



水凝胶医用防污涂层研究进展

张雅涵¹, 崔春燕¹, 谢飞², 刘文广^{1*}

1. 天津大学材料科学与工程学院, 天津 300350;

2. 山东朱氏药业集团有限公司, 菏泽 274300

* E-mail: wgliu@tju.edu.cn

收稿日期: 2020-12-28; 接受日期: 2021-01-13; 网络版发表日期: 2021-07-21

国家重点研发计划(编号: 2018YFA0703100)、国家自然科学基金(批准号: 51733006)和2020年度山东省重点扶持区域引进急需紧缺人才项目资助

摘要 随着医疗技术的发展, 植入性医疗设备已被广泛用于临床中, 然而这些设备在体内介入或植入时极易受到微生物的感染引发植人位置炎症, 并且与血液接触后还易形成血栓。在植入性医疗设备表面引入防污涂层可以有效地抑制微生物、蛋白以及血小板在设备表面的黏附和增殖, 因此能显著提高医疗设备的生物相容性, 并且延长设备的使用寿命。水凝胶材料高亲水表面不仅赋予了其良好的防污能力, 还可以为生物组织提供柔软的生物相容性界面, 是一种理想的防污涂层材料。本文首先对水凝胶防污涂层的工作原理进行了讨论, 然后综述了近年来水凝胶防污涂层在国内外的研究进展, 最后指明了水凝胶防污涂层存在的问题以及未来的发展方向。

关键词 水凝胶, 生物防污, 涂层, 医疗设备

1 引言

生物污垢是指材料表面吸附微生物后形成的微生物沉淀或生物被膜, 是造成临床感染和医疗器械失效的主要原因^[1]。导尿管和人工血管是目前最常用的植入性医疗器械, 但是尿管和血管导管表面极易受到细菌等微生物的感染而形成生物被膜, 从而引发尿路感染(catheter-associated urinary tract infections, CAUTIs)和中央管相关的血流感染(central line-associated bloodstream infections, CLABSIs)等疾病^[2,3]。因此, 这些材料在植人体内后往往需要经常更换, 这不仅增加了治疗成本也加剧了病人的痛苦。此外, 金属基植人性材料作为一种修复硬组织损伤的植人体也受到了广

泛的关注。金属基植人性材料通常是由不锈钢^[4]、镍(Ni)^[5]、钛(Ti)^[6]或其合金组成^[7,8], 有望与组织融合, 以恢复其功能。然而裸露的金属界面在体内应用时往往容易吸附微生物而形成一层生物污垢^[9], 从而影响其功能并且降低其使用的持久性^[10]。除了生物污垢的形成, 蛋白质吸附也严重地限制了植入性医疗设备在体内的长期应用。因此, 在植入性医疗设备表面引入一层可抵抗生物污垢的涂层是至关重要的。

为防止医疗器械表面生物污垢的形成, 目前已被报道的策略主要有以下两种: 在医疗器械表面涂覆生物灭菌剂^[11]; 对医疗器械表面进行改性形成防污表面或引入防污涂层。

然而, 临床试验和体外研究结果显示, 长期使用灭

引用格式: 张雅涵, 崔春燕, 谢飞, 等. 水凝胶医用防污涂层研究进展. 中国科学: 技术科学, 2021, 51: 1348~1361

Zhang Y H, Cui C Y, Xie F, et al. Recent advancement in medical antifouling hydrogel coatings (in Chinese). Sci Sin Tech, 2021, 51: 1348~1361, doi: [10.1360/SST-2020-0510](https://doi.org/10.1360/SST-2020-0510)

菌剂会增加细菌对抗生素的耐药性^[12]。因此,在医疗设备表面引入可防止细菌及蛋白吸附的抗污涂层是对抗生物污垢的最佳选择。目前已被报道的可以用作防污涂层的材料有很多种^[13]。在这些防污涂层中,水凝胶具有与软组织匹配的力学强度、高的含水量等优势,在表面涂层应用中受到了广泛关注。

水凝胶内部较为亲水的三维交联网络结构使得其能够在水中溶胀并保持大量水分而不被溶解,并且水凝胶的机械性能和生化特性都是可调节的^[14]。软组织,如皮肤、黏膜、大脑、软骨、血管和肌肉等都是天然水凝胶,含有约60%~90%的水分^[15]。许多合成水凝胶在物理化学性质、力学强度以及机械特性等方面均可模拟软组织^[16]。所以当水凝胶与血液、体液和人体组织接触时具有很好的生物相容性,并且小分子物质可以在其中扩散,因而很适合应用在生物医学领域。此外,水凝胶材料的高亲水表面,还赋予了其良好的防污能力,不仅能够抑制细菌的附着,还能有效降低蛋白质、多糖、海洋微藻等的吸附^[17]。当水凝胶与金属等基材复合时,其柔软的生物相容性界面可以降低基材表面的模量,减少基材与组织间的摩擦。另外,高分子聚合物具有易改性的特点,可通过在水凝胶聚合物链上引入具有防污抗菌能力的基团增加水凝胶的防污能力,因此水凝胶被认为是优良的防污涂层候选材料^[18]。

表面的润湿行为是调节微生物附着力的重要参数之一,研究发现细菌往往会优先附着在疏水表面^[19]。增加基质表面的亲水性是最常用的防污策略,因此,亲水性水凝胶以及两性离子聚合物水凝胶常被用于防污涂层以增强基质表面的抗微生物黏附的能力。本文主要对这两类水凝胶在防污领域的研究进展进行了综述,主要包括交联型亲水性聚合物组成的水凝胶,如聚乙二醇(poly(ethylene glycol), PEG)类^[20,21]、聚乙烯醇(poly(vinyl alcohol), PVA)类^[22]、聚丙烯酰胺(acrylamide)类^[23]和聚丙烯酸酯(acrylates)类^[24]等,以及基于甜菜碱的两性离子聚合物水凝胶^[25]。

2 防污机理

2.1 生物被膜形成过程

生物被膜是由同质或异质细菌群体组成的群落,它们能稳定附着在生物及非生物表面,并产生胞外聚

合物(extracellular polymeric substance, EPS),其基本成分包括多糖、蛋白质、核酸以及脂质等物质^[26]。其中, EPS作为一个支架将生物被膜固定在一起,起到稳定生物被膜网络并保护细菌免受外部侵袭的作用^[27]。

当无菌的医用植入器材(多为金属以及生物相容性良好的聚合物材料)植入体内不同部位后,其表面会立即被血液或尿液及胃肠道内黏液等各种体液包围,这些体液内的各种糖蛋白、黏多糖、金属离子等会渗透并吸附到植入器材的表面,形成一层条件膜^[28],有利于细菌的附着。在细菌与基质接触的初期,其形成的是较弱的可逆黏附,主要为疏水和范德华等物理相互作用。随着接触时间延长,细菌会克服与黏附力相反的物理力,例如静电排斥相互作用、空间和溶剂化作用,从而牢固且不可逆地附着在表面上^[29]。附着在基材表面的细菌通过产生细胞外信号分子,使细胞间发生群体感应^[30,31],因此细胞合成EPS的基因转录活动加强,当细菌在EPS的包裹下形成微群落,创造出一个能抵抗抗菌因子和宿主免疫机制的微环境时,基质表面就形成了成熟的生物膜^[32]。

2.2 水凝胶防污机理

水凝胶作为防污涂层并不会直接杀死微生物,而是将表面的水合层作为一个屏障,通过对微生物进行空间排斥和静电排斥,以及降低基质表面能的方法^[12](图1(a)~(c))来防止浮游细菌在基质表面形成条件膜,进而阻止细菌等微生物在基质表面形成生物被膜^[33]。水凝胶表面的水合层是通过氢键或离子溶剂化形成的,当蛋白质、血小板或细菌接近其表面时,水分子从表面释放,聚合物链收缩而导致表面熵降低,同时聚合物脱水而导致表面熵增加。根据热力学原理,材料表面熵的降低以及熵的增加均不利于细菌及蛋白等在表面的黏附。因此,水凝胶涂层通过其表面的水化层对细菌及蛋白质等形成空间排斥作用,进而避免表面出现生物污垢^[34]。水凝胶表面水合作用的强度主要取决于材料的物理化学特性,如亲疏水性、聚合物分子链的长短和堆积密度以及膜的厚度等^[35]。

3 水凝胶防污涂层与基材的结合方法

在体内含有体液以及动态的环境中,水凝胶涂层

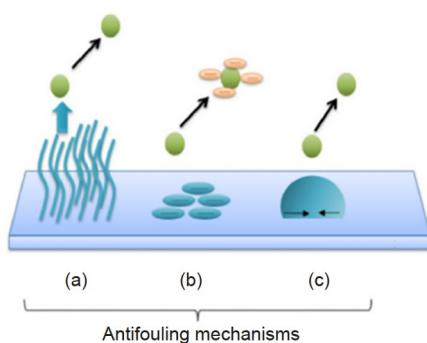


图 1 (网络版彩图)水凝胶涂层的防污机制. (a) 空间排斥: 在聚合物表面的涂层为蛋白质、细胞和微生物提供物理屏障. (b) 静电排斥: 涂层上的电荷可防止微生物附着. (c) 低表面能: 通过使用低能表面减少外部微生物黏附^[12]

Figure 1 (Color online) Antimicrobial mechanisms of hydrogel coating. (a) Exclusion steric repulsion: Polymers attached to coating surfaces provide physical barriers to proteins, cells and microbes. (b) Electrostatic repulsion: Charges on coatings prevent the attachment of microbes. (c) Low surface energy: Reduction of external microbial adhesion by the use of low energy surfaces [12].

与医疗设备基质间的脱附将影响医疗设备在体内使用过程中的持久性. 如何将一层厚度可控且稳定的水凝胶牢固地涂覆在基质表面, 是该领域的一大挑战.

实现水凝胶在基质表面牢固地附着需要水凝胶在基质材料表面具有一定的本征黏附性^[36]. 当受力时, 水凝胶表面的本征黏附性在保证凝胶与基质材料不剥离的情况下把力传递到凝胶本体, 通过破坏凝胶本体的网络结构而实现能量耗散, 进而提供耗散黏附能. 水凝胶对基质表面的总黏附能是本征黏附能和耗散能之和. 因此, 要实现水凝胶涂层与基质之间的强韧黏附, 可通过以下两个方面来实现: (1) 设计水凝胶的网络结构以及能量耗散方式以提高水凝胶的韧性, 从而提供高的耗散能; (2) 可通过使用表面修饰以及机械互锁等方式在水凝胶与黏附基质间建立强结合位点来提升水凝胶的本征黏附性.

到目前为止, 研究人员已经开发出多种将水凝胶涂层引入到不同基质表面的方法, 比如通过自组装^[37]、浸涂^[38]或者等离子体沉积^[39]的方法使涂层物理吸附在表面. 但是, 由于水凝胶涂层极易吸收水分而发生溶胀, 这种体积变化会在水凝胶薄层内引起较大的应力而破坏水凝胶涂层和基质之间的物理相互作用^[40]. 因此水凝胶涂层很容易从基质表面剥离^[41]. 为了在生理环境中具有长期稳定性, 防污涂层和基质表面的相互作用要通过共价键来实现.

3.1 表面引发接枝交联聚合

表面引发接枝交联聚合是通过直接在基质表面生成自由基或在表面引入引发位点^[42], 使水凝胶前驱体溶液直接在基质表面原位发生自由基聚合的一种方法. 光引发交联是一种有效的表面引发自由基聚合的方法, 如二苯甲酮(benzophenone, BP), 在紫外光照射下可以被激发至单重态(BP^S), 然后通过体系间的交叉转变为三重态(BP^T)^[43]. BP^T 能够从固体基质(RH)中提取氢, 生成活性自由基($R\cdot$)和活性相对较低的苯并茚酚自由基($BP-OH\cdot$). 在乙烯基单体存在下, $R\cdot$ 作为自由基聚合的活性种, 可以快速地引发双键单体发生自由基聚合而在基质表面形成水凝胶^[44]. 此外, 还可以通过等离子处理^[45]、臭氧处理^[46]以及 H_2O_2 光氧化^[47]等方法, 在基材上引入过氧化物基团, 进而在紫外光的照射下引发水凝胶前体溶液发生自由基聚合.

3.2 表面锚固水凝胶涂层

与表面引发接枝交联聚合的高密度接枝不同, 在表面锚固的策略中, 反应单体先聚合成大分子, 然后通过侧链或者两端的官能团与基底接枝, 因此没有太多固定点, 但也能达成稳定锚固的目的. Sharpless团队^[48]于2001年首次提出“点击化学”的概念, 指包括叠氮-炔环加成(azide-alkyne cycloaddition, AAC)、硫基反应、Diels-Alder反应、丁腈氧化物环加成等一系列反应^[49]. 由于“点击化学”具有高选择性、高产率且反应条件简单等优势, 因此常被用来在基材表面锚固水凝胶涂层^[50].

除“点击化学”外, 硅烷化学也是锚固水凝胶涂层的方法之一, 硅偶联剂的水解和缩合过程不仅会使涂层黏附在基材表面, 还会通过Si–O–Si键形成交联网. 因此, 在制备水凝胶聚合物的单体上引入硅烷基侧链可使其直接在基材表面形成交联的水凝胶网络^[51].

此外, 多巴胺官能化的聚合物也可以作为锚固位点将水凝胶涂层固定在基质表面, 多巴胺结构中的苯酚/苯醌结构可以与凝胶以及基质表面发生多种相互作用(如氢键、疏水相作用、迈克尔加成相互作用以及金属络合等), 从而将水凝胶涂层牢固地锚固在基质表面. 并且该方法操作简便, 无需对基材进行预处理, 因此具有通用性, 广泛适用于各种基质表面^[52]. 但该

方法的缺点是聚多巴胺形成的薄膜在强碱条件下稳定性较差^[53]。

郑洁团队^[54]最近利用环氧开环反应, 提出了一种简单通用的表面涂层制备方法, 该方法能将基于甲基丙烯酸缩水甘油酯(glycidyl methacrylate, GMA)的共聚物连接至任何类型的疏水性和亲水性表面, 包括硅、聚丙烯、聚氯乙烯、ITO导电玻璃、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚偏二氟乙烯、铝、玻璃和聚二甲基硅氧烷等。首先通过简单的自由基反应, 将GMA和不同类型的功能响应性单体(如温度响应、pH响应)进行引发并且共聚为特定的功能化聚合物链, 再将其与胺基化的表面发生环氧开环反应, 从而实现可控的表面锚定和涂层材料的多功能性。黏附在基材上的共聚物涂层具有优异的抗菌性能和黏合性能, 细菌杀灭效率可达95%以上。由于该涂层的黏合能力主要来源于还原基团, 因而可以通过还原性的环氧开环反应将其化学键合到任何含有胺基团的表面上。与其他由聚多巴胺、主体-客体分子相互作用和金属配位相互作用控制的物理涂层不同的是, 这种聚合物涂层通过化学锚固表现出很好的稳定性, 可以抵抗剥离力、紫外线辐射以及大多数有机溶剂的侵蚀。

虽然这些方法可以实现将水凝胶防污涂层牢牢地固定在基材表面, 但是固定方法以及反应机理的多样性会导致水凝胶涂层出现结构差异, 包括交联密度和官能团的反应程度等, 最终可能会影响其防污性能。因此, 相似成分的水凝胶涂层具有不同的防污特性也是合理的。

3.3 亲水性防污水凝胶

用于防污涂料的亲水性聚合物水凝胶通常是电中性的, 其特征是存在极性醚、羟基或酰胺基团, 这些基团可以在水介质中与周围的水分子形成氢键, 在聚合物表面形成高度水合层^[55], 因此具有优异的防污抗菌性能。其中, 合成的亲水聚合物表现出了更加吸引人的优势, 即可通过选择合适的单体单元以及聚合反应类型等制备出物理化学性能可调的聚合物^[56]。本节将对目前已经报道的合成亲水性水凝胶作为防污涂层的研究进行综述。

3.3.1 聚乙二醇类水凝胶

PEG具有优异的生物相容性。制备PEG类水凝胶,

最通用的方法是将末端带有乙烯基的PEG衍生物与双键单体进行共聚^[57]。PEG的弱碱性醚键能够有效地降低与水的界面能(低至 5 mJ/m^2)^[58]。而PEG类水凝胶的防污效果需要取决于水凝胶中聚合物链的长度和表面堆积密度^[59]。一般而言, 长链PEG聚合物的防污效果要明显优于寡聚乙二醇(oligo(ethylene glycol), OEG)聚合物。

最近, 韩冰团队^[60]提出了一种通用高效的口腔生物材料抗菌技术, 该技术通过将烯烃封端的硅化不锈钢丝(stainless-steel archwire, AW)与乙烯基修饰的PEG及季铵化的壳聚糖(chitosan, CS)共混后进行自由基共聚, 在不锈钢丝表面形成了一层纳米级别网状交联的壳聚糖/聚乙二醇水凝胶复合涂层(chitosan/polyethylene glycol, CS/PEG)(图2), PEG和季铵化壳聚糖的引入同时赋予了该水凝胶涂层抗污和抗菌的双重效果。交联的PEG网络通过氢键形成水合层, 使CS/PEG具有抗黏附特性。同时, 季铵化CS上的正电荷可以与细菌细胞膜上的负电荷发生静电相互作用, 从而起到抗菌和抑制细菌菌落黏附的作用(图2(c)), 细菌杀灭效

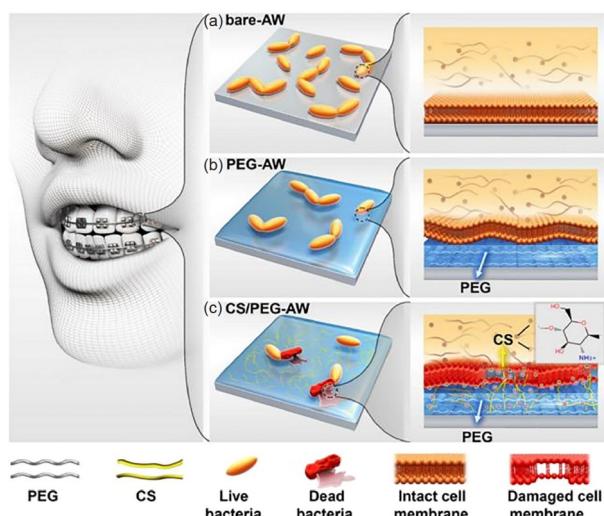


图 2 (网络版彩图)抗黏附、抗菌复合功能水凝胶涂层设计示意图。(a) 未修饰的不锈钢材料表面细菌明显聚集。(b) 由于聚乙二醇形成亲水层, 不锈钢材料表面细菌黏附显著减少。(c) 聚乙二醇/壳聚糖凝胶涂层同时具有抗黏附和抗菌性能^[60]

Figure 2 (Color online) Schematic illustration of the design of a dental appliance with both adhesion-inhibiting and antibacterial capabilities. (a) Significant aggregation of bacteria on bare stainless-steel AW. (b) PEGylation of stainless-steel AW can significantly reduce bacterial adhesion owing to the existence of a thin water layer caused by PEG. (c) Stainless-steel AW with CS/PEG hydrogel coating exhibits both adhesion-inhibiting and antibacterial capabilities [60].

率最高可达94.16%。与引入CS/PEG防污涂层的不锈钢丝相比, 细菌更容易黏附在裸露的不锈钢丝(AW)上(图2a), 而只用PEG修饰的AW(PEGAW)仅能减少细菌黏附(图2b), 而不会杀死细菌。

该团队对获得的水凝胶涂层进行水接触角和Zeta电位测试, 结果显示, 在PEG与CS的质量比为1/0.1时, 结合表面浸润性和表面电位的影响, 材料获得了最佳的抗菌性能, 进一步增加CS的含量会导致材料的亲水性降低, 且表面正电荷过多, 反而可能会利于带负电的细菌细胞膜吸附, 从而影响抗菌性能。优化的PEG与CS质量比可以提供合适的聚阳离子结构和含量来破裂细菌细胞膜, 而不会明显降低水凝胶表面的亲水性, 从而实现长期抑制细菌吸附和增殖的作用, 该水凝胶优异的抗菌防污性能和良好的生物相容性有望成为一种安全有效的生物医用防污涂层。

孟健强团队^[61]制备了一种表面接枝有两性离子的PEG改性聚偏二氟乙烯(poly(vinylidene fluoride), PVDF)膜。在这项工作中, 研究人员首先通过界面聚合的方法制备了PEG水凝胶, 然后利用硫代烯/硫醇与环氧的点击化学反应将其接枝至碱处理过的PVDF膜(alkali treated poly(vinylidene fluoride) membrane, PVDFA)表面上, 最后利用半胱氨酸的硫醇基团与PEG水凝胶中的环氧基团反应在水凝胶表面引入两性离子基团, 得到PVDF-g-Cys膜(图3), 整个过程在20分钟内即可完成。

结果表明, PVDF膜在改性后仍保持其机械强度,

表面增强的亲水性使其防污性能也得到了显著改善, 蛋白质吸附量从179.4 ng/cm²下降至17.8 ng/cm²。此外, 该膜表面优异的抗血小板黏附性赋予了其抗血栓形成的能力和优异的血液相容性。因此, 含有环氧基团的PEG水凝胶涂层为膜材料的双功能改性提供了简便而通用的方法。

刘昌胜团队^[62]设计了一种聚多巴胺纳米颗粒(polydopamine nanoparticle, PDA NP)偶联的PEG水凝胶(PEG-PDA)。他们将四臂的末端修饰氨基的PEG与四臂的末端NHS化的PEG混合后, 两者通过酰胺化反应会快速地在基质表面形成水凝胶, 并与PDA NP紧密结合。该凝胶可同时通过递送活性氧和诱导光热效应产生杀菌活性。体外抗菌实验表明, PEG-PDA水凝胶对革兰氏阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和革兰氏阴性细菌大肠杆菌(*E. coli*)培养18小时后杀菌效率分别可达98.9%和97.9%。这种具有快速成型性能和双重杀菌机理的可喷涂水凝胶不仅能够快速地封闭开放性的伤口, 还可作为防污表面保护组织免受病原体感染。

Hedrick团队^[63]利用硫醇和双键的Michael加成反应制备了一种由末端修饰双键的四臂聚乙二醇和末端巯基化的阳离子聚碳酸酯组成的嵌段共聚物(polycarbonate containing quaternary ammonium groups, APC)。首先, 通过有机催化开环聚合(ring opening polymerization, ROP)合成一系列的阳离子聚碳酸酯, 然后通过将聚碳酸酯末端巯基化处理后与双键封端的四臂PEG共

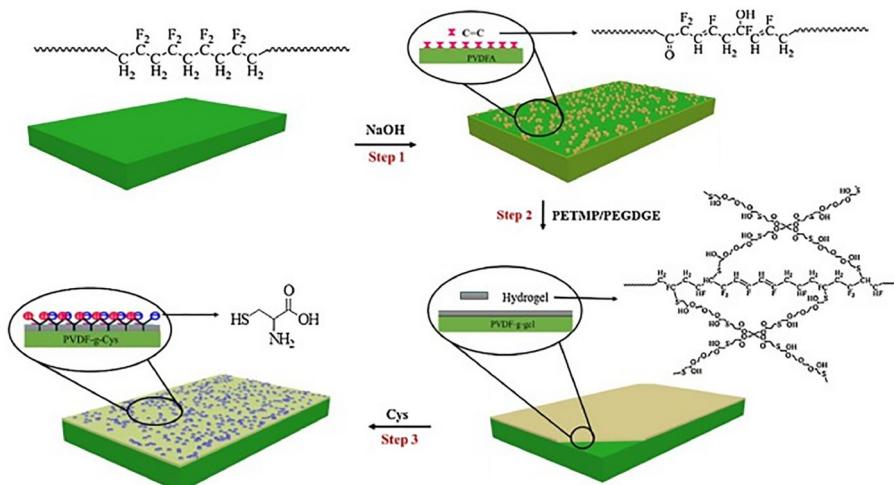


图3 (网络版彩图) PVDF-g-Cys膜制备原理^[61]

Figure 3 (Color online) Schematic illustration of the preparation of PVDF-g-Cys membrane [61].

混交联获得嵌段共聚物, 最后利用三甲胺将嵌段共聚物中的烷基溴化物季铵化, 最终得到APC。这种水凝胶对各种病原微生物和临床分离的多重耐药革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌以及真菌的杀菌率均超过99.9%, 并且其抗菌活性在很长一段时间内保持不变。动物实验结果表明, 该凝胶具有良好的生物相容性。在此工作中, 作者将该水凝胶接枝到常被用来制作导管的硅橡胶基材上后, 证明了其有效的防污和抗菌功能。

尽管PEG具有良好的生物相容性、安全性和杀菌条件下的稳定性, 但它在O₂的存在下很容易被氧化, 生成甲酸酯和甲醛, 并可进一步氧化为羧酸, 使其生物相容性显著下降^[64]。另外, PEG的体内降解性限制了聚乙二醇基防污水凝胶的长期应用, 并促使研究者们努力开发更稳定的PEG替代品^[65]。

3.3.2 聚乙烯醇类水凝胶

PVA水凝胶可利用辐射交联、化学交联或物理交联等方法得到。其中, 通过反复冻融来改变PVA分子链的运动状态以及结晶结构进而获得物理交联的PVA水凝胶的方法是最常见的^[66]。使用该方法制备物理交联的PVA水凝胶具有操作简单且不引入其他有毒化学物质的优点, 大大增加了PVA水凝胶在医学等领域的应用前景。PVA水凝胶具有良好的生物相容性, 在眼科、伤口敷料和人工关节等方面已被广泛应用。由于PVA优异的亲水性以及其他优良性能, 也常被用于接枝在基质材料上改善表面防污性能。

刘明杰团队^[67]利用室温电化学脱合金技术将经常被用作医疗设备的NiTi合金的表面转化成一种负载有光催化能力的TiO₂纳米层的多孔结构, 然后将该多孔NiTi合金置于聚乙烯醇、亚甲基双丙烯酰胺(N,N'-methylenebis (acrylamide), MBAA)、丙烯酰胺和戊二醛(交联剂)的混合溶液中, 光照引发溶液原位聚合在多孔NiTi合金表面形成厚度约为100 nm的凝胶膜, 凝胶和合金表面形成的共价键和氢键可以将水凝胶牢固地锚定在合金表面。其中, PVA聚合物链作为第二网络与聚丙烯酰胺水凝胶网络互穿, 从而起到提高水凝胶韧性的作用(图4)。水凝胶的引入为坚硬基材提供了柔软和湿润的表面, 这能够消除NiTi对软组织的机械刺激。水凝胶涂层修饰后, 镍钛合金机械性能不受影响, 而且与裸露的合金相比, 其表面黏附血小板和蛋白的数量明显降低。这一技术可以应用于多种腔内设备表

面, 如腔静脉滤器、冠状动脉支架和房间隔缺陷封闭装置。

薛丽莉团队^[68]受到海洋生物皮肤表面上具有出色防污性能的柔性黏液膜和亲水性分层微/纳米突起结构的启发, 利用静电植绒技术设计了一种自清洁的黏液分层纤毛状仿生防污表面(self-cleaning mucus-like and hierarchical ciliary bionic antifouling surface, SMCAS)。首先将碳纳米管/聚乙烯醇(carbon nanotube/polyvinyl alcohol, CNT/PVA)水凝胶颗粒通过冻融法原位聚合覆盖在聚酰胺(polyamide, PA)微米纤维表面, 然后浸入水中后即可在微纤维表面形成亲水的、柔软的黏液状水凝胶膜。抗菌实验结果显示, SMCAS表面具有优异的抗菌性, 不会引起细菌黏附。这说明材料表面动态的纤毛状结构和亲水性水凝胶涂层的协同作用赋予该种材料良好的防污特性(图5)。

3.3.3 聚丙烯酸酯类

聚丙烯酸酯端官能团含有碳碳双键, 因而可通过自由基引发单体聚合, 产生化学交联的水凝胶。获得的水凝胶可以通过聚酯嵌段的水解而降解, 降解产物均可通过体内的循环系统排出体外。

李娟团队^[69]采用一锅法制备了聚乙二醇甲醚-甲基丙烯酸甲酯改性氧化锌和4-叠氮苯基琼脂糖凝胶互穿聚合物网络纳米复合水凝胶(interpenetrating polymer network, IPN)。由于两个交联网络之间的互穿相互作用, IPN水凝胶表现出了优异的机械强度和透光性。并且该凝胶对革兰氏阴性大肠杆菌和革兰氏阳性金黄色葡萄球菌均表现出了抗黏附性。

马春风团队^[70]通过硫醇-烯反应和加聚反应制备了一种侧链为可水解的丙烯酸三异丙基硅烷基酯(tri-isopropylsilyl acrylate, TSA)的聚乳酸基聚氨酯, 并通过改变其软链段及TSA的含量来调节材料的降解速率。他们用该聚合物和环保防污剂(丁烯内酯)制备了一种环保涂料, 随着聚合物的降解, 丁烯内酯以可控的速率连续地从涂层中释放出来。数字全息显微镜跟踪分析表明, 该涂层可以有效地抑制假单胞菌的黏附, 并且具有持久的抗菌防污能力(超过3个月)。

3.3.4 聚丙烯酰胺类

由于酰胺基团更高的表面水合能力, 聚丙烯酰胺往往比相应的聚丙烯酸酯具有更好的防污性能^[71]。有

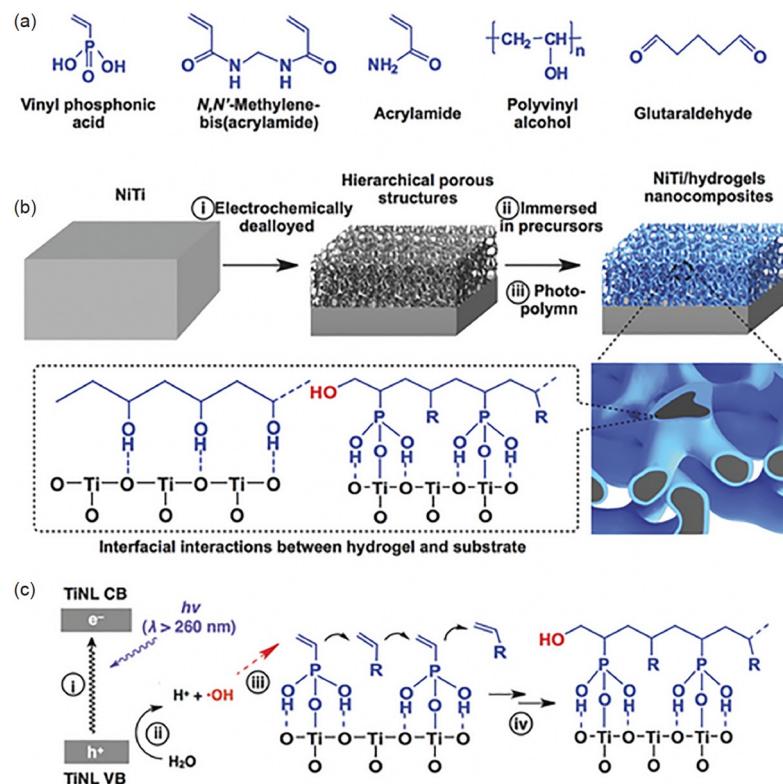


图 4 (网络版彩图)多孔NiTi/水凝胶纳米复合材料(porous NiTi/hydrogel nanocomposites, PNHNCs)的制备过程示意图^[67]. (a)单体的结构; (b) PNHNCs的原理图; (c)光引发凝胶化的基本步骤

Figure 4 (Color online) Illustration of the fabrication process of the porous NiTi/hydrogel nanocomposites (PNHNCs) [67]. (a) Structures of the precursors; (b) schematic fabrication of PNHNCs; (c) elementary steps for photoinduced hydrogelation.

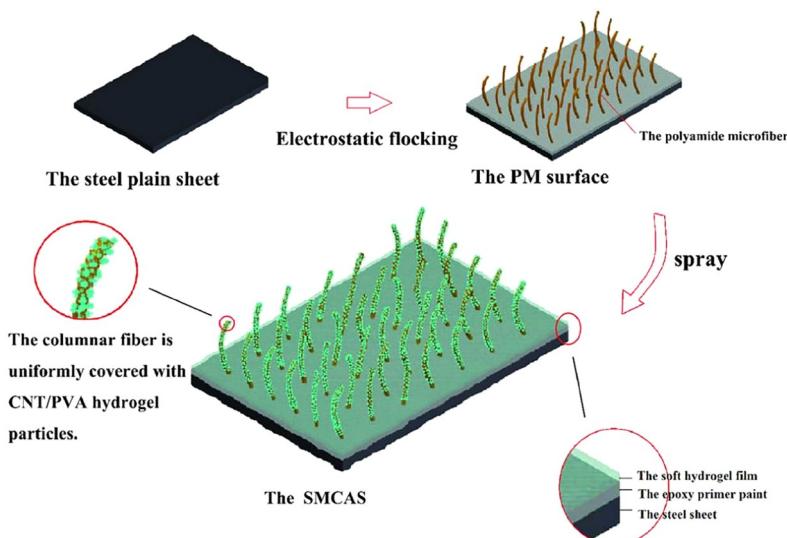


图 5 (网络版彩图) SMCAS结构特征的示意图. SMCAS的分层微/纳米结构: 被纳米CNT/PVA水凝胶颗粒覆盖的圆柱状聚酰胺超细纤维的微米阵列^[68]

Figure 5 (Color online) Schematic illustration of the structural characteristic of SMCAS. The hierarchical micro-/nanociliary structure of the SMCAS is the micrometer array of columnar PMs covered with the nanometer CNT/PVA hydrogel particles [68].

研究者提出, 在有机硅树脂表面制备聚丙烯酰胺(poly-acrylamide, PAAm)凝胶后, PAAm大分子会在水的作用下不断迁出、溶解并释放, 可模仿鱼类表皮的黏液分泌行为^[72]。相比于未处理的低表面能有机硅材料, 该涂层能有效抑制细菌黏附。但这种材料力学性能差, 容易脱落。为了提高聚丙烯酰胺类水凝胶的机械强度, 龚剑萍团队^[73]通过在丙烯酰胺凝胶体系中加入纳米黏土明显地提高了该水凝胶涂层的机械强度。由羧甲基丙烯酰胺、2-羟乙基甲基丙烯酸酯和纳米黏土颗粒组成的纳米复合水凝胶材料也表现出了优异的防污性能^[74]。最近, 冯杰团队^[75]通过将壳聚糖和聚(*N*-(2羟乙基)丙烯酰胺)(poly(*N*-(2-hydroxyethyl)acrylamide), PHEAA)结合制备了一种同时具有高机械性能和抗微生物的新型双网络水凝胶。CS链由柠檬酸或硫酸盐离子进行离子交联, 作为凝胶的第一网络; HEAA单体通过自由基聚合形成PHEAA网络, 作为凝胶的第二网络。这种水凝胶具有显著的力学性能, 其断裂应力和应变分别为3.8 MPa和640%。并且CS链间的动态交联点可以重构CS网络, 从而赋予该双网络水凝胶良好的自修复能力和抗疲劳性能。同时, 壳聚糖以及PHEAA的抗菌性能够有效抵抗蛋白质、细胞以及细菌在凝胶表面的吸附, 使得该凝胶具有良好的防污和抗菌性能。

一种聚N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropyl acrylamide, NIPAM)为第一网络, 聚2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid, AMPS)作为第二网络的双网络(double network, DN)水凝胶也被报道^[76]。基于AMPS的热响应性, 该水凝胶可以作为一种生物传感器对皮下组织的温度波动做出响应, 并通过连续周期性的溶胀/复溶的“自清洁”机制来抑制细胞附着。由于水凝胶的静电性质和双网状结构, 该水凝胶比传统的聚乙二醇(二醇)二丙烯酸酯(PEG-diacylate, PEG-DA)水凝胶具有更高的强度(>25×)和韧性(>30×)。与成熟的生物相容性良好的PEG-DA植入物相比, 该凝胶在植入大鼠皮下30和90天后, 埋植初期显示出较轻的炎症, 并且随着埋植时间的延长, 埋植部位的巨噬细胞数量明显减少, 而纤维细胞与成纤维细胞的比例不断增加。这种自清洁水凝胶涂层由于其优异的机械性能和良好的生物相容性, 能够有效增加植入性生物传感器的使用寿命。

朱凯等人^[77]采用可逆加成断裂链转移聚合(reversible addition fragmentation chain transfer, RAFT)反应

得到了N-异丙基丙烯酰胺(poly(*N*-isopropyl acrylamide), NIPAM)与N-羟乙基丙烯酰胺(*N*-(2-hydroxyethyl)acrylamide, HEAA)的共聚物P(NIPAM-co-HEAA), 通过将该共聚物与丙烯酰氯反应, 在该共聚物结构中引入了可发生自由基聚合的双键(P(NIPAM-co-AAEA))。然后将获得的含双键的聚合物与双键功能化的抗菌肽通过一步光交联反应在聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)基底上形成温敏凝胶涂层。通过改变投料比, 发现当n(NIPAM):n(HEAA)=87:13时, P(NIPAM-co-AAEA)的低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)为36.6°C, 接近人体体温37°C, 有望实现体温条件下的温敏响应。同时, 该水凝胶内的抗菌多肽还赋予了该水凝胶较好的抗菌性能。

3.4 基于甜菜碱的两性离子聚合物水凝胶

两性离子聚合物可分为聚甜菜碱和聚两性电解质。前者在相同的结构单元中同时带有正电荷和负电荷, 而后者则是不同单体携带的正负电荷数量相等^[35]。首先, 两性离子聚合物水凝胶表面也会形成水合层, 但与亲水性水凝胶涂层相对松散的范德华力不同的是, 两性离子聚合物水凝胶表面的水合层是通过紧密的静电相互作用形成的, 并且也可以有效地防止微生物细胞产生的EPS附着。前文提到EPS能够促进微生物附着在基质表面上, 水合层的存在则可以防止这种附着, 从而起到抑制细菌黏附的作用。与PEG凝胶通过氢键作用形成的水合层中水分子的定向排列相比, 两性离子聚合物水凝胶通过静电相互作用形成的水合层中水分子的偶极排列更接近自由水。这使得两性离子聚合物水凝胶的防污能力要优于聚乙二醇基材料, 且具有更好的生物相容性^[78]。其次, 两性离子聚合物水凝胶对细菌等微生物的空间排斥作用也有利于防止细菌等在其表面的吸附和聚集。当微生物与两性离子聚合物链接触时, 聚合物链被压缩, 系统的吉布斯自由能增加, 聚合物链有恢复到溶胀状态的趋势, 因此, 可以阻止污垢与表面接触^[79]。聚甜菜碱是最常被研究的两性离子聚合物, 并且经常被用于基质材料的防污涂料, 特别是基于磺基甜菜碱(sulphobetaine, SB)、羧基甜菜碱(carboxyl betaine, CB)和磷胆碱(phosphorylcholine, PC)的两性离子聚合物。

PC基团是一种在细胞膜外表面上发现的两性离

子。Zwaal等人^[80]发现, 红细胞具有一种不对称的脂质双层膜, 该膜内表面表现为血栓形成性, 而外表面则表现为抗血栓形成性。研究发现, 脂质双层膜的外侧主要由卵磷脂, 一种两性离子分子组成。这项研究引起了学者们对两性离子材料的防污和生物相容性的关注。最近, 曾戎团队^[81]利用氧化细菌纤维素上的醛基与二氯氢膦酸二氢胆碱酯上的醛基的不对称加成(Pudovik)反应, 制备了一种由两性离子磷酰胆碱基和纳米纤维结构结合的防污PCBC基膜。与未改性的BC膜相比, 所获得的两性离子PCBC膜具有更好的亲水性, 并且对BSA, L929和RAW 264.7细胞表现出优异的抗黏附性能(图6)。

甲基丙烯酸磺酸甜菜碱(sulfobetaine methacrylate, SBMA)是另一种常见的两性离子聚合物, 已被报道可用作医疗设备的防污涂层。姚芳莲团队^[82]通过将甲基丙烯酸磺酸甜菜碱与甲基丙烯酸2-((2-羟乙基)二硫烷基)乙酯(2-((2-hydroxyethyl)disulfanyl)ethylmethacrylate)poly(SBMA-co-HDSMA)共聚, N,N-双(丙烯酰氧基乙基)-N-甲基-N-(3-磺丙基)铵甜菜碱(N,N-bis(acryloxyethyl)-N-methyl-N-(3-sulfopropyl) ammonium betaine, BMSAB)作为两性离子交联剂, 获得了两性离子交联的水凝胶。并将头孢西丁钠载入水凝胶内以提高其抗炎活性。该水凝胶的胶凝时间、机械性能和溶胀比可通过调节共聚物中的SBMA/HDSMA比例来调节。并且该水凝胶不仅对蛋白质和成纤维细胞表现出了优异的抗黏附能力, 还显示出了良好的生物相容性和血液相容性, 头孢西丁钠的引入也降低了炎症反应(图7)。

张雷团队^[83]在钛(Ti)表面涂覆了REDV多肽功能化的CB水凝胶涂层(REDV/CB), 以减少生物黏附并促进内皮化。通过形成共价相互作用将两性离子水凝胶

涂层接枝到了Ti表面, 并利用水凝胶涂层表面的离子溶剂化作用诱导的水合层来抵抗各种生物污染。将内皮细胞(endothelial cell, EC)选择性序列REDV肽共价偶联到CB水凝胶的羧基上, 以实现EC特异性黏附, 使该涂层具有促进重新内皮化的作用(图8)。这一策略结合了防污两性离子CB水凝胶和REDV肽的EC选择性的优点, 能够有效抵抗牛血清白蛋白、纤维蛋白原以及大肠杆菌和金黄色葡萄球菌在Ti表面的黏附; 并且能够抑制平滑肌细胞的黏附和增殖, 同时特异性促进内皮细胞增殖和迁移, 使得内皮快速重新生长。此外, 该涂层还具有血液相容性, 能够抑制血小板活化和聚集。

两性离子聚合物水凝胶的高生物相容性和抗氧化稳定性, 以及对蛋白质和细菌的防污能力, 使这种聚合物广泛应用于生物医学防污领域。然而随着时间的推移, 水合层可能被破坏。因此, 未来的研究方向应该侧重于寻找能使水合层长期稳定保持的超亲水两性离子涂层。

4 总结

随着医疗技术的发展, 体内留置设备及植介入性医疗设备使用越来越广泛。但蛋白质、细菌以及血小板等在设备表面的黏附, 不仅会在体内产生炎症以及引起血栓等, 也会降低医疗设备的使用寿命。因此, 在医疗设备表面引入合适的防污涂层防止细菌、蛋白质及血小板等在医疗植入物上的黏附和定植非常重要。聚合物涂层通过改变生物材料的界面特性, 如亲疏水性、表面电荷以及表面能等, 从而达到抗污的作用。水凝胶材料高度水合的表面, 赋予了其良好的防污损

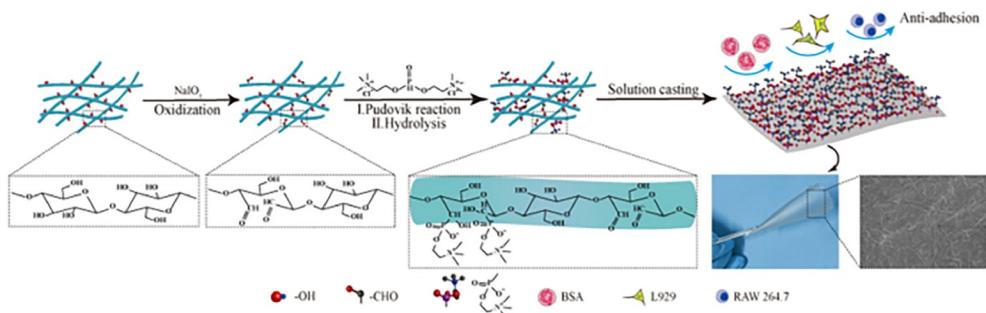


图 6 (网络版彩图) PCBC的合成过程^[81]

Figure 6 (Color online) Preparation process of PCBC [81].

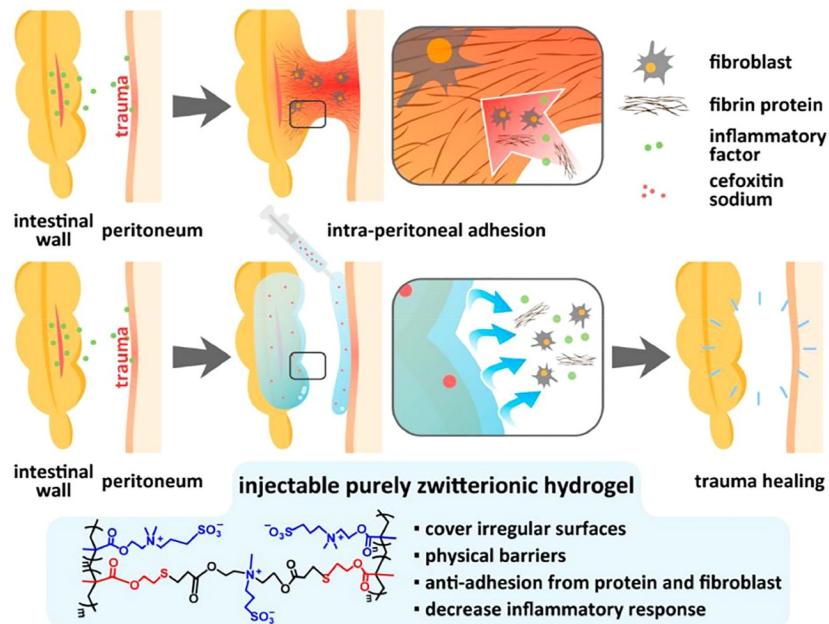


图 7 (网络版彩图) 抗菌两性离子水凝胶 poly(SBMA-co-HDSMA) 防止腹膜黏连^[82]

Figure 7 (Color online) Antibacterial amphoteric hydrogel poly(SBMA-co-HDSMA) prevents peritoneal adhesion [82].

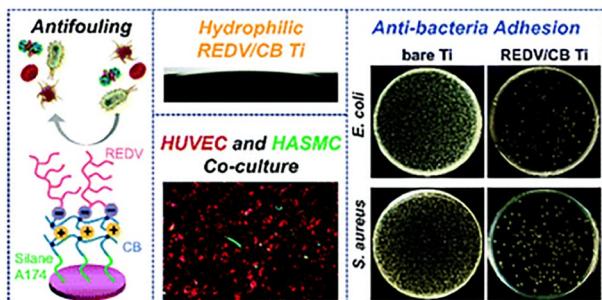


图 8 (网络版彩图) REDV/CB示意图及抗菌/抗血小板性能^[83]

Figure 8 (Color online) Schematic diagram and antibacterial/anti-platelet properties of REDV/CB [83].

能力, 同时还可以为软组织提供柔软的生物相容性界面, 成为近年来防污涂层领域的研究热点。

PEG基聚合物水凝胶由于具有良好的生物相容性、高亲水性和抗黏附性, 已成为医疗器械上最常用的防污涂料, 然而PEG在体内被氧化后会逐渐降解, 因此会逐渐地降低抗细菌、蛋白质及血小板黏附的能力。此外, PEG存在引起不良免疫反应的风险, 应引起足够的重视。

因此, 许多研究者致力于寻找在生理条件下比PEG更加稳定和有效的防污生物材料。聚丙烯酰胺类

和聚丙烯酸酯类水凝胶是亲水性非离子聚合物水凝胶, 对某些革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物均显示出了优于PEG的抗黏附性能。同时, 超亲水性两性离子聚合物水凝胶, 也具备十分优异的防污性能, 这也归因于其通过离子键在生物材料表面形成的水合层, 比通过氢键形成的水合层更牢固、更稳定、更致密, 使两性离子聚合物水凝胶成为更好的防污涂层材料。最近研究揭示, 聚两性离子具有极低的免疫原反应^[84]。

研究中发现, 水凝胶涂层还存在与基材结合力差, 本体力学性能差等问题。因此, 当前的研究需要围绕以下几个问题开展: (1) 提高水凝胶涂层在基材上的黏附强度, 使水凝胶涂层可同时具有优异的黏附性能和防污能力; (2) 提高水凝胶的力学性能及自修复性能。

另外, 涂层的降解特性也是在实际应用中需要给予关注的重要因素, 其是否需要降解以及降解速率需要根据涂层的具体应用位置和需求来决定。涂层在使用过程中若降解过快则会在使用期间失去抗菌功能, 影响基材的使用寿命; 而不可降解的生物材料在长时间植入人体后往往会引起一系列机体反应^[85], 需要外部服药进行免疫抵抗。因此, 在今后水凝胶防污涂层的研究中, 应考虑使用降解周期可控且降解产物是可被吸收或代谢的无毒单体或链段的材料^[86]。

与此同时, 这些研究大部分是在体外和静态条件下开展的, 这将会导致两个问题的产生。首先, 因为没有统一的比较标准从而很难比较不同防污策略的优劣而确定最有效的方法。其次, 体外和体内的真实环境有

很大的差别, 还需要真正将这些涂层材料暴露于生理条件下去考察在有体液、血液以及酶等存在的条件下水凝胶涂层使用的稳定性、有效性、生物相容性和安全性。因此, 今后的研究还应该侧重于临床试验。

参考文献

- 1 Flemming H C. Biofouling and me: My Stockholm syndrome with biofilms. *Water Res*, 2020, 173: 115576
- 2 Haque M, Sartelli M, McKimm J, et al. Health care-associated infections—An overview. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 2321–2333
- 3 Al-Tawfiq J A, Tambyah P A. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health*, 2014, 7: 339–344
- 4 Veiseh O, Doloff J C, Ma M, et al. Size- and shape-dependent foreign body immune response to materials implanted in rodents and non-human primates. *Nat Mater*, 2015, 14: 643–651
- 5 Brailovski V, Terriault P, Prokoshkin S, et al. Superelastic nickel-free porous materials for load-bearing medical implants: Fabrication and modeling. *Mater Today Proc*, 2015, 2: S511–S516
- 6 Rautray T R, Narayanan R, Kim K H. Ion implantation of titanium based biomaterials. *Prog Mater Sci*, 2011, 56: 1137–1177
- 7 Kujala S, Ryhänen J, Danilov A, et al. Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel-titanium bone graft substitute. *Biomaterials*, 2003, 24: 4691–4697
- 8 Giselbrecht S, Rapp B E, Niemeyer C M. The chemistry of cyborgs-interfacing technical devices with organisms. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 13942–13957
- 9 Donlan R M. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7: 277–281
- 10 Kornowski R, Hong M K, Tio F O, et al. In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 224–230
- 11 Neoh K G, Li M, Kang E T, et al. Surface modification strategies for combating catheter-related complications: Recent advances and challenges. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 2045–2067
- 12 Singha P, Locklin J, Handa H. A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters. *Acta Biomater*, 2017, 50: 20–40
- 13 Hasan J, Crawford R J, Ivanova E P. Antibacterial surfaces: The quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotech*, 2013, 31: 295–304
- 14 Jeong J W, Shin G, Park S I, et al. Soft materials in neuroengineering for hard problems in neuroscience. *Neuron*, 2015, 86: 175–186
- 15 Lee K Y, Mooney D J. Hydrogels for tissue engineering. *Chem Rev*, 2001, 101: 1869–1880
- 16 Koffler J, Zhu W, Qu X, et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. *Nat Med*, 2019, 25: 263–269
- 17 Xu Z. Development and application of composite liquid forming process (in Chinese). *Syn Mater Aging Appl*, 2016, 45: 83–86 [徐竹. 复合材料液体成型工艺的发展及应用. 合成材料老化与应用, 2016, 45: 83–86]
- 18 Muir B V O, Myung D, Knoll W, et al. Grafting of cross-linked hydrogel networks to titanium surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 958–966
- 19 Zhang X M, Cheng Z W, Yu J M, et al. Absorption of different VOCs by fungus and bacterium and analysis of cell surface (in Chinese). *China Environ Sci*, 2019, 39: 374–383 [张晓敏, 成卓韦, 於建明, 等. 真/细菌对疏水性有机物的吸附及其表面特性. 中国环境科学, 2019, 39: 374–383]
- 20 Zhao H, Sha J, Wu T, et al. Spatial modulation of biomolecules immobilization by fabrication of hierarchically structured PEG-derived brush micropatterns: An versatile cellular microarray platform. *Appl Surf Sci*, 2020, 529: 147056
- 21 Lou D, Hou Z, Yang H, et al. Antifouling membranes prepared from polyethersulfone grafted with poly(ethylene glycol) methacrylate by radiation-induced copolymerization in homogeneous solution. *ACS Omega*, 2020, 5: 27094–27102
- 22 Lin X, Huang X, Zeng C, et al. Poly(vinyl alcohol) hydrogels integrated with cuprous oxide-tannic acid submicroparticles for enhanced mechanical properties and synergistic antibiofouling. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 535: 491–498
- 23 Zhang J W, Lin C G, Shao J J, et al. Preparation and application of polyacrylamide-silicone antifouling copolymer (in Chinese). *Mod Paint Paint*, 2008, 11: 9–11 [张金伟, 蔺存国, 邵静静, 等. 聚丙烯酰胺-有机硅防污共聚物的制备与应用. 现代涂料与涂装, 2008, 11: 9–11]
- 24 Venkateswaran S, Wu M, Gwynne P J, et al. Bacteria repelling poly(methylmethacrylate-co-dimethylacrylamide) coatings for biomedical

- devices. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 6723–6729
- 25 Xu C, Jiang J, Oguzlu H, et al. Antifouling, antibacterial and non-cytotoxic transparent cellulose membrane with grafted zwitterion and quaternary ammonium copolymers. *Carbohydr Polym*, 2020, 250: 116960
- 26 Mi Z, Dai Y, Xie S, et al. Impact of disinfection on drinking water biofilm bacterial community. *J Environ Sci*, 2015, 37: 200–205
- 27 Jabłońska M, Menzel M, Hirsch U, et al. Assessment of anti-bacterial adhesion and anti-biofouling potential of plasma-mediated poly (sulfobetaine methacrylate) coatings of feed spacer. *Desalination*, 2020, 493: 114664
- 28 Pérez-Pérez M, Jorge P, Pérez Rodríguez G, et al. Quorum sensing inhibition in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: New insights through network mining. *Biofouling*, 2017, 33: 128–142
- 29 He X, Liu Y, Gong Y, et al. Autoclaving-induced *in-situ* grown alumina on arc-sprayed aluminum coatings: Multiscaled topography facilitates antifouling performances. *Surf Coat Tech*, 2017, 309: 295–300
- 30 Percival S L, Suleman L, Vuotto C, et al. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: Risk, tolerance and control. *J Med Microbiol*, 2015, 64: 323–334
- 31 Gupta P, Sarkar S, Das B, et al. Biofilm, pathogenesis and prevention—A journey to break the wall: A review. *Arch Microbiol*, 2016, 198: 1–15
- 32 García S, Trueba A, Vega L M, et al. Impact of the surface roughness of AISI 316L stainless steel on biofilm adhesion in a seawater-cooled tubular heat exchanger-condenser. *Biofouling*, 2016, 32: 1185–1193
- 33 Kuang J, Messersmith P B. Universal surface-initiated polymerization of antifouling zwitterionic brushes using a mussel-mimetic peptide initiator. *Langmuir*, 2012, 28: 7258–7266
- 34 Su X, Hao D, Xu X, et al. Hydrophilic/hydrophobic heterogeneity anti-biofouling hydrogels with well-regulated rehydration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 25316–25323
- 35 Francolini I, Vuotto C, Piozzi A, et al. Antifouling and antimicrobial biomaterials: An overview. *APMIS*, 2017, 125: 392–417
- 36 Creton C, Ciccotti M. Fracture and adhesion of soft materials: A review. *Rep Prog Phys*, 2016, 79: 046601
- 37 Guo S, Zhu X, Loh X J. Controlling cell adhesion using layer-by-layer approaches for biomedical applications. *Mater Sci Eng C*, 2017, 70: 1163–1175
- 38 Guo R, Liu Y, Zhang Y, et al. Surface modification by self-assembled coating with amphiphilic comb-shaped block copolymers: A solution to the trade-off among solubility, adsorption and coating stability. *Macromol Res*, 2013, 21: 1127–1137
- 39 Yang W, Zhou F. Polymer brushes for antibiofouling and lubrication. *Biosurf Biotribol*, 2017, 3: 97–114
- 40 Prucker O, Brandstetter T, Rühe J. Surface-attached hydrogel coatings via C,H-insertion crosslinking for biomedical and bioanalytical applications. *Biointerphases*, 2017, 13: 010801
- 41 Riga E K, Rühe J, Lienkamp K. Non-delaminating polymer hydrogel coatings via C,H-insertion crosslinking (CHic)—A case study of poly (oxanorbornenes). *Macromol Chem Phys*, 2018, 219: 1800397
- 42 Li L, Zhao N, Liu S. Versatile surface biofunctionalization of poly(ethylene terephthalate) by interpenetrating polymerization of a butynyl monomer followed by “Click Chemistry”. *Polymer*, 2012, 53: 67–78
- 43 Deng J, Wang L, Liu L, et al. Developments and new applications of UV-induced surface graft polymerizations. *Prog Polym Sci*, 2009, 34: 156–193
- 44 Fu W, Pei T, Mao Y, et al. Highly hydrophilic poly(vinylidene fluoride) ultrafiltration membranes modified by poly(N-acryloyl glycaminide) hydrogel based on multi-hydrogen bond self-assembly for reducing protein fouling. *J Membrane Sci*, 2019, 572: 453–463
- 45 Li Z, Yang X, Liu H, et al. Dual-functional antimicrobial coating based on a quaternary ammonium salt from rosin acid with *in vitro* and *in vivo* antimicrobial and antifouling properties. *Chem Eng J*, 2019, 374: 564–575
- 46 Lee J Y, Park C Y, Moon S Y, et al. Surface-attached brush-type CO₂-philic poly(PEGMA)/PSf composite membranes by UV/ozone-induced graft polymerization: Fabrication, characterization, and gas separation properties. *J Membrane Sci*, 2019, 589: 117214
- 47 Xv J, Li H, Zhang W, et al. Anti-biofouling and functionalizable bioinspired chitosan-based hydrogel coating via surface photo-immobilization. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2019, 30: 398–414
- 48 Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2004–2021
- 49 Xi W, Scott T F, Kloxin C J, et al. Click chemistry in materials science. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 2572–2590
- 50 Ning N, Wang S, Zhang Z, et al. Superhydrophobic coating with ultrahigh adhesive force and good anti-scratching on elastomeric substrate by

- thiol-ene click chemistry. *Chem Eng J*, 2019, 373: 318–324
- 51 Brahim S, Narinesingh D, Guiseppi-Elie A. Synthesis and hydration properties of pH-sensitive p(HEMA)-based hydrogels containing 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 497–503
- 52 Lee K, Park M, Malollari K G, et al. Laser-induced graphitization of polydopamine leads to enhanced mechanical performance while preserving multifunctionality. *Nat Commun*, 2020, 11: 4848
- 53 Zhao Y, Wen J, Ge Y, et al. Fabrication of stable biomimetic coating on PDMS surface: Cooperativity of multivalent interactions. *Appl Surf Sci*, 2019, 469: 720–730
- 54 Mao S, Zhang D, Zhang Y, et al. A universal coating strategy for controllable functionalized polymer surfaces. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2004633
- 55 Desrousseaux C, Sautou V, Descamps S, et al. Modification of the surfaces of medical devices to prevent microbial adhesion and biofilm formation. *J Hosp Infect*, 2013, 85: 87–93
- 56 Leng C, Sun S, Zhang K, et al. Molecular level studies on interfacial hydration of zwitterionic and other antifouling polymers *in situ*. *Acta Biomater*, 2016, 40: 6–15
- 57 Zhao C, Zhou L, Chiao M, et al. Antibacterial hydrogel coating: Strategies in surface chemistry. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, 285: 102280
- 58 Kingshott P, Thissen H, Griesser H J. Effects of cloud-point grafting, chain length, and density of PEG layers on competitive adsorption of ocular proteins. *Biomaterials*, 2002, 23: 2043–2056
- 59 Lih E, Oh S H, Joung Y K, et al. Polymers for cell/tissue anti-adhesion. *Prog Polym Sci*, 2015, 44: 28–61
- 60 Peng L, Chang L, Si M, et al. Hydrogel-coated dental device with adhesion-inhibiting and colony-suppressing properties. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 9718–9725
- 61 Zhang S, Cao J, Ma N, et al. Fast and facile fabrication of antifouling and hemocompatible PVDF membrane tethered with amino-acid modified PEG film. *Appl Surf Sci*, 2017, 428: 41–53
- 62 Sun J, Tan H, Liu H, et al. A reduced polydopamine nanoparticle-coupled sprayable PEG hydrogel adhesive with anti-infection activity for rapid wound sealing. *Biomater Sci*, 2020, 8: 6946–6956
- 63 Liu S Q, Yang C, Huang Y, et al. Antimicrobial and antifouling hydrogels formed *in situ* from polycarbonate and poly(ethylene glycol) via Michael addition. *Adv Mater*, 2012, 24: 6484–6489
- 64 Ulbricht J, Jordan R, Luxenhofer R. On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly(2-oxazoline)s. *Biomaterials*, 2014, 35: 4848–4861
- 65 Zander Z K, Becker M L. Antimicrobial and antifouling strategies for polymeric medical devices. *ACS Macro Lett*, 2018, 7: 16–25
- 66 Dong L, Liu Y Z, Jia N, et al. Research progress on hydrogel marine antifouling materials (in Chinese). *Eng Plast Appl*, 2020, 48: 155–158, 163
[董磊, 刘永志, 贾宁, 等. 水凝胶海洋防污材料研究进展. 工程塑料应用, 2020, 48: 155–158, 163]
- 67 Zang D, Yi H, Gu Z, et al. Interfacial engineering of hierarchically porous NiTi/hydrogels nanocomposites with exceptional antibiofouling surfaces. *Adv Mater*, 2017, 29: 1602869
- 68 Ren X, Guo M, Xue L, et al. A self-cleaning mucus-like and hierarchical ciliary bionic surface for marine antifouling. *Adv Eng Mater*, 2020, 22: 1901198
- 69 Wang J, Hu H, Yang Z, et al. IPN hydrogel nanocomposites based on agarose and ZnO with antifouling and bactericidal properties. *Mater Sci Eng C*, 2016, 61: 376–386
- 70 Pan J, Xie Q, Chiang H, et al. “From the nature for the nature”: An eco-friendly antifouling coating consisting of poly(lactic acid)-based polyurethane and natural antifoulant. *ACS Sustain Chem Eng*, 2020, 8: 1671–1678
- 71 Chen H, Zhao C, Zhang M, et al. Molecular understanding and structural-based design of polyacrylamides and polyacrylates as antifouling materials. *Langmuir*, 2016, 32: 3315–3330
- 72 Zheng X Q. Preparation of the biomimetic hydrogel coatings and study of the antifouling performance (in Chinese). Dissertation for Master’s Degree. Harbin: Harbin Engineering University, 2014 [郑馨秋. 水凝胶仿生涂层的制备及抗海洋微藻黏附性能研究. 硕士学位论文. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2014]
- 73 Murosaki T, Ahmed N, Gong J P. Antifouling properties of hydrogels. *Sci Tech Adv Mater*, 2012, 12: 064706
- 74 Chang C W, van Spreeuwel A, Zhang C, et al. PEG/clay nanocomposite hydrogel: A mechanically robust tissue engineering scaffold. *Soft Matter*, 2010, 6: 5157–5164

- 75 Zhang J, Chen L, Shen B, et al. Ultra-high strength poly(*N*-(2-hydroxyethyl)acrylamide)/chitosan hydrogel with “repelling and killing” bacteria property. *Carbohydrate Polym*, 2019, 225: 115160
- 76 Means A K, Dong P, Clubb F J, et al. A self-cleaning, mechanically robust membrane for minimizing the foreign body reaction: Towards extending the lifetime of sub-Q glucose biosensors. *J Mater Sci Mater Med*, 2019, 30: 1
- 77 Zhu K, Zhu B N, Li L L. Synthesis of copolymer P(NIPAM-co-AAEA) and properties of the antibacterial hydrogel coating (in Chinese). *J Funct Polym*, 2019, 32: 640–646 [朱凯, 朱保宁, 李莉莉. 共聚物P(NIPAM-co-AAEA)的合成及其抗菌凝胶涂层的性能. 功能高分子学报, 2019, 32: 640–646]
- 78 Bernstein R, Belfer S, Freger V. Bacterial attachment to RO membranes surface-modified by concentration-polarization-enhanced graft polymerization. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 5973–5980
- 79 Jeon S I, Lee J H, Andrade J D, et al. Protein-surface interactions in the presence of polyethylene oxide. *J Colloid Interface Sci*, 1991, 142: 149–158
- 80 Zwaal R F A, Comfurius P, van Deenen L L M. Membrane asymmetry and blood coagulation. *Nature*, 1977, 268: 358–360
- 81 Wu X, He Y, Lai G, et al. Biomimetic phosphorylcholine-modified bacterial cellulose membranes with cell fouling resistance. *Cellulose*, 2020, 27: 10061–10075
- 82 Guo Q, Sun H, Wu X, et al. *In situ* clickable purely zwitterionic hydrogel for peritoneal adhesion prevention. *Chem Mater*, 2020, 32: 6347–6357
- 83 Wen C, Zhang J, Li Y, et al. A zwitterionic hydrogel coated titanium surface with high-efficiency endothelial cell selectivity for rapid re-endothelialization. *Biomater Sci*, 2020, 8: 5441–5451
- 84 Li B, Jain P, Ma J, et al. Trimethylamine *N*-oxide-derived zwitterionic polymers: A new class of ultralow fouling bioinspired materials. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw9562
- 85 Gibbons D F. Tissue response to resorbable synthetic polymers. In: Planck H, Dauner M, Renardy M, eds. *Degradation Phenomena on Polymeric Biomaterials*. Heidelberg: Springer Berlin, 1992. 97–104
- 86 Langer R, Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature*, 1976, 263: 797–800

Recent advancement in medical antifouling hydrogel coatings

ZHANG YaHan¹, CUI ChunYan¹, XIE Fei² & LIU WenGuang¹

¹ School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China;

² Shandong Zhushi Pharmaceutical Group Co., Ltd, Heze 274300, China

Following the development in medical technology, implantable medical devices have been widely used in medical clinics. However, these medical devices are very susceptible to microbe contamination when they are used as intervention device or implanted in the body, resulting in inflammation and thrombus after contact with the blood. The introduction of an antifouling coating on the surface of implantable medical devices can effectively inhibit adhesion and proliferation of microbes, proteins, and platelets, thus significantly improving the biocompatibility of the medical equipment and prolonging its service life in vivo. Hydrogel materials are characterized by a highly hydrated surface, which provides a good antifouling ability and a soft biocompatible interface that contacts the biological tissues. Thus, hydrogels are ideal biomaterials for antifouling coating. In this article, the working principle of the hydrogel antifouling coating is first briefly introduced. Then, progress in the research of hydrogel antifouling coatings in recent years is reviewed. Finally, we present the existing problems and future development of hydrogel antifouling coatings.

hydrogel, antifouling, coating, biodevice

doi: 10.1360/SST-2020-0510