

• 综述 •

多巴胺基水下粘合剂在生物医学领域的研究进展

丁佳强^{1,2}, 齐利³, 吴锦秋^{1,2}, 陈栋梁¹, 熊成东¹, 熊左春^{1*}

(1. 中国科学院成都有机化学研究所, 成都 610041; 2. 中国科学院大学, 北京 101400;
3. 安阳市食品药品检验检测中心, 安阳 455000)

摘要: 面对体内的复杂环境, 传统医用粘合剂缺乏优异的组织粘附性能。贻贝启发的粘合剂凭借优异的水下粘附能力, 在生物医用领域的应用备受关注。多巴胺与贻贝蛋白中的邻苯二酚具有相似的结构和性能, 通过引入多巴胺而制备的粘合剂被广泛研究。首先, 多巴胺基粘合剂中的高活性酚羟基凭借共价或非共价的相互作用, 在生物组织表面可以实现稳定粘附; 其次, 高活性酚羟基还可以赋予粘合剂优越的细胞亲和力和细胞粘附性。多巴胺基粘合剂可以实现在水环境下粘附性能的保持, 并且具有生物相容性、细胞粘附性等特性。由此可见, 多巴胺的引入为组织粘合剂提供了更加广阔的空间和巨大的发展潜力。本文综述了多巴胺基粘合剂在生物医学领域的最新研究进展。根据引入多巴胺的方式, 从超支化聚合物的功能化和线形聚合功能性小分子两个方向分析其结构设计、粘附强度的影响因素; 最后讨论了多巴胺基粘合剂目前存在的问题以及未来的发展前景。

关键词: 贻贝; 多巴胺; 生物粘合剂; 结构设计; 粘附性能

Research Progress of Dopamine-based Underwater Adhesives in Biomedical Field

DING Jia-qiang^{1,2}, QI Li³, WU Jin-qiu^{1,2}, CHEN Dong-liang¹, XIONG Cheng-dong¹, XIONG Zuo-chun^{1*}

(1. Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101400, China;
3. Food and Drug Inspection Center of Anyang City, Anyang 455000, China)

Abstract: Facing complex internal environment in human body, traditional medical adhesives have bad performance in binding tissues. Mussel-inspired adhesives have excellent underwater adhesion capability, which has arisen much attention on the application of such type of adhesives in the field of biomedical materials. Because dopamine has a similar structure and properties to the catechol in mussel protein, adhesives based on dopamine have been investigated widely. Firstly, the highly active phenolic hydroxyl groups in dopamine-based adhesives can adhere stably to the surface of tissues through covalent or non-covalent interactions. Secondly, the highly active phenolic hydroxyl group can also give adhesives superior cell affinity and cell adhesion. Dopamine-based adhesives can maintain the adhesion property underwater and have the characteristics of biocompatibility and cell adhesion. It can be seen that the addition of dopamine provides a larger room for developing tissue adhesives. This paper reviews the latest research progress of dopamine-based adhesives in the field of biomedical materials. According to the different ways of adding dopamine, the influencing factors of their adhesion strength and structure design are analyzed from two directions; functional hyperbranched polymer and linear polymerization of small molecules. Finally, existing problems and future development of dopamine-based adhesives are discussed.

Keywords: Mussel; Dopamine; Bio-adhesive; Structure design; Adhesion properties

收稿: 2022-10-11; 修回: 2022-11-26

* 通讯联系人: 熊左春, E-mail: xiongzch@cioc.ac.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.07.003

物竞天择、适者生存,大自然中的生物在进化过程中,都练就了自己的独特本领。海洋贻贝便有着独特的生存能力^[1]。他们可以牢固地附着在海边的礁石和船底,展现出了超强的水下粘附能力^[2]。研究发现,贻贝几乎可以粘附在所有材料的表面,如矿物、金属、玻璃^[3,4],甚至是超疏水的聚四氟乙烯(PTFE)^[5]。人们对贻贝粘附蛋白的宏观、微观结构展开研究,发现贻贝是通过足腺分泌贻贝粘附蛋白形成丝足与足盘,进而粘附在基材表面。丝足与足盘是由多种粘附蛋白组成,并且几乎每种粘附蛋白都含有二羟基苯丙氨酸(DOPA)成分,通过分析贻贝粘附蛋白的组成成分及粘附机理,可以发展一种模拟贻贝粘附蛋白的仿生设计方法。首先,合成的聚合物应该具有较高的邻苯二酚含量^[6],因为在贻贝丝足的粘附蛋白中,DOPA 含量高达 27%^[7]。其次,聚合物应具有较低的水溶性,以防止其溶于水而丧失强度。

受贻贝启发,人们尝试将与 DOPA 结构相似的多巴胺(DA)^[8]引入到生物组织粘合剂的设计当中,克服普通粘合剂在动态生理环境中与目标组织结合性差的不足^[9,10],开发一种在体液条件下仍然能够使用的组织粘合剂^[11]。为了适应生物医学领域应用要求,粘合剂的开发需要兼具生物相容性、水下组织粘附能力以及一定的承载能力。多巴胺基粘合剂中高活性的酚羟基与生物组织表面产生共价和非共价的相互作用^[12~16],使其具有优异的水下粘附能力,能够在体液存在的环境下实现组织粘合^[17~21];同时 DA 具有很好的生物相容性,对组织生长和伤口愈合不会造成不良影响^[22]。目前多巴胺基粘合剂实现功能化的方式主要有物理共混聚多巴胺微球(PDAMS)、利用 DA 对超支化聚合物进行封端或者在自由基聚合过程中共聚引入 DA 组分^[23]。大量文献报道了通过共混 PDAMS 的方法获得多巴胺功能化水凝胶的研究^[24,25],但是物理共混容易造成功能基团分布不均,使得水凝胶性能不稳定。而功能化超支化聚合物和线形聚合功能性小分子这两种设计方式,可以制备出兼具多种特性的粘合剂,从而为生物医用粘合剂提供了更加广阔的应用空间和巨大的发展潜力。本文对通过不同功能化方式所制备的超支化聚合物粘合剂和线形聚合物粘合剂的相关性能进行了综述,并对其粘附性能优化作出展望。

1 超支化聚合物的多巴胺功能化

物理共混 PDAMS 的水凝胶通常水下粘附强

度较差^[24,26],因此,有很多研究旨在提升多巴胺基粘合剂的粘附强度,以扩展其在生物医学领域的应用。DA 经过氧化团聚之后,比表面积下降,与组织表面氨基、巯基等形成氢键的酚羟基失去活性^[27~29],并且在凝胶体系内交联,使得流动性大幅下降,抑制了活性基团的流动与扩散^[30,31],丧失了其优异的粘附性能。改善多巴胺基粘合剂的粘附强度的关键在于保持 DA 的活性和分子链的流动性。为了更好地实现或提高多巴胺基粘合剂的粘附性能,直接引入 DA 对聚合物功能化是解决这一矛盾的主要方法,既保证了聚合物体系中 DA 的含量,又避免了活性基团分布不均现象的出现。目前有报道用 DA 对超支聚合物进行封端^[25,32],再通过氧化剂进行氧化交联^[33],制备出了具有优异粘附性能的多巴胺基粘合剂。下面综述了近几年超支化结构的多巴胺基粘合剂的相关研究,包括材料组成、交联方式、粘附效果以及生物相容性等。

首先合成前聚体,通过氧化交联进而实现粘附性能。其中高碘酸钠是配合多巴胺基粘合剂使用的典型氧化剂。如图 1(a)所示,Mehdizadeh 等^[34]通过一步法合成了一种可注射的多巴胺基生物粘合剂(iCMBA)前聚体,随后用高碘酸钠进行氧化交联制备一系列水凝胶粘合剂。由图 1(b)可见该系列粘合剂都具有很强的粘附能力,粘合剂的剪切强度比市售粘合剂的金标准纤维蛋白胶高出两倍以上,iCMBA (PEG₁₀₀₀, DA=3 mol%)中加入与前聚体之比为 8%(w/w)的 NaIO₄ 制备得到的 iCMBA-P₁₀₀₀D_{0.3}PI:8%水凝胶剪切强度甚至达到 123.2±13.2 kPa。该水凝胶还具有组织弹性特征,以及快速止血(大鼠背部的伤口模型:2 cm×0.5 cm)的能力,这在使用纤维蛋白胶时是难以实现的。

Ejima 等^[35]对具有不同数目酚羟基的共聚物进行详细研究,结果表明粘附强度随着单体上羟基数量增加呈线性增加,每个羟基使强度增加约 1~2 MPa。活性酚羟基的数量是粘合剂粘附效果实现的关键因素也得到了研究的证实。图 2(a)中,Oh 等^[36]分别使用 DA 和 4-羟基苯胺(TA)对四臂聚环氧丙烷-聚环氧乙烷进行封端,再与过氧化氢(H₂O₂)和过氧化物酶(HRP)进行混合,制备多巴胺水凝胶(TDA)和 4-羟基苯胺(TTA)水凝胶。该水凝胶可以通过改变 H₂O₂ 和 HRP 的

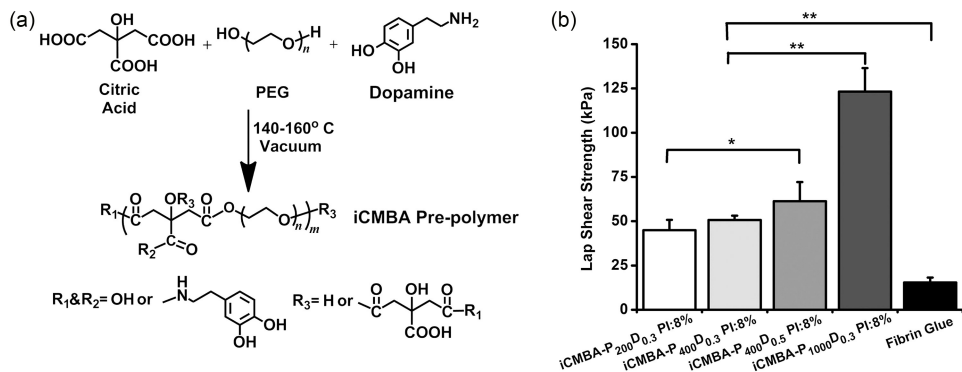


图 1 可注射多巴胺基生物粘附剂 (iCMBa): (a)通过缩聚反应合成 iCMBa 前聚体示意图; (b) iCMBa 和纤维蛋白胶对湿猪小肠粘附的剪切强度^[34] (2014 Elsevier 版权许可)

Figure 1 The injectable dopamine-based bioadhesive (iCMBa). (a) The schematic strategy to synthesize iCMBa pre-polymer through polycondensation reaction; (b) Adhesion strength of iCMBAs and fibrin glue to wet porcine small intestine submucosa measured through lap shear strength test (Reprinted with permission from Ref. [34]; Copyright 2014 Elsevier)

浓度,实现凝胶化时间及交联程度可控,从而控制水凝胶的粘附性能。生物相容性实验结果如图 2(b)所示,表明该系列水凝胶具有很好的生物相容性。进一步通过剪切强度测试粘附效果,发现两种水凝胶与市售粘合剂相比具有更优异的粘附性。图 2(c)~2(e)结果也证明了在相同条件下,TDA 具有更高的粘附强度,其中浓度为 10 wt% 时强度最大,交联密度和粘附强度也呈现出正比例关系。由此可见,通过合成含更多羟基结构的封端分子,进而提高粘合剂的粘附性能是可行的。

前文已经证明,酚羟基数量直接影响着粘合剂的粘附性能^[35~37],提高体系中的酚羟基数量,除了可以在单体上增加其数量,增加超支化聚合物的端基数量也是一个便捷有效的方法。超支化聚合物端基数量有限以及聚合物链的屏蔽效应,导致引入 DA 十分困难,这也很大程度地限制了粘合剂粘附性能的提升。为了突破这一限制,He 等^[38]合成了一种具有 9 个 DA 的 19 臂星形 PCL (s-PCL19-CA9),如图 3 所示。DA 的引入赋予 s-PCL19-CA9 优异的粘附性能。交联 s-PCL19-CA9 对猪皮的粘附强度高达 102±10 kPa,明显高于商用 PEG 基和纤维蛋白基生物粘合剂。交联 s-PCL19-CA9 的溶胀率低至 3.4%±0.2%。此外,s-PCL19-CA9 无细胞毒性,具有良好的生物相容性。因此,s-PCL19-CA9 有望成为一种有前途的用于伤口闭合的外科生物粘合剂。

如图 4 所示,Liu 等^[39]通过多乙烯基单体与 DA 的迈克尔加成反应来引入大量 DA,制备了具

有疏水功能的主体和粘附功能的 DA 端基的超支化聚合物粘合剂 (HBPA-DDA)。随着在水中固化时间的增加,HBPA-DDA 粘附强度先提高再降低,固化 12 h 粘附强度达到峰值 273.12 kPa,随后粘附强度开始缓慢下降,时间达到 72 h 后,粘附强度呈现出断崖式下降,推测是聚合物的酯键发生水解造成的。他们通过建立大鼠股动脉出血和肝出血模型研究了 HBPA-DDA 的止血性能。结果显示 HBPA-DDA 粘合剂的止血效果显著,失血量得到了很好的控制。总体结果表明,HBPA-DDA 粘合剂具有良好的粘附效果和止血性能。但是该粘合剂的高强度粘附性能不能快速实现,等待时间过长也将限制其在生物医学领域的应用。面对这个问题,Gong 等^[40]将静电相互作用作为粘合剂的主要功能机制,该体系中 PEA 摩尔分数为 0.85 的水凝胶粘附强度接近 180 kPa,粘附能量约为 70 J·m⁻²。我们是否可以在共聚物中引入带正电或负电的单体,提高粘合剂的快速响应是一个值得深入研究的问题。

以上几种通过 DA 进行封端的超支化结构聚合物粘合剂,相比共混 PDAMS 的水凝胶,其粘附强度有了量级上的提升,但是 DA 封端的超支化聚合物粘合剂也有一定的弊端。首先前体聚合物的种类、链段长度、亲疏水性能都会影响聚合物端基的活性,进而影响封端效率;另外仅通过封端反应引入 DA 的数量有限,难以实现粘附强度的进一步突破。所以发展自由基引发的线形多巴胺基粘合剂是解决这一限制的可行方法。

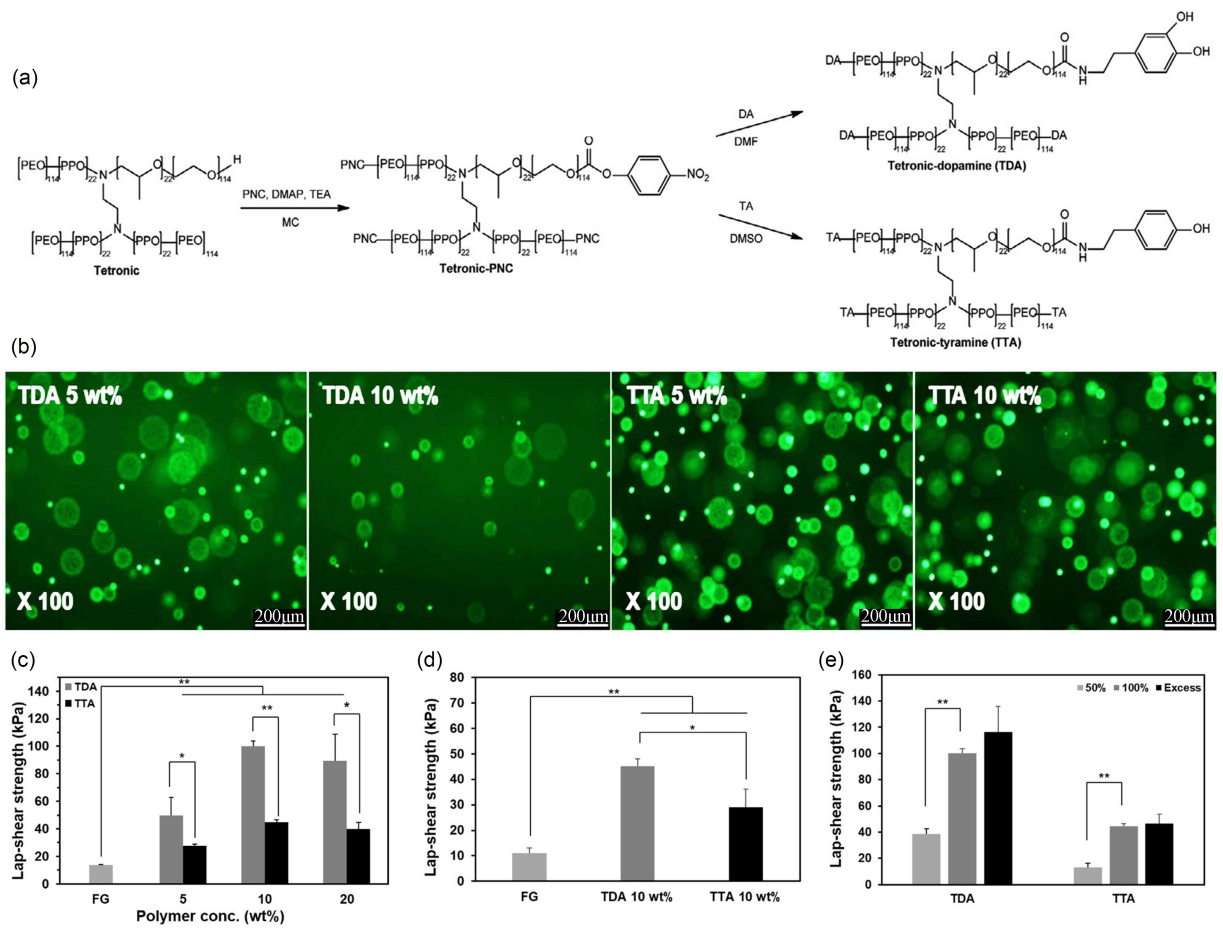


图 2 TDA 和 TTA 水凝胶合成与性能表征。(a) 聚合物 TDA 和 TTA 的合成示意图;(b) TDA 和 TTA 水凝胶培养基质中细胞活/死检测的荧光显微镜图像;(c) 不同聚合物含量的 TDA 和 TTA 水凝胶的粘附强度;(d) 添加 0.033 wt% H₂O₂ 和 0.01 mg•mL⁻¹ HRP 的 TDA 和 TTA 水凝胶(10 wt%)在猪皮上的粘附强度;(e) 不同交联密度的 TDA 和 TTA 水凝胶的粘附强度^[36] (2022 Springer 版权许可)

Figure 2 Synthesis and characterization of TDA and TTA hydrogels. (a) The schematic synthesis of polymers TDA and TTA; (b) Fluorescent microscopic images of the hDFBs cultured in various hydrogel matrices for the live/dead assay;(c) Adhesive strength of TDA and TTA hydrogels with varying polymer contents;(d) Adhesive strength of TDA and TTA hydrogels (10 wt%) on porcine skin with 0.033 wt% H₂O₂ and 0.01 mg•mL⁻¹ HRP;(e) Adhesive strength of TDA and TTA hydrogel (10 wt%) with different crosslinking densities (Reprinted with permission from Ref. [36]; Copyright 2022 Springer)

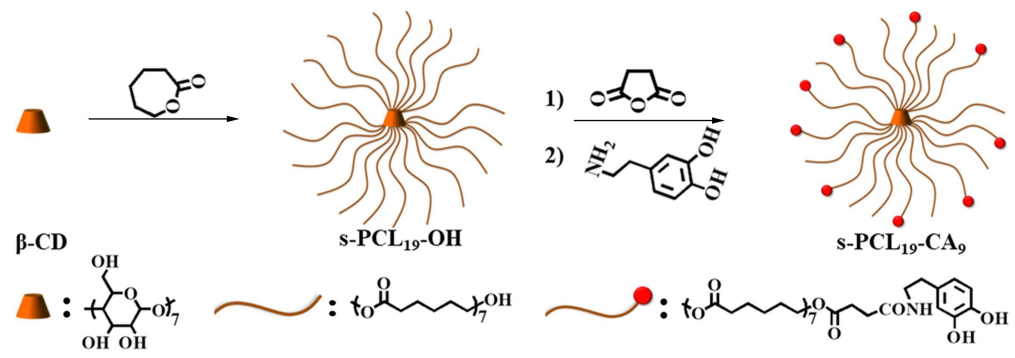


图 3 s-PCL₁₉-CA₉ 的合成示意图^[38] (2015 Elsevier 版权许可)

Figure 3 The schematic synthesis of s-PCL₁₉-CA₉ (Reprinted with permission from Ref. [38]; Copyright 2015 Elsevier)

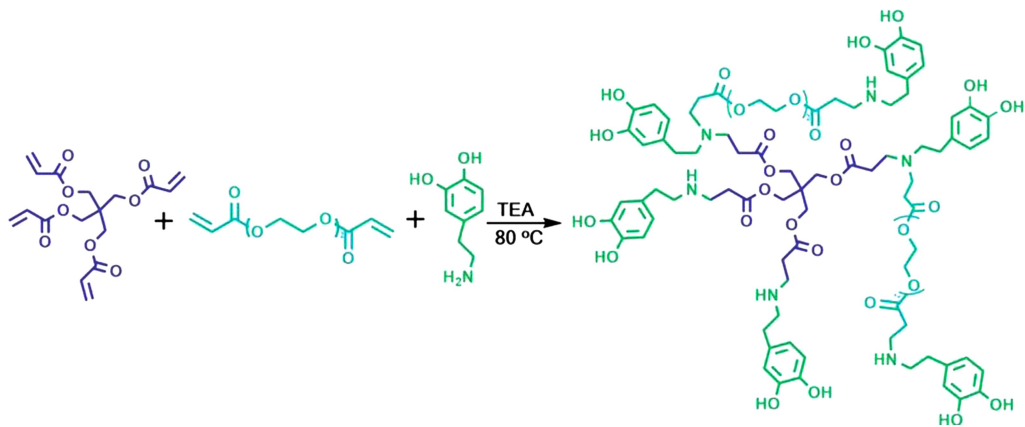


图 4 HBPA-DDA 的合成示意图^[39]

Figure 4 The schematic synthesis of HBPA-DDA^[39]

2 线形聚合多巴胺功能化小分子

线形聚合物是指具有长链结构,在其聚集体中彼此贯穿、重叠和缠结在一起的聚合物。对于线形多巴胺基粘合剂而言,DA 可以通过与丙烯基单体反应形成具有烯基的多巴胺功能单体,再结合其他一种或多种单体^[41],通过自由基聚合制备出优异的水下粘合剂^[42]。这一部分综述了近年来的线形多巴胺基粘合剂,包括单体组成、聚合方式、粘附性能等。

模拟壁虎足底阵列结构一直是动物仿生领域的研究热点^[43~45],研究发现该结构在湿态条件下,粘附强度下降明显^[46,47],在生物医用领域的应用存在极大的限制。直到 2007 年, Lee 等^[48]报告了一种共聚物聚(甲基丙烯酰多巴胺-丙烯酸甲氧基乙酯)(p(DMA-co-MEA)粘)合剂,去模拟贻贝丝足中的湿粘附蛋白,涂覆在壁虎仿生的纳米阵列柱结构(直径为 400~600 nm,中心距为 1~3 mm,高度为 600~700 nm)表面。该阵列结构湿粘附强度的增强尤其显著,当用 p(DMA-co-MEA)涂层时,每根柱体在 Si₃N₄ 表面的湿粘附力增加了近 15 倍(从每柱 5.9 nN 增加到 86.3 nN)。这种引入了贻贝粘合剂的突出设计元素,在任何环境中都可以附着到各种表面,对当时现有材料来讲,是重大的突破。当时作者就提出了这种湿态粘合剂的设计理念应当引入到医用粘合剂的设计中。

直接聚合法可以简便地控制线形聚合物的组成,为了更加直观考察 p(DMA-co-MEA)中甲基丙烯酰多巴胺(DMA)对粘附性能的影响。在前人的研究基础上, Xiong 等^[49]探讨了 p(DMA-co-

MEA)中 DMA 的含量对多巴胺基粘合剂在空气和水中粘附强度的影响。当 DMA 含量为 2 mol%、3 mol% 时,在水中没有展现粘附能力,含量为 7 mol% 的粘合剂在水中的粘附强度达到 20 kPa,当 DMA 含量继续提高,粘合剂的粘附强度反而随着 DMA 含量的增加而降低。这是因为粘附性能受 DMA 含量、分子量等因素的协同影响。DMA 含量越高,粘附能力更强;但是 DMA 单体比例过高,可能导致合成聚合物分子量比较低,整个聚合物链缠结程度低,分子链间相互作用减弱,直接导致粘附能力降低,但这还需进一步研究证实。

在体外环境下对 p(DMA-co-MEA)物理性能探索进行了大量研究,但是面对人体复杂应用场景的研究仍然处于空白的状态。由于人的口腔环境十分复杂,一般的医用粘合剂无论在粘附强度还是抗污染能力都不能满足应用需求^[50]。 Lee 等^[51]探究了 p(DMA-co-MEA)作为牙科粘合剂的应用潜力,如图 5 所示。在 p(DMA-co-MEA)体系中加入 Fe³⁺,形成 Fe³⁺-邻苯二酚配位,进一步增强分子链间的相互作用^[52,53]。该聚合物体系作为添加剂可以进一步加强树脂粘合剂界面的结合能力,粘附强度达到惊人的 1.7 MPa。牙科粘合剂添加 p(DMA-co-MEA)后,可以有效地减少因唾液污染导致的牙科修复失败的现象。他们又继续进行细胞毒性实验,发现该聚合物没有抑制人牙根成纤维细胞增殖。上述结果表明开发贻贝类医用粘合剂是可行的,在生物医用领域具有巨大应用潜力。

随着对粘合剂研究的不断深入,大家对于开发智能响应性粘合剂越来越感兴趣。响应性粘

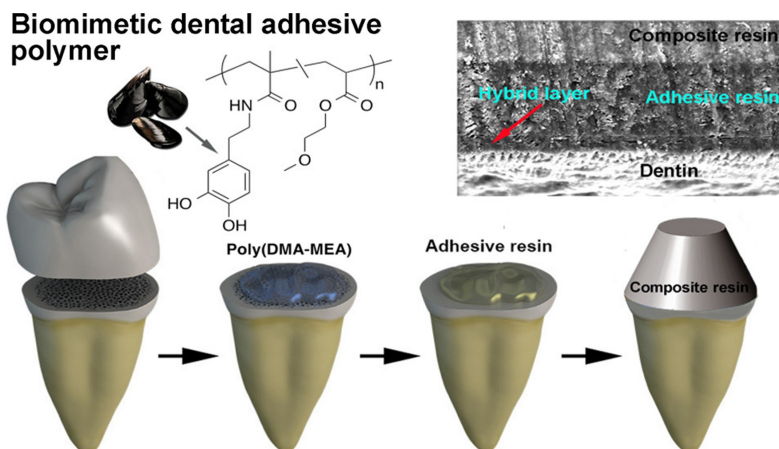


图5 p(DMA-co-MEA)作为牙科粘合剂^[51] (2015 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5 p(DMA-co-MEA) as dental adhesive (Reprinted with permission from Ref. [51]; Copyright 2015 American Chemical Society)

剂是指根据外部刺激(如温度^[54]、pH 值^[55]、光照^[56]),可以进行按需粘附/脱附的智能粘合剂^[57]。因为对粘附性的精确控制对于许多实际应用有着重要意义,如可拆卸伤口敷料,可重复使用的结构部件等。Zhao 等^[54]设计了一种温度响应性的主-客体自组装聚合物体系。如图6所示,该体系中金刚烷(AD)为客体聚合物 p(DMA-AD-MEA)中客体分子,聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)和 β -环糊精(β -CD)结合制备出主体聚合物 pNIPAM, β -CD 为主体分子。使用浸涂工艺将制备的客体共聚物沉积在硅衬底上,然后通过主体-客体化学自组装涂附上主体聚合物 pNIPAM。在室温下, pNIPAM 与水分子形成氢键,转变为溶胀状态,屏蔽 DMA 和表面之间的相互作用。温度降低时,氢键被破坏, pNIPAM 分子链塌缩, DMA 被暴露,相互作用被激活。由于 pNIPAM 的温度响应性,可以实现 2.2 nN(40 °C)~23 nN(25 °C,可提升 945%)的响应性粘附/脱附,并且经过 10 个循环的连续测试,在无机(玻璃、硅、钛和铝)和聚合物(聚二甲基硅氧烷,PTFE)表面敏感的温度响应性粘附没有显著衰减。

Wang 等^[58]通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合^[59],合成了含有 DA 和冰片的嵌段共聚物 p(DA-*b*-BA),使其兼具 PDA“粘合嵌段”和 PBA“抗菌嵌段”,如图7所示。这种聚合物在各种基材(包括二氧化硅、氧化铝、硅和不锈钢)上具有良好的粘附性,同时具有良好的广谱抗菌性能,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制率分别为 92.7%和 81.3%。说明所报道的 p(DA-*b*-BA)

二嵌段共聚物很好地将粘附性能与抗菌性能结合。更重要的是, p(DA-*b*-BA)凭借优秀的粘附能力可以在棉织物和商用纱布上涂层,以开发具有持久耐洗性和优异生物相容性的抗菌纺织品,促进先进抗菌表面的制备和应用。

利用 DA 的粘附作用而制备的涂层,在生物医学领域的应用也被广泛探索^[60,61]。腹壁修补手术中使用补片是一个长期的金标准。其中聚丙烯(PP)补片是修补腹壁缺损最常用的修复材料之一,因为其具有良好的力学性能、孔隙率、无细胞/基因毒性和生物惰性。不幸的是,PP 补片对邻近组织的刺激常常导致腹内器官和人工补片紧密粘连,因此,PP 补片在腹内疝修补术中的应用受到一定的限制。为此, Ji 等^[62]合成了共聚物聚(聚乙二醇甲基丙烯酸酯-多巴胺-甲基丙烯酰胺)(PEDMA),凭借 DMA 良好的粘附能力, PEDMA 原位接枝到 PP 表面,如图8所示。实验结果表明,这种改性的 PP 补片具有优异的抗组织粘附性能,通过生物模型实验,可以直观地发现 PEDMA 改性的 PP 可以有效地防止腹壁修复术后的组织粘连现象的发生。

水下生命体征监测,包括实时心电图、呼吸频率、血压等,对健康和体育管理都很重要^[63]。然而,电极要在水中的皮肤上形成稳定粘附,获得实时可靠的信号,这仍然是一个挑战。线形多巴胺基粘合剂提供了一种新的方法。如图9所示, Ji 等^[64]通过自由基聚合,一步法将 DMA、丙烯酸(AA)和 MEA 单体共聚形成无规共聚物 p(DMA-co-AA-co-MEA)(pDAM),疏水的 MEA 链段打

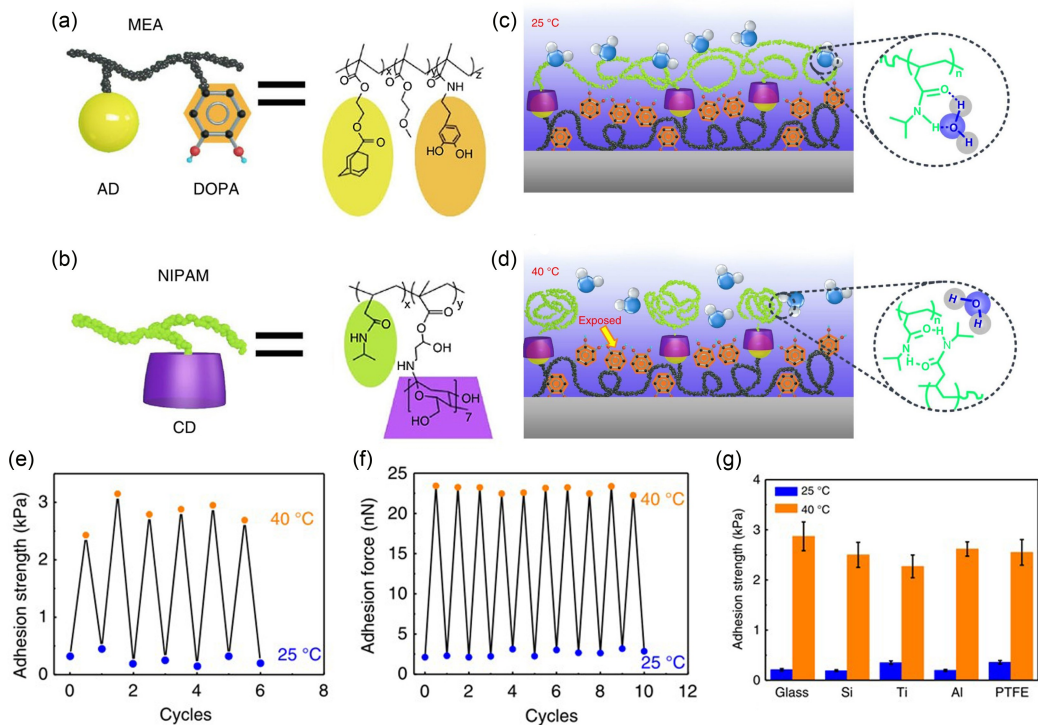


图 6 p(DMA-AD-MEA) 共聚物响应性结构分析与性能表征^[54]。(a, b) p(DMA-AD-MEA) 和 pNIPAM 聚合物结构示意图；(c, d) pNIPAM 聚合物在 25 °C 和 40 °C 的结构示意图；(e, f) 通过调节温度实现水下粘附可控的演示；(g) pH 值对材料湿粘附力响应性的影响(2017 Nature 版权许可)

Figure 6 Structure analysis and property characterization of p(DMA-AD-MEA) copolymer. Schematic of polymer structure of (a) p(DMA-AD-MEA) and (b) pNIPAM; Schematic diagram of the structure of pNIPAM polymer at (c) 25 °C and (d) 40 °C; (e, f) Demonstration of reversible control of underwater attachment by adjusting temperature; (g) The wet adhesion responsiveness of materials with different pH. (Reprinted with permission from Ref. [54]; Copyright 2017 Nature)

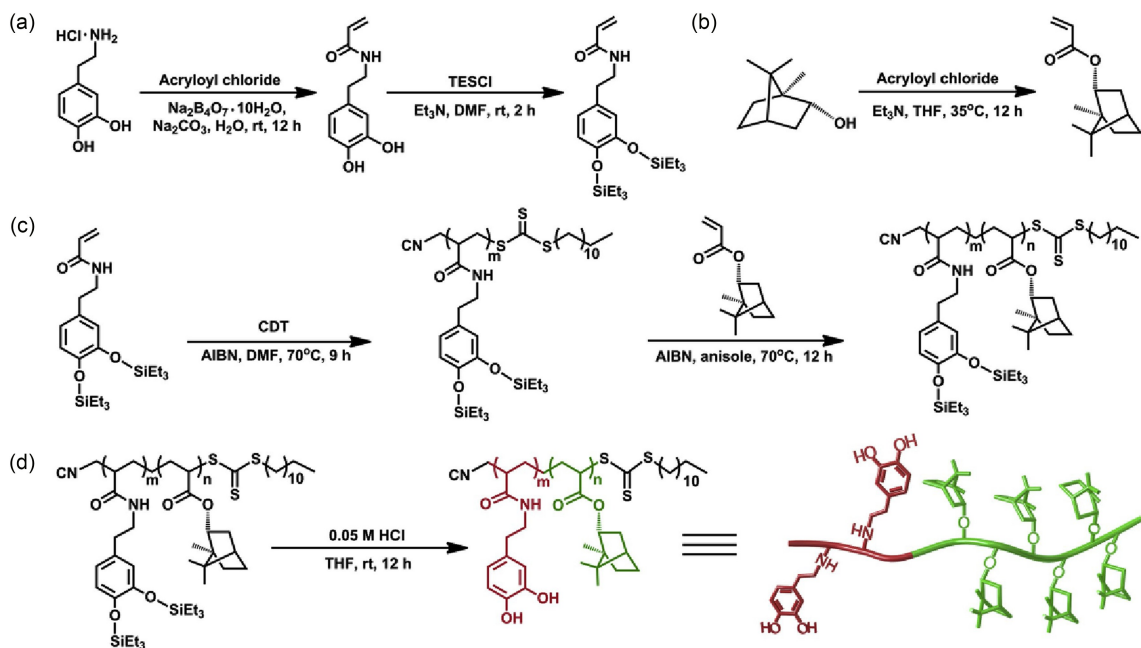


图 7 p(DA-b-BA) 的合成示意图^[58]

Figure 7 The schematic synthesis of p(DA-b-BA)^[58]

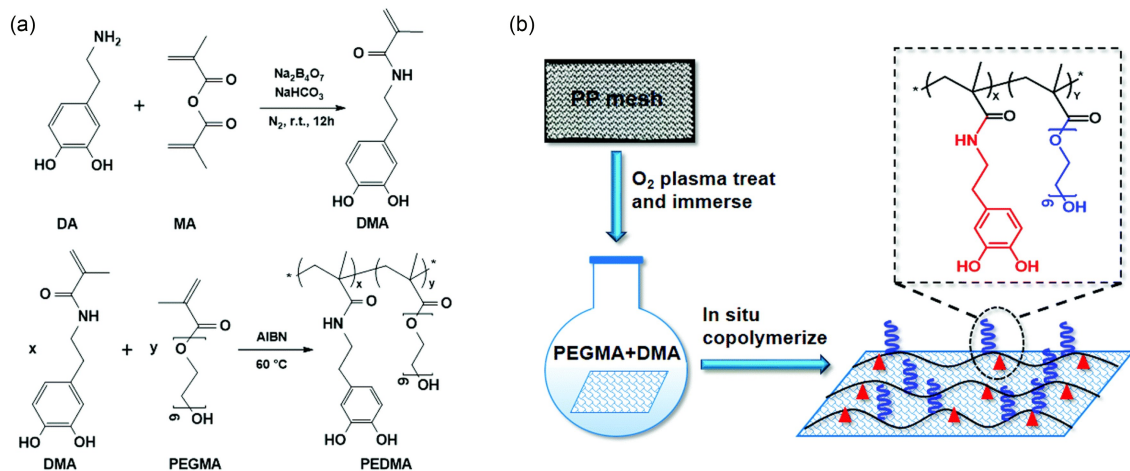


图 8 (a) PEDMA 的合成; (b) PP 网的涂层制备示意图^[62] (2019 The Royal Society of Chemistry 版权许可)

Figure 8 Schematic diagram of (a) PEDMA synthesis and (b) coating preparation of PP mech (Reprinted with permission from Ref. [62]; Copyright 2019 The Royal Society of Chemistry)

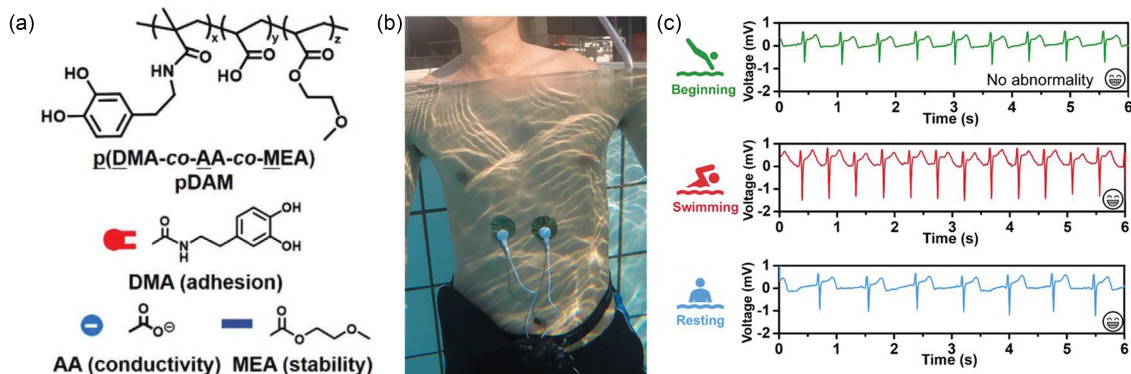


图 9 pDAM 结构与性能的测试^[64]。(a) pDAM 的合成以及功能结构示意图; (b) pDAM 水下粘附性能测试的演示; (c) pDAM 在水下不同运动状态时的信号传递效果 (2020 John Wiley & Sons 版权许可)

Figure 9 pDAM structure and performance test. (a) Schematic diagram of synthesis and functional structure of pDAM; (b) Demonstration of pDAM underwater adhesion performance test; (c) Signal transmission effect of pDAM underwater under different motion states (Reprinted with permission from Ref. [64]; Copyright 2020 John Wiley & Sons)

破水化层, DMA 提供了水下粘附条件, 而 AA 在水中去离子时赋予材料离子导电性, 使电极可用于收集水下稳定可靠的实时皮肤界面心电图信号。

3 总结与展望

与传统的组织粘合剂相比, 多巴胺基粘合剂具有诸多优点, 如水下组织粘附性好、生物相容性佳, 粘附性强等, 这为拓展多巴胺基粘合剂在生物医学领域应用提供了基础。因此, 多巴胺基粘合剂近年获得了广泛的研究, 但仍存在一些未解决的问题。

(1) 多巴胺基粘合剂的粘附强度仍有待提高,

单一组分多巴胺基粘合剂的粘附强度基本都是 kPa 级的。如何在保证水下粘附的同时, 提高其粘附强度仍然是一个挑战。

(2) 多巴胺基粘合剂水下粘附强度的定量表征方法匮乏。目前主要通过宏观的人为在水环境下进行粘合-拉伸表征水下粘附性能, 尽管测试可以提供一定的量化数据, 但是结果受测试条件参数影响巨大, 涂膜均匀程度、氧化程度、固化等待时间, 目前尚未形成统一标准, 所以造成表征结果千差万别。

(3) 多巴胺基粘合剂的活体实验仍待开展。目前的多巴胺基粘合剂的水下粘附实验仅限于体外研究以及很少部分生物模型的定性分析。但是,

生物组织环境复杂,其中包含体液和血液等其他生化成分,并且各种组织中 pH 值也有所不同,这些因素都可能影响粘附效果,活体复杂条件下多巴胺基粘合剂的粘附性能仍需探究。

(4)尽管多巴胺基粘合剂具有吸引人的湿组织粘附性能,但因为粘合剂自身不可降解,限制了其在生物医学领域的应用。

综上可见多巴胺基水下粘合剂仍有许多问题与难点需要克服。在此针对上述问题,结合自己相关实践经验,提出一些解决问题的想法。首先想大幅提高粘附性能,必须要对其机理再进行深入的研究,进一步准确地得到 DMA 含量对粘附强度提高的最优值,因为根据目前报道最优值不固定,没有统一结论;其次,氧化程度是影响粘附性能的重要因素,所以我们需要进一步考察氧化程度对粘合剂的影响,开发一种能够避免粘合剂氧化的工艺;最后,为了拓展该粘合剂在人体内的使用,材料的降解性能是必须要面对的课题,目前主要通过如下两种途径实现,一种是将低分子量聚合物粘合剂作为添加剂加入到可降解的凝胶体系内实现,另外一种是在聚合物链中共聚可降解单体加以实现,如基于丙烯酰胺和环状烯酮缩醛的共聚物已经被证明具有较好的可降解性能^[65]。

参考文献:

- [1] Costa, P. M.; Learmonth, D. A.; Gomes, D. B.; Cautela, M. P.; Oliveira, A. C. N.; Andrade, R.; Espregueira-Mendes, J.; Veloso, T. R.; Cunha, C. B.; Sousa, R. A. Mussel-inspired catechol functionalisation as a strategy to enhance biomaterial adhesion: a systematic review. *Polymers*, **2021**, 13(19), 3317.
- [2] Chai, C. X.; Guo, Y. Y.; Huang, Z. H.; Zhang, Z.; Yang, S.; Li, W. W.; Zhao, Y. P.; Hao, J. C. Antiswelling and durable adhesion biodegradable hydrogels for tissue repairs and strain sensors. *Langmuir*, **2020**, 36(35), 10448-10459.
- [3] Petrone, L. Molecular surface chemistry in marine bioadhesion. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2013**, 195-196, 1-18.
- [4] Hwang, D. S.; Zeng, H. B.; Lu, Q. Y.; Israelachvili, J.; Waite, J. H. Adhesion mechanism in a DOPA-deficient foot protein from green mussels. *Soft Matter*, **2012**, 8(20), 5640-5648.
- [5] Lee, H.; Lee, Y. H.; Statz, A. R.; Rho, J.; Park, T. G.; Messersmith, P. B. Substrate-independent layer-by-layer assembly by using mussel-adhesive-inspired polymers. *Adv. Mater.*, **2008**, 20(9), 1619-1623.
- [6] Hofman, A. H.; van Hees, I. A.; Yang, J.; Kamperman, M. Bioinspired underwater adhesives by using the supramolecular toolbox. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(19), e1704640.
- [7] Stewart, R. J.; Ransom, T. C.; Hlady, V. Natural underwater adhesives. *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.*, **2011**, 49(11), 757-771.
- [8] Taghizadeh, A.; Taghizadeh, M.; Yazdi, M. K.; Zarrintaj, P.; Ramsey, J. D.; Seidi, F.; Stadler, F. J.; Lee, H.; Saeb, M. R.; Mozafari, M. Mussel-inspired biomaterials: from chemistry to clinic. *Bioeng. Transl. Med.*, **2022**, 7(3), e10385.
- [9] Bu, Y. Z.; Zhang, L. C.; Liu, J. H.; Zhang, L. H.; Li, T. T.; Shen, H.; Wang, X.; Yang, F.; Tang, P. F.; Wu, D. C. Synthesis and properties of hemostatic and bacteria-responsive *in situ* hydrogels for emergency treatment in critical situations. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8(20), 12674-12683.
- [10] Wheat, J. C.; Wolf, J. J. S. Advances in bioadhesives, tissue sealants, and hemostatic agents. *Urol. Clin. N. Am.*, **2009**, 36(2), 265-275.
- [11] Lu, D. D.; Wang, H. S.; Li, T. E.; Li, Y. F.; Dou, F. J.; Sun, S. B.; Guo, H. Y.; Liao, S. Q.; Yang, Z. W.; Wei, Q. B.; Lei, Z. Q. Mussel-inspired thermoresponsive polypeptide-pluronic copolymers for versatile surgical adhesives and hemostasis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9(20), 16756-16766.
- [12] Deming, T. J. Mussel byssus and biomolecular materials. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1999**, 3(1), 100-105.
- [13] Waite, J. H. The phylogeny and chemical diversity of quinone-tanned glues and varnishes. *Comp. Biochem. Physiol. B Comp. Biochem.*, **1990**, 97(1), 19-29.
- [14] Lin, Q.; Gourdon, D.; Sun, C. J.; Holten-Andersen, N.; Anderson, T. H.; Waite, J. H.; Israelachvili, J. N. Adhesion mechanisms of the mussel foot proteins mfp-1 and mfp-3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104(10), 3782-3786.
- [15] Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. Single-molecule mechanics of mussel adhesion.

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103(35), 12999-13003.
- [16] Waite, J. H.; Qin, X. Polyphosphoprotein from the adhesive pads of *Mytilus edulis*. *Biochemistry*, **2001**, 40(9), 2887-2893.
- [17] Yuen, H. Y.; Bei, H. P.; Zhao, X. Underwater and wet adhesion strategies for hydrogels in biomedical applications. *Chem. Eng. J.*, **2022**, 431, 133372.
- [18] Tatehata, H.; Mochizuki, A.; Kawashima, T.; Yamashita, S.; Yamamoto, H. Model polypeptide of mussel adhesive protein. I. Synthesis and adhesive studies of sequential polypeptides (X-Tyr-Lys)_n and (Y-Lys)_n. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2000**, 76(6), 929-937.
- [19] Lee, B. P.; Dalsin, J. L.; Messersmith, P. B. Synthesis and gelation of DOPA-modified poly(ethylene glycol) hydrogels. *Biomacromolecules*, **2002**, 3(5), 1038-1047.
- [20] Wang, J.; Liu, C. S.; Lu, X.; Yin, M. Co-polypeptides of 3, 4-dihydroxyphenylalanine and L-lysine to mimic marine adhesive protein. *Biomaterials*, **2007**, 28(23), 3456-3468.
- [21] Westwood, G.; Horton, T. N.; Wilker, J. J. Simplified polymer mimics of cross-linking adhesive proteins. *Macromolecules*, **2007**, 40(11), 3960-3964.
- [22] Ryu, J. H.; Lee, Y. H.; Kong, W. H.; Kim, T. G.; Park, T. G.; Lee, H. Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials. *Biomacromolecules*, **2011**, 12(7), 2653-2659.
- [23] Guo, Q.; Chen, J. S.; Wang, J. L.; Zeng, H. B.; Yu, J. Recent progress in synthesis and application of mussel-inspired adhesives. *Nanoscale*, **2020**, 12(3), 1307-1324.
- [24] Tang, Z. W.; Miao, Y. N.; Zhao, J.; Xiao, H.; Zhang, M.; Liu, K.; Zhang, X. Y.; Huang, L. L.; Chen, L. H.; Wu, H. Mussel-inspired biocompatible polydopamine/carboxymethyl cellulose/polyacrylic acid adhesive hydrogels with UV-shielding capacity. *Cellulose*, **2021**, 28(3), 1527-1540.
- [25] Jung, H.; Kim, M. K.; Lee, J. Y.; Choi, S. W.; Kim, J. Adhesive hydrogel patch with enhanced strength and adhesiveness to skin for transdermal drug delivery. *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, 30(42), 2004407.
- [26] Zhao, Q.; Lee, D. W.; Ahn, B. K.; Seo, S.; Kaufman, Y.; Israelachvili, J. N.; Waite, J. H. Underwater contact adhesion and microarchitecture in polyelectrolyte complexes actuated by solvent exchange. *Nat. Mater.*, **2016**, 15(4), 407-412.
- [27] Lee, H.; Rho, J.; Messersmith, P. B. Facile conjugation of biomolecules onto surfaces *via* mussel adhesive protein inspired coatings. *Adv. Mater.*, **2009**, 21(4), 431-434.
- [28] Tang, Y. M.; Tan, Y.; Lin, K. L.; Zhu, M. Research progress on polydopamine nanoparticles for tissue engineering. *Front. Chem.*, **2021**, 9, 727123.
- [29] Lu, D. D.; Wang, H. S.; Li, T. E.; Li, Y. F.; Wang, X. Y.; Niu, P. F.; Guo, H. Y.; Sun, S. B.; Wang, X. Q.; Guan, X. L.; Ma, H. C.; Lei, Z. Q. Versatile surgical adhesive and hemostatic materials: synthesis, properties, and application of thermoresponsive polypeptides. *Chem. Mater.*, **2017**, 29(13), 5493-5503.
- [30] Zhang, H. J.; Xia, H. S.; Zhao, Y. Poly(vinyl alcohol) hydrogel can autonomously self-heal. *ACS Macro Lett.*, **2012**, 1(11), 1233-1236.
- [31] Talebian, S.; Mehrali, M.; Taebnia, N.; Pennisi, C. P.; Kadumudi, F. B.; Foroughi, J.; Hasany, M.; Nikkhah, M.; Akbari, M.; Orive, G.; Dolatshahi-Pirouz, A. Self-healing hydrogels: the next paradigm shift in tissue engineering? *Adv. Sci.*, **2019**, 6(16), 1801664.
- [32] Liang, S.; Zhang, Y. Y.; Wang, H. B.; Xu, Z. Y.; Chen, J. R.; Bao, R.; Tan, B. Y.; Cui, Y. L.; Fan, G. W.; Wang, W. X.; Wang, W.; Liu, W. G. Paintable and rapidly bondable conductive hydrogels as therapeutic cardiac patches. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(23), e1704235.
- [33] Shao, H.; Stewart, R. J. Biomimetic underwater adhesives with environmentally triggered setting mechanisms. *Adv. Mater.*, **2010**, 22(6), 729-733.
- [34] Mehdizadeh, M.; Weng, H.; Gyawali, D.; Tang, L. P.; Yang, J. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure. *Biomaterials*, **2012**, 33(32), 7972-7983.
- [35] Cheng, B. H.; Yu, J. H.; Arisawa, T.; Hayashi, K.; Richardson, J. J.; Shibuta, Y.; Ejima, H. Ultrastrong underwater adhesion on diverse substrates using non-canonical phenolic

- groups. *Nat. Commun.*, **2022**, 13(1), 1892.
- [36] Oh, D. H. ; Thi, P. L. ; Park, K. D. A comparative study of enzyme-mediated crosslinking of catechol- and phenol-functionalized tetronic hydrogels. *Macromol. Res.*, **2022**, 30(3), 190-197.
- [37] Li, S. L. ; Zhou, H. W. ; Li, Y. F. ; Jin, X. L. ; Liu, H. B. ; Lai, J. L. ; Wu, Y. P. ; Chen, W. X. ; Ma, A. J. Mussel-inspired self-adhesive hydrogels by conducting free radical polymerization in both aqueous phase and micelle phase and their applications in flexible sensors. *J. Colloid Interface Sci.*, **2022**, 607, 431-439.
- [38] He, Y. J. ; Chen, J. M. ; Rafiquea, I. ; Lu, Z. J. Star-shaped polycaprolactone bearing mussel-inspired catechol end-groups as a promising bio-adhesive. *Eur. Polym. J.*, **2020**, 139, 110025.
- [39] Cui, C. Y. ; Fan, C. C. ; Wu, Y. H. ; Xiao, M. ; Wu, T. L. ; Zhang, D. F. ; Chen, X. Y. ; Liu, B. ; Xu, Z. Y. ; Qu, B. ; Liu, W. G. Water-triggered hyperbranched polymer universal adhesives: from strong underwater adhesion to rapid sealing hemostasis. *Adv. Mater.*, **2019**, 31 (49), e1905761.
- [40] Fan, H. L. ; Wang, J. H. ; Gong, J. P. Barnacle cement proteins-inspired tough hydrogels with robust, long-lasting, and repeatable underwater adhesion. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31 (11), 2009334.
- [41] Xiong, X. ; Qu, S. X. ; Liu, Y. M. Synthesis and characterization of dopamine graft compound *N*-methacryloyl 3, 4-dihydroxyl-phenylamine. *J. Phys. Conf. Ser.*, **2013**, 419, 012047.
- [42] Waite, J. H. ; Andersen, N. H. ; Jewhurst, S. ; Sun, C. J. Mussel adhesion: finding the tricks worth mimicking. *J. Adhesion*, **2005**, 81 (3-4), 297-317.
- [43] Autumn, K. ; Sitti, M. ; Liang, Y. A. ; Peattie, A. M. ; Hansen, W. R. ; Sponberg, S. ; Kenny, T. W. ; Fearing, R. ; Israelachvili, J. N. ; Full, R. J. Evidence for van der waals adhesion in gecko setae. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2002**, 99(19), 12252-12256.
- [44] Autumn, K. ; Liang, Y. A. ; Hsieh, S. T. ; Zesch, W. ; Chan, W. P. ; Kenny, T. W. ; Fearing, R. ; Full, R. J. Adhesive force of a single gecko foot-hair. *Nature*, **2000**, 405(6787), 681-685.
- [45] Huber, G. ; Gorb, S. N. ; Spolenak, R. ; Arzt, E. Resolving the nanoscale adhesion of individual gecko spatulae by atomic force microscopy. *Biol. Lett.*, **2005**, 1(1), 2-4.
- [46] Huber, G. ; Mantz, H. ; Spolenak, R. ; Mecke, K. ; Jacobs, K. ; Gorb, S. N. ; Arzt, E. Evidence for capillarity contributions to gecko adhesion from single spatula nanomechanical measurements. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, 102 (45), 16293-16296.
- [47] Sun, W. X. ; Neuzil, P. ; Kustandi, T. S. ; Oh, S. ; Samper, V. D. The nature of the gecko lizard adhesive force. *Biophys. J.*, **2005**, 89(2), L14-L17.
- [48] Lee, H. ; Lee, B. P. ; Messersmith, P. B. A reversible wet/dry adhesive inspired by mussels and geckos. *Nature*, **2007**, 448(7151), 338-341.
- [49] Xiong, X. ; Liu, Y. M. ; Shi, F. ; Zhang, G. W. ; Weng, J. ; Qu, S. X. Enhanced adhesion of mussel-inspired adhesive through manipulating contents of dopamine methacrylamide and molecular weight of polymer. *J. Bionic Eng.*, **2018**, 15(3), 461-470.
- [50] Miyazaki, M. ; Tsubota, K. ; Takamizawa, T. ; Kurokawa, H. ; Rikuta, A. ; Ando, S. Factors affecting the *in vitro* performance of dentin-bonding systems. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, **2012**, 48(1), 53-60.
- [51] Lee, S. B. ; González-Cabezas, C. ; Kim, K. M. ; Kim, K. N. ; Kuroda, K. Catechol-functionalized synthetic polymer as a dental adhesive to contaminated dentin surface for a composite restoration. *Biomacromolecules*, **2015**, 16(8), 2265-2275.
- [52] Tang, W. ; Policastro, G. M. ; Hua, G. ; Guo, K. ; Zhou, J. J. ; Wesdemiotis, C. ; Doll, G. L. ; Becker, M. L. Bioactive surface modification of metal oxides *via* catechol-bearing modular peptides: multivalent-binding, surface retention, and peptide bioactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(46), 16357-16367.
- [53] Wilker, J. J. The iron-fortified adhesive system of marine mussels. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(44), 8076-8078.
- [54] Zhao, Y. H. ; Wu, Y. ; Wang, L. ; Zhang, M. M. ; Chen, X. ; Liu, M. J. ; Fan, J. ; Liu, J. Q. ; Zhou, F. ; Wang, Z. K. Bio-inspired reversible underwater adhesive. *Nat. Commun.*, **2017**, 8(1), 2218.
- [55] Ding, X. C. ; Vegesna, G. K. ; Meng, H. ; Lee, B. P. ; Winter, A. Nitro-group functionalization of

- dopamine and its contribution to the viscoelastic properties of catechol-containing nanocomposite hydrogels. *Macromol. Chem. Phys.*, **2015**, 216(10), 1109-1119.
- [56] Zhang, X. Y.; Liu, H. H.; Yue, L. P.; He, J. M.; Bai, Y. P. Mussel-inspired polymer: a photocurable and degradable polymer network for adhesives. *Polym. Degrad. Stabil.*, **2019**, 167, 130-138.
- [57] Ahn, Y.; Jang, Y.; Selvapalam, N.; Yun, G.; Kim, K. Supramolecular velcro for reversible underwater adhesion. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52(11), 3140-3144.
- [58] Wang, X.; Jing, S. Y.; Liu, Y. Y.; Liu, S. J.; Tan, Y. B. Diblock copolymer containing bioinspired borneol and dopamine moieties: synthesis and antibacterial coating applications. *Polymer*, **2017**, 116, 314-323.
- [59] Asandei, A. D. Photomediated controlled radical polymerization and block copolymerization of vinylidene fluoride. *Chem. Rev.*, **2016**, 116(4), 2244-2274.
- [60] Xiong, X. H.; Wu, Z. Q.; Yu, Q.; Xue, L. L.; Du, J.; Chen, H. Reversible bacterial adhesion on mixed poly(dimethylaminoethyl methacrylate)/poly(acrylamidophenyl boronic acid) brush surfaces. *Langmuir*, **2015**, 31(44), 12054-12060.
- [61] Xu, B. B.; Sun, X. W.; Wu, C. Q.; Hu, J. H.; Huang, X. Y. Construction of catechol-containing semi-fluorinated asymmetric polymer brush via successive RAFT polymerization and ATRP. *Polym. Chem.*, **2017**, 8(48), 7499-7506.
- [62] Hu, W. J.; Lu, S. L.; Zhang, Z. H.; Zhu, L.; Wen, Y. Z.; Zhang, T. Z.; Ji, Z. L. Mussel-inspired copolymer-coated polypropylene mesh with anti-adhesion efficiency for abdominal wall defect repair. *Biomater. Sci.*, **2019**, 7(4), 1323-1334.
- [63] Buzzacott, P.; Edelson, C.; Bennett, C. M.; Denoble, P. J. Risk factors for cardiovascular disease among active adult US scuba divers. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, **2018**, 25(13), 1406-1408.
- [64] Ji, S. B.; Wan, C. J.; Wang, T.; Li, Q. S.; Chen, G.; Wang, J. W.; Liu, Z. Y.; Yang, H.; Liu, X. J.; Chen, X. D. Water-resistant conformal hybrid electrodes for aquatic enduring electrocardiographic monitoring. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(26), e2001496.
- [65] Bossion, A.; Zhu, C.; Guerassimoff, L.; Mougin, J.; Nicolas, J. Vinyl copolymers with faster hydrolytic degradation than aliphatic polyesters and tunable upper critical solution temperatures. *Nat. Commun.*, **2022**, 13(1), 2873.