



引用格式:刘瑞雪,周腾,樊晓敏,等.明胶基复合水凝胶研究进展[J].轻工学报,2018,33(6):42-54.

中图分类号:TQ431.3 文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.2096-1553.2018.06.006

文章编号:2096-1553(2018)06-0042-13

明胶基复合水凝胶研究进展

Research progress in gelatin-based composite hydrogel

刘瑞雪,周腾,樊晓敏,李云秋,冯皓泽

LIU Ruixue, ZHOU Teng, FAN Xiaomin, LI Yunqiu, FENG Haoze

郑州轻工业学院 材料与化学工程学院,河南 郑州 450001

College of Material and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450001, China

关键词:

明胶基复合水凝胶;
交联改性;互穿网络;
双网络;纳米复合

Key words:

gelation-based
composite hydrogel;
cross-linking
modification;
interpenetrating
network;
double network;
nanocomposite

摘要:从明胶的交联改性、与其他高分子共混(包括互穿网络及双网络)和与纳米材料复合三方面对国内外关于明胶基复合水凝胶的力学性能增强与功能化的研究现状进行了综述,指出,相较于物理交联改性,明胶的化学交联改性应用更为广泛,但过多的化学交联剂用量会产生一定的毒性;互穿网络能够结合明胶与其他聚合物网络的性质,而双网络的拓扑结构能够极大地提升明胶基复合水凝胶的力学性能;将不同纳米粒子或具有特殊功能的纳米粒子引入明胶体系中能避免传统化学交联剂产生的毒性,获得具有高拉伸强度的功能化明胶基纳米复合水凝胶。进一步优化设计合成具有与生物组织相适宜的力学强度、生物相容性和组织粘附性的明胶基水凝胶材料,以提高其在复杂环境中的机械性能和刺激响应性能,将会是未来的研究方向。

收稿日期:2017-08-23;修回日期:2018-01-12

基金项目:国家自然科学基金项目(21474092);河南省留学归国人员择优资助项目;郑州轻工业学院博士基金项目

作者简介:刘瑞雪(1971—),女,河南省范县人,郑州轻工业学院副教授,博士,主要研究方向为高分子水凝胶、功能高分子材料。

Abstract: The research status of the improvement of the mechanical properties and the functionalization of gelatin-based hydrogels from the cross-linking modification of gelatin, blending with other polymers (including interpenetrating network and dual network), and recombination with nanomaterials was reviewed. It was pointed out that the chemical cross-linking modification of gelatin was more widely used than physical cross-linking modification, but the excessive amount of chemical cross-linking agent would produce certain toxicity; the interpenetrating network could combine gelatin with other polymer networks. The nature of the dual network topology could greatly improve the mechanical properties of gelatin-based composite hydrogels; the introduction of different nanoparticles or nanoparticles with special functions into the gelatin system could avoid the toxicity of traditional chemical crosslinkers. Functionalized gelatin based nanocomposite hydrogel with high tensile strength was obtained. Further optimization and design of gelatin-based hydrogel materials with mechanical strength, biocompatibility and tissue adhesion suitable for biological tissues to improve their mechanical properties and stimuli in complex environments will be the future research direction.

0 引言

明胶是通过胶原蛋白水解获得的一类变性蛋白质^[1],在生理环境中具有良好的生物学性能,常被用于生物医学领域.其一,明胶具有很高的生物相容性和生物降解性.其二,作为一种变性蛋白质,相较于胶原蛋白,明胶具有更低的抗原性^[2].其三,明胶分子链中含有丰富的基因序列,例如调节细胞粘附的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基因序列,将明胶与一些不含有细胞识别位点的聚合物复合,能提升其细胞粘附性能^[3].除此之外,明胶分子结构中还含有大量的活性官能团,这使明胶在一定浓度和温度下能够通过分子间氢键相互作用形成凝胶,并且十分容易通过改性、交联、复合等方式形成不同类型的水凝胶.水凝胶是一类特殊的软湿材料,因其与天然细胞外基质的相似性而成为生物医用材料的研究热点.

以天然高分子为基体合成的水凝胶能极大地避免人工合成高分子水凝胶的生理毒性.然而与大部分水凝胶类似,明胶基水凝胶存在力学性能弱、分子结构复杂、可控性较差的缺陷.近年来,研究者尝试通过物理改性、化学改性,以形成互穿网络结构、双网络结构和纳米复合等方式,来提升明胶基水凝胶的力学性能.本文拟对以上研究的进展情况进行梳理,并就明胶

基复合水凝胶研究中的一些问题进行评述,为高强度功能化明胶基水凝胶材料的开发提供理论基础和方向参考.

1 交联改性明胶基水凝胶

明胶的改性方法主要可以分为物理交联改性和化学交联改性.物理改性指通过辐射、等离子体、热处理等物理方法使明胶形成交联网络结构.化学改性指在明胶体系中添加一些化学交联剂,通过交联剂的桥接作用使明胶分子链形成交联结构或催化明胶分子链上的基团进行反应,形成自交联的结构.

1.1 物理交联改性

明胶分子链中存在大量的氢键,使得其自身在一定条件下可以通过物理交联形成凝胶,其传统物理改性主要为辐射交联,即通过高能射线的作用,使明胶分子链间以共价键形式连接起来,达到交联的效果.

R. Bhat等^[4]将明胶在紫外线下进行照射处理发现,经辐射处理的明胶黏度降低,熔化焓有明显的变化,凝胶强度有显著的改善.并且,在紫外光下处理不同的时间,凝胶强度相应地发生不同的改变:在紫外光下照射 30 min,凝胶强度可由之前的 177.8 g 增至 198.1 g;在紫外光下照射 60 min,凝胶强度可由之前的 177.8 g 增至 234.0 g.凝胶强度的增加可归因于辐射处

理引起的分子链交联。近年来,也有研究者利用等离子体对明胶进行交联改性。电纺明胶纳米纤维是一种有望用于软骨和肌腱修复的天然材料,尽管在水中具有高度溶解性,但难以进行化学交联,这极大地限制了其在软骨组织工程领域的应用。A. Liguori 等^[5]用等离子体直接处理固态的明胶纤维发现,通过等离子体处理可以诱导明胶形成交联结构,对明胶纳米纤维进行等离子体处理同样可以获得具有交联结构的明胶纳米纤维,且结构稳定性更好,在浸入水溶液之后仍然保留有良好的纤维形态。

1.2 化学交联改性

明胶的化学交联通常是使用一些具有双官能团或者多官能团的交联剂来达到交联的目的。常用作明胶化学交联剂的有京尼平、戊二醛、碳二亚胺盐酸盐和酶等。

M. A. D. Silva 等^[6]研究了戊二醛交联不同状态的明胶对凝胶强度的影响,通过对比戊二醛交联溶胶状态下的明胶和低温自身形成物理交联网络的固态明胶发现,固态明胶经化学交联后的剪切模量与明胶物理交联网络三股螺旋结构中的残基量密切相关。在低温状态下,明胶分子链中含有大量的缠结三股螺旋结构,形成物理交联网络。这种物理交联网络作为一种模板,能够提升明胶分子链间化学交联效率,促进分子间弹性活性键的形成,进而提升凝胶的剪切模量。当温度升高、明胶转化为溶胶状态时,这种物理网络模板被破坏,分子间化学交联效率降低,其剪切模量相应减小。研究结果表明,在物理交联状态下进行化学交联具有协同增益效果,在低温情况下混合交联制备的明胶水凝胶,其剪切模量比溶胶状态下交联制备的明胶水凝胶高出4~6倍。

M. M. Nadzir 等^[7]研究了京尼平交联剂对明胶水凝胶的孔径和核黄素释放行为的影响。研究发现,相较于未交联的明胶,京尼平用量为

0.1% (质量分数) 时,凝胶的平均孔径由 $(3.86 \pm 1.02) \mu\text{m}$ 增加到 $(51.86 \pm 13.33) \mu\text{m}$, 压缩强度得到提升,进一步增加京尼平用量至 0.7% (质量分数),其压缩强度由 7.31 N 增加至 47.65 N,但其平均孔径逐渐减小。通过研究该凝胶的溶胀和药物释放行为发现,京尼平用量为 0.1% (质量分数) 时形成的大孔洞结构有利于更多的核黄素分布在凝胶中。这种能够缓慢持续释放药物的凝胶有望应用于伤口敷料等医用领域。

P. L. Thi 等^[8]首先对明胶进行改性合成了苯酚共轭明胶 (phenol conjugated-gelatin polymer, GH polymer), 在辣根过氧化物酶 (HRP) 的作用下,用 H_2O_2 对 GH polymer 进行交联,然后在体系中引入少量酪氨酸酶 (Tyr), 将分子中的邻酚转化为具有高度活性的邻醌结构,极大地增强了凝胶与生物基质之间的粘附力,通过特殊的双酶交联方式形成了一种组织粘附性水凝胶。研究其粘附强度发现,在 HRP 单交联凝胶中引入少量的 Tyr 对凝胶的胶凝时间和机械强度影响不大,但是能显著提升凝胶的粘附强度。相较于市售的纤维蛋白胶和 HRP 单酶交联的 GH/HRP 凝胶, GH/HRP/Tyr 双酶交联水凝胶的组织粘附强度 (34 kPa) 是前两者的 2~5 倍。

相较于物理交联改性,明胶的化学交联改性应用更为广泛,这是因为物理交联改性难以产生均匀稳定的交联结构。但过多化学交联剂用量又会不可避免地产生一定的毒性,因此寻求更有效且低毒性的明胶化学交联改性方式是未来的研究热点。

2 明胶基互穿网络水凝胶

互穿网络 (IPN) 结构是两种或两种以上聚合物共混而成的“合金”,其分子链相互贯穿,不同聚合物链之间不存在共价键作用,并且至少一种聚合物分子链以化学键的方式交

联^[9-11]. 传统的单网络水凝胶具有力学性能较弱和溶胀行为响应缓慢等缺点,通过构筑多组分的互穿网络结构可以增强明胶基水凝胶的力学性能、加快溶胀/消溶胀响应速率.

2.1 明胶与其他天然高分子形成的互穿结构水凝胶

明胶作为一种含有大量亲水性基团的天然高分子,易与其他高分子形成 IPN 结构. 大量的天然高分子及其衍生物与一些含有羧基、羟基、酰胺基团、磺酸基等的亲水性合成高分子已被用于合成 IPN 水凝胶^[12].

C. Shen 等^[13]以聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)交联的羧基甜菜碱(PCBMA)作为第一网络,京尼平交联的明胶作为第二网络,通过“一锅法”合成了由明胶和羧基甜菜碱(CBMA)组成的 IPN 水凝胶. 相较于单网络的明胶基水凝胶和 PCBMA 凝胶,IPN 水凝胶的机械性能有了显著的提升,其压缩和拉伸断裂应力达到 6.5 MPa 和 2.4 MPa(为单网络凝胶的 4~20 倍),破坏应变分别超过 95% 和 700%. 由于明胶具有优秀的细胞粘附性,合成的 IPN 水凝胶有利于哺乳动物细胞的附着和增殖,同时由于抗结块性能 CBMA 的存在,能够减少血小板和微生物的附着. 通过调节明胶与 CBMA 的比例可以得到一系列机械性能不同的 IPN 水凝胶.

J. Wang 等^[14]通过化学交联明胶和羟丙基纤维素(HPC)合成了一种 IPN 水凝胶,该水凝

胶显示出典型的多孔结构,孔径随着 HPC 含量的增加而减少. 并且由于两种天然高分子网络之间的缠结和互穿,IPN 水凝胶表现出优异的机械强度和透光率,其最大拉伸强度和撕裂强度分别达到 3.1 MPa 和 5.2 MPa. 通过细胞毒性测试和药物负载能力评估发现,该 IPN 水凝胶对于成纤维细胞无毒性,并且具有良好的药物负载能力和体外释放行为.

明胶和壳聚糖是生物医用领域的两种热门材料,Z. S. Shen 等^[15]采用原位沉淀法制备了一种具有良好机械强度和生物学性能的明胶/壳聚糖水凝胶(见图 1). 通过调节各组分比例,该水凝胶具有可控的孔隙率和良好的生物可降解性. 经优化后,压缩测试结果显示其杨氏模量能达到 3.25 MPa,杨氏模量达到 2.15 MPa,力学性能与人类软骨相似. 循环压缩测试下其具有明显的滞回曲线,压缩韧性约为 $75.8 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$. 体内降解实验结果表明,其在 70 d 内降解度达到 65.9%. 除此之外,体外细胞培植实验结果表明,该水凝胶有利于软骨细胞的粘附与增殖. 作为一种纯天然高分子复合的可降解高强度水凝胶,其在软骨组织工程领域有潜在的应用价值.

Z. Yu 等^[16]首先用 L-半胱氨酸乙酯盐酸盐(Cys)和甲基丙烯酸酐(AMA)修饰透明质酸(HA),合成透明质酸的衍生物 HA-Cys-AMA. 利用其与明胶间的交联反应合成了一种

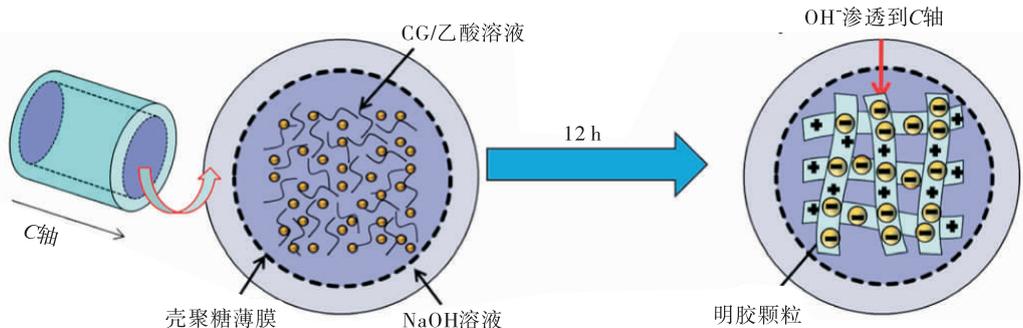


图 1 原位沉淀法形成壳聚糖-明胶凝胶过程的示意图^[15]

Fig. 1 Schematic representation of formation process of chitosan-gelatin gel with in situ precipitation method^[15]

HA-Cys-AMA/明胶水凝胶. 力学性能测试结果表明,单纯的 HA-Cys-AMA/明胶水凝胶机械性能很弱,在该水凝胶中引入软而韧的聚丙烯酰胺(PAAm)形成互穿网络,其力学性能得到很大提升,其压缩强度提升5倍,弹性模量和黏性模量都提高两个数量级.此外,互穿网络水凝胶的微观孔洞更加规则,孔径更小,具有典型的开放三维网络结构.

A. Pettignano 等^[17]通过构建明胶与氧化海藻酸钠的动态共价键,合成了一种自修复生物水凝胶(见图2).对该水凝胶在自愈合过程中的关键影响参数进行研究发现,pH值对受损水凝胶界面的重构具有重要影响:在pH值为1.36的HCl溶液中浸泡后,该水凝胶失去了自修复能力,而在pH值为13的NaOH溶液中浸泡后,该水凝胶仍具有自修复能力,这证实了明胶与氧化海藻酸钠间的席夫碱键对凝胶的自愈合过程有着促进作用.通过优化两者之间的浓度和配比,能够实现最优的自愈合特性.

2.2 明胶与合成高分子形成的互穿结构水凝胶

相较于天然高分子结构的不可控性,合成高分子具有可设计的特定官能团结构,将明胶与具有特定功能的合成高分子共混,能获得不同结构的明胶基复合水凝胶. Y. Gan 等^[18]以葡聚糖和明胶为主要网络,聚乙二醇为次要网络,合成了一种可用于髓核再生的IPN增韧水凝胶.通过调整二级网络与一级网络之间的质量比并进行力学性能、细胞相容性等方面的生物学性能测试来优化水凝胶的制备条件,得到了性能良好的水凝胶.当二级网络与一级网络之间的质量比为1:4时,该水凝胶压缩应变变量达到86%,呈现较高的力学性能.在小鼠体内研究的结果表明,该水凝胶有利于髓核细胞增殖与再生.

值得一提的是,IPN结构虽然能够改善凝胶的机械性能,但常会导致凝胶内部形成密集的孔洞结构,从而限制凝胶内细胞与细胞之间

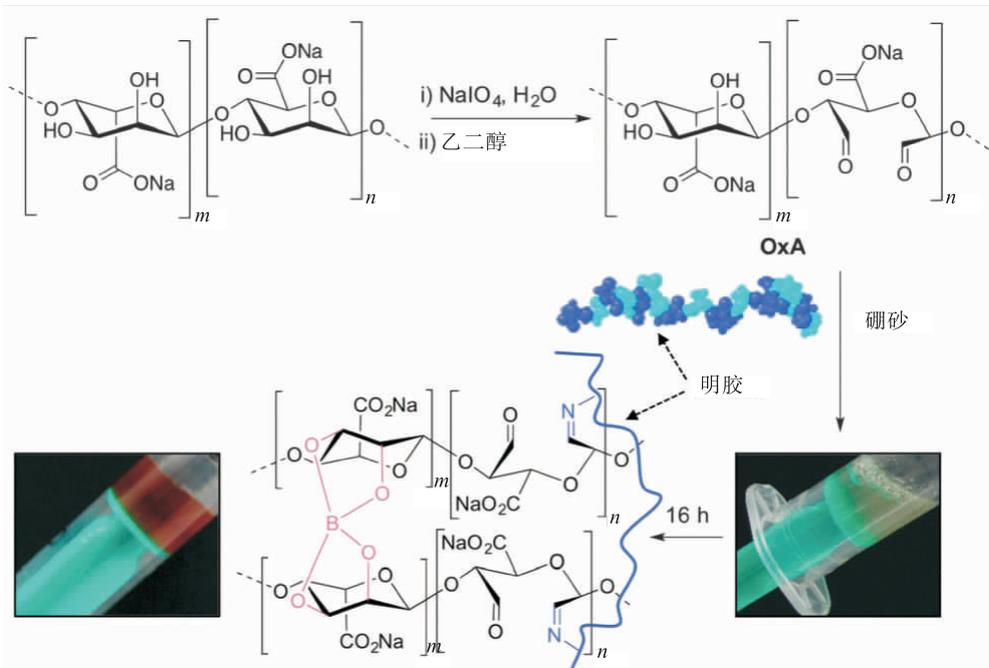


图2 明胶与氧化海藻酸钠在硼砂的存在下通过席夫碱键交联示意图^[17]

Fig.2 Schematic diagram of gelatin and oxidized sodium alginate crosslinked by Schiff base in the presence of borax^[17]

的相互作用、组织形成和营养交换. 因此,在维持 IPN 水凝胶力学性能的同时提高细胞在凝胶介质中的相互作用是一大难点. J. Zhang 等^[19]利用明胶和聚乙二醇合成了一种具有大孔洞结构的 IPN 水凝胶(见图 3),不同于传统的 IPN 水凝胶,该水凝胶有着孔径约为 80 μm 的独特大孔洞结构. 研究表明,当 IPN 水凝胶中的明胶含量较低(质量浓度为 1% ~ 2.5%)时,网络中无法形成大孔洞结构;当明胶含量继续提升(质量浓度为 5% ~ 10%)时,IPN 水凝胶中出现了独特的大孔洞结构. IPN 结构能够提升水凝胶的力学性能,而大孔洞结构能够明显促进细胞间相互作用和细胞增殖,因此该类水凝胶有望在软骨组织工程领域得到应用.

T. Miao 等^[20]使用 theta-gel 法制备了一种聚乙烯醇(PVA)/明胶(Gelatin) IPN 水凝胶. 致孔剂聚乙二醇(PEG)的存在,诱导明胶与聚乙烯醇分子链相互作用,获得一种具有大孔结构的 theta 凝胶,通过与 PVA, PVA-PEG 和不加入致孔剂的 PVA-明胶水凝胶进行对比发现,在致孔剂 PEG 的作用下, PVA/明胶水凝胶中 PVA 的结晶度更低,其剪切模量与弹性模量均

有所提升. 该水凝胶孔径较大(10 ~ 50 mm),具有较好的压缩弹性模量(20 ~ 400 kPa),在软骨再生支架领域有良好的应用前景.

聚乙烯多胺(PPA)的化学结构中存在大量的氨基,是形成氢键的良好供体,但是由于其不溶于水且与其他合成高分子间相互作用较弱,故很少应用于水凝胶的制备. Z. Zhang 等^[21]将 PPA 和明胶混合制备了一种具有多功能刺激响应性的明胶/PPA 水凝胶,研究表明,明胶与 PPA 之间形成的大量非共价键是水凝胶多功能刺激响应能力的来源,且凝胶的储能模量可以通过控制明胶的质量浓度和分子量来调控. 相较于纯明胶,明胶/PPA 复合水凝胶具有更好的机械性能和多功能响应性,在智能材料领域有很大的应用潜力.

3 明胶基双网络水凝胶

双网络(Double network, DN)水凝胶具有由两种不同性质的聚合物形成的互穿网络,第一层为紧密交联的刚而脆的聚电解质网络,第二层为松散交联的软而韧的中性网络,该类水凝胶具有极高的机械强度和韧性,甚至可以与

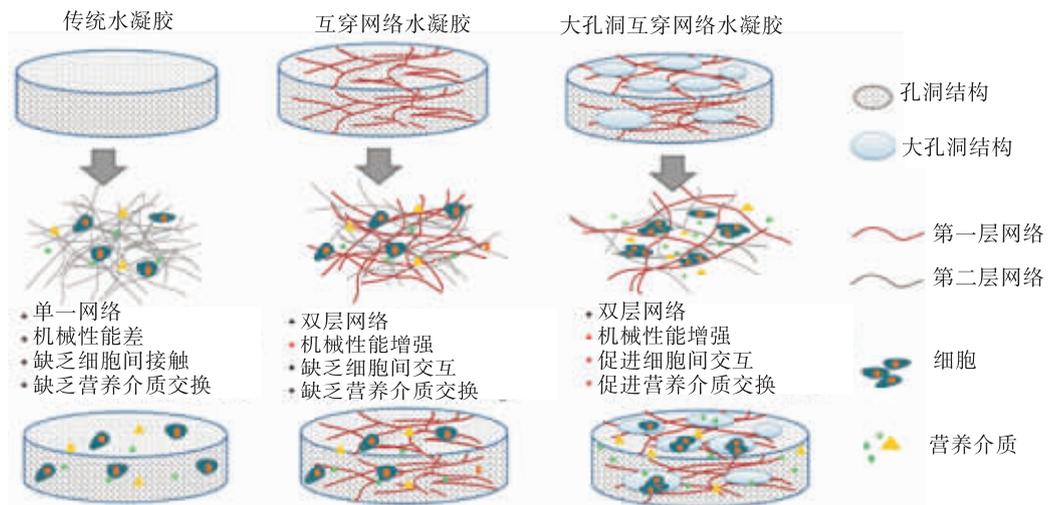


图 3 大孔 IPN 水凝胶与 SN (Single network) 水凝胶和传统 IPN 水凝胶对比示意图^[19]

Fig. 3 Schematic representation showing characterization of macroporous IPN hydrogels and SN (Single network) compared with traditional IPN hydrogels^[19]

橡胶相媲美. 其中,刚而脆的聚电解质网络起到了分散外界应力的作用,为双网络水凝胶提供了“牺牲键”;软而韧的中性聚合物填补于刚性网络中,为双网络水凝胶提供了支架,有助于保持水凝胶的外形^[22]. 双网络水凝胶一般是通过两步自由基聚合法^[23]制备的,首先合成紧密交联的第一层聚电解质网络,然后将形成的第一网络水凝胶浸泡在高浓度中性单体溶液中,使第一网络中充斥大量的中性单体和少量交联剂,随后聚合形成松散交联的第二网络.

J. Hou 等^[24]将明胶作为第一网络,将大分子微球(MMs)稳定的丙烯酰胺和甲基丙烯酸十六酯共聚物作为第二网络,合成了一种大分子微球增强双网络(DN-MMs)水凝胶. MMs作为疏水缔合中心,能够防止双网络凝胶裂缝的进一步发展. 此外,动态交疏水链段的解缠可以有效地分散能量并提高水凝胶的机械性能. 结果显示,DN-MMs水凝胶表现出优异的机械性能,其断裂应力达到1.48 MPa,断裂应变高达2100%.

X. Yan 等^[25]采用“一锅法”,以明胶作为第

一网络,共价键交联的PAAm作为第二网络,设计合成了一种高强度和具有自修复特性的DN水凝胶——明胶/PAAm水凝胶(见图4). 经过各组分优化后,明胶/PAAm水凝胶表现出较高的机械性能($E = 84 \text{ kPa}$, $\sigma_f = 0.268 \text{ MPa}$, $\epsilon_f = 40.69 \text{ mm} \cdot \text{mm}^{-1}$, $W = 6.01 \text{ MJ} \cdot \text{m}^{-3}$)和良好的自修复效率(室温下87%的韧性修复),即使在第二网络中不加入任何交联剂,明胶与PAAm形成的复合水凝胶也具有非常高的机械性能和自修复能力. 他们认为明胶/PAAm DN水凝胶的能量耗散归因于在承受外力时明胶物理网络的破裂,并且明胶具有可逆的溶胶凝胶转变能力,使得DN水凝胶具有快速的自修复能力. 而在第二网络中未添加交联剂也能获得较强机械性能的水凝胶,则是由于明胶分子基团上带有大量的羧基、氨基等活性基团,当引发PAAm聚合时,明胶与PAAm分子链发生了接枝反应,因此该类水凝胶也表现出优异的拉伸性能.

需要强调的是,虽然DN水凝胶与IPN水凝胶的合成过程有些类似,但是两者概念完全

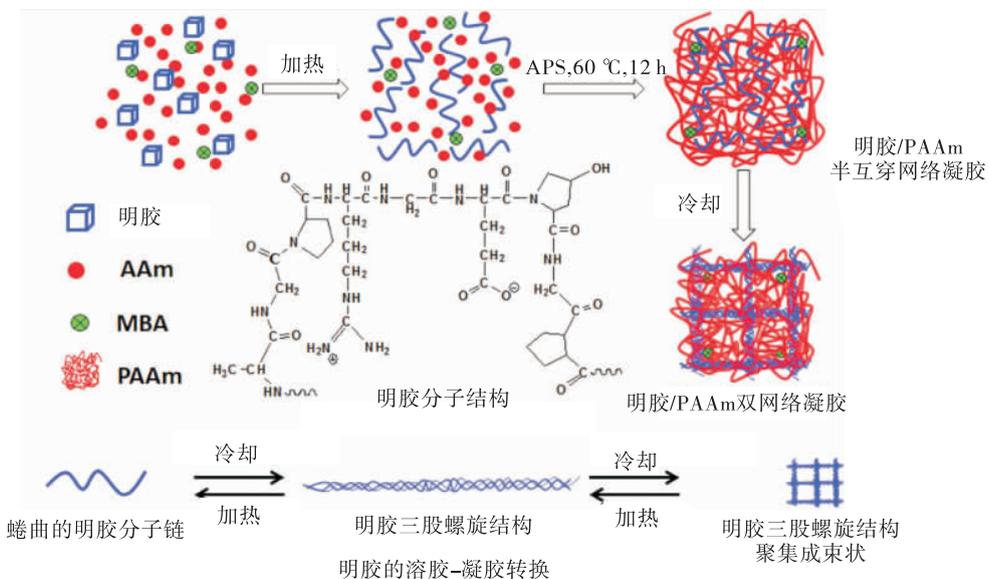


图4 “一锅法”合成明胶/PAAm双网络水凝胶示意图^[25]

Fig. 4 Schematic representation of formation process of gelatin/PAAm

DN hydrogel with “one pot” method^[25]

不同^[23]. IPN 结构通常是用来组合不同材料间的各种性质,例如细胞粘附、吸水性、生物相容性和生物可降解性等^[26]. 而 DN 水凝胶通过结合两层不同性质网络的模式充分发挥“1 + 1 > 2”的能量耗散效果,使水凝胶的力学性能得到很大提升.

4 明胶基纳米复合水凝胶

纳米材料(粒径 1 ~ 100 nm)独特的尺寸效应和界面效应,使其在电子学、光学、机械学、生物学等领域展现出巨大的潜力. 纳米复合水凝胶是将纳米尺寸的颗粒分散在水凝胶中形成的复合材料,它不仅保持了纳米材料本身的功能性质,还将纳米材料的刚性、尺寸稳定性和热稳定性与水凝胶的软湿性能相融合,从而明显改善水凝胶的机械性能和热稳定性^[27-29]. 在水凝胶中可以复合各种纳米颗粒,例如碳基、陶瓷、聚合物、金属纳米颗粒等,以获得具有优异机械性能和特殊功能的纳米复合水凝胶^[30].

4.1 颗粒状纳米复合水凝胶

4.1.1 黏土复合水凝胶 2002 年, K. Haraguchi 等^[28]首次将黏土纳米颗粒掺杂进聚合物基质中合成纳米复合水凝胶,该类水凝胶是通过在黏土颗粒表面进行高产率的原位自由基聚合制备的,其中纳米黏土颗粒充当多功能的物理交联剂,聚合物链通过离子或极性作用连接在其表面,形成独特的有机/无机纳米复合结构,所获得的水凝胶一般具有高透明度和优良的拉伸强度.

C. Li 等^[31]在传统的 PAAm/Laponite 纳米复合水凝胶中引入明胶分子链,用 Laponite 纳米黏土粒子充当多功能交联剂,利用明胶与 Laponite 之间的氢键作用将明胶分子链和丙烯酰胺(AAm)吸附在 Laponite 粒子表面,通过 AAm 在纳米粒子上的原位聚合与明胶分子链形成复合网络,合成了明胶/PAAm/Laponite 纳

米复合水凝胶. 他们研究了明胶对传统纳米复合水凝胶的理化性质和血液相容性的影响,结果表明,随着明胶的加入,纳米复合水凝胶仍然保持着高透明度和良好的力学性能,这说明明胶分子在纳米复合材料体系中具有良好的分散性,并且随着明胶含量的增加,纳米复合水凝胶显示出良好的抗溶血和抗凝血能力.

4.1.2 羟基磷灰石复合水凝胶 羟基磷灰石(HAp)是天然骨基质的主要无机成分,具有优异的生物相容性、生物活性和骨传导性. 作为一种纳米增强填料, HAp 已被广泛应用于水凝胶体系的增强,引入 HAp 的水凝胶支架材料,因其具有较高的机械性能而作为替代材料广泛应用于骨修复等软组织工程领域. J. Ran 等^[32]以明胶和细菌纤维素为原料合成双网络水凝胶,并在双网络结构中引入无机粒子 HAp 构筑多组分有机/无机双网络结构(见图 5). 扫描电镜结果表明, HAp 成功地被组装在 BC 网络中的结节处. 通过引入 HAp 粒子能够有效提高双网络水凝胶的稳定性,而具有良好柔性的明胶网络能够分散网络结构中结节处的压力. 获得的有机/无机杂化双网络水凝胶具有很高的机械强度,其弹性模量和断裂应力分别达到 0.27 MPa 和 0.28 MPa. 失水后的干态凝胶表现出更高的机械强度,其杨氏模量和断裂应力分别达到 177 MPa 和 12.95 MPa. 体外细胞培养实验也表明这种凝胶具有良好的细胞粘附性,能够促进细胞增殖和分化.

4.1.3 纳米金属颗粒复合水凝胶 无机纳米银颗粒和具有软弹性质的三维网络水凝胶组合可以赋予水凝胶更高的机械性能和一些独特的性质^[33-36],例如纳米银复合水凝胶可以用于磁导向药物递送系统和改进电控组织生长等. C. Garcíastrain 等^[33]用咪喃改性的明胶和硫酸软骨素(CS)修饰的纳米银颗粒(Ag Nps)制备了一种纳米复合生物水凝胶(见图 6). 其中

Ag NPs 作为多功能交联剂,通过呋喃改性的明胶和苯并三唑马来酰亚胺封端的 Ag Nps 发生 Diels-Alder 环加成反应构建纳米复合水凝胶的交联网络.在明胶网络中引入纳米银颗粒能够提升其交联网络的稳定性,且具有较高的溶胀率,经体外细胞毒性测试,纳米银复合水凝胶具有低毒性的特点,这使得该类水凝胶有望在药物缓释和软组织工程等生

物医学领域得到应用.

4.2 平面状纳米复合水凝胶

4.2.1 石墨烯复合水凝胶

石墨烯是具有蜂窝结构的柔性单原子层碳片^[37],具有高电子迁移率、良好的机械性能和高比表面积,在光电子学、能量存储、催化、气体传感、超级电容器、热电器件、复合材料、软组织工程和药物输送等^[37-42]应用中得到了极大的关注.

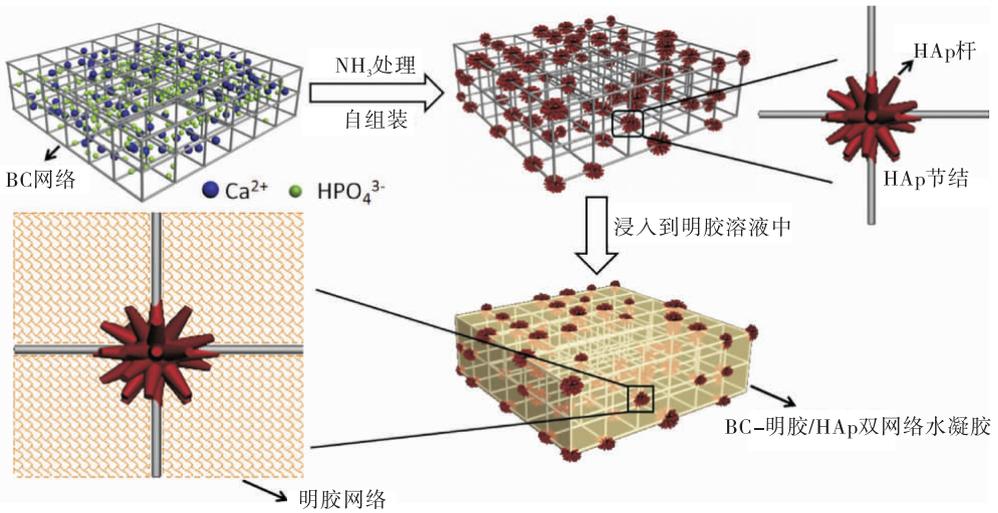


图5 HAp 自组装到 BC 网络和 BC - 明胶/HAp 双网络水凝胶的制备过程示意图^[32]

Fig. 5 Schematic diagrams of the self-assembly of HAp into the BC network and the preparation process of the BC-GEL/HAp DN hydrogel^[32]

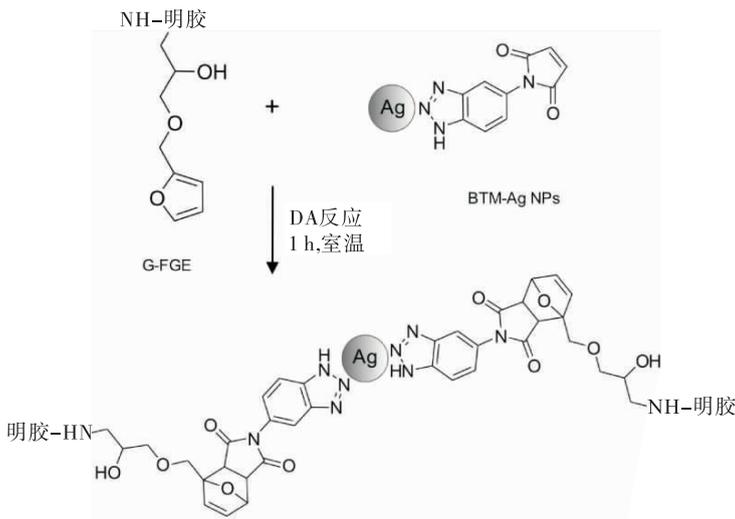


图6 基于 Diels-Alder 环加成的呋喃修饰明胶 (G-FGE) 和马来酰亚胺包覆银纳米粒子 (BTM-Ag NPs) 之间的交联示意图^[33]

Fig. 6 Schematic diagrams of Diels-Alder cycloaddition-based cross-linking between furan-modified gelatin (G-FGE) and maleimid-coated silver nanoparticles (BTM-Ag NPs)^[33]

J. Huang 等^[43]通过“一锅法”合成了以物理交联明胶和含有 GO 的交联聚丙烯酰胺 (PAM) 双网络形状记忆水凝胶. 经近红外光线照射后,该水凝胶具有显著的形状回复能力. 物理交联明胶网络中含有的三股螺旋结构具有可逆性,而 GO 能够快速有效地进行光热转换,两者的复合使得水凝胶具有良好的光响应能力. 并且双网络结构中特殊的“牺牲键”作用和 GO 的桥接作用使得明胶 - GO-PAM 水凝胶具有很高的韧性,其破坏应力和应变分别达到 400 kPa 和 500%. 通过优化各组分比例能够得到具有合适强度、稳定的临时形变和能够被近红外光线控制的快速回复形状记忆水凝胶. Y. Piao 等^[44]通过加热按一定比例混合的氧化石墨烯 (GO) 悬浮液和明胶溶液,制备了一种还原氧化石墨烯 - 明胶纳米复合水凝胶 (见图 7). 其中,明胶作为还原剂还原 GO 并且接枝在石墨烯片层上,明胶分子链与石墨烯片层一起构成纳米复合水凝胶. GO 也是作为一种多功能交联剂,充当明胶网络中的交联点来增加明胶网络的交联密度,从而提升纳米复合水凝胶的力学性能,其储能模量达到 172.3 kPa.

4.3 纤维状纳米复合水凝胶

4.3.1 几丁质纳米纤维复合水凝胶 几丁质是自然界除纤维素之外含量最丰富的天然多糖,机械强度较高,弹性模量可达到 2 GPa,极限拉伸强度可达到 140 MPa. 几丁质纳米纤维是一种直径约为 3 nm,具有自组装能力的纳米纤维. P. Hassanzadeh 等^[45]首先制备了甲基丙

烯酰化的明胶 (GelMA),然后将 GelMA 与几丁质纳米纤维混合,在紫外光照射条件下引发体系内 GelMA 发生交联,通过几丁质纳米纤维与明胶分子链之间的相互作用和几丁质的自组装行为,获得了具有超高强度、柔韧杂化的水凝胶. 在 GelMA 体系中引入几丁质纳米纤维能够显著提升水凝胶的储能模量,而相较于 GelMA 和几丁质纳米纤维的杂化体系,单纯的几丁质纳米纤维具有更高的弹性模量,但是其断裂伸长率较低. 作者认为凝胶的高弹性模量是由于 GelMA 与几丁质纳米纤维之间的物理缠结作用和几丁质纳米纤维在体系内自组装的结果. 通过调节 GelMA 和几丁质纳米纤维之间的比例, GelMA 水凝胶的弹性模量由 3.3 kPa 提升至 2.8 MPa (质量比 3 : 1),进一步提升了几丁质纳米纤维含量,水凝胶的强度也提升至 4.6 MPa (质量比 1 : 3). 相较于单纯几丁质纳米纤维, GelMA 在体系中充当了润滑剂的作用,通过减弱几丁质纳米纤维间的强氢键作用而提升水凝胶的柔韧度与断裂伸长率. 相较于纯几丁质纳米纤维和 GelMA 水凝胶,其断裂伸长率分别提升了 100% 和 200%.

4.3.2 纳米纤维素复合水凝胶 纳米纤维素 (TOCN) 是一种具有高横纵比、高比表面积和高结晶度的刚性纤维状纳米材料,在水凝胶中复合纳米纤维素通常能够增强其力学性能. L. Nan 等^[46]首先通过 TEMPO 氧化法制备了纳米纤维素,然后在明胶与 TOCNS 的混合悬浮液中进行丙烯酰胺 (AAm) 的原位聚合,获得了一种

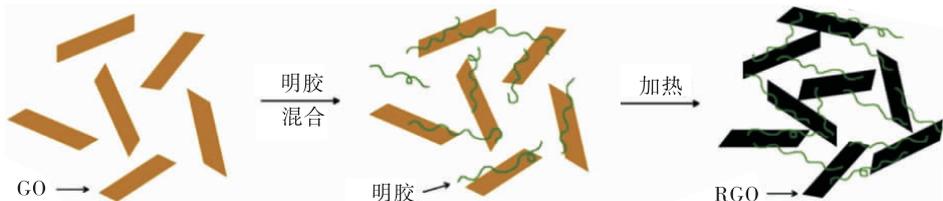


图 7 明胶与还原氧化石墨烯复合水凝胶制备示意图^[44]

Fig. 7 Schematic diagram of preparation of gelatin/RGO composite hydrogel^[44]

高强度形状记忆水凝胶. 这种复合凝胶包含两个交联网络,即化学交联的聚丙烯酰胺网络和物理交联的明胶网络,而引入的 TOCN 能够提升凝胶的机械性能. 通过优化凝胶组成成分能够获得具有快速响应形状记忆功能的高强度水凝胶,其中具有可逆性的明胶网络赋予了凝胶冷却条件下快速固定形状的能力(30 s 内)和热诱导形状恢复的能力(90 °C 下 5 s 内). 随着体系中 TOCN 含量的增加,凝胶的拉伸强度能够达到 240 kPa,最大应变达到 650%. 而随着明胶含量的增加,凝胶的弹性模量和拉伸强度能进一步提升,这表明明胶与 TOCN/PAAm 之间存在良好的相容性. 这种形状记忆型水凝胶在智能器件和组织工程领域都有着广泛的应用前景.

在明胶体系中引入纳米粒子充当多功能交联点,能够有效地避免因引入大量化学交联剂产生的毒性,明胶与纳米粒子间的非共价键作用,能够使水凝胶获得较高的拉伸强度和柔韧度,引入具有特殊功能的纳米粒子还能获得具有特殊功能化的明胶基纳米复合水凝胶材料.

5 结语

本文通过对明胶的交联改性、与其他高分子物质共混(包括互穿网络及双网络)、与纳米材料复合对明胶基水凝胶的力学性能增强与功能化的考察发现,相较于物理交联改性,明胶的化学交联改性应用更为广泛,但过多的化学交联剂用量会不可避免地产生一定的毒性;设计构筑明胶互穿网络能够结合明胶与其他聚合物网络的性质,而双网络的拓扑结构能够极大地提升明胶基复合水凝胶的力学性能;将不同纳米粒子或具有特殊功能的纳米粒子引入明胶体系中能避免传统化学交联剂产生的毒性,获得具有高拉伸强度的功能化明胶基纳米复合水凝胶.

由于明胶具备良好的溶胶-凝胶转变性质

和生物相容性,明胶基复合水凝胶在智能材料领域和软组织工程材料领域已经体现出良好的应用前景. 但以明胶为基体组合多种性质的水凝胶材料仍面临一些技术难题,例如当其用于生物智能材料时,无法在复杂环境中保持明胶基水凝胶材料的机械性能与刺激响应性能的长期稳定性;当其用于生物组织工程材料时,无法实现与复杂的软组织界面间的粘附等. 特别是目前对明胶基水凝胶材料生物组织粘附性的研究较少,因此在探索各种类型高强度功能化明胶基水凝胶材料的基础上,进一步优化设计合成具有与生物组织相适宜的力学强度、生物相容性和组织粘附性的明胶基水凝胶材料,将会是未来的研究方向.

参考文献:

- [1] YOUNG S, WONG M, TABATA Y, et al. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules [J]. *Journal of Controlled Release*, 2005, 109(1/3): 256.
- [2] ELZOGHBY A O, SAMY W M, ELGINDY N A. Protein-based nanocarriers as promising drug and gene delivery systems [J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 161(1): 38.
- [3] WANG H, BOERMAN O C, SARIIBRAHIMOGU K, et al. Comparison of micro-vs. nanostructured colloidal gelatin gels for sustained delivery of osteogenic proteins: Bone morphogenetic protein-2 and alkaline phosphatase [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8695.
- [4] BHAT R, KARIM A A. Ultraviolet irradiation improves gel strength of fish gelatin [J]. *Food Chemistry*, 2009, 113(4): 1160.
- [5] LIGUORI A, BIGI A, COLOMBO V, et al. Atmospheric pressure non-equilibrium plasma as a green tool to crosslink gelatin nanofibers [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 38542.
- [6] SILVA M A D, KANG J, BUI T T T, et al. Tight-

- ening of gelatin chemically crosslinked networks assisted by physical gelation[J]. *Journal of Polymer Science B Polymer Physics*, 2017, 55(24):1850.
- [7] NADZIR M M, MUN L S, CHAN P J. Characterization of genipin-crosslinked gelatin hydrogel loaded with curcumin[J]. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2017, 12(9):2294.
- [8] THI P L, LEE Y, DAI H N, et al. In situ forming gelatin hydrogels by dual-enzymatic cross-linking for enhanced tissue adhesiveness[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 5(4):757.
- [9] MYUNG D, WATERS D, WISEMAN M, et al. Progress in the development of interpenetrating polymer network hydrogels [J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2008, 19(6):647.
- [10] SPERLING L H. Interpenetrating polymer networks and related materials [J]. *Chemistry & Properties of Crosslinked Polymers*, 1981, 12(1):141.
- [11] SPERLING L H, CHIU T W, HARTMAN C P, et al. Latex interpenetrating polymer networks [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1978, 17(2):149.
- [12] HOFFMAN A S. Hydrogels for biomedical applications[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64:18.
- [13] SHEN C, LI Y, WANG H, et al. Mechanically strong interpenetrating network hydrogels for differential cellular adhesion [J]. *Rsc Advances*, 2017, 7(29):18046.
- [14] WANG J, WEI J. Interpenetrating network hydrogels with high strength and transparency for potential use as external dressings[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2017, 80:460.
- [15] SHEN Z S, CUI X, HOU R X, et al. Tough biodegradable chitosan-gelatin hydrogels via in situ precipitation for potential cartilage tissue engineering[J]. *Rsc Advances*, 2015, 5(69):55640.
- [16] YU Z, ZHANG Y, GAO Z J, et al. Enhancing mechanical strength of hydrogels via IPN structure[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 134(8):44503.
- [17] PETTIGNANO A, HARING M, BERNARDI L, et al. Self-healing alginate-gelatin biohydrogels based on dynamic covalent chemistry: elucidation of key parameters [J]. *Materials Chemistry Frontiers*, 2017, 1(1):73.
- [18] GAN Y, LI P, WANG L, et al. An interpenetrating network-strengthened and toughened hydrogel that supports cell-based nucleus pulposus regeneration[J]. *Biomaterials*, 2017, 136:12.
- [19] ZHANG J, WANG J, ZHANG H, et al. Macroporous interpenetrating network of polyethylene glycol (PEG) and gelatin for cartilage regeneration[J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(3):035014.
- [20] MIAO T, MILLER E J, MCKENZIE C, et al. Physically crosslinked polyvinyl alcohol and gelatin interpenetrating polymer network hydrogels for cartilage regeneration [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(48):9242.
- [21] ZHANG Z, LIU Y, CHEN X, et al. Multi-responsive polyethylene-polyamine/gelatin hydrogel induced by non-covalent interactions [J]. *Rsc Advances*, 2016, 6(54):48661.
- [22] 王茹, 王永鑫, 陈重一. 不同体系的双网络水凝胶及其增强机理 [J]. *材料导报*, 2015, 29(23):41.
- [23] GONG J P, KATSUYAMA Y, KUOKAWA T, et al. Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength[J]. *Advanced Materials*, 2003, 15(14):1155.
- [24] HOU J, REN X, GUAN S, et al. Rapidly recoverable, anti-fatigue, super-tough double-network hydrogels reinforced by macromolecular microspheres[J]. *Soft Matter*, 2017, 13(7):1357.
- [25] YAN X, CHEN Q, ZHU L, et al. High strength

- and self-healable gelatin/polyacrylamide double network hydrogels [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(37) : 7683.
- [26] SANTIN M, HUANG S J, IANNACE S, et al. Synthesis and characterization of a new interpenetrated poly (2-hydroxyethylmethacrylate) - gelatin composite polymer [J]. *Biomaterials*, 1996, 17(15) : 1459.
- [27] HARAGUCHI K, TAKADA T. Characteristic sliding frictional behavior on the surface of nanocomposite hydrogels consisting of organic-inorganic network structure [J]. *Macromolecular Chemistry & Physics*, 2005, 206(15) : 1530.
- [28] HARAGUCHI K, TORU TAKERHISA A, FAN S. Effects of clay content on the properties of nanocomposite hydrogels composed of poly (N-isopropylacrylamide) and clay [J]. *Macromolecules*, 2002, 35(27) : 10162.
- [29] HARAGUCHI K. Nanocomposite hydrogels [J]. *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, 2007, 11(3) : 47.
- [30] GAHARWAR A K, PEPPAS N A, KHADEM-HOSSEINI A. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2014, 111(3) : 441.
- [31] LI C, MU C, LIN W, et al. Gelatin effects on the physicochemical and hemocompatible properties of gelatin/PAAm/Laponite nanocomposite hydrogels [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(33) : 18732.
- [32] RAN J, JIANG P, LIU S, et al. Constructing multi-component organic/inorganic composite bacterial cellulose-gelatin/hydroxyapatite double-network scaffold platform for stem cell-mediated bone tissue engineering [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2017, 78 : 130.
- [33] GARCIAASTRAIN C, CHEN C, BURON M, et al. Biocompatible hydrogel nanocomposite with covalently embedded silver nanoparticles [J]. *Bio-macromolecules*, 2015, 16(4) : 1301.
- [34] BARBUCCI R, PASQUI D, GIANI G, et al. A novel strategy for engineering hydrogels with ferromagnetic nanoparticles as crosslinkers of the polymer chains. Potential applications as a targeted drug delivery system [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(12) : 5558.
- [35] DEMARCHI C A, DEBRASSI A, BUZZI F C, et al. A magnetic nanogel based on O-carboxymethylchitosan for antitumor drug delivery: synthesis, characterization and in vitro drug release [J]. *Soft Matter*, 2014, 10(19) : 3441.
- [36] GAHARWAR A K, PEPPAS N A, KHADEM-HOSSEINI A. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications [J]. *Biotechnology & Bioengineering*, 2014, 111(3) : 441.
- [37] NOVOSELOV K S, GEIM A K, MOROZOV S V, et al. Materials and methods: electric field effect in atomically thin carbon films [J]. *Science*, 2004(306) : 666.
- [38] CHUNG C, KIM Y K, SHIN D, et al. Biomedical applications of graphene and graphene oxide [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2013, 46(10) : 2211.
- [39] COMPTON O C, CRANFORD S W, PUTZ K W, et al. Tuning the mechanical properties of graphene oxide paper and its associated polymer nanocomposites by controlling cooperative inter-sheet hydrogen bonding [J]. *Acs Nano*, 2012, 6(3) : 2008.
- [40] SOLDANO C, MAHMOOD A, DUJARDIN E. Production, properties and potential of graphene [J]. *Carbon*, 2010, 48(8) : 2127.
- [41] WEI P, BAO W, PU Y, et al. Anomalous thermoelectric transport of dirac particles in graphene [J]. *Physical Review Letters*, 2009, 102(16) : 166808.

- et al. Analysis of the structure and conformational states of DewA gives insight into the assembly of the fungal hydrophobins [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2013, 425(2) :244.
- [18] ROTHAN H A, TEH S H, Haron K, et al. A comparative study on the expression, purification and functional characterization of human adiponectin in *Pichia pastoris* and *Escherichia coli* [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(3) :3549.
- [19] BRADFORD M M. Rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing principle of protein-dye binding [J]. *Analytical Biochemistry*, 1976, 72 :248.
- [20] 马爱民,单麟军,杜昭平,等. 糙皮侧耳(平菇)疏水蛋白的分离纯化及其界面自组装特性研究 [J]. *菌物学报*, 2007, 26 (4) :557.
- [21] 沈心好,许时婴,王璋. 番茄籽蛋白的功能和结构 [J]. *食品科学*, 2005, 26 (11) :42.
- [22] 顾楠,张子沛,吴锦波,等. 不同处理方式对鹰嘴豆分离蛋白乳化性质的影响 [J]. *食品工业科技*, 2011, 32(12) :158.
-
- (上接第 54 页)
- [42] ZHU J, CHEN M, HE Q, et al. An overview of the engineered graphene nanostructures and nanocomposites [J]. *Rsc Advances*, 2013, 3 (45) :22790.
- [43] HUANG J, ZHAO L, WANG T, et al. NIR-Trig-gered rapid shape memory PAM-GO-Gelatin hydrogels with high mechanical strength [J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8 (19) :12384.
- [44] PIAO Y, CHEN B. One-pot synthesis and characterization of reduced graphene oxide-gelatin nanocomposite hydrogels [J]. *Rsc Advances*, 2016, 6(8) :6171.
- [45] HASSANZADEH P, KAZEMZADEHNARBAT M, ROSENZWEIG R, et al. Ultrastrong and flexible hybrid hydrogels based on solution self-assembly of chitin nanofibers in gelatin methacryloyl (GelMA) [J]. *J Mater Chem B Mater Biol Med*, 2016, 4(15) :2539.
- [46] NAN L, WEI C, CHEN G, et al. Rapid shape memory TEMPO-oxidized cellulose nanofibers/polyacrylamide/gelatin hydrogels with enhanced mechanical strength [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 171 :77.