

# 生物医用水凝胶

SHENGWU YIYONG SHUI NINGJIAO

薛巍 张渊明 主编



暨南大学出版社  
JINAN UNIVERSITY PRESS

013022113

R318.08  
24

# 生物医用水凝胶

SHENGWU YIYONG SHUI NINGJIAO

薛巍 张渊明 主编



R318.08  
24



北航

C1631677



暨南大学出版社  
JINAN UNIVERSITY PRESS

中国·广州

## 图书在版编目 (CIP) 数据

生物医用水凝胶/薛巍, 张渊明主编. —广州: 暨南大学出版社, 2012. 12  
ISBN 978 - 7 - 5668 - 0349 - 8

I. ①生… II. ①薛… ②张… III. ①水凝胶—研究 IV. ①R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 216087 号

## 内容简介

本书详细地介绍了生物医用水凝胶材料的分类、制备技术、特性, 及其在组织工程、药物载体和其他医学领域的应用。本书内容全面, 阐述简洁明了, 可作为高等院校生物材料、高分子材料、材料学、生物医学工程、药物载体等专业的工程技术人员、研究生、本科生学习的参考书, 同时对临床相关专业的医疗科研人员也有一定的参考价值。

出版发行: 暨南大学出版社

---

地 址: 中国广州暨南大学  
电 话: 总编室 (8620) 85221601  
          营销部 (8620) 85225284 85228291 85228292 (邮购)  
传 真: (8620) 85221583 (办公室) 85223774 (营销部)  
邮 编: 510630  
网 址: <http://www.jnupress.com> <http://press.jnu.edu.cn>

---

排 版: 广州市天河星辰文化发展部照排中心  
印 刷: 湛江日报社印刷厂

---

开 本: 787mm × 1092mm 1/16  
印 张: 18  
字 数: 430 千  
版 次: 2012 年 12 月第 1 版  
印 次: 2012 年 12 月第 1 次

---

定 价: 36.00 元

---

(暨大版图书如有印装质量问题, 请与出版社总编室联系调换)

# 前 言

传统意义的水凝胶是一类具有亲水基团、能够在水中溶胀但又不溶于水的具有交联三维网状结构的聚合物。由于水凝胶在水中能够吸收大量的水分而溶胀，因而具有高的含水量，且性质柔软，能保持一定的形状，还具有许多特殊的性质，如智能型水凝胶能够通过水凝胶体积的溶胀或收缩来对外界的刺激（例如温度、离子强度、pH、光、电场、磁场、化学物质等）给予敏感的反应，即体积改变。它是集感知、驱动和信息处理于一体，形成类似于生物体的，具有智能属性的一类功能材料。水凝胶的这些特性使其在诸如干旱地区的保水抗旱、农用薄膜，建筑中的结露防止剂、调湿剂，石油化工中的堵水剂，智能记忆元器件、生物传感器、细胞固定化、生物分子或细胞的分离等领域得到了广泛的应用。生物医用水凝胶是水凝胶中最重要的一大类，它是生物医学材料中发展最早、应用广泛、用量较大的材料，也是一个正在迅猛发展的材料。由于医用水凝胶在亲水性、生物相容性、非毒性和生物降解性等方面所展示出的特性，使水凝胶在医学领域已得到了广泛的应用，如用于创伤敷料、降温材料、止血材料、医用美容生物材料、人工关节软骨材料、抗菌材料、缓控释药物载体材料、软性隐形眼镜及组织修复材料等领域。

水凝胶按其来源可以分为天然和合成两大类，天然的亲水性水凝胶包括多糖类（淀粉、纤维素、海藻酸、透明质酸、壳聚糖等）和多肽类（胶原、聚<sub>L</sub>-赖氨酸、聚<sub>L</sub>-谷氨酸等）；合成的亲水水凝胶包括丙烯酸及其衍生物类（聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚 $N$ -聚代丙烯酰胺等）。

本书共分7章，分别对水凝胶的分类、制备、特性及在医学和健康领域的应用做了详细的介绍。随着科学技术水平的不断提高，特别是材料科学的不断发展，相信越来越多的新型水凝胶材料将以更优异的性能取代传统的水凝胶材料，例如小分子水凝胶，毋庸置疑这将为水凝胶在临床的应用创造更多的机会，为提高人类的生活质量做出更大的贡献。

暨南大学从20世纪80年代初期就开始了水凝胶的研究工作，在水凝胶眼科材料的研究和应用上，暨南大学的专家们做出了可圈可点的成绩。本书的编写人员均是来自暨南大学生物材料与组织工程平台从事生物材料研究的科研骨干，他们同时也是广东高校生物材料重点实验室的成员，在水凝胶的研究和应用领域具有丰富的经验。希望本书能够引起相关科研、教学领域的专业人员以及相关专业大学生对水凝胶的注意和兴趣，并向其传递一

些基本的专业知识；同时希望本书对临床相关专业的医疗科研人员也有一定的参考价值，以此推动水凝胶的研究和发展。

本书的编写，得到广东省“211”生物材料与组织工程三期建设项目、广东省自然科学基金、广东省高等学校科技创新重点项目及暨南大学创新能力建设项目的资助，在此对他们的资助致以诚挚的感谢。在本书成稿过程中，本书的编写由多人协同完成。薛巍和张渊明负责全书的框架、思路和统稿工作。导论由焦延鹏撰写；第1章由施云峰撰写；第2章由柯渔撰写；第3章由郭瑞、张渊明撰写；第4章由何留民撰写；第5章由刘宗华、薛巍撰写；第6章由李盛璞、马栎撰写；第7章由焦延鹏、张奕撰写。书中的结构式及示意图等由张奕、钟大根、陆雪飞绘制、编排；马栎负责提供附录及审稿；何留民进行全书的统稿工作，暨南大学生物医学工程研究所的老师 and 研究生在审稿等方面也给予了帮助，在此谨向他们表示真诚的谢意。

由于水凝胶的研究发展非常快，限于编者的水平，书中疏漏和不妥之处在所难免，敬请读者不吝批评、指正。希望本书的出版能给读者的工作或学习提供一些帮助，如能达成此心愿，我们将感到无比的宽慰。

编者

2012年7月于暨南园

# 目 录

前 言 .....	1
导 论 .....	1
第 1 章 水凝胶的分类 .....	6
1.1 按照来源分类 .....	6
1.2 按照交联方式分类 .....	29
1.3 按照降解性能分类 .....	29
1.4 按照对外界刺激的响应性分类 .....	30
1.5 按照水凝胶尺寸与结构分类 .....	32
1.6 其他功能性水凝胶 .....	33
第 2 章 医用水凝胶制备技术 .....	37
2.1 化学交联 .....	37
2.2 物理交联 .....	58
第 3 章 医用水凝胶的特性 .....	83
3.1 物理性能 .....	83
3.2 生物相容性 .....	101
3.3 宿主—水凝胶的相互作用 .....	104
3.4 免疫细胞与水凝胶的相互作用 .....	106
3.5 智能响应性 .....	109
第 4 章 组织工程水凝胶 .....	131
4.1 组织工程 .....	131
4.2 水凝胶在组织工程中的应用形式 .....	135
4.3 微凝胶及其在组织工程中的应用 .....	140
4.4 可注射水凝胶及其在组织工程中的应用进展 .....	144
4.5 水凝胶在组织工程中的应用举例 .....	146

第5章 水凝胶在药物载体中的应用 .....	184
5.1 前言 .....	184
5.2 药物载体水凝胶的释放机理 .....	189
5.3 原位水凝胶药物释放体系 .....	198
5.4 刺激响应性水凝胶药物载体 .....	203
5.5 微纳米水凝胶体系 .....	218
5.6 小结与展望 .....	231
第6章 水凝胶在其他生物医用领域的应用 .....	248
6.1 水凝胶在医用敷料领域的应用 .....	248
6.2 水凝胶在整形领域的应用 .....	258
6.3 水凝胶在角膜接触镜领域的应用 .....	260
6.4 水凝胶在人工角膜领域的应用 .....	267
第7章 结论与展望 .....	277
7.1 具有特殊结构的水凝胶 .....	277
7.2 分子印迹水凝胶 .....	278
7.3 原位水凝胶 .....	279
7.4 智能水凝胶 .....	279
7.5 纳米水凝胶 .....	280
附录 英文缩写与全称(中英文)对照 .....	281

# 导 论

在过去几十年中，智能材料和纳米材料领域的研究取得了巨大的进展。聚合物的各种化学结构、分子结构和形态的精确控制使其在高科技及生物学领域获得广泛的应用。近年来，新型生物材料的发展及其在医疗领域的广泛应用大大提高了多种疾病的治疗效率，<sup>[1,2]</sup>如聚合物、陶瓷和金属生物材料等已在医学中应用多年。据估计，除了超过40万人使用的药物制剂，目前有超过8000种医疗器械和2500种诊断产品在各种医疗应用中使用了生物材料。<sup>[2]</sup>尽管生物材料在医学上的应用非常广泛，但是由于许多生物材料缺乏理想的功能特性以及生物系统的界面在设计上没有得到优化的性能，因而越来越需要开发新材料来解决在医学和生物学方面的问题。

基于生物医学材料的现状和未来的发展，需要对新型材料的设计、合成与功能进行控制，由此产生了以蛋白质为基础的材料，并产生了许多新的性能。这些亲水性聚合物网络大多对水有高亲和力，但由于它们有化学或物理交联网络，因而不会溶解，水可以渗透到聚合物网络的聚合物链之间，从而导致溶胀，形成水凝胶。水凝胶在生物应用方面的吸引力在于其高的水分含量和生物相容性。在过去几十年里，水凝胶已经吸引了极大的关注，并已在设计和合成方面取得重大进展，在生物和医学领域得到广泛应用。最新的进展包括新型水凝胶的设计和合成及其在组织工程、药物输送和生物纳米技术方面的应用。

水凝胶是一种聚合的网络结构，它可以吸收和保存大量的水。在这种聚合物网络中有亲水的基团或区域，它们可以在中性条件下水合，从而产生凝胶结构。“网络”指的是交联后避免了亲水的高分子链或片段溶解进入溶液中。水凝胶也可用一种流体学的方式进行描述，低浓度的亲水性高分子的水溶液，如果没有链段的缠绕，一般来说就会表现出牛顿力学行为；此外，一旦不同高分子链之间发生交联，网络结构就会表现出黏弹性或纯粹的弹性。由于水凝胶的水溶性，它们不但是溶胀的聚合网络的研究热点，而且在不同的领域都有广泛的应用，如用于蛋白质分离的材料、细胞包埋的材料以及药物和蛋白质控释的装置。

1960年，Wichterle和Lim首先合成了交联的HEMA水凝胶，<sup>[3]</sup>它的亲水特性和潜在的生物相容性引起了生物材料科学家的极大兴趣。最重要和最具有影响力的是Lim和Sun在1980年用海藻酸微胶囊的方法成功包埋了细胞。<sup>[4]</sup>后来Yannas和他的同事将天然高分子



(胶原和鲨鱼软骨)制成水凝胶,用作烧伤的敷料。<sup>[5]</sup>以天然高分子为基础的水凝胶后来成为包裹细胞的研究热点。再后来随着组织工程的兴起,水凝胶作为基质(细胞生长的支架和生长因子的载体)用于修复、再生各种组织和器官。随着水凝胶在实际应用中的目的和要求的变化,它的发展实现了从传统型向智能型的转变。

组织工程是近几十年发展起来的一门多学科交叉的新型学科,包括生物学、材料科学、工程学和临床医学等多门学科,其核心是建立由细胞和生物材料构成的三维复合体。组织工程的目的是更换、修理或重建组织和器官的功能,创造人造组织和器官。其中由生物材料所构成的细胞支架的作用是为细胞增殖提供空间,使细胞按照生物材料支架的构形进行分化和增殖,最终成为所要求的组织或器官。这种细胞和生物材料所构成的三维复合体不但要为细胞提供营养物质和排除代谢产物,更重要的是要引导细胞的分化和增殖。因此,具有这种作用的生长因子是组织工程中应用的重要的细胞营养物质。<sup>[6,7]</sup>

负载细胞的水凝胶是非常有用的支架材料。它们的高含水量、生物相容性和机械性能类似天然组织,这使得水凝胶在组织工程应用方面特别有吸引力。在水凝胶的凝胶化之前加入细胞,细胞可以均匀分布在整個支架中。细胞可以被包裹在天然的胶原蛋白和纤维蛋白材料类的水凝胶以及由 PEG 合成的水凝胶中。此外,天然和合成的聚合物的组合可为支架植入后提供适当的降解行为,成纤维细胞、成骨细胞、血管平滑肌细胞和软骨细胞已经成功地固定和黏附到这些水凝胶支架中。随着微流体通道技术和凝胶光刻蚀技术的组合,这些支架可以方便地促进生长因子的递送。<sup>[8]</sup>

水凝胶已被用于组织工程支架<sup>[9,10]</sup>和微胶囊技术的免疫隔离屏障<sup>[11]</sup>。在组织工程支架方面,水凝胶可用于向细胞传递信号,作为细胞生长和功能的支持结构,为缺损空间提供填充;在微胶囊过程中,异体或异种细胞通过使用半透膜将免疫成分从保护宿主的免疫系统中分离。水凝胶支架的物理参数包括机械强度和降解等,而生物特性包括生物相容性和提供与生物相关的微环境的能力。

水凝胶已广泛应用于控制药物输送系统的智能载体。<sup>[12-14]</sup>目前可以在分子水平上设计其物理和化学性能,以优化它们在控制药物输送方面应用的性质,如渗透性(如缓释应用)、环境响应性(如脉冲式释放应用)、表面功能化(如用于隐形释放 PEG 涂层)、生物降解性(如可吸收应用)和表面生物识别的位点(如靶向释放和生物黏附应用)。水凝胶溶胀性能的控制是触发药物释放的一种方法,通过控制高分子链长、聚合物组成、起始浓度等因素可以控制网络的密度和交联程度。

环境响应水凝胶已在多种控制药物输送方面得到应用。这些系统的智能响应允许由环境条件来控制释放。温度响应性的水凝胶(如 PNIPAAm 是研究最广泛的)已被广泛用于制备表现出对温度变化响应的脉动释放的药物输送系统。<sup>[15]</sup>此外,pH 响应性水凝胶在众多控释中得到应用。例如,含 PEG 离子网络的 pH 响应性水凝胶已被用于蛋白质口服给药,如胰岛素和降钙素。通过将酶引入到环境响应的水凝胶内,研究人员已经制备了生物分析物响应的药物输送系统。

水凝胶也可以用作微型器件的组成部分。环境响应水凝胶已被用来作为微型器件的功能组件,包括作为生物传感器和阀门。基于 pH 值敏感的可光交联的 PEG 水凝胶可以作为微流体通道内的功能阀,检测溶液的 pH 值变化并进行响应。<sup>[16]</sup>其他基于水凝胶的智能阀

的制备可以使用光敏的、温度依赖的、电和化学敏感的聚合物，通过外部刺激来改变它们的溶胀性能从而实现其功能。聚乙二醇水凝胶可以用在集成微流体通道内来控制微流体通道内蛋白质和细胞的位置。<sup>[17,18]</sup>此外，聚乙二醇水凝胶可以在内通道形成低切应力的区域，然后捕获细胞。<sup>[19]</sup>流动溶液捕捉细胞的能力具有许多应用，如细胞分离和细胞基微反应器。

Grimes 和同事在整合 pH 响应性水凝胶和磁弹性厚膜的基础上，提出了一种无线 pH 传感器。<sup>[20,21]</sup>这种感应装置通过远程监控在磁弹性传感器设备中产生共振频率的变化。近日，Han 等人提出用一个恒定体积的水凝胶渗透压计作为一种新型的传感器平台。<sup>[22]</sup>pH 响应性水凝胶被封闭到一个密闭设备的刚性半透膜和微型压力传感器膜片之间，pH 值的变化所造成的水凝胶的肿胀和渗透压的变化可以准确地通过压力传感器来测量。尽管这些设备尺寸较大，但是设计可以很容易地将其小型化以适用于微型传感器的发展。其他研究小组已经证明 pH 值和二氧化碳大尺寸传感器平台使用压力传感器来转换水凝胶系统溶胀的响应。几个研究小组均使用含有固定氧化还原酶（如葡萄糖氧化酶、乳酸氧化酶和酒精氧化酶）的图案化的水凝胶来制备监测各种分析物水平的生物传感器的电极。<sup>[23]</sup>

亲水性聚合物的表面性能和空间位置的控制对于细胞生物学研究中的高通量检测应用是非常重要的。水凝胶和亲水性聚合物可用于图案化的表面，固定细胞和蛋白质到水凝胶的微观结构内，并控制水凝胶中细胞间的相互作用。硫醇末端的 PEG 分子自组装单分子膜（SAMs）已被广泛用于在表面形成聚乙二醇层。<sup>[24]</sup>最近，各种修饰方法已用于形成稳定的抗生物污染的表面。随着微接触印刷和光刻图案化方法的出现，聚乙二醇已经用于模式表面。在大多数方法中，聚乙二醇末端化的自组装单分子层是用来抵御表面黏附的。

控制细胞与细胞接触的程度是微观细胞控制的重要领域，可以应用在基于细胞的药物筛选和递送。使用微图案来控制细胞与细胞接触的开拓工作是由 Toner 及其同事完成的。<sup>[25]</sup>此外，使用亲水聚合物的层层沉积（即 HA 及聚赖氨酸）也可以用来生成图案化。<sup>[26]</sup>Yamato 报道了使用 PNIPAAm 图案化的聚苯乙烯基质，PNIPAAm 的接枝表面在这种聚合物的 LCST（32℃）以上表现出脱水的特性，低于 LCST 表现出水合性质。细胞黏附只在低于 LCST 的 PNIPAAm 缺乏的聚苯乙烯区域。培养温度超过 LCST 后，第二种细胞可以在 PNIPAAm 的接枝区域黏附。

在医疗成像中，递送正确剂量的显像剂并靶向递送到正确的位置是成功诊断的关键。特别是水凝胶可被用作具有可控释放特性的载体，具有靶向能力的涂层和具有隐身性能的涂层，或这些的组合。直到最近，研究人员开始研究适用于成像应用的凝胶系统。例如基于纳米凝胶量子点的新载体可用于细胞内成像，<sup>[27]</sup>水凝胶微球也可以应用于水溶性的半导体纳米晶体的包裹，这些杂化的水凝胶系统在生物成像中用作荧光探针。此外，水凝胶涂料已应用于包裹放射性同位素和辐射输送装置。

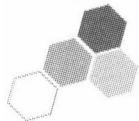
“智能”水凝胶的设计和合成在未来生物医学纳米技术的应用方面具有显著的潜力。这些材料未来的成功依赖于新材料的发展，这些材料可以解决很多具体的生物学和医学的问题。这方面的发展将通过新的聚合物合成或修改天然聚合物的出现来实现。对于组织工程，理想的组织应作为模型来工程化所需的化学的、机械的和生物学特性的水凝胶。用于软骨或组织工程的水凝胶应能够提供机械性能，负载天然或再生的器官中存在的分子信

号。此外,水凝胶的其他属性,如孔径和降解性能还必须优化。新型组织工程方法应包括正常愈合过程出现的时间和空间的信号。对于给药方面,能够对其环境作出响应的“智能”的生物相容性材料的持续发展将为用于治疗的分 子提供新的和改进的方法。最后,水凝胶和用于纳米技术的智能聚合物是一个拥有巨大潜力的重要领域,有待研究者们进行更全面的研 究。功能水凝胶被纳入到微型器件和使用微型器件来工程化水凝胶,将继续为制备先进的水凝胶系统提供新方法。

### 参考文献

- [1] Langer R. ,Biomaterials in Drug Delivery and Tissue Engineering:One Laboratory's Experience, *Accounts of Chemical Research*,2000, 33(2) :94 – 101.
- [2] Langer R. ,Peppas N. A. ,Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology, *AIChE Journal*,2003 ,49(12) :2990 – 3006.
- [3] Wichterle O. ,Lim D. ,Hydrophilic Gels for Biological Use, *Nature*,1960,185:117 – 118.
- [4] Lim F. ,Sun A. M. ,Microencapsulated Islets as Bioartificial Endocrine Pancreas, *Science*, 1980,210:908.
- [5] Yannas I. ,Lee E. ,Orgill D. ,Skrabut E. ,Murphy G. ,Synthesis and Characterization of A Model Extracellular Matrix that Induces Partial Regeneration of Adult Mammalian Skin, *Proceedings of the National Academy of Sciences*,1989,86:933.
- [6] Slaughter B. V. ,Khurshid S. S. ,Fisher O. Z. ,Khademhosseini A. ,Peppas N. A. ,Hydrogels in Regenerative Medicine, *Advanced Materials*,2009,21:3307 – 3329.
- [7] Peppas N. A. ,Hilt J. Z. ,Khademhosseini A. ,Langer R. ,Hydrogels in Biology and Medicine:from Molecular Principles to Bionanotechnology, *Advanced Materials*,2006,18:1345 – 1360.
- [8] Ser-shen S. R. ,Mensing G. A. ,Ng M. ,Halas N. J. ,Beebe D. J. ,West J. L. ,Independent Optical Control of Microfluidic Valves Formed from Optomechanically Responsive Nanocomposite Hydrogels, *Advanced Materials*,2005,17:1366 – 1368.
- [9] Lee K. Y. ,Mooney D. J. ,Hydrogels for Tissue Engineering, *Chemical Reviews*,2001, 101:1869 – 1880.
- [10] Rowley J. A. ,Madlambayan G. ,Mooney D. J. ,Alginate Hydrogels as Synthetic Extracellular Matrix materials, *Biomaterials*,1999,20:45 – 53.
- [11] Sefton M. ,May M. ,Lahooti S. ,Babensee J. ,Making Microencapsulation Work:Conformal Coating, Immobilization Gels and in Vivo Performance, *Journal of Controlled Release*,2000, 65:173 – 186.
- [12] Peppas N. A. ,Wood K. M. ,Blanchette J. O. ,Hydrogels for Oral Delivery of Therapeutic Proteins, *Expert Opinion on Biological Therapy*,2004,4:881 – 887.
- [13] Hoare T. R. ,Kohane D. S. ,Hydrogels in Drug Delivery:Progress and Challenges, *Polymer*,2008,49:1993 – 2007.
- [14] Peppas N. A. ,Hydrogels and Drug Delivery, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*,1997,2:531 – 537.

- [15] Asoh T. , Matsusaki M. , Kaneko T. , Akashi M. , Fabrication of Temperature – responsive Bending Hydrogels with A Nanostructured Gradient, *Advanced Materials*, 2008, 20:2080 – 2083.
- [16] Beebe D. J. , Moore J. S. , Bauer J. M. , Yu Q. , Liu R. H. , Devadoss C. , Jo B. H. , Functional Hydrogel Structures for Autonomous Flow Control Inside Microfluidic Channels, *Nature*, 2000, 404:588 – 590.
- [17] Zhan W. , Seong G. H. , Crooks R. M. , Hydrogel – based Microreactors as A Functional Component of Microfluidic Systems, *Analytical Chemistry*, 2002, 74:4647 – 4652.
- [18] Seong G. H. , Heo J. , Crooks R. M. , Measurement of Enzyme Kinetics Using A Continuous – Flow Microfluidic System, *Analytical Chemistry*, 2003, 75:3161 – 3167.
- [19] Khademhosseini A. , Yeh J. , Jon S. , Eng G. , Suh K. Y. , Burdick J. A. , Langer R. , Molded Polyethylene Glycol Microstructures for Capturing Cells within Microfluidic Channels, *Lab Chip*, 2004, 4:425 – 430.
- [20] Ruan C. , Zeng K. , Varghese O. K. , Grimes C. A. , A Staphylococcal Enterotoxin B Magnetoelastic Immunosensor, *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, 20:585 – 591.
- [21] Ruan C. , Zeng K. , Varghese O. K. , Grimes C. A. , Magnetoelastic Immunosensors: Amplified Mass Immunosorbent Assay for Detection of Escherichia coli O157:H7, *Analytical Chemistry*, 2003, 75:6494 – 6498.
- [22] Han I. S. , Han M. H. , Kim J. , Lew S. , Lee Y. J. , Horkay F. , Magda J. J. , Constant – Volume Hydrogel Osmometer: A New Device Concept for Miniature Biosensors, *Biomacromolecules*, 2002, 3:1271 – 1275.
- [23] Sirkar K. , Revzin A. , Pishko M. V. , Glucose and Lactate Biosensors Based on Redox Polymer/Oxidoreductase Nanocomposite Thin Films, *Analytical Chemistry*, 2000, 72:2930 – 2936.
- [24] Bain C. D. , Whitesides G. M. , Molecular – Level Control over Surface Order in Self – assembled Monolayer Films of Thiols on Gold, *Science*, 1988, 240:62.
- [25] Bhatia S. , Balis U. , Yarmush M. , Toner M. , Microfabrication of Hepatocyte/Fibroblast Co-cultures: Role of Homotypic Cell Interactions, *Biotechnology Progress*, 1998, 14:378 – 387.
- [26] Yamato M. , Konno C. , Utsumi M. , Kikuchi A. , Okano T. , Thermally Responsive Polymer – Grafted Surfaces Facilitate Patterned Cell Seeding and Co – culture, *Biomaterials*, 2002, 23:561 – 567.
- [27] Hasegawa U. , Nomura S. M. , Kaul S. C. , Hirano T. , Akiyoshi K. , Nanogel – Quantum Dot Hybrid Nanoparticles for Live Cell Imaging, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 331:917 – 921.



## 第 1 章

## 水凝胶的分类

水凝胶按照来源的不同,可分为天然水凝胶和合成水凝胶;根据水凝胶三维网络结构形成方式的不同,可分为化学水凝胶和物理水凝胶;按照降解性能,可分为生物可降解水凝胶和生物不可降解水凝胶;按照对外界刺激的响应性,可分为环境响应性水凝胶(智能水凝胶)和环境不响应性水凝胶(普通水凝胶);按照尺寸可分为微凝胶和整体凝胶;按照具体应用功能分类,还可分为生物活性水凝胶、分子印迹水凝胶、多孔水凝胶等。以上的分类相互贯穿,如天然水凝胶多为可降解水凝胶,并同时具备一定的生物活性和环境敏感性,因此为了避免重复,本书只在按来源分类处详细介绍各水凝胶的来源、结构、凝胶性能和具体应用,在后续的分类中只作概括性介绍和比较,不详细展开。

## 1.1 按照来源分类

根据来源的不同,水凝胶可分为天然水凝胶和合成水凝胶。

### 1.1.1 天然水凝胶

绝大多数的动植物体内存在天然高分子凝胶,包括胶原、明胶、透明质酸、纤维蛋白、海藻酸钠、琼脂糖、壳聚糖、葡聚糖、环糊精等。这种凝胶具有良好的生物相容性和对环境的敏感性,来源丰富,且大多具有生物可降解性,是水凝胶的研究重点之一。下面分别介绍几种常见天然水凝胶的来源和凝胶性能,并举例说明其应用。

#### 1.1.1.1 胶原

##### 1. 介绍

胶原(Collagen),俗称胶原蛋白,广泛存在于低级脊椎动物(鱼、鸟)的体表和哺乳动物机体的组织(皮肤、腱、软骨、脏器、血管壁等)中,是哺乳动物体内含量最多的蛋白质,占体内蛋白质总量的25%~30%。在生理条件下,胶原以水凝胶形式存在。胶原的结构可分成四级,这种复杂的结构对其分子大小、形状、化学反应性以及独特的生物功能等都起着决定性的作用。

胶原的一级结构(即化学结构):蛋白质的一级结构又称初级结构,是指氨基酸的种类、连接方式以及氨基酸在肽链中的排列顺序,其中最重要的是多肽链的氨基酸顺序,它

是蛋白质生物功能的基础，也是其一级结构的特征。

胶原的二级结构：二级结构是指胶原蛋白分子中，多肽链本身的折叠和盘绕方式，主要有 $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠、 $\beta$ -转角。

胶原的三级结构：三根左手螺旋的肽链，彼此再向右扭旋围绕，形成一个复合的大螺旋体。其中每条肽链间横向交联点是在链的两端的第9个氨基酸上，而这两个位置上的氨基酸都是赖氨酸。维系这种特定结构的力主要有氢键、疏水键、离子键和范德华力等。

胶原的四级结构：分子通过分子的首尾衔接（主要是粘多糖的作用），聚集成一套聚集体，即胶原的原纤维。这种聚集的起因，可能是由于分子链上极性区段间产生静电力的作用。

## 2. 分类

表 1-1 胶原类型及其组织分布

胶原类型	组织分布
I 型	皮肤、骨、角膜、肌腱、肿瘤
II 型	软骨、玻璃体
III 型	皮肤、子宫壁、血管壁
IV 型	基底膜、胎盘
V 型	皮肤、胎盘、羊膜
VI 型	子宫壁、皮肤、角膜
VII 型	羊膜、皮肤
VIII 型	内皮细膜
IX 型	软骨
X 型	软骨
XI 型	软骨、脊椎盘
XII 型	皮肤、腱
XIII 型	内皮细胞

按结构分类，目前已发现的胶原有 25 种，表 1-1 列出了常见的几种胶原的来源。

基于生物体组织超微结构、蛋白质结构的研究，胶原的显微形貌和立体结构逐渐为世人所了解。按照胶原形态的不同可将胶原分为 6 类：纤维类胶原（fibrillar）、与纤维相关的胶原（fibril associated）、网状结构胶原（network forming）、细丝状胶原（filamentous）、短链胶原（short chain）、长链胶原（long chain）。

## 3. 凝胶性能

胶原内肽键键能较大，只有通过酸性条件下的加热水解，或者在特定的酶催化条件下才能得到游离的氨基酸。在生理环境中，胶原一般以凝胶状态存在，但是由于胶原凝胶的力学性能差，而且在体内、体外应用时降解速率高，容易为体内的胶原酶分解，从而限

制了其应用。

胶原的机械性能主要是由它的化学组成、交联和螺旋结构所决定的。最大限度地维持胶原化学组成（一级结构）和螺旋结构的稳定，是保证胶原具备低免疫原性、生物相容性和可生物降解性的前提，因此通过交联来改善胶原的机械强度是研究的热点。物理交联和化学交联是常见的两种交联方法。“物理交联操作简单，不需要添加交联剂，也不需要苛刻的反应条件，但是增强效果有限，且热力学性能不稳定；化学交联通过引入交联剂使胶原分子间形成交联键，甲醛、戊二醛、六次甲基二异氰酸酯等是常用的交联剂，除此以外，甲壳糖等天然或合成阳离子大分子物质也可起到交联作用。但是，由于化学交联剂往往具有细胞毒性且很难清除，因而限制了化学交联增强改性的应用。许多学者在改善胶原的力学强度方面做了卓有成效的工作，如谢德明、施云峰采用预先热交联，随后使用碳化二亚胺（EDC）进行化学交联的二步法，可以显著提高胶原的力学强度，同时也能有效延长其降解时间。<sup>[1]</sup>

#### 4. 应用

由于胶原具备低免疫原性、生物相容性和可生物降解性等特点，因此其在组织工程、药物载体、再生医学等领域有广泛的应用。胶原水凝胶可以用作组织工程支架材料，为种子细胞的黏附与生长提供载体。基于胶原支架的人工皮肤、人工血管、人工角膜等，在近十年的组织工程研究中取得了可圈可点的成绩。胶原还可用于功能性化妆品和营养保健品，应用研究已表明，胶原能活化毛根细胞，促进毛发的生长；对皮肤有保湿作用，能改善干燥皮肤；活化细胞，促进指甲生长，增强指甲强度。不同型别的胶原具有不同的生理机能，如 I 型胶原对皮肤和毛发有改善作用；II 型胶原对慢性关节炎有改善作用；III 型胶原对创伤的治愈有特效；IV 型胶原能改善痴呆性老年病症的老人斑；V 型胶原能改善器官移植后的排斥反应；VI 型胶原可用于癌症治疗等。

##### 1.1.1.2 明胶

###### 1. 介绍

明胶（Gelatine）来源于动物的骨、腱、软骨、皮肤、肌膜等结缔组织中的胶原蛋白。胶原经温和以及不可逆断裂后的主要产物称作明胶，因此明胶是胶原蛋白的衍生物。明胶是一种典型的热可逆水凝胶——在 65℃ ~ 70℃ 热水中溶解，当溶液温度低于 35℃ 时凝固成胶，其溶胶—凝胶化过程可逆，这一性质与其组成和结构密切相关。明胶来源于胶原，却具有与胶原蛋白母体明显差异的物理化学性质，胶原转变为明胶时，蛋白质分子的三级结构和四级结构基本丧失，多肽链内或者链间的共价键、氢键和次价键发生断裂。不溶性的胶原纤维具有高级结构，加热胶原纤维的分散液时，从原子力显微镜可以观察到胶原纤维变短、增粗。

###### 2. 分类

明胶根据用途的不同，可分为照相明胶、食用明胶和工业明胶三大类，其中食用明胶主要应用于医药和食品工业，也是本节着重介绍的对象。

按照等电点的不同，可以将明胶分成酸法明胶与碱法明胶：酸法明胶，一般以月龄较短的猪的皮和骨头为原料，采用酸法水解，等电点在 6.8 ~ 8.5（骨明胶）及 7.5 ~ 9.5（皮胶）之间；碱法明胶，以 2 ~ 3 年的牛皮及牛骨为原料，经过 6 ~ 8 周的石灰水浸泡

(碱法水解), 等电点在 4.5 ~ 5.3 之间。

明胶是胶原的衍生物, 因此它具有与其母体胶原相似的氨基酸组成。由于胶原的组成随动物和组织而异, 因此不同来源的明胶的氨基酸组成也不同。

### 3. 凝胶性能

明胶具有许多优良的功能性质, 如增稠性、胶凝性、起泡性、成膜性以及侧链基团反应性等, 其中应用最多的功能性质是胶凝性。衡量胶凝性的主要指标为胶凝温度与熔化温度、胶凝时间、最低胶凝浓度以及凝胶强度等。一般认为胶凝温度越高, 最低胶凝浓度越高, 凝胶强度越大, 明胶的胶凝性越好。通常维持热可逆凝胶的作用力主要为次级键, 氢键在明胶的交联化中起到了主导作用。此外, 明胶的胶凝特性还与其相对分子质量相关, 当某些肽链碎片相对分子质量太小时, 分子链则不能在溶液中形成三维结构, 它们是明胶中的不凝固相。明胶相对分子质量分布范围极广, 不同肽链组分对明胶胶凝性的贡献有显著的差异。明胶的  $\alpha$  链成分因为分子链较长, 分子容易接触并在分子间发生氢键相互作用, 形成凝胶网络的结点, 因此  $\alpha$  组分在明胶中含量越高, 明胶的凝胶强度越大。

### 4. 应用

明胶是最早得到广泛应用的商品化蛋白质。明胶在照相工业 (是感光胶片中所使用的三种主要原料之一)、造纸工业 (是纸张表面的施胶材料, 可提高纸张的干、湿强度及抗摩擦能力, 较少墨水和油的渗透程度)、食品工业 (营养物质和食品添加剂, 包括胶凝剂、增稠剂、稳定剂、乳化剂和澄清剂)、医学 (组织工程支架, 外伤、止血敷料等)、药物制备领域 (可用作传统药物制剂的辅料; 可以用作胶囊制剂的胶囊壳材料, 具有生物利用度高、药剂贮藏稳定以及密封安全等诸多优点; 以明胶为原料可制备水凝胶、脂质体、包衣片、微胶囊、纳米微球等缓释药物制剂和靶向药物制剂, 可以有效提高药物的利用率, 降低毒副作用, 延长药物作用时间) 均有很广泛的应用。但是明胶也存在力学性能较差、质脆、耐水性差、在潮湿环境中易受细菌侵蚀等缺点。

刘根起等制备了戊二醛交联的明胶水凝胶, 并研究了其吸水率、力学性能和电刺激响应行为。结果表明, 在 NaCl 溶液中, 明胶水凝胶的平衡溶胀比随 NaCl 溶液的浓度增大而减小, 经 0.01 mol/L NaCl 溶液充分溶胀的明胶膜的弹性模量为 4.29 kPa, 抗张强度为 5.11 kPa, 断裂伸长率为 110%。在 NaCl 溶液中与非接触的直流电场作用下, 明胶水凝胶向电场负极弯曲, 凝胶的弯曲速度和弯曲偏转程度随外加电场的增大而增大, 随 NaCl 溶液离子强度的增大而出现临界最大值。在周期性电场作用下, 其弯曲响应行为具有良好的可逆性。<sup>[2]</sup>

张书第等采用物理交联的方法制备了聚乙烯醇 (PVA) /明胶/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁敏感性水凝胶, 并对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁敏感性水凝胶在加入明胶前后的力学性能及溶胀性能进行了对比分析。PVA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁敏感性水凝胶加入明胶后, 其力学性能明显增强, 提高了 0.4 ~ 0.7 MPa; 当磁性粒子含量为 1.5% 时, 力学性能较好; 加入明胶后, 水凝胶脱水率和溶胀度都随着磁性粒子增加而增大, 水凝胶磁敏感性较好。<sup>[3]</sup>

吉静等以明胶和 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM) 为原料, 制备了明胶/聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 水凝胶, 研究了不同含量的水凝胶的温度、pH 敏感性。结果表明: 温度对水凝胶 pH 敏感性的影响取决于水凝胶的组成。明胶含量高的水凝胶, 其 pH 敏感



性几乎不受温度的影响；当 PNIPAM 含量介于 0.5~0.9 之间时，温度越高，pH 敏感性越小，并且 pH 值越低，水凝胶的温敏性越小；当 PNIPAM 含量超过 0.9 时，pH 值几乎不影响水凝胶的温敏性。<sup>[4]</sup>

### 1.1.1.3 透明质酸

#### 1. 介绍

透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA)，又名玻璃酸或糖醛酸，是一种大分子粘多糖，是由葡萄糖醛酸和 *N*-乙酰氨基葡萄糖胺通过  $\beta-1,3$  和  $\beta-1,4$  糖苷键反复交替连接而成的一种链状高分子聚合物，分子中 2 种单糖按等摩尔比组成。区别于其他粘多糖，透明质酸不含硫。HA 广泛存在于生物体各种组织中，自从 1934 年美国哥伦比亚大学眼科教授 Meyer 和 Palmer 首次从牛眼玻璃体组织中分离得到 HA 及其钠盐以来，人们已从结缔组织、脐带、皮肤、关节滑液、软骨、鸡冠等组织中分离出 HA。

#### 2. 凝胶性能

在生物体中，HA 常与蛋白质相结合，并与其他粘多糖共存。在眼玻璃体和滑液中，HA 以溶解形式存在；在鸡冠和脐带中，以凝胶形式存在。由于 HA 分子直链轴上基团之间的氢键作用，HA 在空间上呈现刚性的双螺旋柱型，柱的内侧由于存在大量的羟基而产生强烈的亲水性，保水能力理论上可高达 500ml/g。同时羟基的连续定向排列又在分子链上形成高度的疏水区，HA 分子的亲水和疏水特性使得低浓度的 HA 分子也能形成连续的三维蜂窝状网络结构。处于稀释浓度时，HA 分子之间产生相互作用，形成双螺旋结构，处于溶胶状态；当浓度达到 0.1% 时，HA 分子即可互相缠绕，形成三维网状结构。除此之外，HA 可以与多种酰肼化合物（如 3,3-二硫代双丙酸二酰肼、聚乙二醇一二胺四丙酸四酰肼等）通过共价交联形成水凝胶。

#### 3. 应用

由于 HA 分子中每一个双糖单位中均含有一个羧基，在生理条件下均可解离成负离子，等空间距离的负离子相互排斥，使其分子在水溶液中处于松散状，占据了大量空间，因此具有特殊的保水作用，被誉为理想的天然保湿因子，目前广泛地应用在保养品和化妆品中。除此之外，由于 HA 具有较好的保湿性、黏弹性、润滑性、药物缓释以及抑制炎症反应等功能，因此近年来也广泛应用于临床医学、再生医学和药物载体领域。

HA 凝胶的三维网状结构通过与水形成氢键，在体内构成基质，具有调节渗透压、调控大分子物质的转运、形成物理屏障以及调节细胞功能等作用。在不同组织中 HA 的生理作用也有所不同：在皮肤中主要表现为保水作用；在关节滑液中主要为润滑作用；在血管壁中主要是调节通透性。另外 HA 作为聚阴离子电解质，其分子上所带的大量负电荷，可调节周围正负离子的浓度，抑制多种酶的活性。研究发现，HA 作为眼用制剂时，通过其物理增黏、膜亲和以及药物的结合等作用，可明显延长药物在眼部的存留时间，提高药物的生物利用度，其优势是其他任何高分子材料所不能比拟的。

### 1.1.1.4 海藻酸和海藻酸钠

#### 1. 介绍

海藻酸 (Alginate Acid, AA)，是海藻细胞壁和细胞间质的主要成分，海藻酸分子是由  $\alpha-L$ -古洛糖醛酸（记作 G）和其立体异构体  $\beta-D$ -甘露糖醛酸（记作 M）2 种单体组