

综述与专论

自愈性水凝胶的制备及其在生物医学中的应用研究进展

鲍 艺¹ 卢小鸾¹ 孙晓霞¹ 彭黔荣^{2,3*} 赵丽琴³ 杨 敏^{1,3*}

(1. 贵州大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州中烟工业有限责任公司技术中心, 贵阳 550009;
3. 贵州大学化学与化工学院, 贵阳 550025)

摘 要 水凝胶是高度交联的水溶胀亲水聚合物网络, 具有良好的生物相容性, 可作为药物载体和功能支架, 在组织工程、再生医学和药物递送等领域具有广阔的应用前景。综述了近年来自愈性水凝胶的制备原理和自愈机制, 如主客体相互作用、动态共价与非共价作用、金属-配体相互作用和亲疏水作用以及其作为药物载体、仿生支架在组织工程及再生医学方面对创伤修复、填充复杂组织缺陷并诱导再生的应用, 指出了自愈性水凝胶目前存在的问题以及其作为药物递送载体所面临的挑战, 对其未来临床应用前景进行了展望。

关键词 自愈性, 可注射, 水凝胶, 药物递送, 创伤修复

Progress in preparation of self-healing hydrogel and application in biomedicine

Bao Yi¹ Lu Xiaolan¹ Sun Xiaoxia¹ Peng Qianrong^{2,3} Zhao Liqin³ Yang Min^{1,3}

(1. School of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025;
2. Technical Center of Guizhou China Tobacco Industry Co., Ltd., Guiyang 550009;
3. College of Chemistry and Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract Hydrogel is a highly cross-linked water-swelling hydrophilic polymer network with good biocompatibility. It can be used as a drug carrier and functional scaffold, and has broad application prospects in the fields of tissue engineering, regenerative medicine and drug delivery. The preparation and self-healing mechanisms of self-healing hydrogels in recent years were mainly reviewed, such as: host-guest interaction, dynamic covalent and non-covalent interactions, metal-ligand interactions and hydrophobic interactions. The results of the application of drug carriers and biomimetic matrices in wound healing, filling complex tissue defects and inducing regeneration in tissue engineering and regenerative medicine were introduced, and expounded the current problems of self-healing hydrogels and their potential as drug delivery vehicles. The challenge was to look forward to its future clinical application prospects.

Key words self-healing, injectable, hydrogel, drug delivery, wound repair

水凝胶是高度交联的水溶胀亲水聚合物, 由天然或合成的聚合物构成, 具有三维网络结构。制备水凝胶的材料分为天然材料和合成材料。天然材料包括胶原、透明质酸(HA)、壳聚糖等蛋白类和多糖类^[1-2], 具有良好的生物相容性、生物降解性和生物活性等特点^[3]。由聚乙二醇(PVA)、聚乙烯醇、聚

丙烯酰胺等合成的高分子水凝胶材料^[4], 具有良好的机械性能、低免疫性。天然水凝胶材料存在使用次数有限、不同的批次存在变异性和潜在免疫原性明显的缺点。高分子水凝胶材料缺乏生物功能, 通过多个骨架交联共聚以共聚物的形式存在。

多数水凝胶由于构成骨架刚性过强且不具有动

基金项目:国家自然科学基金项目(21562014); 贵州中烟科技项目(黔烟工技[2015]8号)

作者简介: 鲍艺(1992-), 男, 硕士, 主要从事水凝胶制备和应用研究工作。

联系人: 彭黔荣(1963-), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事烟草化学与工程研究工作。

杨敏(1962-), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事活性化合物合成与分析方法研究工作。

态性质,在临床应用中容易受到外部机械力引起的变形或损坏,导致使用寿命缩短,引起感染和诱发炎症反应^[5]。而具有动态性质的自愈性水凝胶可以通过结构设计调节物理和化学性能,还能进行功能化的精确修饰,如引入亲水性基团^[6]、抗菌基团^[7]等;通过改变分子参数、配体/金属比例、聚合物修饰或者改性等调节机械性能和动态性能^[8-10],可模仿或与动态生物环境相互作用。此外,自愈性水凝胶可装载多种生物活性物质,通过结构设计使其具备多种生物刺激响应性,在空间和时间上控制化疗药物、蛋白质或细胞^[11-12]等的释放。这些独特的性能使得自愈性水凝胶的设计和制备在药物递送、组织工程和再生医学领域具有广阔的应用前景。

1 自愈性水凝胶的制备及性能

自愈性水凝胶是一种损伤之后能够实现自我修复的水凝胶,根据流动相机理,材料产生流动相以分散外界能量造成的冲击,在维持骨架的情况下其能量和物质重新分配成新的平衡态^[13]。动态键位的构建,包括动态共价键、金属-配体、多价氢键单元、主客体相互作用等^[14-18]是制备动态性质自愈性水凝胶的关键,利用一种或多种机制的亲合力促进聚合物链之间、亲和基序与聚合结构单元的侧面或支链聚合结构单元的末端位置结合促进交联,形成具有自愈性的水凝胶^[19-20]。

Weng 等^[9]通过发光镧系金属(Eu、Tb)与亚氨基二乙酸盐的动态金属-配体配位作用,制备了具有快速自愈合、可注射及可调荧光变色性质的水凝胶。在 *N,N*-二甲基丙烯酰胺和甲基丙烯酸共聚物上,通过环氧氯丙烷与亚氨基二乙酸钾进行开环反应,与丙烯酸进行酯化反应,将 3-亚氨基二乙酸配体连接到聚(*N,N*-二甲基丙烯酰胺与甲基丙烯酸酯)共聚物上。Eu³⁺ 离子可以作为交联剂,与聚合物中亚氨基二乙酸盐配体结合形成三配位聚合物网络,当 Eu³⁺ 与亚氨基二乙酸盐摩尔比为 1:7 时,发生溶胶-凝胶转变,在紫外光下水凝胶从无色变成红色荧光。该水凝胶在各种刺激(剪切、酸碱性和超声、压缩、高低温)作用下能可逆地形成和破坏水凝胶网络,具有自愈性、快速且可逆的机械变色响应。实验证明通过动态金属-配体配位制备的水凝胶具有 pH、温度、金属离子、超声波等响应性。

Shan 等^[21]通过硼酸酯(PBA)-儿茶酚动态共价键的络合反应制备了自愈性水凝胶。以四臂的季戊

四醇-聚乙二醇(PEG)-丁二酸琥珀酰亚胺与多巴胺亲核取代,合成了含儿茶酚结构的四臂季戊四醇-PEG-丁二酸多巴酰胺(A);再以四臂的季戊四醇-PEG-乙醇胺与对 4-羧基苯基硼酸频哪醇酯进行缩合反应,合成了苯硼酸官能化的 4-臂-PEG(4-臂-PEG-PBA)(B)。在 pH=9.0 的缓冲液中,将质量分数均为 15% 的 A 溶液与 B 溶液混合,10s 内形成水凝胶。结果表明该水凝胶具有自愈性以及出色的粘附性和良好的细胞相容性。此外,药物降解和释放实验证明,基于硼酸盐-儿茶酚动态共价键构建的水凝胶具有 pH、葡萄糖和多巴胺三重响应性。

Guo 等^[22]以 3-羧基苯硼酸与脲胺二盐酸盐偶联反应合成双(苯硼酸氨基甲酰基)脲胺(BPBAC),以多巴胺和甲基丙烯酸酐之间的酰胺化反应合成了单体多巴胺甲基丙烯酰胺,在光引发剂和紫外光照射条件下与丙烯酰胺反应得到含儿茶酚结构的聚(丙烯酰胺-共-多巴胺甲基丙烯酰胺)[P(AM-DOPMA)],BPBAC 的硼酸基团与 PVA 或 P(AM-DOPMA)的顺式二醇或儿茶酚基团反应形成动态硼酸酯键,制备了水凝胶。流变实验表明该水凝胶具有自愈性,利用试管反转方法证明了基于硼酸与顺式二醇或儿茶酚基团反应形成的水凝胶具有 pH、氧化还原和葡萄糖响应性。

2 自愈性可注射水凝胶的制备及性能

自愈性可注射水凝胶以微创的方式进入体内,可响应生理环境(pH、温度和离子强度)刺激,通过外部刺激、其他的物理缔合功能的变化或者化学交联以原位形成自组装水凝胶^[23-24]。自愈性可注射水凝胶高度的生物相容性、组织结构的相似性及稳定性为细胞提供了粘附以及生长的微环境^[25-27],在临床上常作为递送治疗药物的有效负载、填充复杂组织缺陷并诱导身体受损部分再生的途径^[28-29]。

Tran 等^[30]通过主客体相互作用介导的超分子自组装制备了可降解的自愈性可注射水凝胶。以 *N*-(2-氨基乙基)马来酰亚胺三氟乙酸盐与 HA 进行酰胺化反应,合成了马来酰亚胺修饰的透明质酸(MaHA),利用甘氨酸 2-氯三苯甲基树脂制备可降解酶的金刚烷封端肽(PAd、NAd),在 pH=6.5~7.0 水溶液中,将质量分数 1% 的 MaHA 与少量 PAd/NAd 进行偶联得到客体;以酰胺化反应合成的 β -环糊精修饰的透明质酸(CDHA)作为主体;将质量分数均为 7.5% 的主体溶液与客体溶液混合制

备了水凝胶。流变学、蛋白酶酶解动力学分析表明,可注射水凝胶具有剪切稀化、自愈性和可降解性,主客体之间功能基团的二元缔合使得制备的可注射水凝胶具有高靶位点并能延长在体内的降解。通过实验证明了蛋白酶介导的可降解性对于再生医学中靶向药物递送和控制细胞-材料相互作用的重要性。

Rodell 等^[31]基于苯硼酸(PBA)衍生物和顺式二醇之间的可逆共价相互作用,制备了具有剪切稀化特性的自愈性可注射水凝胶。以 O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)活化的 4-羧基-3-氟苯基硼酸或 4-羧基苯基硼酸与四臂 PEG-NH₂ 进行缩合反应,分别得到单体 PEG-4-羧基苯基硼酸(FPBA)和 PEG-PBA,或以 2-甲酰基苯基硼酸与 PEG-NH₂ 发生还原胺化偶联反应,合成了单体 PEG-APBA(3-丙烯酰胺苯基硼酸);再通过 D-葡萄糖内酯与 PEG-NH₂ 的开环反应得到 PEG-二醇,在不同的 pH 缓冲液中,将 PEG-苯基硼酸大分子单体与等摩尔 PEG-二醇大分子单体混合制备水凝胶。动态频率扫描测量实验表明,制备的可注射水凝胶具有粘弹行为;剪切实验表明该水凝胶具有剪切稀化和自愈特性。此外,蛋白质和葡萄糖装载、释放实验表明,可注射水凝胶具有抑制初始时大量释放和可持续控制释放的能力,与此同时细胞与组织相容性实验也证明了可注射水凝胶毒性较小,在植入组织中没有炎症或组织损伤的反应。

Yesilyurt 等^[32]基于动态共价希夫碱制备了多功能导电自愈性可注射水凝胶敷料。制备过程如下:用季铵化壳聚糖接枝聚苯胺合成了季铵化壳聚糖-g-聚苯胺(QCSP),将 4-甲酰基苯甲酸(FA)与聚(乙二醇)-co-聚(甘油癸二酸酯)进行酯化反应合成了苯甲醛基官能化聚(乙二醇)-co-聚(甘油癸二酸酯)(PEGS-FA),在磷酸缓冲盐溶液 pH=7.4 条件下,将质量分数 3.5% QCSP 溶液与质量分数 25% PECS-FA 溶液于 37℃ 混合得到水凝胶。流变学、粘合强度、抗菌、凝血、抗氧化以及溶血的细胞相容性实验表明,该水凝胶具有自愈性、抗菌活性、粘合性、电活性,自由基清除能力、止血活性、粘附性以及优异的血液相容性和细胞相容性,这些特性有助于加速伤口愈合过程。此外,全层皮肤缺损模型实验证明了基于动态共价希夫碱的多功能导电自愈性可注射水凝胶敷料具有明显的促进伤口愈合的能力。

3 自愈性可注射水凝胶的应用

灼伤、刮伤或刺伤等损伤通常会造成不规则形

状的损伤缺陷,虽然轻微的伤口可以自然愈合,但是对于真皮层和全皮层厚度的严重缺陷,需要进行特殊治疗。利用生物材料开发的加速创伤愈合的水凝胶^[33]具有三维网络结构,能维持湿润的环境防止伤口干燥,吸收伤口多余的渗出物,提供氧气交换并冷却伤口表面,从而减轻患者的疼痛^[34]。此外,水凝胶优异的生物相容性以及天然细胞外基质或组织结构的相似性,为创伤修复、复杂组织缺陷再生过程中提供支架起到保护作用,其作为治疗剂递送载体,可以提高细胞的活力、诱导或刺激细胞组织分化增殖来促进创伤修复。

3.1 在组织工程和再生医学中的应用

Radhakumary 等^[35]基于动态金属-配体配位键制备了自愈性可模塑超分子水凝胶。以马来酰亚胺(Mal)和 HA 进行酰胺化反应合成 HA-Mal;以硫醇化磷酸衍生物(SH-BP)和 HA-Mal 进行“点击”反应制备 HA-BP 衍生物;将 HA-BP 和硝酸银(AgNO₃)水溶液混合,在几秒内形成超分子 HA-BP+Ag⁺水凝胶。流变学证明该水凝胶具有自愈性和机械性能。细胞相容性和抗菌实验表明,该水凝胶毒性较小并具有抗菌性能。此外,全层皮肤伤口模型实验证明,该水凝胶的“即用型”可模塑特性可填充不规则形状的伤口,无需预成型,促进皮肤伤口愈合效果显著。

Shi 等^[36]合成了一种具有热敏溶胶-凝胶过渡行为的咪唑-聚(有机磷腈)(I-5)可注射水凝胶,用于消除临床大鼠脊髓损伤模型中的囊性腔并促进细胞外基质重塑来增强脊髓损伤后的组织修复。I-5 可注射水凝胶的咪唑环结构与巨噬细胞中组胺受体之间的相互作用可以维持损伤中心的巨噬细胞,I-5 水凝胶通过组胺受体与巨噬细胞相互作用,这种宿主组织中的炎性细胞和可注射水凝胶之间的动态作用激活了巨噬细胞介导的基质金属蛋白酶-9(MMP-9),引发纤维化细胞外基质(ECM)重塑,导致囊性腔的桥接,激活了伤口愈合机制。此外,在不引起宿主组织内炎症反应的情况下,I-5 可注射水凝胶还表现出快速降解的优点。

3.2 作为药物递送载体在组织工程和再生医学中的应用

Hong 等^[37]基于金属-配体的相互作用制备了具有自我修复功能的可注射水凝胶。将质量分数 6% 的载药硅酸镁纳米颗粒(MgSiO₃ NPs)与官能化的 HA 溶液(用 2% 的双膦酸盐官能化)混合,利用

双膦酸盐基团与纳米颗粒表面金属离子的配位键合制备了纳米复合可注射水凝胶。流变学、酸性介质实验结果表明,该水凝胶具有剪切稀化和自愈特性,可以逐渐释放 MgSiO_3NPs 。抗癌药物多柔比星治疗乳腺癌细胞的实验证明,具有自愈性和 pH 响应的载药纳米复合可注射水凝胶在肿瘤特异性环境中可持续释放,这种可负载不同药物分子的纳米颗粒和天然多糖之间产生自愈性和 pH 响应。

Shi 等^[38] 基于苯基硼酸衍生物修饰寡肽基制备了低相对分子质量可注射水凝胶(LMWG),该水凝胶具有动态自愈的特性,可以用作有效原位化学疗法的底物,将抗癌药物阿霉素盐酸盐(DOX)包埋在水凝胶中,可降低药物的毒性并提高治疗效率。对携带 BALB/c 肿瘤的小鼠进行实验,结果表明注射 30mg/kg 包埋在水凝胶中的 DOX 后,LMWG 可以涂覆在肿瘤组织周围以持续释放 DOX 并在化疗过程中维持 DOX 的有效浓度,DOX 在局部化疗中表现出优异的治疗效果和低副作用。这种基于苯基硼酸原位形成的凝胶可作为药物递送系统,在局部化学疗法上具有广阔前景。

4 结语与展望

通过动态交联网络结构设计(如基于席夫碱、金属配位、主客体等相互作用)制备出具有生物刺激响应的多功能医用水凝胶。常规可注射水凝胶需要以液体形式注入前驱体,通过物理或化学交联原位形成水凝胶,经历溶胶-凝胶的转变;当负载可溶性或不溶性药物时,水凝胶的缓慢凝胶动力学可能导致药物分子从目标位置快速扩散和损失,或成胶过快导致药物分子递送失败且机械性能重现性差,容易受到外界条件的影响而发生形变或药物贮库破坏诱发机体的异物反应^[39]。而具有自愈特点的水凝胶可在体外成胶,通过剪切稀化进入体内,无需外界条件刺激实现自愈,具有良好的可调控性能、更高的安全性和较长的使用寿命。

研究者对自愈性水凝胶的动态自愈性、生理环境响应、药物载体进行了大量研究,从体外实验拓展到体内实验,如为创伤、复杂组织缺陷提供支架以及治疗剂的载体促进创伤愈合或者作为药物贮库。然而,自愈性水凝胶的制备和临床应用仍然面临许多亟待解决的问题,如可注射水凝胶的黏度和机体的异物反应,采用生物材料制备的水凝胶其性质应与患者身体组织细胞相匹配,在促进细胞粘附和细胞

群重组后,不会导致 ECM 重塑。有关单一给药系统释放一种或多种药物的研究已有很多报道,但以不同的速率获得不同分子的释放和实现高水平的控制仍然是目前的一个挑战,这可能需要多个给药系统协调或药物分子的递送以动态且可控的方式发生,使其在临床能精确控制或诱导细胞的协调反应。此外,利用药物与聚合物的特异性和水凝胶的自我修复特点,可重复装载相同或不同的药物进行控制释放。

开发自愈性水凝胶,拓宽其在生物医用领域的应用意义重大。自愈性水凝胶生物相容性、稳定性、可调控机械性能以及载药系统的研究是今后的研究重点,这对进一步改善治疗的规模和功效,降低成本,持续改善人类健康具有重要作用。

参考文献

- [1] Kim B S, Park I K, Hoshiba T, et al. Design of artificial extracellular matrices for tissue engineering[J]. *Progress in Polymer Science*, 2011, 36(2): 238-268.
- [2] 梁蕊, 王晓燕, 席国喜. 新型 pH 敏感羧甲基壳聚糖/聚天冬氨酸水凝胶的制备及性能[J]. *化工新型材料*, 2013, 41(11): 37-40.
- [3] Tan H, Marra K G. Injectable, biodegradable hydrogels for tissue engineering applications[J]. *Materials*, 2010, 3(3): 1746-1767.
- [4] Buwalda S J, Boere K W, Dijkstra P J, et al. Hydrogels in a historical perspective; from simple networks to smart materials[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 190(10): 254-273.
- [5] Li L, Yan B, Yang J, et al. Novel mussel-inspired injectable self-healing hydrogel with anti-biofouling property[J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(7): 1294-1299.
- [6] Mahadevaiah S, Robinson K G, Kharkar P M, et al. Decreasing matrix modulus of PEG hydrogels induces a vascular phenotype in human cord blood stem cells[J]. *Biomaterials*, 2015, 62: 24-34.
- [7] Vermonden T, Censi R, Hennink W E. Hydrogels for protein delivery[J]. *Chemical Reviews*, 2012, 112(5): 2853.
- [8] 杨忠连, 陈明强, 徐继红, 等. 氯化胆碱/尿素低共熔离子液体改性木质素基水凝胶的制备及缓释性能研究[J]. *化工新型材料*, 2017, 45(7): 202-204.
- [9] Weng G, Thanneeru S, He J. Dynamic coordination of Eu-iminodiacetate to control fluorochromic response of polymer hydrogels to multistimuli[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(11): 1706526.
- [10] Sin M C, Lou P T, Cho C H, et al. An intuitive thermal-induced surface zwitterionization for versatile, well-controlled haemocompatible organic and inorganic materials[J]. *Colloids & Surfaces Biointerfaces*, 2015, 127: 54-64.

- [11] Liu J, Qi C, Tao K, et al. A sericin/dextran injectable hydrogel as an optically trackable drug delivery system for malignant melanoma treatment[J]. *ASC Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(10): 6411.
- [12] Jiang Y, Chen J, Deng C, et al. Click hydrogels, microgels and nanogels: emerging platforms for drug delivery and tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(18): 4969-4985.
- [13] 张亚玲, 杨斌, 许亮鑫, 等. 基于动态化学的自愈性水凝胶及其在生物医用材料中的应用研究展望[J]. *化学学报*, 2013, 71(4): 485-492.
- [14] 王健强, 肖艳. 基于聚肽和海藻酸钠自交联水凝胶的制备与表征[J]. *功能高分子学报*, 2018, 31(1): 69-74.
- [15] Bakker M H, Kieleyka R E, Albertazzi L, et al. Modular supramolecular ureidopyrimidinone polymer carriers for intracellular delivery[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(112): 110600-110603.
- [16] Barrow S J, Kasera S, Rowland M J, et al. Cucurbituril-based molecular recognition[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(22): 12320-12406.
- [17] Shi L, Carstensen H, Hoelzl K, et al. Dynamic coordination chemistry enables free directional printing of biopolymer hydrogel[J]. *Chemistry of Materials*, 2017, 29(14): 5816-5823.
- [18] Mozhdghi D, Neal J A, Grindy S C, et al. Tuning dynamic mechanical response in metallopolymer networks through simultaneous control of structural and temporal properties of the networks[J]. *Macromolecules*, 2016, 49(17): 6310-6321.
- [19] Garzoni M, Baker M B, Leenders C M A, et al. Effect of H-bonding on order amplification in the growth of a supramolecular polymer in water[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(42): 13985-13995.
- [20] 叶志鹏, 谢曼青, 谢家礼, 等. 基于遥爪型大分子交联剂的动态化学交联水凝胶的黏弹性质[J]. *功能高分子学报*, 2018, 31(3): 241-247.
- [21] Shan M, Gong C, Li B, et al. A pH, glucose, and dopamine triple-responsive, self-healable adhesive hydrogel formed by phenylborate-catechol complexation[J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8(19): 2997-3005.
- [22] Guo R, Su Q, Zhang J, et al. Facile access to multisensitive and self-healing hydrogels with reversible and dynamic boronates and disulfide linkages[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(4): 1356-1364.
- [23] Ketabat F, Karkhaneh A, Mehdiavaz A R, et al. Injectable conductive collagen/alginate/polypyrrole hydrogels as a biocompatible system for biomedical applications[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2017, 28(8): 794-805.
- [24] Giang P V H, Thavasyappan T, Trang D H T, et al. Poly(amino carbonate urethane)-based biodegradable, temperature and pH-sensitive injectable hydrogels for sustained human growth hormone delivery[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 29978.
- [25] Thambi T, Phan V H G, Lee D S. Stimuli-sensitive injectable hydrogels based on polysaccharides and their biomedical applications[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2016, 37(23): 1881.
- [26] Merino S, Martín C, Kostarelos K, et al. Nanocomposite hydrogels: 3D polymer-nanoparticle synergies for on-demand drug delivery[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(5): 4686-4697.
- [27] Thakur A, Jaiswal M K, Peak C W, et al. Injectable shear-thinning nanoengineered hydrogels for stem cell delivery[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(24): 12362.
- [28] 何贵东, 李政, 华嘉川, 等. 水凝胶在医学领域应用研究进展[J]. *化工新型材料*, 2017, 45(5): 223-225.
- [29] Hözl K, Lin S, Tytgat L, et al. Bioink properties before, during and after 3D bioprinting[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(3): 032002.
- [30] Tran N Q, Joung Y K, Lih E, et al. In situ forming and rutin-releasing chitosan hydrogels as injectable dressings for dermal wound healing[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(8): 2872.
- [31] Rodell C B, Wade R J, Purcell B P, et al. Selective proteolytic degradation of guest-host assembled, injectable hyaluronic acid hydrogels[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2015, 1(4): 277-286.
- [32] Yesilyurt V, Webber M J, Appel E A, et al. Injectable self-healing glucose-responsive hydrogels with pH-regulated mechanical properties[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(1): 86-91.
- [33] Zhao X, Wu H, Guo B, et al. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing[J]. *Biomaterials*, 2017, 122: 34-47.
- [34] Xu Z, Shi L, Yang M, et al. Fabrication of a novel blended membrane with chitosan and silk microfibers for wound healing: characterization, in vitro and in vivo studies[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(17): 3634-3642.
- [35] Radhakumary C, Antonty M, Sreenivasan K. Drug loaded thermoresponsive and cytocompatible chitosan based hydrogel as a potential wound dressing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 83(2): 705-713.
- [36] Shi L, Zhao Y, Xie Q, et al. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 7(5): 1700973.
- [37] Hong L T A, Kim Y M, Park H H, et al. An injectable hydrogel enhances tissue repair after spinal cord injury by promoting extracellular matrix remodeling[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 533.
- [38] Shi L, Han Y, Hilborn J, et al. "Smart" drug loaded nanoparticle delivery from a self-healing hydrogel enabled by dynamic magnesium-biopolymer chemistry[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52(74): 11151-11154.
- [39] Gao W, Liang Y, Peng X, et al. In situ injection of phenylboronic acid based low molecular weight gels for efficient chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 105: 1-11.

收稿日期: 2018-09-06

修稿日期: 2019-11-05