

聚合物微球交联水凝胶研究进展

谢 帅¹, 雒春辉^{1,2,3*}

(1. 北方民族大学 化学与化学工程学院, 银川 750021; 2. 北方民族大学 国家民委化工技术基础重点实验室, 银川 750021; 3. 北方民族大学 宁夏太阳能化学转化技术重点实验室, 银川 750021)

摘要: 作为一类与人体软组织结构最为相似的材料, 高分子水凝胶在医药、食品、农林、化妆品等领域应用广泛。其中, 聚合物微球交联水凝胶在承受外力时聚合物可以通过链滑移或变形有效地耗散外界应力, 赋予了水凝胶优异的强度和韧性, 备受国内外学者关注。本文主要介绍了聚合物微球交联水凝胶、嵌段共聚物胶束交联水凝胶以及疏水缔合水凝胶的合成方法, 归纳了其在传感器、组织工程以及药物释放等领域中的应用进展, 对其增韧机理及应用前景进行分析, 并展望了该领域的研究趋势, 为可构筑高性能水凝胶提供依据。

关键词: 聚合物微球; 水凝胶; 增韧机理; 研究进展

引言

水凝胶是一种兼具液体与固体优点的聚合物三维网络材料^[1], 由于材质柔软, 含水率高, 生物相容性好, 可以对温度、pH、光、磁场等外部环境做出响应, 因此广泛应用于药物缓释、组织工程和传感器等领域^[2]。传统水凝胶由于交联密度不均匀, 缺乏能量耗散机制, 因此机械强度欠佳, 严重限制了水凝胶的应用。而人体组织材料如肌腱和软骨往往有纳米尺度到宏观尺度的多层次结构, 可承压数百兆帕。如何提高水凝胶机械强度并丰富其功能, 是该领域亟待解决的问题。双网络水凝胶、拓扑水凝胶、纳米复合水凝胶等策略可以增加交联网络的均一性并引入能量耗散机制, 极大提高了水凝胶的强度和韧性^[3~5]。不同于刚性无机纳米颗粒, 聚合物纳米颗粒也可以充当多官能团交联剂, 从而构筑聚合物胶束交联水凝胶。在这一体系里, 聚合物可以通过链滑移或变形有效地耗散外界应力, 从而赋予水凝胶优异的强度和韧性, 并拓宽其应用领域^[6,7]。本文综述了近几年聚合物交联水凝胶的合成方法、增韧机理及应用前景, 并展望了该领域的研究趋势。

1 传统水凝胶的结构示意图

如图1所示, 传统水凝胶是将亲水性单体和交联剂共聚制得三维网状聚合物^[8]。但该方法存在以下缺点: 交联剂随机参与共聚会导致交联密度分布不均; 此外, 两交联点间的链长度无法精确控制。因此采用这类方法所得水凝胶的拉伸强度一般在千帕级别, 断裂伸长率小于100%^[9]。例如, 1960年, Wichterle和Lim以甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)为单体, 以二甲基丙烯酸乙二醇酯为交联剂制备了PHEMA水凝胶^[10]。由于PHEMA水凝胶具有较好的溶胀性、透光性以及生物相容性, 已经作为隐形眼镜的材料商业化生产。由于交联密度不均匀, 采用此方法构筑的其它水凝胶通常只能用于食品、药物释放等对强度要求很低的领域。

2 聚合物微球交联水凝胶的结构示意图

不同于小分子交联剂, 聚合物微球既可以与水凝胶网络内亲水性主链通过缠结、吸附、范德华力、氢

10.14028/j.cnki.1003-3726.2020.09.003

收稿: 2019-09-16; 修回: 2020-05-28;

基金项目: 宁夏自然科学基金(2020AAC03205);

* 通讯联系人: 雒春辉, 男, 博士, 副教授, 主要从事高分子材料研究。E-mail: luochunhui@iccas.ac.cn.

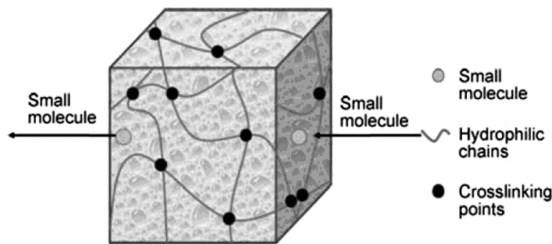


图 1 传统水凝胶的结构示意图^[8]
Figure 1 Structure of traditional hydrogels^[8]

键等物理作用形成交联点,也可以通过化学修饰以共价键形成交联网络,因此兼具纳米材料和多官能团交联剂的优点,从而显著提高了聚合物胶束交联水凝胶的机械性能^[6]。此外,聚合物纳米粒子可以通过变形提供额外的能量耗散机制,能够赋予聚合物微球交联水凝胶极高的延伸性和韧性。如图 2 所示^[11],在外力作用下,共价键连接到水凝胶基体上的嵌段共聚物胶束沿拉伸方向发生变形,并伴随链的滑移以及在载荷作用下的解缠。此外,变形后的软胶体能够恢复到原来的状态,从而赋予了能量耗散机制和抗循环载荷能力。因此,当聚合物纳米颗粒充当多功能团交联剂时,还可以实现水凝胶的增韧。在这一体系里,聚合物可以通过链滑移或变形有效的耗散外界应力,从而赋予水凝胶优异的强度和韧性。

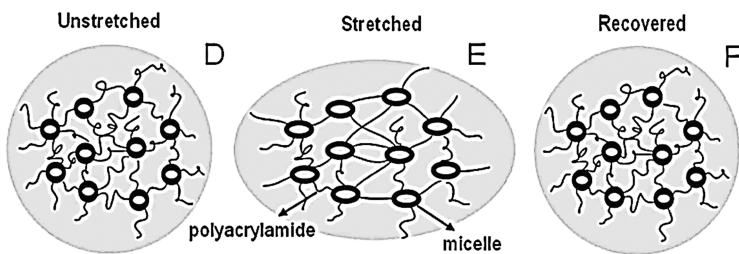


图 2 聚合物微球交联水凝胶拉伸前后示意图^[11]
Figure 2 Proposed mechanism of micelle cross-linked hydrogels under stretching^[11]

3 聚合物微球交联水凝胶的合成方法

3.1 聚合物微球交联水凝胶

采用乳液聚合或分散聚合方法制备聚合物微球,并以此为大分子交联剂构筑水凝胶是合成聚合物微球交联水凝胶最经典的方法。如图 3 所示,汪辉亮课题组^[12]对聚苯乙烯微球进行辐照使微球表面带过氧基团,以此引发丙烯酸在表面接枝聚合,得到了性能优异的胶束交联水凝胶。其含水率为 90%,压缩强度高达 10MPa,而且形变还能快速回复。此外,水凝胶强度可以通过含水率、单体浓度以及聚苯乙烯微球的含量调控。例如,当水凝胶含水率达到 70%时,其压缩强度可达 70MPa,能够与人体软骨媲美。聚合物链与微球的共价键决定了凝胶的拉伸强度和断裂能,而聚合物链的物理缠结和氢键,则决定了加载-卸载循环中的模量和应力。该课题组还利用 *N*-异丙基丙烯酰胺制备了强度更高的热敏性水凝胶,其在医药领域具有巨大价值^[13]。

Sun 等^[14]使用 F127 双丙烯酸酯(F127DA)作为交联剂,以丙烯酰胺(AAm)和氯化甲基季铵化 *N,N*-二甲氨基乙基丙烯酸酯(DMAEA-Q)原位共聚合成了水凝胶。使用这种方法可以精确复制胶束模板的细节^[15],而且该水凝胶在压缩过程中没有水分损失,即使压缩应变高达 98%依然保持了 44MPa 的压缩强度。随着 DMAEA-Q 含量的增加,压缩强度由 44MPa 降至 28MPa,压缩模量由 120kPa 降至 90kPa。这些结果表明,阳离子单体的存在导致水凝胶强度和韧性降低,可能是由于聚合

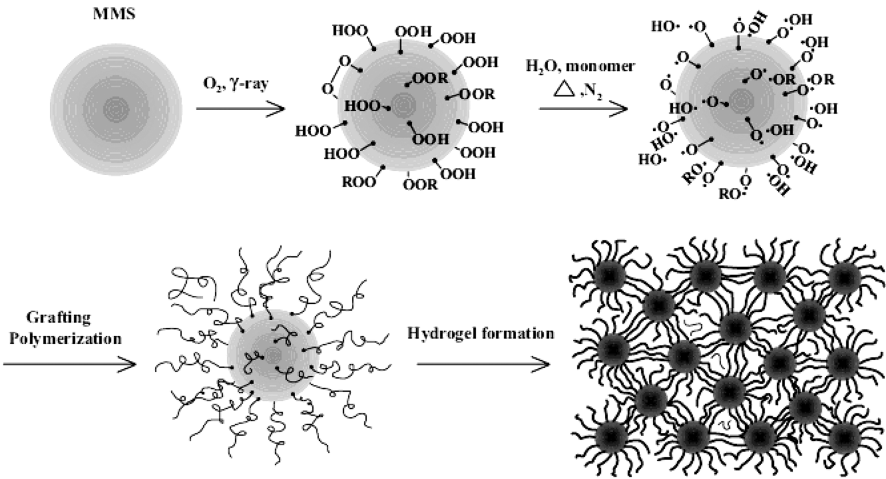


图 3 大分子微球复合凝胶制备过程与结构示意图^[11]

Figure 3 Microstructure and synthetic route of macromolecular particles cross-linked hydrogels^[11]

物中渗透压增加导致的链缠结减少。尽管聚合物胶束交联水凝胶在增强方面取得了很大进展,但胶体表面官能团以及聚合物链的精细控制是个难题,而且对聚合物链的动力学如何影响水凝胶的结构和性能知之甚少。

3.2 嵌段共聚物自组装胶束交联水凝胶

乳液聚合或分散聚合通常要使用表面活性剂,而且所得聚合物颗粒通常为球形^[6]。两亲性嵌段共聚物在水溶液中自组装无需表面活性剂,所得胶束稳定性更高,形貌也更丰富^[16]。以嵌段共聚物胶束作为多官能团交联剂制备水凝胶具有很多独特的优点。例如,Jia 等^[11]合成了聚丙烯酸正丁酯-*b*-聚丙烯酸嵌段共聚物(PnBA-*b*-PAA)。共聚物在水溶液中自发形成了多功能胶束,进一步利用胶束侧链残余双键与 AAm 共聚制备了复合水凝胶。其拉伸强度可达 160kPa,断裂应变可达 500%,远高于常规 MBAA 交联的胶束。如图 4 所示,付俊课题组^[7]以乙烯基封端的聚氧乙烯三嵌段共聚物(F127)在水中自组装成的胶束为交联剂,以 AAm、DMAEA-Q 或 AAm 与 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸(AMPS)为共聚单体所得水凝胶具有很好的弹性和韧性。与小分子表面活性剂相比,嵌段共聚物胶束合成的多重刺激响应水凝胶,具有更高的强度、韧性以及稳定性,使其在药物输送、致动器或人造肌肉等方面具有更加广阔的应用前景。

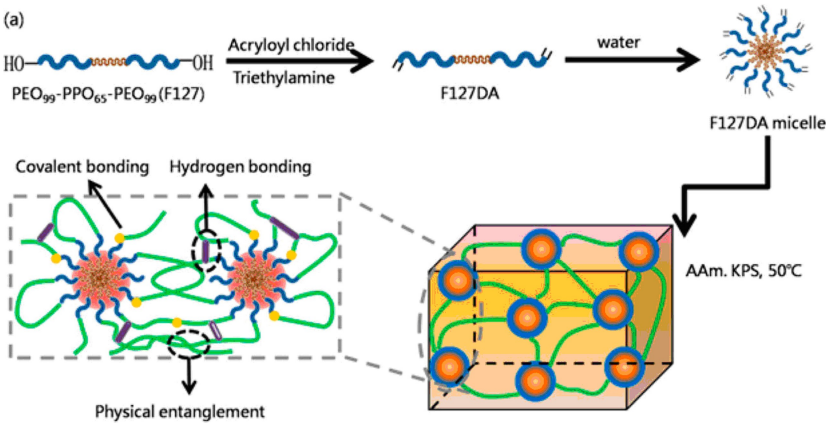


图 4 F127 双丙烯酸酯(F127DA)共聚物合成水凝胶示意图^[7]

Figure 4 Synthesis of F127 diacrylate and mechanism for the micelle cross-linked hydrogels^[7]

3.3 疏水缔合水凝胶

采用乳液聚合或嵌段共聚物自组装构筑胶束交联水凝胶时,通常需要两步或多个步骤。而疏水缔合水凝胶是将疏水单体、表面活性剂、亲水单体以及引发剂加入水溶液直接聚合制备水凝胶。研究表明,疏水缔合水凝胶的性能主要与疏水基团种类、摩尔分率、分布以及缔合类型有关^[15]。例如,Okay 等^[17]利用甲基丙烯酸酯等疏水单体与 AAm 等亲水单体共聚合成了强韧、自愈水凝胶。少量疏水基团在熵驱动下形成的缔合微区有效耗散了能量^[18],赋予了水凝胶良好的韧性和高弹性。疏水缔合动态可逆,这类水凝胶往往还具有自愈合以及自恢复效果。例如,刘凤岐等^[19]通过十二烷基硫酸钠(SDS)的疏水长链与硬脂基之间相互作用合成了疏水缔合聚丙烯酰胺水凝胶。循环压缩实验表明,含有 SDS 的凝胶中自愈合效率接近 100%,而不含 SDS 的水凝胶没有自愈合效果。

4 聚合物微球交联水凝胶的应用

聚合物微球多交联位点以及其在外力作用下的变形,能够有效耗散外界能量,从而赋予聚合物微球交联水凝胶优异的强度与韧性,使其在许多领域具有巨大的应用潜力。接下来介绍了其在传感器、组织工程和药物释放等领域的应用进展。

4.1 传感器

由于具有优异的生物相容性、可调的机械性能以及对外界灵敏的响应性,水凝胶被广泛应用于对各种物质的检测。随着糖尿病患者的日益增多,对人体葡萄糖含量的测量,成为人们研究的首要目标。Wu 课题组^[20]以多重刺激响应性纳米凝胶为交联剂构筑的水凝胶,可以精确测量人体葡萄糖含量。Zhang^[21]将核苷酸(AMP)与疏水缔合聚丙烯酰胺(PAAm)网络结合,制备出的高拉伸性、韧性和抗疲劳水凝胶,作为检测各种机械变形的压力和应变传感器而备受关注。AMP 作为一种动态连接桥,对水凝胶的力学性能有重要的调节作用,AMP 的阴离子磷酸基团与阳离子胶束形成离子键,AMP 的碱基通过氢键与 PAAm 链结合。水凝胶网络中的非共价协同作用有助于实现快速自恢复和抗疲劳行为。此外,AMP 调节水凝胶具有相当高耐久性和灵敏度,该水凝胶可用作可穿戴传感器,用于感知人体肘部、手腕、手指的弯曲以及胸腔和喉咙的振动等细微运动,来达到对人体健康的检测^[22,23]。

4.2 组织工程

水凝胶具有与人体软组织相似的结构,因此在组织工程中发挥着重要作用,尤其是软骨修复或替换材料领域^[24,25]。但是大多数坚韧水凝胶遇水溶胀而且缺乏生物相容性,这极大限制了应用。如图 5 所示,Ren 等^[26]利用天然透明质酸(HA)与自组装的 F127DA 胶束结合,通过共聚合成的水凝胶具有相当低的膨胀率以及较高的韧性。HA 在软骨系统的各种功能中发挥着重要作用,如组织愈合、增殖细胞的信号传导以及细胞周围基质理化性质的调节。F127DA 胶束在压缩试验中表现出良好的抗疲劳性能和自恢复能力,并允许软骨细胞等非粘附细胞存活,这些性能与甲状腺软骨、肋软骨、耳软骨甚至关节软骨相似。因此该水凝胶在软骨组织修复领域具有巨大的应用前景。

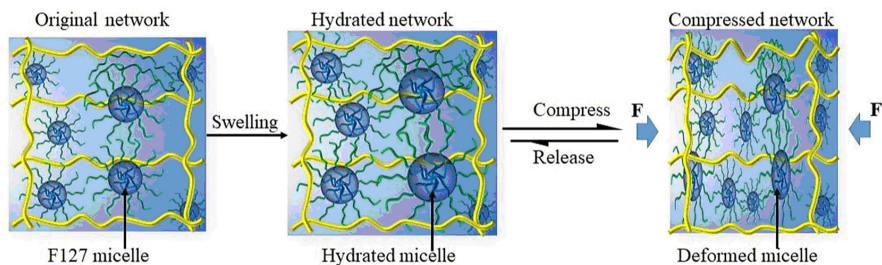


图 5 纳米胶束交联水凝胶压缩形变示意图^[26]

Figure 5 Proposed mechanism for the nanomicelle cross-linked hydrogel upon compression^[26]

4.3 药物释放

水凝胶由于兼具固体和液体的优点,其网状空腔可以有效地传递小分子药物。然而传统水凝胶只能负载亲水性药物,而且药物渗透性低、可控性弱。聚合物微球不仅能够延长药物循环时间,减少药物用量和给药次数,还可以同时负载多种药物,优势显著。如图6所示,Patel等^[27]利用带相反电荷(带正电荷的聚赖氨酸-*b*-聚苯丙氨酸,带负电荷的聚谷氨酸-*b*-聚苯丙氨酸)的多肽基胶束构筑了胶束交联水凝胶。两亲性多肽链在选择性溶剂里的自组装便于分别负载姜黄素和两性霉素B两种药物。此外,由于两种胶束所带电荷相反,具有不同的pH敏感性和药物释放速率。这一特点使其成为双重或多重药物释放研究的理想载体,特别是治疗研究^[28]。

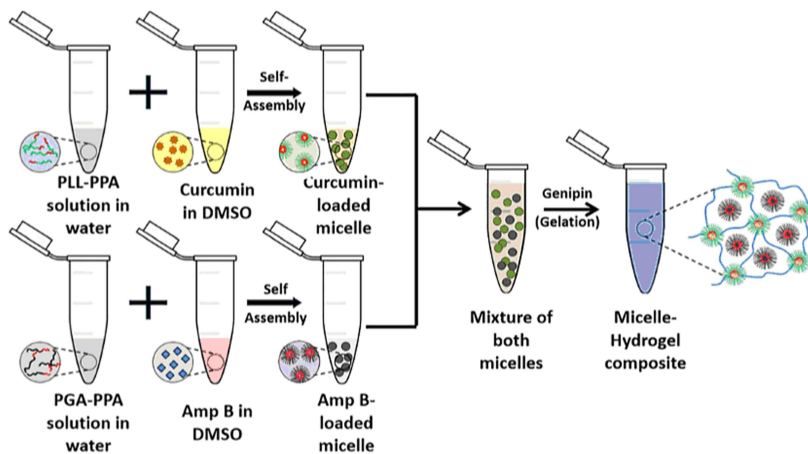


图6 用于双重药物释放的胶束-水凝胶复合物的示意图^[27]

Figure 6 Formulation of the micelle cross-linked hydrogel for dual drugs release^[27]

5 结论与展望

聚合物微球交联水凝胶的研究为开发高性能水凝胶提供了一种更有前景的方法,包括聚合物颗粒、纳米凝胶、微凝胶、疏水缔合物以及嵌段聚合物胶束等在内的多功能聚合物微球已被广泛用作制备超拉伸水凝胶。与传统水凝胶相比,聚合物交联水凝胶的力学性质、生物相容性和应用范围都得到了极大的提高,在组织工程支架、电子皮肤、软机器人、传感器、人造肌肉、致动器等方面得到广泛应用。但是仍有许多问题等待进一步研究:

- (1) 聚合物纳米颗粒容易团聚,需要提高其在水凝胶网络中的分散均匀性;
- (2) 粒子/粒子以及粒子/聚合物链的相互作用仍然不清楚;
- (3) 需要更多的实验手段和证据来揭示水凝胶网络中聚合物微球的滑移或变形;
- (4) 水凝胶的生物相容性以及生物活性还需提高,使其在人工软骨、人造肌肉、人造软体机器人等领域更安全的使用。

参考文献:

- [1] 刘玉霞,陈列,赵紫光,房若辰,刘明杰. 高分子学报, 2018, 9: 1155~1174.
- [2] 李子怡,顾丽莉,佟振浩,等. 高分子通报, 2019, 8: 7~13.
- [3] 杨倩,李学锋,龙世军,袁亚. 复合材料学报, 2017, 34(7): 1416~1422.
- [4] 黎朝,於麟,郑震,王新灵. 化学进展, 2017, 29(7): 706~719.
- [5] 周宏伟,李学装,姜敏,马爱洁,陈卫星,张改. 高分子材料科学与工程, 2017, 33(5): 152~157.
- [6] Fu J. J Polym Sci Pol Phys, 2018, 56(19): 1336~1350.

- [7] Sun Y N, Gao G R, Du G L, Cheng Y J, Fu J. ACS Macro Lett, 2014, 3(5): 496~500.
- [8] Chen Y, Dong K, Liu Z, et al. Sci China Technol Sci, 2012, 55: 2241~54.
- [9] Calvert P. Adv Mater, 2009, 21: 743~56.
- [10] Wichterle O, Lim D. Nature, 1960, 185(4706): 117~118.
- [11] Xiao L, Zhu J, Londono J D, Pochan D J, Jia X. Soft Matter, 2012, 8, 10233.
- [12] Huang T, Xu H G, Jiao K X, Zhu L P, Brown H R, Wang H L. Adv Mater, 2007, 19(12): 1622~1626.
- [13] Zhao J, Jiao K X, Yang J, He C, Wang H L. Polymer, 2013, 54(6): 1596~1602.
- [14] Sun Y N, Liu S, Du G L, Gao G R, Fu J. Chem Commun, 2015, 51(40): 8512~8515.
- [15] Niu N, Li Z Y, Gao T T, Liu Y D, Liu X L, Liu F Q. Process Chem, 2017, 29(7): 757~765.
- [16] Fu J, Luan B, Yu X, Cong Y, Li J, Pan C, Han Y, Yang Y, Li B. Macromolecules, 2004, 37, 976.
- [17] Tuncaboylu D C, Sari M, Oppermann W, Okay O. Macromolecules, 2011, 44(12): 4997~5005.
- [18] Okay O. Supramolecular Polymer Networks and Gels. Switzerland: Springer, 2015, 101~142.
- [19] Yang M, Liu C, Li Z, Gao G, Liu F Q. Macromolecules, 2010, 43(24): 10645~10651.
- [20] Wu M X, Zhang Y J, Liu Q, Huang H, Wang X, Shi Z K, Li Y P, Liu S, Xue L J, Lei, Y F. Biosens Bioelectron, 2019, 1(142): 111547.
- [21] Zhang Q, Liu X, Ren X Y, Jia F, et al. Chem Mater, 2019, 31(15): 5881~5889.
- [22] Pegan J D, Zhang J, Chu M, Nguyen T, Park S J, Paul A, Kim J, Bachman M, Khine M. Nanoscale, 2016, 8: 17295~17303.
- [23] Dagdeviren C, Su Y, Joe P, Yona R, Liu Y, Kim YS, Huang Y, Damadoran AR, Xia J, Martin LW, et al. Nat Comm, 2014, 5, 4496.
- [24] Gradinaru V, Treweek J, Overton K, Deisseroth K. Annu Rev Biophys, 2018, 47, 355~376.
- [25] Higuchi A, Ling Q D, Chang Y, Hsu S T, Umezawa A. Chem Rev, 2013, 113, 3297~3328.
- [26] Ren P G, Zhang H, Dai Z, et al. J Mater Chem B, 2019.
- [27] Patel M, Nakaji-Hirabayashi T, Matsumura K. J Biomed Mater Res, Part A, 2019, 107(5): 1094~1106.
- [28] Patel M, Kaneko T, Matsumura K. J Mater Chem B, 2017, 5: 3488~3497.

Research Progress in Hydrogels Cross-linked by Polymeric Nanoparticles

XIE Shuai¹, LUO Chun-hui^{1, 2, 3*}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, North Minzu University, Yinchuan 750021, China;

2. Key Laboratory of Chemical Engineering and Technology, State Ethnic Affairs Commission,
North Minzu University, Yinchuan 750021, China; 3. Ningxia Key Laboratory of Solar Chemical

Conversion Technology, North Minzu University, Yinchuan 750021, China)

Abstract: As a kind of soft material similar to human tissues, the three-dimensional hydrogels have been widely used in medicine, food, agriculture, forestry, cosmetics and other industries. Among them, hydrogels cross-linked by soft polymeric nanoparticles (MCHs) possess excellent strength and toughness, due to their unique energy dissipation mechanism via chain deformation under load. In this review, the microstructure and the toughening mechanism of traditional hydrogels and MCHs were discussed. The synthetic methods including macromolecular particles cross-linked hydrogels, micelle cross-linked hydrogels and hydrophobic association hydrogels were also described. The applications of MCHs in sensors, tissue engineering and drug release were summarized. Then the research trends and existing problems were prospected.

Key words: Polymeric nanoparticles; Hydrogels; Toughening mechanism; Research progress