

# 光聚合水凝胶及其在组织工程中的应用

蒋 琰<sup>1</sup>, 陈 满<sup>1</sup>, 陈 明<sup>1</sup>, 张海<sup>2</sup>, 姚芳莲<sup>1\*</sup>, 姚康德<sup>2</sup>

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072; 2. 天津大学材料学院, 天津 300072)

**摘要:**水凝胶是一种亲水性聚合物网络, 可以溶胀大量水, 其物理性质接近软组织。光聚合与传统的聚合方法相比, 具有反应速率快、反应条件缓和、反应放热低等特点。因此, 光聚合水凝胶广泛应用于生物医学领域。本文介绍了光聚合水凝胶材料, 并详细论述了光聚合水凝胶在药物释放体系、组织工程支架材料、细胞受控生长、细胞微囊化和可注射水凝胶等方面的应用。可以预见光聚合水凝胶作为生物材料在组织工程及再生医学领域中具有良好的应用前景。

**关键词:**水凝胶; 光聚合; 组织工程; 药物释放体系; 细胞支架

## 引言

组织工程是利用生命科学与工程学的原理和方法, 研究和开发具有修复或改善人体组织或器官功能的新一代临床应用的取代物, 用于替代组织或器官的一部分或全部功能。组织工程常用的方法是, 将体外培养的细胞种植于一种生物相容性良好并可被人体逐步降解吸收的生物材料中, 形成细胞/生物材料复合物。在组织工程中, 种子细胞、可降解支架材料和细胞生长调节因子并称为组织工程的三个基本要素。其中, 作为支架及生长因子控释载体等的生物材料, 在组织工程研究中起到核心作用。

水凝胶是一种亲水的聚合物网络, 物理性质接近软组织。这些性质使水凝胶在生物医药领域获得了广泛的应用, 例如药物释放体系、组织工程支架、生物传感器、隐形眼镜等。

光聚合提供了一种快速可控形成水凝胶的方法。所谓光聚合水凝胶是指借助光引发剂, 通过可见光或紫外光引发聚合而形成的水凝胶。通过光聚合方法制备水凝胶具有如下优点: 可使聚合物前驱体水溶液原位交联, 因而可用于制备可注射水凝胶; 产物几何形状易于控制; 在室温或生理温度下固化时间短(从不到一秒钟到几分钟); 较低的反应热等。这些优点使光聚合水凝胶在生物医学领域中获得了广泛的应用, 包括防止血栓、防止手术后粘连的形成, 以及药物传送、细胞移植、生物传感器的涂层等。

## 1 光聚合水凝胶的合成

光聚合反应的实施方法有多种, 而其中本体光聚合和界面光聚合是生物医学领域中最常用的方法。

### 1.1 本体光聚合

本体光聚合是将光引发剂溶于水凝胶前驱体溶液(单体或大分子单体)中, 在适当的光照条件下前驱体溶液转化为水凝胶状态。本体光聚合会在组织表面形成较厚的水凝胶膜, 可以防止术后粘连或作为药物释放体系。Hubbell<sup>[1]</sup>制备了聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸多丙烯酸酯嵌段共聚物, 使用 2, 2-二甲基-2-苯基苯乙酮溶于 *N*-乙基吡咯烷酮(NVP)作为光引发体系, 通过氙气弧光灯(360~365 nm)以 ca. 70 mW/cm<sup>2</sup> 照射 20 s 后即可形成黏附于组织表面的水凝胶层。

### 1.2 界面光聚合

界面光聚合将光引发剂附着于细胞或组织表面, 然后与水凝胶前驱体溶液接触, 在适当波长的光照

**基金项目:**国家自然科学基金(30470482), 天津市自然科学基金重点项目(043803211), 国家自然科学基金重点项目(50233020);

**作者简介:**蒋琰, 男, 24 岁, 天津大学化工学院研究生, 从事生物医用高分子材料的研究;

\* 通讯联系人, E-mail: yaofanglian@tju.edu.cn.

射下,在光引发剂和溶液的界面就会形成水凝胶薄膜( $<100\text{ }\mu\text{m}$ )。通过界面光聚合所形成的水凝胶薄膜对营养物质传输的阻力较小,因而细胞成活率和包埋效率较高,在生物医学领域中获得了广泛的应用。通过界面光聚合可以在胰腺细胞表面形成水凝胶薄膜,既提供了免疫隔离,又保证了营养物质和胰岛素的快速扩散<sup>[2]</sup>。界面光聚合也可在血管表面形成水凝胶薄膜,从而防止血栓和血管再狭窄的形成,同时也可用于血管内的药物释放系统。

2 光聚合水凝胶材料

许多单体在可见或紫外光辐射条件下可发生光聚合反应,并得到广泛的应用,但大多数单体由于具有细胞毒性而不能用于组织工程中。用于组织工程的光聚合水凝胶通常由大分子水凝胶前驱体产生,这些大分子单体能溶于水,含有两个或多个反应基团,同时应具有良好的生物相容性。表 1 列出了常用于组织工程研究中的光聚合水凝胶材料。

表 1 光聚合水凝胶及其在生物医学领域中的应用

| Table 1 Photocrosslinkable hydrogels' applications in biotechnology and medicine |                                                                    |                                                                                              |                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------|
| 作者                                                                               | 凝胶体系                                                               | 用途                                                                                           | 参考文献                                                   | 发表时间       |
| West, JL                                                                         | PEG-Peptides(RGDS, LGPA-YIGSR, RGDS-bFGF, VAPG) (peptide)          | direct cell behaviors, injectable scaffolds, growth factors and drug controlled release      | 14, 15, 19, 20, 21, 22                                 | 1995—2006  |
|                                                                                  | PVA-RGDS                                                           | scaffolds                                                                                    | 23                                                     | 2002       |
|                                                                                  | poly(NIPAAm-co-AAm)                                                | drug release system                                                                          | 24                                                     | 2000       |
| Anseth, KS                                                                       | PLA-PEG(ethylene glycol methacrylate phosphate-PEG, thiol-acrylate | Scaffolds (chondrocyte, osteoblast), growth factors controlled release, injectable hydrogels | 10, 11, 12, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 | 2001—2006  |
|                                                                                  | -PLA-PEG, PEG-RGDS)                                                |                                                                                              |                                                        |            |
|                                                                                  | PVA-PEG                                                            | scaffolds (chondrocyte)                                                                      | 36                                                     | 2003       |
|                                                                                  | PVA-PLA                                                            | scaffolds                                                                                    | 37                                                     | 2002       |
|                                                                                  | PVA-chondroitin sulfate                                            | scaffolds (chondrocyte)                                                                      | 38                                                     | 2004       |
|                                                                                  | Hyaluronic acid                                                    | scaffolds(valvular interstitial cells)                                                       | 4, 5                                                   | 2005, 2004 |
| Seliktar, D                                                                      | PEG-fibrinogen                                                     | scaffolds                                                                                    | 39                                                     | 2006       |
|                                                                                  |                                                                    |                                                                                              | 40                                                     | 2005       |
| Grinstaff, MW                                                                    | PEG-poly(glycerol succinic acid)                                   | scaffolds (chondrocyte)                                                                      | 41                                                     | 2006       |
|                                                                                  | Hyaluronan, alginate                                               | scaffolds (chondrocyte), injectable scaffolds, biologic adhesive                             | 42, 43, 44                                             | 2001—2004  |
| Langer, R                                                                        | PEG                                                                | Growth factors controlled release, scaffolds (chondrocyte)                                   | 8, 45, 46                                              | 2000—2006  |
| Elisseeff, JH                                                                    | Hyaluronic acid                                                    | Injectable scaffolds                                                                         | 47                                                     | 2004       |
|                                                                                  | polyphosphoester                                                   | Injectable scaffolds                                                                         | 48                                                     | 2006       |
|                                                                                  | phosphoester-PEG                                                   | MSC scaffolds                                                                                | 49, 50                                                 | 2003—2005  |
|                                                                                  | PEG                                                                | hMSC scaffolds                                                                               | 51                                                     | 2003       |
|                                                                                  | PEG-chondroitin sulfate                                            | scaffolds (chondrocyte)                                                                      | 52                                                     | 2004       |
|                                                                                  | PEG-RGDS                                                           | scaffolds (hMSC)                                                                             | 53                                                     | 2005       |
|                                                                                  | collagen                                                           | scaffolds (chondrocyte)                                                                      | 54                                                     | 2004       |
| Maehara, T                                                                       | chitosan                                                           | growth factors controlled release, biologic adhesive                                         | 55, 56                                                 | 2001—2005  |
|                                                                                  | chitosan/ heparin                                                  | growth factors controlled release, injectable scaffolds                                      | 57                                                     | 2004       |
| Mao, JJ                                                                          | PEG                                                                | scaffolds (adipogenic cell, hondrogenic and osteogenic cells layer by layer)                 | 58, 59, 60, 61                                         | 2003—2005  |
| Hoffman, AS                                                                      | PEG-PLA                                                            | growth factors controlled release                                                            | 62                                                     | 2005       |

续表 1

| 作者          | 凝胶体系                    | 用途                                                            | 参考文献           | 发表时间      |
|-------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| Schmidt, CE | hyaluronic acid-PEG     | scaffolds, protein controlled release                         | 63, 64, 65     | 2003—2005 |
| Kurita, A   | chitosan                | growth factors controlled release, biologic adhesive, barrier | 6, 7, 66, 67   | 2000—2003 |
| Hubbell, JA | PEG                     | drug release system                                           | 24, 68, 69, 70 | 1994—2000 |
|             | PLA-PEG                 | barrier                                                       | 17, 71, 72     | 1994—1996 |
|             | PEG-protein             | scaffolds                                                     | 73, 74, 75     | 1998—2002 |
|             | poly-L-lysine-graft-PEG | barrier                                                       | 76             | 2000      |
| Matsuda, T  | gelatin                 | injectable scaffolds, drug release system                     | 77, 78, 79     | 1996—2002 |

由表 1 可见,常用于组织工程中的光聚合水凝胶根据其来源可分为化学合成高分子及天然高分子光聚合水凝胶两大类。

2.1 化学合成光聚合水凝胶

在光聚合水凝胶材料的制备过程中,通常利用的光活性基团为大分子单体末端丙烯酸酯中的双键。在生物学及组织工程领域中常用的化学合成前驱体有聚乙二醇丙烯酸酯衍生物、聚乙二醇甲基丙烯酸酯衍生物、聚乙二醇衍生物、聚乙二醇聚丙交酯三嵌段共聚物丙烯酸酯衍生物等。

Sawhney 等<sup>[3]</sup> 合成了基于聚乙二醇/聚 α-羟基酸双丙烯酸酯的大分子单体,进一步通过光聚合制得水凝胶。其单体的合成、光聚合、降解过程见图 1。通过改变共聚物中 α-羟基酸链段的长度和位置可控制其降解速率,并通过大分子单体的浓度和聚乙二醇链段的长度控制体系的渗透性和力学性能。

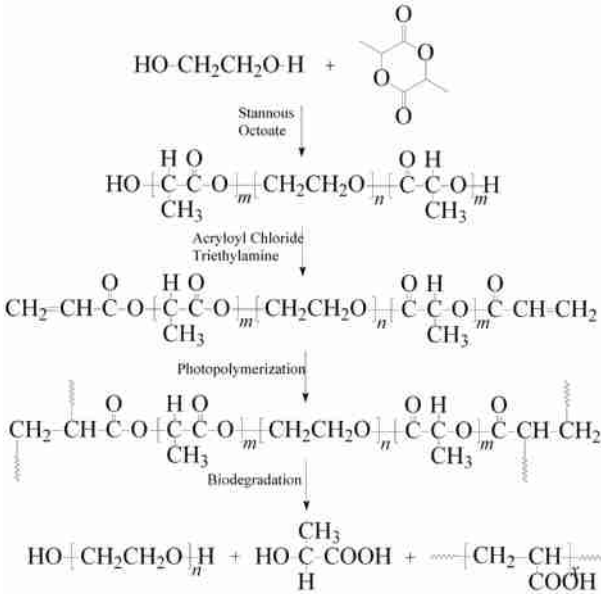


图 1 基于聚乙二醇/聚 α-羟基酸双丙烯酸酯的大分子单体的水凝胶的合成、光聚合、降解过程

Figure 1 The synthesis, photopolymerization and degradation of bioerodible hydrogels, poly(ethylene glycol)-co-poly(α-hydroxy acid) diacrylate macromers

2.2 天然高分子光聚合水凝胶

将含有反应活性基团的多糖类天然高分子通过酰化反应,制得相应的丙烯酸酯或丙烯酰胺类衍生物,进而通过光交联反应即可制得天然高分子光聚合水凝胶。常用的天然高分子光聚合水凝胶有透明质酸衍生物、葡聚糖衍生物和壳聚糖衍生物等。

透明质酸具有黏弹性和低剪切力,可用作药物、蛋白质和肽的转载系统,在组织工程中用于骨缺损的修复、伤口的愈合和软骨组织扩增。Hylan B(商品名为 Hylafom<sup>TM</sup>)水凝胶是透明质酸与联乙烯砒交联的产物,最近在美国用来作为整容的皮下植入材料。Anseth 等<sup>[4,5]</sup> 通过透明质酸与甲基丙烯酸酐反应制得

了具有光聚合活性的透明质酸衍生物-甲基丙烯酸透明质酸酯,进一步通过光聚合,制得了透明质酸水凝胶,将其作为生物活性载体。

壳聚糖与糖胺聚糖中的部分结构单元相似,具有良好的生物相容性、抗血栓性,能刺激宿主抵御病毒和细菌感染的免疫系统,促进创伤愈合以及软组织和硬组织的重建。Ono 等<sup>[6]</sup>交联壳聚糖两端引入叠氮基团和乳糖基团(Az-CH-LA),其在紫外光照射条件下,60 s 内可形成水凝胶。

### 3 光聚合水凝胶在组织工程中的应用

#### 3.1 药物及生长因子释放体系载体

细胞的增殖和分化需要各种生长因子和细胞因子的调节。生长因子在组织缺失部位的持续释放,才能刺激近旁细胞或征集所需细胞生长,促进新组织形成,所以生长因子的应用有赖于开发适用的释放系统。光聚合水凝胶与许多生物活性分子有良好的相容性,并且通过改变溶胀比、交联密度和降解速率可以较好地控制其释放行为,从而使活性分子在需要的时间间隔内释放并防止其失活。

在中枢神经的受损治疗过程中,神经营养素的控制释放具有重要意义。Langer<sup>[8]</sup>通过睫状神经营养因子(CNTF)与聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸双丙烯酸酯水溶液混合,在 UV 照射条件下,形成 PLA-PEG-PLA 水凝胶,并将 CNTF 包埋其中。通过调节水凝胶的交联密度,CNTF 的释放时间可以控制在几周或几个月。将包埋有 CNTF 的 PLA-PEG-PLA 水凝胶用于视网膜移植治疗过程研究,发现长出的神经突的数量明显提高。

Burdick 等<sup>[9]</sup>使用可降解的聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸三嵌段共聚物(PLA-*b*-PEG-*b*-PLA)水凝胶作为释放载体,研究骨组织工程中骨诱导生长因子的控释。通过改变水凝胶前驱体大分子单体溶液的浓度和化学结构可以控制蛋白质的释放。结果表明,浓度为 25%(wt)大分子单体溶液合成的水凝胶具有较好的性能,其释放出的生长因子可以使成骨细胞分泌出更高含量的碱磷酶,且矿化程度显著提高。

#### 3.2 组织工程支架材料

光聚合水凝胶的前驱体具有良好的流动性,因而可用于异型修复材料的制备,成为当前组织工程支架材料的研究热点。例如,受损的软骨由于缺少血管很难自身修复。目前,较常用的治疗方法是移植同源软骨细胞。但这种方法要通过外科手术移植健康的软骨,并且受到软骨形状的限制。相比之下,软骨组织工程技术可以将软骨细胞包埋于具有生物相容性、可生物降解的支架中,以完成软骨细胞的移植。

Anseth 等<sup>[10~12]</sup>以聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物(PLA-PEG)为水凝胶的基本组成,分别研究了网络的化学组成、交联密度、支架厚度、外力的大小等对所包裹软骨细胞的影响。PLA-PEG 水凝胶的化学组成对于包埋于其中软骨细胞的行为有着重要的调控作用<sup>[10]</sup>。当水凝胶单元与乳酸单元比例由 19 降为 7,软骨细胞在其中培养 6 周后,胶原的分泌量提高了 2.5 倍,而胶原与糖胺聚糖的比例由  $0.33 \pm 0.13$  变为  $4.58 \pm 1.21$ 。将软骨细胞包埋于交联密度分别为 0.119 和 0.376 mol/L 的聚乙二醇水凝胶支架中<sup>[11]</sup>,在一定压缩应力的存在下研究交联密度对细胞形态的影响。检测表明,第一天,软骨细胞的变形程度随交联密度的提高而增加。六天后情况正好相反,在相对松软的水凝胶网络中,细胞变形程度反而更高。

考虑人体关节软骨的厚度依部位不同,介于 0.5~7 mm 之间。Anseth<sup>[12]</sup>通过光聚合将软骨细胞包埋于厚度不同(2~8 mm)的一系列 PEG 水凝胶支架中,研究支架厚度对细胞生长及功能的影响。结果表明细胞的成活率及软骨组织的形成情况没有明显受到支架厚度的影响。在厚度为 8 mm 的支架中,胶原与糖胺聚糖的分泌量分别为  $0.13 \pm 0.01$  及  $0.25 \pm 0.03\%$ ,且不受细胞在支架中的分布位置的明显影响,显示了光聚合水凝胶在软骨组织工程中广阔的应用前景。

Elisseff<sup>[13]</sup>为了进一步提高 PEG 光聚合水凝胶的生物相容性,从仿生角度出发,将硫酸软骨素引入 PEG 水凝胶体系中。通过甲基丙烯酸缩水甘油酯与硫酸软骨素反应,制得硫酸软骨素的甲基丙烯酰衍生物。在 UV 的照射下,将其与聚乙二醇丙烯酸酯共聚,而制得 PEG-硫酸软骨素水凝胶。结果表明,由于硫酸软骨素的引入,使包埋其中的软骨细胞具有更高的活性,可望用于软骨组织工程。

#### 3.3 细胞的受控生长

在组织工程工程化结构物的构建过程中,可通过模仿体内细胞与其周围微环境的相互作用进而引导

细胞的分化及组织的形成。生物材料表面的微图案化技术可以对细胞行为进行空间调控,通过光聚合方法,可以将调节细胞功能的生物大分子按特定分布方式固定在材料表面,从而实现材料表面性能对细胞功能影响的可视性以及细胞间微观组织的空间调控。

将 PEG 或 PVA 与多种短肽进行复合,可以用于不同类型细胞的受控组装。West 等<sup>[14, 15]</sup> 二醇双丙烯酸酯为原料,通过光聚合技术制得聚乙二醇双丙烯酸酯水凝胶(PEG-DA)。进一步以 PEG-DA 为基材,以短肽基聚乙二醇单丙烯酸酯为肽载体,通过光印刷技术实现生物活性大分子肽在 PEG-DA 表面的图案化。因聚乙二醇本身具有抗蛋白质吸附及细胞粘附功能,若图案化的肽为纤连蛋白中重要的粘附序列 RGD,则可实现真皮或纤维细胞(HDF)的区域化(按特定图案样式)粘附及生长,从而控制细胞的生长方向。

### 3.4 细胞微囊化

通常患者在经历了移植手术后,仍需花费一生的时间进行免疫抑制治疗,以对抗免疫排斥这种人体的自然反应,因此对于同种异体或异体细胞/器官移植中的免疫排斥成为当前亟待解决的问题。目前一个有发展前景的解决方案是将外源性的细胞或器官包埋在半透明的人工膜中进行隔离,然后再移植至体内,使之避免植入细胞或器官与免疫细胞和体液的直接接触,从而起到免疫隔离的作用。

由于细胞具有生物活性、易受损伤,因此微囊化的制备条件必须温和。尽量避免细胞的包埋材料形成凝胶时,由于温度或 pH 过高、过低造成对细胞的破坏。光聚合水凝胶由于其温和的聚合条件、反应放热小等特点,而在细胞微囊化过程中,受到了广泛的关注。

聚乙二醇双丙烯酸酯经光交联可用于移植胰岛细胞<sup>[16]</sup>。胰岛细胞分散于聚乙二醇双丙烯酸酯前驱体溶液中,通过光聚合形成了基于聚乙二醇的微球。研究表明,包埋有猪胰岛细胞的聚乙二醇双丙烯酸酯凝胶体系,在注射入鼠体内 30 天后,仍具有活性并释放胰岛素。此外,界面光聚合水凝胶可降低微胶囊的厚度,减小由于扩散所造成的局限性<sup>[17]</sup>。

### 3.5 原位可注射水凝胶

利用组织工程原理,使用预成型支架可以把细胞种植在患者体内,从而起到治疗作用,但治疗方案需要外科手术。因此可注射且能原位成型的水凝胶便引起了大家的重视。原位可注射水凝胶与传统水凝胶相比,具有以下优点:其初始材料通常为液体,可以填充特定形状部位,形成具有精确外型的聚合物水凝胶;聚合物在组织表面直接形成,其与周围组织的粘合力明显增强;借助针管注射技术,手术创口小。因此,原位可注射水凝胶在医学领域得到了较为广泛的应用。

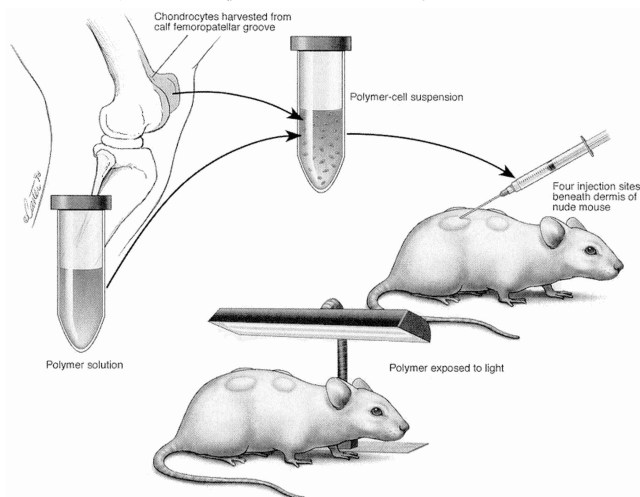


图 2 利用透皮光聚合技术,软骨组织的异位形成。(1)牛软骨细胞的分离,及其与 PEG 可注射水凝胶前驱体水溶液的混合(2)聚合物软骨细胞悬浮液(3)在鼠背部皮下注射(4)将老鼠置于 UV 灯下照射 30 min

Figure 2 Schematic of procedure for cartilage tissue engineering by using transdermal photopolymerization depicting (1) isolation of bovine chondrocytes from the femoropatellar groove and combination with polymer to form (2) a polymer/chondrocyte suspension.

The polymer/chondrocyte suspension is subsequently (3) injected subcutaneously on the dorsal surface of a nude mouse,

(C)1994-2021, China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net and (4) photopolymerized by placement of the mouse under an ultraviolet A lamp for 30 minutes

Langer 等<sup>[18]</sup>利用可注射水凝胶的透皮光聚合技术,实现了软骨的异位形成(如图 2 所示)。他们将牛关节软骨细胞悬浮于由不同结构聚乙二醇双丙烯酸酯与聚乙二醇组成的水溶液中,而后将其皮下注射于鼠背上,在体外光源照射下聚合,经 4、7 周后取出,发现有新生类软骨结构形成,胶原含量为 1.5 和 2.9%;糖胺聚糖含量为 4 和 7%,其中Ⅱ型胶原含量为 35%。

## 5 结论

综上所述,由于有较好的生物相容性、渗透性和物理特性,光聚合水凝胶作为生物材料在医学领域和组织工程中具有良好的应用前景。但在其应用过程中需要注意以下几点:(1) 控制光聚合水凝胶的强度。光聚合水凝胶可以应用于组织工程、生物膜、

(4) (5) - (12)ε — 。 → ≡ - π、 ≡ \ テ \*  
; (2) \* PEG \* 。 PEG \* - \* 『 - ギ』, PEG ≡  
。 (5)(七) τ , Z 』 | \* (5) ; (3)  
(12) \* 。 \* vi 19.② □ , vi □ (12) — 。 ≡ 』 \ テ vi ≡、  
ふ \* - \* 』 す ; (4) 、 \ ≡ \* ∴ 。 (七) \* ,  
\ ≡ \* (12) へ ♪ , (12) す 。  
⇒ :

- [ 1 ] ⊙Hubbell J A. J Control Release, 1996, 39, 305~313.
- [ 2 ] ⊙Cruise G M, Scharp D S, Hubbell J A. Biomaterials, 1998, 19, 1287~1294.
- [ 3 ] ⊙Sawhney A S, Pathak C P, Hubbell J A. Macromolecules, 1993, 26, 581~587.
- [ 4 ] ⊙Masters K S, Shah D N, Anseth K S, et al. J Biomed Mater Res A, 2004, 71A (1), 172~180.
- [ 5 ] ⊙Masters K S, Shah D N, Anseth K S, et al. Biomaterials, 2005, 26 (15), 2517~2525.
- [ 6 ] ⊙Ono K, Saito Y, Kurita A, et al. J Biomed Mater Res, 2000, 49 (2), 289~295.
- [ 7 ] ⊙Ishihara M, Nakanishi K, Kurita A, et al. Biomaterials, 2002, 23 (3), 833~840.
- [ 8 ] ⊙Burdick J A, Ward M, Langer R, et al. Biomaterials, 2006, 27 (3), 452~459.
- [ 9 ] ⊙Burdick J A, Mason M N, Anseth K S, et al. J Control Release, 2002, 83 (1), 53~63.
- [10] ⊙Bryant S J, Durand K L, Anseth K S. J Biomed Mater Res A, 2003, 67A (4), 1430~1436.
- [11] ⊙Bryant S J, Anseth K S, Lee D A, et al. J Orthop Res, 2004, 22 (5), 1143~1149.
- [12] ⊙Bryant S J, Anseth K S. Biomaterials, 2001, 22, 619~626.
- [13] ⊙Li Q, Wang J, Elisseeff J H, et al. Biomaterials, 2006, 27 (7), 1027~1034.
- [14] ⊙Hahn M S, Taite L J, West J L, et al. Biomaterials, 2006, 27 (12), 2519~2524.
- [15] ⊙DeLong S A, Gobin A S, West J L. J Control Release, 2005, 109 (1~3), 139~148.
- [16] ⊙Cruise G M, Hegre O D, Lamberti F V, et al. Cell Transplant, 1999, 8, 293~306.
- [17] ⊙Cruise G M, Scharp D S, Hubbell J A. Biomaterials, 1998, 19, 1287~1294.
- [18] ⊙Elisseeff J, Anseth K, Langer R, et al. Plast Reconstr Surg, 1999, 104 (4), 1014~1022.
- [19] ⊙Patel P N, Gobin A S, West J L, et al. Tissue Eng, 2005, 11 (9~10), 1498~1505.
- [20] ⊙DeLong S A, Moon J J, West J L. Biomaterials, 2005, 26 (16), 3227~3234.
- [21] ⊙Gobin A S, West J L. J Biomed Mater Res A, 2003, 67A (1), 255~259.
- [22] ⊙West J L, Hubbell J A. Reactive Polymers, 1995, 25 (2~3), 139~147.
- [23] ⊙Schmedlen K H, Masters K S, West J L. Biomaterials, 2002, 23 (22), 4325~4332.
- [24] ⊙Sershen S R, Westcott S L, West J L, et al. J Biomed Mater Res, 2000, 51 (3), 293~298.
- [25] ⊙Nuttelman C R, Benoit D S W, Anseth K S, et al. Biomaterials, 2006, 27 (8), 1377~1386.
- [26] ⊙Reddy S K, Anseth K S, Bowman C N. Polymer, 2005, 46 (12), 4212~4222.
- [27] ⊙Rydholm A E, Bowman C N, Anseth K S. Biomaterials, 2005, 26 (22), 4495~4506.
- [28] ⊙Bryant S J, Chowdhury T T, Anseth K S, et al. Ann Biomed Eng, 2004, 32 (3), 407~417.
- [29] ⊙Bryant S J, Bender R J, Anseth K S, et al. Biotechnol Bioeng, 2004, 86 (7), 747~755.
- [30] ⊙Bryant S J, Anseth K S. J Biomed Mater Res, 2002, 59 (1), 63~72.
- [31] ⊙Rice M A, Anseth K S. J Biomed Mater Res A, 2004, 70A (4), 560~568.
- [32] ⊙Davis K A, Burdick J A, Anseth K S. Biomaterials, 2003, 24 (14), 2485~2495.
- [33] ⊙Bryant S J, Anseth K S. J Biomed Mater Res A, 2003, 64A (1), 70~79.

- [34]⊖Burdick J A, Mason M N, Anseth K S, et al. J Control Release, 2002, 83 (1): 53~63.
- [35]⊖Burdick J A, Anseth K S. Biomaterials, 2002, 23 (22): 4315~4323. .
- [36]⊖Martens P J, Bryant S J, Anseth K S. Biomacromolecules, 2003, 4 (2): 283~292.
- [37]⊖Nuttelman C R, Henry S M, Anseth K S. Biomaterials, 2002, 23 (17): 3617~3626.
- [38]⊖Bryant S J, Davis-Arehart K A, Anseth K S, et al. Macromolecules, 2004, 37 (18): 6726~6733.
- [39]⊖Dikovsky D, Bianco-Peled H, Seliktar D. Biomaterials, 2006, 27 (8): 1496~1506.
- [40]⊖Almany L, Seliktar D. Biomaterials, 2005, 26 (15): 2467~2477. .
- [41]⊖Sontjens S H M, Nettles D L, Grinstaff M W, et al. Biomacromolecules, 2006, 7 (1): 310~316.
- [42]⊖Nettles D L, Vail T P, Grinstaff M W, et al. Ann Biomed Eng, 2004, 32 (3): 391~397.
- [43]⊖Miki D, Dastgheib K, Grinstaff M W. Cornea, 2002, 21 (4): 393~399.
- [44]⊖Smeds K A, Grinstaff M W. J Biomed Mater Res, 2001, 54 (1): 115~121.
- [45]⊖Elisseff J, McIntosh W, Langer R, et al. J Orthop Res, 2001, 19 (6): 1098~1104.
- [46]⊖Elisseff J, McIntosh W, Langer R, et al. J Biomed Mater Res, 2000, 51 (2): 164~171.
- [47]⊖Jia X Q, Burdick J A, Langer R, et al. Macromolecules, 2004, 37 (9): 3239~3248.
- [48]⊖Li Q, Wang J, Elisseff J H, et al. Biomaterials, 2006, 27 (7): 1027~1034.
- [49]⊖Wang D A, Williams C G, Elisseff J H, et al. Tissue Eng, 2005, 11 (1~2): 201~213.
- [50]⊖Wang D A, Williams C G, Elisseff J H, et al. Biomaterials, 2003, 24 (22): 3969~3980.
- [51]⊖Williams C G, Kim T K, Elisseff J H, et al. Tissue Eng, 2003, 9 (4): 679~688.
- [52]⊖Li Q, Williams C G, Elisseff J H, et al. J Biomed Mater Res A, 2004, 68A (1): 28~33.
- [53]⊖Yang F, Williams C G, Elisseff J H, et al. Biomaterials, 2005, 26 (30): 5991~5998.
- [54]⊖Wang D A, Williams C G, Elisseff J H, et al. Adv Funct Mater, 2004, 14 (12): 1152~1159.
- [55]⊖Obara K, Ishihara M, Maehara T, et al. Wound Repair Regen, 2005, 13 (4): 390~397.
- [56]⊖Ono K, Ishihara M, Maehara T, et al. Surgery, 2001, 130 (5): 844~850. .
- [57]⊖Fujita M, Ishihara M, Maehara T, et al. Biomaterials, 2004, 25 (4): 699~706.
- [58]⊖Alhadlaq A, Tang M, Mao J J. Tissue Eng, 2005, 11 (3~4): 556~566.
- [59]⊖Alhadlaq A, Mao J J. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87A (5): 936~944.
- [60]⊖Alhadlaq A, Elisseff J H, Mao J J, et al. Ann Biomed Eng, 2004, 32(7): 911~923.
- [61]⊖Alhadlaq A, Mao J J. J Dent Res, 2003, 82 (12): 951~956.
- [62]⊖Brown C D, Stayton P S, Hoffman A S. J Biomat Sci-Polym E, 2005, 16 (2): 189~201.
- [63]⊖Leach J B, Schmidt C E. Biomaterials, 2005, 26 (2): 125~135.
- [64]⊖Leach J B, Bivens K A, Schmidt C E, et al. J Biomed Mater Res A, 2004, 70A (1): 74~82.
- [65]⊖Leach J B, Bivens K A, Schmidt C E, et al. Biotechnol Bioeng, 2003, 82 (5): 578~589.
- [66]⊖Obara K, Ishihara M, Kurita A, et al. Biomaterials, 2003, 24 (20): 3437~3444.
- [67]⊖Ishihara M, Ono K, Kurita A, et al. Wound Repair Regen, 2001, 9 (6): 513~521.
- [68]⊖An Y J, Hubbell J A. J Control Release, 2000, 64 (1~3): 205~215.
- [69]⊖HillWest J L, Dunn R C, Hubbell J A. J Surg Res, 1995, 59 (6): 759~763.
- [70]⊖Sawhney A S, Pathak C P, Hubbell J A. Biotechnol Bioeng, 1994, 44 (3): 383~386.
- [71]⊖Hubbell J A. J Control Release, 1996, 39 (2~3): 305~313.
- [72]⊖Chowdhury S M, Hubbell J A. J Surg Res, 1996, 61 (1): 58~64.
- [73]⊖Halstenberg S, Panitch A, Hubbell J A, et al. Biomacromolecules, 2002, 3 (4): 710~723.
- [74]⊖Elbert D L, Hubbell J A. Biomacromolecules, 2001, 2 (2): 430~441.
- [75]⊖Hern D L, Hubbell J A. J Biomed Mater Res, 1998, 39 (2): 266~276.
- [76]⊖Winblade N D, Nikolic I D, Hubbell J A, et al. Biomacromolecules, 2000, 1 (4): 523~533.
- [77]⊖Okino H, Nakayama Y, Tanaka M, Matsuda T. J Biomed Mater Res, 2002, 59 (2): 233~245.
- [78]⊖Doi K, Nakayama Y, Matsuda T. J Biomed Mater Res, 1996, 31 (1): 27~33.
- [79]⊖Nakayama Y, Kim J Y, Matsuda T, et al. J Biomed Mater Res, 2001, 57 (4): 559~566.

## Photocrosslinkable Hydrogels and Their Applications in Tissue Engineering

JIANG Yan<sup>1</sup>, CHEN Man<sup>1</sup>, CHEN Ming<sup>1</sup>, ZHANG Hai-yue<sup>2</sup>, YAO Fang-lian<sup>1\*</sup>, YAO Kang-de<sup>2</sup>

(1. School of Chemical Technology and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. School of Materials, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract**: Hydrogels, three-dimensional networks of hydrophilic polymers that are able to swell large amounts of water, can be made to resemble the physical characteristics of soft tissues. Photocrosslinkable hydrogels are being investigated for a number of medical applications because of fast curing rates, spatial and temporal control and minimal heat production. This review presents advantages of photocrosslinkable hydrogels and summarizes their applications in drug delivery system, tissue engineering scaffold, cell controlled release, cell encapsulation and injectable hydrogels. All these studies indicate that photocrosslinkable hydrogels could be better employed in the tissue engineering and regeneration medical field.

**Key words**: Hydrogels; Photocrosslink; Tissue engineering; Drug delivery system; Cell encapsulation