

水凝胶组织粘合剂的研究及进展

汤晓璇, 顾心逸, 陈晓莉, 凌 珏*, 杨宇民*

南通大学教育部/江苏省神经再生重点实验室/神经再生协同创新中心, 江苏 南通
Email: *jl2016@ntu.edu.cn, *yangym@ntu.edu.cn

收稿日期: 2021年6月30日; 录用日期: 2021年7月14日; 发布日期: 2021年8月2日

摘 要

缝合线、缝合钉是当前外科手术中实现伤口闭合或植入物固定的常用手段, 然而, 这些侵入性技术引起的疼痛和不适, 导致迫切需要开发用于外科手术的**组织粘合剂**。本文主要介绍了组织粘合剂的设计标准, 以及现有组织粘合剂的种类和应用。目前, 生物类(如纤维蛋白胶)、合成类(如氰基丙烯酸酯胶)组织粘合剂已在临床上有广泛的运用, 但它们存在的固有缺点驱使着人们进一步开发性能更为优良的组织黏合剂。众多的研究团队致力于化学修饰天然多肽/蛋白/多糖开发半合成类组织粘合剂。尽管这些研究工作取得了一定进展, 但尚且缺少长期研究和临床试验。此外, 开发新型多功能粘合剂, 在满足粘附生物组织的同时, 降低感染率, 提高治疗药物的功效等等, 已然成为了组织粘合剂研究的新热点。这些新功能的结合将极大地增强组织粘合剂的效用并扩大其生物医学应用, 是组织粘合剂研究开发的新趋势。

关键词

组织粘合剂, 生物类, 合成类, 多功能水凝胶

Research Progress of Hydrogels in Tissue Adhesive

Xiaoxuan Tang, Xinyi Gu, Xiaoli Chen, Jue Ling*, Yumin Yang*

Key Laboratory of Neuroregeneration of Jiangsu and Ministry of Education, Co-innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong Jiangsu
Email: *jl2016@ntu.edu.cn, *yangym@ntu.edu.cn

Received: Jun. 30th, 2021; accepted: Jul. 14th, 2021; published: Aug. 2nd, 2021

Abstract

Sutures and staples are common methods for wound closure or implant fixation in current surgic-

*通讯作者。

文章引用: 汤晓璇, 顾心逸, 陈晓莉, 凌珏, 杨宇民. 水凝胶组织粘合剂的研究及进展[J]. 分析化学进展, 2021, 11(3): 99-107. DOI: 10.12677/aac.2021.113011

al operations. However, the pain and discomfort caused by these invasive techniques have led to an urgent need to develop tissue adhesives for surgical operations. This article mainly introduces the design standards of tissue adhesives, as well as the types and applications of existing tissue adhesives. At present, biological (e.g. fibrin glue) and synthetic (e.g. cyanoacrylate glue) tissue adhesives have been widely used clinically, but their inherent shortcomings drive people to further develop better performance Tissue adhesive. Numerous research teams are committed to chemically modifying natural peptides/proteins/polysaccharides to develop semi-synthetic tissue adhesives. Although some progress has been made in these researches, there is still a lack of long-term research and clinical trials. In addition, the development of new multifunctional adhesives, which can reduce the infection rate or improve the efficacy of therapeutic drugs and so on, while satisfying the adhesion of biological tissues, has become a new hot spot in the research of tissue adhesives. The combination of these new functions will greatly enhance the effectiveness of tissue adhesives and expand their biomedical applications, which is a new trend in the research and development of tissue adhesives.

Keywords

Tissue Adhesive, Biological, Synthetic, Multifunctional Hydrogel

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

每年世界范围内都进行着大量的外科手术, 通过手术修复创伤或退化组织, 需要重新连接生物组织表面, 或将植入器械与组织固定[1]。当前外科手术中实现伤口闭合或植入物固定的手段主要是使用缝合线、缝合钉等传统侵入性技术[2]。然而, 这些方法会导致继发性组织损伤, 微生物感染, 液体或空气泄漏、渗漏, 以及由于组织与固定装置之间的不匹配而导致的组织整合不充分和恢复后外观不完美等后果[3] [4]。尤其是在存在高风险因素而复杂的手术(例如血管吻合术, 神经修复或眼科手术)中, 使用传统缝合方式暴露出的问题更加棘手。为了克服或减轻使用传统侵入性技术带来的缺陷, 一种行之有效的选择是使用组织粘合剂。粘合剂便于使用, 可以连接不同材料, 能够缩短手术时间, 最大程度地减少治疗侵入性伤害, 避免额外的创伤并防止体液渗漏[1]。

2. 组织黏合剂的主要设计标准

无论组织粘合剂的类型、功能, 通常均应满足三个主要关键标准[1] [5] [6]。包括形成稳定牢固的界面键合; 固化后稳定的理化性能; 以及良好的生物相容性。

2.1. 界面键合

粘合剂需要与组织基质形成牢固的界面键合, 同时在固定外科植入物时, 粘合剂还需要牢固地粘附到具有不同特性的表面(如金属, 聚合物, 陶瓷等)上。这些界面键合包括物理作用和化学交联。

物理吸附为较弱的分子间作用力(如范德华作用力) [7], 而在水分丰富的环境中, 由于水会干扰分子的相互作用, 因此物理吸附作用会显著降低[8]。因此, 仅依靠简单物理吸附的生物粘合剂在临床应用中存在较多限制。化学交联是指在界面间形成共价键合。常用活化的酯(如 N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)活化的酸基团)、异氰酸酯和醛基等官能团, 它们对组织表面上的伯胺(例如, 赖氨酸的-NH₂)具有反应性, 可反应形成共价键[5]。

关于粘合剂粘合强度的要求,通常取决于所需的应用。有研究数据显示,用作肺的密封剂,爆破压为 30~60 mmHg [9]。而密封肾静脉[10]则需要更高的爆破压(200~400 mmHg)。因此,要设计有效的粘合剂,必须了解所应用的特定手术的使用程序与参数。

2.2. 固化后理化特性

除了形成牢固的界面键合外,固化后,粘合剂应具有有一定机械强度以承受周围组织施加的机械力。理想情况下,粘合剂应当匹配目标组织的力学特性(例如,软结缔组织的弹性模量为 $10^2\sim 10^4$ Pa,肌肉和骨骼的弹性模量为 $> 10^4$ Pa) [11]。此外,粘合剂固化后在生物体内的溶胀行为也十分值得关注。亲水性组织粘合剂可能会过度溶胀,导致严重的医疗并发症,例如局部神经受压等[12]。同时水含量的增加也会导致交联密度降低,影响粘合剂的机械性能与稳定性[13]。

2.3. 生物相容性

生物粘合剂的关键标准之一是它在使用期间必须保持生物相容性[14]。虽然粘合剂引入体内会产生急性炎症反应是不可避免的,然而对于粘合剂引起持续慢性不良反应则是不被接受的[15]。与此同时,降解副产物还必须是无细胞毒性的[16]。

3. 常见组织粘合剂

当前,常见的组织粘合剂按组成成分大致可分为三类:生物类、合成类、半合成类。

3.1. 生物类

生物类组织粘合剂由于其组分天然,其生物相容性被广泛认可,下面以纤维蛋白胶和贻贝粘合剂为例进行介绍。

3.1.1. 纤维蛋白胶

纤维蛋白胶在 1940 s 首次引入,它由两个主要成分组成:具有 XIII 因子的纤维蛋白原和具有 Ca^{2+} 的凝

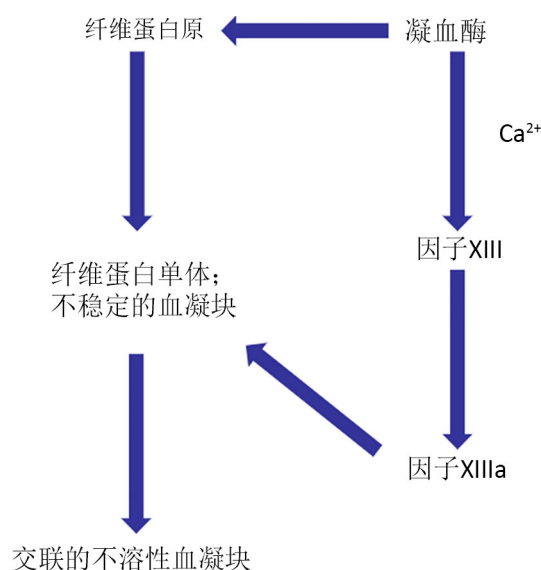


Figure 1. Mechanism of clot formation in fibrin glue resembling physiological coagulation

图 1. 类似生理凝固的纤维蛋白胶凝块形成机制

血酶。凝血酶从 α 和 β 链上切割掉纤维蛋白肽 A 和 B(分别), 在纤维蛋白原中形成纤维蛋白单体。形成的单体通过氢键物理交联形成不稳定的凝块。因子 XIII 是纤维蛋白稳定因子, 会被凝血酶激活, 在辅助因子 Ca^{2+} 的作用下形成因子 XIIIa。随后, 因子 XIIIa 作用于血纤蛋白单体或不稳定的血凝块, 以谷氨酰胺和赖氨酸残基之间形成酰胺键的形式交联, 从而产生了不溶的血凝块, 可抵抗蛋白水解断裂[17], 如图 1 所示。

纤维蛋白胶具有良好的生物相容性, 可吸收性, 并且不会引起组织坏死、纤维化以及慢性炎症等, 以及一定的粘合强度($10^3 \sim 10^4$ Pa), 而被广泛用作止血的组织密封胶[18] [19]。然而, 由于纤维蛋白胶还包括人源成分, 这是潜在病毒传播(例如, 艾滋病毒, 肝炎等)来源, 这在一定程度上限制了其临床应用。

3.1.2. 贻贝粘合剂

贻贝的粘合特性已经研究了数十年, 并且由于其能够通过足底分泌的螺线附着到几乎任何表面的能力而备受关注[20] [21] [22]。这种粘合是可逆的, 并且能够承受流水冲击以及温度和盐浓度的波动。贻贝丝足通常由四个主要成分组成: 酸性粘多糖作为引物; 粘性蛋白, 主要由富含 3,4-二羟基苯基丙氨酸(L-DOPA)和赖氨酸的多酚蛋白组成; 充当贻贝与底物间连接物的纤维蛋白; 促进分子间交联的多酚氧化酶[23]。

免疫学研究表明, 贻贝粘附蛋白抗原性弱, 可适用于生物医学目的, 特别是作为生物组织粘合剂具有很大的应用潜力。有研究显示, 从贻贝提取的贻贝粘附蛋白(MAP), 在不锈钢、猪十二指肠粘膜等各种基质上具有令人满意的粘合特性[24] [25]。

3.2. 合成类

合成类组织粘合剂是最早研究使用的一类组织粘合剂, 种类较多, 这里主要介绍最常见的聚乙二醇(PEG)类粘合剂和氰基丙烯酸酯类粘合剂。

3.2.1. PEG 类粘合剂

PEG 是一种亲水性, 生物相容性聚合物, 广泛用作组织工程中的生物材料。由于 PEG 体系结构易于修改, 其便于设计具有可调节物理特性(例如降解速率和交联密度)的粘合剂[26] [27]。市场上有许多基于 PEG 的生物粘合剂, 包括 AdvaSeal, DuraSeal 和 CoSeal。

但由于 PEG 缺乏生物降解性, 因此经常被可降解的官能团改性或与可降解的聚合物共聚。例如, Zhang 的团队开发了一种一锅合成法, 可合成具有溶胀低、降解缓慢特性的超支化 PEG-二丙烯酸酯(HPEGDA)均聚物, 经过 UV 固化后成胶。该水凝胶在各种生物组织上显示出良好的粘附力, 粘附强度从猪皮上的约 40 kPa 到牛心包膜上的约 60 kPa [28]。

3.2.2. 氰基丙烯酸酯类粘合剂

氰基丙烯酸酯胶是一类自 1980 年代以来用于组织粘合的合成类粘合剂, 商业化生产广泛, 如 Histoacryl (德国)、Glubran (意大利)和 Dermabond (美国)。氰基丙烯酸酯在弱碱性条件下(例如水或血液)快速聚合, 同时存在于组织表面蛋白质中的氨基会引发氰基丙烯酸酯聚合, 从而导致粘合剂和组织之间共价键合, 这是氰基丙烯酸酯具有超强的粘合强度的原因。同时, 氰基丙烯酸酯还具有低成本, 固有杀菌性能等优势, 这些性能使氰基丙烯酸酯成为伤口闭合、止血剂等的合适选择[29] [30]。

尽管氰基丙烯酸酯类胶粘剂(例如 Dermabond)已显示出高粘合强度($10^4 \sim 10^6$ Pa), 已广泛用于包括血管修复[31]、视网膜修复[32]、止血[33]和肌腱修复[34]。氰基丙烯酸酯类粘合剂的主要问题是其具有细胞毒性[35], 有引起急性和慢性炎症的倾向[36] [37], 降解产物(甲醛)有毒性[38], 与修复组织的生物相容性差[39], 并且降解速度过慢(>3 年)。因此, 大多数氰基丙烯酸酯胶主要用于外部局部应用, 例如皮肤密封胶。

3.3. 半合成类

明胶, 壳聚糖, 葡聚糖和藻酸盐等蛋白类、多糖类天然物质富含氨基、羟基或羧基等官能团, 可以经过化学修饰, 通过 N-羟基琥珀酰亚胺活化、席夫碱形成、迈克尔加成反应、联芳基形成, 亚胺形成等方式, 与组织表面的胺基共价结合实现粘附。以下简单介绍两种几种常见的成胶方式。

3.3.1. 迈克尔加成反应

Nie 团队通过迈克尔加成交联开发了一种由天然衍生材料组成的新型原位形成多糖/多肽水凝胶, 可用作粘合密封剂和止血材料。通过将马来酰亚胺基团引入 ϵ -聚赖氨酸, 再与硫醇修饰的壳聚糖(CSS)进行快速原位交联, 结果显示该粘性水凝胶的粘合强度是市售纤维蛋白胶的 4 倍[40]。

3.3.2. 席夫碱反应

席夫碱反应($R_2C=O + R'NH_2 \rightarrow R_2C=NR' + H_2O$)是胺和醛基之间温和条件下发生的, 交联成胶的同时, 也是与组织间共价交联形成粘附的原因(见图 2)。基于这一概念, Mo 团队通过席夫碱反应将醛官能团化的藻酸盐与胺官能团化的明胶交联, 从而开发了一种粘合水凝胶。猪皮肤上的最大粘附强度约为 11.51 ± 1.3 kPa [41]。

当然, 除了以上介绍的 2 种交联方式, 还有如光交联[42]、酶促氧化交联[43]等多种交联方式, 以及混合两种(或多于两种)交联方式的混合交联[44], 这里不再一一介绍。

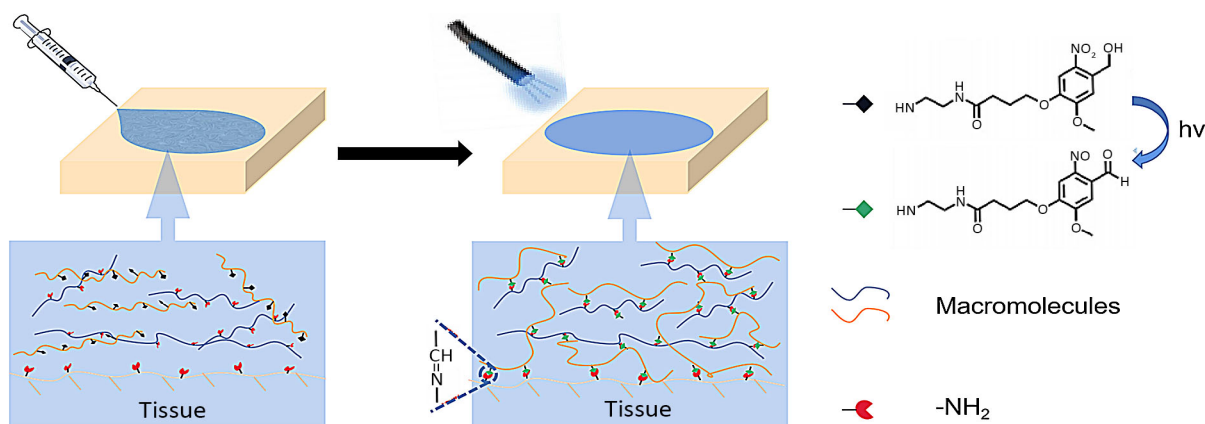


Figure 2. Schematic diagram of photo-crosslinking gel forming mechanism

图 2. 光交联成胶机制示意图

4. 多功能组织粘合剂

现有的组织粘合剂主要被设计成具有一个关键功能——为修复的组织提供机械支撑, 为了扩大生物粘合剂在医学中的潜在利用, 开发新型多功能粘合剂已然成为了组织粘合剂研究的热点。多功能生物粘合剂不仅需要满足粘附生物组织的要求, 而且还具有改善伤口愈合的附加功能。

根据设计, 多功能组织粘合剂可分为被动或活性(主动)两种。被动多功能组织粘合剂包含固有的组成和结构设计, 它们可以执行附加功能(例如, 抗菌性能, 自我修复能力等), 而无需增加外部因素或影响。相反, 活性多功能组织粘合剂是对环境变化(例如, pH, 电, 温度, 光, 生物分子浓度等)作出响应, 触发粘合剂内的化学或结构变化, 从而引发了粘合剂的附加功能。

4.1. 被动多功能组织粘合剂

被动式生物医学粘合剂的设计可分粘合剂聚合物的化学改性和将生物活性化合物直接掺入粘合剂体

系中两种方法。这里简单介绍在被动多功能组织粘合剂设计中最常添加的附加功能——抗菌特性。

开发产生具有抗菌特性的生物粘合剂的策略包括将抗菌药物掺入到粘合剂体系中、用阳离子结构改变粘合剂结构、引入杀菌纳米颗粒等。直接包封抗菌药物,例如环丙沙星负载的壳聚糖/聚 N-异丙基丙烯酰胺粘合剂[45];将高质子化的化合物(例如带正电荷的阳离子官能团)掺入或固定在粘合剂体系中,例如通过将聚葡聚糖醛粘合剂与阳离子聚乙烯亚胺交联,形成在生理 pH 值下包含大量质子化胺的抗菌粘合剂[46],这种粘合剂可以与带负电荷的细菌细胞表面结合,从而导致细胞去极化,细胞膜破裂和细胞裂解;通过掺入具有固有抗菌特性的金属离子,例如银(即银纳米颗粒,硝酸银等)和锌,生物粘合剂可以实现有效的抗菌性能[47],一价和二价金属离子以及纳米粒子是有效的杀菌剂,因为这些金属离子会与微生物体内的蛋白质形成复合物,从而干扰了它们的功能[48]。

4.2. 活性多功能组织粘合剂

活性多功能生物医学粘合剂可以响应环境变化,从而触发粘合剂网络内的化学或结构变化,从而启动其指定功能。这些生物粘合剂可以响应于外部施加的刺激(例如 pH, 电, 温度和光)或它们周围环境中生物分子(例如葡萄糖, 酶)的浓度变化而改变其性质。这里主要介绍 pH、温度响应的活性多功能组织粘合剂。

4.2.1. PH 响应

离子聚合物对 pH 的变化敏感[49],随着 pH 的变化,离子侧链可以质子化或去质子化,从而导致聚合物通过静电排斥而溶胀。典型的阴离子 pH 敏感聚合物由羧酸侧链组成,其中包括合成聚合物(例如聚丙烯酸(PAAc))或天然聚合物(例如藻酸盐)。例如,包含聚甲基丙烯酸甲酯或 PAAc 的粘合剂在 pH 7.4 时诱导溶胀会触发封装的药物颗粒的释放[50]。同样地,壳聚糖和藻酸盐复合粘合剂应用于粘膜,响应胃肠道的 pH 值变化,从而控制了胰岛素的释放。

4.2.2. 温度响应

设计温度响应性粘合剂的主要策略之一是掺入热响应性聚合物,例如聚 N-异丙基丙烯酰胺(pNIPAAm)或两亲嵌段共聚物。pNIPAAm 的临界溶液温度(LCST)较低,约为 32°C [51],可通过聚合物的溶胶-凝胶转变产生可注射的生物粘合剂。邻苯二酚官能化的 pNIPAAm 随温度变化显示出可调的粘合性能。在低于 LCST 的温度下,水合的 pNIPAAm 阻止了邻苯二酚的界面结合;当加热到 LCST 之上时,pNIPAAm 变成疏水性的,使得邻苯二酚暴露出来具有粘附性[52]。

5. 结论和未来展望

缝合线、缝合钉是伤口闭合的金标准,然而,这些侵入性技术引起的疼痛和不适导致迫切需要开发用于外科手术的组织粘合剂。目前,生物类(如纤维蛋白胶)、合成类(如氰基丙烯酸酯胶)组织粘合剂已在临床上广泛运用,但它们存在的一些固有缺点驱使着人们进一步开发性能更为优良的组织黏合剂。众多的研究团队致力于化学修饰天然多肽/蛋白/多糖开发半合成类组织黏合剂,以及着眼于自然界的粘合实例开发仿生组织粘合剂。尽管这些研究工作取得了一定的进展,但在临床应用中使用这些胶粘剂之前,还必须进行长期研究和临床试验。此外,新颖的多功能生物粘合剂表现出独特的功能,有助于降低感染率,提高治疗药物的功效,增加粘合剂的使用寿命和灵活性等。这些新功能的结合将极大地增强组织粘合剂的效用并扩大其生物学应用,是组织粘合剂研究开发的新趋势。

参考文献

- [1] Bond, J.L., Dopirak, R.M., Higgins, J., Burns, J. and Snyder, S.J. (2008) Arthroscopic Replacement of Massive, Irreparable Rotator Cuff Tears Using a GraftJacket Allograft: Technique and Preliminary Results. *Arthroscopy*, **24**, 403E1-403.E8.

- <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.07.033>
- [2] Barber, F.A., Herbert, M.A. and Coons, D.A. (2006) Tendon Augmentation Grafts: Biomechanical Failure Loads and Failure Patterns. *Arthroscopy*, **22**, 534-538. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.12.021>
- [3] Hidalgo, M., Castillo, M.J., Eymar, J.L. and Hidalgo, A. (2005) Lichtenstein Inguinal Hernioplasty: Sutures versus Glue. *Hernia*, **9**, 242-244. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0334-x>
- [4] Lauto, A., Mawad, D. and Foster, L.J.R. (2008) Adhesive Biomaterials for Tissue Reconstruction. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **83**, 464-472. <https://doi.org/10.1002/jctb.1771>
- [5] Bouten, P.J.M., Zonjee, M., Bender, J., Yauw, S.T.K., van Goor, H., van Hest, J.C.M. and Hoogenboom, R. (2014) The Chemistry of Tissue Adhesive Materials. *Progress in Polymer Science*, **39**, 1375-1405. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.001>
- [6] Duarte, A.P., Coelho, J.F., Bordado, J.C., Cidade, M.T. and Gil, M.H. (2012) Surgical Adhesives: Systematic Review of the Main Types and Development Forecast. *Progress in Polymer Science*, **37**, 1031-1050. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.12.003>
- [7] Von Fraunhofer, J.A. (2012) Adhesion and Cohesion. *International Journal of Dentistry*, **2012**, Article ID: 951324. <https://doi.org/10.1155/2012/951324>
- [8] Thommes, M., Kaneko, K., Neimark, A.V., Olivier, J.P., Rodriguez-Reinoso, F., Rouquerol, J. and Sing, K.S.W. (2015) Physisorption of Gases, with Special Reference to the Evaluation of Surface Area and Pore Size Distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, **87**, 1051-1069. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>
- [9] Pedersen, T.B., Honge, J.L., Pilegaard, H.K. and Hasenkam, J.M. (2012) Comparative Study of Lung Sealants in a Porcine *ex Vivo* Model. *Annals of Thoracic Surgery*, **94**, 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.050>
- [10] Landman, J., Kerbl, K., Rehman, J., Andreoni, C., Humphrey, P.A., Collyer, W., Olweny, E., Sundaram, C. and Clayman, R.V. (2003) Evaluation of a Vessel Sealing System, Bipolar Electrosurgery, Harmonic Scalpel, Titanium Clips, Endoscopic Gastrointestinal Anastomosis Vascular Staples and Sutures for Arterial and Venous Ligation in a Porcine Model. *Journal of Urology*, **169**, 697-700. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)63995-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)63995-X)
- [11] Cox, T.R. and Erler, J.T. (2011) Remodeling and Homeostasis of the Extracellular Matrix: Implications for Fibrotic Diseases and Cancer. *Disease Models & Mechanisms*, **4**, 165-178. <https://doi.org/10.1242/dmm.004077>
- [12] Blackburn, S.L. and Smyth, M.D. (2007) Hydrogel-Induced Cervicomedullary Compression after Posterior Fossa Decompression for Chiari Malformation—Case Report. *Journal of Neurosurgery*, **106**, 302-304. <https://doi.org/10.3171/ped.2007.106.4.302>
- [13] Barrett, D.G., Bushnell, G.G. and Messersmith, P.B. (2013) Mechanically Robust, Negative-Swelling, Mussel-Inspired Tissue Adhesives. *Advanced Healthcare Materials*, **2**, 745-755. <https://doi.org/10.1002/adhm.201200316>
- [14] Diegelmann, R.F. and Evans, M.C. (2004) Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **9**, 283-289. <https://doi.org/10.2741/1184>
- [15] Anderson, J.M. (2001) Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*, **31**, 81-110. <https://doi.org/10.1146/annurev.matsci.31.1.81>
- [16] Mehdizadeh, M. and Yang, J. (2013) Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives. *Macromolecular Bioscience*, **13**, 271-288. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200332>
- [17] Bhagat, V. and Becker, M.L. (2017) Degradable Adhesives for Surgery and Tissue Engineering. *Biomacromolecules*, **18**, 3009-3039. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00969>
- [18] Eriksen, J.R., Bech, J.I., Linnemann, D. and Rosenberg, J. (2008) Laparoscopic Intraoperative Mesh Fixation with Fibrin Sealant (Tisseel (R)) vs. Titanium Tacks: A Randomised Controlled Experimental Study in Pigs. *Hernia*, **12**, 483-491. <https://doi.org/10.1007/s10029-008-0375-z>
- [19] ten Hallers, E.J.O., Jansen, J.A., Marres, H.A.M., Rakhorst, G. and Verkerke, G.J. (2007) Histological Assessment of Titanium and Polypropylene Fiber Mesh Implantation with and without Fibrin Tissue Glue. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **80A**, 372-380. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30887>
- [20] Lee, H., Lee, B.P. and Messersmith, P.B. (2007) A Reversible Wet/Dry Adhesive Inspired by Mussels and Geckos. *Nature*, **448**, 338-341. <https://doi.org/10.1038/nature05968>
- [21] Lee, B.P., Messersmith, P.B., Israelachvili, J.N. and Waite, J.H. (2011) Mussel-Inspired Adhesives and Coatings. *Annual Review of Materials Research*, **41**, 99-132. <https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-062910-100429>
- [22] Perikamana, S.K.M., Lee, J., Lee, Y.B., Shin, Y.M., Lee, E.J., Mikos, A.G. and Shin, H. (2015) Materials from Mussel-Inspired Chemistry for Cell and Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules*, **16**, 2541-2555. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00852>
- [23] Silverman, H.G. and Roberto, F.F. (2007) Understanding Marine Mussel Adhesion. *Marine Biotechnology*, **9**, 661-681. <https://doi.org/10.1007/s10126-007-9053-x>

- [24] Ninan, L., Monahan, J., Stroshine, R.L., Wilker, J.J. and Shi, R.Y. (2003) Adhesive Strength of Marine Mussel Extracts on Porcine Skin. *Biomaterials*, **24**, 4091-4099. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00257-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00257-6)
- [25] Ninan, L., Stroshine, R.L., Wilker, J.J. and Shi, R. (2007) Adhesive Strength and Curing Rate of Marine Mussel Protein Extracts on Porcine Small Intestinal Submucosa. *Acta Biomaterialia*, **3**, 687-694. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.02.004>
- [26] Annabi, N., Tamayol, A., Shin, S.R., Ghaemmaghami, A.M., Peppas, N.A. and Khademhosseini, A. (2014) Surgical Materials: Current Challenges and Nano-Enabled Solutions. *Nano Today*, **9**, 574-589. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2014.09.006>
- [27] Annabi, N., Yue, K., Tamayol, A. and Khademhosseini, A. (2015) Elastic Sealants for Surgical Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **95**, 27-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.05.022>
- [28] Zhang, H., Zhao, T., Duffy, P., Dong, Y., Ni Annaidh, A., O'Cearbhaill, E. and Wang, W. (2015) Hydrolytically Degradable Hyperbranched PEG-Polyester Adhesive with Low Swelling and Robust Mechanical Properties. *Advanced Healthcare Materials*, **4**, 2260-2268. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500406>
- [29] Petersen, B., Barkun, A., Carpenter, S., Chotiprasidhi, P., Chuttani, R., Silverman, W., Hussain, N., Liu, J., Taitelbaum, G., Ginsberg, G.G. and Comm, A.T.A. (2004) Tissue Adhesives and Fibrin Glues. *Gastrointestinal Endoscopy*, **60**, 327-333. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01564-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01564-0)
- [30] Bre, L.P., Zheng, Y., Pego, A.P. and Wang, W. (2013) Taking Tissue Adhesives to the Future: From Traditional Synthetic to New Biomimetic Approaches. *Biomaterials Science*, **1**, 239-253. <https://doi.org/10.1039/C2BM00121G>
- [31] Celik, H., Caner, H., Tahta, K., Ozcan, O.E., Erben, A. and Onol, B. (1991) Nonsuture Closure of Arterial Defect by vein Graft Using Isobutyl-2-Cyanoacrylate as a Tissue Adhesive. *Journal of Neurosurgical Sciences*, **35**, 83-87.
- [32] Hartnett, M.E. and Hirose, T. (1998) Cyanoacrylate Glue in the Repair of Retinal Detachment Associated with Posterior Retinal Breaks in Infants and Children. *Retina*, **18**, 125-129.
- [33] Kakio, T., Ito, T., Sue, K., Sakaguchi, K., Shiota, T., Oka, T., Kobashi, H., Sakai, N., Omoto, M. and Mikami, M. (1993) Hemostasis of Gastric Variceal Hemorrhage by Transileocoecal and Transhepatic Obliteration. *Acta Medica Okayama*, **47**, 39-43. <https://doi.org/10.18926/amo/31602>
- [34] Powell, E.S., Trail, I.A. and Noble, J. (1989) Non-Suture Repair of Tendons. *Journal of Biomedical Engineering*, **11**, 215-218. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(89\)90144-1](https://doi.org/10.1016/0141-5425(89)90144-1)
- [35] Evans, C.E., Lees, G.C. and Trail, I.A. (1999) Cytotoxicity of Cyanoacrylate Adhesives to Cultured Tendon Cells. *Journal of Hand Surgery*, **24**, 658-661. <https://doi.org/10.1054/JHSB.1999.0279>
- [36] Toriumi, D.M., Raslan, W.F., Friedman, M. and Tardy Jr., M.E., (1991) Variable Histotoxicity of Histoacryl When Used in a Subcutaneous Site: An Experimental Study. *The Laryngoscope*, **101**, 339-343. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.4.339>
- [37] Tseng, Y.C., Tabata, Y., Hyon, S.H. and Ikada, Y. (1990) *In Vitro* Toxicity Test of 2-Cyanoacrylate Polymers by Cell Culture Method. *Journal of Biomedical Materials Research*, **24**, 1355-1367. <https://doi.org/10.1002/jbm.820241007>
- [38] Vote, B.J. and Elder, M.J. (2000) Cyanoacrylate Glue for Corneal Perforations: A Description of a Surgical Technique and a Review of the Literature. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **28**, 437-442. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00351.x>
- [39] Fortelny, R.H., Petter-Puchner, A.H., Walder, N., Mittermayr, R., Ohlinger, W., Heinze, A. and Redl, H. (2007) Cyanoacrylate Tissue Sealant Impairs Tissue Integration of Macroporous Mesh in Experimental Hernia Repair. *Surgical Endoscopy*, **21**, 1781-1785. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9243-7>
- [40] Nie, W., Yuan, X., Zhao, J., Zhou, Y. and Bao, H. (2013) Rapidly *in Situ* Forming Chitosan/Epsilon-Polylysine Hydrogels for Adhesive Sealants and Hemostatic Materials. *Carbohydrate Polymers*, **96**, 342-348. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.04.008>
- [41] Mo, X., Iwata, H. and Ikada, Y. (2010) A Tissue Adhesives Evaluated *in Vitro* and *in Vivo* Analysis. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **94**, 326-332. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32788>
- [42] Yang, Y., Zhang, J., Liu, Z., Lin, Q., Liu, X., Bao, C., Wang, Y. and Zhu, L. (2016) Tissue-Integratable and Biocompatible Photogelation by the Imine Crosslinking Reaction. *Advanced Materials*, **28**, 2724-2730. <https://doi.org/10.1002/adma.201505336>
- [43] Lee, Y., Bae, J.W., Oh, D.H., Park, K.M., Chun, Y.W., Sung, H.-J. and Park, K.D. (2013) *In Situ* Forming Gelatin-Based Tissue Adhesives and Their Phenolic Content-Driven Properties. *Journal of Materials Chemistry B*, **1**, 2407-2414. <https://doi.org/10.1039/c3tb00578j>
- [44] Li, J., Celiz, A.D., Yang, J., Yang, Q., Wamala, I., Whyte, W., Seo, B.R., Vasilyev, N.V., Vlassak, J.J., Suo, Z. and Mooney, D.J. (2017) Tough Adhesives for Diverse Wet Surfaces. *Science*, **357**, 378-381. <https://doi.org/10.1126/science.aah6362>

-
- [45] Radhakumary, C., Antonty, M. and Sreenivasan, K. (2011) Drug Loaded Thermoresponsive and Cytocompatible Chitosan Based Hydrogel as a Potential Wound Dressing. *Carbohydrate Polymers*, **83**, 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.08.042>
- [46] Giano, M.C., Ibrahim, Z., Medina, S.H., Sarhane, K.A., Christensen, J.M., Yamada, Y., Brandacher, G. and Schneider, J.P. (2014) Injectable Bioadhesive Hydrogels with Innate Antibacterial Properties. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4095. <https://doi.org/10.1038/ncomms5095>
- [47] Guo, J., Sun, W., Kim, J.P., Lu, X., Li, Q., Lin, M., Mrowczynski, O., Rizk, E.B., Cheng, J., Qian, G. and Yang, J. (2018) Development of Tannin-Inspired Antimicrobial Bioadhesives. *Acta Biomaterialia*, **72**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.008>
- [48] Clement, J.L. and Jarrett, P.S. (1994) Antibacterial Silver. *Metal-Based Drugs*, **1**, Article ID: 707103. <https://doi.org/10.1155/MBD.1994.467>
- [49] Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A.D., Selvanathan, V., Sonsudin, F. and Abouloula, C.N. (2017) pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers*, **9**, Article No. 137. <https://doi.org/10.3390/polym9040137>
- [50] Inoue, T., Chen, G.H., Nakamae, K. and Hoffman, A.S. (1997) A Hydrophobically-Modified Bioadhesive Polyelectrolyte Hydrogel for Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, **49**, 167-176. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(97\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00072-2)
- [51] Deshmukh, S.A., Sankaranarayanan, S.K.R.S., Suthar, K. and Mancini, D.C. (2012) Role of Solvation Dynamics and Local Ordering of Water in Inducing Conformational Transitions in Poly(N-Isopropylacrylamide) Oligomers through the LCST. *Journal of Physical Chemistry B*, **116**, 2651-2663. <https://doi.org/10.1021/jp210788u>
- [52] Ma, Y., Ma, S., Wu, Y., Pei, X., Gorb, S.N., Wang, Z., Liu, W. and Zhou, F. (2018) Remote Control over Underwater Dynamic Attachment/Detachment and Locomotion. *Advanced Materials*, **30**, Article No. 1801595. <https://doi.org/10.1002/adma.201801595>