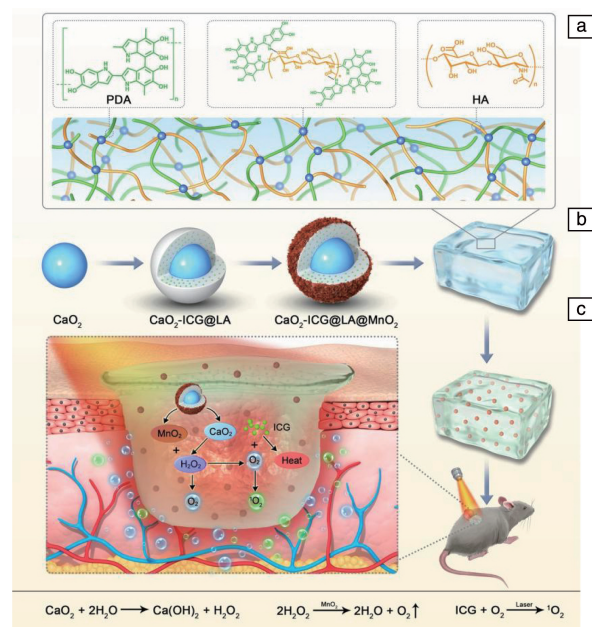


图4 纳米复合水凝胶的制备及应用示意图^[69]: (a) PDA-HA水凝胶的合成, (b) $\text{CaO}_2\text{-ICG@LA@MnO}_2$ 纳米复合颗粒的制备, (c) 纳米复合水凝胶在伤口愈合中的应用

Fig. 4 Preparation and application of nanocomposite hydrogels^[69]: (a) synthesis of PDA-HA hydrogel, (b) preparation of $\text{CaO}_2\text{-ICG@LA@MnO}_2$ composite particles, (c) application of nanocomposite hydrogel in wound healing

3.3.2 紫外光

紫外光的波长在10~400 nm之间,不属于可见光,紫外光随着波长的降低,穿透能力逐渐减弱,一般紫外光可穿透皮肤层,具有一定的杀菌作用,通常用于水凝胶的固化交联。Liu等^[70]制备了一种由白芨多糖和明胶取代双交联甲基丙烯酸酰胺并通过紫外线衍生而形成水凝胶贴片。研究表明,该水凝胶贴片可有效调节巨噬细胞M1/M2表型,体外显著促进成纤维细胞增殖和迁移,加速血管生成,在不补充外源性细胞因子的情况下,通过正常表皮组织再生和胶原蛋白的适当沉积,促进创面愈合。也有研究人员^[71]设计了可在紫外光照射下调控网络结构的水凝胶,从而促进水凝胶的分解,但由于紫外光在人体照射过量时,会对生物体组织和细胞造成一定程度的损害,从而限制了该水凝胶在组织工程领域中的应用。

3.3.3 其他

除了以上的近红外光和紫外光外, 还有其他的光源同样可用于调控水凝胶的结构。蓝光不同于紫外光, 是具有较高能量的短波长光线, 组织穿透能力偏强, 长时间照射对人体有一定的危害。Wang 等^[72]开发了一种基于明胶的蓝光固化水凝胶系统, 在该系统中, 水凝胶作为引线串联了血管内皮生长因子模拟肽 KLTWQELYLKLYKGI 和骨代谢肽甲状旁腺激素 1~34 的同时, 多肽对明胶支架进行共价修饰也调节了水凝胶的物理性质和生物活性, 并且证明了这 2 种肽的协同作用可在大鼠颅骨缺损模型中促进骨再生。Jiang 等^[73]提出了一种通过 His6 标记蛋白质的金属定向组装来创建可注射的光响

应水凝胶的方法, 其中 CarHC 是 B12 的依赖性感光蛋白, 可通过氨基末端 His6 标签与过渡金属离子络合, 且辅助因子 AdoB12 中的 C—Co 键对绿光敏感, 从而形成具有显著可注射性和光降解性的水凝胶。有趣的是, Lu 研究团队^[74]受部分生物物种的活性变色能力的启发, 创建了一种具有不对称配置的电动多色荧光水凝胶系统, 该系统通过以发光涂料为中间层将热响应荧光水凝胶与堆叠石墨烯组件基导电纸耦合, 如图 5 所示。由于在振幅和持续时间方面具有高度可控的电刺激, 堆叠石墨烯组件薄膜提供的焦耳热可以实现局部和实时调节, 从而在低电压下进行精确的局部发射颜色控制。

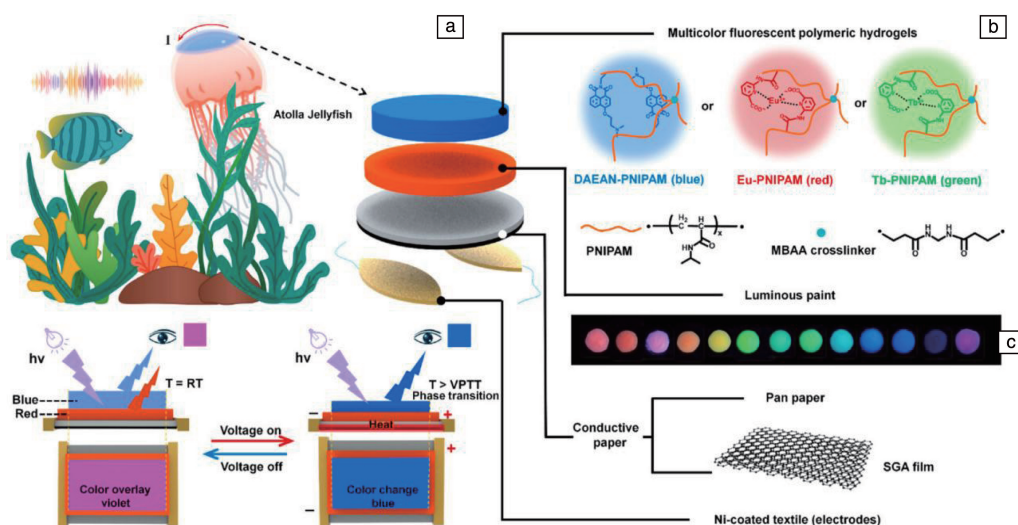


图 5 电控荧光变色水凝胶-石墨烯系统的设计^[74]: (a) 具有动态警报功能的卡通环礁水母, (b) 系统的结构示意图, (c) 系统的电热控制颜色可调过程

Fig. 5 Design of the electrically controlled fluorescent color changeable hydrogel-graphene system^[74]: (a) cartoon of an atolla jellyfish with dynamic alarming functions, (b) schemes illustrating the structure of the system, (c) schematic illustration showing the electrothermally controlled colortunable process of the system

3.4 制备方法

水凝胶作为具有 3D 网络结构的亲水凝胶, 根据交联方式的不同, 其制备方法可以分为物理交联和化学交联 2 类^[75], 如图 6 所示。不同的制备方法得到的水凝胶物理化学性质和网络结构也会有一定的差异。

3.4.1 物理交联

物理交联形成的水凝胶的 3D 网络结构主要是由分子之间的相互作用形成的, 如离子间相互作用、氢键、冻融法结晶、疏水相互作用、蛋白质相互作用等。Chen 等^[76]利用单宁酸与 Fe^{3+} 的氧化还原反应加速自由基聚合, 合成了具有优异拉伸性和出色的韧性, 以及抗拉变形、抗压强度强的离子导电水凝胶聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯, 以致密交联的聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯为第一网络、聚乙二醇醇为疏松的第二网络, 添加聚吡咯-锚定纤维素纳

米纤维复合物制备纳米复合水凝胶。其中通过 Fe^{3+} 配位键、分子之间氢键以及杂环间的疏水作用和多次冻融循环, 产生了稳定的多孔结构和互穿网络, 使得该水凝胶具有较好的强度和韧性。通过离子相互作用形成的水凝胶具有良好的离子导电性、抗疲劳性、环境响应性和自愈能力, 然而, 力学性能差和制备工艺复杂仍然是阻碍该水凝胶进一步应用的主要问题^[77]。氢键可以大大提高水凝胶的自我修复能力, 然而, 由于氢键在水环境中通常不稳定, 因此通过氢键作用得到的水凝胶的利用率通常较低^[78]。采用冻融法可以通过控制冷冻时间、温度、循环次数和聚合物组分的含量, 获得具有不同孔径、机械强度、形态或其他特性的水凝胶^[79]。疏水相互作用是一种强而稳定的物理相互作用, 通过化学或物理方法将疏水单元掺入水凝胶中, 可以改善水凝胶的力

学性能^[80]。蛋白质如明胶、胶原蛋白、丝素蛋白、基质胶等，可通过非共价键相互作用、温度和相变等条件发生变化，形成蛋白质或多肽水凝胶^[33]。Cao 等^[81]将巯基化透明质酸和胶原蛋白 I 共混组成杂化水凝胶，其中巯基的自交联和胶原蛋白 I 的物理交联可调节杂化水凝胶的力学性能、黏度和抗降解性能，进而调控细胞扩散速率和形态变化，从而影响软骨分化。

3.4.2 化学交联

目前，大多数水凝胶是通过化学交联制备的。化学交联水凝胶通常具有良好的力学性能和更强的稳定性，主要的化学反应包括共轭反应、自由基聚合反应和酶促反应。其中共轭反应可以在相对温和的条件下进行，包括迈克尔加成反应、希夫碱反应和迪尔斯-阿尔德加成反应，是目前交联水凝胶的热点方法^[82]。Hou 等^[83]以二硫苏糖醇为交联剂，使 α -环糊精与丙烯酸基封端的聚乙二醇进行自组装，通过迈克尔加成反应合成了一种新型的三维交联水凝胶。其中包含物的通道型结晶结构在共轭过程后仍保留在水凝胶网络中。该水凝胶具有较好的生物降解性和稳定性，可作为药物控释载体和可注射组织工程支架。加热、紫外光辐射、高能辐射、电解和等离子体可引发该水凝胶产生自由基，且可利用其不饱和官能团或光敏官能团在热或光的作用下进行自由基聚合或交联，形成共价键。该水凝胶通常可用于深层伤口愈合治疗，结构稳定且易于调控^[84]。然而有毒的光引发剂、形成的自由基和紫外线会对嵌入的细胞造成伤害并导致细胞死亡。酶促反应形成的水凝胶是由谷氨酰胺转氨酶、酪氨酸酶、脲酶和辣根过氧化物酶等酶催化天然聚合物交联而成的，这些酶可防止水凝胶生物活性损失和快速凝胶化，且不产生有害物质^[85]。

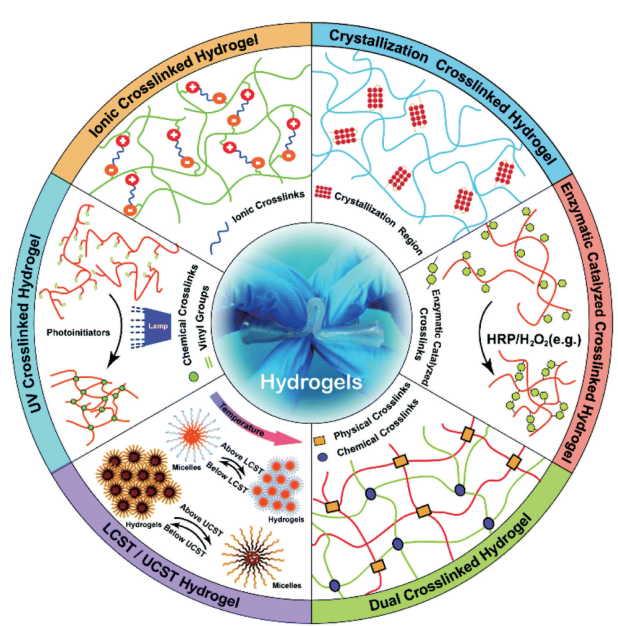


图 6 水凝胶的化学和物理交联^[75]

Fig. 6 Chemical and physical crosslinking of hydrogels^[75]

4 光热响应性水凝胶的应用

近年来，光热响应性水凝胶在组织工程领域被深入研究，得到了广泛的应用。本节进一步总结了近几年部分光热响应性水凝胶的研究成果(表 2)，结合最新实验案例，讨论了光热响应性水凝胶的不同用途以及功能实现效果。

4.1 作为敷料动态调控微环境

伤口敷料传统上用于保护伤口和促进愈合。但由于功能扩展，迫切需要一种既能作为保护屏障又能促

表 2 近几年部分光热响应性水凝胶的研究成果

Table 2 Some research results of photothermal response hydrogels in recent years

Hydrogel matrix	Photothermal nanomaterials	Construction methods	Research results	Ref.
PEGDA	Ag-SLS NPs, PPy-PDA NPs	One pot method of mixing preparation	Ag and PPy-PDA NPs have near infrared photothermal conversion ability, the hydrogels formed by Ag and PPy-PDA NPs show ultra-high photothermal activity and excellent antibacterial activity against Gram-negative bacteria (<i>Escherichia coli</i>) and Gram-positive bacteria (<i>Staphylococcus aureus</i>) <i>in vitro</i>	[86]
PVA	Au NPs/organic photothermal dyes	Through hydrogen bonds and hydrophobic interactions between chains, thermally reversible hydrogel junctions are formed	Under laser irradiation, engineered biomaterials undergo liquefaction within seconds, successfully releasing small molecules and proteins (enzymes) in their biological functional forms	[87]
CPH	—	The amide bond of PAM interacts with aniline molecules, <i>in situ</i> adsorption and induced aniline polymerization to form PAM/PANI transparent conductive gel	CPH has been successfully used to replace damaged peripheral nerves in excess of 10 mm because of its enhanced conductivity under near-infrared light, which promotes the conduction of bioelectrical signals	[88]

续表

Hydrogel matrix	Photothermal nanomaterials	Construction methods	Research results	Ref.
PAAm, Na Alg	Bi ₂ S ₃ NPs	Under ice bath conditions, APS and BIS were added to Na Alg solution and Bi ₂ S ₃ NPs were mixed to make a complex hydrogel	Hydrogels have some adhesion ability and can effectively promote wound healing without the use of any growth factors	[89]
MAA	QCSMOF-Van	Multifunctional hydrogels were synthesized by free radical polymerization and Schiff base reaction	Precisely regulates the balance of macrophage M1/M2 phenotypes, thereby promoting nerve and blood vessel regeneration and promoting rapid healing of chronic wounds	[90]
PAAm	Cs _x WO ₃	PAAm/Cs _x WO ₃ NRs composite hydrogel was prepared by cross-linking AAm and BIS induced by heat	Composite hydrogel film can locally heat skin wounds, accelerate healing, while maintaining more than 70% transparency, to achieve real-time observation of wounds	[91]
PDAEA, FeCl ₃ ³⁺	Fe ³⁺	PDAEA and FeCl ₃ were mixed to quickly form a gel phosphate buffer salt solution	It has a porous 3D microstructure and can be used for radionuclide loading, facilitating applications of radioisotope therapy and photothermal therapy in cancer treatment	[92]
Gel	PCD, Fe ³⁺	Photocrosslinking of citric ferric acid gel scaffolds with dual networks	PCD enables GPDPF to have significant antioxidant properties, which greatly promotes wound repair and regeneration by reducing inflammatory response and improving angiogenesis	[93]
NAGA	Graphene	The photoinitiator 2-hydroxy-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-2-methylphenylacetone (2959) was added to the NAGA monomer solution and integrated into the nanographene sheets	It has high tensile strength (about 1.7 MPa), good tensile property (about 400%) and self-recovery. <i>In vivo</i> animal experiments have also proved that GS hydrogel effectively accelerates the wound healing process by removing microorganisms, promoting collagen deposition and angiogenesis	[94]
PVA	CMC-Fe ³⁺	Chemical and physical co-crosslinked PVA network and physical cross-linked CMC-Fe ³⁺ network form an interpenetrating triple network	Hydrogels can be controlled by Fe ³⁺ , near-infrared irradiation and thermal stimulation to stabilize the temporary shape and quickly restore to permanent shape, with programmable multi-shape memory characteristics	[95]
PNIPAAm	GO	NIPAm, crosslinking agent and water mixed with photoinitiator were used as precursor for 3D printing	The reversible behavior of hydrogel can be adjusted by changing the GO content and the irradiation time of near infrared light	[96]
Gel	PEI-PPy	PEI-PPy mixed with gelatin solution to form a complex hydrogel	Near-infrared trigger characteristics, through the PEI-PPy nanoparticles for tissue engineering applications provide local high temperature, so as to change shape and fill the other area	[97]
PVA	pBP	PVA/pBP hydrogels were prepared by cold thawing (6 cold thawing cycles of suspension)	It has good biocompatibility and cell interaction, mechanical properties, and highly controllable near-infrared response drug release performance	[98]
SA	CaCO ₃ /PDA NPs	<i>In situ</i> conversion of CaCO ₃ /PDA-SA fluids to hydrogels by the interaction of Ca ²⁺ and alginate chains	Increased retention time of photothermal agents (CaCO ₃ /PDA NPs) at the tumor site, thus making it more favorable to generate hyperthermia through photothermal conversion to combat melanoma	[99]
HT	Ag NPs	The antioxidant TA acts as both a reducing agent and a stabilizer, and the coated silver nanoparticles are incorporated into the hydrogel	HTA hydrogels have rapid gelation, excellent injectable and biocompatibility, combined with near-infrared radiation to highly relieve inflammation, promote angiogenesis, and accelerate the healing process	[100]

Notes: PEGDA: poly (ethylene glycol) diacrylate; Ag-SLS: silver-sodium lignin sulfonate; PPy-PDA: polypyrrole-polydopamine; PVA: polyvinyl alcohol; CPH: conducting polymer hydrogel; PAM/PANI: polyacrylamide/polyaniline; PAAm, Na Alg: acrylamide hydrogels, sodium alginate; APS: ammonium persulfate; BIS: bisacrylamide; MAA: methacrylic anhydride modified gelatin and methacrylic anhydride modified oxidized sodium alginate; QC-SMOF-Van: a curcumin-based metal-organic framework; PDAEA: dopamine-conjugated poly (α,β -aspartic acid); PCD: dopamine functionalized poly (citric acid-ethylene glycol); NAGA: N-methacryloyl glycineamide; GS: graphene sheets; CMC-Fe³⁺: carboxymethyl cellulose-Fe³⁺; PNIPAAm: poly (N-isopropyl acrylamide); NIPAm: N-isopropyl acrylamide; GO: graphene oxide; PEI-PPy: polyethylenimine-polypyrrole nanocomplex; NIR: near infrared; pBP: polydopamine modified black phosphorus; SA: alginate acid sodium salt; HTA: HT refers hyaluronic acid grafted with tyramine and A refers AgNPs@TA; TA: tannic acid.

进伤口愈合过程的新型智能敷料。水凝胶因为其含水量高,且在透氧的同时也能阻隔细菌、降低炎症反应等特性,在伤口敷料方面应用广泛^[101]。而光热响应性水凝胶不仅具有传统水凝胶的优势,还能实现远端清洁控制,进而成为了十分具有竞争力的生物材料。Jin 等^[102]制备了以MXene 纳米纤维为核心、多巴胺-羟基磷灰石水凝胶为壳的血管生成促进和瘢痕预防创可贴,如图7所示。该系统中二烯丙基三硫化物的连续释放产生了 H_2S ,可成功诱导巨噬细胞极化成 M2-like 表型,调节免疫微环境并抑制伤口部位的过度炎症反应,从而有利于皮肤细胞的增殖,促进伤口愈合。Zhang 等^[103]利用壳聚糖/藻酸盐水凝胶负载释放 NO、 Ca^{2+} 和 Si^{4+} 的纳米颗粒,并将该复合水凝胶应用于小鼠皮肤缺损模型,结果表明,在近红外光照射下,该复合水凝胶可提供合适的微环境来加速伤口愈合,具有调节炎症、促进成纤维细胞增殖和刺激血管生成的功能。

4.2 作为载体控制药物释放

由天然衍生/合成的聚合物制备的水凝胶具有较高的生物相容性、较低的毒性和环境友好性,并且对水溶性小分子具有良好的通透性,可保持载入物质的活性^[38]。而且光热响应性水凝胶可通过近红外辐射改变形状,从而控制药物的递送,增强药物的靶向治疗。Zelikin 等^[87]通过在聚乙烯醇水凝胶中掺杂金纳米颗粒或有机光热染料,利用近红外光照射加热的方式远程控制该水凝胶的液化,控制药物的释放,如图8所示。在光照条件下,

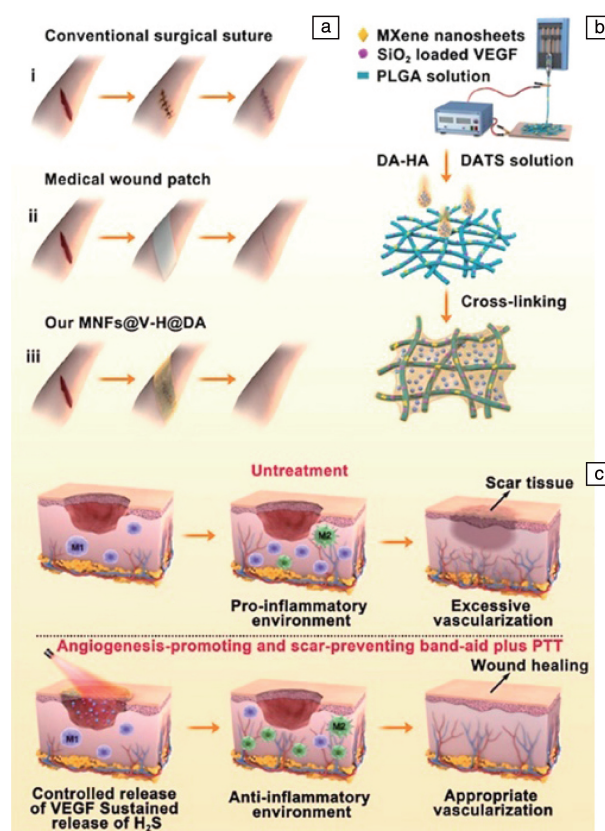


图7 MNFs@V-H@DA 的制备过程和伤口愈合过程^[102]

Fig. 7 Preparation process and wound healing process of MNFs@V-H@DA^[102]

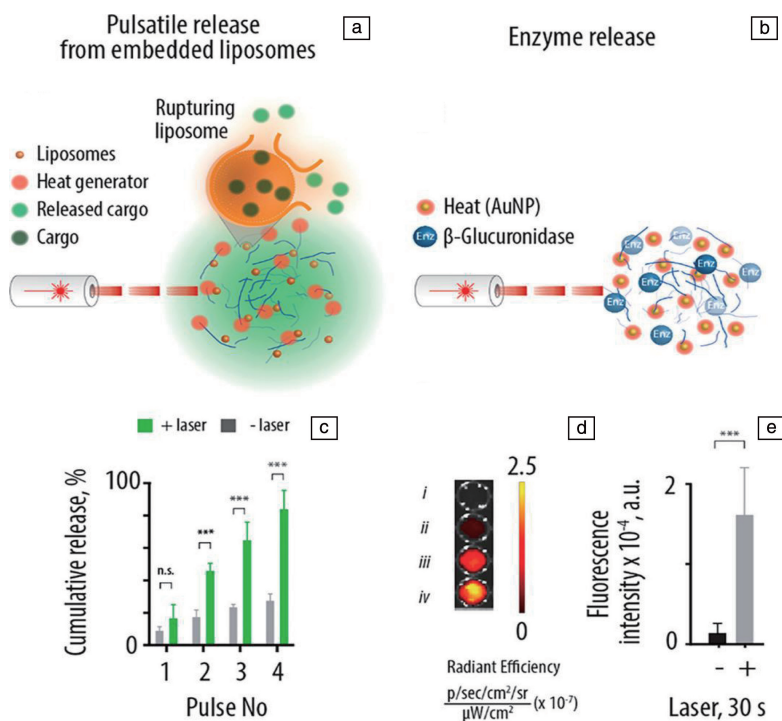


图8 近红外激光控制水凝胶释放负载物机理图^[87]

Fig. 8 Mechanism diagram of near-infrared laser controlled hydrogel releasing load^[87]

该材料在几秒内即可发生液化。通过脉冲近红外激光可以控制该水凝胶负载的小分子或者蛋白质(如酶)的释放,为控制聚合物给药提供了一个新方向。He 等^[104]通过将 DNA 水凝胶与基于 Ti_3AlC_2 的 MXene 作为光热剂和阿霉素作为负载化疗剂,建立了高效光热-化疗协同癌症治疗平台,在此平台上,该水凝胶具有优异的生物相容性和可注射性,以及可降解的 3D 网络结构,因此可作为载体,在动态近红外光下触发可编程的凝胶-溶液转换,进行药物输送,并且在温和的高温条件下增强生物体的药物摄取。Qu 等^[105]通过在聚 N-异丙基丙烯酰胺二元聚合物链中引入聚离子液体链,合成了一种光热调控的智能水凝胶,该智能水凝胶可作为近红外光/温控药物载体,实现高效可视化药物释放(30 min 内 40.8% 的药物释放率),并且还表现出优异的应变传感灵敏度、较短的响应时间和较高的耐久性,为创后组织修复提供了一种新的治疗方案。

4.3 作为支架促进组织再生

天然细胞外基质较差的力学行为和不可预测的生物降解性能极大地限制了它们的生物应用潜力,导致对不同功能的合成支架的需求量大大增加。而水凝胶由于其优异的溶胀性能和与软组织的相似性,被认为是最有前途的替代材料。并且光热响应性水凝胶作为细胞与组织生长和功能的支持结构,具有其独特的优势。

4.3.1 骨再生

骨修复是一个复杂的过程,涉及成骨干细胞、细胞外基质及骨诱导因子等之间的复杂联系。传统的骨移植是治疗骨缺损的普遍方法,然而受限于供体短缺、恢复时间较长、受感染风险较大等因素,鉴于光热水凝胶具有较高的水分、较强生物相容性、结构可控等优点,并且可注射水凝胶与不规则缺损组织的修复高度契合,因此,以水凝胶为支架的组织工程策略逐渐兴起。Ni 等^[106]制备了载血小板衍生生长因子的光聚合 ZIF-8-PDA 纳米颗粒的胶原水凝胶,并且通过实验表明,该复合支架具有优异的抗菌性能和良好的体外骨传导性能。

4.3.2 血管再生

创后或术后引起的缺血,需要及时恢复血液供应,这对于修复受损组织至关重要。随着再生医学的发展,研究发现,温和的加热可诱导血管内皮细胞的增殖从而增加损伤部位的血管密度,而血管生成又可以为新生组织提供氧气和营养,从而有助于加速伤口愈合和骨骼修复^[107, 108],如图 9 所示。因此光热响应性水凝胶成为了负载生物活性分子的理想材料。Liu 等^[109]开发了一种双交联水凝胶,可被近红外激光触发的同时还结合光热效应和 NO 释放,协同治疗细菌感染创面,释放的 NO 不仅

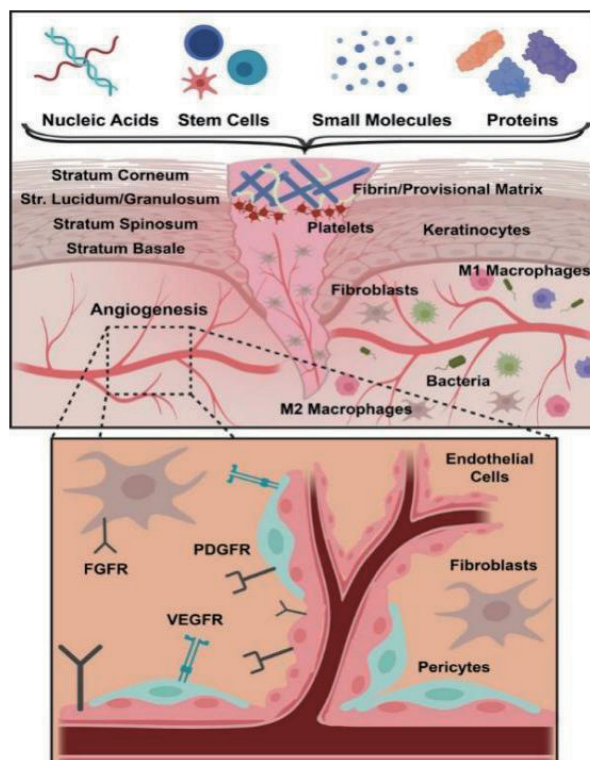


图 9 伤口愈合和伤口血管生成的细胞和分子成分概述图^[108]

Fig. 9 Summary diagram of the cellular and molecular components of wound healing and wound angiogenesis^[108]

可以增强水凝胶的抑菌作用,而且可以同时促进胶原沉积和血管生成,加速伤口愈合。

4.3.3 神经再生

外周神经损伤常导致神经传导障碍、慢性疼痛、瘫痪等,自体神经移植尽管是修复外周神经的常用手段,但仍受限于术后反复、供应受限、感觉恢复不完全等问题。目前神经组织工程利用天然或合成材料制备支架用于促进神经轴突生长,光热响应性水凝胶由于结合了优异的韧性、自愈性和敏感性,成为支架材料的首选。研究人员设计了一种具有良好外周神经功能的光热响应性可伸展的导电水凝胶。当机械延伸的时候水凝胶具有传导耐受性,因此适用于缝合在运动中意外牵拉的神经。实验结果显示,该水凝胶适用于严重外周神经损伤的修复,尤其是超过 10 mm 的神经缺失,并且还意外发现,利用近红外光进行照射时,该水凝胶的导电性会增加^[88]。Li 等^[110]采用表面改性技术和原位自由基聚合法制备了一种含有多巴胺盐酸盐修饰的多壁碳纳米管的光热响应载细胞自卷曲聚 N-异丙基丙烯酰胺水凝胶,该光热响应性水凝胶的三维空间结构可更好地调控施旺细胞的生长,并释放更多的神经生长因子,显著上调与髓鞘和细胞骨架相关的基因表达,进一步表明光热响应性水凝胶在神经再生领域具有较大的发展潜力。

4.4 肿瘤治疗

癌症治疗至今为止仍是人类社会面临的棘手问题，手术切除是恶性肿瘤的主要治疗方法，另外化疗、放疗等也能一定程度上抑制癌症的发展，但对正常器官和组织会造成原发性损伤，并存在复发、术后耐药性等问题。近年来具有非侵入、高效以及低毒特性的光热治疗受到了广泛关注，光热响应性水凝胶结合近红外光辐射和智能水凝胶实现远程环境响应性控制，减少了药物的副作用，

展现出了该方法在肿瘤领域的应用前景。Xu 等^[55]利用 3D 打印平台，设计了一种由海藻酸钠、结冷胶和聚多巴胺纳米颗粒组成的混合生物墨水，制备出了海藻酸钠-结冷胶@聚多巴胺杂化水凝胶支架，如图 10 所示，实验证明该水凝胶支架不仅可以在光热触发下加速药物释放，实现光热联合化疗抑制肿瘤细胞增殖和手术切除后的复发；而且还增强了人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移以及组织长入，促进了手术后的伤口愈合。

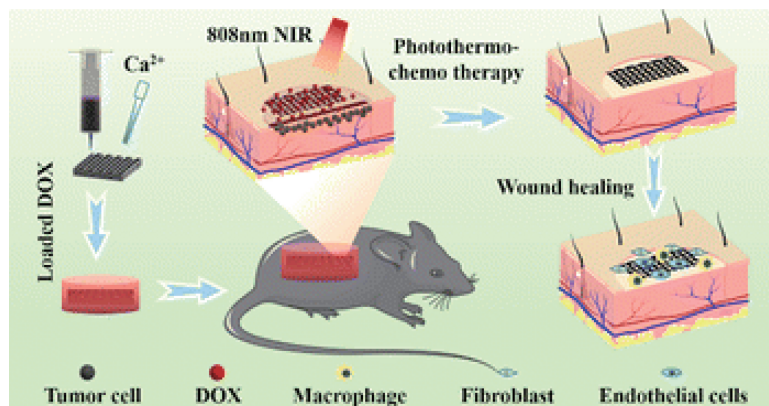


图 10 SA-GG@PDA 混合水凝胶支架涂覆阿霉素进行光热治疗^[55]

Fig. 10 Sodium alginate-gellan gum@ polydopamine (SA-GG@PDA) mixed hydrogel stent coated with doxorubicin (DOX) for photothermal therapy^[55]

5 结 语

在组织工程领域，水凝胶可作为药物的缓释载体、伤口敷料来调控受损组织的微环境，也可通过将它制成支架应用于组织再生。本文综述了近年来光热水凝胶的研究进展，首先介绍了各类智能水凝胶的分类及应用，其次讨论了光热响应水凝胶的光热转换材料、水凝胶基质、光热光源和构建方法，最后介绍了光热水凝胶近些年在组织工程领域的应用。

水凝胶作为组织再生的支架材料，可调控新生细胞生长，引导再生的组织从近端延伸到远端，光热响应的特性也愈发促进了水凝胶的开发，因此近年来，具有光热效应的水凝胶越来越受到关注，并广泛应用于伤口愈合和组织再生。随着纳米科学和高分子材料技术的快速发展，光热纳米材料在肿瘤治疗中的研究取得了重大进展，光热疗法可用于抗菌和抗肿瘤治疗，因为温和的局部热量可以模拟温泉效应，促进细胞增殖并加速伤口愈合。纳米材料的光热疗法不仅可以直接杀死肿瘤细胞，逆转耐药性，还可以增强免疫反应。近红外光诱导的荧光成像也可用于动态和无创地跟踪组织再生。值得注意的是，或许可以在近红外光照射产生高温的条件下，设计研发新型光热材料，用于肿瘤治疗。

光热水凝胶发展至今普遍呈现出智能、无害、复杂的趋势，但在此过程中，也出现了一些引人深思的问题：如何准确控制水凝胶的物理化学性质，实现时空调控；如何根据动物体内环境的动态变化实现动物体内动态智能给药？如何制备不含潜在毒性的交联剂的水凝胶；如何尽可能简易地综合各种材料的优点并加以应用等。目前正在进行的研究重点是通过改变水凝胶的添加物类型和种类，来提高水凝胶的生物和力学特性，制备光热响应水凝胶；通过具体地研究这些光热水凝胶所构建的微环境，并利用这些光热水凝胶的有效功能来进一步运用于临床。

尽管目前已经开发出许多措施来合成光热水凝胶，但目前光热水凝胶的研究仍然存在部分缺陷，如大多数光热水凝胶的工作温度需要达到 50℃，甚至高达 60℃，而人体组织细胞难以承受如此高温，会对组织造成不可忽视的损伤。因此，开发接近人体温度的水凝胶，并应用于临床，还需深入研究。在未来的临床治疗中，还应该根据不同患者不同部位的耐受极限，更准确地区分照射时间和照射部位。此外，一些光热水凝胶的制备依赖于有毒的交联剂，如戊二醛，这也可能对生物体产生损伤。更多具有良好生物安全性的生产方法，如物理交联，应用无毒化学交联剂或充分去除化学交联剂的制备方法，

可能需要进一步的研究和实践。

综上所述,光热响应性水凝胶具有优异的组织再生和肿瘤治疗效果,可以促进组织修复和肿瘤治疗。未来,研究人员可以深入利用光热响应性水凝胶的优势,将它纳入其他治疗方法中,以克服缺点、拓宽应用范围、提高疗效、降低成本。

随着新技术的兴起,未来将发展出更先进的光热水凝胶移植。首先是在合适的条件下(温度温和、照射强度低、照射时间短、较长的光波等)建立高效的抗菌处理体系。其次,需要开发生物安全性更高的光热剂,特别是生物可降解的光热剂和水凝胶基质。再者,能够靶向递送抗菌药物的微/纳米水凝胶系统 also 具有重要意义。结合临床应用,开发透明光热水凝胶对于实时观察和诊断伤口状态也是必不可少的。此外,光热水凝胶可以响应细菌刺激并输出相应的指示信号,这将是一个不落窠臼的新兴方向。

参考文献 References

- [1] NIEMCZYK-SOCZYŃSKA B, ZASZCZYŃSKA A, ZABIELSKI K, *et al.* Materials[J], 2021, 14(22): 6899.
- [2] KIM Y, SON K H, LEE J W. Materials[J], 2021, 14(22): 6821.
- [3] LI Y, MA Z, REN Y, *et al.* Frontiers in Neurology[J], 2021, 12: 768267.
- [4] THARAKAN S, KHONDKAR S, ILYAS A. Sensors[J], 2021, 21(22): 7477.
- [5] JAFARIHAGHIGHI F, ARDJMAND M, MIRZADEH A, *et al.* Cell and Tissue Banking[J], 2020, 21(3): 377–403.
- [6] ZHAO J, BAI L, REN X K, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2019, 97: 344–359.
- [7] LEE J H, KIM H W. Journal of Tissue Engineering[J], 2018, 9: 1–4.
- [8] SERNA J A, RUEDA-GENSINI L, CÉSPEDES-VALENZUELA D N, *et al.* Polymers[J], 2021, 13(19): 3263.
- [9] COŞMAN B P, BUCĂȚARIU S M, CONSTANTIN M, *et al.* Gels[J], 2022, 8(12): 824.
- [10] ZHANG Z, HU Y, MA H, *et al.* Polymers[J], 2022, 14(23): 5247.
- [11] ANSARI M J, RAJENDRAN R R, MOHANTO S, *et al.* Gels[J], 2022, 8(7): 454.
- [12] XU X, WANG L, JING J, *et al.* Frontiers in Bioengineering and Biotechnology[J], 2022, 10: 912497.
- [13] ZHANG J, WANG Y, SHU X, *et al.* Carbohydrate Polymers[J], 2023, 314: 120918.
- [14] WANG Z, JIN X, ZHANG B, *et al.* Journal of Orthopaedic Translation[J], 2023, 40: 104–115.
- [15] LIU X, DOU G, LI Z, *et al.* Advanced Science[J], 2022, 9(21): 2105650.
- [16] XU L, BAI E, ZHU Y, *et al.* Pharmaceutics[J], 2023, 15(1): 257.
- [17] ZOHREBAND Z, ADELI M, ZEBARDASTI A. International Journal of Biological Macromolecules[J], 2021, 182: 2048–2055.
- [18] EL-HUSSEINY H M, MADY E A, HAMABE L, *et al.* Materials Today Bio[J], 2022, 13: 100186.
- [19] FAN D, STAUFER U, ACCARDO A. Bioengineering[J], 2019, 6(4): 113.
- [20] LEI L, BAI Y, QIN X, *et al.* Gels[J], 2022, 8(5): 301.
- [21] LAVRADOR P, ESTEVES M R, GASPAR V M, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2021, 31(8): 2005941.
- [22] FIGUEROA-PIZANO M D, VÉLAZ I, PEÑAS F J, *et al.* Carbohydrate Polymers[J], 2018, 195: 476–485.
- [23] VEJIASILPA K, MAQSOOD I, SCHULZ-SIEGMUND M, *et al.* International Journal of Molecular Sciences[J], 2023, 24(1): 572.
- [24] LAVANYA K, CHANDRAN S V, BALAGANGADHARAN K, *et al.* Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications[J], 2020, 111: 110862.
- [25] SAID S S, CAMPBELL S, HOARE T. Chemistry of Materials[J], 2019, 31(14): 4971–4989.
- [26] FU F, CHEN Z, WANG H, *et al.* Nanoscale[J], 2019, 11(22): 10846–10851.
- [27] OSSIPOV D A, ROMERO A B, OSSIPOVA E. Carbohydrate Polymers[J], 2018, 180: 145–155.
- [28] CHEAH E, BANSAL M, NGUYEN L, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2023, 158: 87–100.
- [29] MA Y, YANG J, HU Y, *et al.* Colloids and Surfaces B-Biointerfaces[J], 2022, 220: 112947.
- [30] XU J, LI Y, YANG J, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2023, 230: 123257.
- [31] ZHANG J, SHANG Z, JIANG Y, *et al.* Regenerative Biomaterials[J], 2021, 8(1): rbaa047.
- [32] HOSSEINFAR T, SHEYBANI S, ABDOUSS M, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2018, 106(2): 349–359.
- [33] ZHANG M, LI L, AN H, *et al.* Gels[J], 2021, 7(4): 152.
- [34] MANTHA S, PILLAI S, KHAYAMBASHI P, *et al.* Materials[J], 2019, 12(20): 3323.
- [35] BASAK S. Biotechnology and Bioprocess Engineering[J], 2020, 25(5): 655–669.
- [36] YANG Y, ZHANG Y, XIE S, *et al.* Materials Chemistry Frontiers[J], 2021, 5(9): 3524–3548.
- [37] SUN A, HE X, JI X, *et al.* Chinese Chemical Letters[J], 2021, 32(7): 2117–2126.
- [38] MA H, YU G, CHENG J, *et al.* Biomacromolecules[J], 2023, 24(2): 868–885.
- [39] LI X, ZHANG D, LU G, *et al.* Advanced Materials[J], 2021, 33(38): 2102799.
- [40] CUI X, RUAN Q, ZHUO X, *et al.* Chemical Reviews[J], 2023, 123(11): 6891–6952.
- [41] PHAN L M T, VO T A T, HOANG T X, *et al.* Nanomaterials[J], 2021, 11(4): 906.

- [42] LV Z, HE S, WANG Y, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2021, 10(6): e2001806.
- [43] SHI X, TIAN Y, LIU Y, *et al.* *Frontiers in Oncology*[J], 2022, 12: 939365.
- [44] KIM D, AMATYA R, HWANG S, *et al.* *Pharmaceutics*[J], 2021, 13(4): 575.
- [45] LI Z, CHEN Y, YANG Y, *et al.* *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*[J], 2019, 7: 293.
- [46] PIKULA K, JOHARI S A, GOLOKHVAST K. *Nanomaterials*[J], 2022, 12(23): 4149.
- [47] HUANG H, WANG X, WANG W, *et al.* *Biomaterials*[J], 2022, 280: 121289.
- [48] LIU Y, BHATTARAI P, DAI Z, *et al.* *Chemical Society Reviews*[J], 2019, 48(7): 2053–2108.
- [49] ZHEN X, PU K, JIANG X. *Small*[J], 2021, 17(6): 2004723.
- [50] LU T Y, CHIANG C Y, FAN Y J, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2021, 13(8): 10287–10300.
- [51] LIU H, YANG Y, LIU Y, *et al.* *Advanced Science*[J], 2020, 7(7): 1903129.
- [52] YUE Y, ZHAO X. *International Journal of Molecular Sciences*[J], 2021, 22(1): 399.
- [53] YU C, XU L, ZHANG Y, *et al.* *ACS Applied Polymer Materials*[J], 2020, 2(10): 4289–4305.
- [54] XIONG J, BIAN Q, LEI S, *et al.* *Nanoscale*[J], 2021, 13(10): 5369–5382.
- [55] XU L, CHEN Y, ZHANG P, *et al.* *Biomaterials Science*[J], 2022, 10(19): 5648–5661.
- [56] HAO M, CHEN B, ZHAO X, *et al.* *Materials Chemistry Frontiers*[J], 2020, 4(9): 2571–2609.
- [57] SEABERG J, MONTAZERIAN H, HOSSEN M N, *et al.* *ACS Nano*[J], 2021, 15(2): 2099–2142.
- [58] PARK W, SHIN H, CHOI B, *et al.* *Progress in Materials Science*[J], 2020, 114: 100686.
- [59] CHEN X, TONG R, SHI Z, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2018, 10(3): 2328–2337.
- [60] SU J, LI J, LIANG J, *et al.* *Life*[J], 2021, 11(10): 1016.
- [61] KARAMI F, SABER-SAMANDARI S. *Biomedical Materials (Bristol, England)*[J], 2023, 18(2): acb0a3.
- [62] GHAFARI-BOHLOULI P, SIMIŃSKA-STANNY J, JAFARI H, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2023, 232: 123348.
- [63] WANG X, ZHAO D, LI Y, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2023, 232: 123413.
- [64] ALULA K, ADALI T, HAN E O. *Bio-Medical Materials and Engineering*[J], 2023, 34(1): 77–93.
- [65] ELKHOURY K, MORSINK M, SANCHEZ-GONZALEZ L, *et al.* *Bio-active Materials*[J], 2021, 6(11): 3904–3923.
- [66] BOLANTA S O, MALIJKAUSKAITE S, MCGOURTY K, *et al.* *ACS Omega*[J], 2022, 7(11): 9108–9117.
- [67] CHEN X, ZHANG M, ZHU D, *et al.* *European Polymer Journal*[J], 2023, 196: 112252.
- [68] BABALUEI M, MOTTAGHITALAB F, SEIFALIAN A, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2023, 236: 124005.
- [69] LI C, HE X, LI Q, *et al.* *NPG Asia Materials*[J], 2023, 15(1): 1–10.
- [70] LIU J, QU M, WANG C, *et al.* *Small*[J], 2022, 18(17): 2106172.
- [71] SUN Z, LYU F, WU S, *et al.* *Carbohydrate Polymers*[J], 2022, 295: 119852.
- [72] WANG G, YUAN N, LI N, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2022, 14(31): 35319–35332.
- [73] JIANG B, LIU X, YANG C, *et al.* *Science Advances*[J], 2020, 6(41): eabc4824.
- [74] WEI S, QIU H, SHI H, *et al.* *ACS Nano*[J], 2021, 15(6): 10415–10427.
- [75] HU W, WANG Z, XIAO Y, *et al.* *Biomaterials Science*[J], 2019, 7(3): 843–855.
- [76] CHEN C, WANG J, XU Z, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2023, 247: 125595.
- [77] WANG J, WANG L, WU C, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2020, 12(41): 46816–46826.
- [78] DHAND A P, GALARRAGA J H, BURDICK J A. *Trends in Biotechnology*[J], 2021, 39(5): 519–538.
- [79] GENEVRO G M, DE M M A, BEPPU M M. *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2019, 128: 401–405.
- [80] MIHAJLOVIC M, STAROPOLI M, APPAVOU M S, *et al.* *Macromolecules*[J], 2017, 50(8): 3333–3346.
- [81] CAO H, LI Z, CHEN Y, *et al.* *Composites Part B: Engineering*[J], 2023, 263: 110871.
- [82] LU C H, YU C H, YEH Y C. *Acta Biomaterialia*[J], 2021, 130: 66–79.
- [83] HOU D D, GENG X, YE L, *et al.* *Frontiers of Materials Science in China*[J], 2010, 4(1): 70–77.
- [84] KANG S, KIM T, KIM B, *et al.* *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*[J], 2018, 68: 1–5.
- [85] ZHONG Y, LI P, HAO J, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2020, 12(5): 6471–6478.
- [86] CHEN Q, LI S, ZHAO W, *et al.* *Biomaterials Advances*[J], 2022, 138: 212873.
- [87] PEDERSEN S L, HUYNH T H, PÖSCHKO P, *et al.* *ACS Nano*[J], 2020, 14(7): 9145–9155.
- [88] DONG M, SHI B, LIU D, *et al.* *ACS Nano*[J], 2020, 14(12): 16565–16575.
- [89] ZHOU R, ZHOU Q, LING G, *et al.* *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*[J], 2023, 660: 130832.
- [90] HUANG K, LIU W, WEI W, *et al.* *ACS Nano*[J], 2022, 16(11): 19491–19508.
- [91] XIE G, ZHOU N, DU S, *et al.* *Fundamental Research*[J], 2022, 2(2): 268–275.

- [92] WANG Y, LI L, SHI X, *et al.* Particle & Particle Systems Characterization[J], 2020, 37(2): 1900421.
- [93] LUO M, DOROTHY W D, NIU W, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2022, 431: 133596.
- [94] HUI Y, YAN Z, YANG H, *et al.* ACS Applied Bio Materials[J], 2022, 5(10): 4741–4759.
- [95] WANG Y Q, ZHU Y, WANG J H, *et al.* Composites Science and Technology[J], 2021, 206: 108653.
- [96] ZHANG L, ZHANG X, LI L, *et al.* Macromolecular Materials and Engineering[J], 2020, 305(2): 1900718.
- [97] SATAPATHY M K, NYAMBAT B, CHIANG C W, *et al.* Molecules[J], 2018, 23(6): 1256.
- [98] YANG G, WAN X, GU Z, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2018, 6(11): 1622–1632.
- [99] LU J, WANG W, XU Z, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science[J], 2023, 633: 657–667.
- [100] CHANG R, ZHAO D, ZHANG C, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2023, 226: 870–884.
- [101] OPT V R C, WALBOOMERS X F, JANSEN J A, *et al.* Tissue Engineering Part B: Reviews[J], 2020, 26(3): 230–248.
- [102] JIN L, GUO X, GAO D, *et al.* Bioactive Materials[J], 2022, 16: 162–172.
- [103] ZHANG M, FAN Z, ZHANG J, *et al.* International Journal of Biological Macromolecules[J], 2023, 232: 123445.
- [104] HE P P, DU X, CHENG Y, *et al.* Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)[J], 2022, 18(40): e2200263.
- [105] QU X, LIU J, WANG S, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2023, 453: 139785.
- [106] NI T, ZHU Y, HAO L, *et al.* Materials & Design[J], 2022, 217: 110643.
- [107] ZHANG X, TAN B, WU Y, *et al.* Polymers[J], 2021, 13(13): 2100.
- [108] VEITH A P, HENDERSON K, SPENCER A, *et al.* Advanced Drug Delivery Reviews[J], 2019, 146: 97–125.
- [109] LIU H, ZHU X, GUO H, *et al.* Applied Materials Today[J], 2020, 20: 100781.
- [110] LI G, ZHANG L, HAN Q, *et al.* Composites Part B: Engineering[J], 2023, 254: 110551.

(编辑 费蒙飞)