



自愈合凝胶: 结构、性能及展望

董坤, 魏钊, 杨志懋*, 陈咏梅*

物质非平衡合成与调控教育部重点实验室; 西安交通大学理学院, 西安 710049

*通讯作者, E-mail: chenym@mail.xjtu.edu.cn; zmyang@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2011-07-23; 接受日期: 2011-09-21; 网络版发表日期: 2012-01-09

doi: 10.1360/032011-483

摘要 作为一种高分子智能材料, 自愈合凝胶在解决软材料损伤修复以及凝胶-生物体组织之间的界面接口问题, 实现软材料智能化、高效化和环境友好化具有重要意义. 近年来利用动态建构化学的基本原理, 通过动态非共价键、可逆动态共价键相互作用, 设计了一系列具有良好自愈合性能的新型凝胶材料. 本文以物理型和化学型动态自愈合凝胶为例, 综述了自愈合凝胶的分子设计思路、性能, 并分析了影响自愈合性能因素, 并对其未来的发展进行了展望.

关键词

凝胶
自愈合
动态建构化学

1 引言

自愈合(self-healing)的概念源于生物学中的自愈合能力, 构成生物体的材料是一个伴随着生物进化而逐步优化的功能系统, 其最突出的特性之一是受到外界损伤之后具有自愈合能力和再生功能. 生物体从分子水平(如 DNA 修复)到宏观水平(如皮肤小伤口的愈合)均存在自愈合现象, 该现象涉及到细胞、组织的修复和再生, 与生物体的繁殖、功能维持以及抵御外界侵害能力密切相关, 如健康的骨骼、皮肤和肌肉能通过周期性地消耗和再生循环防止由于组织老化和疲劳引起的缺陷.

然而传统材料并不具有自愈合性能, 将自愈合的概念拓展到材料科学则具有仿生学的意义. 目前, 在航天、军工、桥梁、房屋建筑以及组织工程等领域中所使用的传统材料可能在加工或使用过程中发生断裂或破坏, 并且材料内部的微观裂纹难于检测和修复, 不仅缩短了材料的使用寿命, 而且还隐藏有严重的安全隐患, 威胁到人们的生命安全. 因此, 自愈合材料的发展具有深远的科学意义和广阔的应用前景, 例如可延长在能源生产建设(如风能、太阳能光伏、

太阳能热), 新型照明器件(如发光二极管)以及组织工程(如人工软骨、人工皮肤)中作为关键部件的材料的使用寿命, 从而显著提高材料安全性, 优化经济效益^[1-5].

除了混凝土^[6-8]、陶瓷^[9-11]和金属^[12, 13]自愈合材料之外, 高分子材料的化学结构和机械性能易于调节, 使其有利于自愈合材料的设计和自愈合功能的调控, 所以, 科学家们对自愈合高分子材料的研究兴趣与日俱增^[14-18], 并在生物材料中显得尤为突出^[19, 20]. 近年来, 随着生物材料科学的发展, 已经开发出了多种多样的人工组织或器官替代产品, 但是这些产品大都由金属、陶瓷以及橡胶等坚硬的材料组成, 其柔软性、力学性能、含水率、摩擦系数等参数与人体软组织之间存在显著差距, 严格地讲它们不具有代替生物软组织的优势. 其实, 人体除了牙齿和骨骼以外, 都是由柔软的生物组织构成的, 因此, 研究与生物软组织结构和性能类似的“软、湿”生物材料具有广泛的科学意义和应用潜力.

凝胶(gel)^[21-23]是一种可吸收大量溶剂但不溶于溶剂的高分子或大分子聚集体, 它们在水中可迅速溶胀平衡并能保持其形状和三维空间网络结构, 也

被称为“软材料”。植入生物体的凝胶由于易受到外力挤压、体液侵蚀以及其他化学物质的侵入而受损,从而在凝胶中形成微观裂纹,这些裂纹的传播会影响凝胶结构的完整性和力学性能,进而缩短凝胶植入体寿命,危及病人健康和安 全,但是受损的凝胶难以用人工的方法修复、填埋。因此,自愈合凝胶的提出为修复软材料的微观裂纹,延长凝胶材料的工作寿命以及提高其安全性提供了可能的途径,并且有望解决组织工程中凝胶-生物体组织界面的接口问题,修复由于极端外部条件(如剧烈运动的机械动力环境)所引起的材料区域性损伤,使受损的凝胶恢复其正常功能,实现软材料智能化、高效化和环境友好化。

我们采用 SciFinder 数据库检索了 2001 年至 2010 年的 10 年间与自愈合材料、自愈合高分子和自愈合凝胶相关的研究文献(图 1),发现自愈合高分子占自愈合材料的比率由 2001 年的 34.38%上升到了 2010 年的 57.56%,表明自愈合高分子材料的研究日益得到重视。同样,自愈合凝胶研究也呈上升趋势^[5, 24-29]。由于自愈合凝胶的研究尚处于初级阶段,目前大多数研究还处于探索寻求新型自愈合凝胶体系的阶段。本文基于动态建构化学的概念对目前报道的一些自愈合凝胶的分子设计思路、性能以及影响自愈合性能的因素进行了总结和分析,并对其未来的发展进行了展望。

2 基于动态建构化学的自愈合凝胶

根据自愈合条件,自愈合材料可分为两大类,即

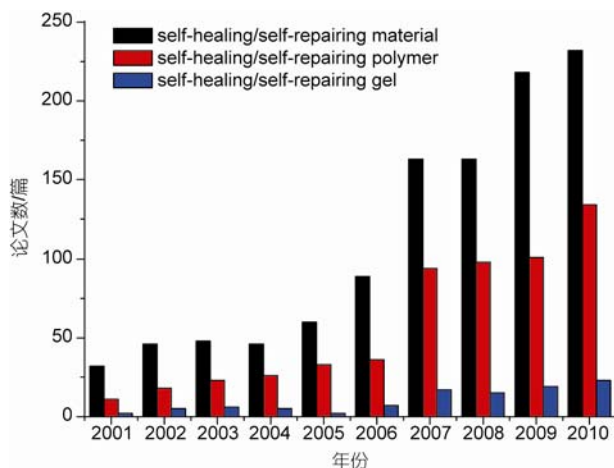


图1 SciFinder 数据库中 2001 年至 2010 年分别输入关键词为“self-healing/self-repairing material”, “self-healing/self-repairing polymer”和“self-healing/self-repairing gel”的论文数量统计图

“非自主性(non-autonomic)”和“自主性(autonomic)”自愈合材料^[5]。“非自主性”自愈合材料需要适当的外部能量和刺激,如热、光等,才能自愈合。与之相反,“自主性”自愈合材料却不需外加条件就可实现自愈合。高分子材料自愈合的机理均遵循“流动相(mobile phase)”模型,其过程可分为以下四步:材料受损产生损伤→材料自身或受外界环境刺激在损伤处产生“流动相”→“流动相”在损伤处扩散融合后发生物理化学反应→愈合反应后“流动相”最终填平修复损伤(图 2)^[5]。在损伤处产生“流动相”是材料具有自愈合性能的前提。

对于热塑性高分子材料而言,由于聚合物链具有流动性,在损伤处的高分子链扩散产生“流动相”,再通过加热或光照等刺激诱导其自愈合^[30, 31]。对于交联形成的热固性高分子材料,由于高分子链被网络束缚而不具有流动性,难以产生“流动相”。液芯纤维法^[32, 33]和微胶囊法^[34]为解决该问题提供了有效途径。在热固性高分子材料中添加微米级的中空纤维或微胶囊,其中包埋有可引发单体聚合或交联的反应物,当材料受损时,中空纤维或微胶囊破裂释放出反应物到达裂口并与体系中的催化剂接触反应而达到修复损伤的目的,这些被释放出的物质可以看作是自愈合材料中的“流动相”(图 3)。

除了通过结构设计实现材料自愈合以外,还可运用非共价键或可逆共价键合成具有自愈合性能的高分子材料。目前,多数自愈合凝胶都是通过非共价键或可逆共价键来实现其自愈合性能的。从本质上来说,分子间形成的动态非共价键与基于动态共价化学(dynamic covalent chemistry, DCC)^[35]的可逆动态共价键都属于动态建构化学(constitutional dynamic chemistry, CDC)领域^[36, 37]。动态建构化学是诺贝尔奖获得者、超分子化学之父 Lehn 提出的,超分子化学和动态共价化学都属于动态建构化学的范畴。动态建构化学中的关键词是“动态”,通过动态化学键交

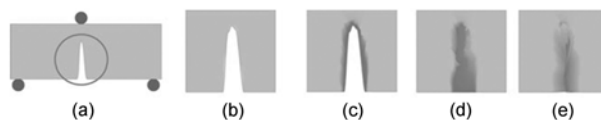


图2 自愈合“流动相(mobile phase)”模型示意图。(a) 材料受损产生损伤;(b) 裂口细节放大;(c) 损伤附近产生“流动相”;(d) “流动相”在损伤处融合反应;(e) 愈合反应后“流动相”固定,损伤愈合^[5]

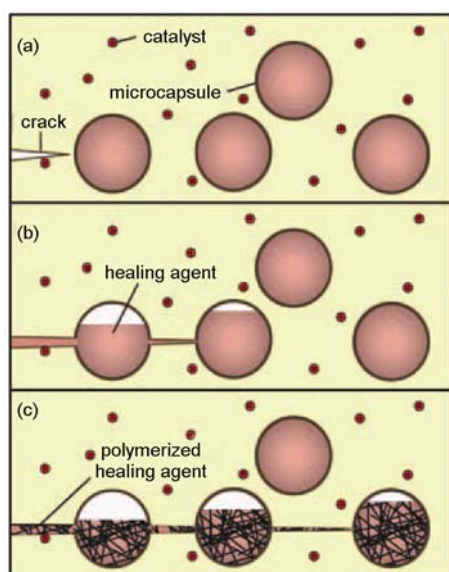


图3 微胶囊法自愈合过程的示意图. (a) 添加有微胶囊和催化剂的材料; (b) 微胶囊破裂, 反应物流出; (c) 反应物与催化剂接触反应聚合^[34]

联的高分子材料称为动态聚合物, 这类材料的共同特征是交联反应的动态特性, 它们对外界刺激具有积极、智能的响应, 也由此衍生出来了一系列包括自愈合材料在内的新颖智能高分子材料^[38-41]. 我们根据国内外的研究现状, 对自愈合凝胶的设计和修复方式进行了初步分析, 将其总结归纳为两种类型的自愈合凝胶(图4). 一类是通过非共价键交联的自愈合凝胶, 我们称之为物理型动态自愈合凝胶, 它们是由小分子或低分子量的大分子依靠疏水作用、氢键、静电吸引、 π - π 堆叠以及结晶作用等分子间作用力形

成的凝胶网络体系, 这些非共价键相互作用较弱, 相对不稳定, 并且具有一定的可逆性. 因此, 小分子或低分子量的大分子链可在损伤处自由流动、相互融合, 产生“流动相”而重新通过分子间相互作用力形成网络结构. 另一类是通过可逆动态共价键交联的自愈合凝胶, 我们称之为化学型动态自愈合凝胶. 这些动态共价化学反应都是基于热力学平衡的体系, 交联形成的动态共价化学键是一种特殊的共价键, 一方面, 它在一定程度上保持了共价键的性质而较为稳定, 另一方面它又具有可逆性, 即在一些外界因素, 如 pH、温度等的影响下, 键的断裂和形成可以达到可逆的动态平衡. 因此, 化学型动态自愈合凝胶网络中始终存在着未交联的反应物, 这些反应物并未被凝胶网络所束缚, 可以作为“流动相”在损伤处再次反应交联, 为凝胶自愈合提供了条件.

目前评价自愈合凝胶主要采用宏观观测评价和流变学评价两种方法. 宏观观测评价是人为地给凝胶制造损伤后观察其愈合状况. 该方法具有直接、易于判断的优点, 但是难以定量表征. 流变学评价是采用流变仪给凝胶施加一定的形变, 造成其损伤后分析储存模量(storage modulus) G' 和损耗模量(loss modulus) G'' 的变化, 定量表征水凝胶内部结构的自愈合程度. 以下分别对物理型和化学型动态自愈合凝胶做以介绍.

3 物理型动态自愈合凝胶

物理型动态自愈合凝胶由非共价键(氢键、疏水相互作用、 π - π 堆叠、静电相互作用等)交联而成, 因

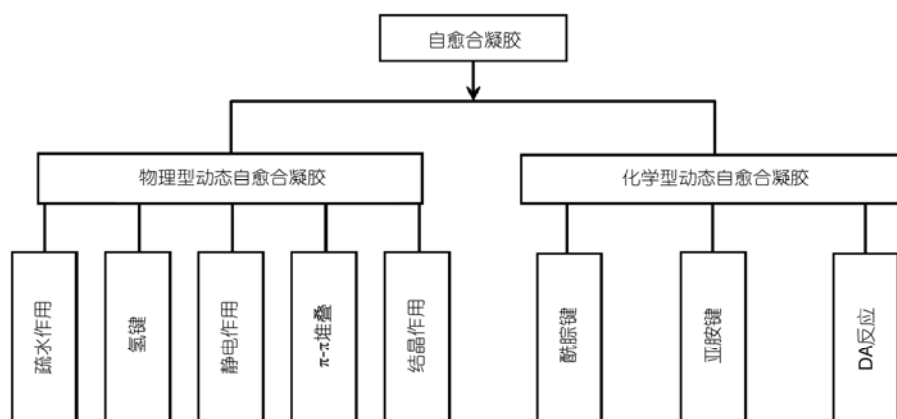


图4 自愈合凝胶分类示意图

为交联具有瞬态特征, 物理凝胶能够通过交联点的破坏和再形成而使应力得到松弛^[42]. 因此, 物理型动态自愈合凝胶在药物缓释、涂层及组织工程中有广泛的应用前景. 以下介绍几种物理型动态自愈合凝胶.

3.1 两亲脂肪链自愈合凝胶

疏水相互作用在生物系统的形成和维持生物功能中扮演着非常重要的角色. 这类相互作用可以通过在亲水性高分子链中共聚疏水性高分子链而引入合成水凝胶中^[43]. 微胶囊聚合法(micellar polymerization technique)为疏水性高分子链的引入提供了有效途径. 在该方法中, 疏水性单体首先增溶于由表面活性剂构成的微胶囊中, 然后通过自由基引发疏水性单体与亲水性单体共聚. 由于在微胶囊中疏水性单体的局部浓度较高, 可将疏水性嵌段随机引入高分子链中^[44-51]. Okay 等人^[52]通过氯化钠调节增大胶束体积, 从而使得带有较长疏水基的甲基丙烯酸十八烷酯(C18)或丙烯酸二十二烷酯(C22)共聚到亲水性聚合物链中, 以达到在亲水性聚合物网络中引入疏水相互作用, 进而获得具有较强自愈合性能的水凝胶的目的.

具体合成过程总结如下: 首先将十二烷基磺酸钠和氯化钠溶解于水中形成胶束溶液, 然后将 C18 或 C22 溶解于该胶束溶液后再溶解亲水性丙烯酰胺(acrylamide, AAm)单体, 最后加入促进剂(四甲基乙二胺)及引发剂(过硫酸铵)引发聚合形成带有长疏水性侧链的嵌段共聚物(PAAm-co-C18, PAAm-co-C22). 由于疏水相互作用这些长疏水性侧链在水溶液中聚集, 进而形成三维凝胶结构, 由于疏水性链段充当可逆交联点的作用, 在受到外界作用后能够自由流动再次形成新的聚集体, 从而赋予凝胶良好的拉伸性能,

且两片新鲜断面凝胶能够自愈合(图 5), 自愈合前后凝胶的力学性能变化不大.

3.2 脂质体自愈合凝胶

脂质体(liposome)是磷脂在水溶液中形成的一种微观球形囊泡, 作为药物载体在医学中有广泛的应用^[53]. Taguchi 等^[54]用两端缩合有胆固醇(cholesterol, Chol)的聚乙二醇[poly(ethylene glycol), PEG]链 Chol-PEG-Chol(图 6(a))与脂质体通过疏水相互作用嵌入磷脂双分子层中自组装而形成脂质体水凝胶(图 6(b)). 推测该水凝胶中 Chol-PEG-Chol 链与脂质体之间的相互作用有以下三种情况: (1) Chol-PEG-Chol 两链端分别嵌入两个脂质体中作为“桥梁(bridge)”而交联; (2) Chol-PEG-Chol 两端共同嵌入一个脂质体中形成“环(loop)”状结构; (3) Chol-PEG-Chol 一端嵌入脂质体而另一端在水溶液中“悬浮(dangling)”. 该脂质体水凝胶具有明显的自愈合性能, 当样品形变由 5% 增大至 100% 时, 部分 Chol-PEG-Chol 链被拽出脂质体的磷脂双分子层, G' 显著下降, 表征黏弹性的损耗角正切($\tan \delta = G''/G'$) $\tan \delta = 3$, 表明此时样品为溶胶状态, 当再使形变回复到 5% 时, Chol-PEG-Chol 链端疏水性的胆固醇又重新嵌入脂质体而实现再次交联, G' 和 G'' 在 10 秒内恢复到初始值, 样品自愈合到凝胶状态. 即使将形变增大至 1000%, 使整个凝胶网络被破坏而转化为溶胶($\tan \delta = 8$), 当形变再次回复到 5% 时, 样品还是能恢复至凝胶状态, 说明此类脂质体水凝胶具有很好的自愈合性能. 表明将该凝胶注射于体内特殊部位时可在原位快速高效地交联形成凝胶, 从而使载药的脂质体在病灶处发挥作用. 脂质体水凝胶优良的自愈合性能预示着该类水凝胶在三维组织工程和药物缓释中的潜在应用前景.



图 5 两亲脂肪链自愈合凝胶(PAAm-co-C18)拉伸前(a)和后(b)的照片及愈合过程照片(c)(亚甲基蓝染色, 切开凝胶然后将断面挤压在一起后凝胶愈合)^[52]

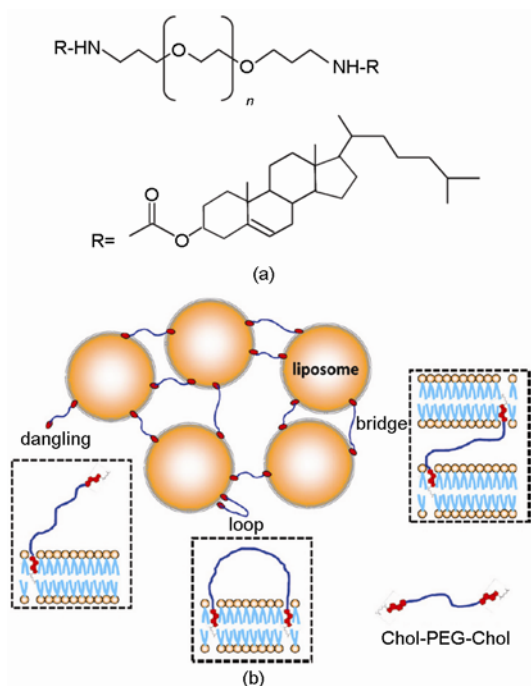


图6 (a) Chol-PEG-Chol 的化学结构示意图; (b) 脂质体凝胶结构示意图, Chol-PEG-Chol 链与脂质体相互作用形成“桥梁(bridge)”、“环(loop)”和“悬浮(dangling)”结构^[54]

3.3 两亲共聚肽自愈合凝胶

近年来, 自组装多肽水凝胶因在构建功能化的纳米结构材料、调控细胞培养微环境^[55, 56]以及调节组织再修复^[57, 58]等方面具有广泛的应用而备受关注. 多肽通过在水中形成多种非共价键, 如氢键、静电相互作用和 π - π 堆叠而自组装形成凝胶. 这些温和的相互作用为赋予多肽水凝胶自愈合性能提供了前提条件. Deming等^[59]发现分别以聚 L-溴化赖氨酸(poly(L-lysine)·HBr)或聚 L-谷氨酸钠(poly(L-glutamate sodium salt))为亲水性嵌段, 以聚 L-亮氨酸(poly(L-leucine))或聚 L-缬氨酸(poly(L-valine))为疏水性嵌段的低分子量的两亲双嵌段共聚多肽(diblock copolypeptide amphiphile, DCA)在低浓度(2~8 wt%)下自组装形成具有自愈合功能的 DCA 水凝胶.

DCA 的亲水性嵌段结构对凝胶形成的影响不大, 阳离子和阴离子均可形成水凝胶, 但其疏水嵌段的构型显著影响水凝胶形成, 疏水性嵌段中的 α -螺旋构造和 β -折叠构造都可促进凝胶的形成, 与 Vescovi等^[60]的研究结果一致. 当这些有序结构受到破坏时会降低凝胶形成能力甚至不会凝胶化. DCA 水凝胶

具有良好的高温稳定性, 虽然普通的蛋白质凝胶在 60 °C 条件即溶解, DCA 水凝胶在 90 °C 下依然保持凝胶状态. 然而, DCA 水凝胶的力学性能较弱, G' 只有约 1 kPa, 盐溶液(25 mM NaCl)会使 DCA 水凝胶变软, 这可能是由于盐离子对聚电解质产生电荷屏蔽作用造成的, 所以高电荷的亲水性嵌段有利于凝胶形成, 而不带电荷的 DCA 不能形成水凝胶. DCA 水凝胶自愈合机理与 DCA 低分子量和自组装性能有关, 使其在受到破坏之后能够通过快速的分子运动恢复其原状和力学性能.

3.4 有机/无机复合自愈合凝胶

3.4.1 树枝状大分子/黏土复合自愈合凝胶

Aida 及其合作者^[61]以被称为“分子胶水”的树枝状大分子 G_n (n 代表代数) 设计了有机(树枝状大分子)/无机(黏土)复合自愈合水凝胶(self-healing dendritic macromolecule hydrogel, SDM). G_n 的亲水性 PEG 骨架两边带有两个树枝状单元, 树枝状单元的端基修饰有胍离子吊坠结构(图 7).

SDM 水凝胶的制备简单而快速, 只需两步混合过程, 即先在水中将 2~3 wt% 的纳米片层黏土(clay nanosheet, CNS)和 0.06 wt% 的聚丙烯酸钠(sodium polyacrylate, ASAP)混合, 然后加入 G_n ($< 0.4\%$), 在常温下即可快速形成 SDM 水凝胶. 例如, 将 0.15% 的 G_3 加入 2.0 wt% 的 CNS 和 0.06% 的 ASAP 混合溶液中(摩尔电荷比例为: $[\text{CNS}(\text{负电荷})]/[\text{G3-binder}(\text{正电荷})]/[\text{ASAP}(\text{负电荷})] = 18.0/2.0/6.0 \text{ mM}$)只需约 3 min 即可形成含水率 $> 95\%$ 的水凝胶(图 8). 在第一步混合过程中, ASAP 起到将黏土均匀地分散成为 CNS, 形成各向同性溶液的作用. CNS 能够有效地增加黏土的表面积, 进而增加了与 G_n 相互作用位点. 第二步混合过程中, 带正电荷的 G_n 与带负电荷的 CNS 之间的静电相互作用以及 G_n 的远端螯和作用促进 G_n 与 CNS 交联形成三维网络结构.

SDM 水凝胶的形成与下述条件有关: (1) ASAP 的加入与否以及加入顺序. 不加入 ASAP 虽然可以形成水凝胶, 但是强度较低. 如果在黏土与 G_n 形成水凝胶之后再加入 ASAP 不会增强水凝胶的强度. (2) 与树枝状高分子的化学结构有关. 一代(G_1)和二代(G_2)与三代(G_3)树枝状高分子均可形成水凝胶, 但是非对称树枝状大分子 PEG- G_3 却不能形成水凝胶, 只

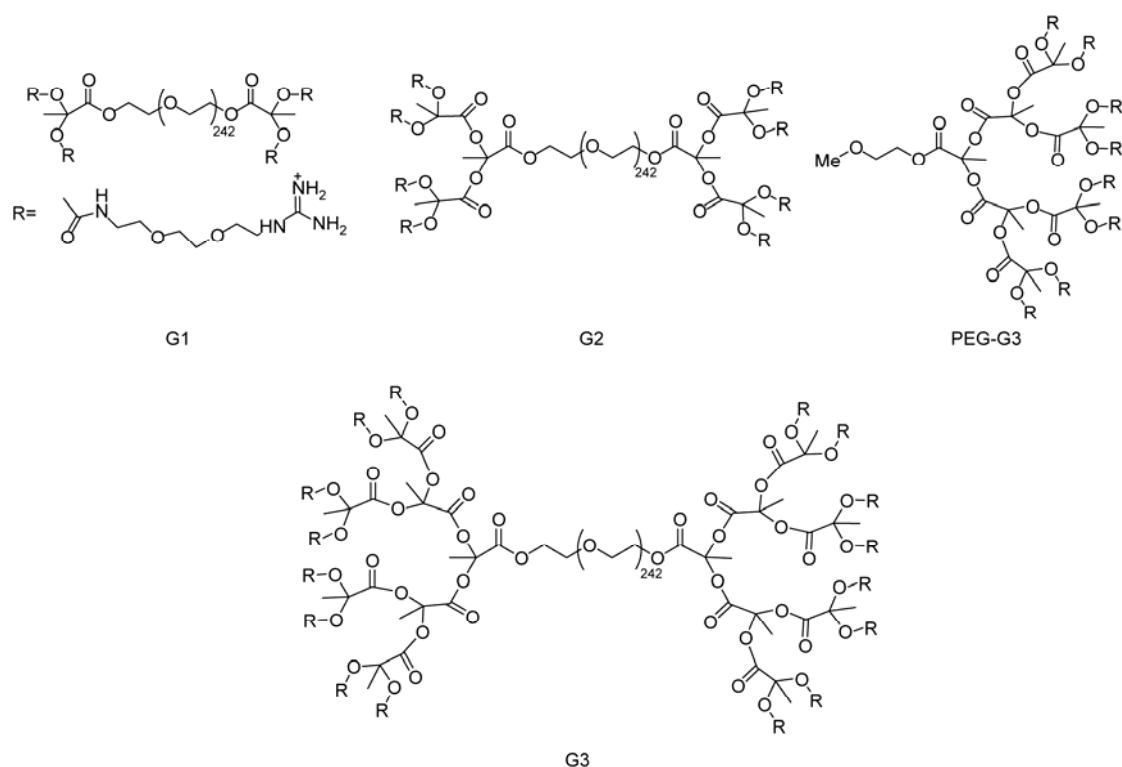


图7 第一代(G1)、第二代(G2)、第三代(G3)和由 PEG-G3 构成的非对称树枝状大分子分子结构示意图

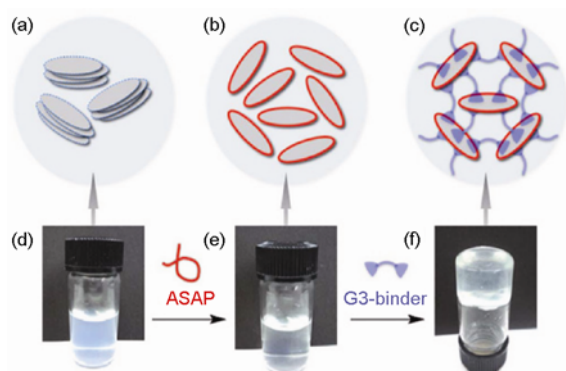


图8 树枝状大分子-黏土复合自愈合凝胶示意图. (a)~(c): 凝胶化机理; (a) 层叠状的 CNSs; (b) 经 ASAP 分散后的 CNSs; (c) 加入树枝状分子后 CNSs 交联形成的三维网络结构; (d)~(f): 凝胶化照片; (d) 团聚的 CNSs 溶液; (e) 分散均匀的 CNSs 溶液; (f) 加入 Gn-binder 后形成水凝胶^[61]

能与 CNS 生成沉淀. 然而, 用盐酸胍替代 Gn 不能形成水凝胶. 说明 Gn 的远端螯和作用在凝胶形成中非常重要.

SDM 水凝胶最大亮点不仅在于其能够自我愈合, 而且在于愈合不需要加热或者其他的能量, 只要在

室温下将断口轻轻接触即可完成. 当两块具有相同洁净面的水凝胶断口被重新对接在一起时, 非共价键作用又会重新形成, 断裂的水凝胶自动结合在一起且黏附力十分强, 其自愈合速度与寡聚电解质自愈合水凝胶接近, 这要归功于 SDM 水凝胶网络结构中只存在 Gn 的胍离子吊坠与 CNS 之间的相互作用, 不涉及有机化合物的重组装. 发挥该性能, 可将不同形状的水凝胶连接在一起构筑更为复杂的立体结构(图 9(a)和(b)). SDM 水凝胶还具有良好的力学性能、热稳定性、耐有机溶剂和耐盐、耐酸碱的优势. 当水凝胶组成为 CNS 5.0%, ASAP 0.15%, G3-binder 0.38%时 G' 可达到 0.5 MPa, 该值是共聚多肽超分子自愈合性水凝胶的 500 倍、寡聚电解质自愈合性水凝胶的 50 倍. 一旦形成水凝胶, 其力学性能不受温度影响, 将 SDM 水凝胶加热到 80 °C 以上, 即使由于 CNT 的“沸石”效应, 在水凝胶中产生水蒸气也不会破坏凝胶.

与其他水凝胶不同, 即使浸泡在有机溶剂(如四氢呋喃)中, SDM 水凝胶网络结构中的水几乎全部被有机溶剂置换, 其形状也不会发生变化(图 9(c)和(d)).

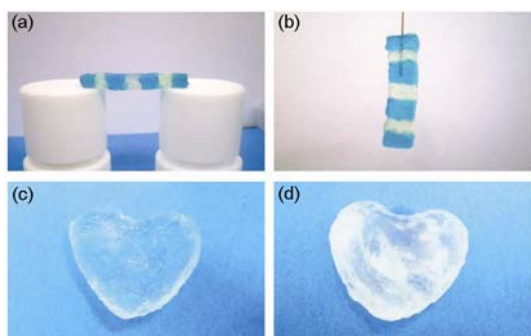


图 9 树枝状大分子-黏土复合凝胶照片. 自愈合性能, 亚甲基蓝染色切片凝胶和未染色切片凝胶自愈合后悬空(a)和垂直悬挂(b)状态; 凝胶耐溶剂性能, 经水溶胀的凝胶形态照片(c)和经四氢呋喃溶胀的凝胶形态照片(d)^[61]

但是在四氢呋喃中不能直接形成有机凝胶. 在 pH 4.0~10.0 的酸碱溶液以及 0~10 mM 的 NaCl 溶液中 G' 几乎不发生变化.

此外, SDM 水凝胶还可保持蛋白质的生物活性. 在肌球蛋白(myoglobin)磷酸缓冲溶液中可制备稳定包裹生物活性蛋白质的 SDM 水凝胶. 通过检测肌球蛋白和 H_2O_2 一起催化苯二胺氧化反应检测肌球蛋白活性, 研究发现包裹于水凝胶中的肌球蛋白的活性是自由肌球蛋白的 71%, 这可能与 G3 吸附肌球蛋白而降低其活性有关.

3.4.2 高分子/黏土复合自愈合凝胶

Haraguchi 等^[62]首先将水溶性的纳米黏土(锂蒙脱土)和亲水性单体(N,N' -二甲基丙烯酰胺)溶解于水中, 然后加入促进剂(四甲基乙二胺)和引发剂(过硫酸钾)于模具中原位自由基聚合形成高分子/黏土复合凝胶. 与树枝状大分子/黏土复合凝胶类似, 高分子/黏土复合凝胶同样也是具备自愈合性能的新型有机(高分子)/无机(纳米黏土)复合凝胶, 其凝胶结构中宏观切口或损伤在室温下即可自愈合. 在分子/黏土复合凝胶形成过程中, 纳米黏土充当了多功能交联点的作用, 首先引发剂吸附到纳米黏土表面, 然后亲水性单体在纳米黏土表面引发聚合, 相邻纳米黏土表面聚合生成的大量亲水性高分子链通过非共价键作用相互缠绕, 从而使得该凝胶表现出独特的力学性能和良好的自愈合性能. 当凝胶表面出现切口或将两个凝胶断面接触时, 界面附近的亲水性高分子链相互扩散再次形成非共价键, 从而使得损伤愈合.

该凝胶自愈合能力随纳米黏土含量的增加而降

低. 这是因为当纳米黏土浓度增加时, 相邻纳米黏土间的亲水性高分子链长度减小, 导致亲水性高分子链间的相互作用降低, 从而自愈合性能下降. 此外, 当升高温度、延长接触时间或在界面间添加缓释剂(降低高分子链和纳米黏土之间的作用力)时凝胶自愈合性能提高, 因为这些因素增强了界面间高分子链的扩散能力, 界面间的高分子链段彼此扩散的速率增加, 自愈合速率加快. 因此, 亲水性高分子链之间形成非共价键作用和高分子链段的扩散是决定该凝胶自愈合性能的关键因素. 另外, 与树枝状大分子/黏土复合自愈合凝胶相比, 高分子/黏土复合凝胶的自愈合性具有持久性, 其断面长时间放置, 重新接触后仍可自愈合(图 10), 而树枝状大分子/黏土凝胶只有新鲜切面才具有自愈合性能.

3.5 寡聚电解质自愈合凝胶

Yoshida 等^[63]通过亲核加成-消去反应合成得到一种寡聚电解质(oligomeric electrolyte, OE)自愈合水凝胶. OE 的合成路线如下: 将 4-氨基吡啶和 4-氯甲基苯酰氯在二氯甲烷和微过量的三乙胺中反应得到聚合度约为 13 的寡聚[4-(4-亚甲基)苯甲酰胺基吡啶氯化物]聚电解质(图 11).

OE 在水中有良好的溶解性, 并通过分子间季铵化作用形成凝胶结构, 该凝胶受到大幅振荡破坏后可在 10 s 内快速恢复其凝胶力学性能. 此外, 该凝胶

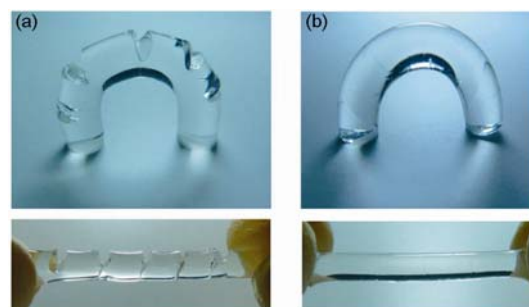


图 10 高分子/黏土复合自愈合凝胶. 破坏后水凝胶状态(a)和自愈合后水凝胶状态(b)^[62]

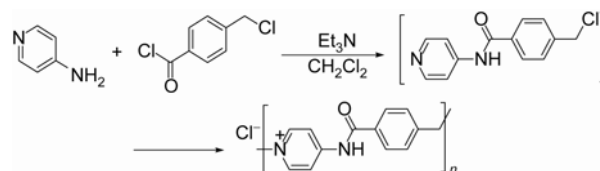


图 11 寡聚电解质的合成路线^[63]

耐酸性能好, 可以应用于多种有机溶剂、离子液体等体系. 其自愈合机理尚不完全清楚, 可能与下列因素有关: (1) OE 凝胶化的推动力之一是分子间季铵化作用, 该作用力受到破坏后能够快速恢复; (2) OE 凝胶有可能通过氢键相互作用、 π - π 堆叠、阳离子- π 相互作用、静电相互作用等“聚电解质效应”形成凝胶的三维网络结构, 这些相互作用均为非共价键, 破坏后容易恢复; (3) OE 的分子量很小, 快速的分子运动为凝胶自愈合过程中“流动相”的形成提供了动力学因素.

4 化学型动态自愈合凝胶

从以上物理型动态自愈合凝胶的结构特征和性能来看, 由于形成这些凝胶的分子间作用力较弱, 它们的稳定性一般不能令人满意. 而通过传统的共价键交联(如自由基聚合等)形成的化学交联凝胶可提高凝胶的稳定性, 但由于用于交联的化学反应几乎是不可逆的, 而且稳定的网络结构会束缚分子链的活动性和流动性, 使其难以实现自愈合. 因此, 运用可逆化学反应交联合成既稳定又具有动态交联结构的凝胶是设计稳定的自愈合凝胶较为理想的策略. 动态共价化学为合成这种具有特殊功能的新材料提供了极具吸引力的前景. 作为可以用于制备自愈合

材料的动态共价键, 其特点是可逆反应的条件相对温和, 且可逆交换的速度较快. 这类反应有酯交换反应、氨基转移反应、亚胺转移反应、Diels-Alder(DA)反应、双硫键交换反应等. 近年来, 除了有用双硫键制备自愈合橡胶的报道之外^[64, 65], 用这些动态共价键合成自愈合有机凝胶或水凝胶的研究报道也越来越多. 以下介绍几种运用酰肼键、亚胺键和 DA 反应交联合成的自愈合凝胶.

4.1 酰肼键自愈合凝胶

作为动态共价键的一种, 酰肼键因其具有良好的凝胶-溶胶相转变的响应性而在制备动态共价聚合物中备受关注^[66]. 酰肼键是共价键, 比分子间的弱相互作用(如氢键等)要强, 因此通过它制备的凝胶不但具有化学凝胶的稳定性, 而且由于酰肼键在酸催化下的反应是一个可逆的反应, 有望合成 pH 响应型自愈合凝胶. Chen 等^[67]用两端修饰有苯甲酰肼、分子量为 2000 的聚乙二醇链与小分子三[(4-醛基苯氧基)-甲基]乙烷的三个末端的醛基反应, 合成了以酰肼键为交联点的有机凝胶(图 12). 该凝胶不但自愈合程度高, 能承受一定的外力, 并且可实现多次重复自愈合.

因为酰肼键具有 pH 敏感性, 所以通过调节 pH 值可实现此类凝胶的凝胶-溶胶可逆转变的调控. 当

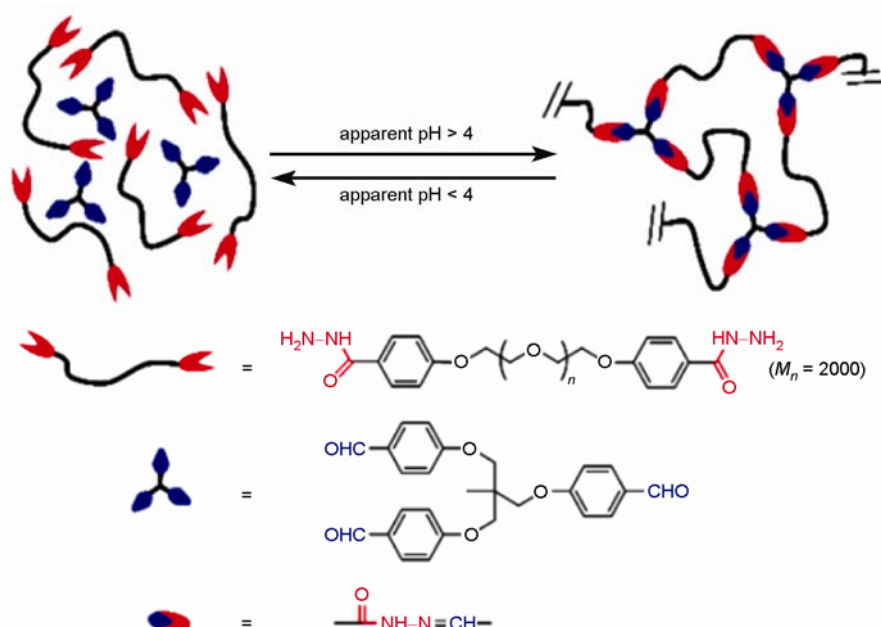


图 12 端基为苯甲酰肼的遥爪聚乙二醇链与三[(4-醛基苯氧基)-甲基]乙烷反应生成可逆酰肼键凝胶示意图^[67]

7 > pH > 4 时, 体系处于凝胶状态, 而当 pH < 4 时, 体系处于溶胶状态. 从自愈合机理来看, 在酸性条件下, 酰胺键的反应是可逆的, 在反应过程中可以达到动态平衡. 因此在形成的凝胶网络中始终存在着不断处于动态交换的少量的酸和两种反应物末端未交联的活性基团, 这些反应介质可以在凝胶中移动和扩散. 当将染成不同颜色的两片切开的凝胶紧密贴合 7 小时后, 在没有任何外界条件的干预下, 虽然两块凝胶的边界还很明显, 但他们已经结合成为了完整的一体(图 13(a)和(b)), 表明在切口两端处于动态交换的反应物质因实现动态交换而重新在切口处形成交联点. 用镊子夹住愈合的凝胶, 发现凝胶可以承受另一半的重力(图 13(d)), 用两个镊子用力挤压, 愈合的凝胶也不会被破坏(图 13(e)).

4.2 亚胺键自愈合凝胶

壳聚糖(chitosan)是由甲壳素((1,4)-2-乙酰胺基-2-脱氧-β-D 葡萄糖)脱乙酰化得到的天然高分子多糖. 因原料易得, 具有良好的生物相容性和降解性而得到广泛研究. 大量的研究报道^[68-70]表明壳聚糖可通过非共价键或共价键作用形成水凝胶. 但将其用于自愈合研究的报道还不多见. Zhang 等^[71]利用壳聚糖和两端缩合有苯甲醛基的遥爪聚乙二醇(difunctionalized PEG, DF-PEG)链在 20 °C 下反应 60 s 交联生成以动态亚胺键为交联点的水凝胶(图 14). 希夫碱(Schiff base)的亚胺键一般具有较高反应活性, 相对于脂肪族的希夫碱, 芳香族的希夫碱稳定性较高, 故易于形成凝胶, 而且不用经历复杂费时的还原过程^[72]. 因为常态下亚胺键在该水凝胶中的断裂和生成具有内在的动

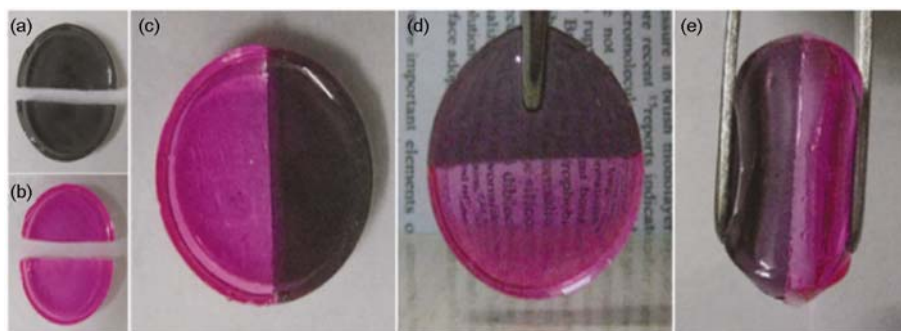


图 13 酰胺键水凝胶自愈合性能示意图. (a) 炭黑染色的凝胶, (b) 玫瑰精 B 染色的凝胶, (c) 7 h 后(a)和(b)融合的凝胶, (d) 镊子提起(a)和(b)的融合凝胶, (e) 镊子挤压(a)和(b)的融合凝胶^[67]

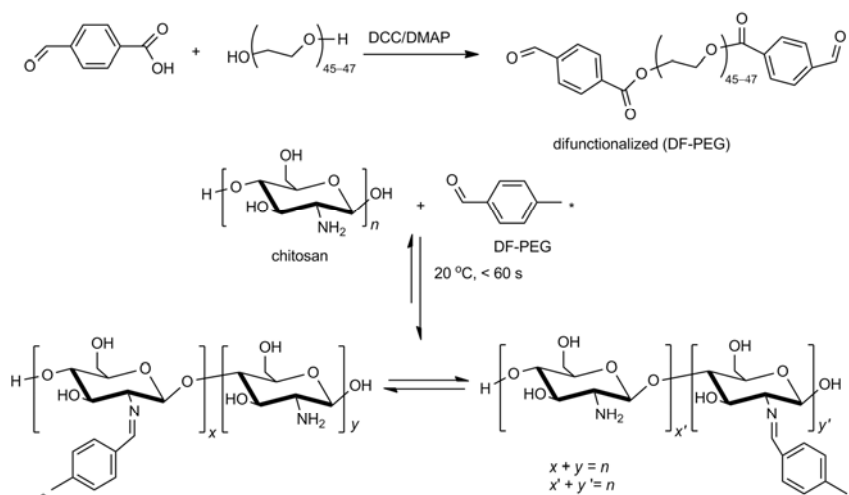


图 14 多功能遥爪聚乙二醇与壳聚糖反应生成可逆亚胺键构建自愈合水凝胶示意图^[71]

态平衡, 所以可将该水凝胶中的亚胺键看作是一种“伪共价键”。由于水凝胶的网状结构中同时存在以希夫碱为交联点的网络和未交联的反应物的活性基团, 赋予了该凝胶自愈合性能, 且这种自愈合性能是“自主性的”, 不需外界的环境刺激。

将未经染色的亚胺键凝胶和用玫瑰精 B 染色过的两块水凝胶半圆盘拼接在一起, 然后用打孔器在圆盘中间打了一个 0.9 cm 的孔洞, 可以明显地观察到孔洞随时间变化逐渐减小并最终消失, 并且两个不同颜色的半圆的界限也变得模糊难分(图 15)。相反, 作为对照的壳聚糖中的孔洞不会发生任何变化。表明壳聚糖和 DF-PEG 链之间的动态反应平衡有利于在损伤处的分子流动并再次交联, 从分子水平上修复水凝胶的网状结构, 宏观上表现为红色玫瑰精扩散而使界限模糊。流变学实验表明施加给凝胶振幅振荡力($\gamma = 200\%$)时, 凝胶的 G' 从 1100 Pa 下降到 100 Pa, 损耗角正切 $\tan\delta$ 为 0.8~0.9, 表明凝胶网状结构已经垮塌。当将 γ 减小到 20% 时, 水凝胶的 G' 又迅速回升到初始值, 并且 $\tan\delta \approx 0.5 \sim 0.6$, 表明动态水凝胶能够快速高效地恢复其黏弹性(图 16)。

目前, 自愈合凝胶的宏观表征一般都是将样品先切开, 再将断面紧贴而观察其愈合, 而亚胺键凝胶不仅能使断面复合, 还可将其中孔洞修复如初, 证明了此类水凝胶中的分子具有较好的流动性, 自愈合性能较高。这种通过动态可逆的亚胺键交联设计自愈合水凝胶的方法为制备高自愈合性能材料提供了一种思路。

除了自愈合性能之外, 作为一种动态水凝胶, 亚胺键凝胶还能敏感地响应外界的化学和生物刺激。例如, 加酸改变 pH 值可以使凝胶的亚胺键断裂而转

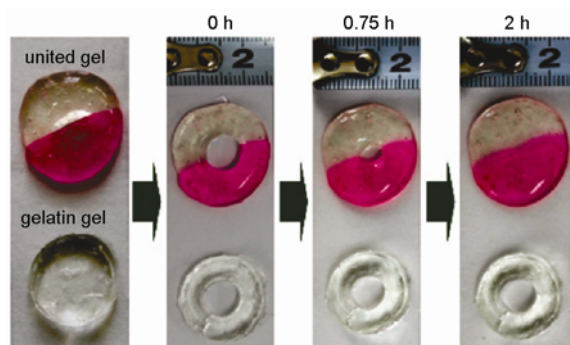


图 15 0、0.75 和 2 h 时亚胺键水凝胶(上)和明胶(下)自愈合性能比较^[71]

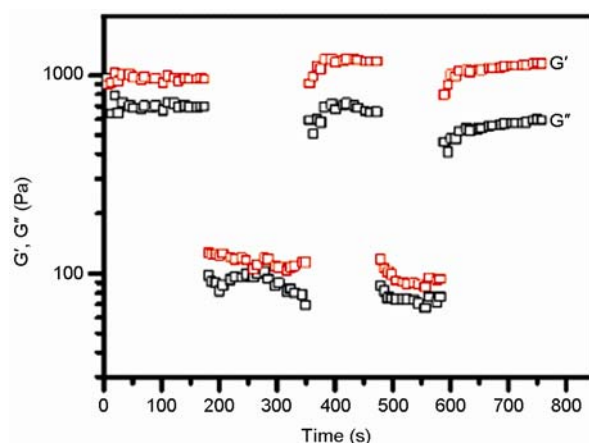


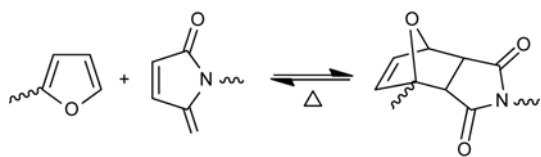
图 16 亚胺键水凝胶自愈合过程的流变学分析. $\gamma = 20\%/200\%$ 交替时 G' 和 G'' 随时间变化曲线^[71]

化为溶胶, 加碱中和酸后, 又可重新恢复其凝胶结构, 加入维生素 B₆ 衍生物或氨基酸后, 它们的活性基团可分别与壳聚糖的氨基或 DF-PEG 链端的苯甲醛产生竞争反应生成更稳定的希夫碱从而破坏凝胶的网络结构。预示着该水凝胶具有控制药物或生物活性因子缓释的潜能。

此外, 作为生物材料, 壳聚糖已用于治疗牙周炎和植入体手术^[73, 74]、眼部治疗^[75]、注射^[76]等制药和医学方面的研究和应用。由于其在生理条件下带正电, 也被用于基因运载和非病毒载体^[77]。此外, 壳聚糖还有抑菌作用^[78], 并且可以促进伤口的愈合^[79-82]。亚胺键凝胶中采用 DF-PEG 交联壳聚糖, PEG 无毒, 且具有良好的生物相容性, 克服了用乙二醛或戊二醛等小分子作为交联剂时产生的生物毒性^[83, 84]。基于以上生物友好的性能, 在以后的研究中, 也可进一步开发此类动态水凝胶应用于组织工程。

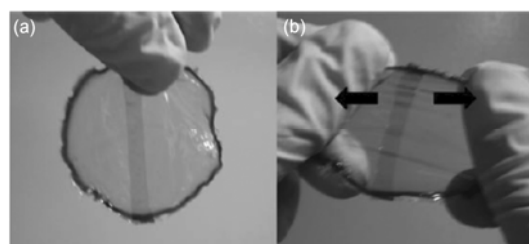
4.3 DA 自愈合凝胶

DA 反应是点击化学反应的一类^[85], 它不仅具有点击化学反应产率高、速度快、专一性强、反应条件温和等优点, 作为一种动态共价化学反应, 还具有温度可逆性的特点, 当温度升高时, 反应平衡向逆反应方向移动, 逆 DA 反应可交换出大量反应物质的活性基团而为材料的自愈合提供条件。通过 DA 反应已经合成了许多温度可逆的共价型动态聚合物。Wudl 等^[86]报道了一种可以经过多次可逆热修复的交联高聚物, 这种交联高聚物以呋喃和马来酰亚胺为活性基团通过 DA 双烯加成制备而成(图 17), 加热到 160 °C 时高

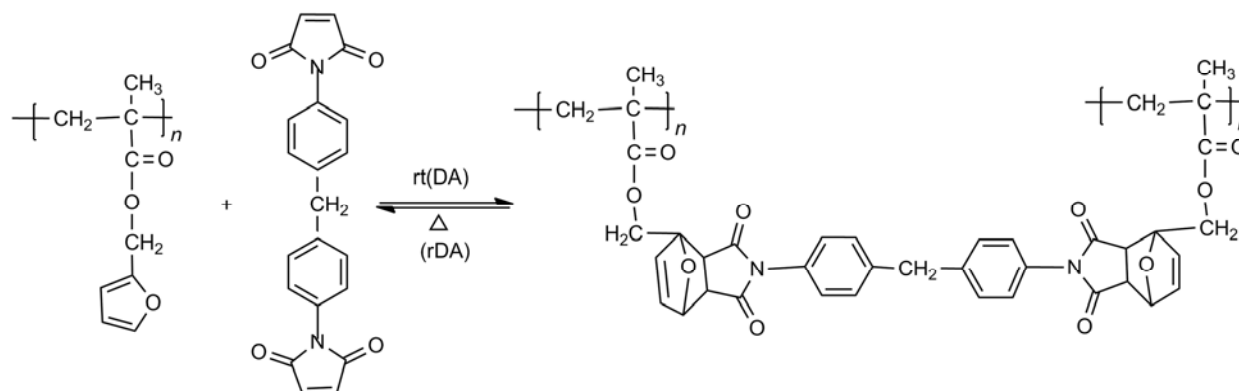
图 17 DA 双烯环加成反应示意图^[86]

聚物表面人为制造的裂纹可自行修复. 修复后, 材料的裂纹明显消失, 拉伸性能也能达到原来的 50%.

另外, Lehn 等^[87]利用活性基团分别为富烯、反丁烯二腈的双烯体和亲双烯体在室温下进行可逆的 DA 反应, 制备得到快速、能自主愈合的动态高分子聚合物, 并发现将切开的两半高分子薄膜紧贴轻压 10 s 后即可紧密连接在一起, 虽然可以明显地观察到两片薄膜的接触部分, 但即使强制拉伸也不能将它们分开(图 18). 表明这种材料可以在室温下不需要加热或催化就

图 18 DA 聚合物薄膜自愈合性能示意图. 中间黑色长方形为两片薄膜接触自愈合区域(a)并可以承受一定拉力(b)^[87]

可以在损伤处重新形成共价键. Kavitha 等^[88]用共聚的甲基丙烯酸糠酯大分子链(Poly(furfuryl methacrylate), PFMA)作为双烯体, 交联剂双马来酰亚胺(bismaleimide, BM)为亲双烯体作, 通过 DA 反应合成了温度控制的自愈合凝胶薄膜(图 19).

图 19 甲基丙烯酸糠酯大分子链与双马来酰亚胺进行可逆 DA 反应示意图^[88]

当在光滑平坦的凝胶薄膜表面用小刀划一道刻痕, 再将样品加热至 120 °C 时, 由于动态的可逆 DA 反应向逆向移动, 构成凝胶的交联点处的共价键断裂, 同时, 凝胶网络结构中的断开的 PFMA 大分子链和双马来酰亚胺流动性增强, 它们在薄膜的创伤处又重新交联, 刻痕逐渐被“流动相”填充, 最后完全消失.

虽然目前对于自愈合凝胶的相关报道较少, 并且对于其自愈合机理没有系统的阐述, 但是总结上述自愈合凝胶我们不难发现其存在一些共同点: (1) 均为基于动态非共价键、可逆动态共价键相互作用结合形成凝胶, 可逆相互作用力为凝胶自愈合提供了基本保证; (2) 形成凝胶的分子量相对较小, 分子扩

散迅速, 为凝胶愈合提供了动力学条件; (3) 分子中存在着利于凝胶形成的基团或结构.

5 结语与展望

近十年来, 作为智能材料的研究主题之一的自愈合高分子材料在分子设计、理论建模以及研究方法已经得到了长足的发展, 充分体现了多学科交叉融合对高分子材料发展的推动作用. 将动态化学这一概念引入自愈合凝胶领域, 为设计合成符合生物材料、组织工程要求, 并具有力学和生物学功能的新型凝胶材料提供了新思路. 然而, 从目前研究情况来看, 相比于其他自愈合材料, 对自愈合凝胶的研究还处于起

步阶段, 依然存在着许多问题和不足, 需要解决和改进. (1) 自愈合凝胶体系的种类还有待拓展. 基于动态建构化学的物理型和化学型动态自愈合凝胶的研究主要集中于原位式修复体系, 即不需要外界添加任何修复剂, 通过材料本身的结构设计, 在一定条件下即可实现自愈合, 并且有利于实现多次重复自愈合, 该方向的研究可有力推动自愈合新型材料的分子设计. 但是在传统凝胶的基础上开发设计自愈合凝胶有利于拓展自愈合凝胶体系的种类和应用范围. 例如, 将金属离子引入水凝胶中, 通过凝胶网络中的羧基和过渡金属铜离子配合形成配合物而实现水凝胶的自愈合功能^[27]. 虽然该凝胶制备简单, 但它却在现有水凝胶的基础上开发新型自愈合水凝胶材料揭示了新的制备途径. 此外, 也可以借鉴高分子自愈合材料中的微胶囊法^[25, 34]和毛细管网络法^[28, 29]设计埋植式自愈合水凝胶体系; (2) 对于化学型自愈合凝胶来说, 并非所有的动态化学反应都可实现自愈合性能, 所以有必要将一些可用于自愈合的动态可逆化学反应归类, 筛选出一个“自愈合反应库”, 以便于自愈合凝胶的分子设计; (3) 目前自愈合凝胶的研究

主要集中于通过修补材料的机械损伤, 进而部分或完全恢复其力学性能. 预计今后新型自愈合凝胶的研究与开发不仅仅局限于力学性能的恢复, 凝胶自愈合的概念还将扩展到其他性能, 例如导电性、磁性、荧光性能等. 具有电、磁、光性能的水凝胶的研究对来自愈合材料的研究具有挑战性; (4) 具有生物相容性、无毒性以及生物降解性的自愈合凝胶的设计对生物材料的发展具有推动性意义. 因此, 生物相容性、无毒性以及生物降解性必须纳入到合成新型自愈合凝胶体系的设计标准中; (5) 目前对凝胶自愈合体系尚无系统的机理和模型阐述, 例如, 为了易于形成进行自愈合的“流动相”, 所采用的大分子必须具有相对低的分子量, 但可用分子量的界限模糊, 还没有具体的计算和定量分析作为支撑. 机理和模型的研究对设计自愈合体系具有指导性意义, 这些方向还有待发展; (6) 目前研制的自愈合凝胶还缺乏必要的机械性能. 可以借鉴拓扑凝胶(topological hydrogel)^[89]、纳米复合凝胶(nanocomposite)^[90]及双网络结构凝胶(double network hydrogel)^[91]的设计思路合成具有高力学性能自愈合水凝胶.

致谢 本工作得到国家自然科学基金项目(51073127 & 51173144)、高等学校博士学科点专项科研基金(20100201110040)、中央高校基本科研业务费专项资金资助(109-08140018)和西安交通大学“新教师科研支持计划”(08141001)资助, 特此一并致谢.

参考文献

- 1 Jud K, Kausch HH, Williams JG. Fracture-mechanics studies of crack healing and welding of polymers. *J Mater Sci*, 1981, 16: 204–210
- 2 Hastings GW, Mahmud EA. Intelligent orthopaedic materials. *J Intell Mater Syst Stru*, 1993, 4: 452–457
- 3 Carlson HC, Goretta KC. Basic materials research programs at the US air force office of scientific research. *Mater Sci Eng Part B—Solid State Mater Adv Tech*, 2006, 132: 2–7
- 4 Semprinosching C, *European Apace Agency Materials Report*. Number 4476. Enabling self-healing capabilities—A small step to bio-mimetic materials. Noordwijk: European Space Agency, 2006
- 5 Martin DH, Peter G, Christoph L, Sybrand VDZ, Ulrich SS. Self-healing materials. *Adv Mater*, 2010, 22: 5424–5430
- 6 Ramm W, Biscop M. Autogenous healing and reinforcement corrosion of water-penetrated separation cracks in reinforced concrete. *Nucl Eng Des*, 1998, 179: 191–200
- 7 Li VC, Yang EH. In: *Self Healing Materials—An Alternative Approach to 20 Centuries Materials Science*. (van der Zwaag S. Ed.). Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2007, Chapter 8
- 8 Jonkers HM, In: *Self Healing Materials—An Alternative Approach to 20 Centuries Materials Science*. (van der Zwaag S. Ed.). Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2007, Chapter 9
- 9 Ando K, Chu MC, Tsuji K, Hirasawa T, Kobayashi Y, Sato S. Crack healing behaviour and high-temperature strength of mullite/SiC composite ceramics. *J Eur Ceram Soc*, 2002, 22: 1313–1319
- 10 Mitomo M, Nishimura T, Tsutsumi M. Crack healing in silicon nitride and alumina ceramics. *J Mater Sci Lett*, 1996, 15: 1976–1978
- 11 Travitzky N, Windsheimer H, Fey T, Greil P. Preceramic paper-derived ceramics. *J Am Ceram Soc*, 2008, 91: 3477–3492
- 12 Hautakangas S, Schut H, van Dijk NHP, Castillo EJR, Zwaag SVD. Self healing of deformation damage in underaged Al-Cu-Mg alloys. *Scr*

Mater, 2008, 58: 719–722

- 13 Lumley RN, Morton AJ, Polmear IJ. Enhanced creep performance in an Al-Cu-Mg-Ag alloy through underageing. *Acta Mater*, 2002, 50: 3597–3602
- 14 Wietor JL, Sijbesma RP. A self-healing elastomer. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 8161–8163
- 15 Ainsworth SJ. Expatriate Programs: As recessionary forces grip the globe, firms cut the fat from international staffing plans. *Chem Eng News*, 2009, 87: 41–48
- 16 Cordier P, Tournilhac F, Soulié-Ziakovic C, Leibler L. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly. *Nature*, 2008, 451: 977–980
- 17 Montarnal D, Cordier P, Soulié-Ziakovic C, Tournilhac F, Leibler L. Synthesis of self-healing supramolecular rubbers from fatty acid derivatives, diethylenetriamine, and urea. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2008, 46: 7925–7936
- 18 Montarnal D, Tournilhac F, Hidalgo M, Couturier JL, Leibler L. Versatile one-pot synthesis of supramolecular plastics and self-healing rubbers. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 7966–7967
- 19 Alice BWB, Stephen LC, William MR. Self-healing biomaterials. *J Biomed Mater Res Part A*, 2011, 96: 492–506
- 20 Ratner BD. A paradigm shift: Biomaterials that heal. *Polym Int*, 2007, 56: 1183–1185
- 21 Chen YM, Gong JP, Osada Y. Gel: A potential material as artificial soft tissue. In: Matyjaszewski K, Gnanou Y, Leibler L, Eds. *Macromolecular Engineering: Precise Synthesis, Materials Properties, Applications*. Weinham: Wiley-VCH, 2006, 4: 2689–2718
- 22 Chen YM, Tanaka M, Gong JP, Yasuda K, Yamamoto S, Shimomura M, Osada Y. Platelet adhesion to human umbilical vein endothelial cells cultured on anionic hydrogel scaffolds. *Biomaterials*, 2007, 28: 1752–1760
- 23 Chen YM, Shiraishi N, Satokawa H, Kakugo A, Narita T, Gong JP, Osada Y, Yamamoto K, Ando J. Cultivation of endothelial cells on adhesive protein-free synthetic polymer gels. *Biomaterials*, 2005, 26: 4588–4596
- 24 Richard PW. Self-healing materials: A review. *Soft Matter*, 2008, 4: 400–418
- 25 Wu DY, Meure S, Solomon D. Self-healing polymeric materials: A review of recent developments. *Prog Polym Sci*, 2008, 33: 479–522
- 26 张兴才, 容敏智, 章明秋. 自修复材料研究进展. 宇航材料工艺, 2006, 1: 1–4
- 27 Kersey FR, Loveless DM, Craig SL. A hybrid polymer gel with controlled rates of cross-link rupture and self-repair. *J Roy Soc Interf*, 2007, 4: 373–380
- 28 Theriault D, White SR, Lewis JA. Chaotic mixing in three-dimensional microvascular networks fabricated by direct-write assembly. *Nature Mater*, 2003, 265–271
- 29 Toohey KS, Sottos NR, Lewis JA, Moore JS, White SR. Self-healing materials with microvascular networks. *Nat Mater*, 2007, 6: 581–585
- 30 Chung CM, Roh YS, Cho SY. Crack healing in polymeric materials via photochemical cycloaddition. *Chem Mater*, 2004, 16: 3982–3984
- 31 Hasegawa M, Katsumata T, Ito Y, Saigo K, Iitaka Y. Topochemical photoreactions of unsymmetrically substituted diolefins. 2. Photopolymerization of 4-(alkoxy-carbonyl)-2,5-distyrylpyrazines. *Macromolecules*, 1988, 21: 3134–3138
- 32 Dry C. Procedures developed for self-repair of polymeric matrix composite materials. *Compos Struct*, 1996, 35: 263–269
- 33 Bleay SM, Loader CB, Hawyes VJ, Humberstone L, Curtis PT. A smart repair system for polymer matrix composites. *Composites Part A: Appl Sci Manuf*, 2001, 32: 1767–1776
- 34 White SR, Sottos NR, Geubelle PH, Moore JS, Kessler MR, Sriram SR, Brown EN, Viswanathan S. Autonomic healing of polymer composites. *Nature*, 2001, 409: 794–797
- 35 Rowan SJ, Cantrill SJ, Cousins GR, Sanders JK, Stoddart JF. Dynamic covalent chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 898–952
- 36 Lehn JM. Supramolecular polymer chemistry—Scope and perspective. *Polym Int*, 2002, 51: 825–839
- 37 Lehn JM. From superamolecular chemistry toward constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 151–160
- 38 Kolomiets E, Lehn JM. Double dynamers: Molecular and supramolecular double dynamic polymers. *Chem Commun*, 2005, 12: 1519–1521
- 39 Skene WG, Lehn JM. Dynamers: Polyacylhydrazones reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8270–8275
- 40 Chow CF, Fujii S, Lehn JM. Metallodynamers: Neutral dynamic metallosupramolecular polymers displaying transformation of mechanical and optical properties on constitutional exchange. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 5007–5010
- 41 Chow CF, Fujii S, Lehn JM. Metallodynamers: Neutral double-dynamic metallosupramolecular polymers. *Chem Asian J*, 2008, 3: 1324–1335
- 42 Skrzyszewska PJ, Sprakel J, Wolf F A, Fokkink R, Stuart MAC, Gucht J. Fracture and self-healing in a well-defined self-assembled polymer network. *Macromolecules*, 2010, 43: 3542–3548

- 43 Shibayama M, Tanaka T. Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. *Adv Polym Sci*, 1993, 109: 1–62
- 44 Hill A, Candau F, Selb J. Properties of hydrophobically associating polyacrylamides: Influence of the method of synthesis. *Macromolecules*, 1993, 26: 4521–4532
- 45 Volpert E, Selb J, Francoise C. Associating behaviour of polyacrylamides hydrophobically modified with dihexylacrylamide. *Polymer*, 1998, 39: 1025–1033
- 46 Regalado EJ, Selb J, Candau F. Viscoelastic behavior of semidilute solutions of multistickerpolymer chains. *Macromolecules*, 1999, 32: 8580–8588
- 47 Candau F, Selb J. Hydrophobically-modified polyacrylamides prepared by micellar polymerization. *Adv Colloid Interface Sci*, 1999, 79: 149–172
- 48 Gao B, Guo H, Wang J, Zhang Y. Preparation of hydrophobic association polyacrylamide in a new micellar copolymerization system and its hydrophobically associative property. *Macromolecules*, 2008, 41: 2890–2897
- 49 Candau F, Regalado EJ, Selb J. Scaling behavior of the zero shear viscosity of hydrophobically modified poly(acrylamide)s. *Macromolecules*, 1998, 31: 5550–5552
- 50 Kujawa P, Audibert-Hayet A, Selb J, Candau F. Rheological properties of multisticker associative polyelectrolytes in semidilute aqueous solutions. *J Polym Sci Part B: Polym Phys*, 2004, 42: 1640–1655
- 51 Kujawa P, Audibert-Hayet A, Selb J, Candau F. Effect of ionic strength on the rheological properties of multisticker associative polyelectrolytes. *Macromolecules*, 2006, 39: 384–392
- 52 Tuncaboylu DC, Sari M, Oppermann W, Okay O. Tough and self-healing hydrogels formed via hydrophobic. *Macromolecules*, 2011, 44: 4997–5005
- 53 Peppas NA, Hilt JZ, Khademhosseini A, Langer R. Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. *Adv Mater*, 2006, 18: 1345–1360
- 54 Rao Z, Inoue M, Matsuda M, Taguchi T. Quick self-healing and thermo-reversible liposome gel. *Colloid Surf B: Biointerf*, 2011, 82: 196–202
- 55 Kisiday J, Jin M, Kurz B, Hung H, Semino C, Zhang S, Grodzinsky AJ. Self-assembling peptide hydrogel fosters chondrocyte extracellular matrix production and cell division: Implications for cartilage tissue repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 9996–10001
- 56 Gelain F, Bottai D, Vescovi A, Zhang S. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for adult mouse neural stem cell 3-dimensional cultures. *PLoS ONE*, 2006, 1: e119
- 57 Zhang S, Gelain F, Zhao X. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for 3d tissue cell cultures. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15: 413–420
- 58 Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, Tay DK, Zhang S, So KF, Schneider GE. Nanoneuro knitting: Peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5054–5059
- 59 Nowak AP, Breedveld V, Pakstis L, Ozbas B, Pine DJ, Pochan D, Deming TJ. Rapidly recovering hydrogel scaffolds from self-assembling diblock copolypeptide amphiphiles. *Nature*, 2002, 417: 424–428
- 60 Gelain F, Silva D, Caprini A, Taraballi F, Natalello A, Villa O, Nam KT, Zuckermann RN, Doglia SM, Vescovi A. BMHP1-derived self-assembling peptides: Hierarchically assembled structures with self-healing propensity and potential for tissue engineering applications. *Gelatin Et Al*, 2011, 5: 1845–1859
- 61 Wang QG, Mynar JL, Yoshida M, Lee E, Lee M, Okuroi K, Kinbara K, Aida T. High-water-content mouldable hydrogels by mixing clay and a dendritic molecular binder. *Nature*, 2010, 463: 339–343
- 62 Haraguchi K, Uyama K, Tanimoto H. Self-healing in nanocomposite hydrogels. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32: 1253–1258
- 63 Yoshida M, Koumura N, Misawa Y, Tamaoki N, Matsumoto H, Kawanami H, Kazaoui S, Minam N. Oligomeric electrolyte as a multifunctional gelator. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 11039–11041
- 64 Canadell J, Goossens H, Klumperman B. Self-healing materials based on disulfide links. *Macromolecules*, 2011, 44: 2536–2541
- 65 Takashi O, Shunsuke F, Tadahito N, Jean-Marie L. Soft-to-hard transformation of the mechanical properties of dynamic covalent polymers through component incorporation. *Chem Commun*, 2007, 1: 46–48
- 66 Ruff Y, Lehn JM. Glycodynamers: Fluorescent dynamic analogues of polysaccharides. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 3556–3559
- 67 Deng GH, Tang CM, Li FY, Jiang HF, Chen YM. Covalent cross-linked polymer gels with reversible sol-gel transition and self-healing properties. *Macromolecules*, 2010, 43: 1191–1194
- 68 Bhattarai N, Gunn J, Zhang MQ. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev*, 2010, 62: 83–99
- 69 Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for

- biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57: 19–34
- 70 Ladet S, David L, Domard A. Multi-membrane hydrogels. *Nature*, 2008, 452: 76–79
- 71 Zhang YL, Tao L, Li SX, Wei Y. Synthesis of multiresponsive and dynamic chitosan-based hydrogels for controlled release of bioactive molecules. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 2894–2901
- 72 Dal PA, Vanini L, Fagnoni M, Guerrini M, De Benedittis A, Muzzarelli RAA. Preparation and characterization of poly(ethyleneglycol)-crosslinked reacylated chitosans. *Carbohydr Polym*, 2000, 42: 201–206
- 73 Ikinici G, Senel S, Akincibay H, Kas S, Ercis S, Wilson CG, Hincal AA. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm*, 2002, 235: 121–127
- 74 Patashnik S, Rabinovich L, Golomb GJ. Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing bisphosphonates. *Drug Targeting*, 1997, 4: 371–380
- 75 Felt O, Furrer P, Mayer JM, Plazonnet B, Buri P, Gurny R. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int J Pharm*, 1999, 180: 185–193
- 76 Song J, Suh CH, Park YB, Lee SH, Yoo NC, Lee JD, Kim KH, Lee SK. A phase I/IIa study on intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex for the treatment of knee synovitis of rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28: 489–497
- 77 Koping-Hoggard M, Tubulekas I, Guan H, Edwards K, Nilsson M, Varum KM, Artursson P. Chitosan as a nonviral gene delivery system. Structure-property relationships and characteristics compared with polyethylenimine in vitro and after lung. *Gene Ther*, 2001, 8: 1108–1021
- 78 Felt O, Carrel A, Baehni P, Buri P, Gurny R. Chitosan as tear substitute: A wetting agent endowed with antimicrobial efficacy. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2000, 16: 261–270
- 79 Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 52: 105–115
- 80 Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Gurny R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57: 35–52
- 81 Mi FL, Shyu SS, Wu YB, Lee ST, Shyong JY, Huang RN. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing. *Biomaterials*, 2001, 22: 165–173
- 82 Boucard N, Viton C, Agay DE, Roger T, Chancerelle Y, Domard A. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns. *Biomaterials*, 2007, 28: 3478–3488
- 83 Murata-Kamiya N, Kamiya H, Kaji H, Kasai H. Mutational specificity of glyoxal, a product of DNA oxidation, in the lacI gene of wild-type *Escherichia coli* W3110. *Mutat Res, Fundam Mol Mech Mutagen*, 1997, 377: 255–266
- 84 Beauchamp RO Jr, St Clair, MBG, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT, Karl FW. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. *Crit Rev Toxicol*, 1992, 22: 143–174
- 85 Binder WH, Sachsenhofer R. Click chemistry in polymer and materials science. *Macromol Rapid Commun*, 2007, 28: 15–54
- 86 Wudl F, Chen XX, Dam MA, Ono KJ, Mal A, Shen HB, Nutt SR, Sheran K. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material. *Science*, 2002, 295: 1698–1702
- 87 Lehn JM, Reutenauer P, Buhler E, Boul PJ, Candau SJ. Room temperature dynamic polymers based on diels-alder chemistry. *Chem Eur J*, 2009, 15: 1893–1900
- 88 Kavitha AA, Singha NK. “Click chemistry” in tailor-made polymethacrylates bearing reactive furfuryl functionality: A new class of self-healing polymeric material. *Appl Mat Interf*, 2009, 1: 1427–1436
- 89 Okumura Y, Ito K. The polyrotaxane gel: A topological gel by figure-of-eight cross-links. *Adv Mater*, 2001, 13: 485–487
- 90 Haraguchi K, Takehisa T. Nanocomposite hydrogels: a unique organic-inorganic network structure with extraordinary mechanical, optical, and swelling/de-swelling properties. *Adv Mater*, 2002, 14: 1120–1124
- 91 Gong JP, Katsuyama Y, Kurokawa T, Osada Y. Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength. *Adv Mater*, 2003, 15: 1155–1158

Self-healing gels: Structure, performance and future perspective

DONG Kun, WEI Zhao, YANG ZhiMao^{*}, CHEN YongMei^{*}

Key Laboratory for Non-Equilibrium Synthesis and Modulation of Condensed Matter, Ministry of Education; School of Science, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

^{*}Corresponding author (email: chenym@mail.xjtu.edu.cn; zmyang@mail.xjtu.edu.cn)

Abstract: As a smart polymer material, self-healing gel not only can repair the cracks of soft matter, but also potentially solve the problem of interface connection between gels and biological tissues. Therefore, self-healing gel has a critical importance in achieving intelligence, high efficiency and environment-friendly of soft matters. In recent years, on the principle of constitutional dynamic chemistry, a series of new type gels with excellent self-healing performance have been designed by using non-covalent bond and dynamic covalent interaction. In this review, the strategies of molecular design and performance of the self-healing are introduced on the base of analyzing some physical and chemical dynamic self-healing gels. Furthermore, the factors affecting the performance of the self-healing gel are discussed, as well as the challenge, problem and future development of self-healing gel are proposed.

Keywords: gel, self-healing, constitutional dynamic chemistry