可逆黏附水凝胶在生物黏合剂中的应用

田雨¹, 周蕾², 付如民², 谭帼馨^{1*}

1. 广东工业大学轻工化工学院, 广州 510006

2. 华南理工大学材料科学与工程学院, 国家人体组织功能重建工程技术研究中心, 广州 510641

*通讯作者, E-mail: tanguoxin@126.com

收稿日期: 2021-07-27; 接受日期: 2021-09-15; 网络版发表日期: 2021-11-18

国家自然科学基金(编号: 51932002, 31771080, 51903087)资助项目

摘要 生物黏合剂是一类可用于伤口修复及智能可穿戴设备等领域的天然或合成材料, 而一些黏合剂在完成其功能后或者在特殊情况下, 需要及时去除. 可逆黏附水凝胶由于其独特的组成结构和天然特性在生物黏合剂领域中表现出良好的应用前景. 本文围绕可逆黏附水凝胶的分类及可逆黏附机理、应用等方面进行综述. 在分类上, 本文根据水凝胶可逆黏附机理的不同分为热响应水凝胶、光响应水凝胶、pH响应水凝胶、离子响应水凝胶及其他响应水凝胶; 在应用研究上, 本文总结了其在伤口修复、智能穿戴设备及其他热门领域的研究情况. 最后, 对可逆黏附水凝胶未来发展方向进行了展望, 有助于推动其作为新型生物黏合剂在更广泛领域中的应用.

关键词 可逆黏附, 水凝胶, 生物黏合剂, 伤口修复, 智能穿戴设备

1 引言

黏合剂自古以来就以各种复杂多样的方式使用, 其在日常生活和工业应用中也普遍存在^[1]. 近年来, 许多研究进展涉及医学和工程中软性和湿性材料的生物黏合剂, 如软电子^[2,3]、生物医学设备^[4,5]、伤口敷料^[6-8]、药物输送^[9,10]等. 生物黏合剂可以简单分为组织黏合剂、止血剂、组织密封剂、智能传感器和人工皮肤等, 而这些材料都应满足生物相容性、与下层组织的机械匹配性、可接受的溶胀指数和存储稳定性等要求和功能. 根据所需的应用, 还需要满足可调节的黏附性或通过递送药物和生长因子来实现柔性传感和促进伤口修复等功能.

水凝胶是一种具有高含水量的三维网络聚合物,

它通过共价键、非共价键或拓扑相互作用将水固定在聚合物网络中, 并将具有反应性基团的聚合物分子或多官能团单体进行聚合, 以形成立体三维网络^[11]. 天然和合成的水凝胶种类繁多, 具有不同的化学成分和拓扑结构, 通过选择单体或聚合物以及交联反应条件, 可以控制水凝胶结构, 使之具备不同的性能. 与许多其他生物材料相比, 如有机多孔海绵、金属或无机植入物、聚合物薄膜和纳米纤维等, 水凝胶主要由水组成, 与人体细胞外基质具有相似性, 且功能性水凝胶可以在化学上、机械上和电学上模仿生物组织的功能^[12]. 同时, 通过分子水平上的合理设计和对水凝胶多尺度结构控制的方式, 如将永久性聚合物网络与用于能量耗散的可逆键相结合, 使之表现出较强的韧性和拉伸性, 并保持高度含水量^[13]. 水凝胶可以通过各种天然

引用格式: Tian Y, Zhou L, Fu R, Tan G. Application of reversible adhesive hydrogel in biological adhesives. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 421–436, doi: [10.1360/SSC-2021-0170](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0170)

衍生聚合物及化学合成聚合物而形成, 进一步对化学和生物活性识别部分进行整合^[14]。因此, 水凝胶的固有性质及创新设计方法赋予其多功能性, 使之具有作为生物黏合剂的天然优势。

根据现有报道, 作为生物黏合剂的水凝胶通常分为两类: 一类具有强黏附力但不可逆黏附(如超强胶), 一类具备可逆黏附功能但其黏合力往往较弱(如压敏性黏合剂)^[15]。水凝胶通常需要共价键作用^[16]、物理相互作用^[17]或两者的协同作用来实现强黏附力。通过共价键作用而实现的黏合通常很难去除; 通过物理相互作用实现的黏合可实现可逆黏附, 但常常需要外加溶剂作用于黏合界面, 这极易造成操作时间和成本增加, 且对环境有害。因此, 如何同时实现强黏合力和可逆黏附功能是目前作为生物黏合剂的水凝胶面临的严峻挑战。

可逆黏附水凝胶在实际应用中具有重要意义^[18]。在材料科学和工程学的各个领域(制造、开发可持续包装及修复复杂的结构组件等)中, 按需控制界面结合的能力至关重要; 在医疗保健领域, 需要具备可逆黏附功能的水凝胶作为生物黏合剂, 使材料在伤口愈合后可无痛地从组织中取出且可重复使用; 此外, 可逆黏附水凝胶也可以设计成可穿戴传感器, 用于人体运动监测、无线通信、人体皮肤等。传统的水凝胶黏合剂经过化学改性, 可在温度变化或暴露在光线时实现脱附, 但它们通常具有细胞毒性, 且对活体组织等湿性材料无效。而使用温度或磁场等非接触性刺激来进行黏合的仿生黏附系统, 其黏附性依赖于具有特殊表面几何形状的特定材料, 同时黏附力较低。因此, 理想情况下, 水凝胶黏合剂应易于应用, 既可显示出对组织表面进行有效且快速的黏附, 又应具有易于触发脱附的功能, 从而允许其容易去除。本文将围绕可逆黏附水凝胶近年来的研究进展对其响应机理及分类进行综述, 并对目前此类水凝胶在生物黏合剂中的应用情况以及未来研究方向进行总结和展望。

2 可逆黏附水凝胶的分类及可逆黏附机理

可逆黏合剂的制备需要具有用于可逆键的官能团, 或者含有可与两个黏附物之间进行可逆结合的官能团, 如离子键、氢键、主客体相互作用、范德华相互作用等。迄今报道的可逆黏合剂通常依赖于黏合剂

网络和基底之间可逆键的形成和断裂, 可逆功能一般是由温度^[19,20]、光^[21]、pH^[22]或化学处理^[23]等因素所触发。

2.1 热响应水凝胶

热响应水凝胶往往是通过加入热敏性聚合物来实现黏合剂与被附着物之间的黏附和脱附, 从而达到可逆黏附的效果, 这些聚合物可分为负热敏性聚合物和正热敏性聚合物。负热敏性聚合物具有较低的临界溶液温度(LCST), 而正热敏性聚合物则具有较高的临界溶液温度(UCST)。当温度升高至超过临界溶液温度时, 负热敏性聚合物收缩, 而温度降低至低于临界溶液温度时, 正热敏性聚合物收缩; 即在临界溶液温度附近, 溶液中的聚合物表现出从可溶状态到不溶状态的相变。

聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) (pNIPAM)是一种灵敏的热响应性聚合物, 因其可在临界溶液温度附近发生可逆的构象转变而闻名^[24,25]。pNIPAM是一种智能生物稳定聚合物, 被研究用于一系列生物医学、药物筛选、生物技术和医疗诊断应用^[26,27]。Bayat等^[28]利用pNIPAM可逆的热响应特性, 设计了一种可注射的热响应性黏合剂来封闭开放性眼球损伤。在低温下, 它可以作为液体注射, 当升高到体温时, 热响应的水凝胶将转化为凝固的黏合剂。且该黏合剂可以重复黏附与脱附过程, 不会因反复使用而造成额外的损耗。Zhao等^[29]将3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA)聚合物与客体基元金刚胺(AD)和丙烯酸甲氧乙酯(MEA)单体偶联, 形成客体共聚物pDOPA-AD-MEA, 为了可逆地调节湿黏合性能, 进一步创建了pNIPAM与 β -环糊精形成的主体共聚物pNIPAM-CD, 通过化学自组装成主客体共聚物。当局部温度高于LCST时, 测得黏附力为23 nN; 当温度降低到LCST以下时, 界面黏合就会失效(黏附力为2.2 nN); 温度再次高于LCST时, 界面黏合被重新激活, 表现出完全可逆的特征。且基于超过10个循环的连续测量, 黏合力没有明显的衰减, 其工作机理如图1所示。Pang等^[30]将核壳纳米颗粒嵌段共聚物整合到pNIPAM/PDA水凝胶系统中, pNIPAM被用作水凝胶骨架以赋予水凝胶热响应性, 使该水凝胶黏合剂可以实现25和40℃条件下的黏附力差异。

明胶通过加热可溶解成溶液, 冷却至35~40℃以下, 则成为凝胶状, 且其在受热后能可逆地又转变为

图 1 主体共聚物pNIPAM-CD的热响应机理. (a) 当胶黏剂的局部温度低于LCST时界面黏合的筛选; (b) pNIPAM-CD链的断裂, 黏结剂基团暴露, 导致明显的界面粘连^[29](网络版彩图)

Figure 1 The thermal response mechanism of the host copolymer pNIPAM-CD. (a) Screening of interfacial adhesion when the local temperature of the adhesive is lower than that of LCST; (b) pNIPAM-CD chain breakage and exposure of binder groups, resulting in obvious interfacial adhesion ^[29] (color online).

溶液状态, 这是明胶无可比拟的特性. 在我们之前的工作中, 如图2所示, 通过在少量硼砂存在下将明胶(gel)和硫酸软骨素(CS)这两个天然衍生的生物聚合物混合来制备具有良好可逆黏附性的水凝胶(gel-CS)^[31]. 由于其席夫碱作用的存在以及明胶的固有热敏性, 该类黏合剂可以在37°C的生理温度下表现出卓越的组织黏附, 而在冷却至20°C时显示出低黏附性.

将聚(多巴胺-甲基丙烯酸酰胺-丙烯酸甲氧乙酯-异丙基丙烯酸酰胺)的温敏性共聚物与聚二甲基硅氧烷柱

结合, Ma等^[32]制备了一种热响应性壁虎类黏合剂(TRGA), 显示出卓越的近红外辐射光热响应. 当水凝胶完全浸泡在水中时, 在LCST以上可以达到较高的黏附状态, 而在LCST以下则表现出较低黏附甚至脱附的状态. 在水下经过110次重复试验后, TRGA仍能保持在LCST以上的高附着力稳定性, 且其可逆黏附性在硅片、玻璃、铝板、聚丙烯等一系列基材表面上均可实现. 如图3所示, Li等^[33]将单宁酸(TA)作为黏附材料, 选用明胶、κ-卡拉胶、泊洛沙姆407和聚N-异丙基丙烯酸酰胺-丙烯酸丁酯(PNB)等多类热响应聚合物(TRA)作为基体, 制备出以单宁酸为基底的热可逆黏合剂(TAP-TRA). 其中, 明胶和κ-卡拉胶共聚物在低温下形成凝胶, 加热时凝胶液化, 而泊洛沙姆407和PNB共聚物在高温下形成凝胶, 在冷却时凝胶液化.

热响应水凝胶一般只受温度的控制, 与其他响应性水凝胶相比, 它的黏合强度可以通过更灵活、更快的方式进行动态调节. 热响应水凝胶无需添加其他物质, 可以通过注入冷水使温度改变, 简单快速地实现黏附与脱附的转换, 并且往往可以多次进行黏附-脱附循环而黏附力基本不发生改变.

2.2 光响应水凝胶

光响应水凝胶通常依赖于可见光或紫外光等照射而改变黏合剂内部网络, 使其表现出可逆黏附行为. 光是一种易于精确控制的刺激源, 由于光诱导脱黏具有非接触性, 因此光响应水凝胶可以潜在适用于与热响应水凝胶不同的领域.

在溶液中, 反式偶氮苯在室温下用紫外光照射可形成顺式异构体, 而可见光照射会引起逆反应的发生. Wu等^[34]报告了一系列由绿光(500~550 nm)触发偶氮

图 2 Gel-CS水凝胶的热响应性黏附转换机制^[31](网络版彩图)

Figure 2 Mechanism of thermal response adhesion transition of gel-CS hydrogels ^[31] (color online).

图3 TAPTRA水凝胶与组织表面可逆黏附的分子机制^[33](网络版彩图)

Figure 3 Molecular mechanism of reversible adhesion between TAPTRA hydrogel and tissue surface ^[33] (color online).

苯衍生物的相变以获得可逆黏合剂。Akiyama课题组^[35~37]报道了具有多偶氮苯的糖醇衍生物在等温条件下可发生光响应可逆的固液相变, 该聚合物可用作可再加工的黏合剂, 通过可见光和紫外光照射实现按需黏附和脱黏。

由于在紫外光引发剂苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)膦酸锂(LAP)存在下, 二硫键对紫外线(UV)辐射具有响应性, Cui等^[38]报告了一种具有二硫键连接的水凝胶, 可在紫外线引发的二硫键快速断裂时表现出极快的按需溶解能力。该水凝胶具有独特的双网络结构, 一种是由丙烯酰胺(AM)与 N,N' -双(丙烯酰基)胱氨酸(BAM)一步光聚合形成的PAM刚性网络。另一种是以天然高分子/金属离子为基础, 通过活性羧基和钙盐复合形成的软网络。如图4所示, 其降解机理主要是由于光引发剂产生的磷化氢碎片攻击二硫化物并与巯基有效结合, 其他释放的巯基可与另一引发剂碎片自由基终止, 或攻击其他片段中的二硫键, 进一步裂解或用另一巯基改造二硫键。随后, 大量交联点被破坏, 导致紫外光引起其力学性能和形状的一系列变化, 直到巯基不再参与二硫键的形成, 交联密度不断降低, 水凝胶网络出现降解。

每个水凝胶都聚集着水分子和共价聚合物网络, 若两个水凝胶中的聚合物网络没有匹配的键合官能团, 这两个水凝胶的黏附性会很差。通过在两个水凝胶

图4 PAM水凝胶的制备和其快速降解行为的说明(APS代表过硫酸铵)^[38](网络版彩图)

Figure 4 Preparation of PAM hydrogel and description of its rapid degradation behavior (APS stands for ammonium persulfate) ^[38] (color online).

表面铺开聚合物链的水溶液, 并触发聚合物链原位交联成第三个聚合物网络, 与两个水凝胶先前存在的聚合物网络进行拓扑缠绕, 可实现超强黏附性。第三个聚合物网络将水凝胶先前存在的两个聚合物网络连接在一起, 这个过程被称为拓扑黏合。故通过功能化交联聚合物网络, 并触发该网络以暴露于特定频率范围的光而解离, 从而实现光分离。Gao等^[1]将聚丙烯酸

(PAA)链的水溶液涂抹在两块聚丙烯酰胺(PAAM)水凝胶的表面,并等待一段时间,以使PAA链扩散到水凝胶中,后在一块水凝胶上加入 Fe^{3+} 和柠檬酸的水溶液控制pH,并立即将另一块水凝胶压在顶部, Fe^{3+} 扩散到水凝胶中,与PAA链上的羧基形成配位络合物,交联成PAA网络,与水凝胶中已有的两个PAAM网络发生拓扑纠缠.对于按需分离,将黏附的水凝胶暴露在紫外线(365 nm, 60 mW cm^{-2})下几分钟, Fe^{3+} 离子便还原为 Fe^{2+} 离子,并且使PAA网络解离,其光响应可逆黏附机理如图5所示.

光响应水凝胶在解离过程中往往需要持续光照,速度较慢.对于目前开发的光响应水凝胶,大多可使水凝胶网络响应于特定频率范围的光而发生解离,希望在未来的研究过程中,可以设计出响应于不同频率范围的光而实现脱附的强黏附性水凝胶.

2.3 pH响应水凝胶

pH响应水凝胶是通过加入少量酸或碱,来改变该水凝胶所处环境的pH值,从而达到可逆黏附的目的. Li等^[39]使用苯基硼酸改性的壳聚糖和氧化葡聚糖,通过亚胺键和苯基硼酸酯的共价交联制备了具有pH响应的水凝胶. Narkar等^[22]通过使多巴胺甲基丙烯酸酯(DMA)和3-丙烯酸胺基苯基硼酸(AAPBA)共聚,制备了一种能够黏合到润湿表面的共聚物水凝胶黏合剂,其可逆黏附机理如图6所示.通过傅里叶转换红外光谱(FTIR)测试、平衡溶胀和振荡流变实验发现,pH为9时可形成邻苯二酚-硼酸酯复合物,从而证实了pH值可用于控制DMA邻苯二酚侧链的氧化态和黏附性,并引发邻苯二酚-硼酸酯络合.接触力学测试也同样表明,邻

图5 PAAM水凝胶光响应可逆黏附机理. (a) 水凝胶间的聚合物链在原位形成网络,与水凝胶先前存在的聚合物网络拓扑纠缠在一起; (b) 一定频率范围的光破坏了水凝胶间的聚合物网络^[1](网络版彩图)

Figure 5 PAAM hydrogel photoresponse reversible adhesion mechanism. (a) The polymer chains between the hydrogels form a network in situ, which is entangled with the pre-existing polymer network topology of the hydrogel; (b) light in a certain frequency range destroys the polymer network between hydrogels [1] (color online).

苯二酚-硼酸酯络合物的可逆性质使该水凝胶黏合剂能够响应pH值,使其在黏附状态和非黏附状态之间发生可逆转变. 酚羟基与 Fe^{3+} 的配位是典型的金属配位结构, Fe^{3+} 与酚羟基的配位在不同的pH条件下表现出不同的配位比. Holten-Andersen等^[40]开发了一种通过pH控制邻苯二酚与 Fe^{3+} 互聚物交联的简单方法. Fe^{3+} 与邻苯二酚在强酸性条件下($\text{pH} < 5.6$)形成1:1配位,溶液pH值在5.0~9.0时可形成1:2配位,当pH值超过9.1时, Fe^{3+} 与邻苯二酚形成1:3配位.而这些配位效应均是可逆的,这对制备可逆黏合剂的研究领域具有潜在的应用价值.

Xu等^[41]通过酰基和二硫键制备了基于透明质酸的具有双动态共价键的可注射水凝胶黏合剂,该功能性水凝胶可以在不同pH条件下实现动态转化过程,从而表现出可逆特性. Zhao等^[42]以苯硼化壳聚糖(CSPBA)、聚乙烯醇(PVA)和苯甲醛封端的聚乙二醇

图6 含有邻苯二酚和苯基硼酸官能团可逆黏附水凝胶的示意图^[22]

Figure 6 Schematic diagram of reversible adhesive hydrogels containing catechol and phenylboronic acid functional groups [22].

(OHC-PEOCHO)为原料,通过席夫碱和苯硼酸酯的交联,制备了pH和葡萄糖双响应型可注射性水凝胶黏合剂,如图7所示。在pH为7.4时,将CSPBA、PVA和OHC-PEOCHO溶液混合可以明显观察到聚合物溶液形成凝胶的现象,后加入少量盐酸可以使已形成的水凝胶黏合剂再次转变为溶液。加入少量NaOH或HCl可以多次重复从溶液到凝胶和从凝胶到溶液的可逆转变,从而表明其pH响应性的重复性。

在我们先前的工作中，如图8所示，使用 Fe^{3+} 与硫酸软骨素混合制备的超分子水凝胶，可随pH的变化而

表现出可逆的溶胶-凝胶转变^[43]. pH升高导致硫酸软骨素分子去质子化, 同时也破坏了硫酸软骨素和 Fe^{3+} 之间的质子化配位作用. 相反, 若系统中的pH降低, 增加 H^{+} 浓度的同时增强了硫酸软骨素与 Fe^{3+} 的质子化配位, 故混合液从溶液再转变为凝胶状态.

如今报道的pH响应性水凝胶中,许多是以邻苯二酚的性能而实现的,而在碱性溶液中,邻苯二酚容易发生氧化而导致水凝胶的黏附性失效.对于pH响应性水凝胶来说,需要改变水凝胶所处环境的pH值才可以达到良好的可逆黏附效果,而过酸和过碱的环境往往要

图7 CSPBA/PVA/OHC-PEO-CHO水凝胶的合成及其可逆黏附机理^[42] (网络版彩图)

Figure 7 Synthesis and reversible adhesion mechanism of CSPBA/PVA/OHC-PEO-CHO hydrogel [42] (color online).

图 8 溶液中 Fe^{3+} 离子与CS链络合交联水凝胶的示意图^[43](网络版彩图)

Figure 8 Schematic diagram of complex crosslinked hydrogel between Fe^{3+} ions and CS chains in solution [43] (color online).

求比较苛刻, 对于生物组织以及一些智能设备极易造成损伤。

2.4 离子响应水凝胶

离子响应水凝胶中具有能够与特定离子络合的基团, 这会增加水凝胶强度, 并且在遇到离子后可以产生相应的膨胀或收缩变化。如图9所示, Nakamura等^[44]报告了一种用 β -环糊精(β CD)和2,2'-联吡啶(bpy)部分改性的聚合物水凝胶, 作为一种功能性黏合剂材料, 它是通过响应金属离子作为化学刺激而有效形成和解离超分子交联来实现可逆黏附功能的调节。Xie等^[45]以多巴胺(DOPA)、聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA700)和季戊四醇三丙烯酸酯(PETA)为原料, 通过迈克尔加成反应合成了超支化聚合物HB-PBAE。将HB-PBAE、聚1-乙烯基咪唑(PVI)和明胶溶液混合, 然后加入 Fe^{3+} , 制备了基于DOPA的水凝胶黏合剂。引入PVI是为了模拟MAP中的组氨酸残基, 并使其具有锌离子响应性能, 故该黏合剂可以通过无害的 Zn^{2+} 反应很容易地从伤口上分离出来(图10)。

Chen等^[46]报道了一种由PVA和PAA互穿网络组成, 接枝可裂解的*N*-羧基琥珀酰亚胺(NHS)酯的水凝胶黏合剂。如图11所示, 该水凝胶的即时黏附取决于生物黏合剂中高吸湿性PAA网络从湿组织表面去除界面水, 且与组织表面同时形成了即时的物理交联, 如氢键和静电相互作用。随后, 水凝胶中可裂解的NHS酯与组织表面上的伯胺基团发生共价交联, 即酰胺键, 进一步改善了长期黏合强度和稳定性。而该水凝胶的可触发脱附依赖于由碳酸氢钠(SBC)和谷胱甘肽(GSH)组

成的生物相容性触发溶液对水凝胶与组织表面的物理和共价交联产生裂解。碳酸氢钠和谷胱甘肽的混合溶液喷在水凝胶与组织黏接处, 大约5 min后, 该水凝胶即可以完整地组织上剥离下来, 且不会对组织造成任何损伤。

部分离子响应水凝胶通过加入可以与水凝胶网络发生特定反应的离子溶液, 使水凝胶溶解以达到可脱附的效果。例如, Xu等^[47]采用超单体的概念构建了一种动态的超分子水凝胶, 在添加美金刚(3,5-二甲基-1-金刚烷胺盐酸盐)的情况下迅速溶解, 使其很容易从伤口上清除。Grinstaff等^[48]以树枝状多聚赖氨酸为基础构建了一种硫酯水凝胶, 这种水凝胶可以通过硫醇-硫酯交换反应溶解, 很容易从伤口上去除。

离子响应性水凝胶与离子的络合作用会增加水凝胶的交联密度, 使水凝胶网络更加致密, 从而抑制其发生溶胀。金属离子响应水凝胶对金属离子的瞬时响应可以显著提高水凝胶的力学性能, 大幅改变水凝胶的表面性质, 大大削弱其与创面的黏附性, 有利于实现无痛快速换药。一些金属离子还可以产生附加功能, 例如, Zn^{2+} 可以通过库仑重力吸附到带负电的细菌表面, 破坏细菌细胞壁, 增强身体抵抗感染的能力, 从而加速促进伤口愈合过程。

2.5 其他响应水凝胶

在总结上述热响应水凝胶、光响应水凝胶、pH响应水凝胶及离子响应水凝胶以外, 还有研究者制备了具有其他响应性的水凝胶来实现可逆黏附的功能。Freedman等^[49]设计了一系列可生物降解的黏合剂材

图9 β CD-bpy水凝胶通过金属-bpy络合物形成可逆黏附的示意图^[44](网络版彩图)

Figure 9 Schematic diagram of reversible adhesion of β -CD-bpy hydrogel through metal-bpy complex ^[44] (color online).

图 10 基于DOPA结构的可逆黏附水凝胶示意图, 及喷洒锌离子促进的创面敷料更换过程^[45](网络版彩图)

Figure 10 Schematic diagram of reversible adhesive hydrogel based on DOPA structure and wound dressing replacement process promoted by spraying zinc ion ^[45] (color online).

图 11 PVA-PAA-NHS水凝胶离子响应脱附. (a) SBC可裂解物理交联的脱附过程; (b) GSH可裂解共价交联的脱附过程^[46](网络版彩图)

Figure 11 Ion responsive desorption of PVA-PAA-NHS hydrogel. (a) The desorption process of SBC cleavable physical cross-linking; (b) the desorption process of GSH cleavable covalent cross-linking ^[46] (color online).

料以达到易脱附的功效, 即将不可降解黏合剂中不可降解的交联剂组分转化为可降解(水解或酶解)的交联剂类似物(图12). 该研究所选的可水降解的交联剂为

聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)、泊洛沙姆二丙烯酸酯(PoloxDA)和氧化海藻酸酯甲基丙烯酸酯(OxAlg-MA), 用胶原酶消化明胶可以降解甲基丙烯酸明胶

(GelMA), 通过用透明质酸酶消化透明质酸可以降解透明质酸甲基丙烯酸酯(HAMA). 180°剥离测试表明, 加入过氧化氢或相对应裂解酶处理后, 黏合剂的黏附力显著降低. 同时, 对于小鼠皮肤上进行黏附-脱附实验, 发现其不会对下层组织造成明显的损伤.

在非黏性阳离子水凝胶和阴离子水凝胶之间由电场引起的黏附称为电黏附. Borden等^[50]制备了由两种水凝胶组合而成的凝胶系统, 如图13所示, 一种是由海藻酸钠和 Ca^{2+} 交联形成的Alg阴离子凝胶, 一种是由丙烯酰胺衍生物聚合而成的QDM阳离子凝胶. 该团队发现凝胶可以通过电黏附到动物组织上, 使用了阳离子凝胶和动物(牛)组织彼此接触, 并以 $\text{E}^+\text{G}^+\text{T}^-\text{E}^-$ 方向与电极接触(即阳离子凝胶 G^+ 接触正极 E^+ , 组织 T^- 接触负极 E^-), 然后施加10 V的直流电压20 s, 凝胶可以牢固地黏附在组织上, 并且在关闭电场后黏附仍然存在. 通

过搭接剪切测试测量的阳离子凝胶和牛主动脉之间的黏附强度为20 kPa. 除主动脉外, 电黏附还适用于角膜、肺、软骨以及某些类型的骨骼肌和肌腱. 而将电黏附的凝胶-组织放置在极性相反的电场中, 黏附力则会丧失, 两者分离.

3 可逆黏附水凝胶的应用

3.1 伤口修复

每年, 全世界都要进行数百万次大手术, 在这些手术中, 缝合是实现组织伤口愈合最常用的方法^[51]. 缝合方法包括用手术缝合线、订书钉、铆钉缝合以及机械手段固定手术伤口等. 但不可吸收的缝合材料需要去除而容易导致伤口的二次伤害, 可吸收的缝合材料则经常引起炎症反应且相对昂贵. 所有的缝合方式均

图 12 酶降解水凝胶黏合剂的可逆黏附机理示意图^[49](网络版彩图)

Figure 12 Schematic diagram of reversible adhesion mechanism of enzyme degraded hydrogel adhesive ^[49] (color online).

图 13 Alg阴离子凝胶和QDM阳离子凝胶示意图^[50](网络版彩图)

Figure 13 Schematic diagram of Alg anionic gel and QDM cationic gel ^[50] (color online).

会导致周围组织不可避免的穿透, 神经损伤和手术后粘连, 以及由毛细血管损伤而引起包埋组织的缺血和坏死。另外, 这些机械式伤口闭合手段对软组织以及人体某些特殊部位的伤口闭合(如血管、脆弱的组织以及空间狭小、隐蔽位置的组织)等并不适用, 这些部位容易发生空气或体液的渗漏而导致并发症, 不仅会降低伤口愈合的效果, 还可以给予细菌生长的不良空间, 甚至会严重危及病人的生命安全。

人体遇到外伤时, 应先止血, 否则会因失血过多而引起休克甚至死亡, 然而, 无法控制的出血是手术期间和重大创伤后的主要问题。致密多孔结构的水凝胶具有独特的黏附性和可吸收血清中水的吸收特性, 凝血因子、红细胞及血小板更易局部集中, 血液凝结更快, 使其在伤口止血方面具有良好的效果。同时, 水凝胶的生物黏附功能可以防止伤口再次开裂, 有效实现伤口止血功能^[52]。当水凝胶黏附在伤口上时, 其自身的一些特性可以促进伤口愈合。由于水凝胶的网络结构和水结合能力, 它可以促进氧气和营养物质的交换, 并为表皮细胞的迁移提供潮湿的环境, 部分水凝胶中的药物和细胞因子也可以达到促进伤口愈合的目的。如图14所示, Zheng等^[53]制备了邻苯二酚改性季铵化壳聚糖(QCS-C), 并将其掺入聚(d,l-丙交酯)-聚(乙二醇)-聚(d,l-丙交酯) (PLEL)水凝胶中以开发一种具有热响应性和组织黏合性的可注射水凝胶。QCS-C可以降低水凝胶的LCST, 使其在生理温度下易于凝胶化, 并使其组织黏附力显著增强, 同时将纳米生物活性玻璃(nBG)负载到水凝胶中以促进血管生成。多糖基水凝胶的使用已经证明了其在组织工程应用中的潜力。但

是, 这些类型的水凝胶在植入后与生物宿主组织的结合力较弱。因此, 有必要使用具有强黏附性的水凝胶用作生物黏合剂, 其黏附性可以增强细胞增殖以改善其与生物组织的相互作用以方便再生。而对于组织修复过程中不正确放置或组织修复完成后需移除的情况, 黏合剂的分离能力就显得尤为重要。如图15所示, Gan等^[54]制备了一种含银木质素纳米颗粒、果胶和丙烯酸的水前驱体溶液凝胶化而成的水凝胶黏合剂(NPs-P-PAA)。果胶与聚丙烯酸形成共价键和非共价键多重交联的互穿网络, 使水凝胶具有优异的力学性能; 含银木质素纳米颗粒在水凝胶内部网络中不断产生邻苯二酚基团, 因此水凝胶表现出长期和可重复的黏附性。

生物黏合剂由于其操作快速简单, 能够实现无创闭合, 不会造成损伤部位组织周围的伤害, 减少缝合时的疼痛, 无需二次手术清除, 还能够避免体液和空气的泄露, 不会在黏合处形成疤痕以及用作药物和因子的载体在创伤的局部区域释放等优点, 而被广泛用作传统缝合方法的完美替代品。组织工程学中的最大挑战是设计可黏附于生物组织而在植入后不会对宿主组织产生任何毒性作用的水凝胶^[55]。水凝胶可实现生物组织之间的止血和黏附, 具有组织黏附功能的水凝胶在组织工程方面具有十分理想的应用, 且其可以改善细胞增殖和黏附以再生生物组织。Shin等^[56]证明, 透明质酸-邻苯二酚水凝胶可以提高细胞活力、减少细胞凋亡、增强人脂肪干细胞和肝细胞的功能, 而其较强的组织黏附性使之无需注射即可轻松高效地将细胞移植到肝脏和心脏等组织上。同时, 水凝胶的生物相

图14 PLEL-nBG-QCS-C可逆黏附水凝胶用于伤口修复的示意图^[53](网络版彩图)

Figure 14 Schematic diagram of PLEL-nBG-QCS-C reversible adhesive hydrogel for wound repair ^[53] (color online).

图 15 (a) NPs-P-PAA水凝胶黏附机理及其多次黏附剥离示意图; (b) 治疗14天后空白组与水凝胶组伤口愈合情况对比^[54](网络版彩图)

Figure 15 (a) The adhesion mechanism of the NPs-P-PAA hydrogel and its schematic diagram of multiple adhesion and peeling; (b) comparison of wound healing between blank group and hydrogel group after 14 days of treatment ^[54] (color online).

容性增强了移植细胞对血管生成和肝功能治疗及再生的能力,这也为微创细胞治疗提供了一种新的方法.对于条件较恶劣的肠胃环境, Xu等^[57]开发了一种基于硫脲和邻苯二酚反应的仿生水凝胶,其可在体内黏附于溃疡部位至少48 h,并且通过抑制炎症、促进新生血管形成及细胞增殖来促进啮齿动物和猪的胃溃疡愈合过程. Peng等^[58]制备了一种聚乙烯亚胺/聚丙烯酰胺粉末,其可以通过吸收界面水于2 s内在湿组织上原位形成物理交联的水凝胶,将粉末涂抹在鸡皮肤、猪心脏、猪胃肠黏膜等各种湿组织上,均会长时间产生强烈的黏附力,而这种强黏附力可以有效地密封受损的猪胃和猪肠道,也可促进大鼠胃穿孔的愈合.同时,这种黏附性粉末可以有效密封和促进体内受损组织的愈合,并有助于医疗器械的附着.水凝胶作为一种合适的生物黏合剂材料,在阻止伤口出血,密封伤口,黏合组织或植入材料等方面均得到了广泛的使用^[59].

3.2 智能穿戴设备

智能穿戴设备在个性化医疗保健、临床诊断和身体监测中发挥着至关重要的作用^[60].在过去的几十年里,可拉伸、可穿戴和人性化的电子材料在生物医学领域和智能穿戴设备(如电子皮肤、电化学传感器)中得到了极大的关注^[61].然而,传统电子设备具有刚性、脆性、柔韧性差、成本高等特点,不具有生物

相容性,大多数传感器需要额外的胶带或绷带来贴在皮肤或衣服上,这使得传感器无法检测到微弱的信号,极大地限制了其广泛应用.水凝胶智能穿戴传感器可以贴在皮肤上,实时监测人体的各种动作和微小的生理信号,因此需要具备出色的灵敏度.而随着使用时间和频率的增加,水凝胶智能穿戴传感器的黏附能力可能会逐渐降低,响应信号也可能会逐渐消失.因此,对于许多基于水凝胶的智能穿戴设备来说,在皮肤表面上具有强而持久的黏附力是必不可少的^[62].

与传统电子器件相比,基于导电水凝胶的生物黏合剂具有高含水量和三维网络结构,类似于软组织,具有良好的生物相容性和电学性能.如图16所示, Zhang等^[63]受皮肤启发制备了一种仿皮双层水凝胶(A_xT_y 水凝胶,其中, x 是黏合层中丙烯酸腺嘌呤(丙烯酸酯胸腺嘧啶)/丙烯酰胺的摩尔比, y 是韧性层中甲基丙烯酸十六酯/丙烯酰胺的质量比),作为具有黏性、韧性和导电行为的智能穿戴传感器.黏合剂层不仅可以确保传感器与皮肤之间的牢固黏合,而且可以有效阻挡来自导电层的电流,使得水凝胶与皮肤直接接触时保护皮肤免受电流伤害. Jia等^[64]受贻贝启发,将超微银纳米颗粒与天然多酚单宁酸螯合制备了一种纳米酶,与丙烯酸聚合形成TA-Ag-PAA水凝胶.与贻贝的黏附机制类似,超小的纳米酶维持了苯酚-醌的动态氧化还原平衡,使水凝胶具有长期可重复的黏附性;具有酚

图 16 A_xT_y 水凝胶在手部皮肤上黏附性及作为智能穿戴设备对不同人体运动的监测^[63](网络版彩图)

Figure 16 Adhesion of A_xT_y hydrogels to hand skin and monitoring of different human movements as smart wearable devices ^[63] (color online).

基的纳米酶分布均匀, 并与水凝胶网络相互作用, 使水凝胶具有良好的力学性能和电导率, 并可作为生物电极用来检测生理信号. Shao等^[65]在聚乙烯醇水凝胶中加入聚多巴胺, 制备了一种表皮应变传感器, 用于监测生理信号、检测人体运动和控制机器人. 通过在单宁酸包覆的纤维素纳米晶间构建协同多配位键, 设计出具有高应变敏感性的强韧自黏离子凝胶. 由于邻苯二酚基团和醌之间的动态氧化还原平衡作用, 在含有大量邻苯二酚基团的水凝胶中加入具有氧化还原活性的纳米材料, 可以赋予水凝胶智能穿戴传感设备具有可逆的黏附特性, 而这种优异的黏附性能极大地提升智能穿戴传感设备的应用市场.

作为生物黏合剂的水凝胶对细胞无毒, 具有良好的细胞亲和力, 对智能穿戴设备、软电子皮肤等具有重要的应用价值. 通过各类方式进行附着力转换, 可逆黏附水凝胶更易成功地在水下按需捕获和释放重物, 这对水下智能机器人系统的研制具有明显的指导意义, 同时为医疗、工业、军事等相关领域的智能拾取和移动设备的设计提供了必要的技术基础. 因此, 可以利用控制温度、黏接强度以及黏附设定时间的可调性来设计能够自动响应环境刺激的水凝胶黏合剂, 从而可产生满足特定应用要求的更智能的合成材料. 此外, 可逆黏附水凝胶可以沉积到弯曲而灵活的衬底和小型飞行微型机器人上, 用于按需黏合, 而无需考虑成本和量产问题, 从而实现使用传统胶水无法实现

的功能. Gao等^[66]利用人体和周围环境的温度差, 开发了一种具有良好生物相容性的热响应皮肤黏合剂(DoD-TENG), 当温度在32℃以上时, 其具有黏附性, 可以在日常活动中将电子皮肤附着在皮肤上; 而当温度低于26℃时, 其黏附力显著降低, 变得不黏, 以实现脱附的效果. 如图17所示, 将黏合剂分别黏附在食指、中指、无名指和小指上, 通过多通道数据采集方法检测信号, 处理后, 实时统计数据被发送至无人机来指示其飞行运动, 这也证明了其在智能人工皮肤、软机器人和自供电生物力学监测系统方面的潜在应用.

3.3 其他领域

日常生活经验表明, 在许多实际应用中, 人们非常希望能够按需黏合到目标表面的黏合材料, 而随着具有可逆黏附功能的黏合剂出现, 这些需求可以得到有效解决. 已报道的生物黏合剂往往可以在组织工程和智能穿戴设备等特有领域内实现组织之间的黏附, 还可以黏结在金属、玻璃、木材和聚四氟乙烯等各种不同的化学物质上并根据其性质实现可逆黏附.

一些生物黏合剂还可以作为药物输送系统的载体, 将药物输送到目标部位, 并以受控的速度释放药物^[67]. 这种类型输送可以使药物在空间和时间上都受到控制, 提高了药物分配的准确性, 并产生更少的副作用. 另外, 水凝胶可以通过传递生物活性分子(包括抗菌分子、免疫调节成分、生长因子和基因以及细

图 17 DoD-TENG可逆黏附水凝胶用于柔性传感. (a) 热响应可逆黏附机制; (b) 通过自动机械敏感的通信系统可控制无人机运动^[66](网络版彩图)

Figure 17 DoD-TENG reversible adhesive hydrogel is used for flexible sensing. (a) Reversible adhesion mechanism of thermal response; (b) the motion of the drone is controlled by a self-powered mechanosensitive communication system ^[66] (color online).

胞)来用于免疫调节治疗, 免疫疗法可以由控制生物活性分子的释放来定制^[68]. 具有多孔结构的水凝胶可以控制细胞因子的传递, 并有效增强免疫细胞反应. 水凝胶提供的保存细胞因子能力, 使之可以在不同的细胞免疫反应过程中释放. 而在作为载体的水凝胶和皮肤之间可能需有很强的黏附力, 才能在不限制患者活动的情况下发挥其作用, 而当其功能完成时, 具备可逆黏附功能的水凝胶还可以实现无创、无痛的分

离. 通过明智地选择具有生态设计的聚合物, 根据不同的方法将开辟新的研究途径, 并促进对独特功能黏合材料的研究, 可以满足社会日益增长的需求.

4 总结与展望

综上所述, 本文概述了可逆黏附水凝胶的分类、可逆黏附机理及应用方面的研究进展, 希望有助于推

动其作为新兴生物黏合剂在更广泛领域中的应用。可逆黏附水凝胶作为一种多功能材料, 具有各种优异的性能, 在很多领域都有着重要的应用价值和前景。在此基础上, 现阶段对具备可逆黏附功能的水凝胶有着较为深入的了解, 但仍有待进一步开发应用。未来有关以作为生物黏合剂的可逆黏附水凝胶的研究工作可着重关注以下四个方面: (1) 目前临床上常使用的生物黏合剂一般为 α -氰基丙烯酸酯类和纤维蛋白胶类, 而大多数已研发的具有可逆黏附功能的水凝胶都还处于实验室阶段, 这需要考虑到成本的经济问题以及后期需进行的临床试验问题。同时, 从实验室研发到中批量试产, 再到转化为大规模生产的过程中仍然存在一些空白, 在技术上和生产量上均需要进一步探究。(2) 对于部分可逆黏附水凝胶, 例如, 部分光响应水凝胶需使用不易被生物组织吸收的近红外光或对人体产生

伤害的紫外灯; pH响应水凝胶为实现脱附功能使生物组织处于过酸或过碱环境是极其危险的, 是否能找到更合适的代替方法, 还有待深入解决。(3) 在干燥环境中, 水凝胶与目标表面可以表现出超强的相互作用, 而这种相互作用很容易在水的存在下被破坏, 因此, 可逆黏附水凝胶在潮湿环境(如海水、体液、血液)中的长期稳定黏附力对其应用非常重要。黏合剂与被附着物之间的界面结合以及黏合剂本身长时间浸泡在这些潮湿环境中后都会退化, 导致黏合剂破裂或黏附失效。因此, 开发在潮湿的环境中长效使用的水凝胶黏合剂也是迫在眉睫。(4) 水凝胶还可以与其他先进的制造技术(如3D打印技术)相结合, 使水凝胶在实现伤口修复的同时可以实时监测伤口状况, 探究出更多的其他响应性水凝胶, 开发其多功能特性, 以进一步满足可逆黏附水凝胶在生物黏合剂领域的应用要求。

参考文献

- 1 Gao Y, Wu K, Suo Z. *Adv Mater*, 2019, 31: 1806948
- 2 Yu Z, Cheng H. *Micromachines*, 2018, 9: 529
- 3 Lin S, Yuk H, Zhang T, Parada GA, Koo H, Yu C, Zhao X. *Adv Mater*, 2016, 28: 4497–4505
- 4 Minev IR, Musienko P, Hirsch A, Barraud Q, Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Capogrosso M, Milekovic T, Asboth L, Torres RF, Vachicouras N, Liu Q, Pavlova N, Duis S, Larmagnac A, Vörös J, Micera S, Suo Z, Courtine G, Lacour SP. *Science*, 2015, 347: 159–163
- 5 Drotlef DM, Amjadi M, Yunusa M, Sitti M. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701353
- 6 Ghobril C, Charoen K, Rodriguez EK, Nazarian A, Grinstaff MW. *Angew Chem*, 2013, 125: 14320–14324
- 7 Grinstaff MW. *Biomaterials*, 2007, 28: 5205–5214
- 8 Ghobril C, Grinstaff MW. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 1820–1835
- 9 Li J, Mooney DJ. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16071
- 10 Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. *Int J Adhes Adhes*, 2014, 50: 70–84
- 11 Rosales AM, Anseth KS. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 15012
- 12 Distler T, Boccaccini AR. *Acta Biomater*, 2020, 101: 1–13
- 13 Zhang YS, Khademhosseini A. *Science*, 2017, 356: eaaf3627
- 14 Seliktar D. *Science*, 2012, 336(6085): 1124–1128
- 15 Cho H, Wu G, Christopher Jolly J, Fortoul N, He Z, Gao Y, Jagota A, Yang S. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 13774–13779
- 16 Liu Q, Nian G, Yang C, Qu S, Suo Z. *Nat Commun*, 2018, 9: 846
- 17 Yang J, Bai R, Suo Z. *Adv Mater*, 2018, 30: 1800671
- 18 Ryu JH, Kim HJ, Kim K, Yoon GS, Wang Y, Choi G, Lee H, Park JS. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1970202
- 19 Ye Z, Lum GZ, Song S, Rich S, Sitti M. *Adv Mater*, 2016, 28: 5087
- 20 Ma Y, Ma S, Wu Y, Pei X, Gorb SN, Wang Z, Liu W, Zhou F. *Adv Mater*, 2018, 30: 1870222
- 21 Shafiq Z, Cui J, Pastor-Pérez L, San Miguel V, Gropeanu RA, Serrano C, del Campo A. *Angew Chem*, 2012, 124: 4408–4411
- 22 Narkar AR, Barker B, Clisch M, Jiang J, Lee BP. *Chem Mater*, 2016, 28: 5432–5439
- 23 Konieczynska MD, Grinstaff MW. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 151–160
- 24 D'Este M, Sprecher CM, Milz S, Nehrbass D, Dresing I, Zeiter S, Alini M, Eglin D. *J Biomed Mater Res B Appl BioMater*, 2016, 104: 1469–1478

- 25 Harada A, Kobayashi R, Takashima Y, Hashidzume A, Yamaguchi H. *Nat Chem*, 2011, 3: 34–37
- 26 Chen G, Hoffman AS. *Nature*, 1995, 373: 49–52
- 27 Halperin A, Kröger M, Winnik FM. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 15342–15367
- 28 Bayat N, Zhang Y, Falabella P, Menefee R, Whalen JJ, Humayun MS, Thompson ME. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaan3879
- 29 Zhao Y, Wu Y, Wang L, Zhang M, Chen X, Liu M, Fan J, Liu J, Zhou F, Wang Z. *Nat Commun*, 2017, 8: 2218
- 30 Pang H, Ma C, Li S, Liu H, Xia C, Li J, Zhang S, Zhang W, Cai L, Huang Z. *Appl Surf Sci*, 2021, 560: 149935
- 31 Zhou L, Dai C, Fan L, Jiang Y, Liu C, Zhou Z, Guan P, Tian Y, Xing J, Li X, Luo Y, Yu P, Ning C, Tan G. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2007457
- 32 Ma Y, Ma S, Wu Y, Pei X, Gorb SN, Wang Z, Liu W, Zhou F. *Adv Mater*, 2018, 30: 1801595
- 33 Li B, Whalen JJ, Humayun MS, Thompson ME. *Adv Funct Mater*, 2019, 30: 1907478
- 34 Wu Z, Ji C, Zhao X, Han Y, Müllen K, Pan K, Yin M. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 7385–7390
- 35 Akiyama H, Yoshida M. *Adv Mater*, 2012, 24: 2353–2356
- 36 Akiyama H, Kanazawa S, Okuyama Y, Yoshida M, Kihara H, Nagai H, Norikane Y, Azumi R. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 7933–7941
- 37 Ito S, Yamashita A, Akiyama H, Kihara H, Yoshida M. *Macromolecules*, 2018, 51: 3243–3253
- 38 Cui N, Han K, Zhou C, Seong M, Lu T, Jeong HE. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 8338–8343
- 39 Li J, Hu W, Zhang Y, Tan H, Yan X, Zhao L, Liang H. *J Polym Sci Part A-Polym Chem*, 2015, 53: 1235–1244
- 40 Holtén-Andersen N, Harrington MJ, Birkedal H, Lee BP, Messersmith PB, Lee KYC, Waite JH. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2651–2655
- 41 Xu Y, Lu G, Chen M, Wang P, Li Z, Han X, Liang J, Sun Y, Fan Y, Zhang X. *Carbohydr Polym*, 2020, 250: 116979
- 42 Zhao L, Niu L, Liang H, Tan H, Liu C, Zhu F. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 37563–37574
- 43 Dai C, Zhou Z, Guan Z, Wu Y, Liu Y, He J, Yu P, Tu L, Zhang F, Chen D, Wang R, Ning C, Zhou L, Tan G. *Macromol Mater Eng*, 2018, 303: 1800305
- 44 Nakamura T, Takashima Y, Hashidzume A, Yamaguchi H, Harada A. *Nat Commun*, 2014, 5: 4622
- 45 Xie T, Ding J, Han X, Jia H, Yang Y, Liang S, Wang W, Liu W, Wang W. *Mater Horiz*, 2020, 7: 605–614
- 46 Chen X, Yuk H, Wu J, Nabzdyk CS, Zhao X. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 15497–15503
- 47 Xu W, Song Q, Xu JF, Serpe MJ, Zhang X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 11368–11372
- 48 Konieczynska MD, Villa-Camacho JC, Ghobril C, Perez-Viloria M, Tevis KM, Blessing WA, Nazarian A, Rodriguez EK, Grinstaff MW. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9984–9987
- 49 Freedman BR, Uzun O, Luna NMM, Rock A, Clifford C, Stoler E, Östlund-Sholars G, Johnson C, Mooney DJ. *Adv Mater*, 2021, 33: 2008553
- 50 Borden LK, Gargava A, Raghavan SR. *Nat Commun*, 2021, 12: 4419
- 51 Bouten PJM, Zonjee M, Bender J, Yauw STK, van Goor H, van Hest JCM, Hoogenboom R. *Prog Polym Sci*, 2014, 39: 1375–1405
- 52 Li S, Chen N, Li X, Li Y, Xie Z, Ma Z, Zhao J, Hou X, Yuan X. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2000130
- 53 Zheng Z, Bian S, Li Z, Zhang Z, Liu Y, Zhai X, Pan H, Zhao X. *Carbohydr Polym*, 2020, 249: 116826
- 54 Gan D, Xing W, Jiang L, Fang J, Zhao C, Ren F, Fang L, Wang K, Lu X. *Nat Commun*, 2019, 10: 1487
- 55 Edri R, Gal I, Noor N, Harel T, Fleischer S, Adadi N, Green O, Shabat D, Heller L, Shapira A, Gat-Viks I, Peer D, Dvir T. *Adv Mater*, 2019, 31: 1803895
- 56 Shin J, Lee JS, Lee C, Park HJ, Yang K, Jin Y, Ryu JH, Hong KS, Moon SH, Chung HM, Yang HS, Um SH, Oh JW, Kim DI, Lee H, Cho SW. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 3814–3824
- 57 Xu X, Xia X, Zhang K, Rai A, Li Z, Zhao P, Wei K, Zou L, Yang B, Wong WK, Chiu PWY, Bian L. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaba8014
- 58 Peng X, Xia X, Xu X, Yang X, Yang B, Zhao P, Yuan W, Chiu PWY, Bian L. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe8739
- 59 Zhang Y, Li X, Zhu Q, Wei W, Liu X. *Biomacromolecules*, 2020, 21: 5222–5232
- 60 Wu W, Haick H. *Adv Mater*, 2018, 30: 1705024
- 61 Wang Z, Zhou H, Chen W, Li Q, Yan B, Jin X, Ma A, Liu H, Zhao W. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 14045–14054
- 62 Han L, Liu K, Wang M, Wang K, Fang L, Chen H, Zhou J, Lu X. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1704195
- 63 Zhang Q, Liu X, Duan L, Gao G. *Chem Eng J*, 2019, 365: 10–19
- 64 Jia Z, Lv X, Hou Y, Wang K, Ren F, Xu D, Wang Q, Fan K, Xie C, Lu X. *Bioactive Mater*, 2021, 6: 2676–2687
- 65 Shao C, Wang M, Meng L, Chang H, Wang B, Xu F, Yang J, Wan P. *Chem Mater*, 2018, 30: 3110–3121
- 66 Gao M, Wu H, Plamthottam R, Xie Z, Liu Y, Hu J, Wu S, Wu L, He X, Pei Q. *Matter*, 2021, 4: 1962–1974

67 Li S, Wang L, Zheng W, Yang G, Jiang X. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2002370

68 Kharaziha M, Baidya A, Annabi N. *Adv Mater*, 2021, 2100176

Application of reversible adhesive hydrogel in biological adhesives

Yu Tian¹, Lei Zhou², Rumin Fu², Guoxin Tan^{1*}

¹ School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China

² School of Materials Science and Engineering, National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China

*Corresponding author (email: tanguoxin@126.com)

Abstract: Biological adhesives are a kind of natural or synthetic materials that can be used in the fields of wound repair and intelligent wearable devices, and some adhesives need to be removed in time after completing their functions or in special cases. Reversible adhesive hydrogels show good application prospects in the field of biological adhesives because of their unique composition and natural properties. In this paper, the classification, mechanism and application of reversible adhesive hydrogels are reviewed. According to the reversible adhesion mechanism of hydrogels, this paper is divided into thermal response hydrogels, light response hydrogels, pH response hydrogels, ion response hydrogels and other response hydrogels. In the application research, this paper summarizes the research situation of hydrogels in wound repair, smart wearable devices and other hot fields. Finally, the future development direction of reversible adhesive hydrogel is prospected, which is helpful to promote its application as a new biological adhesive in a wide range of fields.

Keywords: reversible adhesion, hydrogel, biological adhesive, wound repair, smart wearable devices

doi: [10.1360/SSC-2021-0170](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0170)