

• 综述 •

刺激响应性水凝胶在肿瘤治疗中的研究进展

张攀¹, 吕福杰², 范治平^{1*}, 程萍³, 韩军^{1*}

(1. 聊城大学生物制药研究院, 聊城 252059; 2. 山东省聊城市中医医院, 聊城 252059;
3. 聊城高新生物技术有限公司, 聊城 252059)

摘要:恶性肿瘤的治疗在临床中一直备受关注, 由于肿瘤细胞的浸润性和顽固性, 常规治疗通常会产生严重的毒副作用。相较于全身化疗, 局部载药水凝胶的使用显著降低了全身毒性并可实现药物在肿瘤部位的持续递送。此外, 经物理掺杂或化学修饰的刺激响应性水凝胶, 还可响应环境条件变化(如温度、pH、光等), 实现原位交联和药物可控释放, 大大提高了临床顺应性和药物递送效率。本综述分类讨论了用于肿瘤治疗的刺激响应性水凝胶的设计策略; 汇总了近年来此类水凝胶的研究进展及其药物递送方案; 并针对该领域存在的实际问题提出了可能的发展方向。

关键词:刺激响应性水凝胶; 刺激响应性; 水凝胶; 药物控释; 药物递送系统; 抗肿瘤

Research Progress of Stimulus-responsive Hydrogels in Cancer Treatment

ZHANG Pan¹, LV Fu-jie², FAN Zhi-ping^{1*}, CHENG Ping³, HAN Jun^{1*}

(1. *Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China*;
2. *Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252059, China*;
3. *Liaocheng High-Tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China*)

Abstract: The treatment of malignant tumor has always attracted much attention in clinical practice. Due to the invasiveness and recalcitrance of tumor cells, conventional treatment schedules generally produce serious toxic side effects. Compared with systemic chemotherapy, the administration of local medical-loaded gels significantly reduces systemic toxicity and enables sustained drug delivery at the tumor site. In addition, stimulation-responsive hydrogels with physical doping or chemical modification can respond to changes in environmental conditions (*e. g.*, temperature, pH, light), achieve gelation *in situ*, and controlled drug release, which greatly enhances clinical compliance and efficiency of drug delivery. In this review, we classified and discussed the design strategies of stimulation-responsive hydrogels and summarized the research progress of such hydrogels for tumor treatment in recent years and their drug delivery schemes. Finally, the possible development direction of this field is proposed according to some existing problems.

Keywords: Stimulus-responsive hydrogels; Stimulus responsive; Hydrogels; Drug controlled release; Drug delivery systems; Antitumor

癌症是世界上威胁人类健康的恶性疾病之一, 并且随着社会老龄化进程的加速, 人群患病比

例也在飞速上升^[1]。目前的癌症治疗包括手术、化疗、放疗和免疫治疗。在临床肿瘤治疗中, 切除

收稿: 2022-08-08; 修回: 2022-09-21

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项项目(2017ZX09201003-013), 山东省自然科学基金(ZR2021ME127, ZR2016EL04), 山东省抗体制药协同创新中心开放课题(CIC-AD1833), 聊城大学博士基金(318051609), 山东省泰山学者研究基金(319190201)资助项目

* 通讯联系人: 范治平, E-mail: Fanzhiping@lccu.edu.cn; 韩军, E-mail: junhanmail@163.com

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.05.002

法^[2]是主要策略,但这种方案不仅会造成组织损失、器官功能损害,而且会对身心健康造成额外损害。而药物化疗和射线放疗也均会引起严重的副作用,如神经性疾病、免疫副作用、泌尿生殖系统功能障碍等。恶性组织的浸润性生长、过度活跃的增殖能力和微环境特性的协同作用^[3]常导致癌症不可控制的复发。为了提高疗效,最大程度减少副作用,近年来提出了许多新的药物递送策略。水凝胶具有出色的生物相容性和良好的药物运载能力^[4],作为一种高效的药物递送策略,近年来已被广泛用于癌症治疗。

水凝胶是由亲水聚合物交织而成的三维网状材料,具有强大的吸水能力和多种可调节性能^[5]。根据聚合物来源,水凝胶可分为天然高分子水凝胶和合成高分子水凝胶。藻酸盐^[6]、胶原^[7]、透明质酸(hyaluronic acid, HA)^[8]、明胶^[9]、壳聚糖^[10]和纤维素^[11]等是代表性的天然高分子材料,并被广泛应用于药物包埋和组织填充。此外,合成高分子材料也品类繁多,包括聚酯类、聚丙烯酸类等。根据水凝胶形态,还可将其分为宏观水凝胶(柱状、球状、多孔海绵状等)和微观水凝胶(纳米级和微米级)^[12]。宏观水凝胶是指尺寸大于毫米的凝胶,一般通过手术植入发挥癌症治疗作用。与宏观水凝胶相比,微观水凝胶可通过注射给药,较大的比表面积为功能化修饰提供了诸多便利,并且其尺寸优势增强了通过组织屏障的能力^[13]从而使其逐渐成为研究热点。根据水凝胶性能及特性,可将其分为传统水凝胶和刺激响应性水凝胶。相比传统水凝胶,刺激响应性水凝胶能对特定信号作出反应(体积变化、相变等),从而使得治疗过程可控。通过掺杂或引入特殊的基团,使其对酸碱度、可见光、温度、近红外(near-infrared spectroscopy, NIR)、交变磁场(alternating magnetic field, AMF)、超声波和生物活性因子等外界条件产生响应,进而调控药物释放。此外,部分水凝胶具有特殊性质,如可注射性^[14]、自组装性^[15]、自愈性^[16]、独特的导电性^[17]和可调机械性等。这些独特性能给予研究人员更多的设计选择,并赋予多功能水凝胶在癌症治疗中广阔的发展空间。

水凝胶作为药物递送系统(drug delivery system, DDS)的重要成员,已成功应用于组织再生、抗炎、抗菌和抗肿瘤药物的运载^[18]。我们课题组近年来也开发出系列基于天然高分子基载药水凝

胶^[19~21]。此外,肿瘤治疗的另一个不可忽视的副作用是对正常组织的侵犯,这可能会降低患者的生活质量,甚至威胁生命。因此,近年来提出了一种“一举两得”的思路:即首先清除肿瘤组织,随后提供合适的支架或刺激因子以利于第二阶段的组织再生。由于水凝胶具有对不同信号的特异响应性和可控的药物释放能力,其可以促进组织再生。一旦异常组织被清除,周围正常的宿主干细胞可以定向地移动到缺损区域,进而增殖分化形成新组织^[22]。

在此,我们综述了刺激响应性水凝胶在肿瘤治疗中的研究,并对其临床应用中面临的挑战和机遇进行了讨论。

1 水凝胶在肿瘤治疗中的应用

肿瘤可分为非实体瘤和实体瘤。主要区别有以下四点:(1)肿瘤形态不同:实体瘤都会形成肿块,通过CT、磁共振等影像学方法清晰可见。非实体瘤主要为造血系统肿瘤,肿瘤细胞主要存在于血液循环中,影像学检查不可见;(2)生长速度不同:实体瘤的生长速度一般慢于非实体瘤;(3)分期方法不同:实体瘤通常采用国际通用的TNM(Tumor Node Metastasis Classification)分期系统。非实体瘤不适用TNM系统分期,一般只观察血液中肿瘤细胞的比例;(4)治疗方法不同:实体瘤可采取手术、放/化疗以及免疫、靶向治疗等方法,而非实体瘤以化疗为主。癌症最广泛的治疗方案有手术、化学疗法和免疫疗法。在手术伤口部位应用受控的药物递送系统是减少手术后肿瘤复发的有效方法。水凝胶在肿瘤治疗领域的应用不仅减少了对健康组织和器官的毒副作用,而且最大程度抑制了局部肿瘤的复发。表1汇总了水凝胶用于肿瘤治疗的部分进展^[23~36]。

相比传统水凝胶,刺激响应性水凝胶能对外界刺激如pH^[37]、温度^[38]、酶^[39]等作出反应。在此,我们简要介绍了用于不同类型肿瘤治疗的pH敏感、温敏、光敏以及生物响应性可注射水凝胶递药系统。

1.1 pH敏感水凝胶

pH敏感水凝胶会根据所处环境pH的变化而改变其体积,从而实现对药物的控制释放。Tomar等^[40]研究了水凝胶在不同pH下的溶胀行为(图1a)。聚乙二醇二甲基丙烯酸酯和甲基丙烯

表 1 水凝胶应用于肿瘤治疗的研究进展

Table 1 Research progress of hydrogel applied in the treatment of tumors

水凝胶系统	响应类型	模型药物	细胞系	癌症模型	参考文献
HAPs- <i>g</i> -PCL- <i>b</i> -PNIPAM	pH-温度双响应	DTX	MCF-7	乳腺癌	[23]
PLGA/CMC	pH 响应	5-氟尿嘧啶	A431 G361	皮肤癌 黑色素瘤	[24]
PLA-L64-PLA+PLA-L35-PLA	温敏	Doc+LL37 肽	HCT116	结肠癌	[25]
Caerin 1.1 and 1.9 Peptides	温敏	Caerin 1.1+1.9 肽	TC-1	食道癌	[26]
MPDA	PTT	DTX	PC-3	前列腺癌	[27]
Gelatin	pH-温度双响应	PTX	GBM	胶质母细胞瘤	[28]
HA-GMA/NIPAM	PTT	DOX/ZnPC	5637	膀胱瘤	[29]
NIPAM/HA-GMA	NIR、PTT	AuNRs-AIPH	4T1	乳腺癌	[30]
(NIPAm) NP	生物响应	OxNP-蛋白质	—	肿瘤部位	[31]
PE/CaCO ₃	pH 和生物响应	aPD1、Zeb	B16F10	黑色素瘤	[32]
GelMA	生物响应	DOX	A375	黑色素瘤	[33]
LWMG	生物响应、PDT	DOX	4T1	乳腺癌	[34]
Vir-Gel	生物响应	miRNA	GBM	胶质母细胞瘤	[35]
Silk fibroin	pH、生物、温度和 NIR 响应	DOX	4T1	乳腺癌	[36]

注：*N*-异丙基丙烯酰胺(*N*-Isopropyl acrylamide, NIPAM)、羧甲基壳聚糖(Carboxymethyl chitosan, CMC)、近红外光(Near infrared, NIR)、光热疗法(Photothermal therapy, PTT)、光动力疗法(Photodynamic therapy, PDT)、聚乙烯(Polyethylene, PE)、多西他赛(Docetaxel, DTX)、阿霉素(Doxorubicin hydrochloride, DOX)、吉西他滨(Gemcitabine, GEM)、甲基丙烯酸缩水甘油酯(Glycidyl methacrylate, HA-GMA)。

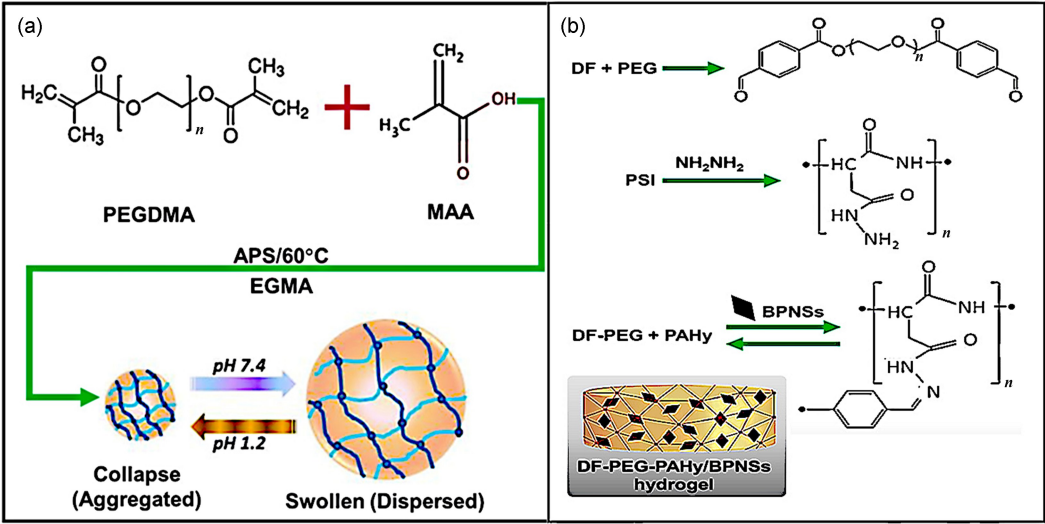


图 1 (a) PEGDMA/MAA 基 pH 敏感性水凝胶制备方法^[40] (2014 Viness Pillay 版权许可); (b) 聚乙二醇基 pH 敏感性水凝胶制备示意图^[41] (2019 Elsevier Ltd. 版权许可)

Figure 1 (a) Preparation method of pH-sensitive hydrogel by using PEGDMA and MAA (Reprinted with permission from Ref. [40]; Copyright 2014 Viness Pillay). (b) Composition diagram of DF-PEG-PAHy/BPNSs hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [41]; Copyright 2019 Elsevier Ltd.)

酸以 1 : 2 的摩尔进料比反应制备 pH 敏感水凝胶。将水凝胶颗粒在酸性(pH 1.2)和碱性(pH 7.4)介质中静置 6 h,样品分别显示出溶胀和收缩状态,其形态的不同可归因于不同 pH 环境中羧基电离导致的颗粒吸水聚结现象。Wu 等^[41]将黑磷纳米片掺入二苯甲醛聚合物(DF-PEG)和聚天

冬酰肼(PAHy)中合成了可注射水凝胶(图 1b)。所制备的水凝胶对 pH 值和近红外光(NIR)均有响应,并显示出理想的机械和溶胀性能。

本课题组基于聚(γ -谷氨酸)和 Salecan 设计了具有“透气”通道的动态键交联水凝胶^[42]。己二酸二酰肼接枝聚(γ -谷氨酸)保持了 pH 敏感特性,同时为可逆成键提供了官能团。水凝胶 3D 细胞培养结果表明,该水凝胶具有多种可调性质和优异的维持细胞生长和增殖的生物学功能。Liechty 和 Peppas 等^[43]提出了适用于监测血液 pH 值变化的水凝胶,他们研究了在 pH<6.5 条件下不同水凝胶组合物释放化疗药物的情况。Raza 等^[44]使用 FER-8 肽水凝胶进行肿瘤靶向,合成了新型 pH 响应性紫杉醇递送系统。FER-8 肽水凝胶增加了 HepG2 肝癌细胞中的药物积累,并有效抑制了细胞的生长。H22 肝癌荷瘤小鼠的体内研究表明,紫杉醇负载的 FER-8 肽水凝胶显着增加了肿瘤组织中的药物量,瘤内注射会延长药物保留(96 h)。此类载体可以增强肿瘤靶向,延长保留期,减少全身副作用,增加药物在肿瘤部位的积累。

Gonsalves 等^[24]合成了一种 PLGA-羧甲基壳聚糖的原位纳米复合水凝胶。其不仅对 A431 和 G361 皮肤癌细胞具有杀伤效果,而且对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均有显著的抑制区域,证实了其用于辅助皮肤癌治疗和伤口愈合的应用潜力。另外,本课题组合成了一种可注射的具有 pH 响应性的聚谷氨酸/透明质酸基互穿网络水凝胶^[45]。该凝胶对 pH 有一定的敏感性,通过调节凝胶组分配比,可以设计制备适合不同病灶部位的智能载药凝胶。以盐酸四环素为药物模型对凝胶的体外药物释放行为、体外抗菌效果进行了测评。系列数据证明,该水凝胶 pH 响应性灵敏、药物控释效果良好。Pourmanouchehri 等^[46]合成了一种基于脱氧胆酸胶束和羧甲基壳聚糖的 pH 响应水凝胶以增强 5-氟尿嘧啶对皮肤癌的功效并减少其全身副作用。

近年来,pH 敏感水凝胶在抗肿瘤药物载体领域的研究越来越广泛且深入,研究证明其是具有良好前景的 DDS 候选材料之一。

1.2 温敏水凝胶

温敏水凝胶可分为负温敏性水凝胶和正温敏性水凝胶^[47]。具有最低共溶温度(low critical solution temperature, LCST)的聚合物可以形成

负温敏性水凝胶。在低温环境中,聚合物链的亲水基团与水分子之间形成氢键,使之在水中溶解。随着温度的升高,基团之间的疏水相互作用增强,而氢键变弱,导致溶液凝胶化。反之,正温敏性水凝胶具有最高共溶温度(upper critical solution temperature, UCST)效应。表 2 汇总了部分常见聚合物的 LCST。

表 2 常见水凝胶聚合物的 LCST 效应	
Table 2 LCST effect of common hydrogel polymers	
聚合物	LCST (℃)
聚 N-异丙基丙烯酸酰胺(pNiPAAm)	~32
聚乙二醇(PEG)	~120
聚丙二醇(PPG)	~50
聚甲基丙烯酸(PMAA)	~75
聚乙烯醇(PVA)	~125
聚吡咯烷酮(PVP)	~160
甲基纤维素(MC)	~80

合成温度敏感水凝胶最常用的聚合物是聚(N-异丙基丙烯酸酰胺)(poly(N-isopropylacrylamide), pNiPAAm),其含有疏水性异丙基和亲水性酰胺基团,在约 32 ℃下表现出明显的相变过程。该物质的 LCST 接近体温,并且可以通过与其他单体共聚来进行调节^[48]。Chen 等^[49]合成了一种新型的对 pH 和温度有双重响应的聚 N-异丙基丙烯酸酰胺基纳米复合水凝胶,该水凝胶拥有 1579.5%的断裂形变,并表现出最高为 535.5 kPa 的拉伸应力,有望成为具有良好机械性能的药物递送载体。Shang 等^[50]采用乳液技术制备了 pNiPAAm 纳米胶囊,并在水凝胶上修饰了特异性标记物,以实现 DOX 的按需释放和靶向递送。释药曲线显示出药物在凝胶内良好的温度敏感性,细胞试验以及小鼠体内实验均证实该载药凝胶的有效性和靶向性。

通过适当调节聚乙二醇(poly(ethylene glycol), PEG)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)二者的比例,可以得到具有温度响应性的凝胶体系。Jin 等^[51]开发了基于 PLGA/PEG 的原位温敏性水凝胶,其可通过瘤内注射将模型药物 Corilagin 和低分子量壳聚糖直接递送至肿瘤病灶。在 4T1 荷瘤小鼠实验中,载药水凝胶表现出比口服给药更好的抗肿瘤功效。这表明,肿瘤内注射水凝胶联合全身给药的策略

有望成为恶性实体肿瘤的治疗方案。

Xing 等^[52]的研究表明,基于纤维素和 BP 纳米片的可注射水凝胶应用于光热疗法具有良好的抗癌效果。所得到的复合水凝胶具有不规则的微米级孔径,并表现出优异的光热响应。重要的是,这种纳米水凝胶在体内外均表现出良好的生物相容性,是一种有良好应用前景的抗癌载药材料。

明胶具有热可逆特性,当温度升高至 40 ℃ 以上时,呈现液相;当温度低于 UCST(35 ℃)时,则整个体系形成固态凝胶。Donaldson 等^[53]研究了人单核细胞在温敏性甲基丙烯酸酐明胶水凝胶环境下产生的炎症反应。实验发现在甲基丙烯酸酐明胶培养条件下,肿瘤坏死因子的表达受到抑制,炎症反应减少。证明了该温敏性凝胶系统具有免疫系统调节作用,对其未来应用具有重要意义。

Turabee 等^[54]基于嵌段共聚物 PF127 和 *N,N,N*-三甲基壳聚糖(*N,N,N*-trimethylated chitosan, TMC)合成了一种用于递送 DTX 的温敏水凝胶。凝胶体系中 TMC 的加入增加了凝胶网络的孔隙率,PF127 的加入提高了凝胶的力学强度。该温敏水凝胶 DTX 缓释期超过 30 天,为脑肿瘤的临床治疗提供了新的备选策略。此外,Wan 等^[55]基于 DOX 模型药物合成了用于肝癌治疗的温敏性载药体系 D-PNax。动物实验显示,形成原位温敏水凝胶后,D-PNax 载药体系通过瘤内给药表现出优异的抗肿瘤活性。与瘤内注射的游离 DOX 溶液相比,其在肿瘤组织中的 DOX 保留浓度更高,疗效更显著(图 2)。

1.3 光敏水凝胶

光敏水凝胶主要有三种响应机制:一是材料中的光敏分子将光能进行转换产生响应;二是光敏分子在凝胶内部电离,改变渗透平衡以实现对照光照射的响应;三是将发色团引入聚合物主链中,赋予凝胶光敏性,进而影响水凝胶的形状和结构。由于水凝胶特殊的流动性,光响应原位凝胶可在特定位置长时间保留,实现药物持续释放。因此对于癌症病患有良好的治疗预期。

Qiu 等^[56]将黑磷引入由低熔点琼脂糖、聚乙二醇组成的水凝胶中,可在近红外光下缓释抗癌药物阿霉素。体内实验表明,在 NIR 光下,水凝胶在激光作用下升温,并发生水解,最终降解为低聚物,经体内循环后通过尿液排出(图 3a)。多响应性材料可用于满足多样的应用要求。使用对 pH 和光均敏感的材料,Mi 等^[57]将螺吡喃(SP)引入凝胶,设计了三重响应性纳米凝胶(NGs)。通过静电相互作用加载到 NGs 中的 DOX,可在光、pH 和酶刺激下从 NGs 中按需释放,进而对多药耐药肿瘤细胞造成显著损伤。并且异构化的螺吡喃可在人乳腺癌(MCF-7)细胞的细胞核中发出强烈的绿光,用于荧光成像(图 3b)。因此该具有刺激响应特性的阳离子纳米凝胶显示出作为抗癌化疗和光动力治疗的药物载体的良好应用前景。

Sun 课题组^[30]设计了一种结合光热治疗(PTT)和热力学治疗(thermodynamic therapy, TDT)的新型可注 *N*-异丙基丙烯酸酰胺和改性的透明质酸的近红外响应水凝胶,该凝胶即使在乏氧

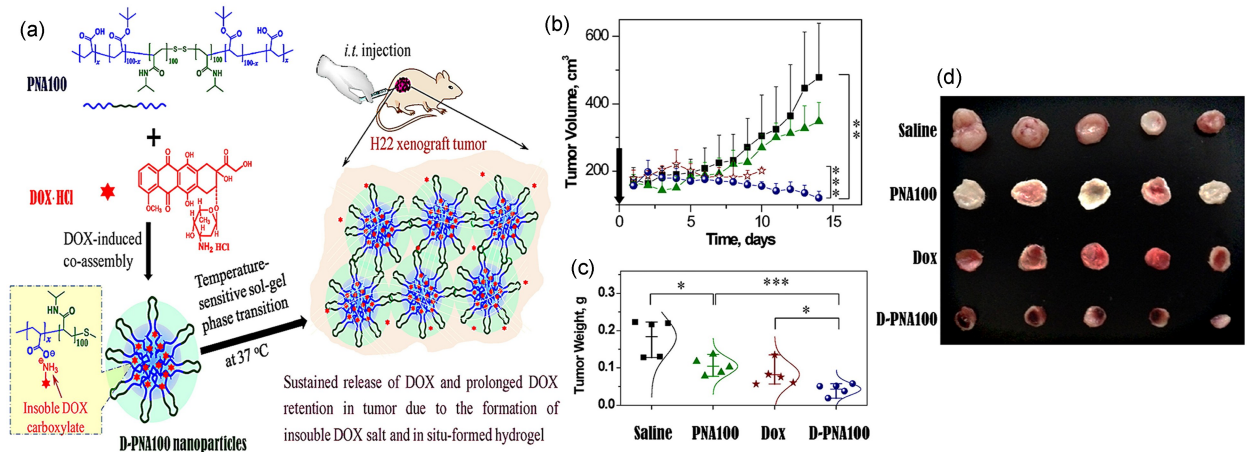


图 2 (a)温敏性 D-PNax 原位水凝胶制备流程示意图;(b)小鼠体内肿瘤生长曲线;(c)14 天治疗后各组肿瘤样本重量;(d)肿瘤样本照片^[55] (2016 Elsevier Ltd. 版权许可)

Figure 2 (a) Schematic illustration of preparation process of temperature sensitive *in situ* hydrogels of D-PNax; (b) Tumor growth curves in mice; (c) Tumor weight after 14 days after treatments; (d) Photographs of tumor samples (Reprinted with permission from Ref. [55]; Copyright 2016 Elsevier Ltd.)

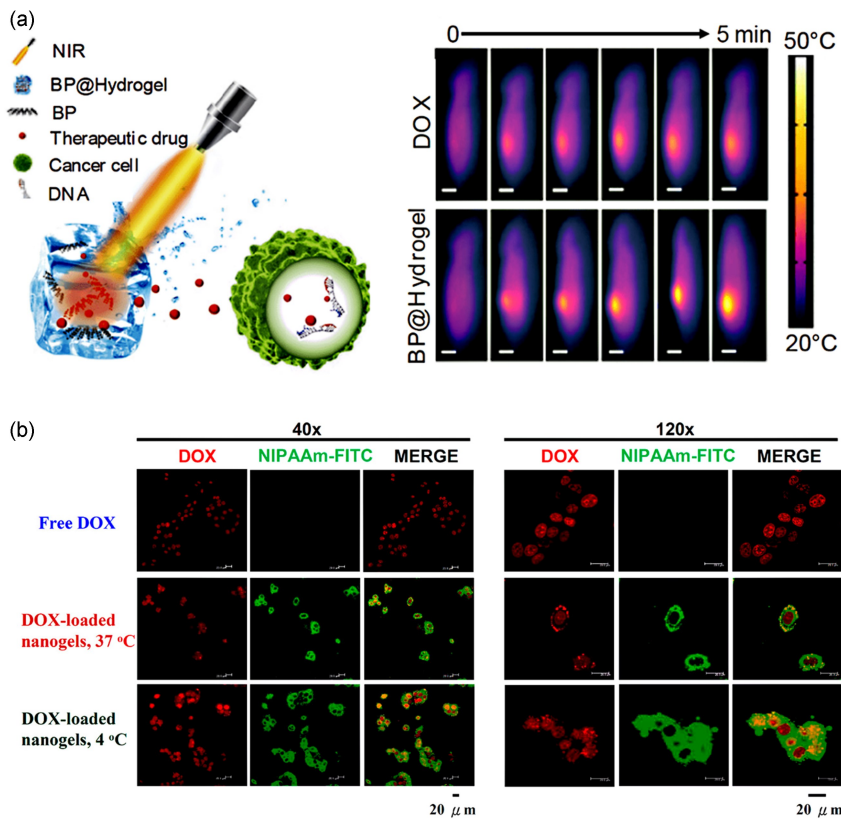


图 3 (a) 黑磷掺杂光敏水凝胶制备机理示意图(左)及荷瘤小鼠热图像(右)^[56](2018 PNAS 版权许可);(b) 荧光素胺在 MCF-7 细胞内分布^[57](2017 American Chemical Society 版权许可)

Figure 3 (a) Schematic diagram of preparation mechanism of BP doped photosensitive hydrogel (left) and thermal images of tumor-bearing mice (right) (Reprinted with permission from Ref. [56]; Copyright 2018 PNAS); (b) Distribution of fluorescein amine in MCF-7 cell (Reprinted with permission from Ref. [57]; Copyright 2017 American Chemical Society)

的条件下也能产生自由基,用于肿瘤乏氧治疗。体外细胞毒性和体内抗肿瘤活性实验均证明水凝胶在乏氧条件下具有优异的治疗效果,并且该凝胶具有较高的负载量和优异的生物相容性,可用作 NIR 响应的长效植入载体。因此,这一结合了 PTT 和 TDT 的 NIR 响应水凝胶具有优异的抗肿瘤作用,将为乏氧环境肿瘤的治疗开辟新的视角。

作为一种非常有前景的 DDS,近年来,光敏水凝胶受到诸多学者的密切关注和广泛研究。但目前的大多研究只局限于相关概念的验证阶段,具有临床试验的报道凤毛麟角。为了促进光敏水凝胶的发展,该领域下一阶段的目标应聚焦高效光化学反应材料和相关功能分子的开发,如合成具备独特光响应性的功能基团,及具有特殊物理性质(如对长波长光的低能量响应)及生物特性(生理条件下稳定)的粒子等。

1.4 生物响应性水凝胶

生物响应性水凝胶是将与生物相关的分子或受特定生物信号影响的基团引入到水凝胶中,特异性识别或激活活性因子,进而引发水凝胶溶胀/收缩或分解,从而释放药物的凝胶体系。常见的活性因子一般可分为三类:葡萄糖、特异性酶和抗体。

1.4.1 葡萄糖响应型

糖尿病是临床常见的代谢疾病,糖尿病患者不间断监测血糖水平的需求驱动了庞大的葡萄糖传感器市场。为定性检测和定量分析,诸多葡萄糖响应型水凝胶应运而生。设计葡萄糖响应凝胶体系的常用方案是可将与葡萄糖结合的活性物质偶联到水凝胶上,通常有三类,一是葡萄糖选择性天然蛋白质,如豆球蛋白 A (concanavalin A, ConA) 和葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOX),可将葡萄糖转化为葡萄糖酸使局部 pH 值降低、过氧化氢量增加,使基质降解或溶胀来促进胰岛素释放。

二是葡萄糖结合分子,即糖结合位点上的竞争性结合,使得复合物在高葡萄糖条件下解离。三是苯硼酸等通过与葡萄糖结合,使分子内结合力降低,从而使体系结构变化释放胰岛素^[58]。

Miyata 等^[59]设计的葡萄糖响应性水凝胶共价接枝了 ConA (图 4a),每个 ConA 单元可以与 4 个葡萄糖基进行结合,使凝胶网络发生交联。而当该凝胶处于 1 wt% 葡萄糖溶液中时,额外的葡萄糖与 ConA 单元竞争性结合,降低了体系交联程度,导致水凝胶膨胀,进而加速药物释放。与 ConA 类似,GOX 也可以进行共价接枝。Kim 等^[60]在聚(丙烯酰胺/丙烯酸酯)水凝胶中接枝了罗丹明 B、荧光素和 GOX(图 4b),得到颜色和荧光可随葡萄糖浓度变化的凝胶体系。加入葡萄糖之前,凝胶在中性 pH 值下呈现弱绿色(518 nm)和红色(598 nm)荧光。加入葡萄糖后,接枝的 GOX 可将葡萄糖氧化水解为葡糖酸,降低了介质的 pH 值。随即荧光素发生闭环,绿色荧光的强度降低;而罗丹明 B 开环,红色荧光增强,总荧光从绿色变为橙色。因而通过荧光的改变可定量葡

萄糖浓度的变化(图 4c)。由于 GOX 对葡萄糖的特异选择性,未观察到对半乳糖、甘露糖和果糖等其他单糖以及 NaCl、KCl 和 CaCl₂ 电解质的响应。在以上两例中,蛋白质的共价接枝阻止功能基团在凝胶中的溢出,确保了体系对葡萄糖响应性的可逆过程。

抗氧化水凝胶在糖尿病伤口治疗方面显示出巨大的潜力。然而,如何清除活性氧仍然是一个难题。为此,Xu 等^[61]将苯硼酸修饰到透明质酸(HA)链上,然后将其掺入聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶基质中,合成了一种葡萄糖响应型抗氧化水凝胶。其实现了葡萄糖触发的黄酮释放,可以有效清除 ROS(>80.0%),还重塑了伤口微环境(图 5)。此外,体内外实验结果表明,水凝胶有效改善了炎症反应,加快了血管生成。

1. 4. 2 特异性酶型

在动物体内,酶的生理调节作用尤为重要。而肿瘤细胞与正常细胞内的酶水平差异很大,据此设计和合成智能酶响应性载药水凝胶在抗肿瘤治疗领域颇具前景。

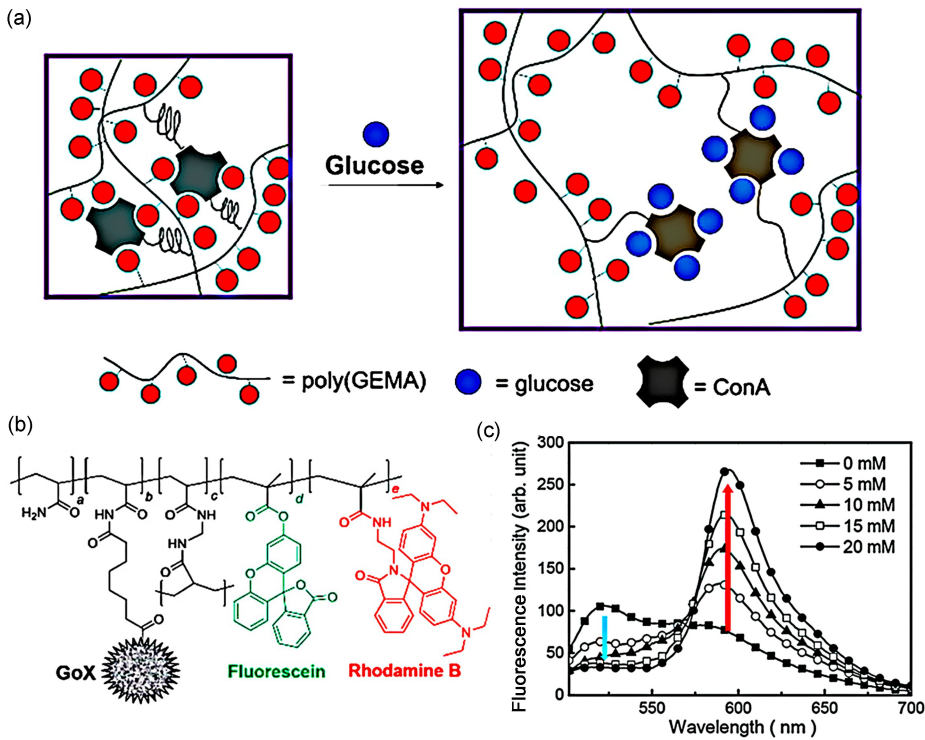


图 4 (a)葡萄糖环境下 ConA 水凝胶的溶胀行为^[59](2004 Taylor & Francis Group 版权许可); (b)聚(丙烯酰胺/丙烯酸酯)基水凝胶分子结构; (c)葡萄糖浓度量化曲线^[60](2016 The Royal Society of Chemistry 版权许可)

Figure 4 (a) Swelling behavior of ConA hydrogel in the presence of glucose (Reprinted with permission from Ref. [59]; Copyright 2004 Taylor & Francis Group). (b) Structure of poly(acrylamide/acrylate) hydrogel. (c) Quantification curves of glucose concentration (Reprinted with permission from Ref. [60]; Copyright 2016 The Royal Society of Chemistry)

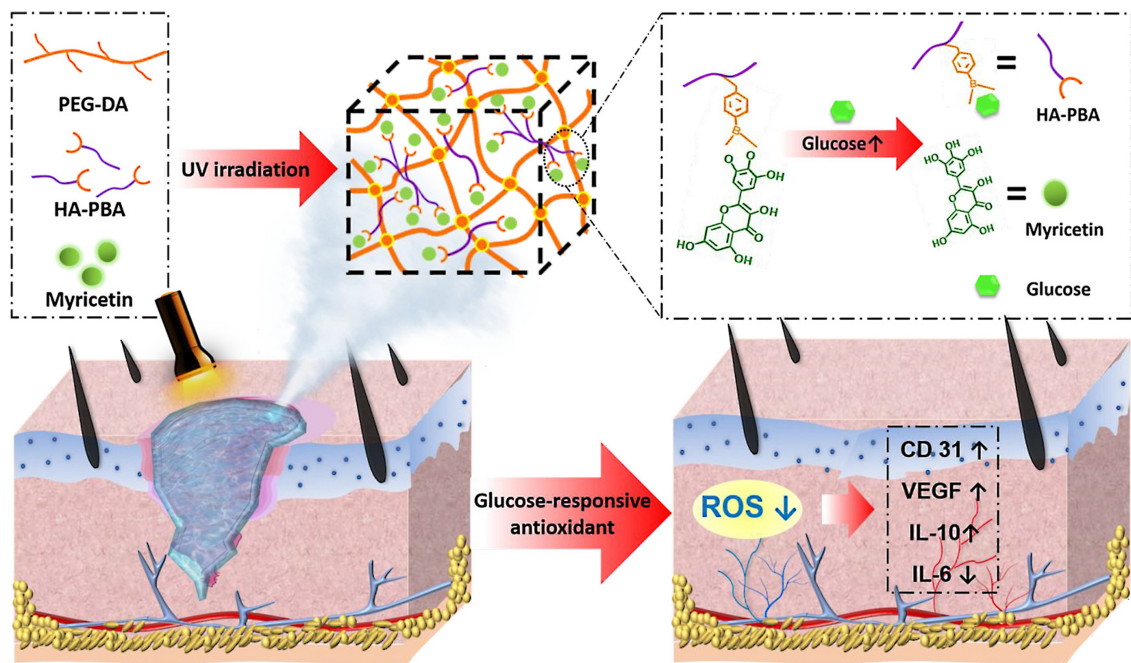


图 5 用于伤口愈合的葡萄糖响应型抗氧化水凝胶图解^[61] (2022 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5 Graphical representation of glucose-responsive antioxidant hydrogels for wound healing (Reprinted with permission from Ref. [61]; Copyright 2022 American Chemical Society)

酶敏感性水凝胶越来越引起人们重视。如利用被肿瘤细胞高度表达的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 来构建生物响应性水凝胶。Nazli 等^[62]设计了一种 PEG 包覆磁性氧化铁纳米粒子 (MIONPs) 的 MMPs 响应型水凝胶系统,通过掺入特异性酶受体肽片段,实现选择性释放抗肿瘤药物。水凝胶中的 RGDS 片段是整合素的特异性配体,使纳米载体能够靶向肿瘤细胞并内吞。实验显示,纳米载体的 DOX 负载效率超过 97%,并在含胶原酶的环境中加速降解。体外药物释放数据显示,在含胶原酶和无胶原酶释放介质中,相同载药凝胶的 4 天累积释放量分别为 60% 和 36%。通过健康细胞和 HeLa 细胞的对比评估,证实装载 DOX 的靶向纳米药物载体对肿瘤细胞具有较强的杀伤作用。与此相反,由于健康细胞 MMPs 表达水平低且细胞表面的整合素有限,纳米载体对其毒性表现较低,说明该水凝胶生物相容性良好。该酶响应性凝胶递药系统可有效控制药物释放,但仍需进行体内试验,进一步证明该方案的有效性 & 临床安全性。

1.4.3 抗体敏感型

通过抗原-抗体相互作用实现凝胶交联是合成抗体敏感型凝胶的新思路。将抗原和对应抗体共价结合到凝胶聚合物链上,当遇到体内游离抗原

时,两种抗原存在竞争性结合,使得聚合物内部相互作用减弱,水凝胶发生溶胀,进而实现药物释放。

Yang 等^[63]将 pNIPAm-co-AAc 纳米凝胶与具有多价结合蛋白功能的片段(如 PD-1 抗原和生物细胞素)相结合,设计合成了一种新型生物传感器。通过与两种蛋白复合,该凝胶对 PD-1 抗体的检测限可以低至 10 nmol/L 水平。

抗体敏感型凝胶在促进癌症免疫治疗方面显示出广阔的潜力。但由于其发展时间段,尚存在重复性和可扩展性差、体内不可预知毒性等缺点,至今仍很少被应用于临床试验。并且动物模型与人类免疫系统之间也存在巨大差异,在小鼠身上出现的疗效可能与人类患者有较差的相关性,这也是该领域需要进一步研究及进行系统性验证的方向。

1.5 水凝胶的术后应用

肿瘤组织的机械清除率很难达到 100%,患者仍面临肿瘤复发的风险,预后较差。临床方案通常在手术切除后,进一步辅助放疗或化疗进行治疗。然而,由于血脑屏障限制、药物溶解度低和代谢迅速等问题,治疗结果往往不尽人意。为了克服药物作用时间短的问题,Bastiancich 等^[64]设计了一种基于月桂酰-吉西他滨的纳米脂质凝胶缓释

系统(GemC12-LNC),用于预防胶质母细胞瘤的术后复发。体外细胞实验证实,负载 PTX 的 GemC12-LNC 水凝胶对肿瘤细胞具有很强的细胞毒性;并且负载动物的体内实验显示,手术切除并植入 GemC12-LNC 水凝胶的裸鼠生存期较其他组有明显的延长,说明该纳米凝胶递药系统具有良好的治疗效果。另一种负载紫杉醇和替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的水凝胶系统也显示了强大的预防癌症复发的能力^[65]。与单次给药相比,PTX 和 TMZ 在杀伤 U87MG 细胞方面发挥了协同作用,接受切除手术和 PTX/TMZ 水凝胶联合治疗的 U87MG 原位瘤小鼠存活天数超过 100 天,说明载药水凝胶系统在胶质母细胞瘤术后治疗中具有良好的应用前景。

此外,饥饿疗法在预防癌症转移和复发方面也展示出独有的治疗优势。Zhang 等^[66]合成了一种新型壳聚糖/MPeg-Mal/pniPAM-co-AAc 血管外复合水凝胶,该水凝胶在近红外光作用下会发生收缩,降低肿瘤区域供血和血管密度,从而减少养分供应。这种特殊的治疗机制已建立于 PANC-1 胰腺癌和 4T1 乳腺癌动物体内,结果证实通过阻断肿瘤部位的血液供应和阻碍肿瘤转移空间,可实现有效的抗癌治疗。

在临床实践中,手术是治疗黑色素瘤等皮肤癌的重要方法,在切除肿瘤组织的同时也通常会切除部分正常皮肤以防止复发。皮肤组织丢失将导致人体第一道屏障保护功能的下降,进而导致术后感染以及由水分过度丢失引起的电解质紊乱。因此,针对黑色素瘤治疗同时加速皮肤愈合的临床综合治疗方案提出了实质性新要求。Ma 等^[67]设计了一种基于低聚原花青素(OPC)的水凝胶,用于黑色素瘤光热疗法和术后伤口愈合。动物实验表明,纳米硅酸钙(CS)/海藻酸钠(SA)/OPC/激光组相比其他单组分治疗组有较高的抑癌效率。此外,OPC 水凝胶对人脐静脉内皮细胞和人皮肤成纤维细胞迁移和增殖有显著支持作用,证实了该体系水凝胶在术后血管生成和伤口愈合过程中的积极作用。

总之,基于肿瘤切除和水凝胶修复的术后联合治疗是一种有前景的治疗方案。填充于缺损区的水凝胶可长时间维持局部药物浓度,大幅降低残留肿瘤细胞的复发可能性。同时,局部给药降低了全身血药浓度,大大减轻了全身毒性。然而,

由于无法定量算残留肿瘤细胞及其与凝胶施用量之间的关系,水凝胶术后治疗仍面临许多不完善的问题。因此,在未来该领域临床实践中,建立水凝胶在术后抗癌治疗和组织修复中的定性及定量评价体系势在必行。

2 结语与展望

近年来,虽然刺激响应性载药凝胶在局部肿瘤治疗中已有诸多研究,但仍面临一些挑战。首先,大多数的实验还处于体外评估阶段,受到复杂生理环境及人体运动情况的影响,凝胶体内代谢机制尚不完全清楚,实验结果的参考价值有限。因此,着力推动成熟产品进入临床试验意义重大;其次,部分凝胶载药系统无法保持理想的药物浓度,很大原因在于突释效应。因此,探索建立准确评估药物体内释放行为以及凝胶与体内组织相互作用的平台,对未来肿瘤精确化治疗至关重要;再者,刺激响应性水凝胶虽得到广泛研究,但与人体组织相比,其力学性能仍有不足。为充分发挥组织修复效果,设计构建具有优异力学性能的刺激响应性水凝胶势在必行。

总之,用于肿瘤治疗的刺激响应性水凝胶仍有很大发展空间,相信这类智能凝胶在临床领域不久的将来必有迅猛发展,相关领域研究人员也一定大有可为。

参考文献:

- [1] Omofuma, O. O.; Turner, D. P.; Peterson, L. L.; Merchant, A. T.; Zhang, J.; Steck, S. E. Dietary advanced glycation end-products (AGE) and risk of breast cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial (PLCO). *Cancer Prev. Res.*, **2020**, 13, 601-610.
- [2] Quintão, N. L. M.; Santin, J. R.; Stoeberl, L. C.; Corrêa, T. P.; Melato, J.; Costa, R. Pharmacological treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: PPAR γ agonists as a promising tool. *Front. Neurosci.*, **2019**, 13, 907.
- [3] Liu, Y.; Guo, J. F.; Huang, L. Modulation of tumor microenvironment for immunotherapy: focus on nanomaterial-based strategies. *Theranostics*, **2020**, 10(7), 3099-3117.
- [4] Amiri, M.; Khazaeli, P.; Salehabadi, A.; Salavati-Niasari, M. Hydrogel beads-based nanocomposites in novel drug delivery platforms: recent trends and developments. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2021**,

- 288, 102316.
- [5] Turabee, M. H.; Thambi, T.; Duong, H. T. T.; Jeong, J. H.; Lee, D. S. A pH- and temperature-responsive bioresorbable injectable hydrogel based on polypeptide block copolymers for the sustained delivery of proteins *in vivo*. *Biomater. Sci.*, **2018**, 6(3), 661-671.
 - [6] Grijalvo, S.; Nieto-Díaz, M.; Maza, R. M.; Eritja, R.; Díaz, D. D. Alginate hydrogels as scaffolds and delivery systems to repair the damaged spinal cord. *Biotechnol. J.*, **2019**, 14(12), e1900275.
 - [7] Zhang, C.; Yang, X. S.; Hu, W. Q.; Han, X. S.; Fan, L. H.; Tao, S. X. Preparation and characterization of carboxymethyl chitosan/collagen peptide/oxidized konjac composite hydrogel. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 149, 31-40.
 - [8] Shi, W.; Hass, B.; Kuss, M. A.; Zhang, H. P.; Ryu, S.; Zhang, D. Z.; Li, T. S.; Li, Y. L.; Duan, B. Fabrication of versatile dynamic hyaluronic acid-based hydrogels. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 233, 115803.
 - [9] Sun, M. Y.; Sun, X. T.; Wang, Z. Y.; Guo, S. Y.; Yu, G. J.; Yang, H. Z. Synthesis and properties of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels and their recent applications in load-bearing tissue. *Polymers*, **2018**, 10(11), 1290.
 - [10] Pellá, M. C. G.; Lima-Tenório, M. K.; Tenório-Neto, E. T.; Guilherme, M. R.; Muniz, E. C.; Rubira, A. F. Chitosan-based hydrogels: from preparation to biomedical applications. *Carbohydr. Polym.*, **2018**, 196, 233-245.
 - [11] de France, K. J.; D'Emilio, E.; Cranston, E. D.; Geiger, T.; Nyström, G. Dual physically and chemically crosslinked regenerated cellulose-gelatin composite hydrogels towards art restoration. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 234, 115885.
 - [12] Chyzy, A.; Tomczykowa, M.; Plonska-Brzezinska, M. E. Hydrogels as potential nano-, micro- and macro-scale systems for controlled drug delivery. *Materials (Basel)*, **2020**, 13(1), 188.
 - [13] Lee, J. H. Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering. *Biomater. Res.*, **2018**, 22, 27.
 - [14] Wang, Q.; Li, X.; Wang, P. L.; Yao, Y.; Xu, Y.; Chen, Y. F.; Sun, Y.; Jiang, Q.; Fan, Y. J.; Zhang, X. D. Bionic composite hydrogel with a hybrid covalent/noncovalent network promoting phenotypic maintenance of hyaline cartilage. *J. Mater. Chem. B*, **2020**, 8(20), 4402-4411.
 - [15] Wang, H. X.; Biswas, S. K.; Zhu, S. L.; Lu, Y.; Yue, Y. Y.; Han, J. Q.; Xu, X. W.; Wu, Q. L.; Xiao, H. N. Self-healable electro-conductive hydrogels based on core-shell structured nanocellulose/carbon nanotubes hybrids for use as flexible supercapacitors. *Nanomaterials (Basel)*, **2020**, 10(1), 112.
 - [16] Araiza-Verduzco, F.; Rodríguez-Velázquez, E.; Cruz, H.; Rivero, I. A.; Acosta-Martínez, D. R.; Pina-Luis, G.; Alatorre-Meda, M. Photocrosslinked alginate-methacrylate hydrogels with modulable mechanical properties: effect of the molecular conformation and electron density of the methacrylate reactive group. *Materials (Basel)*, **2020**, 13(3), 534.
 - [17] Qian, C.; Asoh, T. A.; Uyama, H. Osmotic squat actuation in stiffness adjustable bacterial cellulose composite hydrogels. *J. Mater. Chem. B*, **2020**, 8(12), 2400-2409.
 - [18] Jang, H.; Zhi, K. K.; Wang, J. C.; Zhao, H. T.; Li, B.; Yang, X. Enhanced therapeutic effect of paclitaxel with a natural polysaccharide carrier for local injection in breast cancer. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 148, 163-172.
 - [19] Fan, Z. P.; Cheng, P.; Yin, G. W.; Wang, Z. P.; Han, J. *In situ* forming oxidized salectan/gelatin injectable hydrogels for vancomycin delivery and 3D cell culture. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2020**, 31(6), 762-780.
 - [20] Fan, Z. P.; Cheng, P.; Wang, D. W.; Zhao, Y. N.; Wang, Z. P.; Han, J. Design and investigation of salectan/chitosan hydrogel formulations with improved antibacterial performance and 3D cell culture function. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2020**, 31(17), 2268-2284.
 - [21] Fan, Z. P.; Cheng, P.; Liu, M.; Prakash, S.; Han, J.; Ding, Z.; Zhao, Y. N.; Wang, Z. P. Dynamic crosslinked and injectable biohydrogels as extracellular matrix mimics for the delivery of antibiotics and 3D cell culture. *RSC Adv.*, **2020**, 10(33), 19587-19599.
 - [22] Luo, Y. X.; Wei, X. Y.; Wan, Y. L.; Lin, X.; Wang, Z. Y.; Huang, P. 3D printing of hydrogel scaffolds for future application in photothermal therapy of breast cancer and tissue repair. *Acta Biomater.*, **2019**, 92, 37-47.

- [23] Ghamkhari, A.; Sarvari, R.; Ghorbani, M.; Hamishehkar, H. Novel thermoresponsive star-like nanomicelles for targeting of anticancer agent. *Eur. Polym. J.*, **2018**, 107:143-154.
- [24] Gonsalves, A.; Tambe, P.; Le, D.; Thakore, D.; Wadajkar, A. S.; Yang, J.; Nguyen, K. T.; Menon, J. U. Synthesis and characterization of a novel pH-responsive drug-releasing nanocomposite hydrogel for skin cancer therapy and wound healing. *J. Mater. Chem. B*, **2021**, 9(46), 9533-9546.
- [25] Fan, R. R.; Tong, A. P.; Li, X. L.; Gao, X.; Mei, L.; Zhou, L. X.; Zhang, X. N.; You, C.; Guo, G. Enhanced antitumor effects by docetaxel/LL37-loaded thermosensitive hydrogel nanoparticles in peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Int. J. Nanomed.*, **2015**, 10, 7291-7305.
- [26] Ni, G. Y.; Liu, X. S.; Li, H. J.; Fogarty, C. E.; Chen, S.; Zhang, P. P.; Liu, Y.; Wu, X. L.; Wei, M. Q.; Chen, G. Q.; Zhang, P.; Wang, T. F. Topical application of temperature-sensitive gel containing caerin 1.1 and 1.9 peptides on TC-1 tumour-bearing mice induced high-level immune response in the tumour microenvironment. *Front. Oncol.*, **2021**, 11(1), 754770.
- [27] Dai, L.; Wei, D. P.; Zhang, J. D.; Shen, T. Y.; Zhao, Y. M.; Liang, J. Q.; Ma, W. T.; Zhang, L. M.; Liu, Q. L.; Zheng, Y. Aptamer-conjugated mesoporous polydopamine for docetaxel targeted delivery and synergistic photothermal therapy of prostate cancer. *Cell Prolif.*, **2021**, 54(11), e13130.
- [28] Kang, J. H.; Turabee, M. H.; Lee, D. S.; Kwon, Y. J.; Ko, Y. T. Temperature and pH-responsive *in situ* hydrogels of gelatin derivatives to prevent the reoccurrence of brain tumor. *Biomed. Pharmacother.*, **2021**, 143, 112144.
- [29] Huang, Z. M.; Xiao, H.; Lu, X. Y.; Yan, W. G.; Ji, Z. G. Enhanced photo/chemo combination efficiency against bladder tumor by encapsulation of DOX and ZnPC into *in situ*-formed thermosensitive polymer hydrogel. *Int. J. Nanomed.*, **2018**, 13, 7623-7631.
- [30] Sun, X. Q.; Liu, D.; Xu, X. Y.; Shen, Y. F.; Huang, Y. J.; Zeng, Z. S.; Xia, M.; Zhao, C. S. NIR-triggered thermo-responsive biodegradable hydrogel with combination of photothermal and thermodynamic therapy for hypoxic tumor. *Asian J. Pharm. Sci.*, **2020**, 15(6), 713-727.
- [31] Fruehauf, K.; Kim, T. I.; Nelson, E. L.; Patterson, J. P.; Wang, S. W.; Shea, K. J. Metabolite responsive nanoparticle-protein complex. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(7), 2703-2712.
- [32] Ruan, H. T.; Hu, Q. Y.; Wen, D.; Chen, Q.; Chen, G. J.; Lu, Y. F.; Wang, J. Q.; Cheng, H.; Lu, W. Y.; Gu, Z. A dual-bioresponsive drug-delivery depot for combination of epigenetic modulation and immune checkpoint blockade. *Adv. Mater.*, **2019**, 31(17), e1806957.
- [33] Luo, Z. M.; Sun, W. J.; Fang, J.; Lee, K. J.; Li, S.; Gu, Z.; Dokmeci, M. R.; Khademhosseini, A. Biodegradable gelatin methacryloyl microneedles for transdermal drug delivery. *Adv. Healthc. Mater.*, **2019**, 8(3), e1801054.
- [34] Xu, L.; Zhao, M. Y.; Yang, Y. D.; Liang, Y.; Sun, C. Z.; Gao, W. X.; Li, S.; He, B.; Pu, Y. J. A reactive oxygen species (ROS)-responsive low molecular weight gel co-loaded with doxorubicin and Zn(II) phthalocyanine tetrasulfonic acid for combined chemo-photodynamic therapy. *J. Mater. Chem. B*, **2017**, 5(46), 9157-9164.
- [35] Gao, X. H.; Li, S.; Ding, F.; Liu, X. L.; Wu, Y. J.; Li, J.; Feng, J.; Zhu, X. Y.; Zhang, C. A virus-mimicking nucleic acid nanogel reprograms microglia and macrophages for glioblastoma therapy. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(9), e2006116.
- [36] Gou, S. Q.; Xie, D. C.; Ma, Y.; Huang, Y. M.; Dai, F. Y.; Wang, C. H.; Xiao, B. Injectable, thixotropic, and multiresponsive silk fibroin hydrogel for localized and synergistic tumor therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2020**, 6(2), 1052-1063.
- [37] Shriky, B.; Kelly, A.; Isreb, M.; Babenko, M.; Mahmoudi, N.; Rogers, S.; Shebanova, O.; Snow, T.; Gough, T. Pluronic F127 thermosensitive injectable smart hydrogels for controlled drug delivery system development. *J. Colloid Interface Sci.*, **2020**, 565, 119-130.
- [38] Feki, A.; Hamdi, M.; Jaballi, I.; Zghal, S.; Nasri, M.; Ben Amara, I. Conception and characterization of a multi-sensitive composite chitosan-red marine alga-polysaccharide hydrogels for insulin controlled-release. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 236, 116046.
- [39] Sun, J. H.; Zhou, F.; Hu, H.; Li, N.; Xia, M. M.; Wang, L.; Wang, X. Y.; Wang, G. F.

- Photocontrolled thermosensitive electrochemiluminescence hydrogel for isocarboxiphos detection. *Anal. Chem.*, **2020**, 92(8), 6136-6143.
- [40] Tomar, L. K.; Tyagi, C.; Choonara, Y. E.; Kumar, P.; Pillay, V. Rheological and swelling behavior of pH sensitive hydrogel particles. *APCBEE Procedia*, **2014**, 9, 192-196.
- [41] Wu, R. S.; Lin, J.; Xing, Y. M.; Dai, Z. L.; Wang, L. W.; Zhang, X. P. pH-Sensitive black phosphorous-incorporated hydrogel as novel implant for cancer treatment. *J. Pharm. Sci.*, **2019**, 108(8), 2542-2551.
- [42] Fan, Z. P.; Cheng, P.; Ling, L. B.; Han, J. Dynamic bond crosslinked poly(γ -glutamic acid)/Salecan derived hydrogel as a platform for 3D cell culture. *Mater. Lett.*, **2020**, 273, 127936.
- [43] Liechty, W. B.; Peppas, N. A. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2012**, 80(2), 241-246.
- [44] Raza, F.; Zhu, Y.; Chen, L.; You, X. R.; Zhang, J. Y.; Khan, A.; Khan, M. W.; Hasnat, M.; Zafar, H.; Wu, J.; Ge, L. Paclitaxel-loaded pH responsive hydrogel based on self-assembled peptides for tumor targeting. *Biomater. Sci.*, **2019**, 7(5), 2023-2036.
- [45] 范治平, 程萍, 丁壮, 赵燕娜, 李军, 刘敏, Sangeeta Prakash, 张德蒙, 王文丽, 王正平, 韩军. pH 敏感型聚谷氨酸/透明质酸基互穿网络医用凝胶的制备及表征. *高分子通报*, **2020**, (2), 23-37.
- [46] Pourmanouchehri, Z.; Ebrahimi, S.; Limoe, M.; Jalilian, F.; Janfaza, S.; Vosoughi, A.; Behbood, L. Controlled release of 5-fluorouracil to melanoma cells using a hydrogel/micelle composites based on deoxycholic acid and carboxymethyl chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 206, 159-166.
- [47] Liu, Y. Y.; Shao, Y. H.; Lü, J. Preparation, properties and controlled release behaviors of pH-induced thermosensitive amphiphilic gels. *Biomaterials*, **2006**, 27(21), 4016-4024.
- [48] Feil, H.; Bae, Y. H.; Feijen, J.; Kim, S. W. Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of *N*-isopropylacrylamide copolymers. *Macromolecules*, **1993**, 26(10), 2496-2500.
- [49] Chen, Y.; Kang, S.; Yu, J. R.; Wang, Y.; Zhu, J.; Hu, Z. M. Tough robust dual responsive nanocomposite hydrogel as controlled drug delivery carrier of aspirin. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **2019**, 92, 179-187.
- [50] Shang, X. X.; Liu, Q.; Qin, T.; Xu, X. D.; Sun, H. M.; Liu, M. X.; Zhu, H. D. Fabrication of cRGD-modified reduction-sensitive nanocapsule *via* Pickering emulsion route to facilitate tumor-targeted delivery. *Int. J. Nanomed.*, **2019**, 14, 3361-3373.
- [51] Jin, X.; Fu, Q.; Gu, Z. H.; Zhang, Z. H.; Lv, H. X. Injectable corilagin/low molecular weight chitosan/PLGA-PEG-PLGA thermosensitive hydrogels for localized cancer therapy and promoting drug infiltration by modulation of tumor microenvironment. *Int. J. Pharm.*, **2020**, 589, 119772.
- [52] Xing, C. Y.; Chen, S. Y.; Qiu, M.; Liang, X.; Liu, Q.; Zou, Q. S.; Li, Z. J.; Xie, Z. J.; Wang, D.; Dong, B. Q.; Liu, L. P.; Fan, D. Y.; Zhang, H. Conceptually novel black phosphorus/cellulose hydrogels as promising photothermal agents for effective cancer therapy. *Adv. Healthc. Mater.*, **2018**, 7(7), e1701510.
- [53] Donaldson, A. R.; Tanase, C. E.; Awuah, D.; Vasanthi Bathrinathan, P.; Hall, L.; Nikkha, M.; Khademhosseini, A.; Rose, F.; Alexander, C.; Ghaemmaghami, A. M. Photocrosslinkable gelatin hydrogels modulate the production of the major pro-inflammatory cytokine, TNF- α , by human mononuclear cells. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2018**, 6, 116.
- [54] Turabee, M. H.; Jeong, T. H.; Ramalingam, P.; Kang, J. H.; Ko, Y. T. *N,N,N*-trimethyl chitosan embedded *in situ* Pluronic F127 hydrogel for the treatment of brain tumor. *Carbohydr. Polym.*, **2019**, 203, 302-309.
- [55] Wan, J. S.; Geng, S. N.; Zhao, H.; Peng, X. L.; Zhou, Q.; Li, H.; He, M.; Zhao, Y. B.; Yang, X. L.; Xu, H. B. Doxorubicin-induced co-assembling nanomedicines with temperature-sensitive acidic polymer and their *in-situ*-forming hydrogels for intratumoral administration. *J. Control. Release*, **2016**, 235, 328-336.
- [56] Qiu, M.; Wang, D.; Liang, W. Y.; Liu, L. P.; Zhang, Y.; Chen, X.; Sang, D. K.; Xing, C. Y.; Li, Z. J.; Dong, B. Q.; Xing, F.; Fan, D. Y.; Bao, S. Y.; Zhang, H.; Cao, Y. H. Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug re-

- lease of black phosphorus nanostructure for cancer therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2018**, 115(3), 501-506.
- [57] Don, T. M.; Lu, K. Y.; Lin, L. J.; Hsu, C. H.; Wu, J. Y.; Mi, F. L. Temperature/pH/enzyme triple-responsive cationic protein/PAA-*b*-PNIPAAm nanogels for controlled anticancer drug and photosensitizer delivery against multidrug resistant breast cancer cells. *Mol. Pharmaceutics*, **2017**, 14(12), 4648-4660.
- [58] Fuchs, S.; Ernst, A. U.; Wang, L. H.; Shariati, K.; Wang, X.; Liu, Q. S.; Ma, M. L. Hydrogels in emerging technologies for type 1 diabetes. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(18), 11458-11526.
- [59] Miyata, T.; Jikihara, A.; Nakamae, K.; Hoffman, A. S. Preparation of reversibly glucose-responsive hydrogels by covalent immobilization of lectin in polymer networks having pendant glucose. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2004**, 15(9), 1085-1098.
- [60] Kim, Y.; Namgung, H.; Lee, T. S. Synthesis of a glucose oxidase-conjugated, polyacrylamide-based, fluorescent hydrogel for a reusable, ratio-metric glucose sensor. *Polym. Chem.*, **2016**, 7(43), 6655-6661.
- [61] Xu, Z. J.; Liu, G. T.; Huang, J.; Wu, J. Novel glucose-responsive antioxidant hybrid hydrogel for enhanced diabetic wound repair. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(6), 7680-7689.
- [62] Nazli, C.; Demirer, G. S.; Yar, Y.; Acar, H. Y.; Kizilel, S. Targeted delivery of doxorubicin into tumor cells via MMP-sensitive PEG hydrogel-coated magnetic iron oxide nanoparticles (MIONPs). *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2014**, 122, 674-683.
- [63] Yang, H. M.; Teoh, J. Y.; Yim, G. H.; Park, Y.; Kim, Y. G.; Kim, J.; Yoo, D. Label-free analysis of multivalent protein binding using biore-sponsive nanogels and surface plasmon resonance (SPR). *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(5), 5413-5419.
- [64] Bastiancich, C.; Bianco, J.; Vanvarenberg, K.; Ucakar, B.; Joudiou, N.; Gallez, B.; Bastiat, G.; Lagarce, F.; Pr  at, V.; Danhier, F. Inject-able nanomedicine hydrogel for local chemotherapy of glioblastoma after surgical resection. *J. Control. Release*, **2017**, 264, 45-54.
- [65] Zhao, M. N.; Bozzato, E.; Joudiou, N.; Ghias-sinejad, S.; Danhier, F.; Gallez, B.; Pr  at, V. Codelivery of paclitaxel and temozolomide through a photopolymerizable hydrogel prevents glioblastoma recurrence after surgical resection. *J. Control. Release*, **2019**, 309, 72-81.
- [66] Zhang, K.; Fang, Y.; He, Y. P.; Yin, H. H.; Guan, X.; Pu, Y. Y.; Zhou, B. G.; Yue, W. W.; Ren, W. W.; Du, D.; Li, H. Y.; Liu, C.; Sun, L. P.; Chen, Y.; Xu, H. X. Extravascular gelation shrinkage-derived internal stress enables tumor starvation therapy with suppressed metastasis and recurrence. *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 5380.
- [67] Ma, H. S.; Zhou, Q.; Chang, J.; Wu, C. T. Grape seed-inspired smart hydrogel scaffolds for melanoma therapy and wound healing. *ACS Nano*, **2019**, 13(4), 4302-4311.