

温敏性水凝胶在抗菌领域应用的研究进展

魏金光^{1,2}, 陈宇飞^{1,2}, 杜春贵^{1,2*}, 刘宏治^{1,2*}

(1. 浙江农林大学工程学院, 临安 311300; 2. 浙江农林大学浙江省木材科学与技术重点实验室, 临安 311300)

摘要:智能水凝胶是一种能在水中溶胀而不溶于水的高分子聚合物,且能对外界刺激而作出应答的一类凝胶体系。温敏水凝胶是智能水凝胶的一种,它能根据环境温度的变化而产生体积相转变现象,与抗菌剂复合可使其具有抗菌活性。温敏水凝胶可以根据环境温度的变化间断式地释放抗菌剂,提高抗菌剂的效用时间,可应用于生物、医药、纺织等领域。本文介绍了温敏水凝胶的温敏机理,重点综述了近年来与抗菌剂相结合的丙烯酸酯、泊洛沙姆、壳聚糖及聚乙二醇-*b*-聚酯类共聚物等温敏性复合水凝胶在抗菌应用方面的研究进展,并探讨了近年来抗菌复合水凝胶研究存在的问题及未来的研究方向。

关键词:水凝胶; 温敏; 抗菌; 研究进展

水凝胶是一种能在水中溶胀而不溶于水的高分子聚合物,通常兼有亲水和疏水两种基团,能吸收本身质量数十倍乃至数百倍的水^[1]。智能水凝胶是指能对外界刺激而作出响应的一类凝胶体系,其中具有代表性的是温度敏感型水凝胶(以下简称温敏水凝胶)^[2]。温敏水凝胶能根据环境温度的变化而作出可逆性的物理性响应(膨胀或收缩)^[3]。此类水凝胶含有一定比例的温敏性成分,当外界温度达到或超过某一临界值时,其体积就会发生突跃式变化,此现象称为水凝胶的体积相转变,相应温度称为体积相转变温度(Volume Phase Transition Temperature, VPTT)^[4]。基于其独特的温度响应性能,温敏水凝胶被广泛应用于药物控释^[5]、活化酶固定^[6]、生物医药^[7]等领域。

进入 21 世纪,科技日新月异,经济发展突飞猛进,人们对所生活的环境质量的要求也愈来愈高。人类生活的环境中普遍存在着有害细菌,时刻威胁人们的身体健康。近年来,抗菌材料是新材料研发的焦点之一,其核心是抗菌剂^[8]。抗菌剂一般分为无机抗菌剂和有机抗菌剂两大类^[9]。有机类抗菌剂具有杀菌速度快、抗菌性能好、环境友好等优点,但是稳定性差,易分解,使用寿命短,主要用在树脂、纤维、纸张、医疗、水处理及塑料等领域^[10];无机类抗菌剂的耐热温度较高,使用寿命长,但是使用条件和场合受限,易污染环境,主要用于建材、医疗和纺织品等领域^[11]。为弥补上述两类抗菌剂的不足,国内外学者不断研究与探索,将有机与无机抗菌剂复合,使复合药剂兼具有机抗菌剂的即效性、环保性和无机抗菌剂的安全性、耐热性。然而,抗菌剂的长效性依然是研究的难题所在。

近年来,聚合物/无机粒子纳米水凝胶增强增韧、多响应性及多功能性的研究与应用频频报道^[12~14]。聚合物/无机粒子纳米复合水凝胶不但具有无机物的刚性、尺寸稳定性、热稳定性,还具有聚合物水凝胶的韧性、吸水溶胀性及刺激响应性,另外纳米材料的优点也兼顾其中。据此,国内外学者将聚合物复合水凝胶与无机纳米抗菌剂相复合,使水凝胶既具有固有的环境响应特性,又兼顾抗菌剂的抗菌性能,以此提高抗菌剂的使用寿命^[15]。本文简要阐述了温敏水凝胶的温敏机理及其应用概况,重点综述近年来与抗菌剂相结合的丙烯酸酯类、泊洛沙姆类、壳聚糖类及聚乙二醇-聚酯类嵌段共聚物等温敏聚合物水凝胶在抗菌方面的研究进展,最后讨论了近年来抗菌水凝胶存在的问题及未来研究的方向。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.12.005

收稿:2015-03-02;修回:2015-05-06;

基金项目:国家自然科学基金(No.31370568)和浙江农林大学科研发展基金人才启动项目(No.2013FR088);

作者简介:魏金光(1989—),男,在读硕士研究生,研究方向为竹材工业化利用;

* 通讯联系人, E-mail: chunguidu@163.com, Tel: 0571-61061957; E-mail: hzliu@iccas.ac.cn, Tel: 0571-63746552.

1 温敏性水凝胶的温敏机理

温敏水凝胶是一类能感知外界温度变化而作出及时应答的智能水凝胶。当外界温度发生变化时,水凝胶的体积会随之变化;当外界温度达到或超过 VPTT 时,水凝胶就会出现体积相转变—溶胀或去溶胀现象。根据环境温度达到 VPTT 时体积相转变方向的不同,温敏水凝胶分为热胀和热缩两种类型。如图 1 所示,当环境温度低于 VPTT 时水凝胶呈收缩状态,而温度高于 VPTT 时处于溶胀状态,这种水凝胶称为热胀型温敏水凝胶,此时 VPTT 称为较高临界溶液温度(Upper Critical Solution Temperature, UCST);反之,称为热缩型温敏水凝胶,相应的 VPTT 称为较低临界溶液温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)^[16]。



图 1 热胀(a)和热缩(b)型温敏水凝胶的溶胀、去溶胀示意图

Figure 1 Scheme of the swelling and deswelling of the thermal-expanded (a) and the thermal-contracted (b) thermosensitive gels

温敏水凝胶之所以能够响应温度变化而发生体积相转变,主要是因为其分子结构中存在一定比例的疏水和亲水基团^[17]。外界温度的变化引起了亲疏水基团相互作用、高分子链间的氢键作用以及高分子链和水分子间的相互作用力的改变,破坏了凝胶体系的平衡,从而使凝胶构象发生改变,产生体积转变^[18]。以热缩型温敏水凝胶为例,室温下亲水性基团作用较强,凝胶开始吸水,即溶胀;当温度高于 LCST 时,疏水作用增强,凝胶开始排挤水分子,发生收缩,即去溶胀,水凝胶以此表现出温敏特性。

温敏水凝胶的种类很多,主要分为天然聚合物和合成聚合物。天然聚合物主要包括甘油磷酸酯、壳聚糖、木聚糖、纤维素及其衍生物,由于其来源广泛,无毒性、具有良好的组织相容性、生物可降解性和粘附作用等优点,在医学、生物学等领域得到了深入研究和广泛应用^[19~20]。合成聚合物包括聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚(氧乙烯-*co*-乳酸羟基乙酸)共聚物等高聚物,主要应用在药物缓释、形状记忆材料、化学机器阀及感应元件等领域^[21~25]。

2 温敏性水凝胶在抗菌领域的应用

抗菌水凝胶的制备一般采用物理包埋或化学接枝技术。由于物理包埋技术不会破坏抗菌药物的化学结构,故此技术应用较广^[26~29]。温敏水凝胶的缓控释作用主要凭借其温敏特性得以实现,如图 2 所示,当外界温度达到或超过 VPTT 时,凝胶发生体积相转变,包埋其中的抗菌药物得以释放^[30]。此技术既能保持药物的抗菌性能,又能延长其有效抗菌时间,因此应用前景广阔。

近年来,在抗菌方面应用较多的温敏性水凝胶主要有以下几种:

2.1 聚丙烯酰胺

1967 年 Scarpa^[31]首先报道了聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)在 32℃ 左右存在临界相转变温度,而后以丙烯酰胺及其衍生物为主要成分的水凝胶引起了人们极大的兴趣,与抗菌剂相结合的研究也较为广泛^[32~39]。Pathania 等^[40]通过溶胶-凝胶法制备了一种具有抗菌活性的纳米复合材料——聚丙烯酰胺/磷酸盐复合凝胶(PAAm/CSP)。Mohan 等^[41]以 NIPAAm 与丙烯酸(AA)的共聚物为纳米反应器,制备出了银纳米粒子(Ag-NPs)复合水凝胶。Zafar 等^[42]为改善纺织物的抗菌性能,先采用自由基沉淀法合成了 PNIPAAm 水凝胶,再原位制备银纳米粒子,最后用此复合水凝胶处理纺织物(如图 3 所示)。实验结果表明,经该水凝胶处理的纺织物,抗菌性能优越(如图 4 所示)。

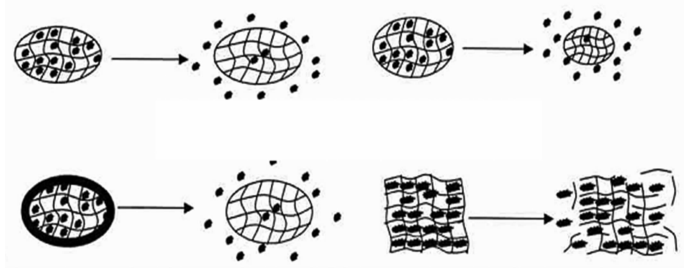


图 2 温敏水凝胶药物释放机理示意图^[30]

Figure 2 Scheme of release mechanism of thermosensitive gels with drugs^[30]

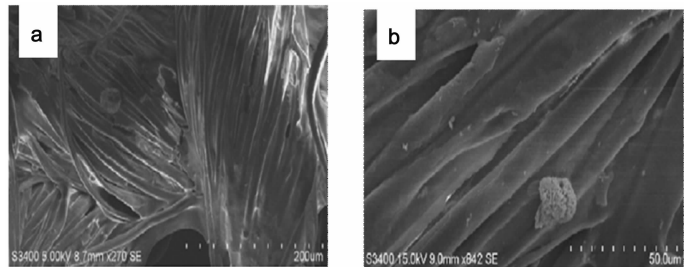


图 3 处理前(a)后(b)的纺织物 SEM 图像^[42]

Figure 3 SEM images of fabric samples treated (a) or not (b)^[42]

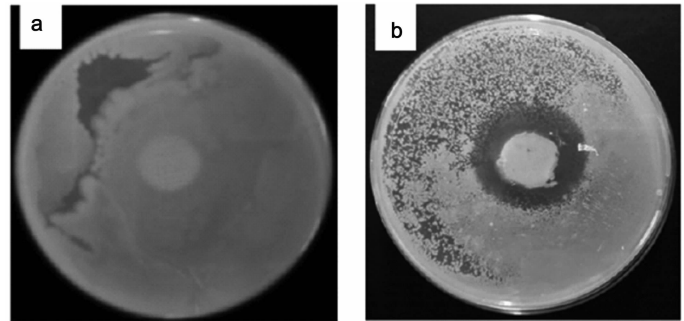


图 4 处理前(a)后(b)的纺织物对大肠杆菌的抑菌效果^[42]

Figure 4 Zone of inhibition of fabric samples treated (a) or not (b) against *E. coli*^[42]

刘晟等^[43]先用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)对 ZnO 纳米粒子进行表面改性,然后采用氧化还原体系引发丙烯酰胺(AAm)聚合,制备出了具有物理和化学双重交联结构的 PAAm/ZnO 抗菌水凝胶。Gutman 等^[44]以甲基丙烯酸(MAA)和 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)为聚合单体,在不添加任何表面活性剂的情况下,采用分散共聚法制得纳米级水凝胶颗粒,然后用次氯酸钠氯化,得 P(MAA-MBA)-Cl 凝胶颗粒(如图 5 所示)。Gutman 等发现,所制的水凝胶对大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)均有显著的抗菌效果,此外,他们还采用耐药性细菌进行抗菌实验,进一步验证了此凝胶的抗菌性能。

2.2 聚氧乙烯-*b*-聚氧丙烯醚

聚氧乙烯-*b*-聚氧丙烯醚,俗称泊洛沙姆(Poloxamer),是一种商业化的温敏型原位水凝胶,即普兰尼克(Pluronic)。该凝胶具有制备简单、使用方便、生物黏附性强、滞留时间长等优点,可用作抑菌剂载体,起到缓释作用^[45]。普遍认为,聚氧乙烯-*b*-聚氧丙烯醚分子链中聚氧化丙烯基团(PPO)是疏水性的,能使胶凝 LSCT 降低;而聚氧化乙烯基团(PEO)是亲水的,可使胶凝 LSCT 升高^[46];两者的比例不同,LSCT 也会不同。泊洛沙姆具有良好的生物相容性,主要用作药物载体,如抗癌和抗血栓形成药^[47]。Chang

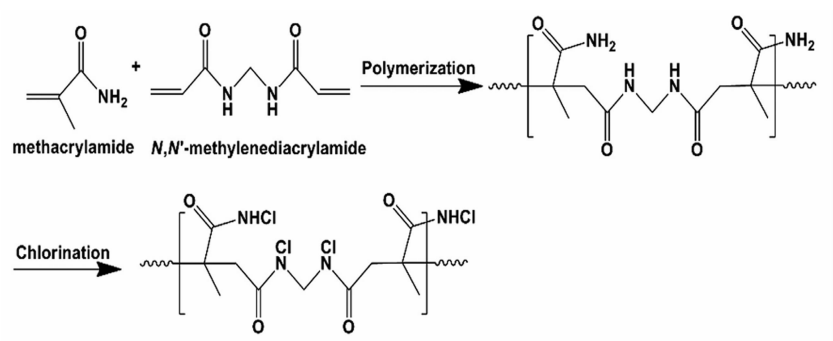


图 5 MAA 和 MBA 的化学结构式及聚合与氯化意图^[44]

Figure 5 Scheme of the MAA and MBA chemical structures and the polymerization and chlorination processes^[44]

等^[48]采用抗真菌药物克霉唑包埋于泊洛沙姆原位凝胶中,并用此凝胶处理感染阴道,实验表明,原位凝胶不但不损伤阴道的黏膜上皮,而且药效显著。Bogdan 等^[49]以硝酸银、硼氢酸钠为主要试剂,采用化学还原法制备出了片状银纳米颗粒,并将其与泊洛沙姆物理混合,得到了以银纳米为抗菌剂的温敏水凝胶。

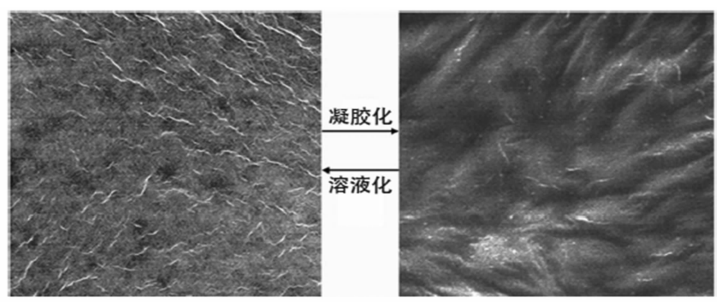


图 6 Ag-NPs 温敏水凝胶相转变^[50]

Figure 6 Characterization change of Ag-NPs thermosensitive gel during phase transformation^[50]

郑英等^[50]以不同质量的泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407 为基质,制备出了含银纳米颗粒的原位凝胶(如图 6 所示),实验表明,银纳米颗粒平均粒径为 12.4nm,此复合水凝胶(10 μ g/ml)对白色念珠菌(*C. albican*)的抑制率为(78.28 $\pm$ 3.54)%,金黄色葡萄球菌为(88.66 $\pm$ 2.94)%,具有强抑菌活性。曾晓丹等^[51]以水溶性聚合物泊洛沙姆 188 为载体,采用溶剂法制备大黄酸固体分散体,以热重、红外分析法对其进行表征,高效液相色谱法测定释药性能。结果表明,所制备的固体分散体中不存在药物结晶,在 30min 内药物释放达 90%左右。此分散体具有良好的缓控释药物性能,临床应用前景广阔。

2.3 壳聚糖

壳聚糖(Chitosan,Cs)是一种天然碱性高分子多糖,具有来源广泛,无毒性,良好的组织相容性,生物可降解性和天然抗菌性等优点^[52,53]。其分子结构式如图 7 所示。

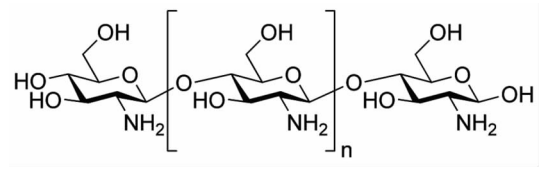


图 7 壳聚糖分子结构

Figure 7 The molecular structural formula of chitosan

壳聚糖本身并不具有温敏特性,通过引入碱性盐、含羟基聚合物或对其进行衍生化或接枝等方法,调节疏水基和亲水基比例,可赋予壳聚糖温敏相变特性^[54],可应用于医学、生物学等领域^[55~59]。Kim

等^[60]将壳聚糖与β-甘油磷酸酯复合,控制抗癌药物的释放,用于治疗脑肿瘤。Azadehsadat 等^[61]制备了壳聚糖/富马酸聚乙醇酯(Cs/PEGF)混合凝胶膜,用于伤口敷料,该膜具有很强的抗菌性,对绿脓杆菌(*P. aeruginosa*)和金色葡萄球菌的抑菌率达 99.92%。Ramesh 等^[62]合成了一种由壳聚糖、β-甘油磷酸和锌纳米粒子(Zn-NPs)复合而成的温敏水凝胶(Cs/β-GP/Zn),结果表明,该凝胶具有较高的抗菌活性和良好的生物相容性,可作为注射型原位凝胶应用于骨组织工程。

在壳聚糖/1,2-丙二醇复合凝胶中,孔杰等^[63]采用抗坏血酸原位还原硝酸银,制得银纳米粒子,然后通过碱液置换法得到物理交联的银纳米粒子/壳聚糖复合水凝胶(Ag-NPs/Cs)。此复合凝胶中的银纳米颗粒分散均匀(如图 8 所示),且随着银含量的增加,抗菌效果也随之增强(如表 1 所示)。由于银纳米粒子的抑菌范围具有广谱性,在医用敷料等生物医疗领域,该凝胶具有深远的应用潜力。

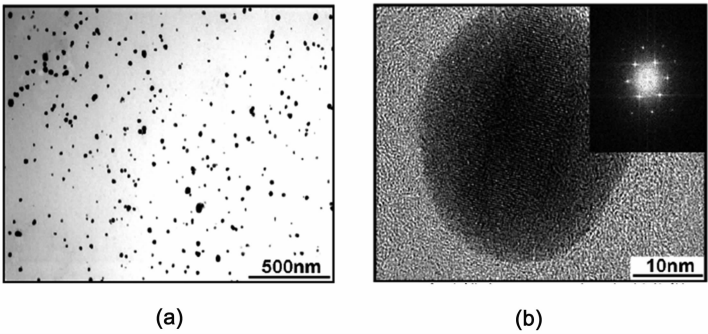


图 8 Ag-NPs/Cs 复合水凝胶的 TEM 图像^[63]
Figure 8 TEM images of Ag-NPs/Cs hydrogels^[63]

表 1 Ag-NPs/Cs 复合水凝胶的抗菌效果^[63]

Table 1 The antibacterial property of Ag-NPs/Cs hydrogels^[63]

Ag-NPs 浓度/%(wt)	抑菌圈宽度/mm	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
0	0.21	0.33
0.5	1.47	2.79
1.0	2.02	3.46
5.0	2.88	4.63

2.4 聚乙二醇-*b*-聚酯类共聚物

聚乙二醇-*b*-聚酯(PEG-*b*-PET)类嵌段共聚物水凝胶具有临界相转变温度,随环境温度的变化而发生膨胀/收缩状态的改变^[64]。该类共聚物通常以聚乳酸、聚羟基乙酸等作为疏水性嵌段,以聚乙二醇(PEG)作为亲水性嵌段。这种聚合物溶于水后会形成一种具有核壳结构的球状胶束,此胶束随着温度的升高在水中的聚集度会逐渐增加;当趋于临界温度时,胶束间吸引力和胶束体积剧增,使共聚物凝胶形成三维网络状结构。Huynh 等^[65]采用乙二醇和氨酯共聚,制得了一种 pH 和温度双响应性水凝胶,并研究了其药物控释性能。范友华等^[66]以乙二醇为单体,聚乙烯吡咯烷酮为稳定剂,硝酸银为银源,采用化学还原法制得载银纳米粒子水凝胶,并研究了该凝胶对大肠杆菌的抑制性能。如表 2 所示,该水凝胶中的抗菌性能随着银纳米粒子含量的增加而增高,一年后的抗菌效果依然显著且稳定(如图 9 所示)。

Fullenkamp 等^[67]研制了一种新型复合水凝胶。如图 10 示意图,该水凝胶合成是在贻贝黏附蛋白(Mussel Adhesive Proteins)和 3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA)存在下,先合成含有化学活性的邻苯二酚基团的聚乙二醇(cPEG),然后采用邻苯二酚基团还原硝酸银,使得银纳米粒子形成的同时,苯酚基团共价

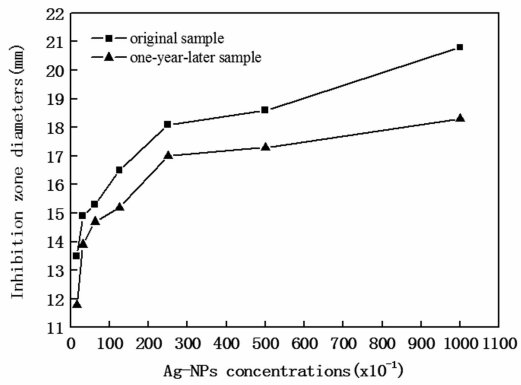


图 9 一年前、后 Ag-NPs 浓度对大肠杆菌的抑菌效果^[66]

Figure 9 Zone diameters of inhibition against *E. coli* of original sample and one-year-later sample with different Ag-NPs concentrations^[66]

交联形成水凝胶结构。因含有银纳米粒子(如图 11 所示),该凝胶能有效阻止细菌的生长,并且对动物细胞无害。此外,得益于聚乙二醇的防污特性,此水凝胶还具有细胞粘附性,可应用于生物抗菌涂料和组织粘结等方面。

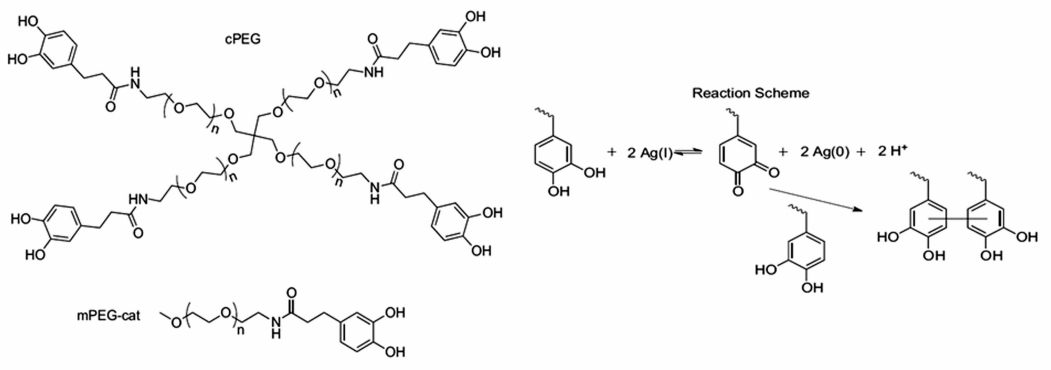


图 10 分子合成示意图^[68]

Figure 10 Molecules synthesized and reaction scheme^[68]

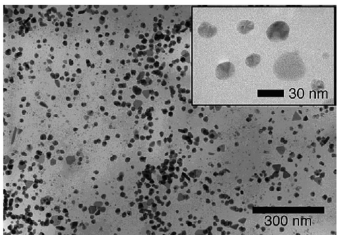


图 11 银纳米粒子 TEM 图像^[68]

Figure 11 TEM images of silver nanoparticles formed by cPEG^[68]

以乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)和甲基丙烯酸(MAA)为主要成分合成的温敏水凝胶可用于制作软体隐形眼镜,然而此眼镜易受细菌感染,对使用者造成人身伤害。为此,Bibi 等^[68]将银纳米颗粒包埋于该凝胶中,使其具有抗菌性能。实验表明,该复合水凝胶能有效抑制绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌的生长繁殖,降低了眼镜使用者受细菌感染的风险。然而,为确保此凝胶绝对安全,尚需进一步研究,如生物相容性和透镜物理化学反应等。

综上,温敏水凝胶类型、主要抗菌成分、制备方法及抑菌试验菌种类汇总如下(如表 2 所示)。

表 2 温敏水凝胶类型、抗菌成分、制备方法及菌种类汇总
Table 2 The summary of Thermosensitive hydrogels,antibacterial ingredients, preparation method and bacteriums

凝胶类型	抗菌成分	制备方法	实验菌种
聚丙烯酰胺及衍生物	磷硅酸铈 ^[40]	溶胶-凝胶法	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
	Ag-NPs ^[42]	原位还原	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
	ZnO 纳米颗粒 ^[43]	PMAA 表面改性	粪肠球菌等口腔厌氧菌
	P(MAA-MBA)-Cl ^[44]	次氯酸处理	<i>E. coli</i>
泊洛沙姆	克霉唑 ^[48]	物理包埋	<i>S. aureus</i> , <i>C. albican</i>
	Ag-NPs(片状) ^[49]	物理包埋	<i>S. aureus</i>
	Ag-NPs ^[50]	原位还原	<i>S. aureus</i> , <i>C. albican</i>
	大黄酸 ^[51]	溶剂法	—
壳聚糖	壳聚糖 ^[61]	溶胶-凝胶法	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
	壳聚糖、Zn-NPs ^[62]	化学还原	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
	壳聚糖、Ag-NPs ^[63]	原位还原	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>
聚乙二醇- <i>b</i> -聚酯	Ag-NPs ^[66~68]	化学还原	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i> (表皮葡萄球菌)

3 结论和展望

作为智能水凝胶的一种,温敏水凝胶备受关注,国内外学者对其温敏特性机理和应用进行了大量探索。温敏性聚合物复合水凝胶在抗菌方面的应用研究已屡见不鲜,本文对此重点介绍。从总体来看,水凝胶的抗菌机理主要是借助水凝胶的温敏特性,通过缓控释药物以达到长期抗菌效果。然而此类复合水凝胶的应用研究多局限在生物医学方面,在纺织、涂料方面虽有涉及,但研究较少,而在木竹材防腐防霉方面尚未涉猎,所以抗菌水凝胶尚有广阔的研究领域。此外,温敏水凝胶自身性能尚存在如响应速度慢,机械性能低,生物相容性差等不足,影响着温敏水凝胶的应用领域的扩展。总之,随着科学技术的不断进步和国内外学者的不懈努力,我们相信温敏水凝胶在抗菌方面的应用将突破现有局限,能在生物医疗、化工材料、木材保护等领域发挥重要作用。

参考文献:

[1] Wang Q G, Mynar J L, Yoshida M, Lee E, Lee M, Okuro K, Kinbara K, Aida T. Nature, 2010, 463 (7279): 339~343.
[2] Samchenko Y, Ulberg Z, Korotych O. Adv Colloid Interf Sci, 2011, 168 (1~2): 247~262.
[3] Becerra N Y, López B L, Restrepo L M. J Mater Sci-Mater M, 2013, 24(4): 1043~1052.
[4] Medeiros S F, Santosa A M, Fessi H. Int J Pharm, 2011, 403(1~2): 139~161.
[5] Asmarandei I, Fundueanu G, Cristea M, Cristea M, Harabagiu V, Constantin M. J Polym Res, 2013, 20(11): 1~13.
[6] Komori K, Matsui H, Tatsuma T. Bioelectrochemistry, 2005, 65(2): 129~134.
[7] Chen Y S, Tsou P C, Lo J M, Tsai H C, Wang Y Z, Hsiue G H. Biomaterials, 2013, 34(30): 7328~7334.
[8] 刘耀斌,李彦锋,拜永孝. 材料导报:综述篇, 2010, 24 (7): 133~127.
[9] 莫尊理,胡惹惹,王雅雯,何静娴. 材料导报 A:综述篇, 2014, 28(1): 50~52.
[10] Rabin Gyawali, Salam A, Ibrahim. Food Control, 2014, 46: 412~429.
[11] 孙剑,乔学亮,陈建国. 材料导报, 2007, 21(8): 344~348.
[12] Hu Z, Chen G. M. Adv Mater, 2014, 26(34): 5950~5956.
[13] Hu Z, Chen G M. J Mater Chem, 2014, 2(33): 13593~13601.
[14] Yang G, Wang C X, Hong F,yang X X, Cao Z. Carbohydr Polym, 2015, 115: 636~642.

- [15] Thomas V, Namdeo M, Mohan Y M, Bajpai S K, Bajpai M. *J Macromol Sci A*, 2008, 45(1): 107~119.
- [16] Peng Y, Wang Z C, Xu X D, Song J C. *Macromol Chem Phys*, 2013, 214(21): 2398~2404.
- [17] Varvarenko S, Voronov A, Samaryk V, Tarnavchik I, Nosova N, Kohut A, Voronov S. *React Funct Polym*, 2010, 70: 647~655.
- [18] 董晓臣,贺继东,王存国,郭红革. *高分子通报*, 2003, (4): 53~56.
- [19] Nelisa Türköglu Lacin. *Int J Biol Macromol*, 2014, 67: 22~27.
- [20] Peng Q, Sun X, Gong T, Wu C Y, Zhang T, Tan J, Zhang Z R. *Acta Biomater*, 2013, 9(2): 5063~5069.
- [21] 张拥军,关英,罗巧芳,刘鹏霄,甘添天,王东东,邢淑滢,廖望,张娅彭,程丹. *高分子通报*, 2013, (1): 26~39.
- [22] Dai P H, Im G J, Chae S Y, Lee K C, Lee D S. *J Control Release*, 2009, 137(1): 20~24.
- [23] Ma L W, Liu M Z, Liu H L, Chen J, Cui D P. *Int J Pharm*, 2010, 385(1/2): 86~91.
- [24] Samah N H, Heard C M. *Int J Pharm*, 2013, 453(2): 630~640.
- [25] Shieh J, Chen S R, Chen G S, Lo C W, Chen C S, Chen B T, Sun M K, Huang C W, Chen W S. *Appl Therm Eng*, 2014, 62(2): 322~329.
- [26] Luo M, Jiang S Y. *Biomaterials*, 2012, 33(35): 8928~8933.
- [27] Mohamed N A, Al-mehbad N Y. *Int J Biol Macromol*, 2013, 57: 111~117.
- [28] Marchesan S, Yue Q, Waddington L J, Easton C D, Glattauer V, Lithgow T J, McLean K M, Forsythe J S, Hartley P G. *Biomaterials*, 2013, 34(14): 3678~3687.
- [29] Buhrman J S, Cook L C, Rayahin J E, Federle M J, Gemeinhart R A. *J Control Release*, 2013, 171(3): 288~295.
- [30] 王标兵. *高分子通报*, 2006, (11): 85~91.
- [31] Scarpa J S, Mueller D D, Klotz I M. *J Am Chem Soc*, 1967, 89: 6024~6030.
- [32] Cicek H, Tuncel A. *J Polym Sci Pol Chem*, 1998, 36(4): 543~552.
- [33] Zhuang Y F, Chen L W, Zhu Z Q, Yang H. *Polym Adv Technol*, 2000, 11(4): 192~197.
- [34] Yang H, Song W Q, Zhuang Y F, Deng X M. *Macromol Biosci*, 2003, 3(8): 400~403.
- [35] Yasui M, Shiroya T, Fujimoto K, Kawaguchi H. *Colloid and Surface B*, 1997, 8(6): 311~319.
- [36] Jones C D, Lyon L A. *Macromolecules*, 2000, 33(22): 8301~8306.
- [37] 黄月文,罗宣干,卓仁禧. *功能高分子学报*, 1998, 14: 141~143.
- [38] Zhang X Z, Zhuo R X, Cui J Z, Zhang J T. *Int J Pharm*, 2002, 235(1): 43~50.
- [39] Carmen A L, Concheiroa A, Dubovikb A S, Grinberg N V, Burova T V, Grinberg V Y. *J Control Release*, 2005, 102(3): 629~641.
- [40] Pathania D, Sharma G, Naushad M, Kumar A. *J Ind Eng Chem*, 2014, 20(5): 3596~3603.
- [41] Mohan Y M, Lee K, Premkumar T, Geckeler K E. *Polymer*, 2007, 48(1): 158~164.
- [42] Zafar M, Shaha T, Rawal A, Siores E. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2014, 40: 135~141.
- [43] 刘晟,夏梦阁,张燕,江晓泽,孟周琪,武永涛,成艳华,朱美芳. *高分子学报*, 2013, 10: 1270~1276.
- [44] Gutman O, Natan M, Banin E, Margel S. *Biomaterials*, 2014, 35(19): 5079~5087.
- [45] Schmaljohann D. *Adv Drug Deliver Rev*, 2006, 58(15): 1655~16701.
- [46] Alexandridis P, Hatton T A. *Colloid Surface A*, 1995, 96(1): 1~46.
- [47] Kim Y, Seol D R, Mohapatra S, Sunderland J J, Schultz M K, Domann F E, Lim T H. *Int J Radiat Oncol*, 2014, 88(5): 1142~1147.
- [48] Chang J Y, Oh Y K, Kong H S, Kim E J, Jang D D, Nam K T, Kim C K. *J Control Release*, 2002, 82(1): 39~50.
- [49] Bogdan M, Endre J, Monica P, Timea Simon, Florica I L, Lucian B T, Octavian P, Simion A. *Colloid Surface A*, 2014, 441: 77~83.
- [50] 郑英,付再林,陶蓉,邹晓华,陈素红,吕圭源. *中国药房*, 2013, 24(21): 1983~1985.
- [51] 曾晓丹,刘英姿. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2013, 10(4): 92~94.
- [52] 姜雪,贺继东,代元坤. *高分子通报*, 2013, (8): 22~28.
- [53] Kumar M, Muzzarelli R, Muzzarelli C. *Chem Rev*, 2004, 104(12): 6017~6084.
- [54] Yao K D, Li J J, Yao F L. UK: CRC Press, 2011, 235~261.
- [55] 王津,陈莉敏,蒋智清,林友文. *功能材料*, 2013, 44(9): 1294~1297.
- [56] Cheng Y H, Yang S H, Liu C C, Gefen A, Lin F H. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(2): 1512~1519.
- [57] Zang S Q, Don G Y, Peng B, Xu J, Ma Z W, Wang X W, Liu L X, Wang Q T. *Carbohydr Polym*, 2014, 113: 240~248.
- [58] Nguyen N T, Liu J H. *J Taiwan Inst Chem E*, 2014, 45(5): 2827~2833.

- [59] Miguel S P, Ribeiro M P, Brancal H, Coutinho P, Correia I J. Carbohydr Polym, 2014, 111: 366~373.
- [60] Kim S W, Nishimotoc S K, Bumgardner J D, Haggard W O, Gaber M. Biomaterials, 2010, 31(14): 4157~4166.
- [61] Azadehsadat H D, Hamid M, Mohammad I, Nasrin S. Carbohydr Polym, 2013, 92(1): 48~56.
- [62] Ramesh N, Chandru K, Sekaran S, Ambigapathi M, Mariappanadar V, Nagarajan S. Int J Biol Macromol, 2013, 54: 24~29.
- [63] 孔杰,李国强,叶菁芸,曾戎,屠美,赵剑豪. 功能材料, 2012, 43(12): 1662~1664.
- [64] Zhang L, Li Y, Zhang C, Wang Y, Song C. Int J Nanomed, 2009, 4: 175~183.
- [65] Huynh C T, Nguyen M K, Huynh D P, Kim S W, Lee D S. Polymer, 2010, 51(17): 3843~3850.
- [66] 范友华,陈泽君,申爱荣,马芳. 中南林业科技大学学报, 2012, 32(2): 118~121.
- [67] Fullenkamp D E, Rivera J G, Gong Y K, Aaron Lau K H, He L H, Varshney R, Messersmith P B. Biomaterials, 2012, 33(15): 3783~3791.
- [68] Bibi S, Bahman K, Mohammad J B, Bizhan M N, Seyed A M. Cont Lens Anterior Eye, 2014, 37(3): 149~152.

Research Progress in the Applications of Thermosensitive Hydrogels in Antibacterial Field

WEI Jin-guang^{1,2}, CHEN Yu-fei^{1,2}, DU Chun-gui^{1,2*}, LIU Hong-zhi^{1,2*}

(1. School of Engineering, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Lin'an 311300, China;

2. Key Laboratory of Wood Science and Technology, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Lin'an 311300, China)

Abstract: Smart hydrogels are one family of polymers that can be swellable but insoluble in water, and this hydrogel system can be responsive to external stimuli in the spontaneous manner. As one family of smart hydrogels, thermosensitive hydrogels exhibit volume phase transition phenomenon with the change of environment temperature. Therefore, the combination of thermosensitive hydrogels with antibacterial agents can impart antibacterial activity to the hydrogels. Such kind of novel smart hydrogels with antibacterial activity is able to discontinuously release antibacterial agents with the change of environmental temperature to thereby prolong service life of antibacterial agents. Thus, they would be applied in many fields, such as biology, pharmaceuticals, textile, and so on. In this review, the thermosensitive mechanism of thermosensitive hydrogels was introduced. And research progress in the applications of such thermosensitive composite hydrogels (e. g. polyacrylamide, poloxamer, chitosan, and poly (ethylene glycol)-*b*-polyester copolymer) in combination with antibacterial agents in the antibacterial field during recent years, were reviewed in detail. Finally, their existing problems and prospects in the current research were putted forward as well.

Key words: Hydrogel; Thermosensitive; Antibacterial; Research progress