

知识介绍

智能水凝胶的应用

赵玉强¹, 张志斌¹, 刘 宁¹, 许文来²

(1. 西南交通大学生物工程学院, 四川 成都 610031; 2. 西南交通大学环境学院, 四川 成都 610031)

摘要:智能水凝胶对于外界微小的物理化学刺激,如温度、电场、磁场、光、pH、离子强度或压力等能够感知并在响应过程中有显著的溶胀行为或响应性。本文重点介绍了智能水凝胶及与之密切相关的智能型大分子在药物控释、组织工程、活性酶的固定、调光材料等方面的应用。

关键词:智能水凝胶; LCST; 刺激响应性; 应用

中图分类号: Q81; TQ427.26

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)03-0066-04

Application of intelligent hydrogels

ZHAO Yu-qiang¹, ZHANG Zhi-bin¹, LIU Ning¹, XU Wen-lai²

(1. College of Bioengineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China;

2. College of Environment, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

Abstract: The intelligent hydrogel has remarkable stimulative responsibility (or swelling behavior) to tiny stimulus from environment, such as temperature, electric field, magnetic field, light, pH, ion intensity, pressure, etc. The application of intelligent hydrogels, in drug release, tissue engineering, photosensitive material was introduced, along with that in the other fields.

Key words: intelligent hydrogels; LCST; stimulative responsibility; application

根据水凝胶对外界刺激的响应情况,水凝胶可以分为传统水凝胶和智能水凝胶,智能水凝胶对于外界微小的物理化学刺激,如温度、电场、磁场、光、pH、离子强度、压力等能够感知并在响应过程中有显著的溶胀行为或响应性。20世纪70年代末,美国麻省理工学院的物理学家 Tanaka Toyochi 首先发现了凝胶的体积相变现象^[1],并且推导出凝胶状态方程,提出了凝胶体积相变理论,从此智能型水凝胶受到越来越多的关注。1996年 Tanaka 又因发现智能型水凝胶而获当年《探索杂志》新技术发现奖。由于智能型水凝胶的独特响应性,使其在药物控释载体、组织工程、活性酶的固定、调光材料方面具有良好的应用前景,其他在化学转换器、记忆元件开关、传感器、人造肌肉、化学存储器、分子分离体系等方面也开始表现良好的应用前景^[2-5]。下面将简要介绍智能型水凝胶及与之密切相关的智能型大分子在高新技术领域的应用研究现状。

1 在药物控释方面的应用

在药物可控释放方面,研究者进行了大量的研

究工作。其中,对外界温度变化做出响应的智能给药系统多以温敏型水凝胶为药物载体。温敏型水凝胶是一种能随环境温度的变化发生可逆性的膨胀-收缩的水凝胶。温敏型水凝胶在温度高于或低于其低临界溶液温度(LCST)值时,水凝胶处于收缩或溶胀状态,在这个变化的过程中,水中溶解的物质会随水分被水凝胶吸附或释放。这种性质使它成为一种很有前途的药物控制释放材料。

在有些温敏性药物缓释体系中,亲水性药物被包埋于溶胀的水凝胶之后,当环境温度低于 LCST 时,由于凝胶内部饱和药物和环境介质之间的渗透压差,药物能够释放到环境介质中去,表现出 Fickian 释放机理,其扩散速率取决于凝胶的溶胀度和蛋白质药物的扩散路径的难易程度。相反,而在另一些体系中,亲质子性药物被包埋于溶胀的水凝胶后,在环境温度高于 LCST 时,水凝胶发生收缩后向外排水,同时将药物排出到环境中,表现为 Fickian 扩散机理。Hoffman 等的研究证实了当温度变化诱发凝胶收缩时,肌球蛋白和低分子质量溶质的扩散速度发生改变。而在其他的一些温敏性药物缓释体系,在

收稿日期:2006-12-24

基金项目:国家自然科学基金资助项目(50573061),四川省应用基础科研项目(03JY029-059)

作者简介:赵玉强(1983-),女,硕士生;张志斌(1958-),男,博士,教授,主要研究方向为生物应用材料的研究,通讯联系人,zzb1836@home.swjtu.edu.cn。

当环境温度升到其 LCST 值以上时,水凝胶的表面会收缩形成一种薄的致密的皮层,阻止水凝胶内部的水分和药物向外释放,即水凝胶处于“关”的状态。而温度低于 LCST 时,皮层溶胀消失,水凝胶处于“开”的状态,内部的药物以自由扩散的形式向外恒速释放。这就是所谓的药物释放的“开-关”控制模式。对于生物可降解温敏性水凝胶药物缓释受到水凝胶降解方式以及药物在水凝胶中扩散的影响。药物均匀分散在降解水凝胶中形成的整块系统,在降解速度远小于扩散速度时,药物释放主要以扩散方式进行;而当降解速度远高于扩散速度时,释药速度主要与降解速度有关。

何尚锦等^[6]合成了温度及 pH 双重敏感水凝胶-乙烷基吡咯烷酮-丙烯酸共聚物与聚乙二醇[P(NVP-AA)/PEG]半互穿网络水凝胶,并利用该凝胶为载体对抗癌药 5-氟尿嘧啶(5-FU)进行包埋,分别在模拟的胃液和肠液,即 SGF 和 SIF 缓冲溶液中、37℃ 下进行体外释药研究。

He 等^[7]设计了一种释药系统,包括一个具黏附功能的储药器和双层的水凝胶门。双层门由聚 HEMA 和聚甲基丙烯酸-g-乙基乙二醇[P(MAA-g-EG)] 分别形成的两层水凝胶层构成。通过 P(MAA-g-EG)和 HEMA 在不同条件下溶胀速率的差异来控制双层门的开启或关闭。该系统能自动在最有效的部位,最恰当的时机释放出适量的药物从而将药物的毒副作用降到最低。

贺艳丽等^[8]采用己二酸二酰肼(ADH)交联透明质酸(HA)制备载药水凝胶膜,鉴于体内 HAase 对 HA 的分解作用,因此在药物释放时还存在 HA 的溶蚀机制。这种水凝胶膜的优点在于,它既可以通过控制交联剂的量调节凝胶膜的缓释性能,还具有生物可降解性和良好的生物相容性,优于非降解性多聚物药物载体。但凝胶膜交联程度的提高会导致其生物相容性降低。这种由交联透明质酸衍生物制备的水凝胶膜对一些非水溶性药具有较好的缓释作用,是一种有开发前景的药物载体。

2 在组织工程方面的应用

组织工程是一门新兴交叉学科,涉及医学、生物学、材料学等领域。生物体内许多组织具有水凝胶结构,生物体组织由细胞和细胞外基质组成,而细胞外基质成分蛋白质、多糖等构建成类水凝胶结构。目前被研究者广泛关注的一类生物高分子凝胶是多肽凝胶,合成多肽水凝胶的优势在于多肽具有比蛋

白质更规整的氨基酸排列和可选择的氨基酸残基种类。中西英二报道了一系列功能性多肽凝胶。天冬氨酸以 γ 射线辐照交联可形成凝胶,其吸水率高达 3 400 倍。研究者对利用微生物产生的多肽创造凝胶也进行了很多探索性工作,这些 α -多肽具有不同的生物降解性。从杆状菌的菌株发酵合成的聚(γ -谷氨酸)以 γ 射线交联可形成透明的凝胶,且吸水率高达 3 500 倍。这些凝胶不仅具有高吸水性,且可被体内的酶分解。另一具有吸引力的多肽凝胶是化学交联的聚(*N*-烷基-L-谷酰胺),它具有适宜的水蒸气透过性和力学强度,并可被体内酶分解。改变烷基链的长度可控制多肽链的构象,使其具有与生物体软组织类似的力学强度,即较低杨氏模量和较高的断裂强度。

组织工程中理想的支架材料应当具备几个基本特性:三维多孔网络有利于细胞的生长、养分的传输及代谢产物的排放;生物相容性和可降解性好;化学表面适合细胞的黏附、增殖和分化;机械性能符合植入组织的要求^[9]。水凝胶的结构与体内的大分子基组分相近,其生物相容性良好,可将其用作支架以工程化新组织。Yamada 等将温敏型 PNIPAM 凝胶接枝到普通培养皿内壁,用此培养皿培养能耐受较高温度的细胞。由于细胞膜总是亲脂的,所以在高温(>LCST)时,细胞一直粘附在培养皿上。当细胞培养成熟后,再把培养皿冷却到约 30℃,培养皿表面性质由亲脂变为亲水,细胞就会自动脱落。将脱落细胞在新培养皿上做扩大培养,成活率可以达到 73%,与传统的酶洗脱法相比(成活率 14%)高得多。

3 用于活性酶的固定

酶的固定化技术的发展给酶制剂的应用创造了有利条件。与自由酶相比,固定化酶的最显著的优点是在保证酶一定活力的前提下,具有贮存稳定性高、分离回收容易、可多次重复使用、操作连续及可控、工艺简便等一系列优点。温度敏感性水凝胶由于其在临界温度附近溶胀度显著变化的特点,使其已成为固定化酶的一种理想包埋载体^[10]。

张传梅等^[11]等制备出了 2 种性能相异的载体材料,即聚丙烯酰胺/2-甲基丙烯酸羟乙酯[P(AM-co-HEMA)]和聚 *N*-异丙基丙烯酸羟乙酯[P(NIPAM-co-HEMA)],并用其包埋 α -胰凝乳蛋白酶,利用载体材料的温敏性,分别在一定温度范围内连续控制和调节 2 种固定化酶

连续催化 8 次后,发现固定化酶活力并没有明显下降。这种温度敏感型水凝胶固定酶的方法可以避免对酶的活力造成伤害,并且还提高了酶的稳定性和重复使用率。

卓仁禧等用 PNIPAM 固定了嗜热菌蛋白酶,测定了固定化酶与自由酶的活力,发现利用温度高于 LCST 时 PNIPAM 在底物溶液中沉淀,通过离心使固定化酶与底物和产物分离,整个过程酶的活力基本上不损失。这种温度敏感型水凝胶固定酶的方法可以避免对酶的活力造成伤害,并且还提高了酶的稳定性。

4 在调光材料方面的应用

光响应高分子凝胶作为高分子凝胶中的一类,也是近年来光感应高分子材料中的又一新兴分支,是一类在光作用下能迅速发生化学或物理变化而作出响应的智能型高分子材料。通常情况下,光响应高分子凝胶是由于光辐射(光刺激)而发生体积相转变。由于光源安全、清洁、易于使用、易于控制,因此与其他环境响应性高分子凝胶相比,光响应凝胶在工业领域具有广阔前景。

渡边晴男利用环境温度随季节变化开发出舒适性节能水凝胶型调光玻璃。此水凝胶由含有疏水基的水溶性高分子、两亲水性分子和氯化钠水溶液组成。低温时,水溶两亲性分子以分子水平溶解于水中形成各向同性水溶液,呈无色透明状态;而高温下水溶性高分子和两亲性分子疏水基的疏水相互作用加强,使分子内和分子间形成的交联网络凝胶内存在水分子凝聚区和自由水区,其堆砌密度的差异导致折光率变化使光产生散射,材料转变成白浊遮光状态。在 3 mm 玻璃夹层中填充 0.5 mm 凝胶制得的灵巧窗试验装置,其凝胶熔点 28℃。当温度上升至 32℃ 呈现白浊遮光状态,其遮光起始温度可调,耐久性已经受耐紫外线和耐热性考核^[12]。这种玻璃现已进入实际应用阶段。

Salehpoor 等以双丙烯酸胺为交联剂,将丙烯酸、丙烯酸钠以及 2-丙烯酸胺-2-异丁基磺酸共聚得到对外加电场敏感的水凝胶,利用该凝胶的智能性可以加工制作参数可调控的光学镜片。他们将此凝胶加工成上下底面均为平面的圆柱体,在外加电场下凝胶体的上表面凸出或凹陷,凸出或凹陷的程度取决于外加电场的强度。很显然通过外加电场可以调节这一材料的焦距等基本光学参数。这样就使得其在有可能在某些特殊场合获得应用。

5 在其他方面的应用

除了上面介绍的应用之外,智能水凝胶在其他方面也表现出了较好的应用前景。Miyata 等独具匠心地开创了一种抗原-抗体敏感性水凝胶。Monji 等^[13]将单克隆抗体连接于具有 LCST 性质的聚合物上应用于膜形式的免疫分析。

金曼蓉等^[14]以 PNIPAM 凝胶相变特征为基础的凝胶萃取过程对牛血清蛋白和蓝葡萄糖溶液的浓缩试验表明,凝胶萃取对于浓缩和制备贵重生化制品是很有效的。凝胶萃取对于浓度很低的贵重蛋白质和高级生化药物的小批量制备和生化检测十分有效而方便,特别是分离条件温和,因而尤其有利于保持被处理药物的生物活性。华盛顿大学的 Hoffman 教授所领导的实验室以智能型水凝胶为分离材料,实现了大豆蛋白的高效低成本工业化分离。几家日本公司也已经着手开发将 NIPAM 与 PAA 共聚而成的水凝胶应用在水处理方面。

吉田亮等^[15]开发了响应内源刺激的凝胶。他们将典型的振荡反应——Belousov-habotinsky (BZ) 反应催化剂钌以三(2,2'-双吡啶)钌[即 Ru(bpy)₃]的乙烯基取代衍生物形式引入到温敏性 PNIPAM 凝胶中制成了自振荡凝胶。通过钌的还原态与氧化态的周期变化,使凝胶在等温条件下出现交替溶胀(氧化态)和收缩(还原态)。此系统可望用于微驱动元件、微泵及与细胞循环或人生物律动同步的系统。

在基因治疗领域,Koten 等^[16]利用右旋糖酐基水凝胶作为重组人白细胞介素 2 (recombinant human interleukin 2, rhIL-2) 的载体用于免疫疗法的动物实验获得成功;Bos 等^[17]将包裹 IL-2 的右旋糖酐基微凝胶用于癌症治疗,提示该微胶囊可携带药物进入细胞,促进癌细胞坏死。这些研究表明,右旋糖酐基微凝胶作为一种新型的药物控释载体,比传统药物载体有着独特的优势,其研究和应用前景广阔。

水凝胶还可制成治疗创伤的敷料(无纺纱布)和各种软膏基质、牙用制剂,它们均具载送药物和控释药物的能力。此外水凝胶也用于角膜镜、吸水纸巾、电泳胶、软组织填充物等。

6 结语

智能型水凝胶是在聚合物学科中发展很快,并有良好应用前景的领域。从近些年高分子凝胶发展趋势看,水凝胶在生物、医药领域的应用研究呈上升趋势,这反过来推动着人们对其组成、制备方法、溶

胀性能、环境刺激敏感和响应性能等进一步研究,尤其是由合成聚合物与天然蛋白或多糖通过接枝或互穿网络制作的水凝胶引起研究人员的极大兴趣。当前智能水凝胶的研究热点有以下几个方面:①接枝及互穿网络型高分子凝胶的研究;②光响应高分子水凝胶的开发研究;③以 PNIPAM 为代表的一类智能水凝胶性能的研究;④pH 敏感性水凝胶在给药系统的研究;⑤提高智能型水凝胶的响应性,制备快速响应性智能水凝胶。随着智能水凝胶基础理论研究方面的日益加深,智能水凝胶将在生物医学领域有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Tanaka T. A molecular of polymer gels[J]. *Phys Rev Lett*, 1978, 40: 820.
- [2] Graham N B. Controlled drug delivery systems[J]. *Chemistry & Industry*, 1990, 15: 482.
- [3] 张志斌,唐昌伟,等.生物医用智能高分子材料刺激响应性研究[J].*生物医学工程学杂志*, 2004, 21(5): 852 - 855.
- [4] 王守玉,赵菁,曹绪芝.智能型凝胶及应用[J].*石家庄职业技术学院学报*, 2003(6): 18 - 20.
- [5] 刘峰,卓仁禧.温度及 pH 敏感水凝胶的合成及其在生物大分子控制释放中的应用[J].*高分子材料科学与工程*, 1998(3): 54 - 57.
- [6] 何尚锦,贾启燕,石可瑜,等. *N*-乙烯基-2-吡咯烷酮-丙烯酸共聚物/聚乙二醇半互穿网络水凝胶的合成及其药物缓释性能[J].*应用化学*, 2002, 19(8): 742 - 745.
- [7] He Hongyan, Cao Xia, Lee L J. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release[J]. *Journal of Controlled Release*, 2004, 95(3): 391 - 402.
- [8] 贺艳丽,陈建英,刘杰,等.交联透明质酸衍生物制备的水凝胶膜体外药物释放研究[J].*中国药理学杂志*, 2006(12): 931 - 934.
- [9] Hutmacher D W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 2539.
- [10] 李伟,孙建中,周其云.适用于酶包埋的高分子载体材料研究进展[J].*功能高分子学报*, 2001(3): 365 - 369.
- [11] 张传梅,付建伟,庄银凤,等.温敏性水凝胶作为固定化酶载体的研究[J].*河南科学*, 2006(5): 683 - 686.
- [12] Chen Li, Jian Pinggong, Osada Y. Novel thermosensitive IPN hydrogel having a phase transition without volume change[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2002, 23: 171.
- [13] Monji N. Application of a thermally-reversible polymer-antibody conjugate in a novel membrane-based immunoassay[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 1990, 172(2): 652.
- [14] 金曼蓉,吴长发.聚 *N*-烷基丙烯酰胺类凝胶及其温敏特性[J].*高分子通报*, 1995(6): 321 - 325.
- [15] 吉田亮,高橋利和,等.自律振动ケル[J].*化学工业*, 1997, 50(7): 1014.
- [16] Koten J W, van Luyn M J, Cadee J A, et al. IL-2 loaded dextran microspheres with attractive histocompatibility properties for local IL-2 cancer therapy[J]. *Cytokine*, 2003, 24(3): 57 - 66.
- [17] Bos G W Jacobs J J, Koten J W, et al. In situ crosslinked biodegradable hydrogels loaded with IL-2 are effective tools for local IL-2 therapy[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 21(4): 561 - 567. ■

“第二届化工应用技术开发热点研讨会” 征集优秀论文评选活动冠名合作单位

由中国化工信息中心、中国化工学会化学工程委员会和中科院过程工业研究所联合主办、由《现代化工》编辑部承办的“第二届化工应用技术开发热点研讨会”将于2007年10—11月召开(地点待定)。大会主题:促进高新技术开发应用,构建节约型化学工业。配合本次会议,大会组委会将开展论文征集和优秀论文评选活动,征集到的论文经审核录用后将以《现代化工》(中文核心期刊, EI 收录源期刊)增刊的形式正式出版。

“首届化工应用技术开发热点研讨会”是于2006年10月26—28日在天津经济开发区成功召开的,配合本次会议,《现代化工》开展了以“开发绿色化工技术,促进循环经济发展”为主题的会议论文征集活动和优秀论文评选活动,并在会议期间公布了优秀论文评选结果,举行了隆重的颁奖典礼。此次征文活动,共征集到论文160余

篇,经审稿录用112篇,以《现代化工》增刊的形式正式出版,有108篇被美国工程索引(EI)收录。有关会议的详细情况见《现代化工》网站(www.xd-hg.com.cn)。

第二届会议仍然由《现代化工》编辑部承办,继续组织会议论文征集和优秀论文评选活动,并举办颁奖仪式。优秀论文评选活动计划和相关单位合作,冠名“☆☆☆☆杯优秀论文评选”,现开始征集冠名单位。论文征集和评选活动,在会前、会后将通过期刊、报纸等形式大规模宣传,评选结果将在会议期间公布,冠名单位将通过此活动提高企业的知名度、树立健康的企业形象。具体方式和条件双方商议确定,欢迎有意合作的单位尽快与我们联系!有关《现代化工》期刊的详细情况见网站(www.xd-hg.com.cn)。

(《现代化工》编辑部)