



自修复水凝胶材料的设计合成及生物医学应用

傅超萍^{1,2,3}, 黄伟森¹, 卢晓畅^{1,2}, 王士斌^{1,2}, 张黎明⁴, 陈爱政^{1,2*}

1. 华侨大学生物材料与组织工程研究所, 厦门 361021;

2. 华侨大学, 福建省生物化工技术重点实验室, 厦门 361021;

3. 复旦大学, 聚合物分子工程国家重点实验室, 上海 200438;

4. 中山大学材料科学与工程学院, 广州 510275

* 联系人, E-mail: azchen@hqu.edu.cn

2021-12-14 收稿, 2022-01-13 修回, 2022-02-17 接受, 2022-02-21 网络版发表

国家自然科学基金(U1605225, 32071323, 81971734)和福建省生物材料科技创新团队发展计划资助

摘要 水凝胶柔软且有弹性, 含水量高, 其结构、性能与生物组织相似, 生物相容性和生物安全性好. 因此, 被广泛应用于组织工程、药物输送、创伤敷料等领域, 具有非常广阔的应用前景. 自修复材料模仿生物体损伤自愈原理, 自行发现损伤和裂纹并通过一定机理自修复愈合, 是近年来水凝胶领域的研究热点和难点. 本文综述了近10年来具有代表性的自修复物理水凝胶和自修复化学水凝胶等新型高分子水凝胶方面的重要研究进展, 总结了其设计与合成的基本原理和方法, 介绍了几种典型的水凝胶自修复机制, 阐述了基于静电作用、疏水作用、氢键作用、主客体作用等物理作用, 以及基于酰胺键、亚胺键、二硫键等可逆化学键作用的自修复水凝胶的应激自修复原理和特性. 在此基础上, 分析讨论了自修复水凝胶作为潜在生物材料仍需解决的关键科学问题, 并对本领域的发展趋势进行了展望.

关键词 自修复水凝胶, 生物材料, 可逆化学键, 可逆非共价作用

水凝胶是一种通过化学交联或物理交联而形成的具有亲水性三维网络结构的聚合物材料, 在水中能吸收并保持大量的水分, 发生溶胀而不溶解. 水凝胶一般柔软且有弹性, 具有很高的含水量, 这些特性使水凝胶与生物组织结构十分相似, 令水凝胶在生物医药领域的应用得到了广泛的关注. 目前, 水凝胶作为医用材料已经应用于生物材料、药物载体、创伤敷料、组织工程支架等多个领域. 然而, 通过共价作用形成的传统水凝胶材料由于交联剂分散不均一, 使得整个凝胶网络分布不均匀, 具有非均质、易损伤的性质. 当受损的水凝胶形成裂纹时, 其性能将减弱甚至消失, 裂纹的扩散会进一步导致凝胶网络的不完整与机械性能的减弱, 影响水凝胶寿命, 且难以被人工干预修复, 大大地限制

了其应用.

为了克服传统水凝胶材料非均质、易损伤的缺陷, 人们设计并合成了多种多样的具有自修复性能的凝胶材料. 当自修复水凝胶三维网络被破坏时, 通过自身网络中可逆的动态连接, 可以在不影响自身功能的情况下恢复其原有的结构, 有良好的环境适应性. 自修复能力的实现不仅可以延长材料寿命, 保持其原有结构, 还能提高材料的耐久性、可靠性以及安全性. 如图1所示, 目前自修复水凝胶设计的思路主要分为两大类: 一是基于静电作用、疏水作用、氢键作用、主客体相互作用等非共价作用的物理水凝胶, 这些非共价相互作用的强度一般比共价交联弱, 具有一定的可逆性^[1]. 当外界的环境条件发生变化时, 物理水凝胶的结构可能发

引用格式: 傅超萍, 黄伟森, 卢晓畅, 等. 自修复水凝胶材料的设计合成及生物医学应用. 科学通报, 2022, 67: 2473–2481

Fu C P, Huang W S, Lu X C, et al. Self-healing hydrogels: Preparation, properties, and applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 2473–2481, doi: 10.1360/TB-2021-1303

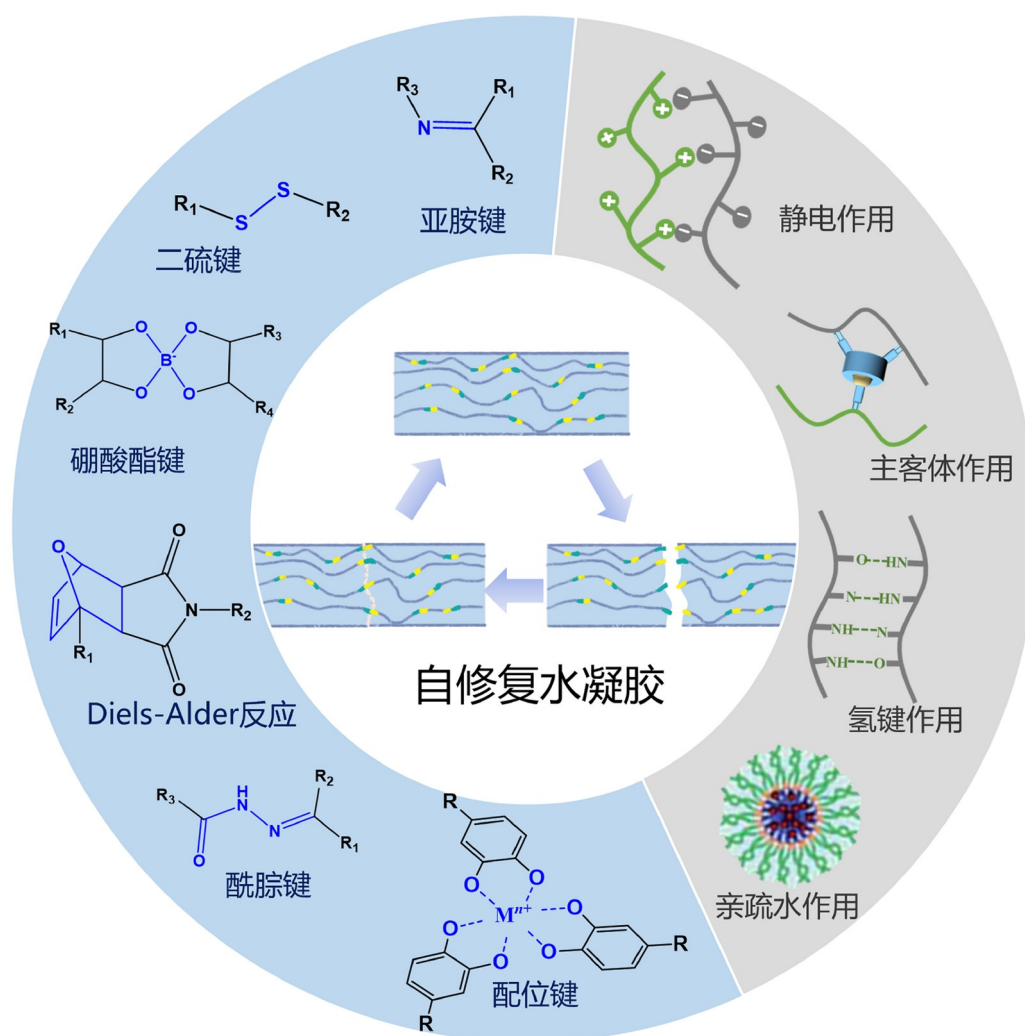


图1 (网络版彩色)自修复水凝胶分类及部分自修复机制示意图

Figure 1 (Color online) Schematic representation of hydrogel classification and partial self-healing mechanism

生破坏. 另一类是基于酰肼键、亚胺键、二硫键、硼酸酯键等可逆共价作用的化学水凝胶. 这种交联键比较牢固, 但通常需要在一定的条件(如pH、温度、光等)刺激下, 才能实现自修复.

近年来, 这些基本设计思路逐渐成熟, 并不断地有新思路被提出, 制备的一系列自修复水凝胶具有快速自修复、高力学强度、优异的可注射性以及生物相容性等优点. 因此, 自修复水凝胶的制备和研究日益得到人们的关注^[2,3]. 基于此, 本文将从物理和化学作用两大方面简要介绍近十年来自修复水凝胶材料代表性研究的进展, 阐述由非共价作用和共价作用设计的自修复水凝胶的原理和特性, 简要分析自修复水凝胶材料潜在应用及存在的问题并展望未来的发展方向.

1 自修复物理水凝胶

自修复物理水凝胶是由非共价键构成物理交联点而形成三维网络结构的凝胶. 利用非共价键的可逆性, 赋予体系自修复性能. 如图2所示, 非共价作用主要包括: 静电作用、疏水作用、氢键作用、主客体作用等, 不同的交联方式赋予水凝胶不同的性质, 如pH、光、热响应性等, 水凝胶优异的特性使其在组织工程支架、抗菌材料、柔性电子材料等方面的应用十分普遍.

1.1 基于静电相互作用的自修复水凝胶

通过带相反电荷聚合物链或离子间的可逆静电相互作用构建交联聚合物网络可以赋予水凝胶自修复性

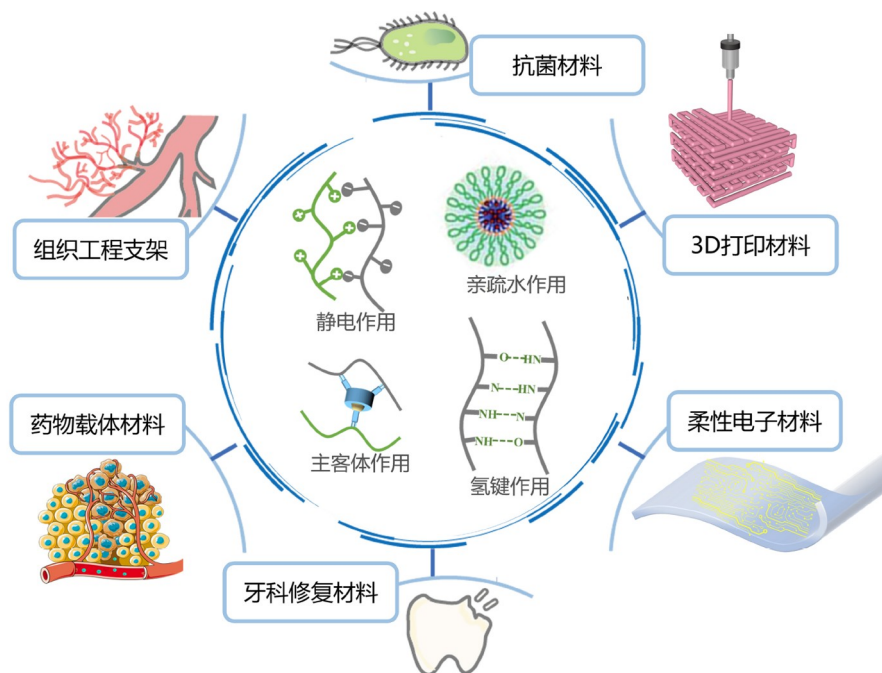


图2 (网络版彩色)自修复物理水凝胶的自修复机制及应用示意图

Figure 2 (Color online) Schematic representations of physical hydrogel self-healing mechanism and application

能. Yuan等人^[4]通过丙烯酸在2-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖(HACC)溶液中聚合制备基于壳聚糖衍生物的聚丙烯酸/HACC水凝胶. 当水凝胶被切割后, 表面的离子键被破坏, 当涂上3 mol/L氯化钠溶液后, 表面带电的聚合物链容易从一侧扩散至另一侧, 使得表面稳定离子键重新形成. 大量的可移动带电离子的可逆相互作用赋予聚丙烯酸/HACC水凝胶高稳定、抗疲劳、离子导电性和自修复性能.

1.2 基于氢键的自修复水凝胶

利用化合物不同位置的氢供体和氢受体之间的可逆交联构建聚合物网络, 展现出水凝胶自修复性能. 经典例子是由2-脲基-4[1H]-嘧啶酮(UPy)单元的四重氢键组成的水凝胶^[5,6]. 利用氢键的温度依赖性还可以构建具有防冻性能的自修复水凝胶. Choi等人^[7]通过合成含高密度UPy的共聚物以形成具有抗冻性能的水凝胶. 其冻融过程自修复性归因于UPy基团和堆积的UPy-UPy二聚体之间氢键的动态温度依赖性. 同时由UPy基团形成的四重氢键在水凝胶中实现了聚集体之间的纳米级间隙(<4 nm), 有效地抑制了水分子在低温时的再结晶. 在低温下, UPy聚集体冻结, 充当刚性交联剂, 抑制冰核形成并限制水分子结晶, 因此水凝胶中的大量

水分子未冻结, 具有一定抗冻性能.

Song等人^[8]用高密度多羧基支化纤维素纳米晶作为模板进行苯胺聚合制得纤维素纳米晶-聚苯胺. 然后, 在聚乙烯醇和硼砂水凝胶中加入纤维素纳米晶-聚苯胺制得具有优异导电性和高灵敏度的自修复水凝胶. 导电的纤维素纳米晶-聚苯胺作为动态桥梁, 使水凝胶具有结构层次和氢键相互作用, 在2 min内即可达到99.56%的自修复效率. 此外, 水凝胶还表现出热稳定性、较大的断裂强度、优良的生物相容性与应变敏感性, 使得水凝胶在监测人体的运动中实现信号的稳定可重复传递, 在柔性电子皮肤、生物传感设备等领域有广阔应用前景.

1.3 基于疏水作用的自修复水凝胶

疏水作用在生物系统结构的形成和功能的发挥中起着十分重要的作用. 在聚合物主链中引入高疏水性的分子链段, 通过疏水性链段在水中自发聚集, 形成可逆的物理交联点, 进而形成水凝胶的三维网络结构^[9]. 可以通过亲水性单体与疏水性单体的共聚或者通过在亲水性高分子链上接枝疏水性支链来引入疏水基团.

Xu等人^[10]用长疏水性链的单体(如甲基丙烯酸硬脂酸酯(C18M))在十二烷基硫酸钠(SDS)的胶束溶液中

引发自由基共聚,制备得到通过疏水作用交联的自修复水凝胶.该水凝胶具有动态的可逆物理交联结构,被切割后可以快速地重建网络结构,从而无需外部刺激即可实现自我修复.水凝胶受损后,表面疏水链自发聚集,在受损区域形成胶束作为稳定的交联点,使水凝胶表现出自修复性能.此外,该水凝胶还表现出盐惰性和抗疲劳性能.

1.4 基于主客体相互作用的自修复水凝胶

主客体相互作用是超分子化学的重要组成部分,主体分子与客体分子通过空间结构和电学性质的互补性从而选择性地结合在一起,实现分子的组装和识别^[11].常见主体分子有环糊精、杯芳烃、卟啉、葫芦脲、冠醚等大环化合物,它们能对金属阳离子、有机小分子和聚合物分子链等客体分子进行选择性地包含^[9].

环糊精是最早被发现能够与多种客体分子形成包合化合物的主体.Wang等人^[12]利用丙烯酸异氰酸根合乙酯改性的 β -环糊精和丙烯酸酯化改性金刚烷之间的主客体相互作用制备三臂主客体超分子(图3).随后,以该三臂主客体超分子为交联剂,交联甲基丙烯酸明胶形成共价交联网络,获得了主客体超分子水凝胶.该水凝胶具有弹性、抗疲劳性、可重复性和自愈性,并且可以作为“生物墨水”,经3D打印制备具有多孔结构和优良生物相容性的组织工程支架.

2 自修复化学水凝胶

化学交联水凝胶具有较高的稳定性,利用可逆共价键对材料进行交联,可以在为材料提供稳定的交联网络的同时,保持交联网络的动态性,是设计自修复材料的一个理想方法.可逆共价键在一定的外界条件下

(如pH、温度、化学刺激或光等)形成动态平衡,使产物分子的组成可以交换和重组^[13].应用于自修复材料的可逆共价键一般需要在温和的条件下达到高的交换速率且反应可控.如图4所示,目前用于自修复材料的主要化学键有硼酸酯键^[14]、亚胺键^[15]、二硫键^[16]、Diels-Alder反应^[17]、酰胺键^[18]、配位键^[19]等.

2.1 基于硼酸酯键的自修复水凝胶

硼酸酯键是一种对pH敏感的动态共价键.当环境的pH高于硼酸的酸度系数 pK_a 时,硼酸基团对二醇类化合物具有很高的结合能力,形成动态的硼酸酯键^[20].因此,硼酸酯键可以在适宜的pH下使聚合物表现出自修复特性.Zhang等人^[14]制备了由聚丙烯酰胺和苯基硼酸接枝海藻酸钠聚合物链互穿形成的自修复水凝胶.海藻酸盐具有大量的羧基,可以与各种多价阳离子通过配位相互作用迅速交联,因此可以固定水凝胶的形状并使其表现出记忆特性.此外,在弱碱条件下,海藻酸盐中的硼酸基团与二醇基团能够形成动态的硼酸酯键,使水凝胶表现出自修复特性.研究者将切割好的水凝胶在氢氧化钠溶液中浸泡几秒钟,然后将切割面相互接触并在4°C下放置1周,水凝胶自修复后能承受4.0 kPa的断裂应力.该水凝胶综合表现出记忆特性、阳离子/pH响应性、可拉伸性等多种功能,在软机器人、电子皮肤领域有广阔应用前景.

2.2 基于亚胺键的自修复水凝胶

可逆亚胺键是一种动态共价键,由胺基与醛基缩合形成,俗称席夫碱,它可以通过在内部网络中频繁断裂和形成来提供水凝胶的自修复能力^[21].此外,亚胺键也是少数可以在没有刺激的情况下形成的动态化学反应之一^[22].Lei等人^[15]将二醛羧甲基纤维素(DCMC)交

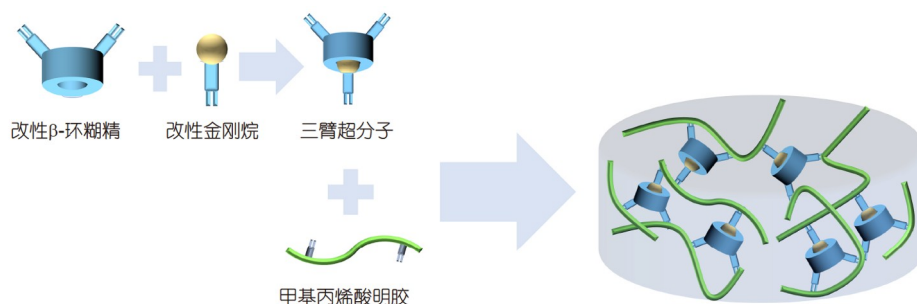


图3 (网络版彩色)主客体超分子水凝胶制备示意图

Figure 3 (Color online) Schematic representations of host guest supramolecular hydrogels

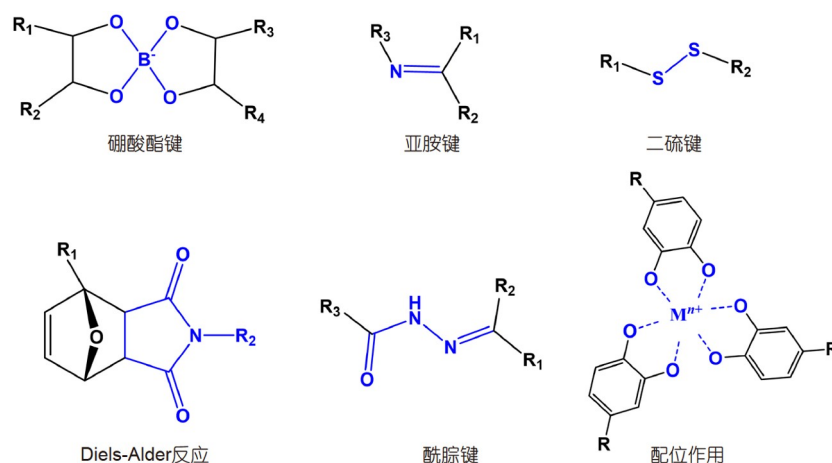


图4 (网络版彩色)自修复化学水凝胶的主要化学键结构

Figure 4 (Color online) Chemical bonds used for self-healing hydrogels

联乙二胺改性的氨基明胶(Agel), 通过二者之间的席夫碱反应制备Agel-DCMC水凝胶. 结果表明, 由于Agel和DCMC之间形成了动态亚胺键, 赋予水凝胶良好的自修复能力. 同时, 该水凝胶还表现出良好的抗疲劳性、延展性, 且具有理想的血液相容性和细胞相容性, 因此其在可注射细胞和药物载体、组织工程支架等领域有广阔的应用前景.

2.3 基于酰肼键的自修复水凝胶

酰肼与醛或酮反应可生成可逆的酰肼键, 其类似于亚胺键, 也可发生水解和交换反应^[23], 是一种对温度和pH敏感的共价键, 具有高效的自修复性能^[24,25]. Morgan等人^[26]将两种交联剂(己二酸二肼和O,O'-1,3-丙二基二羟胺)同时与氧化海藻酸盐混合制得肼基与羟基共存的混合动态水凝胶. 通过调整肼基与羟基的比例可以优化水凝胶的机械性能, 并且酰肼键的存在赋予了混合水凝胶自修复能力, 通过交联剂的简单混合实现对水凝胶机械性能的精细调控. 此外, 该混合水凝胶还表现出可注射性、可打印性、细胞相容性等.

值得一提的是, 酰肼键的水解可能会影响多糖骨架之间的动态亚胺键交换, 有助于提高水凝胶的自修复能力. Kim等人^[27]以部分氧化透明质酸(OHA)和乙二醇壳聚糖(GC)为原料, 在己二酸二酰肼(ADH)存在下制备OHA/GC/ADH水凝胶. OHA/GC/ADH水凝胶被切割成两部分时, 在室温下10 min内即可完全复原, 无需额外处理. 这种自修复行为是由于水凝胶中存在包含亚胺键和酰肼键的可逆共价交联, 包括OHA和GC之间

通过席夫碱反应获得的亚胺键, 以及OHA和ADH之间反应形成的酰肼键. OHA/GC/ADH水凝胶作为3D打印的“生物墨水”在制造载有细胞的组织工程支架领域具有广阔的应用前景.

2.4 基于二硫键的自修复水凝胶

二硫键可以在光、热或力的作用下断裂, 并在一定的温度和pH环境下进行重组与交换^[28,29]. 二硫键作为一种动态共价键, 可以赋予材料在较低温度下的自愈性能^[30-32].

2-羟乙基二硫化物是一种两端带有二硫键和活性羟基的小分子, 广泛用于制备基于二硫键的自修复聚合物. Wang等人^[33]利用聚四氢呋喃、苯二亚甲基二异氰酸酯和2-羟乙基二硫化物共同反应制备出水凝胶. 但该水凝胶的愈合效率低, 这可能是由于含有苯环的化学交联剂产生了移动性较低的刚性聚合物链. Deng等人^[34]将交联剂改为异佛尔酮二异氰酸酯, 在损坏界面处断裂的二硫键重新形成, 提升了水凝胶的自修复性能, 使该水凝胶的愈合效率达到94%. 该材料有望广泛应用于组织工程、可注射凝胶、3D生物打印等领域.

Tran等人^[35]通过共聚2,3-二巯基-1-丙醇和内消旋-2,3-二巯基丁二酸制得可降解的自修复水凝胶. 水凝胶受损表面中断裂的二硫键产生自由基, 自由基可以快速重组或与其他二硫键交换, 而表面高密度的羧基和羟基则作为交联剂, 快速产生高密度的动态非共价作用, 使水凝胶在空气与水下均具有极快的自修复性、

优异的拉伸性和快速且完全的降解性。同时,水凝胶还表现出卓越的延展性、良好的导电性、无细胞毒性和生物组织黏附性,并可以作为“生物墨水”在空气甚至水下进行3D打印。

2.5 基于Diels-Alder反应的自修复水凝胶

共轭二烯和亲二烯体的Diels-Alder反应具有良好的热可逆性且反应条件简单,因而被广泛用作自修复水凝胶的化学交联反应^[36,37]。Shao等人^[17]利用呋喃基修饰的纤维素纳米晶和马来酰亚胺末端功能化的聚乙二醇通过Diels-Alder反应,制备了纳米复合水凝胶。该水凝胶通过聚乙二醇柔性聚合物链构建一个互穿网络,将棒状纤维素纳米晶包裹,使其具有优异的自修复和抗疲劳性能;在90°C且没有外部干预的情况下即可完成自我修复,并足以承受一定强度的拉伸且结构不被破坏。纳米复合水凝胶将有助于设计可再生的聚合物水凝胶,并应用于伤口愈合领域。Li等人^[38]将呋喃改性的果胶和马来酰亚胺改性的壳聚糖混合,通过Diels-Alder反应制得混合水凝胶。Diels-Alder反应性质与静电的相互作用赋予了水凝胶在温和条件下优异的自修复性能。该水凝胶还表现出pH和热响应性,高的溶胀率与机械性能,良好的细胞相容性,有望应用于药物载体领域。

2.6 基于配位键的自修复水凝胶

金属配位键是由金属离子提供空轨道、配体提供孤对电子形成的一类化学键,广泛用于分子的自组装和响应性功能材料的构建。配位键与共价键强度相近,还具有非共价键的可逆性。将金属离子和能与之发生配位作用的配体引入到高分子链中,可以设计出基于金属配位键的水凝胶。

多巴胺(Dopa)的邻苯二酚基团可以螯合金属离子,此类受贻贝启发的水凝胶因其自修复性能而备受关注。Gao等人^[19]通过SDS胶束、多巴胺与丙烯酸酰胺在紫外线下共聚,随后将得到的水凝胶浸入 Fe^{3+} 溶液中制得多巴胺功能化疏水缔合聚丙烯酰胺水凝胶。其中,邻苯二酚- Fe^{3+} 和疏水作用同时引入系统实现了自修复能力,水凝胶可以在不到10 min的时间内完成自我修复,且该自修复行为对pH和温度具有响应性。此方法为设计新一代具有自修复和组织黏附性的水凝胶开辟了一条途径,有望应用于生物工程。

Charlet等人^[39]将连苯三酚修饰的聚合物链与金属

离子交联得到水凝胶。该水凝胶既可以与二价金属离子交联,也可以与三价金属离子交联,利用不同的金属离子对连苯三酚的结合亲和力不同,来调整水凝胶的弛豫时间,从而调整水凝胶的自修复速率。同样也可以通过选择合适的金属离子来调节水凝胶的机械性能,为构建真正的3D自修复材料开辟了新的可能性。

3 结语与展望

本文总结了基于各种作用的自修复水凝胶的物理化学性质以及其制备方法,阐述了相关生物医学应用进展。自修复性能的实现有望在未来扩宽水凝胶在生物医学领域的应用。例如,在药物载体方面,利用自修复水凝胶寿命长、有良好的环境适应性等特点设计水凝胶药物载体,可以在人体内实现长时间的药物缓释,延长药物作用时间,达到长时间维持有效血药浓度的目的。在组织工程方面,水凝胶本身含有大量水分,并具有良好的生物相容性,可作为细胞载体促进组织生长;而自修复性可以在一定程度上防止水凝胶载体在体内环境下由于损伤造成的机械性能变化,延长水凝胶支架的使用寿命。在生物传感器方面,自修复水凝胶可通过可逆的动态共价键和超分子作用的协同作用,增强水凝胶的方向感知性能,并实现超快的自修复能力以及快速响应性能,进而更高效、准确、稳定地获取生理信号,扩展了水凝胶材料在人造皮肤、软机器人、健康监测和人机交互界面等领域的应用。亦可利用水凝胶的环境敏感性用于监测人体内环境的变化,如用作葡萄糖传感器对糖尿病人的血糖进行实时监控。因此,自修复能力的实现,不仅提高了水凝胶材料的使用寿命,更使其可以适应不同的生物环境并在一定时间内保持其原有的结构与性能,提高了材料的稳定性与安全性。

自修复水凝胶可广泛使用于生物医用、组织工程、药物输送、创伤敷料等特殊领域,并将其推到一个新的高度,提高各个行业的效率,解决实际生产生活的问题。但水凝胶的制备仍然存在许多不足,水凝胶材料本身的机械性能较差,生物降解性有待研究,许多特性也未在动物体上试验,加之高的研发成本与技术要求,目前水凝胶还未广泛在实际的生产生活中应用。未来水凝胶材料在生物领域的研究方向主要在提高机械性能、降低生产成本,以及集中各类材料的优势,并通过临床的相关测试使其能真正应用到生产生活,并朝着可降解、促进环境友好型材料发展。

参考文献

- Wang H, Su Z, Li C. Design and synthesis of highly stretchable self-healing materials. *Sci Bull*, 2020, 65: 37–52
- Dong K, Wei Z, Yang Z M, et al. Self-healing gels: Structure, performance and future perspective (in Chinese). *Sci Sin Chim*, 2012, 42: 741–756 [董坤, 魏钊, 杨志懋, 等. 自愈凝胶: 结构、性能及展望. *中国科学: 化学*, 2012, 42: 741–756]
- Hager M D, Greil P, Leyens C, et al. Self-healing materials. *Adv Mater*, 2010, 22: 5424–5430
- Yuan N, Xu L, Xu B, et al. Chitosan derivative-based self-healable hydrogels with enhanced mechanical properties by high-density dynamic ionic interactions. *Carbohydr Polym*, 2018, 193: 259–267
- Hou S, Wang X, Park S, et al. Rapid self-integrating, injectable hydrogel for tissue complex regeneration. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4: 1491–1495
- Bastings M M C, Koudstaal S, Kieltyka R E, et al. A fast pH-switchable and self-healing supramolecular hydrogel carrier for guided, local catheter injection in the infarcted myocardium. *Adv Healthc Mater*, 2014, 3: 70–78
- Choi J, Kim S, Yoo J, et al. Self-healable antifreeze hydrogel based on dense quadruple hydrogen bonding. *Macromolecules*, 2021, 54: 6389–6399
- Song M, Yu H, Zhu J, et al. Constructing stimuli-free self-healing, robust and ultrasensitive biocompatible hydrogel sensors with conductive cellulose nanocrystals. *Chem Eng J*, 2020, 398: 125547
- Lu H, Wang X, Hao J. Research progress on transient hydrogels. *Sci Bull*, 2021, 66: 1733–1745
- Xu J, Ren X, Gao G. Salt-inactive hydrophobic association hydrogels with fatigue resistant and self-healing properties. *Polymer*, 2018, 150: 194–203
- Chen L J, Yang M X, Lin S. Progress on host-guest chemistry (in Chinese). *Chin J Synth Chem*, 2002, 10: 205–210 [陈丽娟, 杨明星, 林深. 主-客体化学研究进展. *合成化学*, 2002, 10: 205–210]
- Wang Z, An G, Zhu Y, et al. 3D-printable self-healing and mechanically reinforced hydrogels with host-guest non-covalent interactions integrated into covalently linked networks. *Mater Horiz*, 2019, 6: 733–742
- Zhang Y F, Deng G H. Self-healing polymer gels based on dynamic covalent bonds (in Chinese). *Chem Ind Eng Prog*, 2012, 10: 2239–2244 [张云飞, 邓国华. 基于动态共价键的可自愈聚合物凝胶. *化工进展*, 2012, 10: 2239–2244]
- Zhang F, Xiong L, Ai Y, et al. Stretchable multiresponsive hydrogel with actuatable, shape memory, and self-healing properties. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800450
- Lei J, Li X, Wang S, et al. Facile fabrication of biocompatible gelatin-based self-healing hydrogels. *ACS Appl Polym Mater*, 2019, 1: 1350–1358
- Song L, Zhang B, Gao G, et al. Single component Pluronic F127-lipoic acid hydrogels with self-healing and multi-responsive properties. *Eur Polym J*, 2019, 115: 346–355
- Shao C, Wang M, Chang H, et al. A self-healing cellulose nanocrystal-poly(ethylene glycol) nanocomposite hydrogel via Diels-Alder click reaction. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, 5: 6167–6174
- Sun C, Jia H, Lei K, et al. Self-healing hydrogels with stimuli responsiveness based on acylhydrazone bonds. *Polymer*, 2019, 160: 246–253
- Gao Z, Duan L, Yang Y, et al. Mussel-inspired tough hydrogels with self-repairing and tissue adhesion. *Appl Surf Sci*, 2018, 427: 74–82
- Pettignano A, Grijalvo S, Häring M, et al. Boronic acid-modified alginate enables direct formation of injectable, self-healing and multistimuli-responsive hydrogels. *Chem Commun*, 2017, 53: 3350–3353
- Meyer C D, Joiner C S, Stoddart J F. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 1705–1723
- Ding F, Shi X, Wu S, et al. Flexible polysaccharide hydrogel with pH-regulated recovery of self-healing and mechanical properties. *Macromol Mater Eng*, 2017, 302: 1700221
- Rollas S, Küçükgül S G. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 2007, 12: 1910–1939
- Apostolides D E, Patrickios C S. Dynamic covalent polymer hydrogels and organogels crosslinked through acylhydrazone bonds: Synthesis, characterization and applications. *Polym Int*, 2018, 67: 627–649
- Kuhl N, Bode S, Bose R K, et al. Acylhydrazones as reversible covalent crosslinkers for self-healing polymers. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 3295–3301
- Morgan F L C, Fernández-Pérez J, Moroni L, et al. Tuning hydrogels by mixing dynamic cross-linkers: Enabling cell-instructive hydrogels and advanced bioinks. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11: 2101576
- Kim S W, Kim D Y, Roh H H, et al. Three-dimensional bioprinting of cell-laden constructs using polysaccharide-based self-healing hydrogels. *Biomacromolecules*, 2019, 20: 1860–1866
- Michal B T, Jaye C A, Spencer E J, et al. Inherently photohealable and thermal shape-memory polydisulfide networks. *ACS Macro Lett*, 2013, 2: 694–699

- 29 Otsuka H, Nagano S, Kobashi Y, et al. A dynamic covalent polymer driven by disulfidemetathesis under photoirradiation. *Chem Commun*, 2010, 46: 1150–1152
- 30 Chang K, Jia H, Gu S Y. A transparent, highly stretchable, self-healing polyurethane based on disulfide bonds. *Eur Polym J*, 2019, 112: 822–831
- 31 Krishnakumar B, Prasanna Sanka R V S, Binder W H, et al. Catalyst free self-healable vitrimer/graphene oxide nanocomposites. *Compos Part B-Eng*, 2020, 184: 107647
- 32 Jia H, Chang K, Gu S Y. Synthesis and properties of reversible disulfide bond-based self-healing polyurethane with triple shape memory properties. *Chin J Polym Sci*, 2019, 37: 1119–1129
- 33 Wang X, Zhang H, Yang B, et al. A colorless, transparent and self-healing polyurethane elastomer modulated by dynamic disulfide and hydrogen bonds. *New J Chem*, 2020, 44: 5746–5754
- 34 Deng X Y, Xie H, Du L, et al. Polyurethane networks based on disulfide bonds: From tunable multi-shape memory effects to simultaneous self-healing. *Sci China Mater*, 2019, 62: 437–447
- 35 Tran V T, Mredha M T I, Na J Y, et al. Multifunctional poly(disulfide) hydrogels with extremely fast self-healing ability and degradability. *Chem Eng J*, 2020, 394: 124941
- 36 Du P, Wu M, Liu X, et al. Synthesis of linear polyurethane bearing pendant furan and cross-linked healable polyurethane containing Diels-Alder bonds. *New J Chem*, 2014, 38: 770–776
- 37 Oehlenschlaeger K K, Mueller J O, Brandt J, et al. Adaptable hetero Diels-Alder networks for fast self-healing under mild conditions. *Adv Mater*, 2014, 26: 3561–3566
- 38 Li D Q, Wang S Y, Meng Y J, et al. Fabrication of self-healing pectin/chitosan hybrid hydrogel via Diels-Alder reactions for drug delivery with high swelling property, pH-responsiveness, and cytocompatibility. *Carbohydr Polym*, 2021, 268: 118244
- 39 Charlet A, Lutz-Bueno V, Mezzenga R, et al. Shape retaining self-healing metal-coordinated hydrogels. *Nanoscale*, 2021, 13: 4073–4084

Summary for “自修复水凝胶材料的设计合成及生物医学应用”

Self-healing hydrogels: Preparation, properties, and applications

Chaoping Fu^{1,2,3}, Weisen Huang¹, Xiaochang Lu^{1,2}, Shibin Wang^{1,2}, Liming Zhang⁴ & Aizheng Chen^{1,2*}

¹ Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China;

² Fujian Provincial Key Laboratory of Biochemical Technology, Huaqiao University, Xiamen 361021, China;

³ State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Fudan University, Shanghai 200438, China;

⁴ School of Materials Science and Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

* Corresponding author, E-mail: azchen@hqu.edu.cn

Hydrogels are three-dimensional (3D) network-like hydrophilic polymers architectures, which can hold a large amount of water and swell without dissolving while upholding the structure due to physical or chemical crosslinking of discrete polymer chains. Owing to inherent morphological and physicochemical attributes, such as softness, elasticity, and high water content, these highly dense polymeric structures resemble biological tissues, which are of specific interest in diverse application prospects in biomedicine. Nonetheless, the traditional hydrogels are heterogeneous and vulnerable to external stress, significantly limiting their applicability. Therefore, various hydrogels with self-healing properties have been designed and synthesized, which can prolong the life of hydrogels and improve the durability, reliability, and safety of materials.

Broadly speaking, hydrogels can be divided into physical and chemical hydrogels based on the interactions between the individual polymer chains. On the one hand, physical hydrogels are often based on non-covalent interactions, such as electrostatic, hydrophobic, hydrogen bonding, and host-guest interactions. These non-covalent interactions are generally weaker than covalent cross-linkages, resulting in the poor mechanical properties of hydrogels. On the other hand, chemical hydrogels are based on reversible covalent interactions, such as acyl hydrazone, imine, disulfide, imine, and borate bonds. These chemical linkages are relatively stronger over physical interactions, providing a stable cross-linked network while maintaining its dynamics within the hydrogel. In addition, the non-covalent effects of physical hydrogels usually require to be reversible within a certain range of environmental conditions, such as a suitable pH or temperature range, to achieve self-repair performance. Contrarily, if it exceeds this expedient range, the hydrogel structure may be destroyed, losing its self-healing ability. Therefore, self-healing hydrogels based on non-covalent interactions often possess responsiveness, such as temperature, pH, and light. The dynamic and stable cross-linked network within the chemical hydrogel is an ideal method for designing a self-healing hydrogel. Although the covalent bond is reversible, certain external conditions are required for chemical hydrogels, such as pH, temperature, chemical stimulation, or light, among others, to form a dynamic equilibrium. Thus, the composition of the molecules can be exchanged and recombined, and the self-repairing ability of chemical hydrogels can be realized.

Due to their excellent properties, self-healing hydrogels have broadened the application prospects in various aspects of human life. In this framework, these hydrogels have garnered enormous interest for their utilization in various fields of biomedicine, such as tissue engineering, drug delivery, and wound dressing. Despite the success, the fabrication of these innovative materials remains highly challenging in terms of poor mechanical properties, incomplete biodegradability, and biocompatibility evaluations in various models. In addition, high research and development costs, as well as demanding expertise, have significantly hampered the utilization of hydrogels. Therefore, future research direction of self-healing hydrogel materials should be focused on improving the mechanical properties, reducing production costs, concentrating on their advantages over various materials, and performing related clinical investigations, enabling them towards clinical translation. Moreover, it is required to promote eco-friendly fabrication technologies towards developing degradable materials.

This review presents the recent progress of self-healing hydrogel materials based on physical and chemical hydrogels. The principles and characteristics of self-healing hydrogels designed through non-covalent and covalent interactions are explained. Finally, we summarize the article with the challenges in developing self-healing hydrogels along with exciting prospects.

self-healing hydrogels, biomaterials, reversible chemical linkages, reversible non-covalent interaction

doi: [10.1360/TB-2021-1303](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1303)