

## 智能水凝胶在生物医药领域的应用进展

段秀红<sup>1</sup>, 马华<sup>1</sup>, 尚宏周<sup>2</sup>, 刘汉达<sup>2</sup>, 魏丁香<sup>1</sup>, 乔宁<sup>2</sup> (华北理工大学, 1. 药学院, 2. 材料科学与工程学院, 河北 唐山 063210)

**[摘要]** 水凝胶是一种具有优异亲水性、柔韧性和溶胀特性的三维网络立体结构的高分子材料, 并且具有良好的生物相容性和可降解性。因此, 水凝胶在载药输送、组织支架等生物医学领域有极大的应用潜能。该研究总结了国内外近几年文献, 介绍了温度响应型、pH 响应型、氧化还原响应型、酶响应型、电响应型和多重响应型水凝胶, 重点阐述了水凝胶在组织工程、药物载体、敷料、传感器、3D 细胞培养方面的应用, 并对其发展前景作出了展望。

**[关键词]** 水凝胶; 响应刺激; 生物医药

**[中图分类号]** R914 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2024)16-1950-07 DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.16.17

### Research advances of applying intelligent hydrogels in the field of biomedicine

DUAN Xiuhong<sup>1</sup>, MA Hua<sup>1</sup>, SHANG Hongzhou<sup>2</sup>, LIU Handa<sup>2</sup>, WEI Dingxiang<sup>1</sup>, QIAO Ning<sup>2</sup> (1. College of Pharmacy, 2. College of Material Science & Engineering, North China University of Science & Technology, Hebei Tangshan 063210, China)

**ABSTRACT:** As a polymer material with a three-dimensional network structure, hydrogel has excellent properties of hydrophilicity, flexibility and swelling. Also it has decent biocompatibility and degradability. Therefore hydrogels have great potential applications in such biomedical fields as drug delivery and tissue scaffolds. Summarizing the latest domestic and foreign literatures, this review introduced different types of hydrogels responsive to temperature, pH, redox, enzyme, electricity and multiple factors. The applications of hydrogels in biomedicine included tissue engineering, drug carrier, dressing, sensor and 3D cell culture.

**KEY WORDS:** hydrogels; responsive stimuli; biomedicine

水凝胶是具有三维网状立体结构的高分子材料, 水凝胶网络是由共价键和非共价键连接形成<sup>[1]</sup>。水凝胶根据原料来源可分为天然水凝胶和人工合成水凝胶。天然水凝胶原料主要来源于自然界, 如胶原、明胶、纤维蛋白、透明质酸、壳聚糖等。人工合成水凝胶则是由化学原料通过化学反应得到<sup>[2]</sup>, 如丙烯酸及其衍生物的均聚物和共聚物、聚丙烯酸及其衍生物的均聚物和共聚物、聚乙二醇和乙烯基吡咯烷酮等。根据有无响应性, 水凝胶可以分为传统水凝胶和智能水凝胶两大类。传统水凝胶无法根据外界环境变化做出明显的响应或调整。而智能水凝胶可以根据不同的外界刺激(温度、pH 值、光、压力等)发生响应<sup>[3]</sup>。智能水凝胶强度、韧性、弹性、导电性、黏附性、自愈性等理化性质可调控, 并且具有吸水性强、溶胀性好、柔软、生物相容性好等特点, 其响应类型及应用举例如图 1 所示。本文介绍了近年来智能水凝胶的主要响应类型及发展现状, 并对其发展前景作出了展望。



图1 智能水凝胶响应类型及应用举例

Fig 1 Examples of intelligent hydrogel response types and applications

### 1 智能水凝胶的分类

**1.1 温度响应型水凝胶** 随温度改变而体积发生溶胀或收缩的水凝胶被称作温度响应型水凝胶。

**[基金项目]** 河北省教育厅科学技术研究项目(编号: JYG2020002); 唐山市功能高分子材料基础创新团队项目(编号: 21130201D) **[作者简介]** 段秀红, 女, 硕士研究生, 研究方向: 生物医用高分子材料 **[通信作者]** 乔宁, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 药物共晶、药物载体材料、生物医用高分子材料

温度响应型水凝胶可根据凝胶体积随温度变化的情况分为两类:第一类为热胀温度响应型水凝胶,该类水凝胶有上临界溶解温度(upper critical solution temperature, UCST),在 UCST 之上,水凝胶是溶胀(溶解)的,而在 UCST 之下,水凝胶是收缩(不溶)的。第二类为热冷缩温度响应型水凝胶,该水凝胶有下临界溶解温度(lower critical solubility temperature, LCST),在 LCST 之上,水凝胶是收缩(不溶)的,而在 LCST 之下,水凝胶是溶胀(溶解)的<sup>[4]</sup>。常见的温度响应型水凝胶原料有 *N*-异丙基丙烯酰胺、*N,N*-二乙基丙烯酰胺、*N*-乙基己内酰胺、乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯、乙二醇甲基丙烯酸酯和环氧丙烷等。

Kang 等<sup>[5]</sup>以 *N*-异丙基丙烯酰胺(*N*-isopropylacrylamide, NIPAM)、乙烯基羧甲基壳聚糖(vinyl carboxymethyl chitosan, CG)和甲基硅烷化氧化石墨烯(methyl silanized graphene oxide, GM)为原料,合成了一种温度敏感的抗菌水凝胶 NIPAM-CG/GM 作为药物载体,以盐酸环丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride, CPAH)为药物模型,制备了载药水凝胶,并研究了其体外释放行为。结果表明,25、37、39 °C 下 24 h 释放,CPAH 的累积释放率分别为 74.29%、88.23%、92.84%,表明 CPAH 的累积释放率随温度升高而逐渐增加。环境温度较低时,药物的释放主要由水凝胶内部和外部溶液之间的浓度差驱动,随着温度升高水凝胶内部氢键断裂,网络结构坍塌促使 CPAH 的累积释放率增加,表明 NIPAM-CG/GM 水凝胶具有良好的温度响应性。

**1.2 pH 响应型水凝胶** pH 响应型水凝胶是将酸性或碱性基团引入到水凝胶中,根据环境 pH 值的变化产生响应的一类水凝胶<sup>[6]</sup>。该类水凝胶在不同的 pH 值条件下发生质子化或离子化,电荷排布以及内部构造发生改变。由于人体各个部位的 pH 值不完全相同,pH 响应型水凝胶更有利于实现药物的靶向治疗,提高治疗效果。pH 响应型水凝胶原料主要包括一些弱电解质,具有 pH 响应特性动态化学键的化合物<sup>[7]</sup>,如海藻酸钠(sodium alginate, SA)、羧甲基纤维素钠、聚乙烯亚胺、聚赖氨酸、羧甲基壳聚糖、黄原胶、聚丙烯酸和聚甲基丙烯酸等。

Li 等<sup>[8]</sup>采用纤维素纳米纤维(cellulose nanofibril, CNF)和 SA 为原料,制备了 pH 响应释放水凝胶 CNF/SA,以布洛芬(ibuprofen, IBU)为药物模型,制备了载药凝胶 IBU-CNF/SA。该水凝胶负载的药物 IBU 释放量随着 pH 值提高而增加。在 pH

1.5, pH 7.4 和 pH 11.0 的环境中 IBU 24 h 最大累积释放率分别为 20.13%、82.82% 和 89.81%。表明 CNF/SA 载药水凝胶具有 pH 响应释放行为。在低 pH 值环境下,海藻酸盐被质子化为不溶形式的海藻酸,导致药物扩散缓慢;在较高的 pH 值环境下,不溶形式的海藻酸转化为钠盐,材料内部的聚电解质因电离而产生静电斥力,导致水凝胶体系的溶胀速率增加,从而加快释放速度。

肿瘤部位由于糖酵解效率高,乳酸堆积较多,与一般正常组织部位的环境相比呈现较强的酸性,因此可根据这一特点选择合适响应机制的材料作药物载体,实现肿瘤药物的靶向治疗,减小化疗过程产生的全身不良反应。Kim 等<sup>[9]</sup>用氧化琥珀聚糖(oxidized succinoglycan, OSG)与壳聚糖(chitosan, CS)通过醛-胺席夫碱反应制备了水凝胶 OSG/CS。以 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为药物模型,研究了 pH 2.0 和 pH 7.4 条件下负载 5-FU 的 OSG/CS 载药水凝胶的药物释放能力,其 48 h 的累积释放率分别为 90% 和 60%。结果表明酸性条件下席夫碱断裂促进了 5-FU 释放。

**1.3 氧化还原型水凝胶** 氧化还原型水凝胶制备过程中使用具有氧化还原性的化合物<sup>[10]</sup>,如  $\beta$ -环糊精、丙烯酸、柠檬酸、铁离子、双硫脲、联吡啶、氯化血红素等。

很多肿瘤部位都有较高水平的谷胱甘肽(glutathione, GSH),GSH 所含巯基使得肿瘤部位呈现还原性的生理环境<sup>[11]</sup>,有利于氧化还原型水凝胶在此处发挥功效。Hu 等<sup>[12]</sup>用氧化葡聚糖(oxidized dextran, Odex)、季铵羧甲基壳聚糖(quaternary ammonium carboxymethyl chitosan, QCCS)和四硫键连接的介孔二氧化硅纳米粒子(tetrasulfide-bridged mesoporous silica nanoparticles, 4S-MSNs)制备了 4S-MSNs 水凝胶。4S-MSNs 水凝胶通过感受 GSH 水平而控制药物释放,实现独特的 GSH 触发药物释放行为。负载阿霉素(doxorubicin, DOX)的 4S-MSNs 水凝胶体外释放结果表明,在 10 mmol·L<sup>-1</sup> GSH 浓度水平下,经历 192 h 释药实验后,约有 79% 的 DOX 被释放,而在不含 GSH 的情况下,只有 40% 的 DOX 被释放,表明水凝胶具有氧化还原响应性。

**1.4 酶响应型水凝胶** 酶在一系列基本生理过程中起着核心作用,其表达水平的改变与许多病理疾病有关。酶响应型水凝胶的主要制备方法是自组装聚合法,形成可逆共价键(酰胺、二硫化物、亚酰胺键、硼酸酯)<sup>[13]</sup>。即使在温和的条件下,这种新型

聚合物刺激响应水凝胶也能对许多不同的酶直接反应,显示出可逆或不可逆的酶诱导的化学和物理性质变化。常见的酶响应型水凝胶的材料有肽及其衍生物、具有酶作用位点的合成高聚物等。

Sunnapu 等<sup>[14]</sup>通过两亲性物质单硬脂酸甘油三酯 (triglycerol monostearate, TGMS) 自组装生成 TGMS 水凝胶。由于 TGMS 具有酯键,所以该水凝胶可被与炎症相关的脂肪酶裂解,从而具备酶响应特性。以 TGMS 水凝胶作为药物载体,以姜油酮为药物模型,进行体外监测药物释放研究的结果表明,无脂肪酶情况下,经过 21 d 释放,姜油酮的累积释放率约为 38%;有脂肪酶时,脂肪酶能分解 TGMS 水凝胶,姜油酮 21 d 的累积释放率上升为 70%。表明 TGMS 水凝胶具有酶响应性。

**1.5 电场响应型水凝胶** 电场响应型水凝胶一般由聚电解质高分子组成<sup>[15]</sup>,可以分为阳离子型、阴离子型和两性离子型。当电场刺激后,离子发生定向移动或聚集,凝胶体内出现渗透压差,发生收缩或者膨胀<sup>[16-17]</sup>。最常用于制备电响应水凝胶的聚合物包括透明质酸、壳聚糖聚苯胺、聚吡咯、聚(3,4-乙烯二氧噻吩)等<sup>[18]</sup>。

Jia 等<sup>[19]</sup>采用氧化石墨烯 (graphene oxide, GO) 制备了三维氧化石墨烯 (three-dimensional graphene oxide, 3D@GO) 网络结构。3D@GO 与温度敏感的凝胶基质羟丁基壳聚糖 (hydroxybutyl chitosan, HBC) 复合,获得具有增强的机械、电和热性能的温度敏感复合水凝胶 3D@GO-HBC,并用于负载药物吲达帕胺 (indapamide, IND)。使用外加电场方法对 3D@GO-HBC-IND 进行电场控释药物递送研究,用电流大小表示外加电场强度,在 0、50、100、150、200  $\mu\text{A}$  种不同电流强度下,测定 3D@GO-HBC 水凝胶在 24 h 后 IND 的累积释放量,分别为 2.02、2.21、2.45、2.85、3.16  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。结果表明,电流强度越强,IND 的累积释放量越大。

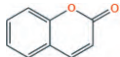
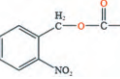
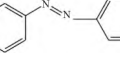
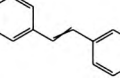
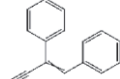
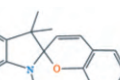
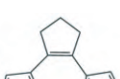
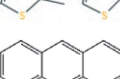
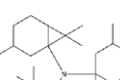
Puiggali-Jou 等<sup>[20]</sup>采用聚 3,4-乙烯二氧噻吩 [poly(3,4-ethylenedioxythiophene), PEDOT] 和海藻酸盐 (alginate, Alg) 制备了电响应型水凝胶 PEDOT/Alg。该水凝胶用于负载姜黄素,研究其在不同电压刺激下,姜黄素的释放行为。在无外加电压的简单扩散下,姜黄素 15 min 的药物累积释放率为 1.1%;当向释放体系施加 1 V 外部电压,刺激水凝胶 15 min 后,姜黄素的累积释放率约为 7.3%;当持续施加 -1.0 V 电压电刺激,15 min 在释放介质中发现姜黄素的释放量大约分别是施加 1.0 V 电压和简单扩散递送的 2 倍和 15 倍,表明 PEDOT/

Alg 水凝胶表现出良好的电响应性。

**1.6 光响应型水凝胶** 光响应型水凝胶中含有光敏感基团(表 1),可分为可见光响应水凝胶和紫外光响应水凝胶,当其感受到相应的辐射光时,结构随光敏基团结构变化而改变<sup>[21]</sup>,进而发生溶胀或收缩。

表 1 光响应型水凝胶光敏结构示例

Tab 1 Examples of photoresponsive hydrogel photostructures

光反应类型	光敏材料	化学结构	响应波长/nm
二聚化反应 <sup>[22]</sup>	香豆素		365
裂解反应 <sup>[22]</sup>	邻硝基苄酯		365
异构化反应 <sup>[23-24]</sup>	偶氮苯		365/436
	二苯乙烯		300
	氰芪		356
	螺吡喃		450/532
周环反应 <sup>[24]</sup>	二芳基乙烯		365
氧化还原反应 <sup>[25]</sup>	稠环		460/470/490
自由基反应 <sup>[25]</sup>	三芳基胺		450/白光

Yang 等<sup>[26]</sup>以丙烯酰胺基偶氮苯 (acrylamide azobenzene, AM-Azo)、 $\alpha$ -环糊精 ( $\alpha$ -cyclodextrin,  $\alpha$ -CD) 和聚(N-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAM) 共聚,制备了光响应型水凝胶 PNIPAM-Azo/ $\alpha$ -CD。在不同波长 (430 nm 和 365 nm) 的光刺激下,PNIPAM-Azo/ $\alpha$ -CD 能发生可逆的复合/解离行为。选择亚甲基蓝 (methylene blue, MB) 作为模型药物,测量水凝胶在不同光照下的控释行为。结果表明,含光敏组分  $\alpha$ -CD/Azo 的水凝胶在 430 nm 和 365 nm 光波长条件下药物 3 h 的累积释放率分别为 73.2% 和 65.6%,表明 PNIPAM-Azo/ $\alpha$ -CD 水凝胶具有良好的光刺激响应性。

**1.7 多重响应型水凝胶** 由于生理环境的复杂性,单一响应型水凝胶往往达不到预期治疗效果,

多重响应型水凝胶能够更有效地针对患者病灶进行治疗。

Huang 等<sup>[27]</sup>通过聚 *L*-赖氨酸间苯二甲酰胺 [poly (*L*-lysine isophthalamide), PLP] 和含二硫键的 *L*-胱氨酸二甲酯二盐酸盐 (*L*-cystine dimethyl ester dihydrochloride, CDE) 在水溶液中进行 EDC/NHS 偶联反应合成了新型 pH/氧化还原双重响应复合水凝胶 LPL-CDE。负载镁纳米乳液的 LPL-CDE 复合水凝胶在模拟胃液中进行体外药物释放实验, 约有 20.4% 镁离子被释放; 在模拟肠液中释药, 达到释放平衡时约有 30.8% 的镁离子释放。当在模拟肠液中继续加入 1,4-二硫苏糖醇作为氧化还原触发剂时, 镁离子释放增加至 72.5%, 表明该水凝胶具有 pH/氧化还原双重响应。

Liang 等<sup>[28]</sup>将苯硼酸 (phenylboronic acid, PBA) 与苯甲醛 (benzaldehyde, BA) 接枝到聚乙二醇-聚 (甘油癸二酸) [polyethylene glycol-poly (glycerol sebacate), PEGS] 上, 制得双修饰的 PEGS-PBA-BA (中间产物 1); 将二氢咖啡酸 (dihydrocaffeic acid, DA) 和 *L*-精氨酸 (*L*-arginine, LAG) 接枝到 CS 上制得壳聚糖衍生物 CS-DA-LAG (中间产物 2)。CS-DA-LAG 上的氨基可与 PEGS-PBA-BA 上的苯甲醛反应形成席夫碱结构, 同时二氢咖啡酸的儿茶酚结构与苯硼酸形成硼酸酯键。由于席夫碱在酸性条件下可分解, 而苯基硼酸酯键对葡萄糖敏感 (葡萄糖可与苯硼酸结合, 破坏 DA 与苯硼酸形成的苯硼酸酯键), 因此由 PEGS-PBA-BA 与 CS-DA-LAG 通过席夫碱键与苯硼酸酯键制得的水凝胶 PEGS-PBA-BA/CS-DA-LAG (PC) 可用作敷料的药物载体。负载有二甲双胍的 PC 水凝胶, 在酸性条件下的药物释放量明显升高, pH 5.5 时药物释放量比 pH 7.4 时高 30.4%。这是由于席夫碱结构在酸性条件下解离促进了凝胶中的药物释放。另外, 在有葡萄糖的条件下, PC 水凝胶负载的二甲双胍累积释放量比没有葡萄糖时高 23.3%。表明 PC 水凝胶对 pH 和葡萄糖有双重响应性。

按照响应机制分类, 除了上述介绍的智能响应型水凝胶外, 还有磁场响应型水凝胶<sup>[29]</sup>、压力响应型水凝胶<sup>[30]</sup>等。水凝胶的响应机制有很多种, 极大地拓宽了水凝胶的应用领域, 丰富和发展了水凝胶的研究内容。

## 2 智能水凝胶在生物医学领域的应用

2.1 组织工程 组织工程是治疗组织被破坏并且无法修复或功能衰竭的一种有前途且具有挑战性的研究领域, 目的是开发一种模拟人体细胞外基质

的支架, 以支持组织再生。水凝胶由于良好的机械强度、生物相容性、生物降解性以及与人细胞外基质的相似性而在组织工程中有极大的应用潜力<sup>[31]</sup>。

Liang 等<sup>[32]</sup>采用简单的一步合成法, 用带正电的 CS 和带负电的卡拉胶 (carrageenan, CG) 成功构建了均质块状的 CS/CG 复合水凝胶。该复合水凝胶具有分层的多孔结构和出色的机械性能。CS/CG 复合水凝胶的溶胀率可随 pH 值、盐溶液浓度的变化而变化, 表明其具有 pH 和盐响应性。体外研究表明, CS/CG 复合水凝胶提高了 ATDC5 细胞的活性并促进其增殖。此外, 与原始 CS 水凝胶相比, CS/CG 复合水凝胶在体外能够促进 ATDC5 细胞的软骨分化, 并且随着 CG 含量增加, 软骨标志物表达显著增强, 表明 CG 在软骨形成过程中发挥重要作用。因此, CS/CG 复合水凝胶应用于关节软骨支架有很大潜力。

2.2 药物载体 很多药物在使用过程中都存在重复给药、免疫应答有限、靶向性差、治疗指数低及不良反应等问题, 尤其是在肿瘤药物方面尤为严重, 因此寻找缓控释放、无毒的药物载体非常紧要<sup>[33]</sup>。水凝胶可以与免疫治疗剂、化学抗癌药物、放射性药物、光热剂以及光敏剂等治疗制剂一起装载运输, 实现药物控释, 延长药物滞留时间, 从而成功触发抗肿瘤作用, 并维持较长时间。

Wang 等<sup>[34]</sup>将肉桂醛基硫缩醛 (cinnamaldehyde-based thioacetal, CTA) 接枝到 CS 上, 制得水凝胶 CS-CTA, 并将盐酸万古霉素 (vancomycin, Van) 负载到该水凝胶上制得载药凝胶 CS-CTA/Van, 研究该凝胶在 pH 6.0 (急性伤口感染部位呈弱酸性) 的环境下体外药物释放效果。结果显示, 不加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的空白对照组的药物释放量显著低于加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的实验组, 表明 CS-CTA 水凝胶一旦受到活性氧刺激可以促进 Van 释放。此外, 在不同浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 下, 药物累积释放率分别达到 71.6% (5 mmol·L<sup>-1</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 和 79.3% (50 mmol·L<sup>-1</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。表明 HCS-CTA-G/Van 具有优异的活性氧响应性及更好的药物释放效果, 显示了作为药物载体和响应材料的优势。

2.3 伤口敷料 传统的敷料虽然吸收性强, 对干燥或是轻度渗出的伤口有效, 但是传统敷料的黏附性差, 定期更换时会对伤口造成二次损伤, 这些是现代伤口敷料发展面临的问题<sup>[35]</sup>。水凝胶具有三维立体网状结构, 具有良好的渗透性, 优异的生物相容性、黏附性、抗菌性能以及能为伤口提供湿润环境的能力, 是制作敷料的理想材料<sup>[36]</sup>。

Jeong 等<sup>[37]</sup>采用 *N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,将 2-羟丙烯酸乙酯(2-hydroxyethyl acrylate, 2-HEA)接枝到羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CCS)上,制备了 CCS-g-pHEA 水凝胶药物载体,以诺贝列汀为模型药物,研究其在模拟正常皮肤(pH 5.5)和痤疮皮肤(pH 7.5)条件下的体外药物释放行为。结果表明,经过 24 h 的体外释放,pH 5.5 和 pH 7.5 条件下诺贝列汀的累积释放率分别为 68.91% 和 86.51%,CCS-g-pHEA 水凝胶药物载体在碱性条件下可提升药物释放量,因此可用作受损皮肤愈合治疗的药物递送系统。使用扩散细胞的体外透皮研究也表明 CCS-g-pHEA 水凝胶提高了诺贝列汀的透皮能力。因此,CCS-g-pHEA 水凝胶有潜力作为一种无毒透皮给药载体,用于治疗皮肤病变。目前市场上已经出现了一些水凝胶伤口敷料,用作伤口治疗,并取得令人满意的效果,例如,康惠尔清创水凝胶和信业生物的喜美痔壳聚糖痔疮生物抗菌水凝胶等。

**2.4 传感器** 导电水凝胶因具有导电性、可拉伸性、刺激响应性、应变敏感调节的机械性能、生物相容性、自修复、亲水性和易于制备等特性<sup>[38]</sup>,而成为柔性可穿戴设备研发的良好选择<sup>[39]</sup>。研究者使用导电水凝胶制作成电子传感器,将应变、温度等转化成电信号,实现对患者生理状况的实时监控和诊疗。

Chen 等<sup>[40]</sup>采用 *N*-羟甲基丙烯酰胺(*N*-methylolacrylamide, NMA)和丙烯酸为单体进行共聚反应,制得共聚产物。将共聚产物与蚀刻的 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> 纳米片通过共价交联和非共价相互作用复合,制备水凝胶 NAMH,并测试不同拉伸应变下 NAMH 的电导率。结果显示在低应变(小于 350%)下,NAMH 的电导率随着应变的增加而逐渐增加,NAMH 在 350% 应变下的电导率高达 5.41 s·m<sup>-1</sup>。当传感器受到外部压力负载时,NAMH 传感器闭路中小灯泡的亮度明显增加,能够根据微小的运动输出实时动态信号;在卸载反向压应力后,NAMH 快速回弹。表明水凝胶 NAMH 传感器柔性好、双向应力响应速度快、信号传输灵敏等,在人体运动检测中具有巨大的应用前景。

**2.5 3D 细胞培养** 水凝胶是具有高含水量、多孔聚合的网络,能提供 3D 细胞培养的环境<sup>[41]</sup>。这些多孔的结构可以促进氧气、营养物质以及代谢产物扩散。目前已经有天然或合成的水凝胶应用于 3D 细胞的培养。

王启萌<sup>[42]</sup>采用席夫碱反应,将氧化透明质酸(oxidized hyaluronic acid, oxi-HA)与氨基修饰的明

胶(NH<sub>2</sub>-Gel)制备了 oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 水凝胶。在酸性条件下,oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 水凝胶结构中的亚胺键断裂,oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 呈现流动状态;向溶液中加入 NaOH 将溶液调至碱性后,oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 又变为凝胶状态,表明 oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 水凝胶 pH 响应性和结构的重建性。水凝胶的状态能够影响细胞扩散、形状、运动和分化。为考察 oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 水凝胶的细胞培养能力,将 3T3 细胞三维封装在水凝胶中,发现水凝胶内细胞形态良好,细胞贯穿整个水凝胶生长,有利于细胞生长繁殖。干细胞在水凝胶中的分化试验结果表明,oxi-HA/NH<sub>2</sub>-Gel 水凝胶很好地诱导了干细胞向神经、肌肉和成骨细胞 3 个方向的分化,说明其在 3D 细胞培养领域有很大的应用空间。

### 3 展望

近年来,智能水凝胶已经在生物医药领域有了初步的应用,但目前其发展还存在一定局限性:如存在药物控释效果不够稳定、降解过程和机制不明确,以及免疫原性和细胞毒性等问题。后期研究可以通过优化智能水凝胶的制备工艺和药物负载方式,提高药物控释的精准度和稳定性;进行动物实验和临床研究,深入了解智能水凝胶在体内的降解过程和机制,确保生物安全性;引入生物活性成分,持续改进材料选择与设计,降低免疫原性和细胞毒性,确保智能水凝胶更安全、高效的应用。

智能水凝胶在生物医药领域的发展前景非常广阔,其在药物输送、组织工程、生物传感器等方面已经取得了许多进展。随着新材料、新技术和新方法不断涌现,智能水凝胶有望在诊断监测以及精准医疗等方面发挥重要作用,为人类健康提供更好的保障。

### 参考文献:

- [1] Pita-López ML, Fletes-Vargas G, Espinosa-Andrews H, *et al.* Physically cross-linked chitosan-based hydrogels for tissue engineering applications: a state-of-the-art review [J]. *Eur Polym J*, 2021, 145: 110176.
- [2] Shao ML, Shi Z, Zhang XF, *et al.* Synthesis and properties of biodegradable hydrogel based on polysaccharide wound dressing [J]. *Materials*, 2023, 16(4): 1358.
- [3] 陆怡雨, 李昊. 智能水凝胶在口腔医学领域的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(8): 1192-1196, 1200. Lu YY, Li H. Applications of intelligent hydrogels in stomatology [J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2022, 42(8): 1192-1196, 1200.
- [4] Brightenti R, Cosma MP. Mechanics of multi-stimuli temperature-responsive hydrogels [J]. *J Mech Phys Solids*, 2022, 169: 105045.
- [5] Kang WW, Liang JC, Liu T, *et al.* Preparation of silane-dispersed graphene crosslinked vinyl carboxymethyl chitosan temperature-responsive hydrogel with antibacterial properties

- [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 200: 99-109.
- [6] 张攀, 吕福杰, 范治平, 等. 刺激响应性水凝胶在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *高分子通报*, 2023, 36(5): 551-563.  
Zhang P, Lyu FJ, Fan ZP, *et al.* Research progress of stimulus-responsive hydrogels in cancer treatment [J]. *Polym Bull*, 2023, 36(5): 551-563.
- [7] 宋群莉, 李平. pH 敏感性材料在药物制剂中的应用研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(3): 240-243.  
Song QL, Li P. Research progress on the application of pH sensitive materials in pharmaceutical preparations [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2011, 31(3): 240-243.
- [8] Li YH, Wang C, Luan YH, *et al.* Preparation of pH-responsive cellulose nanofibril/sodium alginate based hydrogels for drug release [J]. *J Appl Polym Sci*, 2022, 139(7): e51647.
- [9] Kim Y, Hu YL, Jeong JP, *et al.* Injectable, self-healable and adhesive hydrogels using oxidized succinoglycan/chitosan for pH-responsive drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 284: 119195.
- [10] Li XL, Xu XY, Xu MF, *et al.* Hydrogel systems for targeted cancer therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1140436.
- [11] Su X, Zhuang WH, Yu T, *et al.* ROS and GSH dual-responsive GEM prodrug micelles for ROS-triggered fluorescence turn on bioimaging and cancer therapy [J]. *Adv Materials Inter*, 2020, 7(13): 2000294.
- [12] Hu LL, Song CL, Li HY, *et al.* Oxidized dextran/chitosan hydrogel engineered with tetrasulfide-bridged silica nanoparticles for postsurgical treatment [J]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(1): e2200565.
- [13] Sobczak M. Enzyme-responsive hydrogels as potential drug delivery systems-state of knowledge and future prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4421.
- [14] Sunnapu O, Khader R, Dhanka M, *et al.* Enzyme-responsive hydrogel for delivery of the anti-inflammatory agent zingerone [J]. *Chem Nano Mat*, 2022, 8(11): e202200334.
- [15] Khan ZM, Wilts E, Vlavisavljevic E, *et al.* Electroresponsive hydrogels for therapeutic applications in the brain [J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(2): e2100355.
- [16] Shin Y, Choi MY, Choi J, *et al.* Design of an electro-stimulated hydrogel actuator system with fast flexible folding deformation under a low electric field [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(13): 15633-15646.
- [17] 陈晓兵, 许子荣, 荣宏伟, 等. 具有半互穿网络结构的电场响应性水凝胶正渗透脱盐性能 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2022, 38(2): 39-45.  
Chen XB, Xu ZR, Rong HW, *et al.* Synthesis of electric-responsive hydrogel with semi-interpenetrating network and its performance in forward osmosis desalination [J]. *Polym Mater Sci Eng*, 2022, 38(2): 39-45.
- [18] Khan S, Ullah A, Ullah K, *et al.* Insight into hydrogels [J]. *Designed Monomers and Polymers*, 2016, 19(5): 456-478.
- [19] Jia K, Chen AQ, Dong M, *et al.* Preparation of three-dimensional graphene oxide electric-field/temperature-sensitive hydrogels and transdermal-controlled release drug delivery study [J]. *J Electron Mater*, 2023, 52(5): 3374-3385.
- [20] Puiggali-Jou A, Cazorla E, Ruano G, *et al.* Electroresponsive alginate-based hydrogels for controlled release of hydrophobic drugs [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(11): 6228-6240.
- [21] 徐静, 吕慧欣, 鲍鑫, 等. 近红外光响应水凝胶在组织工程领域的应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(3): 486-492.  
Xu J, Lyu HX, Bao X, *et al.* Application of near infrared responsive hydrogels in tissue engineering [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2024, 28(3): 486-492.
- [22] 梁屹, 裴锡波, 万乾炳. 光响应水凝胶在生物医学领域应用的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2022, 49(1): 12-18.  
Liang Y, Pei XB, Wan QB. Research progress on the biomedical applications of photosensitive hydrogels [J]. *Int J Stomatol*, 2022, 49(1): 12-18.
- [23] Xu F, Feringa BL. Photoresponsive supramolecular polymers: from light-controlled small molecules to smart materials [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(10): e2204413.
- [24] 张海璇, 孟甸, 李平. 光和温度刺激响应型材料 [J]. *化学进展*, 2008, 20(5): 657-672.  
Zhang HX, Meng X, Li P. Light and thermal-stimuli responsive materials [J]. *Prog Chem*, 2008, 20(5): 657-672.
- [25] Yang ZY, Liu ZJ, Yuan LH. Recent advances of photoresponsive supramolecular switches [J]. *Asian J Org Chem*, 2021, 10(1): 74-90.
- [26] Yang MX, Hu J, Meng J, *et al.* A thermo and photoresponsive dual performing hydrogel for multiple controlled release mechanisms [J]. *Iran Polym J*, 2020, 29(10): 891-900.
- [27] Huang Y, Wang ZW, Zhang GJ, *et al.* A pH/redox-dual responsive, nanoemulsion-embedded hydrogel for efficient oral delivery and controlled intestinal release of magnesium ions [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(7): 1888-1895.
- [28] Liang YP, Li M, Yang YT, *et al.* pH/glucose dual responsive metformin release hydrogel dressings with adhesion and self-healing via dual-dynamic bonding for athletic diabetic foot wound healing [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3194-3207.
- [29] Wei XS, Wu QJ, Chen L, *et al.* Remotely controlled light/electric/magnetic multiresponsive hydrogel for fast actuations [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(7): 10030-10043.
- [30] Roy A, Manna K, Ray PG, *et al.*  $\beta$ -cyclodextrin-based ultrahigh stretchable, flexible, electro- and pressure-responsive, adhesive, transparent hydrogel as motion sensor [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(15): 17065-17080.
- [31] Correa S, Grosskopf AK, Lopez Hernandez H, *et al.* Translational applications of hydrogels [J]. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11385-11457.
- [32] Liang XC, Wang XL, Xu Q, *et al.* Rubbery chitosan/carrageenan hydrogels constructed through an electroneutrality system and their potential application as cartilage scaffolds [J]. *Bio-macromolecules*, 2018, 19(2): 340-352.
- [33] Du Y, Chen BA. Combination of drugs and carriers in drug delivery technology and its development [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1401-1408.
- [34] Wang JJ, Yang Y, Huang LJ, *et al.* Development of responsive chitosan-based hydrogels for the treatment of pathogen-induced skin infections [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219: 1009-1020.
- [35] Vivcharenko V, Trzaskowska M, Przekora A. Wound dressing modifications for accelerated healing of infected wounds [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7193.
- [36] Yao H, Wu M, Lin LW, *et al.* Design strategies for adhesive hydrogels with natural antibacterial agents as wound dressings: status and trends [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100429.

- [10] Wang CH, Su YS, Lee WS. Necrotizing cellulitis caused by *Kodamaea ohmeri* fungemia in a HIV-infected patient [J]. J Infect, 2022, 84(4): 579-613.
- [11] Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3): 76-98.
- [12] Capoor MR, Gupta DK, Verma PK, et al. Rare yeasts causing fungemia in immunocompromised and haematology patients: case series from Delhi [J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(4): 576-579.
- [13] Biswal D, Sahu M, Mahajan A, et al. *Kodameae ohmeri*-an emerging yeast: two cases and literature review [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(3): DD01-DD03.
- [14] Yang BH, Peng MY, Hou SJ, et al. Fluconazole-resistant *Kodamaea ohmeri* fungemia associated with cellulitis: case report and review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(6): e493-e497.
- [15] Chen K, Zhang XL, Ke XY, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [16] 王根柱, 王小营, 李忠东. 浅白隐球菌脑膜炎患者的抗真菌治疗分析与药学监护 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1989-1993.  
Wang GZ, Wang XY, Li ZD. Analysis of antifungal therapy and pharmacy monitoring for one case of *Naganishia albida* meningitis [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(17): 1989-1993.
- [17] 张春玲, 徐德祥, 王立生, 等. 卡泊芬净成功治愈奥默柯达真菌血症 1 例 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(31): 149-151.  
Zhang CL, Xu DX, Wang LS, et al. A case of 75-year-old woman patient with *Kodamaea ohmeri* fungemia treated by Caspofungin successfully [J]. China Med Her, 2011, 8(31): 149-151.

收稿日期/Received: 2023-11-21

修回日期/Revised: 2024-01-27

---

### (上接第 1955 页)

- [37] Jeong HJ, Nam SJ, Song JY, et al. Synthesis and physico-chemical properties of pH-sensitive hydrogel based on carboxymethyl chitosan/2-hydroxyethyl acrylate for transdermal delivery of nobiletin [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2019, 51: 194-203.
- [38] Guo B, Ma Z, Pan LJ, et al. Properties of conductive polymer hydrogels and their application in sensors [J]. J Polym Sci Pol Phys, 2019, 57(23): 1606-1621
- [39] 付东, 杨帆, 谢洋, 等. 导电水凝胶优化策略研究进展 [J]. 黑龙江科学, 2022, 13(24): 34-36, 39.  
Fu D, Yang F, Xie Y, et al. Research progress on optimization strategies of conductive hydrogels [J]. Heilongjiang Sci, 2022, 13(24): 34-36, 39.
- [40] Chen SQ, Dong YJ, Ma S, et al. Superstretching MXene composite hydrogel as a bidirectional stress response thixotropic sensor [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(11): 13629-13636.
- [41] Park SY, Hong HJ, Lee HJ. Fabrication of cell spheroids for 3D cell culture and biomedical applications [J]. BioChip J, 2023, 17(1): 24-43.
- [42] 王启萌. 梯度硬度动态键水凝胶的制备及其在细胞行为调控中的应用 [D]. 无锡: 江南大学, 2023.  
Wang QM. Preparation of dynamic covalent hydrogels with gradient stiffness and their applications in regulating cell behaviors [D] Wuxi: Jiangnan University, 2023.

收稿日期/Received: 2023-11-17

修回日期/Revised: 2024-02-18