

• 综述 •

高性能、多功能化的磁性水凝胶材料的研究进展

黄驰^{1,2}, 谢明威², 刘琦^{1,2*}, 雍奇文^{1,2}, 张兴华^{3*}

(1. 化学合成与污染控制四川省重点实验室, 南充 637009; 2. 西华师范大学化学化工学院, 南充 637009;
3. 北京交通大学理学院, 北京 100044)

摘要:以磁性纳米粒子为关键构件的磁性纳米复合水凝胶, 拥有优良的机械性能、较好的生物相容性和丰富的磁性, 因此在核磁成像、环境治理、热疗以及促进干细胞分化上有着显著的效果。基于目前的研究概况, 本文简要介绍了纳米复合水凝胶的理化性质以及作为关键构件的磁性纳米粒子的特性以及制备方法, 同时重点阐述了磁性水凝胶在应用及其设计策略方面的研究进展, 并从应用角度出发提出了未来将会面临的挑战以及其发展趋势。

关键词:磁性; 水凝胶; 纳米粒子; 应用; 环境治理

Magnetic Hydrogel: A High-performance, Multi-application Material

HUANG Chi^{1,2}, XIE Ming-wei², LIU Qi^{1,2*}, YONG Qi-wen^{1,2}, ZHANG Xing-hua^{3*}

(1. Chemical Synthesis and Pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, Nanchong 637009, China;
2. College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637009, China;
3. School of Science, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China)

Abstract: With magnetic nanoparticles as a pivotal role, the magnetic nanocomposite hydrogel has excellent mechanical properties, good biocompatibility, and rich magnetism. Therefore, the magnetic hydrogels can be used in many fields productively, such as magnetic resonance imaging (MRI), hyperthermia treatment, environmental governance and promotion of stem cell differentiation. Based on the current research progress, the physical and chemical properties of the nanocomposite hydrogel, the characteristics and preparation methods of magnetic nanoparticles as the pivotal component, and the research progress of magnetic hydrogels in application and design strategies were briefly introduced in this review. At the same time, from the perspective of the above applications, future challenges and development were also proposed.

Keywords: Magnetic; Hydrogel; Nanoparticle; Application; Environmental governance

水凝胶作为一种极为亲水的软体材料, 因其生物相容性好且结构强度适中, 一经发现就在组织工程和医学领域大放异彩, 并在骨修复以及伤口敷料等领域得到了广泛的应用。通过改变聚合物的种类、交联的类别以及聚合方法, 可以轻松地

调整水凝胶的性能, 但是常规水凝胶无法拥有与跟腱之类的人体组织相媲美的强度。为了提升水凝胶的强度, 众多学者进行了广泛的探索并提出了双网络(DN)水凝胶^[1]、互穿网络(IPN)水凝胶^[2]、拓扑滑环水凝胶^[3]和纳米复合(NC)水凝

收稿: 2022-03-23; 修回: 2022-05-19

基金项目: 西华师范大学博士科研启动专项(18Q028), 青年教师科研资助专项(19D040), 化学合成与污染控制四川省重点实验室开放基金(CSPC201901)

作者简介: 黄驰(1983-), 女, 硕士, 讲师, 主要从事智能响应高分子材料的研究

* 通讯联系人: 刘琦(1979-), 男, 博士, 副教授, 主要从事功能型高分子材料的研究。E-mail: liuqi@cwnu.edu.cn;

张兴华(1979-), 男, 博士, 教授, 主要从事软物质科学的研究。E-mail: zhangxh@bjtu.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.01.005

胶^[4]。如图 1 所示,这些水凝胶被应用于生物医学、柔性电子设备、医药、组织工程以及废水处理等领域^[5,6]。

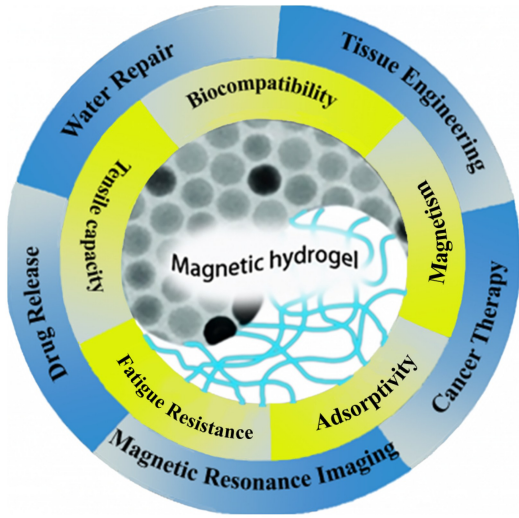


图 1 磁性水凝胶应用示意图

Figure 1 Schematic diagram of magnetic hydrogel application

相比于其他种类的水凝胶,纳米材料的掺杂可轻易地实现水凝胶在磁场、电场、光、声波的高效调节能力同时提高其机械性能,这种机械性能的提升得益于高分子链段和纳米材料的有效链接^[3]。有机和无机这两种完全不同的材料结合,使获得的新材料兼具柔软、高强度和多功能。这样的组合赋予了 NC 水凝胶对各种刺激的高响应性,使其无论是在生物医学还是在可穿戴的电子设备的设计方面都得到了广泛的应用。

在 NC 水凝胶中最引人瞩目的是以磁性纳米颗粒(MNP)填充的水凝胶。在以往研究中 MNP 被应用于生物分离、核磁共振和靶向给药^[7~9]。水凝胶具有的良好包容能力,当它和 MNP 形成复合材料时不会过多地影响 MNP 本身的性质,也不会阻碍其应用^[10]。特异的结构往往能带给材料优异的性能,而对磁场快速响应的超顺磁性的纳米粒子可以作为一种复杂结构掺入水凝胶内,通过简单的静磁场的辅助组装就能获得磁各向异性水凝胶^[11]。因此磁响应水凝胶在吸附、组织工程、靶向给药和磁共振等方面得到了应用^[12,13],更重要的是可以通过外加磁场,能将水凝胶精确地移动到任意位置。在下文中我们将结合实例简单介绍 NC 水凝胶的理化性质、磁性纳米粒子的特性及制备方法,同时重点关注近年来磁性水凝胶的研究

进展并对其进行分类总结。

1 NC 水凝胶的理化性质

NC 水凝胶被定义为纳米材料和水凝胶通过各种机制结合起来而形成的功能材料。不同纳米材料的掺杂会得到理化性质不同的水凝胶。如图 2 所示的这些常见基底制备的水凝胶往往拥有良好的可塑性,意味着通过改变模具的形状可以轻松地调整材料的形状。对于 NC 水凝胶,纳米材料往往对水凝胶的功能起到决定性的作用。

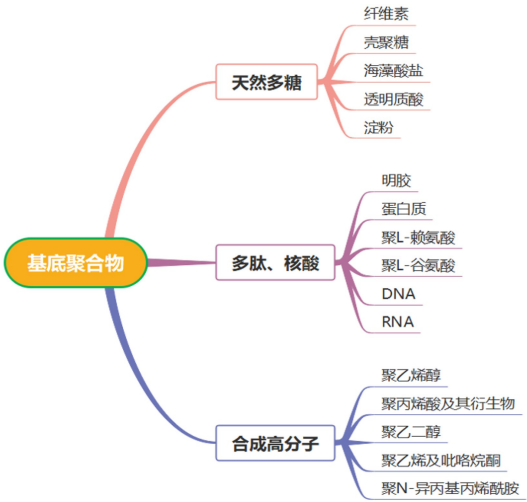


图 2 制备水凝胶常用的高分子基底示意图

Figure 2 Polymer substrates commonly used in the preparation of hydrogels

1.1 机械性能

水凝胶以其强大的锁水能力和良好的生物相容性而备受关注,当水凝胶用于柔性电子设备、医疗和机器人等领域时,其需要有足够的物理强度支撑这些产品的日常使用及损耗。因此拥有足够强的机械性能,才能得到更多的应用。NC 水凝胶机械性能受纳米材料的特性、纳米材料与聚合物链之间的作用力、聚合物链的性质和交联度等诸多因素影响。纳米材料的引入已经被证明可以显著改善水凝胶的机械性能^[14],一种策略是将纳米材料直接以混合的方式加入到聚合溶液中,这些材料一般是通过其表面丰富的官能团以氢键的方式和聚合物链作用来达到提升强度和赋予功能性的目的,如 Wang 等^[15]将二维过渡金属碳(氮)化物(MXene)纳米材料以混合的方式加入到聚乙烯醇(PVA)水溶液中并以四硼酸钠为交联剂,如图 3 所示,MXene 纳米片上丰富的表面官能团为水凝胶提供了额外的氢键结合位点,促进了凝胶

体系的交联,使得 MXene/PVA 复合水凝胶具有优异的自修复性能和超强的拉伸能力。在另一种策略中,Xie 等^[16]以原位聚合的方式在聚丙烯酸(PAA)网络中引入氧化石墨烯(GO)纳米片,制备的 GO/PAA 复合水凝胶具有 777 kPa 的拉伸强度和 2980% 的断裂伸长率。无论是通过何种方式引入,纳米材料与水凝胶总是相辅相成的,一方面适量加入纳米材料会提高复合水凝胶的压缩模量、储能模量、吸附性和孔隙等^[17]。另一方面,通过水凝胶的包覆,纳米材料有了更强的滞留能力、更优异的生物相容性和更好的控制能力^[18]。此外,在水凝胶中对于同种纳米片与不同的聚合物链之间的作用力是不同的,在设计水凝胶时应根据所需的功能选择合适的纳米材料和聚合物基底。

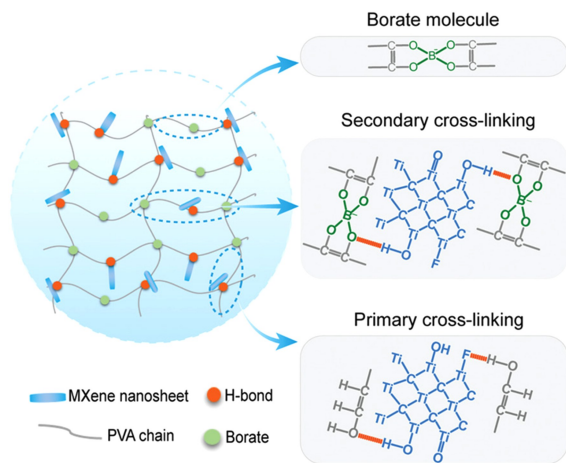


图 3 MXene 纳米片和聚合物段之间的不同相互作用^[15]

(2021 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 3 Different interactions between MXene nanosheets and polymer segments (Reprinted with permission from Ref. [15]; Copyright 2021 John Wiley and Sons)

1.2 自愈性能

多变的外部环境使水凝胶的自愈性能显得尤为重要。拥有自愈性能的材料可以自修复其外观和机械性能并提高水凝胶的寿命和抗疲劳能力^[19]。大部分水凝胶的自愈能力主要源自可逆共价键、离子络合、氢键、金属配位和主客体等作用力。与其他水凝胶不同,NC 水凝胶的自修复性能会同时受聚合链和纳米材料的影响,但是在 NC 水凝胶中纳米材料的掺杂毕竟是少部分,因此若水凝胶的聚合物链段和纳米材料都能提供自愈能力时,聚合物链的相互作用往往会占主要地位。在 Li 等^[20]报道的 PVA-PDA-pRGO 纳米复合水

凝胶中,快速自愈能力主要是由硼砂和 PVA 构建出动态的二醇-硼酸酯键提供,而部分被还原的 GO 纳米片与聚合物链所形成的氢键网络也协同提高了水凝胶的自修复性能。非共价键的相互作用对于 NC 水凝胶的作用也是不容忽视的,它们可以同时为水凝胶提供强度和韧性并且确保可靠的自愈能力^[21]。Li 等^[22]对 MXene-PAA-ACC 水凝胶的研究显示,其自愈能力来自于 MXene 纳米片的表面基团(O、F、OH 等)与 PAA 的羧基和 Ca^{2+} 之间的氢键和金属配位作用。纳米粒子的加入使得构筑可自愈水凝胶的策略多元化,同时这也能更好地满足所需的功能。

2 磁性纳米粒子(MNPS)

磁性纳米粒子(MNPS)被归类为可受磁场操控的物质,主要由 Fe、Co、Ni 及其氧化物组成,它们的直径一般在 1~100 nm 之间。长久以来磁性物质一直是研究的热点,性能优良的磁性纳米粒子被广泛应用于生物医学、核磁共振、磁分离、药物的释放和污染物处理等领域^[23]。另外在治疗癌症方面,MNPS 能将外部施加的高能磁场转化为足以杀死癌细胞的热能,其治疗效果显著,副作用较小^[24]。在磁性水凝胶中不同性能的 MNPS 会给水凝胶带来不同的功能,重要的是用于水凝胶的 MNPS 被要求至少能在水中分散。因此为了完成水凝胶的设计,选择合适的方法制备所需的 MNPS 尤为重要。

2.1 磁性纳米粒子的合成方法

尺寸是纳米粒子特性的决定性因素之一,而合成方法直接决定粒子的尺寸及表面性能^[25]。采取合适的方法对控制磁性纳米粒子是必要的,经过几十年的发展已衍生出多种制备方法,大体上可分为物理方法和化学方法。一方面如机械碾磨之类的物理方法能快速地制备出大量的磁性纳米粒子,但是制备出的材料纯度不高,粒径分布较广^[26]。另一方面通过共沉淀法、水热法、热分解和溶胶-凝胶法等化学方法制备出的材料虽然量小,但是产物更容易控制且粒径更加均一。如表 1 所示,简要地总结了各种化学方法制备磁性纳米粒子的程序及优缺点^[27~38],具体示意流程如图 4。

2.2 应用于水凝胶中的 MNPS 的设计

磁性水凝胶在生物医学上的应用尤为广泛,例如,可用皮下注射封装有 MNPS 的水凝胶的方式代替静脉给药^[39];又如掺杂改性 MNPS 的壳

表 1 制备磁性纳米粒子方法及其优缺点

方法	制备程序	优势	劣势	参考文献
共沉淀法	Fig. 4a	简便、快速、产量高、水分散性良好	无法有效的控制粒径、易聚集、易被氧化	[27~29]
溶剂热法	Fig. 4b	分散和结晶度良好、尺寸可控、在水中能分散	高温高压、反应时间过长	[30~33]
热分解法	Fig. 4c	易控制、单分散、结晶度高	实验温度温、在水中分散性不佳	[34~35]
溶胶-凝胶法	Fig. 4d	晶体结构形貌可控、水分散性良好	煅烧过程会产生大量醇类物质,会产生安全隐患	[36~38]

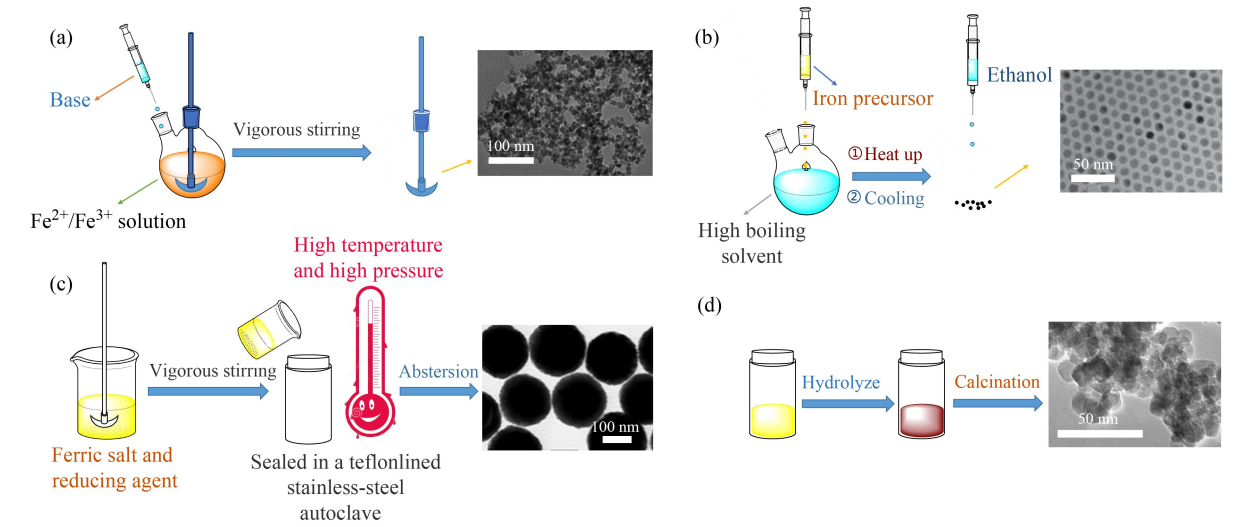


图 4 制备磁性纳米粒子的各种方法:共沉淀法(a),溶剂热法(b),热分解法(c),溶胶-凝胶法(d)

Figure 4 Various methods for preparing magnetic nanoparticles: co-precipitation method (a), solvothermal method (b), thermal decomposition method (c), sol-gel method (d)

聚糖水凝胶作为支架并可诱导骨细胞增值^[40]。为了最大限度地减少外部的高磁场强度对人体带来的影响,掺入的 MNPS 必须具有较高的磁响应能力。更重要的是,在治疗的过程中这些水凝胶都将会长时间存在于生物体内,且随着体内的循环水凝胶可能会被逐步地消耗,因此加入的 MNPS 必须具有生物相容性。在其他的应用方面,如污水处理^[41],要求 MNPS 能均匀地分散并结合到水凝胶中以避免二次污染环境,因此对 MNPS 的表面改性是必要的,其不但能增加 MNPS 的稳定性和分散程度,还能赋予其更多的功能。

鉴于以往的工作,能简便快速且大量地生成 MNPS 的共沉淀法无疑是一种绝佳的大规模制备功能化 MNPS 的方式,但是其易于聚集且不易有效控制粒径的性质又限制了其应用。若能有效地规避溶胶-凝胶法的安全隐患,那其可能成为一种更优的选择。因此从应用的角度,在合成 MNPS

方面共沉淀法和溶胶-凝胶法应该得到更多的重视和探讨。

3 磁性水凝胶

3.1 常规磁性水凝胶的研究

截至目前,对于如何设计 MNPS 与凝胶网络的形成及相互作用的研究已日渐繁杂多样,以下将按制备策略的分类方式对近年来的研究概况加以介绍。

(1)混合法

将 MNPS 与聚合物或单体溶液混合,经过一定的处理后形成磁性水凝胶,其中 MNP 通过氢键等非共价键的方式与聚合物网络连接。制备方法如图 5(a)和 5(b)所示。直接混合的方式操作简单方便且能快速形成具有良好的磁响应能力和造影能力的水凝胶^[42~44]并且通过设计可以得到具有更多功能的水凝胶^[45~47]。例如,Liu 等^[45]以聚

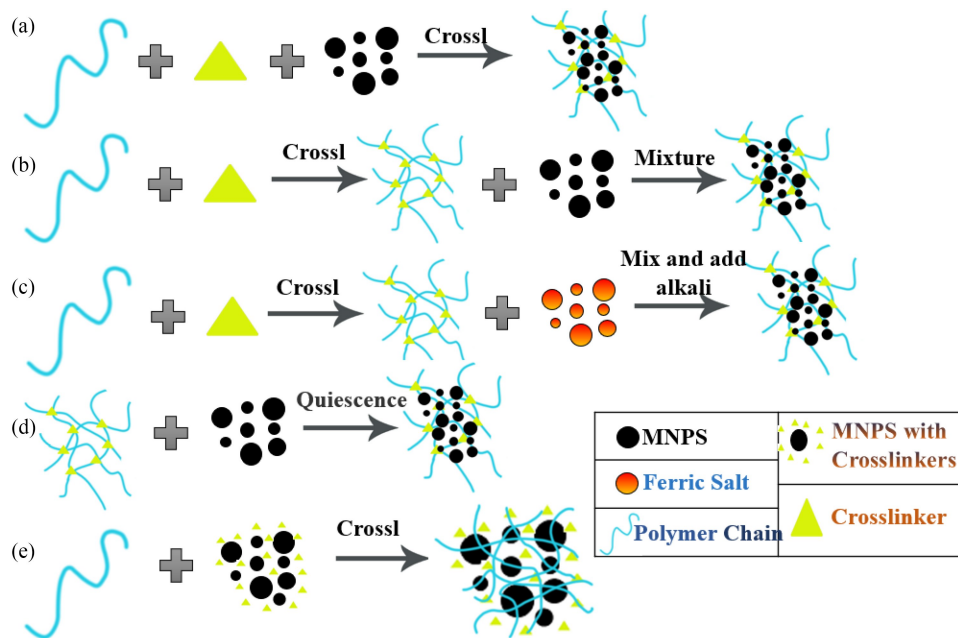


图5 磁性水凝胶的制备方法:混合法(a,b),化学沉淀法(c),渗透法(d),接枝法(e)

Figure 5 Different preparation methods of magnetic hydrogel: mixing method (a,b), chemical precipitation method (c), osmose process (d), grafting method (e)

苯胺包覆的纳米原纤维素(NFC)为模板制备 $\text{Mn-Fe}_2\text{O}_4$ 磁性材料,随后将 $\text{NFC/PANI/MnFe}_2\text{O}_4$ 复合材料加入到 PVA 水凝胶中,获得了优异的导电性、磁性和自愈能力。在混合法中由于 MNPS 与聚合物是分开制备的,因此 MNPS 的磁响应性,尺寸等特性都可以得到满足,但是 MNPS 在混合的过程中可能会发生聚集而导致分布不均匀,在交联密度过低时聚合物链段无法有效地困住 MNPS,因此会有漏磁的风险。

(2) 化学沉淀法

这种方法是将铁离子混入水凝胶中再通过共沉淀的方式在凝胶网格中原位生成 MNPS。制备方法如图 5(c)。Li 等^[48] 先通过辐射引发的方式制备出聚(L-半胱氨酸/2-羟乙基丙烯酸酯)水凝胶,再将适量溶胀后的水凝胶在氮气气氛下充分吸收 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 离子,随后加入氨水,使其在水凝胶内部形成 MNPS。制备的磁性水凝胶能有效地吸附废水中的重金属离子并且更易分离。Reddy 等^[49] 将预先制备好的聚 N-异丙基丙烯酰胺/丙烯酰胺丙磺酸(NIPAM/AMPS)水凝胶置于蒸馏水中,完全溶胀后再将 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 离子引入水凝胶网络中,最后将其放置在氨水中过夜,MNPS 的形成增加了水凝胶网格的孔隙,从而显示出更高的溶胀率^[50],并且聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)和 MNPS 的复合使该水凝胶在热疗方面有着巨大的

潜力。此法虽然简便、快速但却很难控制尺寸和磁性。

(3) 渗透法

通过物理的方式将 MNPS 分散液由水凝胶的表面逐渐渗入其内部。制备方法如图 5(d)所示。Samal 等^[51] 先将水性丝素蛋白溶液制成多孔水凝胶支架,而后将其浸入 MNPS 分散液中,支架通过“呼吸”的方式将 MNPS 吸收到水凝胶的微孔中,而微孔中的羧基和氨基以整合的方式将 MNPS 固定在水凝胶内部。此优点在于 MNPS 可以单独制备,但是在渗透的过程中较难控制其在水凝胶中的均匀性,且凝胶外分布的 MNPS 会多于内部,因此这种方法在实际应用中有所局限。

(4) 接枝法

在 MNPS 表面通过接枝和配体交换等改性方式,使其具备多功能的同时也可与单体共聚;或设计 MNPS 表面的基团与高分子链段的相互作用使 MNPS 作为交联点被极大程度地包裹在水凝胶中,制备方法如图 5(e)所示。Ziv-Polat 等^[52] 将凝血酶结合到 MNPS 表面,再将其与纤维蛋白原相互作用制备出可增强细胞分化生长且能用于磁共振成像的磁性水凝胶。Anirudhan 等^[53] 用 β -环糊精接枝的硅烷化 MNPS 与壳聚糖交联制备出具有药物传送功能的生物相容性水凝胶。通过交联固定 MNPS 得到的磁性水凝胶交联密度更高,避免

因 MNPS 的泄漏而导致水凝胶功能的下降,并且 MNPS 在水凝胶中的分布也会更加均匀。相比于其他方法,通过这种策略制备的磁性纳米水凝胶往往拥有更高的机械性能。

3.2 各向异性磁性水凝胶的研究

大多数强韧的材料都具有各向异性,如人体内的骨骼、跟腱和肌肉。在常规水凝胶中由于高分子链段和纳米材料往往都呈无规分布,进而导致水凝胶不能具备像跟腱一样强韧的机械性能。过去的几十年里各向异性水凝胶的发展无疑是引人瞩目的,科学家们提出了定向冷冻浇铸^[54]、3D 打印^[55]和磁场定向组装^[56]等各种方法,然而像冷冻浇铸法需针对如 PVA 之类特定的聚合物结构才能发挥作用,并且在制备过程中使用的液氮也较为危险。而通过磁场定向组装磁性纳米粒子来制备各项异性水凝胶的策略相对简便且更具潜力。Hu 等^[11]通过将 MNPS、单体、引发剂、交联剂等混合后将其置于垂直方向的静磁场中,一段时间后再热引发聚合。通过此法制备的水凝胶比 MNPS 无规则排列下的制品拥有更强的力学性能、更快的加热效率及更强的给药能力。然而该方法虽然简单方便但对线性磁性纳米粒子的尺寸控制并不理想,且在体内给药时有产生细胞毒性的风险^[21]。将 MNPS 负载在非磁性的棒状材料中已成为了一种替代手段,例如利用静电纺丝技术将混有超顺磁纳米四氧化三铁(SPION)的聚丙交酯-乙交酯(PLGA)溶液制成具有磁响应的短纤维,再施加低磁场使短纤维在水凝胶前趋体溶液中具有一定的取向,随后制成水凝胶^[56]。相比于前者,该策略只需使用少量的 MNPS 即可控制各向异性且少量的 MNPS 给生命体带来的负担更小。尽管制备各项异性磁凝胶的方法多种多样,但是既要满足简单易控又要满足应用需求仍然是不小的挑战,相信在不久的将来,以实用为宗旨的技术层面的不断革新将会推动各向异性磁性水凝胶的应用日趋成熟。

4 磁性水凝胶的应用

磁性水凝胶不仅可以通过简单的方式构建出独特的结构和功能,还可以通过外部磁场来控制其内部结构。由此也带来许多创新的应用,本章将重点介绍磁性纳米水凝胶如何在多个领域中发挥重要作用。

4.1 磁共振成像(MRI)

MRI 是一种广泛应用的现代医学成像技术,但在实际应用过程中由于不同的组织所生成的信号会重叠,导致诊断困难甚至失误。因此为了提高谱图的清晰度,造影剂被广泛应用。当 MNPS 用作造影剂时可以产生局部磁场,增强 MR 图像周围和远端背景之间的信号对比度^[57]。相比于其他造影剂,MNPS 具有超顺磁性的纳米颗粒拥有良好的生物相容性及高效的磁响应性,已经被广泛地用作 MRI 造影剂。例如,用脂质膜包覆的 SPION/P-Mn 纳米粒子能显著增强肿瘤细胞发出的信号,这将有助于发现非常小的早期肿瘤^[58]。但是在长效系统和对局部疾病的精确治疗中,单纯的 MNPS 并不能作为一种有效的临床策略。将 MNPS 封装在具有生物相容性且可生物降解的水凝胶中,为局部病变提供非入侵性成像的方法能有效弥补原 MNPS 的不足,并助于医生对病情的精准把握和精确治疗。

Ribeiro 等^[59]利用化学改性的多糖包覆亲水性药物和 MNPS,使最终形成的水凝胶能通过磁共振成像进行无创监测。天然多糖拥有优异的生物相容性、生物降解和稳定性,但是其制备的水凝胶基质并不能满足使用中对亲水性、吸水量和溶胀性能的要求^[60]。因此作者^[59]将被(3-氯-2-羟丙基)三甲基氯化铵修饰后的黄原胶(MXG)粉末加入到具有 PAA 外壳的 MNPS 水分散液中,在机械搅拌下混匀后,依靠氢键的作用完成凝胶化。交变磁场下,水凝胶中的 MNPS 会高速震动而持续升温致使多糖基质不稳定从而加速药物的释放,在研究中发现 MNPS 的加入会使水质子弛豫时间缩短,因此该磁性水凝胶能作为核磁共振的 T2-对比度增强剂^[61]。如图 6 所示,随着 Fe_3O_4 MNPs 加热的量的提升,XG/MXG2 水凝胶的 T2 加权颜色逐渐增加。但是这种水凝胶在交变磁场下,药物的释放具有不稳定性,此外采用 PAA 包覆的 MNPS 虽然能提高原位停留时间,但是 PAA 在人体内过多残留带来的危害仍待讨论。

4.2 肿瘤治疗

在对肿瘤的各种治疗方案中化疗和热疗共同作用已经被证明可以优化治疗结果,在传统的治疗中皮下注射和静脉给药的方式不但特异性差并且毒性较大^[62],而将 MNPS 和抗癌药物共同封装在水凝胶中能有效解决这类问题。在外部交变磁

场的作用下水凝胶中 MNPS 会产生足以杀死癌细胞而不伤害正常组织的热量,于此同时聚合物链收缩挤压出抗癌药物^[63],进而轻松地实现将局部的热疗与化疗联合。在该策略中面临着两方面问题,一方面热疗系统的设计需要足够的 MNPS,以便在交变磁场中产生足够的热量。另一方面过多的磁性纳米材料的加入会影响水凝胶的延展性,对于肿瘤组织复杂的表面,不良的延展性会影响水凝胶在对病变区域的覆盖,更重要的是高浓度

的 MNPS 会使放热增大,从而导致水凝胶中抗癌药物不受控制地释放^[63]。为此,Fan 等^[64]以壳聚糖-聚乙二醇(DT-PEG)和铁磁涡旋域氧化铁(FVIOs)为原料开发了一种能规避这种不良现象且用于防止乳腺癌复发的水凝胶,如图 7 所示,用 FVIOs 掺杂的水凝胶温度上升 20 °C 所需的纳米粒子量比传统的 SPION 低 17 倍,此外 FVIO 功能化的水凝胶也能有效地促进化学-热协同治疗。

在协同治疗策略方面,Yuan 等^[65]开发的水凝

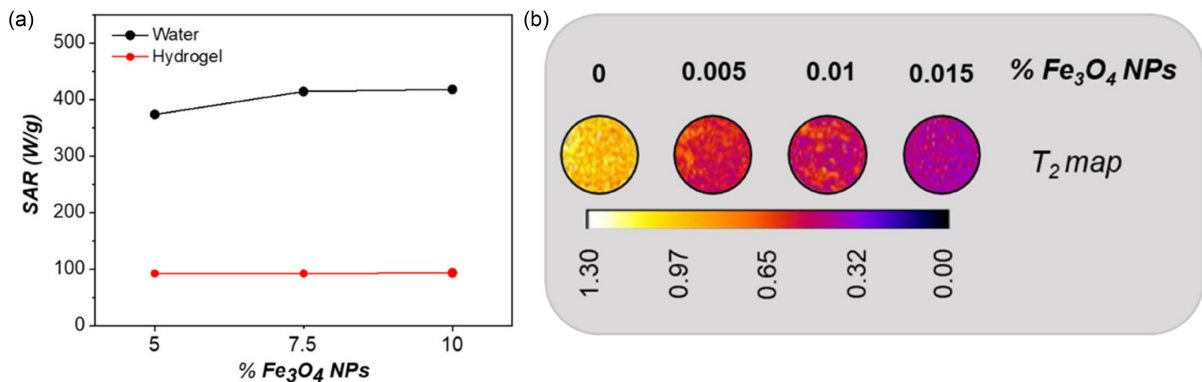


图 6 不同 Fe₃O₄ MNP 负载下 XG/MXG2 水凝胶和水的 SAR 值(a);不同 Fe₃O₄ MNP 加载量的 XG/MXG2 水凝胶的 T₂ 加权颜色图(b)^[59] (2021 American Chemical Society 版权许可)

Figure 6 SAR values for XG/MXG2 hydrogels and water with different Fe₃O₄ MNP loadings (a); T₂-weighted color map of XG/MXG2 hydrogels with different Fe₃O₄ MNP loadings (b). (Reprinted with permission from Ref. [59]; Copyright 2021 American Chemical Society)

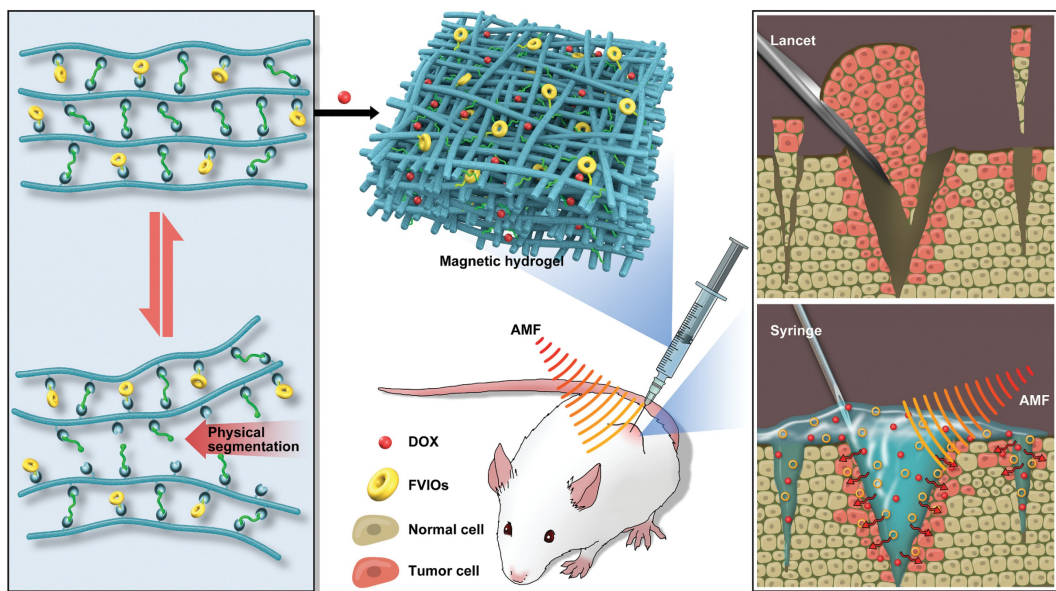


图 7 用于治疗术后肿瘤复发的磁性水凝胶,从左到右分别展示水凝胶的结构示意图,以及用于治疗术后肿瘤复发的过程^[64] (2019 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 7 Magnetic hydrogel used to treat tumor recurrence after surgery, from left to right, the schematic diagram of the structure of the hydrogel and the process for the treatment of postoperative tumor recurrence are shown. (Reprinted with permission from Ref. [64]; Copyright 2019 John Wiley and Sons)

胶能通过高效协同磁热-化学-化学动力学治疗肿瘤,并且该可注射磁性水凝胶系统能用于肿瘤磁共振成像。研究发现,被 SiO_2 介孔壳包覆的 MNPS 具有类似过氧化氢酶的活性,在肿瘤高 H_2O_2 的微环境中,能诱导产生 $\cdot\text{OH}$ 自由基,破坏肿瘤表面的保护性蛋白 70 (HSP70) 从而增加对癌细胞的杀伤力^[66]。在引入普鲁兰多糖-壳聚糖 (PULL-CS) 水凝胶后,可以控制水凝胶包覆的药物在肿瘤细胞周围释放,而后渗透到细胞中进行协同治疗;并且 PULL-CS 水凝胶的加入能延长纳米球在生物体内的保存时间,为生物体提供长效的治疗。该可植入式水凝胶为癌症的诊断和治疗提供了更多的可能性。

4.3 药物释放

天然聚合物形成的水凝胶作为载药工具已经受到了广泛的关注,其拥有多孔结构,能吸收大剂量的药物并能减少炎症的产生。在未功能化的水

凝胶中药物是通过分子的自由扩散和水凝胶的降解释放到人体中,在这类水凝中,药物的释放总是被动的、缓慢的、不可控的^[67]。最常见的一种应用是利用人体胃部和肠道 pH 值的显著差异,水凝胶包覆后的药物在胃部酸性环境下不敏感,当进入碱性的肠道的环境后会使水凝胶溶解,释放出药物^[68]。

这类水凝胶在运送蛋白质药物方面具有较大的潜力,但是相对于局部送药,磁响应水凝胶能更容易满足医疗上对快速响应和远程控制的需求,其示意图如图 8 所示。例如,具有磁响应的水凝胶能通过外部振荡磁场产生脉冲可控地释放药物^[69],又如磁性壳聚糖水凝胶不但能通过外部磁场的脉冲释放药物还可延长在目标位置的停留时间^[70]。基于此,由能快速响应和远程控制的 MNPS 和可生物降解的聚合物形成的磁性水凝胶成为药物载体的有力竞争者。

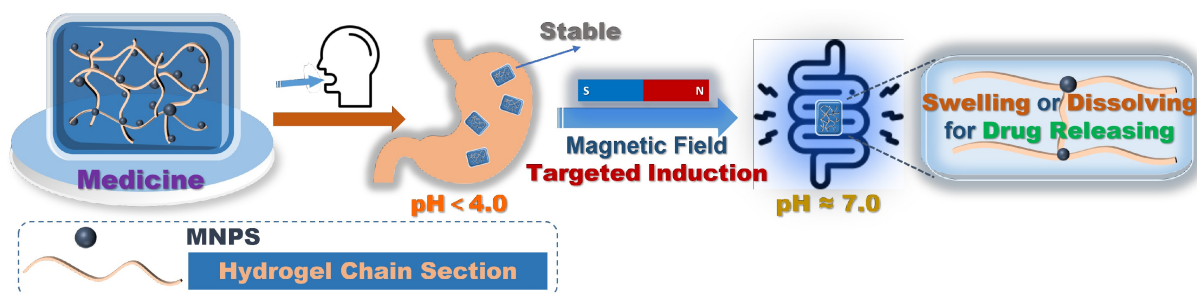


图 8 磁凝胶在药物控制释放中的示意图

Figure 8 The schematic diagram for drug control and release during therapy with medicine based on the magnetic hydrogels

凝胶并不能满足需求。借助磁性水凝胶的精准靶向控制并加载多重响应对于运载药物显得尤为必要。Mahdavinia 等^[71]通过在甲基纤维素-聚丙烯酰胺/锂皂石 (HPMC-PAALap) 上原位生成 MNPS,得到具有磁响应和 pH 响应的水凝胶,双氯芬酸钠的控释研究表明,在 $\text{pH}=7.4$ 时释放药物的量明显多于 $\text{pH}=1.2$ 时,且具备磁响应性和定位能力。又如,Rutnakornpituk 等^[72]通过自由基聚合羧甲基纤维素钠 (CMC) 与 NIPAM,再利用乳化交联手段负载 MNPS,成功制备出了一种具有 pH 响应、热敏感性和磁响应的水凝胶微球。研究表明,高于其临界转变温度会使 PNIPAM 收缩从而使得包藏的药物受到挤压导致释放量增加,并且在中性和酸性溶液中,CMC 链之间的羧

酸根与周围的水会形成更多的氢键,导致包覆于微球中的药物难以释放。可见,具有多响应的智能水凝胶能更加轻松地运送药物、释放药物。

4.4 组织工程

组织工程是将生物学和工程学原理应用于受损组织的代替品开发^[73]。水凝胶是由具有三维网状结构的亲水高分子组成,由于其高含水量、生物相容性好且易于加工,在组织工程上有着巨大的潜力。天然高分子材料具有良好的生物相容性和生物降解性,但其相对固定的结构使在应用时按需调控性变差^[74]。合成高分子材料可以在制备过程中控制其结构、机械性能甚至是分子量^[75],因此在组织工程中往往是将天然高分子与合成高分子协同使用互相弥补其缺点^[76]。由单纯的高分子形成的水凝胶并不能胜任促进细胞分化、修复受损

组织和物质运输的重任,而结合了功能性的纳米材料则能通过远程的信号指导体内组织的活动^[77]。其中 MNPS 能通过外部磁场指导细胞分化,并且通过调节其浓度和磁场强度调整材料的应用范围^[78]。

研究表明在外部磁场中磁性水凝胶能为骨骼的形成、牙本质的再生以及血管形成提供动态的机械刺激^[79,80]。通过合成高分子与天然高分子协同模拟生物组织的构成,再加入 MNPS 提高其干细胞分化能力和远程控制能力,这样的策略不失

为一种理想的组织修复方法^[81]。但是这样制备出的水凝胶往往力学性能不足抗疲劳性较差。基于此,如图 9 所示,Wang 等^[82]提出将水凝胶前趋体溶液通过真空浸渍渗透到纤维素原纤维骨架的微通道中,利用骨架的各向异性结构成功制备出用于骨修复的坚固且低成本的水凝胶复合材料。而这种排布整齐的纤维素骨架只需要将天然松木进行脱木质素处理即可获得,更重要的是该方法可适用于不同的前趋体溶液,且可通过调控 MNPS 的浓度和表面特性来实现该水凝胶的进一步功能化。

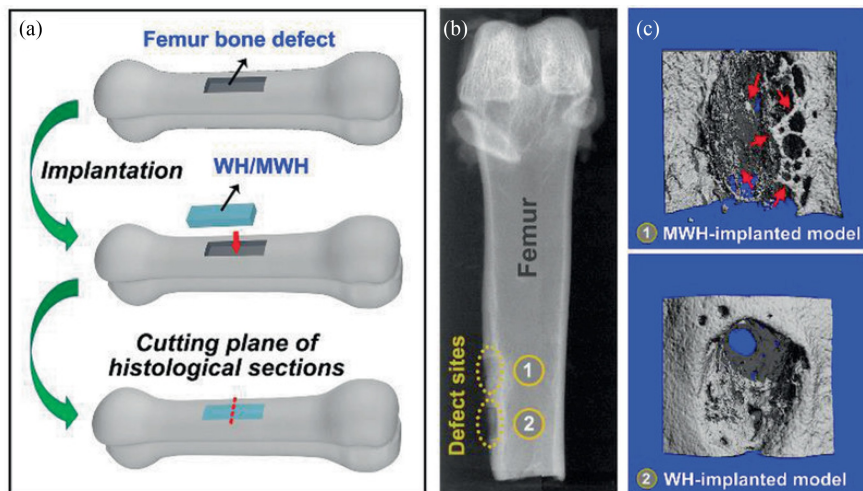


图 9 磁性水凝胶在组织工程中的应用。(a)水凝胶手术过程示意图,(b)分别植入 WH 和 MWH 的两个相邻骨缺损部位的 X 射线图像,(c) MWH(上)和 WH(下)支架治疗的股骨缺损的 Micro-CT 重建模型。

(红色箭头表示新骨长入 MWH 支架)^[82](2021 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 9 Application of magnetic hydrogel in tissue engineering. (a) Schematic diagram of the surgical procedure. (b) X-ray image of two neighboring bone defect sites implanted with WH and MWH, respectively. (c) Micro-CT reconstructed models of the femoral defects treated with MWH (upper) and WH (bottom) scaffolds. Red arrows indicate the new bone ingrowth into the MWH scaffold. (Reprinted with permission from Ref. [82]; Copyright 2021 John Wiley and Sons)

4.5 环境治理

废水中含有大量的污染物,如重金属离子、染料和农药等不可降解且含有剧毒的成分会在生物圈中逐级积累。当摄入人体后会引发多种疾病。水凝胶作为一种易于分离的高吸附性多孔材料,在废水处理领域具有广阔的前景^[83~85]。相比于传统的水凝胶,MNPS 的加入会提高水凝胶孔隙的大小,增加水凝胶的比表面积并增加其机械强度。如图 10 所示,磁性水凝胶的吸附性源于聚合物链段中含有的大量羧基、羟基和氨基等官能团,通过与污染物之间形成氢键、静电吸附或络合的方式,将污染物富集并困在水凝胶中^[86]。

依靠磁性材料所特有的磁分离特性,可使得

处理完污水的水凝胶能轻易被收集。例如,传统的纤维基吸附材料往往需要通过离心或者过滤的方法分离收集,而通过原位生成的方式将纤维素与 MNPS 相结合得到的新型吸附剂,不但具有高的吸附性能且通过磁分离并回收^[87]。多孔的吸附材料具有高表面积和高度互连的孔结构,这些结构能极大地提高吸附量,但是其制备工艺复杂,成本高昂。Wang 等^[88]将硅烷改性的 MNPS 用于稳定 Pickering HIPEs 而后聚合,在除去有机相后得到磁性的大孔水凝胶,可大量吸附 Cd^{2+} 和 Pb^{2+} ,在经过 5 个吸附-解吸循环后依然保持较高的吸附量。MNPS 的引入极大地改善了吸附剂的再利用效果。然而,污染物的吸附并不是处理的终点,在

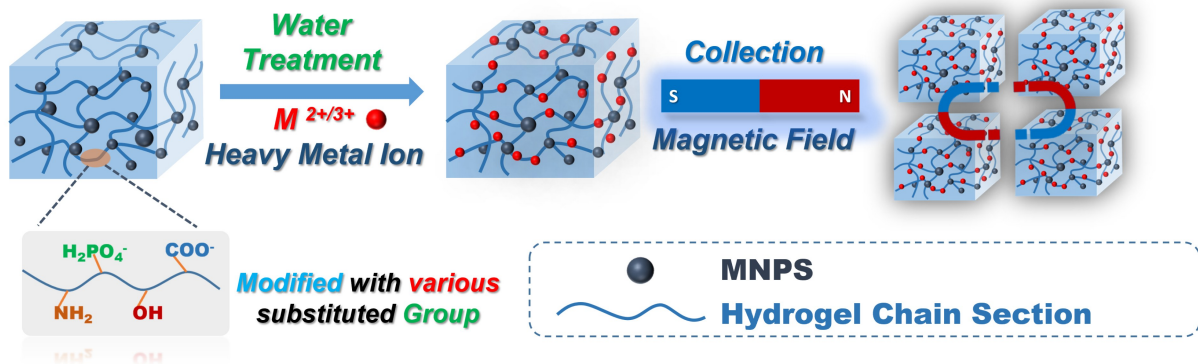


图 10 磁凝胶用于处理水中重金属离子的示意图

Figure 10 The schematic diagram for water treatment (within heavy metal ions) with the magnetic hydrogels

传统的污染处理体系中,常使用 Fe^{2+} 与 H_2O_2 反应形成高氧化电势的羟基自由基来分解有机污染物,但这类体系极易造成二次污染。随着研究的不断深入,已经证明 MNPS 在水凝胶中不但能使其易分离,还可催化降解有机污染物^[89]。基于此,磁性水凝胶有望作为新一代的污染物处理技术,优化当前的污水处理系统。

5 总结与展望

在过去的几十年中,磁性水凝胶迅猛发展为生物医学和环境保护做出了显著的贡献。MNPS 的成功构入,增强了水凝胶的机械性能,提高了吸附能力,赋予了水凝胶丰富的磁性。为得到性能优越的凝胶体材料,MNPS 和聚合物链的合理设计显得尤为重要。在制备方面,通过混合的方式构建磁性水凝胶是较为便捷的方法,而对于通过简单的磁组装方式所制备的各向异性磁性水凝胶,虽然现阶段控制手段略受限但更具吸引力及发展前景。也正是由于制备策略的多样化,磁性水凝胶能容纳更多的功能,从而在生物医药、组织工程及环境治理等方面具有更广阔的应用前景。

从应用角度出发,未来在磁性水凝胶的设计研究中会更加侧重于以下几个方面:

(1)在目前的研究中采用的 MNPS 磁响应性依旧不够,尤其用于医学领域时使用高磁响应的 MNPS,可以减少细胞毒性和外部高磁场带来的风险;

(2)单一的磁性水凝胶的应用范围具有一定的局限性,在兼顾多功能响应的前提下,除了考虑使其适应生物体内复杂多变的环境外,要更加注重评判其生物相容性及可降解性;

(3)将水凝胶的制备与 3D 打印、光固化、静电

纺丝和冷冻浇铸等先进制造技术相结合,以寻求一种简便、可控、通用性强的策略为目标,推进其在生物医学上的应用。

参考文献:

- [1] Gong, J. P.; Katsuyama, Y.; Kurokawa, T.; Osada, Y. Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength. *Adv. Mater.*, **2003**, 15(14), 1155-1158.
- [2] Liu, Y.; Zhang, K. H.; Ma, J. H.; Vancso, G. J. Thermoresponsive semi-IPN hydrogel microfibers from continuous fluidic processing with high elasticity and fast actuation. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9(1), 901-908.
- [3] Haraguchi, K.; Takehisa, T. Nanocomposite hydrogels: a unique organic-inorganic network structure with extraordinary mechanical, optical, and swelling/de-swelling properties. *Adv. Mater.*, **2002**, 14(16), 1120.
- [4] Liang, S. M.; Hu, J.; Wu, Z. L.; Kurokawa, T.; Gong, J. P. Toughness enhancement and stick-slip tearing of double-network hydrogels in poly(ethylene glycol) solution. *Macromolecules*, **2012**, 45(11), 4758-4763.
- [5] Yu, S. J.; Wang, C.; Yu, J. C.; Wang, J. Q.; Lu, Y.; Zhang, Y. Q.; Zhang, X. D.; Hu, Q. Y.; Sun, W. J.; He, C. L.; Chen, X. S.; Gu, Z. Injectable bioresponsive gel depot for enhanced immune checkpoint blockade. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(28), 1801527.
- [6] Muya, F. N.; Sunday, C. E.; Baker, P.; Iwuoha, E. Environmental remediation of heavy metal ions from aqueous solution through hydrogel adsorption; a critical review. *Water Sci. Technol.*, **2016**, 73(5), 983-992.

- [7] Shao, D. D.; Xu, K. K.; Song, X. J.; Hu, J. H.; Yang, W. L.; Wang, C. C. Effective adsorption and separation of lysozyme with PAA-modified Fe_3O_4 @silica core/shell microspheres. *J. Colloid Interface Sci.*, **2009**, 336(2), 526-532.
- [8] Latham, A. H.; Williams, M. E. Controlling transport and chemical functionality of magnetic nanoparticles. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41(3), 411-420.
- [9] Cao, S. W.; Zhu, Y. J.; Ma, M. Y.; Li, L.; Zhang, L. Hierarchically nanostructured magnetic hollow spheres of Fe_3O_4 and $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$: preparation and potential application in drug delivery. *J. Phys. Chem. C*, **2008**, 112(6), 1851-1856.
- [10] Wang, Z. L.; Wu, Z. E.; Sun, N.; Cao, Y.; Cai, X.; Yuan, F.; Zou, H. Q.; Xing, C. G.; Pei, R. J. Antifouling hydrogel-coated magnetic nanoparticles for selective isolation and recovery of circulating tumor cells. *J. Mater. Chem. B*, **2021**, 9(3), 677-682.
- [11] Hu, K.; Sun, J. F.; Guo, Z. B.; Wang, P.; Chen, Q.; Ma, M.; Gu, N. A novel magnetic hydrogel with aligned magnetic colloidal assemblies showing controllable enhancement of magnetothermal effect in the presence of alternating magnetic field. *Adv. Mater.*, **2015**, 27(15), 2507-2514.
- [12] Nandwana, V.; Ryoo, S. R.; Zheng, T.; You, M. M.; Dravid, V. P. Magnetic nanostructure-coated thermoresponsive hydrogel nanoconstruct as a smart multimodal theranostic platform. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2019**, 5(6), 3049-3059.
- [13] Liu, K. Z.; Han, L.; Tang, P. F.; Yang, K. M.; Gan, D. L.; Wang, X.; Wang, K. F.; Ren, F. Z.; Fang, L. M.; Xu, Y. G.; Lu, Z. F.; Lu, X. An anisotropic hydrogel based on mussel-inspired conductive ferrofluid composed of electromagnetic nanohybrids. *Nano Lett.*, **2019**, 19(12), 8343-8356.
- [14] Kalfus, J.; Singh, N.; Lesser, A. J. Reinforcement in nano-filled PAA hydrogels. *Polymer*, **2012**, 53(13), 2544-2547.
- [15] Luo, X. X.; Zhu, L. P.; Wang, Y. C.; Li, J. Y.; Nie, J. J.; Wang, Z. L. A flexible multifunctional triboelectric nanogenerator based on MXene/PVA hydrogel. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(38), 2104928.
- [16] Zhong, M.; Liu, Y. T.; Xie, X. M. Self-healable, super tough graphene oxide-poly(acrylic acid) nanocomposite hydrogels facilitated by dual cross-linking effects through dynamic ionic interactions. *J. Mater. Chem. B*, **2015**, 3(19), 4001-4008.
- [17] Yu, H. P.; Zhu, Y. J. Bioinspired flexible, high-strength, and versatile hydrogel with the fiber-board-and-mortar hierarchically ordered structure. *Nano Res.*, **2021**, 14(10), 3643-3652.
- [18] Jahanban-Esfahlan, R.; Derakhshankhah, H.; Haghshenas, B.; Massoumi, B.; Abbasian, M.; Jaymand, M. A bio-inspired magnetic natural hydrogel containing gelatin and alginate as a drug delivery system for cancer chemotherapy. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 156, 438-445.
- [19] Wang, W. D.; Zeng, Z. C.; Xiang, L.; Liu, C.; Diaz-Dussan, D.; Du, Z. G.; Asha, A. B.; Yang, W. S.; Peng, Y. Y.; Pan, M. F.; Narain, R.; Liu, J. F.; Zeng, H. B. Injectable self-healing hydrogel *via* biological environment-adaptive supramolecular assembly for gastric perforation healing. *ACS Nano*, **2021**, 15(6), 9913-9923.
- [20] Wang, M.; Chen, Y. J.; Khan, R.; Liu, H. Z.; Chen, C.; Chen, T.; Zhang, R. J.; Li, H. A fast self-healing and conductive nanocomposite hydrogel as soft strain sensor. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, **2019**, 567, 139-149.
- [21] Cheng, F. M.; Chen, H. X.; Li, H. D. Recent advances in tough and self-healing nanocomposite hydrogels for shape morphing and soft actuators. *Eur. Polym. J.*, **2020**, 124, 109448.
- [22] Li, X. B.; He, L. Z.; Li, Y. F.; Chao, M. Y.; Li, M. K.; Wan, P. B.; Zhang, L. Q. Healable, degradable, and conductive MXene nanocomposite hydrogel for multifunctional epidermal sensors. *ACS Nano*, **2021**, 15(4), 7765-7773.
- [23] Wu, W.; Wu, Z. H.; Yu, T.; Jiang, C. Z.; Kim, W. S. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2015**, 16(2), 023501.
- [24] Xie, W. S.; Gao, Q.; Wang, D.; Wang, W.; Yuan, J.; Guo, Z. H.; Yan, H.; Wang, X. M.; Sun, X. D.; Zhao, L. Y. Melatonin potentiates "inside-out" nano-thermotherapy in human breast cancer cells: a potential cancer target multimodality treatment based on melatonin-loaded nanocomposite particles. *Int. J. Nanomed.*, **2017**, 12, 7351-7363.
- [25] Wu, W.; Xiao, X. H.; Zhang, S. F.; Peng, T.

- C. ; Zhou, J. ; Ren, F. ; Jiang, C. Z. Synthesis and magnetic properties of maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) short-nanotubes. *Nanoscale Res. Lett.*, **2010**, 5 (9), 1474-1479.
- [26] Lee, B. H. ; Ahn, B. S. ; Kim, D. G. ; Oh, S. T. ; Jeon, H. ; Ahn, J. ; Kim, Y. D. Microstructure and magnetic properties of nanosized Fe-Co alloy powders synthesized by mechanochemical and mechanical alloying process. *Mater. Lett.*, **2003**, 57(5-6), 1103-1107.
- [27] Roth, H. C. ; Schwaminger, S. P. ; Schindler, M. ; Wagner, F. E. ; Berensmeier, S. Influencing factors in the CO-precipitation process of superparamagnetic iron oxide nano particles: a model based study. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2015**, 377, 81-89.
- [28] Pereira, C. ; Pereira, A. M. ; Fernandes, C. ; Rocha, M. ; Mendes, R. ; Fernández-García, M. P. ; Guedes, A. ; Tavares, P. B. ; Grenèche, J. M. ; Araújo, J. P. ; Freire, C. Superparamagnetic MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe, Co, Mn}$) nanoparticles: tuning the particle size and magnetic properties through a novel one-step coprecipitation route. *Chem. Mater.*, **2012**, 24(8), 1496-1504.
- [29] Lin, S. ; Lin, K. F. ; Lu, D. N. ; Liu, Z. Preparation of uniform magnetic iron oxide nanoparticles by co-precipitation in a helical module microchannel reactor. *J. Environ. Chem. Eng.*, **2017**, 5(1), 303-309.
- [30] Ahmadi, S. ; Chia, C. H. ; Zakaria, S. ; Saeedfar, K. ; Asim, N. Synthesis of Fe_3O_4 nanocrystals using hydrothermal approach. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2012**, 324(24), 4147-4150.
- [31] Bhavani, P. ; Rajababu, C. H. ; Arif, M. D. ; Reddy, I. V. S. ; Reddy, N. R. Synthesis of high saturation magnetic iron oxide nanomaterials *via* low temperature hydrothermal method. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2017**, 426, 459-466.
- [32] Deng, H. ; Li, X. L. ; Peng, Q. ; Wang, X. ; Chen, J. P. ; Li, Y. D. Monodisperse magnetic single-crystal ferrite microspheres. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44(18), 2782-2785.
- [33] Viau, G. ; Toneguzzo, P. ; Pierrard, A. ; Acher, O. ; Fiévet-Vincent, F. ; Fiévet, F. Heterogeneous nucleation and growth of metal nanoparticles in polyols. *Scr. Mater.*, **2001**, 44(8-9), 2263-2267.
- [34] Hyeon, T. ; Lee, S. S. ; Park, J. ; Chung, Y. ; Na, H. B. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123(51), 12798-12801.
- [35] Park, J. ; An, K. ; Hwang, Y. ; Park, J. G. ; Noh, H. J. ; Kim, J. Y. ; Park, J. H. ; Hwang, N. M. ; Hyeon, T. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat. Mater.*, **2004**, 3 (12), 891-895.
- [36] Dong, W. T. ; Zhu, C. S. Use of ethylene oxide in the sol-gel synthesis of $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles from Fe(III) salts. *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12(6), 1676-1683.
- [37] Lemine, O. M. ; Omri, K. ; Zhang, B. ; El Mir, L. ; Sajieddine, M. ; Alyamani, A. ; Bououdina, M. Sol-gel synthesis of 8nm magnetite (Fe_3O_4) nanoparticles and their magnetic properties. *Superlattices Microstruct.*, **2012**, 52(4), 793-799.
- [38] Woo, K. ; Lee, H. J. ; Ahn, J. P. ; Park, Y. S. Sol-gel mediated synthesis of Fe_2O_3 nanorods. *Adv. Mater.*, **2003**, 15(20), 1761-1764.
- [39] Zhang, Z. Q. ; Kim, Y. M. ; Song, S. C. Injectable and quadruple-functional hydrogel as an alternative to intravenous delivery for enhanced tumor targeting. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(38), 34634-34644.
- [40] Lin, H. Y. ; Huang, H. Y. ; Shiue, S. J. ; Cheng, J. K. Osteogenic effects of inductive coupling magnetism from magnetic 3D printed hydrogel scaffold. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2020**, 504, 166680.
- [41] Ispas, G. M. ; Porav, S. ; Gligor, D. ; Turcu, R. ; Craciunescu, I. Magnetic hydrogel composites based on cross-linked poly (acrylic acid) used as a recyclable adsorbent system for nitrates. *Water Environ. J.*, **2020**, 34(S1), 916-928.
- [42] Alshammari, H. A. ; Akdogan, N. G. ; Erkoç, P. ; Akdogan, O. Synthesis of magneto-responsive microswimmers for biomedical applications. *AIP Adv.*, **2021**, 11(2), 025312.
- [43] Su, H. Y. ; Han, X. D. ; He, L. H. ; Deng, L. H. ; Yu, K. ; Jiang, H. ; Wu, C. Q. ; Jia, Q. M. ; Shan, S. Y. Synthesis and characterization of magnetic dextran nanogel doped with iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging probe. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, 128, 768-774.
- [44] Brunsen, A. ; Utech, S. ; Maskos, M. ; Knoll, W. ; Jonas, U. Magnetic composite thin films of Fe_xO_y nanoparticles and photocrosslinked dextran

- hydrogels. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2012**, 324 (8), 1488-1497.
- [45] Liu, K.; Pan, X. F.; Chen, L. H.; Huang, L. L.; Ni, Y. H.; Liu, J.; Cao, S. L.; Wang, H. P. Ultrasoft self-healing nanoparticle-hydrogel composites with conductive and magnetic properties. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2018**, 6(5), 6395-6403.
- [46] Farzaneh, S.; Hosseinzadeh, S.; Samanipour, R.; Hatamie, S.; Ranjbari, J.; Khojasteh, A. Fabrication and characterization of cobalt ferrite magnetic hydrogel combined with static magnetic field as a potential bio-composite for bone tissue engineering. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2021**, 64, 102525.
- [47] 蒋山泉, 邓小红, 李强, 凌立新, 孙向卫. 磁性半互穿网络智能水凝胶的合成及性质评价. *高分子通报*, **2020**, (2), 47-53.
- [48] Hua, R.; Li, Z. K. Sulfhydryl functionalized hydrogel with magnetism: synthesis, characterization, and adsorption behavior study for heavy metal removal. *Chem. Eng. J.*, **2014**, 249, 189-200.
- [49] Reddy, N. N.; Ravindra, S.; Reddy, N. M.; Rajinikanth, V.; Raju, K. M.; Vallabhapurapu, V. S. Temperature responsive hydrogel magnetic nanocomposites for hyperthermia and metal extraction applications. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2015**, 394, 237-244.
- [50] Sivudu, K. S.; Rhee, K. Y. Preparation and characterization of pH-responsive hydrogel magnetite nanocomposite. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, **2009**, 349(1-3), 29-34.
- [51] Samal, S. K.; Dash, M.; Shelyakova, T.; Declercq, H. A.; Uhlarz, M.; Bañobre-López, M.; Dubruel, P.; Cornelissen, M.; Herrmannsdörfer, T.; Rivas, J.; Padeletti, G.; De Smedt, S.; Braeckmans, K.; Kaplan, D. L.; Dediu, V. A. Biomimetic magnetic silk scaffolds. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(11), 6282-6292.
- [52] Ziv-Polat, O.; Skaat, H.; Shahar, A.; Margel, S. Novel magnetic fibrin hydrogel scaffolds containing thrombin and growth factors conjugated iron oxide nanoparticles for tissue engineering. *Int. J. Nanomedicine*, **2012**, 7, 1259-1274.
- [53] Anirudhan, T. S.; Dilu, D.; Sandeep, S. Synthesis and characterisation of chitosan crosslinked- β -cyclodextrin grafted silylated magnetic nanoparticles for controlled release of Indomethacin. *J. Magn. Magn. Mater.*, **2013**, 343, 149-156.
- [54] Hua, M. T.; Wu, S. W.; Ma, Y. F.; Zhao, Y. S.; Chen, Z. L.; Frenkel, I.; Strzalka, J.; Zhou, H.; Zhu, X. Y.; He, X. M. Strong tough hydrogels *via* the synergy of freeze-casting and salting out. *Nature*, **2021**, 590(7847), 594-599.
- [55] Arslan, H.; Nojoomi, A.; Jeon, J.; Yum, K. 3D printing of anisotropic hydrogels with bioinspired motion. *Adv. Sci.*, **2018**, 6(2), 1800703.
- [56] Omidinia-Anarkoli, A.; Boesveld, S.; Tuvshindorj, U.; Rose, J. C.; Haraszti, T.; De Laporte, L. An injectable hybrid hydrogel with oriented short fibers induces unidirectional growth of functional nerve cells. *Small*, **2017**, 13(36), 1702207.
- [57] Zhou, Z. J.; Yang, L. J.; Gao, J. H.; Chen, X. Y. Structure-relaxivity relationships of magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Adv. Mater.*, **2019**, 31(8), 1804567.
- [58] Wang, Z. L.; Xue, X. D.; Lu, H. W.; He, Y. X.; Lu, Z. W.; Chen, Z. J.; Yuan, Y.; Tang, N.; Dreyer, C. A.; Quigley, L.; Curro, N.; Lam, K. S.; Walton, J. H.; Lin, T. Y.; Louie, A. Y.; Gilbert, D. A.; Liu, K.; Ferrara, K. W.; Li, Y. P. Two-way magnetic resonance tuning and enhanced subtraction imaging for non-invasive and quantitative biological imaging. *Nat. Nanotechnol.*, **2020**, 15(6), 482-490.
- [59] Ribeiro, M.; Boudoukhani, M.; Belmonte-Reche, E.; Genicio, N.; Sillankorva, S.; Gallo, J.; Rodríguez-Abreu, C.; Moulai-Mostefa, N.; Bañobre-López, M. Xanthan-Fe₃O₄ nanoparticle composite hydrogels for non-invasive magnetic resonance imaging and magnetically assisted drug delivery. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2021**, 4(8), 7712-7729.
- [60] Song, R.; Murphy, M.; Li, C. S.; Ting, K.; Soo, C.; Zheng, Z. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug Des. Devel. Ther.*, **2018**, 12, 3117-3145.
- [61] de León-Rodríguez, L. M.; Martins, A. F.; Pinho, M. C.; Rofsky, N. M.; Sherry, A. D. Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2015**, 42(3), 545-565.
- [62] Kratz, F.; Senter, P.; Steinhagen, H. Drug delivery in oncology: from basic research to cancer therapy. Weinheim: Wiley-VCH, **2011**, 1-31.

- [63] Hayashi, K.; Sakamoto, W.; Yogo, T. Smart ferrofluid with quick gel transformation in tumors for MRI-guided local magnetic thermochemotherapy. *Adv. Funct. Mater.*, **2016**, 26(11), 1708-1718.
- [64] Gao, F.; Xie, W. S.; Miao, Y. Q.; Wang, D.; Guo, Z. H.; Ghosal, A.; Li, Y. S.; Wei, Y.; Feng, S. S.; Zhao, L. Y.; Fan, H. M. Magnetic hydrogel with optimally adaptive functions for breast cancer recurrence prevention. *Adv. Healthc. Mater.*, **2019**, 8(14), 1900203.
- [65] Wang, C. Y.; Zhao, N. Y.; Huang, Y. X.; He, R.; Xu, S. C.; Yuan, W. Z. Coordination of injectable self-healing hydrogel with Mn-Zn ferrite@mesoporous silica nanospheres for tumor MR imaging and efficient synergistic magnetothermal-chemo-chemodynamic therapy. *Chem. Eng. J.*, **2020**, 401, 126100.
- [66] Lin, L. S.; Song, J. B.; Song, L.; Ke, K. M.; Liu, Y. J.; Zhou, Z. J.; Shen, Z. Y.; Li, J.; Yang, Z.; Tang, W.; Niu, G.; Yang, H. H.; Chen, X. Y. Simultaneous Fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO₂-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, **2018**, 57(18), 4902-4906.
- [67] Hoare, T. R.; Kohane, D. S. Hydrogels in drug delivery: progress and challenges. *Polymer*, **2008**, 49(8), 1993-2007.
- [68] Yang, J.; Cho, G.; Lee, T. G.; Kim, B. pH-responsive hydrogel microparticles as intelligent delivery carriers for α -MSH antagonists. *AIChE J.*, **2011**, 57(7), 1919-1925.
- [69] Campbell, S. B.; Patenaude, M.; Hoare, T. Injectable superparamagnets; highly elastic and degradable poly(*N*-isopropylacrylamide)-superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) composite hydrogels. *Biomacromolecules*, **2013**, 14(3), 644-653.
- [70] Zhang, D.; Sun, P.; Li, P.; Xue, A. B.; Zhang, X. K.; Zhang, H. Y.; Jin, X. B. A magnetic chitosan hydrogel for sustained and prolonged delivery of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of bladder cancer. *Biomaterials*, **2013**, 34(38), 10258-10266.
- [71] Mahdavinia, G. R.; Ettehadi, S.; Amini, M.; Sabzi, M. Synthesis and characterization of hydroxypropyl methylcellulose-*g*-poly(acrylamide)/LAPONITE® RD nanocomposites as novel magnetic- and pH-sensitive carriers for controlled drug release. *RSC Adv.*, **2015**, 5(55), 44516-44523.
- [72] Rodkate, N.; Rutnakornpituk, B.; Wichai, U.; Ross, G.; Rutnakornpituk, M. Smart carboxymethylchitosan hydrogels that have thermo- and pH-responsive properties. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2015**, 132(8), 41505.
- [73] Langer, R.; Vacanti, J. P. Tissue engineering. *Science*, **1993**, 260(5110), 920-926.
- [74] Li, Y. L.; Rodrigues, J.; Tomás, H. Injectable and biodegradable hydrogels: gelation, biodegradation and biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(6), 2193-2221.
- [75] Macdougall, L. J.; Pérez-Madrigal, M. M.; Shaw, J. E.; Worch, J. C.; Sammon, C.; Richardson, S. M.; Dove, A. P. Using stereochemistry to control mechanical properties in thiol-yne click-hydrogels. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(49), 25856-25864.
- [76] Annabi, N.; Tamayol, A.; Uquillas, J. A.; Akbari, M.; Bertassoni, L. E.; Cha, C.; Camci-Unal, G.; Dokmeci, M. R.; Peppas, N. A.; Khademhosseini, A. 25th anniversary article: rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Adv. Mater.*, **2014**, 26(1), 85-123.
- [77] Zhai, X. Y.; Ruan, C. S.; Shen, J.; Zheng, C. P.; Zhao, X. L.; Pan, H. B.; Lu, W. W. Clay-based nanocomposite hydrogel with attractive mechanical properties and sustained bioactive ion release for bone defect repair. *J. Mater. Chem. B*, **2021**, 9(10), 2394-2406.
- [78] Brady, M. A.; Talvard, L.; Vella, A.; Ethier, C. R. Bio-inspired design of a magnetically active trilayered scaffold for cartilage tissue engineering. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **2017**, 11(4), 1298-1302.
- [79] Shuai, C. J.; Yang, W. J.; He, C. X.; Peng, S. P.; Gao, C. D.; Yang, Y. W.; Qi, F. W.; Feng, P. A magnetic micro-environment in scaffolds for stimulating bone regeneration. *Mater. Des.*, **2020**, 185, 108275.
- [80] Han, X.; Tang, S. J.; Wang, L.; Xu, X. Q.; Yan, R. H.; Yan, S.; Guo, Z. B.; Hu, K.; Yu, T. T.; Li, M. P.; Li, Y. Q.; Zhang, F. M.; Gu, N. Multicellular spheroids formation on hydrogel enhances osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells under magnetic

- nanoparticles induction. *Int. J. Nanomed.*, **2021**, 16, 5101-5115.
- [81] Zhang, N. Y.; Lock, J.; Sallee, A.; Liu, H. N. Magnetic nanocomposite hydrogel for potential cartilage tissue engineering; synthesis, characterization, and cytocompatibility with bone marrow derived mesenchymal stem cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(37), 20987-20998.
- [82] Wang, X. F.; Fang, J.; Zhu, W. W.; Zhong, C. X.; Ye, D. D.; Zhu, M. Y.; Lu, X.; Zhao, Y. S.; Ren, F. Z. Bioinspired highly anisotropic, ultrastrong and stiff, and osteoconductive mineralized wood hydrogel composites for bone repair. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(20), 2010068.
- [83] Arayaphan, J.; Maijan, P.; Boonsuk, P.; Chantarak, S. Synthesis of photodegradable cassava starch-based double network hydrogel with high mechanical stability for effective removal of methylene blue. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 168, 875-886.
- [84] Zhou, G. Y.; Luo, J. M.; Liu, C. B.; Chu, L.; Crittenden, J. Efficient heavy metal removal from industrial melting effluent using fixed-bed process based on porous hydrogel adsorbents. *Water Res.*, **2018**, 131, 246-254.
- [85] Sarmah, D.; Karak, N. Double network hydrophobic starch based amphoteric hydrogel as an effective adsorbent for both cationic and anionic dyes. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 242, 116320.
- [86] Fosso-Kankeu, E.; Mittal, H.; Waanders, F.; Ntwampe, I. O.; Ray, S. S. Preparation and characterization of gum karaya hydrogel nanocomposite flocculant for metal ions removal from mine effluents. *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, **2016**, 13(2), 711-724.
- [87] Zhang, H.; Luan, Q.; Tang, H.; Huang, F. H.; Zheng, M. M.; Deng, Q. C.; Xiang, X.; Yang, C.; Shi, J.; Zheng, C.; Zhou, Q. Removal of methyl orange from aqueous solutions by adsorption on cellulose hydrogel assisted with Fe_2O_3 nanoparticles. *Cellulose*, **2017**, 24(2), 903-914.
- [88] Zhu, Y. F.; Zheng, Y. A.; Wang, F.; Wang, A. Q. Fabrication of magnetic macroporous chitosan-g-poly(acrylic acid) hydrogel for removal of Cd^{2+} and Pb^{2+} . *Int. J. Biol. Macromol.*, **2016**, 93, 483-492.
- [89] Zhu, X. Y.; Zhang, L. H.; Zou, G. L.; Chen, Q.; Guo, Y. L.; Liang, S. M.; Hu, L. J.; North, M.; Xie, H. B. Carboxylcellulose hydrogel confined- Fe_3O_4 nanoparticles catalyst for Fenton-like degradation of Rhodamine B. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 180, 792-803.