

The Progress of Modification and Biomedical Applications of Hydrogels

Zhenchao Guo^{1,2}, Ke Hu^{1,2}, Xiaoe Ma^{1,2}, Naizhen Zhou^{1,2}, Tianzhu Zhang^{1,2*}, Ning Gu^{1,2}

¹School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing

²Jiangsu Key Laboratory of Biological Materials and Devices, Nanjing

Email: *zhangtianzhulq@sina.com

Received: Mar. 26th, 2014; revised: Apr. 10th, 2014; accepted: Apr. 18th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Modification of hydrogels is the necessary precondition of their applications in many biomedical fields. This paper summarized the modification of composite hydrogel of Polyvinyl Alcohol (PVA) and gelatin, protein hydrogel, nano hydrogel and other smart hydrogels. At the same time, it also points out that it is important to keep a close eye on biocompatibility, modified cost, biodegradability and application range of modified hydrogels, in order to put these hydrogels to clinical application, and obtain a wider range of applications.

Keywords

Composite Hydrogel, Smart Hydrogels, Modification of Hydrogel, Biomedical Application

水凝胶的改性及其在生物医学中的应用研究进展

郭振超^{1,2}, 胡克^{1,2}, 马晓娥^{1,2}, 周乃珍^{1,2}, 张天柱^{1,2*}, 顾宁^{1,2}

¹东南大学生物科学与医学工程学院, 南京

²江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京

Email: *zhangtianzhulq@sina.com

*通讯作者。

收稿日期：2014年3月26日；修回日期：2014年4月10日；录用日期：2014年4月18日

摘要

水凝胶的改性是水凝胶在多方面获得应用的前提条件。本文重点综述了几类水凝胶的改性及其应用进展，包括聚乙烯醇(PVA)和明胶复合水凝胶、蛋白质水凝胶、新型智能水凝胶以及纳米水凝胶。同时指出要密切关注改性水凝胶的生物相容性、成本价格、生物可降解性、适用范围，使更多水凝胶能走向临床，获得更广泛的应用。

关键词

复合水凝胶，智能水凝胶，改性水凝胶，生物医学应用

1. 引言

水凝胶可分为合成高分子水凝胶和天然高分子水凝胶。化学合成水凝胶以丙烯酰胺(AAM)及其衍生物的均聚物和共聚物、丙烯酸(AA)及其衍生物的均聚物和共聚物居多。其次，还有聚乙烯醇(PPA)、聚磷腈(PPZ)等。天然高分子材料如壳聚糖(CS)、葡聚糖(dex)、瓜胶(GG)、胶原、蛋白质等。由于传统水凝胶存在响应速度、机械强度等性能问题，研究者展开了一系列的改性工作，希望所制备的水凝胶能在实际应用中按不同的目的和要求发挥相应的作用。

水凝胶改性是通过改变优化水凝胶原有的性能或复合具备新的优良性能。比如良好的生物相容性、可降解性、易于调控的物理化学性质和结构等，在生物医学领域具有诱人的应用前景[1]。具有敏感响应的智能水凝胶是人们最为感兴趣的课题之一[2]。为了提高水凝胶的响应速率，人们又研究发展了以下几种新型智能水凝胶：大孔或超孔水凝胶、互穿网络(IPN)水凝胶、纳米水凝胶等[3]。

2. 水凝胶的改性

不同水凝胶的物理化学性质不同，改性方法也不完全相同，但不外乎化学接枝，物理共混，以及与其它特定物质复合等方法。以下举例说明。

2.1. 聚乙烯醇(PVA)类水凝胶改性

改性方法：1) 化学改性法：通过接枝等化学方法，或把水凝胶接枝到具有一定强度的载体上。如将苯酚或琥珀酸酐与PVA酯化，得到侧链含羧基的PVA。2) 物理共混法：利用高分子链间分子间作用力形成分子聚集体，制备性能优良的复合体系。例如以丙三醇为增塑剂，加入淀粉改性。3) 与无机填料或有机小分子复合：其中无机填料如磷酸三钙，生物活性玻璃等。有机小分子作为复合润滑剂。4) 与生物活性分子的复合：通过共混，制得成型凝胶或让生物活性分子扩散进去。如胶原，透明质酸盐、纤维素、壳聚糖，海藻酸盐等[4]。

2.2. 蛋白质水凝胶改性

蛋白溶液在一定浓度、pH值下通过合适的加热变性、冷却，形成网络结构凝胶。蛋白质具有多种有反应活性的侧基，包括氨基、羟基、巯基、酚基、胍基和羧基等。活性基可作为化学改性和交联位点，产生新的聚合物结构。

蛋白质水凝胶的吸胀改性主要有四种：一是简单将水溶性蛋白质交联；二是用丙烯类化合物进行接枝共聚；三是弱亲水基团转换为强亲水基团；四是用多元酸酐进行酰化改性。其中多元酸酐改性蛋白具有较高的吸水性[5]。

2.3. 新型智能水凝胶改性

2.3.1. 物理交联改性

物理交联水凝胶在一定条件下是高分子溶液，当条件(如温度、pH 值等)改变时则形成凝胶。对于这种物理交联的水凝胶研究较多的是聚乙二醇(PEG)与聚乳酸(PLA)的嵌段、接枝共聚物，聚乙二醇与聚对苯二甲酸丁烯酯(PBT)的嵌段共聚物(PEG-BT)。这类水凝胶可以原位形成凝胶，具有低毒、易生物降解的优点，特别适用于生物医药、药学等领域[6]-[9]。

2.3.2. 快速响应改性

方法有：1) 缩小凝胶的体积尺寸。凝胶的响应时间与其线性尺寸的平方成正比。2) 合成具有孔结构的凝胶。有效扩散距离由相邻孔间的距离平均值控制，所以含孔结构的凝胶可加快体积的变化。3) 在凝胶基体中引入接枝链，增强凝胶收缩塌陷时网络与水分子之间的排斥作用。此法可形成具有孔结构的凝胶和接枝聚合物凝胶[10]。

2.3.3. 规则构造改性

合成具有规则构造的水凝胶是智能型水凝胶改性的主要研究方向之一。改性方法一是引入能通过分子间相互作用形成有序结构的分子，例如聚电解质凝胶同带相反电荷的表面活性剂之间复合物的形成列[11]；二是通过化学键在水凝胶中引入能自组装的侧基，如含有晶体或液晶侧基的疏水性单体和亲水性单体的共聚就属于这一类[12]。最近几年，在分子结构中含有晶体或液晶结构侧基的水凝胶合成研究也有了一定的进展[13]。

3. 水凝胶复合、制备改性

通过改变复合对象、制备工艺等途径，赋予水凝胶多方面的优良性能。以下举例说明。

3.1. PVA 水凝胶与明胶复合

明胶是胶原降解的产物。明胶具有良好的生物亲和性，没有抗原性，在体内能完全吸收。明胶随温度升高或降低具有溶胶与凝胶的可逆转化的优良特性，但未交联的明胶膜易溶于水、硬脆，力学性能差。

PVA 水凝胶与明胶复合的方法有是将一定量的明胶加热溶解，加入到一定浓度的 PVA 水溶液中，反复冷冻成型，解冻，制得性能更优化的复合水凝胶，在生物医药方面具有巨大的实际意义[4]。

3.2. 纳米水凝胶的制备改性

3.2.1. 乳液聚合法

乳液聚合法是将聚合单体加入到含有乳化剂而无引发剂的水相中，在剧烈的搅拌下形成小液滴，再加入引发剂或通过高能辐射在水相中引发单体聚合形成纳米粒子。由乳液聚合制备的纳米凝胶的粒径 20 - 300 nm 之间。Vinogradov 等[14]制备了聚氧乙烯(PEO-PPO-PEO)与聚乙烯亚胺(PEI)共聚物水凝胶纳米粒，可固定类维生素 A 酸、消炎痛、寡核苷酸或疏水性分子等。

3.2.2. 辐射聚合法

辐射聚合法是利用 γ 射线或电子射线辐射引发单体聚合来制备纳米凝胶的方法，该法适合于制备数量小、纯度高的生物医用材料。Ulański 等[15]发现，许多水溶性聚合物，如聚乙烯醇(PVA)、聚氧乙烯

(PEO-PPO-PEO)等, 在辐射条件下都会得到内部交联的分子结构。

3.2.3. 分散聚合法

分散聚合是反应前单体、分散剂和引发剂都溶解在介质中形成均相体系, 随反应进行, 聚合物链达到临界链长, 不溶解在介质中的聚合物沉析出来, 借助于分散剂稳定地悬浮在介质中, 形成稳定分散体系。Capek[16]通过分散聚合制备出了梳型、星型、接枝共聚纳米凝胶。Leobandung[17]在聚甲基丙烯酸聚乙二醇酯 Poly (NIPA-co-polyethylene glycol methacrylate)水凝胶纳米粒上载入等量胰岛素后, 纳米粒在高温、高剪切力条件下对胰岛素起到保护作用。

3.2.4. 自组装法

自组装是指由不同分子之间相互作用自发形成超分子结构的过程, 对生物分子良好的识别性能为可逆网络结构的组装提供了可靠保障。Kataoka[18]等合成了聚乙二醇(PEG)-聚天冬氨酸嵌段共聚物, 并制备了包裹阿霉素的纳米胶束粒子, 粒径为几十纳米。在动物实验中, 胶束粒子携带药物得以在肿瘤部位长期有效释放, 而对周围的正常组织则无影响。

3.2.5. 互穿网络(IPN)法

IPN 水凝胶纳米粒是指由两种共混的聚合物分子链相互贯穿并以化学键的方式各自交联而形成的网络结构纳米凝胶, 该技术也是制备水凝胶纳米粒的方法之一。如 Shin 等[19]在 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAm)、N,N-亚甲基双丙烯酰胺(N, N-methylene double acrylamide)形成的均相体系中加入四甲基正硅酸(Tetramethyl-d12 orthosilicate)盐, 加水分解形成纳米多孔硅土, 紫外照射下使 NIPAm、N, N-methylene double acrylamide 反应形成 IPN 凝胶, 制备出了互穿结构的复合水凝胶纳米粒。当温度升高时, 聚合物水凝胶收缩, 迫使药物进入多孔的通道中[20]。

4. 水凝胶改性在生物医学中的应用

4.1. 伤口敷料及人工器官

高吸水凝胶又称高吸水树脂, 能吸收自身重量 10~5000 倍的水、盐水、氨、尿液和血液。高吸水保水蛋白质水凝胶也有广泛的应用。

PVA 水凝胶可吸收大量渗液而不与伤口粘连, 不易感染。在人工关节、人造肌肉、人工玻璃体、人工角膜、虹膜等方面也有应用[4]。

4.2. 组织细胞培养

经过改性的 PEG 水凝胶中共价结合血管内皮生长因子(VEGF), 提高生物支架材料上的种子细胞的初始种植效率; 加入转化生长因子(TGF- β 1)可促进细胞外基质(ECM)的产生。短肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)增强了细胞间和细胞材料间的黏附。

异丙基丙烯酰胺(PNIPA)凝胶可成功进行软骨、皮肤、角膜、肝脏方面的体内外移植研究。

4.3. 分子检测与分离

凝胶因可根据分离物质设计凝胶的交联密度或单体结构, 用于蛋白质、酶、抗原和抗体的分离, 和常规方法相比, 该法快速、灵敏、准确。

4.4. 智能材料与生物传感

智能型水凝胶对环境的细微变化或刺激能做出及时响应[21]。受关注的形状记忆材料, 用 PVA 水凝

胶可以制得。

Xue 等[22]采用液晶蛋白分析法,检测浓度低的免疫球蛋白 G(IgG)、牛血清蛋白(BSA)和异硫氰酸荧光素(FITC)等。

4.5. 药物缓释载体及微胶囊

脂质体的半径在 10 nm~100 nm 之间,药物被包裹在这些结构中的内水相和双层结构之间的疏水域中,通过修饰在脂质体表面安装识别物质如抗体来识别病源细胞的结构[23]。

将 PVA 水凝胶作为药物载体,与小分子药物以结合键的形式相联,或者将凝胶做成微胶囊,将小分子药物包埋,使药物释放时间得到较大的延长,减少了药物的用量[24]。

5. 结语

生物医学领域是改性水凝胶得到广泛应用的重要领域之一。水凝胶通过改性在药物缓释、物质分离、器官移植、组织培养、酶的固定以及免疫分析等方面具有许多优异的性能,正吸引着众多研究者对其不断进行研究,期待早日应用于临床实际,服务于大众。需要注意的问题是,一定要从生物学的角度出发,寻找可以模拟的人体凝胶类型体系,以材料学的技术和标准,去实现医学目标。要密切关注改性水凝胶的生物相容性、成本价格、生物可降解性、适用范围,不断改进,推动水凝胶产品升级优化。

基金项目

国家重大科学研究计划项目(No.2011CB933503);教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-09-0298);苏州应用基础研究项目(SYJ201003);国家重大科学仪器专项(2011YQ03013403)。

参考文献 (References)

- [1] 杨连利,梁国正 (2007) 水凝胶在医学领域的热点研究及应用. *材料导报*, **21**, 112-115.
- [2] 马晓梅,赵喜安,唐小真 (2004) 智能型水凝胶. *化学通报*, **24**, 2117-2123.
- [3] 王秀琴,查刘生 (2012) 智能纳米水凝胶的应用研究进展. *化工新型材料*, **11**, 110-113.
- [4] 李一凡,刘捷,李政雄 (2012) PVA 水凝胶制备,改性及在生物医学工程中的研究进展. *硅谷*, **7**, 5-6.
- [5] 董奋强,崔英德,崔亦华,秦建忠 (2006) 蛋白高吸水凝胶研究的进展. *材料导报*, **7**, 46-50.
- [6] Jeong, B., Bae, Y.H. and Kim, S.W. (1999) Thermoreversible gelation of PEG-PLGA-PEG triblock copolymer aqueous solutions. *Macromolecules*, **21**, 7064-7069.
- [7] Bezemer, J.M., Radersma, R., Grijpma, D.W., et al. (2000) Zero-order release of lysozyme from poly(ethylene glycol)/poly(butylene terephthalate) matrices. *Journal of Controlled Release*, **64**, 179-192.
- [8] Lin, H.H. and Cheng, Y.L. (2001) *In-situ* thermoreversible gelation of block and star copolymers of poly(ethylene glycol) and poly(N-isopropylacrylamide) of varying architectures. *Macromolecules*, **11**, 3710-3715.
- [9] Stenekes, R.J.H., Talsma, H. and Hennink, W.E. (2001) Formation of dextran hydrogels by crystallization. *Biomaterials*, **22**, 1891-1898.
- [10] Suzuki, K., Yumura, T., Tanaka, Y. and Akashi, M. (2001) Thermo-responsive release from interpenetrating porous silica-poly(N-isopropylacrylamide) hybrid gels. *Journal of Controlled Release*, **1**, 183-189.
- [11] Gong, J.P. and Osada, Y. (1995) Theoretical analysis of the cross linking effect on the polyelectrolyte-surfactant interaction. *Journal of Physical Chemistry*, **27**, 10971-10975.
- [12] Isogai, N., Narita, T., Chen, L., Hirata, M., Gong, J.P. and Osada, Y. (1999) Polymer-surfactant interactions: Their cooperativity and stoichiometry. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **147**, 189-202.
- [13] Miyazaki, T., Yamaoka, K., Kaneko, T., et al. (2000) Hydrogels with the ordered structures. *Science and Technology of Advanced Materials*, **1**, 201-210.
- [14] Vinogradov, S.V., Bronich, T.K., et al. (2002) Considerations in the Design and Development of Transport Inhibitors as Adjuncts to Drug Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **54**, 135-1471.

- [15] Ulanski, P. and Rosiak, J.M. (1999) The use of radiation technique in the synthesis of pmeric nanogels. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, **151**, 356-360.
- [16] Capek, I. (2000) Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, **88**, 295-357.
- [17] Leobandung, W., Ichikawa, H., Fukumori, Y., *et al.* (2002) Preparation of stable insulin-loaded nanospheres of p(ethylene glycol) macromers and N-isopropylacrylamide. *Journal of Controlled Release*, **80**, 357-363.
- [18] Kataoka, K., Matsumoto, T., Yokoyama, M., *et al.* (2000) Doxorubicin-loaded poly(ethylene glycol)-poly(b-benzyl-Laspartate) copolymer micelles: Their pharmaceutical characteristics and biological significance. *Journal of Controlled Release*, **64**, 143-153.
- [19] Shin, Y., Chang, J.H., Liu, J., *et al.* (2001) *In vitro* uptake of pstyrene microspheres: effect of particle size, cell line and cell density. *Journal of Controlled Release*, **73**, 39-51.
- [20] Neeraj, K., V Ravikumar Majeti, N., Domb, A.J. (2001) Biodegradable block copolymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1**, 23-44.
- [21] 查刘生, 刘紫微 (2007) 生物分子识别响应性水凝胶及其智能给药系统. *智能系统学报*, **6**, 38-47.
- [22] Xue, C.-Y. and Yang, K.-L. (2008) Dark-to-bright optical responses of liquid crystals supported on solid surfaces decorated with proteins. *Langmuir*, **2**, 563-567.
- [23] 吴芳, 张源, 编译 (2003) 水凝胶控释脉冲释药系统. *国外医学药学分册*, **30**, 114-117.
- [24] 郭锦棠, 李雄勇, 李伶 (2004) 水凝胶及其在药物控释体系上的应用. *化学通报*, **3**, 198-204.