

采用动态化学键构建自愈性水凝胶及其应用

董雨萌 陈 铭 张翔珂 张新宇 阎雪莹*

黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040

【摘要】：水凝胶是一种网状交联三维结构并且具有良好吸水性能的软材料，现已应用在多种领域。但传统水凝胶不可重塑变形，受到破坏之后不能自我修复。因此，有必要制备可塑性变形的自愈性水凝胶来实现对其形状重塑和循环使用的目的。本文分别讨论了不同化学共价键制备自愈性水凝胶的方法及研究进展，如亚胺键/酰胺键、硼酸脂键、二硫键以及 Diels-Alder 反应等，并总结其在药物载体、伤口敷料、组织工程中的应用，并对其未来发展前景进行展望，以期为此类水凝胶的设计、制备与应用提供参考。

【关键词】：自愈性水凝胶；动态共价键；构建方法；药物载体；临床应用

Construction of self-healing hydrogels by dynamic chemical bonding and its application

Yumeng Dong, Ming Chen, Xiangke Zhang, Xinyu Zhang, Xueying Yan*

Heilongjiang University Of Chinese Medicine Heilongjiang Harbin 150040

Abstract: Hydrogel is a kind of mesh three-dimensional structure and soft material with good water absorption performance, has been applied in various fields. However, traditional hydrogels cannot be reshaped and deformed, and they cannot repair themselves after being damaged. Therefore, it is necessary to prepare plastically deformable self-healing hydrogels for the purpose of remodeling and recycling. This paper discusses the methods and research progress of preparing self-healing hydrogels with different chemical covalent bonds, such as imine bond/hydrazone bond, borate bond, disulfide bond and Diels-Alder reaction, and summarizes their applications in drug carriers, wound dressings and tissue engineering, and prospects for their future development. In order to provide reference for the design, preparation and application of this kind of hydrogel.

Keywords: Self-healing hydrogel; Dynamic covalent bond; Construction method; Drug carrier; Clinical application

水凝胶具有三维网络结构，在不同环境刺激下可以相应的膨胀或收缩^[1]。亲水性使它们能够在水中溶胀数百倍却不溶解^[2]。水凝胶交联前聚合物易溶于水，交联后聚合物处于凝胶状态，并且具有确定形状^[3]。因其具有良好的生物相容性、生物降解性、亲水性，已被广泛应用在组织工程^[4-5]和药物递送领域^[6-7]，为细胞的黏附、迁移和分化提供了可调的三维支架^[8]。传统水凝胶不能在破碎后自我修复，致使寿命缩短；另外凝胶时间过长可能会导致药物的扩散和丢失，凝胶时间过短又有可能导致注入困难。普通的水凝胶在药物递送系统中主要依靠药物本身的扩散和材料的降解进行药物的释放，这种释放缺乏特异性和可控制性，使药物递送达不到预期效果^[9-10]。

随着高分子材料技术的迅速发展，研究人员研发出多种智能型水凝胶。其中的自愈性水凝胶是一类可以在遭到机械力破坏后自发愈合，恢复其外观、结构、功能的新型水凝胶^[11]，保证了使用过程中材料的安全性和可靠性。根据网络结构的键合方式可分为化学交联和物理交联。此外，通过结构设计可使自愈性水凝胶在空间和时间上控制化疗药物^[12]、蛋白质^[13]或细胞^[14]等的释放。绝大多数水凝胶载药后注射进入人体后，会被挤压成大量凝胶碎片，比表面积急剧增大，造成药物突释，还不利于药物在病灶处的滞留与缓释。而载药后的自愈性水凝胶以半固体形式原位注射至病灶处，自修复成完整的一块水凝胶。

这一方法不仅可以将高浓度药物富集于病灶处，还可有效避免药物流失。得益于这些独特的优势，自愈性水凝胶常用来构建形成各类新型智能材料。本文将介绍自愈性水凝胶基于不同动态共价键的制备方法并对其在医学领域的应用进行综述，旨在对自愈性水凝胶的发展和应用前景进行展望，并为疾病治疗方法技术提供新的思路与方法。

1 基于动态共价键交联的自愈性水凝胶的构建

利用动态共价键构建凝胶网络是一种重要方法。这种自愈性水凝胶含有可逆的动态共价键，其可以在具有或不具有特定刺激（热，光或 pH）的情况下，在受损区周围重新形成新的共价键从而实现自修复。这种动态共价键的形成方式包括亚胺键、硼酸脂键、二硫键、可逆 Diels-Alder 环加成反应等，目前已制备了多种自愈性水凝胶。

1.1 亚胺键/酰胺键型自愈性水凝胶

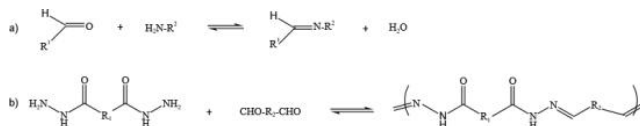


图 1^[15] a) 亚胺键的水解/形成；b) 形成酰胺键的缩聚反应

亚胺键又称席夫碱键，通常由氨基和醛基缩聚而成，在一定条件下可以实现自我修复。含有亚胺键的聚合物品种繁多，

合成简单, 无需催化, 已成为智能材料领域的研究新热点^[16], 并被广泛应用到自愈性水凝胶的制备中。酰胺键是由醛和肼通过缩聚反应生成的, 属于亚胺键的一种。

郑日权等^[17]将改性的双醛基纳米纤维素与羧甲基壳聚糖相结合, 制备了一种含有亚胺键纳米纤维素的自愈性水凝胶。该体系既避免了小分子交联剂反应产生的生物毒性。同时, 亚胺键的动态可逆性使得材料对外界的环境产生多重响应性, 满足不同的应用需求。自我修复测试中, 断裂水凝胶对应接触后重新愈合成原有形状, 遇水不会发生分裂, 且弯折时缺口也不会裂开, 这表明了该水凝胶拥有较强的自愈合能力。

1.2 硼酸酯键型自愈性水凝胶

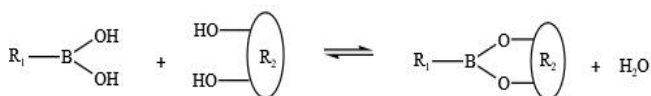


图2 硼酸缩合反应示意图

硼酸酯键是二醇和硼酸在水溶液中络合形成的可逆共价键, 自愈合条件温和且具有多重响应性, 但制备方法比较复杂。为了克服这些缺点及不足, 林文静等^[18]人申请专利, 发明了一种基于硼酸酯键的双交联自愈性水凝胶, 将丙烯酸酯、二硫苏糖醇、含双键的苯硼酸化合物在单一锅法混合后进行两个阶段的紫外光固化操作即可得到基于硼酸酯键的双交联自愈性水凝胶。该自愈性水凝胶在 pH7.4-8.6 之间可实现自愈, 切成两半的凝胶重新拼接时, 断面的羟基和硼酸根离子重新结合形成硼酸酯键完成修复; 当在断面滴加去离子水湿润后, 凝胶表面暴露的硼酸酯基团会向解离状态移动, 从而断面上生成更多的硼酸根离子和羟基, 使断面能够更快修复, 体现良好的自修复性能。

1.3 二硫键型自愈性水凝胶

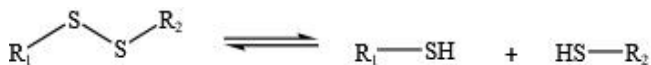


图3 二硫键的断裂/生成

二硫键是一种典型的动态共价键, 广泛存在于动植物体中。Wen 等^[19]研发了一种具有快速自愈合和优异力学性能的新型多功能聚氨酯水凝胶, 其动态二硫键嵌入在硬链段中, 并且主要封闭在粘弹性硬链段微域中。自愈合实验中, 拼接后的自愈合水凝胶仍然可以被拉伸到高度延伸状态而不断裂, 并承受 1kg 的重量载荷, 这证明了该水凝胶具有显著的自愈合能力和优异的拉伸性能。

1.4 Diels-Alder 环加成反应型自愈合水凝胶



图4 Diels-Alder 反应机理

Diels-Alder 反应又名双烯合成, 是由共轭双烯与烯烃或炔烃反应生成六元环^[20]。Li 等^[21]通过 Diels-Alder 反应制备了一系列具有自修复功能的果胶/壳聚糖水凝胶。切割-愈合循环实验结果表明, 在温和的条件下, 合成的果胶-壳聚糖杂化水凝胶具有良好的自修复性能,

目前, 只有有限的动态共价键已广泛用于合成化学自修复凝胶, 还有很多动态化学键及可逆反应可应用于自愈合水凝胶的构建。

2 动态共价键交联的自愈性水凝胶的应用

动态共价键交联的水凝胶因其较高的机械强度, 优异的力学性能和自修复性能, 在多个领域具有广阔的应用前景。目前已应用在组织工程、细胞培养和药物递送系统中; 也用于开发复杂的软结构, 如软制动器和机器人装置^[22]; 在工业领域可用作涂料和密封胶^[23]。本文主要综述在生物医学领域的应用, 主要有以下几个方面。

2.1 在药物载体中的应用

近年来, 肿瘤发病率逐年上升并造成大量死亡。一些化疗药物虽具有较高的抗肿瘤活性, 但溶解度较差, 可获得性较低, 并且有毒副作用, 影响治疗效果, 给患者带来疼痛。而水凝胶的三维网络结构, 可以有效地以可控释放的方式包埋并释放不同疏水和亲水的治疗分子, 包括核酸、蛋白质、多肽、抗体、抗癌药物等^[24]。

Bai 等^[25]利用多醛聚乙二醇交联剂与壳聚糖交联, 合成了亚胺键动态连接的可注射自愈水凝胶。该水凝胶具有优异的力学性能、理想的生物相容性, 作为药物载体成功用于体内小鼠模型, 它可以将高浓度的抗肿瘤药物 (DOX) 输送到所需的位置, 以安全的水平进行可持续的释放。治疗过程具有良好的可操作性, 预防了结肠癌的复发。

2.2 在伤口敷料及促进伤口愈合中的应用

由于皮肤的频繁运动和拉伸, 传统的伤口敷料难以适应体表可拉伸部位 (如肘部、臀部和膝盖) 的运动伤口, 且易造成感染。Li 等^[26]基于己二酸二酰肼改性透明质酸、苯甲醛基团官能化聚 (乙二醇)-共聚 (甘油癸二酸酯) 和墨鱼黑色素纳米粒子, 开发了一系列可注射的自愈光热双动态席夫碱网络水凝胶。它们具有出色的组织粘附性、拉伸性和自愈性, 使其能够

适应伤口的频繁移动。同时,这种水凝胶可通过光热抗菌疗法预防和治疗运动伤口感染,并具有促进伤口愈合的多种功能。

2.3 在组织工程中的应用

注射含有抗炎和组织再生特性的药物的水凝胶可以成为促进牙周炎牙周再生的有效治疗方法。Guo 等^[27]制备出了由动态席夫碱键和动态配位键的动态交联网络形成的多糖水凝胶。该水凝胶显示出快速的凝胶过程、可注射性和出色的自愈性能。CCK-8 测定结果显示没有细胞毒性,表明具有双动态键的可注射自愈水凝胶可以安全地用于牙周病的治疗。

2.4 在神经组织工程中的应用

Tseng 等^[28]利用价廉易得的原料(壳聚糖和聚乙二醇衍生物)制备了基于亚胺键的动态交联自愈性水凝胶,用于治疗中枢神经系统缺陷。在斑马鱼胚胎神经损伤模型中,以这一自愈性水凝胶做为干细胞载体,注入神经球样祖细胞。数据表明,这种新型自愈性的水凝胶在修复中枢神经系统方面具有潜力,是修复神经功能的新策略。

3 自愈性水凝胶当前的不足及局限性

动态共价键构建的自愈性水凝胶具有良好的力学性能,但对自修复环境要求较高。例如,酰胺键只能在温和的酸性条件下保持稳定,通过可逆酰胺键交联的可注射自愈性水凝胶不能应用于胃粘膜修复支架,因为胃中过量的酸将导致酰胺键的破

裂并因此导致凝胶-溶胶转变,致使支架失效^[29]。且由脂肪胺和芳香醛或脂肪醛生成的亚胺在中性水中形成和水解较快,但稳定性较低。在 pH 值 8 或以下时,大多数脂肪族胺主要是质子化的,平衡向水解方向移动,以致亚胺几乎检测不出来^[30]。另外,可注射的自愈性水凝胶用于局部治疗可针对患病部位进行较为精确性的药物释放,提高了药物的生物利用度,增强了其药物治疗效果,并减少了药物的不良反应,但可注射水凝胶的黏度和机体的排斥反应也是限制应用的一个因素。部分水凝胶制备时需要通过外部刺激才能触发自修复能力不仅会消耗能量,还会使自修复性能变得复杂,从而制备困难,成本增加。这些局限对自愈性水凝胶的制备技术提出了更高要求。

4 展望

本文主要介绍了几种可逆共价键自愈性水凝胶的合成机理及其应用,自愈性水凝胶与常规水凝胶相比,拥有优越的智能控制功能,且具有更长的使用寿命,在未来有良好的发展前景,但保持产物的相对稳定性将是未来急需解决的问题。因此寻找低廉的原材料,简化制备流程,优化制备工艺,研究开发具有高机械强度的自修复水凝胶将是未来的发展趋势。关注水凝胶性能的改进,将自修复功能和其他功能(如导电性,磁性和发光性)整合到一个凝胶体系中,提高水凝胶的愈性效率也是未来的研究重点。

参考文献:

- [1] Singh S K, Dhyani A, Juyal D. Hydrogel: Preparation, characterization and applications[J]. The Pharma Innovation, 2017, 6(6, Part A): 25.
- [2] Wei Y, Zeng Q, Hu Q, et al. Self-cleaned electrochemical protein imprinting biosensor basing on a thermo-responsive memory hydrogel[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2018, 99: 136-141.
- [3] Ahmed E M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review[J]. Journal of advanced research, 2015, 6(2): 105-121.
- [4] Iqbal H, Khan B A, Khan Z U, et al. Fabrication, physical characterizations and in vitro antibacterial activity of cefadroxil-loaded chitosan/poly (vinyl alcohol) nanofibers against Staphylococcus aureus clinical isolates[J]. International journal of biological macromolecules, 2020, 144: 921-931.
- [5] Zhou K, Yu P, Shi X, et al. Hierarchically porous hydroxyapatite hybrid scaffold incorporated with reduced graphene oxide for rapid bone ingrowth and repair[J]. ACS nano, 2019, 13(8): 9595-9606.
- [6] 俞磊,李奇龙,周靖娥,等.一种光聚合水凝胶局部药物递送系统及制备方法和应用:CN106474049A[P].2017.
- [7] 张圆圆,杜丽娜,金义光.环境敏感型水凝胶在药物递送中的应用[J].药学报,2021.
- [8] Hsu R S, Chen P Y, Fang J H, et al. Adaptable microporous hydrogels of propagating NGF - gradient by injectable building blocks for accelerated axonal outgrowth[J]. Advanced Science, 2019, 6(16): 1900520.
- [9] 鲍艺,卢小鸾,孙晓霞,等.自愈性水凝胶的制备及其在生物医学中的应用研究进展[J].化工新型材料,2020(2):5.
- [10] 崔宇韬,刘贺,冀璇,等.智能响应性水凝胶作为药物递送系统的研究与应用[J].中国组织工程研究,2019,23(34):8.
- [11] 李永三,徐艳双,陶磊,等.基于动态共价键的自愈性水凝胶及其在医学领域的应用[J].高分子学报,2020,51(1):10.
- [12] Balakrishnan B, Joshi N, Thorat K, et al. A tumor responsive self healing prodrug hydrogel enables synergistic action of doxorubicin and miltefosine for focal combination chemotherapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2019, 7(18): 2920-2925.

- [13] Cho I S, Ooya T. An injectable and self-healing hydrogel for spatiotemporal protein release via fragmentation after passing through needles[J]. Journal of Biomaterials science, Polymer edition, 2018, 29(2): 145-159.
- [14] Wang H, Zhu D, Paul A, et al. Covalently adaptable elastin - like protein - hyaluronic acid (ELP - HA) hybrid hydrogels with secondary thermoresponsive crosslinking for injectable stem cell delivery[J]. Advanced functional materials, 2017, 27(28): 1605609.
- [15] 张潇月, 朴文香. 动态共价化学的研究进展[J]. 科学技术创新, 2019(19): 39-41.
- [16] 雷星锋, 连如贺, 薛书宇, 等. 基于动态亚胺键的热固性聚酰亚胺的构建及自修复特性研究[J]. 高分子通报, 2019(10): 7.
- [17] 郑日权, 许小燕, 徐浩, 光晓翠, 卢麒麟. 基于动态共价键的纳米纤维素智能凝胶构建[J]. 闽江学院学报, 2021, 42(05): 66-75.
- [18] 林文静, 潘国懿, 严敬烨, 等. 一种基于硼酸酯键的双交联自修复水凝胶及其制备方法和应用: CN112062946A[P]. 2020.
- [19] Wen J, Jia Z, Zhang X, et al. Tough, thermo-Responsive, biodegradable and fast self-healing polyurethane hydrogel based on microdomain-closed dynamic bonds design[J]. Materials Today Communications, 2020, 25: 101569.
- [20] 刘瑞雪, 陈纪超, 李迎博. 基于动态共价键和非共价键相互作用的自愈合水凝胶研究进展[J]. 轻工学报, 2021, 36(06): 110-124.
- [21] Li D, Wang S, Meng Y, et al. Fabrication of self-healing pectin/chitosan hybrid hydrogel via Diels-Alder reactions for drug delivery with high swelling property, pH-responsiveness, and cytocompatibility[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 268: 118244.
- [22] Cheng Y, Ren K, Huang C, et al. Self-healing graphene oxide-based nanocomposite hydrogels serve as near-infrared light-driven valves[J]. Sensors and Actuators B Chemical, 2019, 298: 126908.
- [23] Phadke A, Chao Z, Arman B, et al. Rapid self-healing hydrogels.[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(12): 4383-4388.
- [24] Li R, Lyu Y, Luo S, et al. Fabrication of a multi-level drug release platform with liposomes, chitooligosaccharides, phospholipids and injectable chitosan hydrogel to enhance anti-tumor effectiveness[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 269: 118322.
- [25] Bai X. An injectable self-healing hydrogel “Trojan Horse” for adjunctive therapy of colon cancer recurrence[J]. New Journal of Chemistry, 2021, 45(44): 20818-20824.
- [26] Li M, Liang Y, Liang Y, et al. Injectable stretchable self-healing dual dynamic network hydrogel as adhesive anti-oxidant wound dressing for photothermal clearance of bacteria and promoting wound healing of MRSA infected motion wounds[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 427: 132039-.
- [27] Guo H, Huang S, Yang X, et al. Injectable and Self-Healing Hydrogels with Double-Dynamic Bond Tunable Mechanical, Gel - Sol Transition and Drug Delivery Properties for Promoting Periodontium Regeneration in Periodontitis[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(51): 61638-61652.
- [28] Tseng T C, Tao L, Hsieh F Y, et al. An injectable, self - healing hydrogel to repair the central nervous system[J]. Advanced materials, 2015, 27(23): 3518-3524.
- [29] 黄元礼, 柯林楠, 赵丹妹, 等. 自愈型水凝胶制备原理及应用于组织工程产品中的现状[J]. 中国药事, 2019, 33(10): 8.
- [30] Nguyen R, Huc I. Optimizing the reversibility of hydrazone formation for dynamic combinatorial chemistry[J]. Chemical communications, 2003 (8): 942-943.