

壳聚糖基智能水凝胶的研究进展

姜 雪, 贺继东*, 代元坤, 张 鑫

(青岛科技大学, 橡塑材料与工程教育部重点实验室/山东省橡塑材料与工程重点实验室, 青岛 266042)

摘要:壳聚糖是一种天然高分子, 含有氨基和羟基等特征基团; 水凝胶是一种高分子交联网络体系, 具有亲水性, 在水中能够溶胀并保持大量水分而不溶解; “智能化”是自发地对外界环境刺激产生响应的一种特性。壳聚糖基智能水凝胶具有良好的生物相容性和可降解性, 正倍受广大研究学者的关注。文章综述了近年来关于 pH 敏感型、温度敏感型以及 pH/温度双重敏感型壳聚糖基智能水凝胶的研究概况, 介绍了壳聚糖水凝胶在医学领域如组织工程、药物释放方面的应用并对其未来的发展方向进行了探讨。

关键词:壳聚糖; 智能水凝胶; 组织工程; 药物释放

引言

水凝胶(Hydrogel)是一种吸收了大量水分的三维网状结构高分子溶胀体, 由亲水性的高分子化合物通过离子键、共价键、氢键等交联而成, 在水中能够溶胀并保持大量水分而不溶解, 具有良好的成膜性、吸水性、粘结性、热容量大等特性。

根据对外界刺激的响应情况可将水凝胶分为传统型水凝胶和环境敏感型水凝胶两大类。传统型水凝胶对 pH 或温度等环境的变化不敏感; 环境敏感型水凝胶可以感知外界环境微小的变化或刺激, 产生相应的物理结构和化学性质变化甚至突变, 所以又称“智能水凝胶”。近年来水凝胶在医学领域的研究得到广泛拓展, 成为研究的热点, 但大部分的研究工作还是集中在几种经典的智能水凝胶^[1,2]上。这些智能水凝胶多选用天然高分子材料^[3~9]为基体, 与众多的合成高分子相比, 天然高分子水凝胶在生物医学应用中有许多优势, 如它们固有的生物相容性、生物降解性^[10]、低毒性和良好的细胞粘附性。

壳聚糖(Chitosan)又名脱乙酰甲壳素、可溶性甲壳素和甲壳胺等, 化学名称为(1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖, 分子式为 $(C_6H_{11}NO_4)_n$ 。壳聚糖是一种多功能天然阳离子聚电解质, 广泛应用于生物医学^[11~14]、组织工程^[15,16]和药物控释等领域。

壳聚糖具有体内可降解性、良好的成膜性、低毒性、生物相容性及一定的抗菌和抗肿瘤性, 近年来, 人们开始关注它, 并通过改性壳聚糖^[17~20]来制备智能水凝胶, 已经取得了一些较好的成果。以壳聚糖为原料制备的水凝胶易降解且对环境友好, 但也存在一些不足, 如对环境敏感性不强、力学强度差、性能不稳定, 这些问题还有待改善。

本文简要介绍了近几年来关于 pH 敏感型、温度敏感型、pH/温度双重敏感型壳聚糖基智能水凝胶的研究进展及其在生物医学领域中的应用, 并对它们的研究前景进行了展望。

1 壳聚糖基智能水凝胶

智能水凝胶根据受到的刺激信号不同, 又可分为 pH 敏感型水凝胶、温度敏感型水凝胶、电场敏感型水凝胶^[21]、化学物质敏感型水凝胶、光敏感型水凝胶、磁场敏感型水凝胶和多重敏感型水凝胶^[22]等。壳聚糖中含有一 NH_2 和一 OH , 可以与某些物质通过化学或物理交联或是自组装形成凝胶, 对环境刺激产生相应的反应。其中最常见、应用最广的壳聚糖基智能水凝胶主要有 3 种, 即 pH 敏感型、温度敏感型、

收稿: 2013-03-21; 修回: 2013-04-22;

作者简介: 姜雪(1988—), 女, 硕士在读, 主要研究方向为生物医用高分子材料;

* 通讯联系人, 贺继东, 教授, E-mail: hejidong@chemist.com.

pH/温度双重敏感型壳聚糖水凝胶。

1.1 pH 敏感型凝胶

pH 敏感型水凝胶是指水凝胶的体积随外界环境 pH 值、离子强度变化而变化的高分子凝胶。这类水凝胶中含有大量易水解或质子化的酸、碱基团,如羧基和氨基。当外界 pH 值变化时,这些基团质子化或去质子化程度相应改变,从而引起官能团之间的静电引力或斥力的改变,导致水凝胶的溶胀度也随之改变;与此同时,pH 值变化,水凝胶内外离子浓度差也改变,从而引起水凝胶内外渗透压改变,导致水凝胶的溶胀度改变;另外,这些基团的解离还会破坏凝胶内相应的氢键,使凝胶网络的交联点减少,造成凝胶网络结构发生变化,引起凝胶溶胀。壳聚糖因分子内含碱性-NH₂ 基团,可与 H⁺ 结合或解离,以及相关氢键发生解离或形成,因而具有明显的 pH 敏感性。近来很多研究都是通过对壳聚糖的改性来实现不同 pH 值下相关领域的使用。

Peng 等^[23]选择水包油乳液体系,环己烷液滴作为模板,N-甲基化壳聚糖与戊二醛交联作为外壳制备得到具有生物相容性和可生物降解性的大小为 2~5 μm 的空心微球。将抗感染药物氧氟沙星载入微球并进行药物释放实验,结果显示,在 pH 值为 1.2 的缓冲溶液中,氧氟沙星 4h 的释放量仅有 46%;而在 pH 值为 7.4 的缓冲溶液中氧氟沙星能够持续释放 8h 并且释药量达 90%。这表明该微球具有药物控释能力以及 pH 敏感性。

Duan 等^[24]用半乳糖取代壳聚糖接枝聚(N-异丙基丙烯酰胺),制备出的聚合物纳米凝胶用于肿瘤靶向载药冬凌草甲素(ORI)。实验制备了半乳糖三种不同取代度的载药纳米凝胶,研究表明纳米凝胶中 ORI 的释放速率只取决于环境的 pH 值,在温和的酸性条件下释放率明显提高。而且,有半乳糖取代的载药凝胶比起没有半乳糖取代的显示出更高的抗肿瘤活性,随着半乳糖取代度的增加,HepG2 细胞中纳米凝胶的抗癌活性也有所增强,表明这些半乳糖取代的 pH 响应纳米凝胶,非常适合肝癌细胞的靶向给药。

Xu 等^[25]用壳聚糖和琥珀酸酐通过酰胺化作用合成了两性离子的壳聚糖,它有一个等电点,可以很容易地在 4.9 至 7.1 之间调整 pH 值,并在等电点上下表现出相反的电荷,可以用于药物载体阳离子表面的隐形涂层。琥珀酸酐酰化壳聚糖能够在生理 pH 值下抑制阳离子表面蛋白质的吸附,还能很好地与血液成分相容,在腹腔注射方面有很好的应用前景。

Liu 等^[26]使用从 C₂ 至 C₁₂ 不同的酰基链长度和各种不同的酰基取代度,成功地合成了一种新型的两亲性羧甲基壳聚糖(ACC),系统地研究了它的自组装行为,在生理 pH 值下长期表现出稳定的胶状物性质。You 等^[27]在水相介质中用硬脂酸接枝脱乙酰壳聚糖寡糖,得到的微胶粒具有 pH 值敏感性,通过内吞作用可以实现药物在细胞内输送。Sung 等^[28]和 Chang 等^[29]都制备出了壳聚糖(CS)和聚(γ-谷氨酸)共聚而成的具有 pH 响应性的纳米颗粒,前者用于胰岛素的口服给药,后者用于药物阿莫西林的释放。

1.2 温度敏感型凝胶

温敏型水凝胶是指其体积能随温度变化的高分子水凝胶,是一类研究最多、应用最广的药物载体材料。温度响应性聚合物,其特征是在水溶液中有一个临界的凝胶化温度,在这个温度下聚合物链由于疏水相互作用而发生自组装,从而发生相分离。特别是那些低临界溶解温度(LCST)的聚合物,它们在注射条件转变的时候会在室温与体温之间发生一定的相转变,因为它们在低温下是可溶的,形成凝胶时给药,例如通过皮下进行注射给药。聚合物也可显示上限临界溶液温度(UCST),在这个特殊的温度以下时聚合物溶液发生相分离^[30]。传统温敏型水凝胶多采用丙烯酰胺为原料,这种物质有一定的毒性且不易降解,在使用过程中可能会给环境带来不良影响。而壳聚糖具有生物相容性、可降解性、对环境无污染等优点,因此,以壳聚糖为主要原料制备水凝胶正引起国内外学者的广泛关注。

Ryu 等^[31]制备得到一种具有温度敏感性的、可实现溶胶-凝胶转换的组织粘附水凝胶,它是由儿茶酚-共轭体系壳聚糖和硫醇封端的聚醚共混制备得到的,在室温下是粘性溶液,但是在人体体温和生理 pH 下又很快凝固成一种交联的凝胶。这种温敏性、可注射性、组织粘附性水凝胶在人体中表现出优越稳定性和极好的机械性能。它们在注射后能够即刻形成凝胶粘附在组织上,在如止血这样的医学领域的

应用上具有很高的潜力。这种儿茶酚功能化的壳聚糖和聚醚复合而成的水凝胶有望作为药物释放和组织再生领域的一种新型组织粘合剂。

1.3 pH/温度双重敏感型凝胶

目前,对壳聚糖基智能水凝胶的研究还主要集中在单一敏感性方面,这在一定程度上限制了壳聚糖基智能水凝胶的应用。因此,根据需要研究者又开发了多重信号响应水凝胶^[32,33],研究最多的是双重敏感型水凝胶,其中以 pH/温度敏感型的研究尤为活跃^[34]。

Mu 等^[35]用铈作引发剂,将 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)接枝聚合到封装有聚苯乙烯磺酸(PSS)的,由壳聚糖和海藻酸钠层层自组装得到的多层聚电解质的壳上,制备出同时具有 pH/离子强度/温度多重响应的空心微球,透射电镜显示得到的空心微球的内部直径约为 200nm。这种多重响应的空心微球可以作为一种结构稳定的优良的智能药物载体,比起通常用层层自组装方法制备得到的聚合电解质空心微球或微胶囊,这种微球独特的 pH 和温度双重响应的控制能更好地实现在临床领域的应用。

2 壳聚糖基智能水凝胶的应用领域

壳聚糖水凝胶具有良好的生物相容性、低毒性以及可被人体内酶降解的优点,加之其得天独厚的物理特征(如亲水性、功能性氨基基团和阳离子净电荷),使得它在很多领域具有广阔的应用前景。特别是这类对 pH 或温度敏感、对药效作用影响不大的智能水凝胶,在组织工程^[36,37]、药物释放^[38,39]等生物医药领域具有很好的应用潜力。

2.1 组织工程

组织工程材料是生物医学应用领域的首选材料,临床应用相当广泛,壳聚糖因具有生物相容性、可注射性、易生物降解等独特显著的优势而备受关注。

Huang 等^[40]用葡聚糖、壳聚糖或是聚丙烯酸等不同的聚合物作为官能团的来源,合成了拥有羟基、氨基、羧基三种典型官能团类型的磁性聚合物微粒,并做了一系列的细胞毒性实验。研究表明这种直接制备多官能团纳米材料的方法是简单有效的,可以直接赋予材料更多的性能,如提高亲水性、分散性、表面功能化,从而提高生物相容性,进一步扩大了在医学领域的应用。

Chen 等^[41]研究发现 N, O-羧甲基壳聚糖(NOCC)能够刺激成纤维细胞的迁移,将 N, O-羧甲基壳聚糖(NOCC)和胶原(COL)两种聚合物凝胶体系结合起来可以设计成一种新型伤口敷料材料。Zamani 等^[42]研究发现羧甲基壳聚糖(CMCS)的交联凝胶通过冷冻干燥法形成多孔的海绵状结构,可以形成具有适宜的水结合能力(WBC)的高吸水性树脂(SAPS),这为商业化的生理盐水和尿液处理提供了解决方案。

Dong 等^[43]用大鼠做实验评估了羧甲基壳聚糖的组织分布、药代动力学和生物降解机制。当被注射到腹膜后,发现被标记的羧甲基壳聚糖迅速地分布于很多个器官,包括肝、脾、肾;其中肝脏在羧甲基壳聚糖的降解上起着重要作用,而降解产物主要通过尿道排出。羧甲基壳聚糖良好的生物降解性能对于临床应用有极大的潜力,也为术后生物材料的改性发展提供了新的思路。

如今,可注射支架体系^[44]也已经被广泛研究,虽然这种体系在组织工程和再生医学的使用上有很多优势,但是在注射材料的形状和位置的控制上仍面临着巨大的挑战,因此我们仍要努力研究以提高体内使用的可注射支架材料的可操作性和机械强度。

2.2 药物释放

目前所应用的药物缓释材料多为可生物降解材料,它能够在生物体内经水解、酶解等过程逐渐降解成低分子量化合物或单体,降解产物能被排出体外或能参加体内正常新陈代谢而消失。智能高分子水凝胶对酸度、温度、光等引起的刺激能够及时地做出溶胀应答,正是这种特殊的环境敏感性使它能被广泛地应用于药物控制释放体系。壳聚糖具有很好的抗菌性、生物相容性,低分子量的水溶性壳聚糖更易在体内降解,不易堆积,对人体无过多副作用。其中,以壳聚糖为载体材料制备微球、纳米粒、微针、保护涂层等给药体系更是近年来的研究热点。

Giannotti 等^[45]将壳聚糖进行改性制备得到三甲基壳聚糖(TMC),如图 1 所示,将 TMC 和溶酶体蛋白质 α -GAL 通过层层自组装形成聚电解质复合物(PECs),离子凝胶化后形成的纳米颗粒平均粒径 $<200\text{nm}$ 。这些聚电解质纳米粒子在生理条件下是稳定的,能够在溶酶体酸性 pH 环境下,随着 pH 值的下降削弱自组装过程的进行从而实现蛋白质药物的释放。这种自组装的物理交联方法比起化学交联方法,可以避免使用交联剂,制备得到的粒子凝胶毒性更小,甚至无毒,而且通过对壳聚糖的改性可以实现药物在特定 pH 值范围内释放。

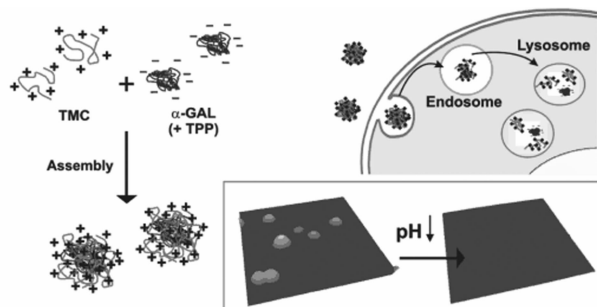


图 1 离子凝胶法制备得到的壳聚糖基聚电解质在溶酶体酸性环境下的药物释放^[45]

Figure 1 The drug release of chitosan-based PECs prepared with ion gel method in the lysosomal acid environment

Angadi 等^[46]用戊二醛作为交联剂,将壳聚糖和明胶通过乳液交联聚合的方法制备出一种新型的用硬脂酸包覆的 pH 敏感性互穿网络聚合物(IPN)的共混微球,用于抗结核药物异烟肼(INH)的控制释放。Wang 等^[47]制备了一系列不同粒径的碳酸钙/羧甲基壳聚糖的混合微球和纳米球,这些微球对于链霉素氢氯化物有很好的载药率,能够实现药物的可持续释放,表明微球和纳米微球非常适合于水溶性药物的释放。

Lv 等^[48]用聚乙二醇化的 O-羧甲基壳聚糖(CMC)纳米颗粒嫁接环状的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽,制备出一种新型的纳米载体 RGD-PEG-CNP,用于不溶性抗癌药物紫杉醇的肿瘤靶向传递体系。研究显示,这个设计出来的纳米器件可以极大地阻止肿瘤的生长,而且在紫杉醇的商业化运作上具有较低的副作用。

Liang 等^[49]发现十八烷基季铵化羧甲基壳聚糖(OQCMC)能形成稳定的结合胆固醇(CHOL),从卵磷脂/胆固醇(PC/CHOL)中聚合而成的脂质体与传统的脂质体相比,有较高的热稳定性、良好的水溶性,并对长春新碱(一种抗肿瘤药)有较高的负载效率和长期的释药率。

Cui 等^[50]制备出一种新型的智能药物输送体系(NP-膜)用于开发蛋白质药物的口服给药,它是由羧基化壳聚糖接枝纳米粒子组成的,释放行为显示具有 pH 响应性。Luo 等^[51]使用低能量的液-液相分离法制备出了玉米蜀黍蛋白/羧甲基壳聚糖(CMCS)复合纳米颗粒,作为维生素 D₃ 的一种新颖药物释放体系,在体内体外的生物利用率也正在研究中。

Chen 等^[52]制备了一种壳聚糖微针,将大分子药物牛血清蛋白注入皮肤,体外释放研究表明,牛血清蛋白从壳聚糖微针中实现可持续释放,8 天累积释药量达 95%。体内皮肤释放研究表明,负载的牛血清蛋白能够逐渐从孔隙进入到皮肤真皮层,穿透深度达 300 μm ,而且蛋白质模型药物在载入微针以及从微针中释放前后都能够保持它的结构完整性,表明这种壳聚糖微针有望作为一种透皮给药的工

为了延长纳米载体的载药疗效,通常在载体表面涂覆一层由 PEG 材料制备的保护膜。但是 PEG 容易干扰纳米载体和靶细胞之间的相互作用,影响治疗效果。为了克服这个问题,Amoozgar 等^[53]用低分子量壳聚糖(LMWC)制备出具有良好的细胞相互作用的 PLGA-LMWC 纳米粒子,它具有 pH 敏感性,表明低分子量壳聚糖在 pH 值敏感的隐形涂料方面有一定的应用前景。

2.3 其它

壳聚糖是天然高分子,不仅含有活泼的羟基和氨基等极性基团,反应活性强,而且具有很好的生物相容性,无毒、易生物降解、来源广泛、对环境友好,基于以上优势可以探索壳聚糖水凝胶在其它众多领域

的应用。

由于壳聚糖具有复杂的双螺旋结构,从构象上看 C2 位乙酰基或氨基和 C3 位的羟基都是平伏键,分子中的 O、N 等原子能以一对孤对电子与一些金属离子尤其是过渡金属离子^[54]形成配位键因而具有螯合功能;当体系中存在碱金属离子时,其螯合能力也不受影响,可用作金属离子螯合型树脂。壳聚糖是新型的天然螯合剂,因此可用作阳离子絮凝剂,既能有效捕集或吸附溶液中的重金属离子,也能絮凝溶液中带负电荷的悬浊物、有机物等。Wan Ngah 等^[55]利用壳聚糖为原料自制了羧甲基壳聚糖,并分别研究了二者对三价金离子的吸附情况,结果表明羧甲基壳聚糖的吸附能力高于单纯的壳聚糖,而且将三价金离子从废水中吸附出来后还可以用 EDTA 水溶液再将三价金离子从壳聚糖或羧甲基壳聚糖中提取出来,这样可以实现壳聚糖和羧甲基壳聚糖的循环利用。

壳聚糖还可以作为一种天然保鲜剂,它具有安全、无毒、抗菌、防霉、保湿等功效,能在果蔬表面形成一层无色透明的薄膜,减缓对氧气的吸收,抑制蒸腾和呼吸作用,从而减少了水分和营养的损耗,进而推迟了生理衰老,还可有效地抑制细菌的生长繁殖,达到保鲜抑菌的目的。Liu 等^[56]在 N, O-羧甲基壳聚糖上引入己酰基合成了羧甲基己酰基壳聚糖(NOCHC)两亲性水凝胶,它有良好的吸水性和保水能力,这主要取决于羧甲基和己酰基的取代程度。己酰基的取代主要影响吸水能力,而且当两亲性水凝胶消溶胀的时候疏水的己酰基的存在会妨碍水的流动,从而实现更好的保水能力。

在农业方面,壳聚糖可以作为土壤改良剂,它属于氨基多糖类聚合物,含有大量的 C、N 等元素,施入土壤,可在土壤中自生乳酸菌、放线菌、固氮菌等有益菌,从而改善和提高了土壤的透水性、保水性、通气性、耐侵蚀性和易耕性,改变了土壤微生物结构体系,促进了有益菌的生长和繁殖,对土壤的病虫害可起到一定的防治作用。壳聚糖还可以作为饲料添加剂,在哺乳动物体内,壳聚糖可吸附脂类,从而减少对胆固醇的吸收,降低血液中胆固醇含量,是一种很有意义并且值得研究开发的饲料添加剂。由此可见,壳聚糖在农业领域的应用依然前景广阔。

3 结语

壳聚糖是甲壳素的衍生物,甲壳素作为壳聚糖的生产原料,来源极其广泛。作为天然高分子的壳聚糖,拥有很多优点,如生物降解性、生物相容性、经济、无毒、诸多基团可修饰,因而被广泛应用于智能水凝胶的合成中。但是单纯的壳聚糖凝胶力学强度不够,机械性能不佳,在水中的溶胀度有限,实际应用范围不广。但从分子结构入手,壳聚糖分子中存在着—OH、—NH₂ 等特征基团,能够与很多物质形成氢键,这样,可以通过引入其他物质对它进行改性以弥补单一壳聚糖凝胶自身性能不佳的缺点,这将有可能提高壳聚糖凝胶对温度、pH 的敏感性,有望在生物医学、医药卫生、食品加工等领域展现更广阔的应用前景。

在壳聚糖水凝胶的智能化上,研究者们也作了不少研究,在 pH 敏感性和温度敏感性这样的单一敏感性水凝胶方面成果颇丰,但在多重敏感性水凝胶的研究上并不充分,仅限于 pH/温度敏感性方面,对诸如磁场、电场、压力等因素的研究甚少。而且从物理化学角度出发,对于水凝胶的自由能等参数变化、快速响应机理,以及水凝胶的形成、溶胀平衡、平衡转变及响应时间变化等理论方面的研究还不够深入,研究领域也主要集中在生物医学方面,在农业、食品工业、环境保护等其它领域的研究很少。但是,相信有着材料学、化学、生物学、医学和其它各学科领域的科学家的精诚合作,随着研究理论的深入和研究方法的创新,壳聚糖基智能水凝胶的研究一定会取得突破性进展,获得更广泛更有意义的应用。

参考文献:

- [1] Chan A W, Whitney R A, Neufeld R J. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 609~616.
- [2] Sean B, Dyer N, Anthony G E. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1224~1231.
- [3] Zheng J N, Xie H G, Yu W T, Tan M Q, Gong F Q, Liu X D, Wang F, Lv G J, Liu W F, Zheng G S, Yang Y, Xie W Y, Ma X J. *Langmuir*, 2012, 28: 13261~13273.
- [4] Popa E G, Gomes M E, Reis R L. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 3952~3961.

- [5] Jain S, Amiji M. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 1074~1085.
- [6] Sun J Y, Zhao X H, Illeperuma W R K, Chaudhuri O, Oh K H, Mooney D J, Vlassak J J, Suo Z G. *Nature*, 2012, 489: 133~136.
- [7] Chicatun F, Pedraza C E, Ghezzi C E, Marelli B, Kaartinen M T, McKee M D, Nazhat S N. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2946~2956.
- [8] Chang C Y, He M, Zhou J P, Zhang L N. *Macromolecules*, 2011, 44: 1642~1648.
- [9] Wang H Z, Qian C, Roman M. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 3708~3714.
- [10] Park M H, Joo M K, Choi B G, Jeong B. *Accounts Chem Res*, 2012, 45: 424~433.
- [11] Ravi Kumar M N V, Muzzarelli R A A, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb A J. *Chem Rev*, 2004, 104: 6017~6084.
- [12] Yu S Y, Hu J H, Pan X Y, Yao P, Jiang M. *Langmuir*, 2006, 22: 2754~2759.
- [13] Liu X F, Zhi X N, Liu Y F, Wu B, Sun Z, Shen J. *J Agric Food Chem*, 2012, 60: 3471~3476.
- [14] Xu B. *Langmuir*, 2009, 25: 8375~8377.
- [15] Nam T, Park S, Lee S Y, Park K, Choi K, Song I C, Han M H, Leary J J, Yuk S A, Kwon I C, Kim K, Jeong S Y. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21: 578~582.
- [16] Hortiguera M J, Aranaz I, Gutierrez M C, Ferrer M L, del Monte F. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 179~186.
- [17] Li P, Zhu A M, Liu Q L, Zhang Q G. *Ind Eng Chem Res*, 2008, 47: 7700~7706.
- [18] Martins G V, Mano J F, Alves N M. *Langmuir*, 2011, 27: 8415~8423.
- [19] Shi B Y, Shen Z Y, Zhang H, Bi J X, Dai S. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 146~153.
- [20] Laudenslager M J, Schiffman J D, Schauer C L. *Biomacromolecules*, 2008, 9: 2682~2685.
- [21] Guo B L, Finne-Wistrand A, Albertsson A C. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2601~2609.
- [22] Jin J, Song M, Hourston D J. *Biomacromolecules*, 2004, 5: 162~168.
- [23] Peng X H, Zhang L N. *Langmuir*, 2005, 21: 1091~1095.
- [24] Duan C X, Gao J, Zhang D R, Jia L J, Liu Y, Zheng D D, Liu G P, Tian X N, Wang F S, Zhang Q. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 4335~4343.
- [25] Xu P S, Gaurav B, Tyler S, William G V A, Yoon Y. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 2352~2358.
- [26] Liu K H, Chen B R, Chen S Y, Liu D M. *J. Phys. Chem. B*, 2009, 113: 11800~11807.
- [27] You J, Hu F Q, Du Y Z, Yuan H. *Biomacromolecules*, 2007, 8: 2450~2456.
- [28] Sung H W, Sonaje K, Liao Z X, Hsu L W, Chuang E Y. *Accounts Chem Res*, 2012, 45: 619~629.
- [29] Chang C H, Lin Y H, Yeh C L, Chen Y C, Chiou S F, Hsu Y M, Chen S Y, Wang C C. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 133~142.
- [30] Vermonden T, Censi R, Hennink W E. *Chem Rev*, 2012, 112: 2853~2888.
- [31] Ryu J H, Lee Y, Kong W H, Kim T G, Park T G, Lee H. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2653~2659.
- [32] Liu D, Liu H Y, Hu N F. *J Phys Chem B*, 2012, 116: 1700~1708.
- [33] Zhang Y L, Tao L, Li S X, Wei Y. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2894~2901.
- [34] Shim W S, Yoo J S, Bae Y H, Lee D S. *Biomacromolecules*, 2005, 6: 2930~2934.
- [35] Mu B, Liu P, Li X R, Du P C, Dong Y, Wang Y J. *Mol Pharmaceutics*, 2012, 9: 91~101.
- [36] Van Vlierberghe S, Dubruel P, Schacht E. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 1387~1408.
- [37] Wu D C, Xu F, Sun B, Fu R W, He H K, Matyjaszewski K. *Chem Rev*, 2012, 112: 3959~4015.
- [38] Li C, Luo G F, Wang H Y, Zhang J, Gong Y H, Cheng S X, Zhuo R X, Zhang X Z. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 17651~17659.
- [39] Gao W W, Chan J M, Farokhzad O C. *Mol Pharmaceutics*, 2010, 7: 1913~1920.
- [40] Huang X L, Zhuang J, Chen D, Liu H Y, Tang F Q, Yan X Y, Meng X W, Zhang L, Ren J. *Langmuir*, 2009, 25: 11657~11663.
- [41] Chen R N, Wang G M, Chen C H, Ho H O, Sheu M T. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1058~1064.
- [42] Zamani A, Taherzadeh M J. *Ind Eng Chem Res*, 2010, 49: 8094~8099.
- [43] Dong W, Han B Q, Feng Y L, Song F L, Chang J, Jiang H P, Tang Y Y, Liu W S. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 1527~1533.
- [44] Rahman C V, Saeed A, White L J, Gould T W A, Kirby G T S, Sawkins M J, Alexander C, Rose F R A J, Shakesheff K M. *Chem Mater*, 2012, 24: 781~795.
- [45] Giannotti M I, Esteban O, Oliva M, García-Parajo M F, Sanz F. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2524~2533.
- [46] Angadi S C, Manjeshwar L S, Aminabhavi T M. *Ind Eng Chem Res*, 2011, 50: 4504~4514.
- [47] Wang J, Chen J S, Zong J Y, Zhao D, Li F, Zhuo R X, Cheng S X. *J Phys Chem C*, 2010, 114: 18940~18945.
- [48] Lv P P, Ma Y F, Yu R, Yue H, Ni D Z, Wei W, Ma G H. *Mol Pharmaceutics*, 2012, 9: 1736~1747.
- [49] Liang X F, Wang H J, Luo H, Tian H, Zhang B B, Hao L J, Teng J I, Chang J. *Langmuir*, 2008, 24: 7147~7153.

- [50] Cui F Y, He C B, Yin L C, Qian F, He M, Tang C, Yin C H. *Biomacromolecules*, 2007, 8: 2845~2850.
- [51] Luo Y C, Teng Z, Wang Q. *J Agric Food Chem*, 2012, 60: 836~843.
- [52] Chen M C, Ling M H, Lai K Y, Pramudityo E. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 4022~4031.
- [53] Amoozgar Z, Park J, Lin Q N, Yeo Y. *Mol Pharmaceutics*, 2012, 9: 1262~1270.
- [54] Jiang T, Zhang Z, Zhou Y, Liu Y, Wang Z J, Tong H, Shen X Y, Wang Y N. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 1254~1260.
- [55] Wan Ngah W S, Liang K H. *Ind Eng Chem Res*, 1999, 38: 1411~1414.
- [56] Liu T Y, Chen S Y, Lin Y L, Liu D M. *Langmuir*, 2006, 22: 9740~9745.

Research Progress in Chitosan-Based Intelligent Hydrogels

JIANG Xue, HE Ji-dong*, DAI Yuan-kun, ZHANG Xin

(*Key Laboratory of Rubber-plastics of Ministry of Education/Shandong Provincial Key Laboratory of Rubber-plastics, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, China*)

Abstract: Chitosan is a natural polymer with amino and hydroxy groups. Hydrogels are cross-linked networks of hydrophilic polymers which can swell in water and retain large amounts of water without dissolving. “Intelligent” is a kind of characteristic that spontaneously responds to external stimuli. Chitosan-based intelligent hydrogels possess good biocompatibility and degradability which draws much attention of the researchers. The research progress of Chitosan-based intelligent hydrogels including pH sensitive, temperature sensitive and pH/temperature sensitive types were summarized in this article. The applications of the chitosan-based hydrogels in organization engineering and drug releasing were reviewed. Their future developments are discussed.

Key words: Chitosan; Intelligent hydrogel; Tissue engineering; Drug releasing