

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2018.03.027

医用水凝胶的制备和应用研究进展

曹文瑞¹, 刘黎明¹, 鲁手涛¹, 张海军^{1,2}

(1. 生物医用材料改性技术国家地方联合工程实验室, 山东德州 251100; 2. 同济大学介入血管研究所, 上海 200072)

摘要: 综述了均聚物水凝胶、共聚物水凝胶、半互穿网络结构水凝胶、互穿网络结构水凝胶等4种医用水凝胶制备方法的研究进展, 对医用水凝胶在医学领域中的应用研究状况, 例如作为伤口修复功能材料、药物缓释载体、组织工程支架、口腔应用材料等进行了介绍, 为开发新型医用水凝胶类产品和转化应用提供参考。水凝胶在医学领域具有广阔的应用前景, 对新型医用水凝胶的发展进行了展望, 针对目前医用水凝胶存在的不足, 提出了未来可进一步研究的方向。

关键词: 水凝胶; 临床医学; 组织工程; 伤口敷料

中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2018)03-0151-05

Research Advances in Preparation and Application of Medical Hydrogels

Cao Wenrui¹, Liu Liming¹, Lu Shoutao¹, Zhang Haijun^{1,2}

(1. National United Engineering Laboratory for Biomedical Material Modification, Dezhou 251100, China;

2. Institute of Interventional & Vascular Surgery, Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract: The research progress of preparation methods of four novel medical hydrogels, such as homo-polymerization hydrogel, co-polymerization hydrogel, semi-inter penetrating network structure hydrogel and inter penetrating network structure hydrogel. The application research of the novel medical hydrogels in medical field was introduced, such as wound repair functional materials, drug delivery carrier, tissue engineering scaffold, oral application materials and so on, and the reference for the development of new medical hydrogels products and the conversion applications was provided. Hydrogels have broad application prospects in the medical field. The developing trend in the future of novel medical hydrogels is presented, the directions for further research in the future in view of the shortcomings of current medical hydrogels.

Keywords: hydrogel; clinic medicine; tissue engineering; wound dressing

水凝胶是一种具有三维网络结构的高分子材料, 具有良好的吸水性, 在水中既不会碎裂也不会溶解。水凝胶用于生物医学应用可追溯到1960年, O. Wichterle 和 D. Lim 制备了交联聚(羟乙基)甲基丙烯酸酯(pHEMA)水凝胶^[1], 由此开启了水凝胶的新篇章。由于它含有大量的水, 具有多孔结构及非常柔软的特性, 可以非常接近地模拟正常组织, 水凝胶表面不易与细胞和蛋白质发生黏连, 因此, 与人体组织接触时表现出良好的生物相容性^[2]。吸水后的水凝胶变得柔软, 和正常组织相似, 它的三维网络结构使它具有良好的力学性能, 将水凝胶植入组织后可以起到一定的支撑作用并降低不良反应。水凝胶结构中含有活性基团, 可与其它基团或药物相结合, 提高水凝胶的功能性, 使其具有特定的性

能或药物缓释能力, 例如在血糖较高的血液中递送胰岛素, 并需要持续提供药物的糖水平, 水凝胶就可以作为这种药物递送装置^[3]。因此, 水凝胶在医学领域具有广阔的应用前景。笔者综述了水凝胶的制备方法及其在医学领域的应用, 希望为医用水凝胶研究和转化提供参考。

1 医用水凝胶的制备

水凝胶可分为四类: (1) 均聚物水凝胶; (2) 共聚物水凝胶; (3) 半互穿网络 (Semi-IPN) 结构水凝胶; (4) 互穿网络 (IPN) 结构水凝胶。

1.1 均聚物水凝胶

均聚物水凝胶是指衍生自单一一种类单体并具有网状结构的聚合物, 它的交联结构取决于单体性质和聚合技术。交

通讯作者: 张海军, 二级教授, 国家万人计划领军人才, 国家重点研究计划首席专家, 从事转化医学和生物医用材料改性研究 E-mail: ceo@brandentech.com

收稿日期: 2017-12-12

引用格式: 曹文瑞, 刘黎明, 鲁手涛, 等. 医用水凝胶的制备和应用研究进展 [J]. 工程塑料应用, 2018, 46(3):151-155.

Cao Wenrui, Liu Liming, Lu Shoutao, et al. Research advances in preparation and application of medical hydrogels[J]. Engineering Plastics Application, 2018, 46(3):151-155.

联的均聚物水凝胶主要用于药物输送系统和隐形眼镜的制备。凝胶薄膜可以采用均聚法制备,一种方法是通过使用 pHEMA 作为单体,聚乙二醇二甲基丙烯酸酯作为交联剂,以及苯偶姻异丁基醚作为紫外敏感引发剂,共同制备均聚聚合物水凝胶膜^[4];另一种制备方法是使用低分子量交联剂 1,1,1-三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯合成均聚物水凝胶,用这种交联剂制备的水凝胶性质柔软,含水量为 30%~40%,透氧性好。正是因为均聚物水凝胶具有这些优良的性质,所以它被应用于隐形眼镜、药物递送系统和软组织植入物基质等方面。用于制备均聚物水凝胶的其它聚合物还有聚乙二醇(PEG),聚乙烯醇(PVAL),聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚丙烯酸(PAA)和 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIP)。其中 PNIP 是一种热响应性水凝胶,具有较好的溶胀性能^[5]。

Dong Yixiao 等^[6]通过可逆加成-断裂链转移制备了具有高度丙烯酸酯官能团的超支化 PEG 均聚物,它可以在生理条件下与巯基化透明质酸快速交联并形成用于细胞递送的可注射水凝胶。另外,改变合成条件可以调节成胶的速度和力学性能。结果表明,这种水凝胶能够保持良好的细胞生存力,其活性长达两周,在组织工程和再生医学应用领域显示出干细胞递送的巨大潜力。

J. E. Shin 等^[7]将二维氧化石墨烯(GO)纳米片成功纳入亲水交联聚环氧乙烷(XPEG)水凝胶中,改善了纯聚合物的力学、热学、电学和阻隔性能,同时,与纯的 XPEG 水凝胶相比,随着纳入 XPEG 水凝胶中的 GO 纳米片含量的增加,这种嵌入式复合水凝胶(GO-XPEG)的拉伸弹性模量和拉伸强度都显著增大。

A. Mellati 等^[8]制备了热响应性壳聚糖-g-PNIP 水凝胶,通过调节壳聚糖骨架上 PNIP 基团的数目和长度来控制水凝胶的溶解度和力学强度。该水凝胶的多孔结构有利于向细胞输送更多的氧气和营养物质,细胞可以均匀分布在水凝胶内,同时保留其生物学活性,该水凝胶可用于控制干细胞的微环境及三维细胞培养。

1.2 共聚物水凝胶

共聚物水凝胶由两种类型的单体制备,其中至少有一种是亲水的。由于聚(ϵ -己内酯)及其衍生物具有优异的生物相容性和生物降解性,因此作为药物载体在药物和医学领域得到广泛研究,特别是用于控制释放抗肿瘤药物^[9]。

Gong Changyang 等^[10]合成了由三嵌段聚乙二醇-聚 ϵ -己内酯-聚乙二醇组成的可生物降解的共聚物水凝胶,用于药物递送系统。在该三嵌段共聚物制备中,使用 PEG 作为引发剂,辛酸亚锡作为催化剂和六亚甲基二异氰酸酯作为偶联剂。该三嵌段共聚物具有生物相容性好、细胞毒性低的特点,在使用时具有形成原位水凝胶的能力,负载的药物可长

时间缓慢释放,在医学领域具有很大的应用潜力。

M. Sakthivel 等^[11]在酸性介质存在的条件下,通过衣康酸(IA)与乙二醇的缩聚反应合成了一系列基于 IA 的 pH 敏感性聚合物水凝胶预聚物。该预聚物通过使用过硫酸钾引发剂与丙烯酸共聚得到水凝胶。这种水凝胶在 pH 值较低时有较高的溶胀度,并且热稳定性良好,这种基于 IA 的水凝胶具有环境友好的特点,可用于污水处理,净化水等方面,去除染料和金属离子。

由于聚[低聚(丙二醇)甲基丙烯酸酯][P(OPGMA)]均聚物的体积相变温度(VPTT)低于室温,因此可将热响应性和 VPTT 值调节至更高的温度。低聚(丙二醇)甲基丙烯酸酯(OPGMA)与更亲水或 pH 响应性单体的自由基共聚后可调节 VPTT 值。Z. R. Miladinovic 等^[12]通过 γ 射线合成了一系列不同比例的 OPGMA、甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)和 IA 的共聚物水凝胶。结果显示,温度/pH 双响应 P(OPGMA/IA)和 P(OPGMA/HEMA/IA)共聚物在溶胀性能方面差异很大,通过增加水凝胶组合物中的 IA 含量,VPTT 值可以在更高的 pH 值(pH ≥ 4)下显著提高。该水凝胶是双重响应共聚物,在不同医学应用领域具有很大潜力。

1.3 IPN 结构水凝胶

连续成型水凝胶可通过各独立网络结构的水凝胶在包含有单体、引发剂、催化剂等的混合溶液中溶胀制备而成。若混合溶液中含有交联剂,则形成 IPN 结构水凝胶。若混合溶液中不含交联剂,则形成 Semi-IPN 结构水凝胶。Semi-IPN 结构可以更有效地保持 pH 值或温度的快速响应速率,还具有缓慢的药物释放等优点。

Lai Enping 等^[13]采用 Semi-IPN 法制备具有温度和 pH 值双响应性的均匀水凝胶微球体,其内部结构和性质可以通过调节交联密度来控制,微球粒径随着交联剂的增加而减小,温度和 pH 值的响应行为也随着交联剂的增加而减弱,当交联剂含量高于 10% 时,微球内部便形成非均匀结构,可用于生物化学工程中快速的靶向选择。

Guo Hui 等^[14]将聚(*N,N*-二甲基丙烯酰胺)(PDMA)和等质量分数的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPA)互相贯穿形成 Semi-IPN 结构水凝胶,在 PDMA 网络与线型 PNIPA 链相互渗透的情况下,由于 PNIPA 的相变导致形成大的微区,松散地渗透在 PDMA 网络中。这种具有互穿交联 PNIP 网络的 PNIPA 链的弹性模量增大,断裂能力增加,力学性能得到很大的改善,在高温下的力学性能提高更大,弹性模量能够提高 10 倍。

宋伟等^[15]通过自由基聚合制备丙烯酸锌作为低聚物,随后通过逐步聚合来制备线型有机硅树脂作为线型聚合物,最后采用 Semi-IPN 法将两种聚合物聚合形成丙烯酸锌/硅

树脂的 Semi-IPN 结构水凝胶树脂。这种 Semi-IPN 结构水凝胶树脂的防污性能得到极大的改善。

1.4 IPN 结构水凝胶

IPN 结构水凝胶与常规制备的水凝胶相比,主要优点是可以生产相对密集的水凝胶基质,这种水凝胶具有更强的力学性能,可控的物理性能和更有效的药物负载,也可以控制 IPN 结构孔径,以调节药物释放动力学、水凝胶与周围组织之间的相互作用及其力学性能。

Liu Miaomiao 等^[16]合成了系列 IPN 结构水凝胶,该水凝胶对温度和 pH 值波动具有敏感性。通过将 pH 敏感性聚合物聚天冬氨酸水凝胶引入到聚(N-异丙基丙烯酸)水凝胶体系中,制备了对温度和 pH 敏感的系列 IPN 结构水凝胶,提高了其对环境温度的响应率。溶胀实验结果表明,IPN 结构水凝胶表现出更快的收缩和再膨胀能力,这些快速响应的水凝胶在生物医学和生物技术领域具有潜在的价值。

Wang Yajuan 等^[17]采用超声波辅助微波照射法合成了聚(壳聚糖-g-明胶)/聚乙烯吡咯烷酮 IPN 结构水凝胶,使用该方法制备的水凝胶具有较高的拉伸强度(86.68 MPa)和较大的溶胀度(>300%),微波加热过程具有较高的温度,在不使用引发剂的条件下可以在较短时间内引发聚合,该方法比传统的热条件聚合更环保。

N. Naseri 等^[18]通过冷冻干燥的方法制备了基于纤维素纳米晶体的海藻酸钠/明胶基质的 IPN 结构水凝胶,它具有高的孔隙率,良好的水分稳定性、力学性能和细胞相容性,用氯化钙交联后的水凝胶具有高孔隙率(>96%),孔隙均匀分布且具有高互连性。该水凝胶在室温和高湿条件下的拉伸性能得到了显著改善,拉伸弹性模量达到 0.5 GPa,高于天然软骨,拉伸强度和拉伸应变分别为 14.4 MPa 和 15.2%,与天然软骨相当。

2 医用水凝胶在医学中的应用

2.1 药物缓释载体

水凝胶可以装载药物并通过扩散控制、溶胀控制、化学控制和环境响应释放等机制进行释放,而且在药物递送过程中能够保证药物持续释放,使得局部长时间保持较高浓度的活性药物成分。水凝胶的多孔结构可以通过控制水凝胶基质中的交联密度和对水的亲和力来调节。

E. M. Nehls 等^[19]制备了可调控小分子药物释放的 PEG 水凝胶, β -环糊精作为 PEG 水凝胶的侧链,偶氮苯修饰的药物包埋于水凝胶中。药物的释放过程是光敏性的,通过 365 nm 紫外光照射可以控制药物释放。

Zhao Xiaowen 等^[20]使用 GO 作为药物牛血清蛋白(BSA)的纳米载体,制备了基于阳离子壳聚糖(HTCC)纳米复合水凝胶(HTCC/GO-BSA),与 HTCC/BSA 水凝胶相

比,HTCC/GO-BSA 水凝胶表现出更明显的葡萄糖敏感性和较低的初始药物释放量。

D. S. Seeli 等^[21]制备了一种新型的乙二醇二甲基丙烯酸酯交联瓜尔胶油酸酯接枝聚甲基丙烯酸(GGO-g-PMAC)水凝胶,这种水凝胶可作为结肠特异性药物递送的 pH 响应性控释载体,GGO-g-PMAC 水凝胶在 pH 值为 7.4 时的溶胀程度高于 pH 值为 1.2 时的溶胀程度,另外 pH 值为 7.4 时的药物释放速率和释放量都比 pH 值为 1.2 的高,并且 GGO-g-PMAC 水凝胶没有明显的细胞毒性。

C₁₂-烷基化果胶(PC₁₂)可在 Ca²⁺存在下形成强大的水凝胶。He Xiaohong 等^[22]制备了载有 BSA 的微球(PC₁₂-MS),PC₁₂-MS 的 BSA 包封率明显高于原始果胶制备的微球(PC-MS)。差示扫描量热分析表明,BSA 与果胶在微球制备过程中存在相互作用,与 PC-MS 相比,在整个模拟胃肠道中表现出有效的控制释放能力。此外,细胞毒性分析显示,PC₁₂具有良好的生物相容性,因此,烷基化的果胶可以作为潜在的蛋白质药物载体。

2.2 组织工程支架

水凝胶可以作为组织工程支架,可用于膨胀,防止粘附,以及作为生物活性物质的递送载体或组织细胞发育的临床材料。此外,水凝胶支架也已经应用于移植细胞并且使细胞分化增殖形成不同组织,包括软骨、骨骼和平滑肌。

水凝胶具有良好的生物相容性,其与身体器官接触时,不会对周围组织造成损伤,也不会引起任何不良反应,能够形成适于组织工程的水凝胶的合成材料包括聚环氧乙烷,PVAL, PAA 及聚(富马酸丙二醇酯-co-乙二醇)和多肽。琼脂糖、藻酸盐、壳聚糖、胶原蛋白、纤维蛋白、明胶和透明质酸也是可用于组织工程的天然衍生聚合物。

S. Gnani 等^[23]将血管内皮生成因子(VEGF)掺入明胶基水凝胶体系,体外结果显示,该水凝胶适用于 VEGF 释放,特别是神经损伤后 20 d 内的高释放率可促进血管生成,刺激雪旺细胞迁移,增加再生轴突的数量,可适用于周围神经再生应用。

H. W. Chien 等^[24]将可生物降解的聚羧基甜菜碱和羟基磷灰石(HAp)纳米颗粒混合在一起,用于骨组织工程,水凝胶中含有的 HAp 大大增强了骨组织的形成,是 3D 组织支架的优良材料。

C. T. Koh 等^[25]开发了适用于皮肤移植的纤维/水凝胶复合材料。天然纤维支架可以从牛的小肠粘膜下层(SIS)的脱细胞中获得,因此可以采用 SIS 直接制备脱水 SIS 膜,水合 SIS 膜和 SIS/藻酸盐复合材料,SIS 中的天然纤维具有抗裂性能,因此这种复合材料具有断裂韧性。SIS/藻酸盐复合材料具有与天然皮肤相似的厚度和韧性,故而 SIS/

藻酸盐复合材料可用作皮肤组织工程细胞培养的支架。

J. Lam 等^[26]制备了具有3D结构的低聚乙二醇富马酸酯(OFP)水凝胶,并在其中添加诱导间充质干细胞形成软骨的聚-L-赖氨酸(PLL),PLL和OFP之间可形成牢固的离子键,添加PLL后可形成软骨组织工程所需的动态溶胀特性,其分子量和含量越高,产生的软骨基因表达越高,PLL可作为引发早期软骨形成基因表达的细胞微环境的诱导因子,但可能需要额外的刺激因子才能形成完全功能性软骨细胞。

S. R. Shin 等^[27]制备了还原氧化石墨烯(RGO)和明胶甲基丙烯酰(GelMA)的混合水凝胶作为心肌组织工程材料,RGO的引入显著提高了GelMA材料的导电性和力学性能,这两个性能在调节心肌细胞行为中具有关键作用。在RGO-GelMA水凝胶上呈现出更加规律的心肌细胞,同时,仅RGO-GelMA水凝胶上的组织对外部施加的电场有同步收缩反应。随着RGO含量的增加,可以显著改善初期细胞的附着和扩散。

S. Gnani 等^[28]制备了含有VEGF的明胶水凝胶,该水凝胶可缓慢释放VEGF,在人脐静脉内皮细胞和大鼠神经雪旺氏细胞系中验证了释放的VEGF生物活性,体外实验结果表明,该水凝胶可适用于生物活性因子释放,诱导毛细血管形成和离体轴突生长。此外,在含VEGF的水凝胶上培养的背根神经节外植体显示出增加的神经突生长,在神经组织工程中有潜在应用。

2.3 伤口修复功能材料

伤口愈合易受到干燥、感染、浸渍、坏死、压力、创伤和水肿等各种因素的影响而使伤口愈合变得困难,因此,创造理想的伤口敷料很有必要。“理想”的伤口敷料应吸收多余的渗出物和毒素,在伤口和敷料之间保持良好的水分,保护伤口阻止外部感染源,防止伤口发热,并对气体具有良好的渗透性,确保完全无菌环境,且容易除去,不能对伤口造成伤害。

虽然平纹纱仍然是医院最常用的产品之一,具有价格低廉、随时可用的特点,经碘、氧化锌/锌离子或矿脂等一些活性成分浸渍的纱布表现出更强的性能。然而,剥离除去纱布时可能撕裂新形成的表皮而引起创伤。目前已经生产出低粘贴敷料、半透膜、水胶体、水凝胶、藻酸盐、泡沫敷料或抗菌敷料,以及具有较好物理化学性能的先进材料。

高级敷料用于伤口处以保持潮湿环境,防止流体靠近伤口,不会扩散并影响到健康皮肤区域。用于潮湿伤口愈合的水凝胶敷料能够吸收渗出液或排水形成溶胀的凝胶结构,并将伤口部位“密封”起来。水凝胶与其它材料一起被包含在一些伤口敷料的结构中,形成适合于许多类型伤口的复合产品。

Zhao Xin 等^[29]制备了一种可注射水凝胶伤口敷料,它具有良好的自愈性、自由基清除能力、抗菌活性、粘合性、溶

胀比和生物相容性,添加质量分数1.5%的交联剂时表现出优异的体内凝血能力,该水凝胶延长了敷料的使用寿命,促进了体内伤口愈合过程。

S. G. Jin 等^[30]使用冻融法制备了各种亲水聚合物的PVAL水凝胶敷料,发现海藻酸钠提高了溶胀能力,而PVP改进了生物粘附强度和力学性能。随着PVP与海藻酸钠比例的增加,其溶胀性能、力学性能、药物释放、渗透性和沉积性都得到了改善,在磨损伤口和感染伤口模型中,该水凝胶均展现出优异的伤口修复性能。

W. Mozalewska 等^[31]将溶解在乳酸中的分子量较低的壳聚糖与基于聚(N-乙烯基吡咯烷酮)和琼脂的常规水凝胶组分混合后,形成改性的水凝胶,该水凝胶吸水能力提高,可吸收伤口的大量渗出物,改善了敷料的功能性,研究表明,含有壳聚糖的水凝胶对革兰氏阳性菌株有较好的抗菌特性。

M. J. Strong 等^[32]将聚乙烯胺和PEG水凝胶用于封堵硬脑膜,以减少脑脊液渗漏的术后并发症,结果表明,90%以上的患者没有出现脑脊液漏出,此外,该水凝胶还具有较小的体积膨胀率、结构均一及较低的降解速率等优点。该水凝胶用于在颅脑手术中封堵硬脑膜,是一种实用、安全和有效的辅助手段。

Y. M. Kim 等^[33]使用多巴胺改性温敏性聚二氯磷腈以提高水凝胶在潮湿环境下对组织的粘附力,高于29.8℃后水凝胶的黏度开始快速增加,其具有较高的生物相容性、注射性、缓慢的质量损失和良好的止血效果,显示出潜在的止血剂应用价值。

2.4 口腔应用材料

J. Hrib 等^[34]制备了聚(甲基丙烯酸-2-羟乙酯-甲基丙烯酸)水凝胶(HEMA与甲基丙烯酸的质量比为80/20),该水凝胶在磷酸盐缓冲液中溶胀后,具有近似线性的体积膨胀速率(高达原始体积的6~9倍);水凝胶膨胀器不需要外部操作,能自然地溶胀改变体积,也可形成几乎任何尺寸和形状,因此,该水凝胶适合用作口腔学中的可植入体积扩张器。

Chen Luyuan 等^[35]使用离子交联制备了用于口腔骨组织再生的载药藻酸钙水凝胶,具有良好的吸水能力和BSA释放能力,具有良好的生物相容性和适于骨再生的降解时间,藻酸钙水凝胶具有促进骨髓基质细胞的矿化和较好的骨诱导能力,具有用于临床牙科骨缺损修复材料的潜力。

E. M. Varoni 等^[36]研究了一种新型草酸钾基水凝胶,用于治疗牙本质过敏,使用新型草酸钾基水凝胶处理牙本质10 min或20 min后,草酸钾基水凝胶显著降低了牙质渗透性,形成再矿化层并表现出良好的抗性。草酸钾基水凝胶比市售产品和人造唾液的使用效果更好,是治疗牙本质过敏的有前景的药物。

2.5 其它应用

F. A. Maulvi 等^[37]制备了负载马来酸噻吗洛尔的丙烯酸酯水凝胶隐形眼镜,克服了滴眼剂生物利用度低的缺点,该隐形眼镜可以进行持续的眼科药物释放而不损害隐形眼镜的光学和物理性质,体内药代动力学研究显示,在泪液中药物持续释放超过 192 h,细胞毒性和眼睛刺激研究证明了植入隐形眼镜的安全性。

F. Hartmann-Fritsch 等^[38]测试了基于 I 型胶原蛋白的新型皮肤表皮替代品,发现由聚(乳酸-co-乙醇酸)制成的电纺丝网以及由三甲甲基碳酸酯和丙交酯的共聚物组成的针织网可容易地掺入到 I 型胶原蛋白中,并产生皮肤表皮替代物。这种皮肤替代物在移植物的整个表面上能够均匀地发育成良好的表皮。另外,皮肤成分的移植血管化良好。

张慧君等^[39]评价了注射改性透明质酸钠凝胶填充剂治疗面部轮廓修复的临床疗效,他们收集了 125 例接受透明质酸凝胶面部注射的患者,观察术后结果,满意度调查及不良反应,调查显示所有注射改性透明质酸钠凝胶填充剂的位置立即得到改善,即时平均满意度评分为 (9.3 ± 0.7) 分,3 个月后为 (8.1 ± 0.7) 分,6 个月后为 (6.9 ± 0.8) 分,1 年后为 (5.2 ± 0.8) 分。30 例发生肿胀,5 例发生瘀伤,并在一周内恢复。因此透明质酸钠可以修复面部轮廓并使其恢复活力。

3 结语

水凝胶作为一种新型功能高分子材料,因为柔软、组织含水量高、组织相容性良好,在生物医学领域应用日益广泛,目前在伤口敷料、药物缓释载体、组织工程、口腔防护等领域有些产品已应用于临床,但水凝胶材料存在力学性能较低、组织粘附力弱等不足。在未来的研究中,生物医用水凝胶可考虑从以下几个方面深入研究:第一,提高力学性能的同时控制其溶胀率,避免对周围组织的挤压;第二,与其它材料复合改性,使其具有更好的特性应用于医药领域;第三,可以结合新型成型手段,如 3D 打印技术,制备出个性化的水凝胶。

参考文献

- [1] Kamoun E A, et al. Journal of Advanced Research, 2017, 8(3):217-233.
- [2] Hennink W E, et al. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012, 64(1):223-236.
- [3] Stastney M, et al. J Control Release, 2002, 81:101-111.
- [4] Baroli B. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(9):2197-2223.
- [5] Sanna D, et al. Carbohydrate Polymers, 2017, 166:249-255.
- [6] Dong Yixiao, et al. Polymer Chemistry, 2015, 34(6):6182-6192.
- [7] Shin J E, et al. Journal of Applied Polymer Science, 2017:doi:10.1002/app.45417.
- [8] Mellati A, et al. Rsc Advances, 2014, 109(4):63951-63961.
- [9] Sun Zhiqiang, et al. Current Cancer Drug Targets, 2017, 17(5):445-455.
- [10] Gong Changyang, et al. BMC Biotechnology, 2009, 9(1):doi:10.1186/1472-6750-9-8.
- [11] Sakthivel M, et al. Ecotoxicology & Environmental Safety, 2016, 134:427-432.
- [12] Miladinovic Z R, et al. Journal of Polymer Research, 2016, 23(4):doi:10.1007/s10965-016-0975-8.
- [13] Lai Enping, et al. Macromolecular Chemistry & Physics, 2017, 218(9):doi:10.1002/macp.201600596.
- [14] Guo Hui, et al. Macromolecules, 2016, 49(24):9568-9577.
- [15] 宋伟,等. 浙江海洋学院学报:自然科学版, 2017, 36(1):47-51. Song Wei, et al. Journal of Zhejiang Ocean University: Natural Science, 2017, 36(1):47-51.
- [16] Liu Miaomiao, et al. Carbohydrate Polymers, 2012, 87(4):2425-2431.
- [17] Wang Yajuan, et al. Ultrasonics Sonochemistry, 2017, 40:714-719.
- [18] Naseri N, et al. Biomacromolecules, 2016, 17(11):3714-3723.
- [19] Nehls E M, et al. Journal of Materials Chemistry B Materials for Biology & Medicine, 2016, 4(6):1035-1039.
- [20] Zhao Xiaowen, et al. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2017, 49:36-45.
- [21] Seeli D S, et al. Carbohydrate Polymers, 2017, 158:51-57.
- [22] He Xiaohong, et al. Journal of Applied Polymer Science, 2017, 134(39):doi:10.1002/app.45344.
- [23] Gnani S, et al. Journal of Tissue Engineering & Regenerative Medicine, 2017, 11(2):459-470.
- [24] Chien H W, et al. Biomaterials Science, 2017, 5(2):322-330.
- [25] Koh C T, et al. Fiber-hydrogel composites for skin tissue engineering[C]//2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES). New York: IEEE, 2016:doi:10.1109/IECBES.2016.7843525.
- [26] Lam J, et al. Biomaterials, 2016, 83:332-346.
- [27] Shin S R, et al. Small, 2016, 12(27):3677-3689.
- [28] Gnani S, et al. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2017, 11(2):459-470.
- [29] Zhao Xin, et al. Biomaterials, 2017, 122:doi:10.1016/j.biomaterials.2017.01.011.
- [30] Jin S G, et al. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 497(1-2):114-122.
- [31] Mozalewska W, et al. Radiation Physics & Chemistry, 2017, 134:1-7.
- [32] Strong M J, et al. Oper Neurosurg, 2017, 13(2):204-212.
- [33] Kim Y M, et al. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2016, 37(3):doi:10.1002/bkcs.10686.
- [34] Hrib J, et al. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2017, 28(1):doi:10.1007/s10856-016-5818-y.
- [35] Chen Luyuan, et al. Int J Mol Sci, 2017, 18(5):doi:10.3390/ijms18050989.
- [36] Varoni E M, et al. European Journal of Oral Sciences, 2017, 125(2):151-159.
- [37] Maulvi F A, et al. Journal of Controlled Release, 2016, 226:47-56.
- [38] Hartmann-Fritsch F, et al. J Tissue Eng Regen Med, 2016, 10(1):81-91.
- [39] 张慧君,等. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(3):194-197. Zhang Huijun, et al. Chinese Journal of Stomatology, 2017, 52(3):194-197.