瞬态水凝胶的研究进展

逯浩月¹, 王旭^{1,2*}, 郝京诚²

1. 山东大学化学与化工学院, 国家胶体材料工程技术研究中心, 济南 250100;

2. 山东大学胶体与界面化学教育部重点实验室, 济南 250100

* 联系人, E-mail: wangxu@sdu.edu.cn

2020-11-02 收稿, 2020-12-29 修回, 2021-02-08 接受, 2021-03-10 网络版发表

国家自然科学基金(21975145)和山东大学齐鲁青年学者项目资助

摘要 生命体通过生物化学燃料驱动分子瞬态组装与解组装来控制重要的细胞功能, 例如细胞内肌动蛋白的可逆形成等。受此启发, 科学家将非平衡过程引入水凝胶体系中, 获得了智能胶体材料-瞬态水凝胶。瞬态水凝胶是人工设计的非平衡态胶体分散体系, 由于体系内部的化学反应可自发地转化为溶胶。目前该领域研究的重点主要集中在瞬态凝胶体系的拓展以及空间和时间的规划上, 这需要对水凝胶的成胶机理有更加深入的理解。本文根据凝胶化机制的区别, 介绍了水凝胶的种类, 总结了现有的瞬态水凝胶非平衡体系, 分析了瞬态水凝胶的应用范围及限制, 并对其未来发展方向进行了讨论与展望。

关键词 瞬变材料, 水凝胶, 超分子相互作用, 溶胶-凝胶转换, 非平衡体系

水凝胶是一类重要的软材料, 是高分子或小分子通过组装或化学交联等方式在水中形成的三维网络结构^[1]。水凝胶具有优良的孔隙率、与人体组织相近的力学性能以及高度可调的物理与生化性质, 其被广泛应用于药物递送^[2,3]、组织工程^[4]等领域。根据交联方式的不同, 水凝胶可以分为化学凝胶和物理凝胶^[5], 二者有本质区别: 化学凝胶由共价键交联形成, 具有好的稳定性; 而物理凝胶则通过物理作用如静电相互作用、氢键、主客体相互作用等形成^[6], 具有可逆性和不稳定性。在化学凝胶中, 共价键的存在使其具有良好的耐化学性与热力学稳定性, 然而传统共价键的不可逆性^[7]使得化学凝胶很难被降解与回收利用^[8], 这大大限制了化学水凝胶的应用范围。因此, 近年来基于超分子相互作用或可逆共价键的水凝胶成为了研究的热点。

研究者基于超分子相互作用以及可逆共价键的可逆性, 开发出了具有各类刺激响应性的水凝胶, 通过外部环境的改变可以实现水凝胶的溶胶-凝胶相转变。例

如, Shinkai课题组^[9]所研究的基于Cu⁺与联吡啶衍生物的配位凝胶是通过简单的降温 and 加热方式来实现溶胶-凝胶相转变。Tirrell课题组^[10]合成了一种双末端为亮氨酸拉链结构域的人工蛋白, 在溶液达到一定浓度时可以形成凝胶网络, 放置在pH 12.2的缓冲液中, 凝胶网络发生溶解, 实现水凝胶的溶胶-凝胶相转变。这些研究拓展了水凝胶在药物递送^[11]、生物传感、形状记忆材料^[12]等领域的应用。但这种经典的刺激响应性水凝胶仍然是相对被动的^[13], 其总是需要一个外部的刺激来诱导水凝胶网络的组装或者解组装, 不具备自我调节的能力。

在生命体中具有自我调节能力的系统是非常普遍的, 最为经典的例子是纤维状肌动蛋白的可逆形成过程, 三磷酸腺苷作为燃料与球状肌动蛋白以非共价方式结合得到多聚体-纤维状肌动蛋白, 但同时三磷酸腺苷中又发生着水解为二磷酸腺苷的过程, 这会导致纤维自发的解聚。若想使该体系维持在非平衡的组装体

引用格式: 逯浩月, 王旭, 郝京诚. 瞬态水凝胶的研究进展. 科学通报, 2021, 66: 1733-1745

Lu H Y, Wang X, Hao J C. Research progress on transient hydrogels (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 1733-1745, doi: 10.1360/TB-2020-1418

状态, 需要向体系中持续地供给燃料^[14]. 这样的非平衡动力学过程产生了瞬态的组装体, 启发着研究者设计出更多的人造非平衡体系, 以便于制备出更多结构与功能可调且寿命可控的瞬变材料. 在2010年, van Esch课题组^[15]首次提出化学燃料驱动的瞬态超分子水凝胶的概念, 在体系中选择二苯甲酰-(L)-胱氨酸(DBC)与化学燃料碘化甲烷(MeI)发生烷基化反应最终生成二酯(DBC-OMe₂), 二酯组装成纤维从而使体系凝胶化; 与此同时, 通过二酯的水解来消耗能量. 当所有的燃料分子反应完毕后, 凝胶分子的水解导致纤维聚集体的解体. 在该组装-解组装过程中, 只要有化学燃料形式的能量存在, 这种聚合物网络就会不断地形成和降解. 在之后的10年里, 研究者又开发出更多非平衡状态下制备瞬态水凝胶的策略, 例如利用氧化还原竞争反应^[16]、生物酶的拮抗作用^[17]、pH的循环^[13]等来制备瞬态水凝胶.

在目前的研究中, 科学家通过模仿复杂的生命系统以及结合现有的生物催化及化学反应, 逐步实现了对水凝胶结构、功能以及寿命的全方位调控, 且拓展了在非平衡条件下制备瞬态水凝胶的策略, 但目前依然缺少对瞬态水凝胶的系统性总结. 因此本文总结了前人有关于瞬态水凝胶方面的工作, 重点介绍了水凝胶的分类、瞬态水凝胶的形成机制及应用范围, 并在此基础上对瞬态水凝胶的发展趋势进行了展望. 为了便于论述的展开, 我们对瞬态水凝胶作出定义(图1). 瞬态水凝胶是人工设计的非平衡胶体分散体系, 本文对其进行了如下限定: (1) 体系中的前聚体在被激活后可形成聚集体; 为了方便表述, 我们将有利于组装或交联的过程定义为“正反应”. (2) 体系同时发生着不利于聚集的逆过程, 一般为能量的耗散过程; 同上, 将其定义为“负反应”, 且该“负反应”是在瞬态水凝胶的转变过程中一直存在的. (3) “正反应”速率须大于“负反应”速率^[18], 但“正反应”的持续时间须短于“负反应”的时长, 这样通过正负反应的竞争反应过程可在非平衡状态下形成瞬态水凝胶.

1 水凝胶的分类

水凝胶具有多种分类方式, 比如按照原材料的来源可以分为天然水凝胶与合成水凝胶; 按照对外界刺激的响应性, 分为普通水凝胶与环境响应性水凝胶; 按照交联方式的不同, 可分为物理水凝胶与化学水凝胶. 在本节中, 根据分子间缔合方式的不同, 将其分为基于

超分子相互作用的水凝胶和基于共价键的水凝胶(图2). 在本节中, 所列举的案例包括但不限于瞬态水凝胶. 对水凝胶(包括但不限于瞬态水凝胶)成胶驱动力进行深入系统的总结将有助于理解本文中所重点论述的各类瞬态水凝胶体系.

1.1 基于超分子相互作用的水凝胶

在超分子水凝胶中, 常见的作用力主要包括氢键、静电相互作用、配位作用、疏水相互作用等, 这

图1 (网络版彩色)瞬态水凝胶溶胶-凝胶相转变示意图
Figure 1 (Color online) Schematic illustration of the sol-gel transition of transient hydrogels

图2 (网络版彩色)水凝胶的分类
Figure 2 (Color online) Classification of hydrogels

些弱相互作用易受外界环境(如温度、光、pH等)的影响^[19],易于形成及解离,因此基于超分子相互作用的水凝胶能够实现溶胶-凝胶的转变,这也令其成为瞬态水凝胶领域的研究热点。

1.1.1 氢键

氢键^[20]是由连接着强电负性基团的氢原子与具有强电负性的原子相互吸引而形成,其形成促进了分子间的结合,有利于分子网络的形成,广泛存在于水凝胶中。氢键属于一种强度较大的超分子相互作用,其强度约为共价键的1/100,所以利用氢键与其他非共价键的协同作用可以制备强物理交联的水凝胶^[21]。氢键作为一种可逆的物理作用,可赋予水凝胶材料以快速的刺激响应性、优异的力学性能和高的自愈效率^[12]。

氢键对于温度较为敏感,其在高温下断裂,低温下易于形成。例如,Liu课题组^[22]制备的聚*N*-丙烯酰基甘氨酸水凝胶具有热塑性,在90°C条件下加热12 h,由于氢键的断裂其凝胶粉末可以被完全溶解得到透明溶液,而在冷却后氢键重新形成,体系则恢复为凝胶状态。此外,一些具有pH响应性的水凝胶,其分子中通常含有某些易于形成氢键的基团(如羧基、氨基等),通过对其质子化或去质子化也可以影响氢键及静电相互作用等。Traverso课题组^[23]制备了一种具有pH响应性的超分子弹性体水凝胶,其组分包含聚(6-丙烯酰氨基己酸)和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。在酸性环境中,两种聚合物链上的羧基与酰胺形成链间氢键得到一个松散的超分子网络,赋予了凝胶弹性性能。但在中性或碱性的水溶液环境中,羧基被脱质子化,消除了分子间的氢键,凝胶瓦解。为了开发出具有高强度、高韧性的刺激响应性水凝胶,Liu课题组^[24]选择制备了一种双氢键水凝胶;在该凝胶的聚合物链中,二氨基三嗪基团间可以形成强氢键,酰胺基团间形成弱氢键,强氢键有利于水凝胶刚度的提升,弱氢键有助于能量耗散,进而提高水凝胶的韧性。基于氢键的可逆性,Zhang课题组^[25]制备了基于多重氢键作用的双网络水凝胶,该凝胶具有高的自愈效率和良好的形状记忆性。

1.1.2 静电相互作用

静电相互作用^[26]包括静电引力和静电斥力。在水凝胶体系中,带有相反电荷粒子间的静电引力^[27,28]有助于凝胶的形成。Boulmedais课题组^[29]研究发现,磷酸化的三肽与带相反电荷的聚电解质链之间的静电相互作用促进了分子自组装及凝胶化。

相比于共价键,静电相互作用可以视为一种“弱相

互作用”,在体系受到外力作用时,静电相互作用易先被破坏,有效分散体系所受到的应力,使得水凝胶具有较高韧性。Gong课题组^[30]将阴离子单体(季铵盐)与阳离子单体(磺酸盐)经无规共聚,制备得到聚两性电解质水凝胶,随机分布的阴阳离子基团间通过静电相互作用得到强度不同的离子键。其中,强离子键作为永久交联点起到保持凝胶形状的作用,而弱离子键的可逆性起到耗散能量的作用,强弱离子键的存在赋予了水凝胶优异的力学性能及自愈合性能。Sun课题组^[31]制备了同时包含强静电作用与弱静电作用的水凝胶;体系中的强聚电解质(聚二甲基二烯丙基铵盐酸盐和聚苯乙烯磺酸钠)生成复合物纳米粒子,而弱聚电解质(支化聚乙烯亚胺和聚丙烯酸)可以生成均匀的凝胶网络;研究发现,水凝胶中的复合物纳米粒子不但可以增强水凝胶的力学性能,还可以有效地耗散能量,提高凝胶的拉伸性能,最终达到增强和增韧的效果。

更为重要的是,静电相互作用的可逆性赋予了材料以自愈合性能。Sun课题组^[32]在最近的研究中将含咪唑基的咪唑类离子液体单体与3-磺丙基丙烯酸盐钾盐经紫外光照射聚合得到聚两性电解质水凝胶,通过透析除去体系内的杂离子以增强阴阳离子基团间的静电相互作用,最终得到高机械强度且可自愈合的水凝胶材料。

1.1.3 配位作用

在配位作用^[33]中,配位体存在孤对电子,中心原子存在空轨道,当孤对电子进入空轨道时,便形成配位作用,常用的中心原子有 Ag^+ 、 Co^{2+} 等。例如,我们利用5'-单磷酸腺苷(AMP)与 Ag^+ 的配位作用制备得到对pH和紫外光敏感的超分子水凝胶^[34]。Sprakel课题组^[35]选择 Co^{2+} 在水环境中与吡啶基团形成强而可逆的配合物。

通过调节金属离子的氧化状态可以影响配位作用^[36],进而调节水凝胶的性能。在Bian课题组^[37]制备的铁离子与双膦酸盐经配位作用形成的水凝胶中,当体系内大量 Fe^{2+} 被 H_2O_2 氧化为 Fe^{3+} 时,该凝胶的力学性能增强,当 Fe^{3+} 被抗坏血酸还原为 Fe^{2+} 时,水凝胶的力学性能发生可逆的降低。

1.1.4 疏水相互作用

疏水相互作用并不是由分子间的直接作用力而导致的,而是由于在分子中存在着非极性疏水基团(如烷基链等),当分子溶解在水中时,疏水基团为了避开水分子而发生聚集。这种非极性基团之间以及非极性基团与水分子之间的排斥现象就是疏水相互作用。

在聚合物分子中引入疏水基团有利于其自组装或物理交联。在Pan课题组^[38]制备的甲基丙烯酸脲嘧啶酮-丙烯酸硬脂酸酯-丙烯酸共聚物水凝胶中,长链烷基发生疏水缔合,脲嘧啶酮基团之间存在稳定的四重氢键,疏水作用和氢键的协同作用赋予该双交联物理凝胶良好的力学性能。聚合物网络中引入有效的能量耗散机制可以增加凝胶的韧性^[39],例如Bhuniya课题组^[40]选择将疏水基团(二辛胺)接枝到羧甲基纤维素上,疏水相互作用的动态性赋予了该水凝胶一定的自愈合能力。

1.1.5 主客体相互作用

主客体相互作用^[41]是指基于环状主体分子与链状客体分子之间选择性包含的特定非共价相互作用,常见的主体分子包括葫芦脲、环糊精、冠醚、杯芳烃、间苯二酚芳烃、柱芳烃等。与其他超分子相互作用(如氢键或静电相互作用)相比,主客体相互作用能够精确定义主客体分子间化学计量比^[42](例如,两个主体分子与一个客体分子络合),了解这些有利于预设水凝胶网络的交联程度。

在各类主体分子中,葫芦脲^[43]分子的刚性强,与客体分子的结合具有较高的专一性和稳定性。而杯芳烃、冠醚等在水中的溶解度较低,因此在水凝胶体系中较为少见。环糊精^[44]的疏水内腔可以包覆各类有机化合物,外侧羟基的存在使其具有良好的亲水性及生物相容性,因此成为超分子化学中最理想的宿主分子^[45]。Harada课题组^[46]最早发现 α -环糊精与聚乙二醇混合后会得到高结晶度的复合物,并且证明其结构为“隧道”型。此后,又展开了一系列有关环糊精的水凝胶材料的研究,例如,Harada课题组^[47]将酚酞与 β -环糊精接枝到聚丙烯酰胺链上,利用酚酞与环糊精的主客体相互作用,得到了多重刺激响应性的可变色水凝胶。

1.2 基于共价交联的水凝胶

共价键的实质是原子之间形成了共用电子对,其键能一般大于100 kJ/mol,因此组成的化合物较为稳定。化学凝胶是单体间通过共价交联得到的三维网络结构,因此一般具有较稳定的物理化学性质^[48],例如好的热力学稳定性、耐化学性等,共价交联形成的水凝胶结构也很难被破坏。同时,这类传统共价键一般具有不可逆性,所制备的水凝胶几乎不可再加工,也很难被回收,因此很难实现瞬态的溶胶-凝胶相转变。

与传统共价键不同,动态共价键^[49]由于兼具传统

共价键的稳定性以及超分子相互作用的可逆性,成为近年来研究的热点。事实上,早在20世纪70年代Diels-Alder反应就受到了研究者的关注,主要用于线性聚合物链间的可逆交联^[50]。1997年,Lehn^[51]撰写了一篇关于动态组合化学的概念性论文;2002年,Rowan等人^[52]进一步明确了动态共价化学的概念,指出了动态共价化学在智能自适应性材料领域的潜在影响。近些年来,研究者对动态共价化学进行了完善,根据化学键进行分类,动态共价化学键主要包括:硼酸酯键、亚胺键、二硫键、Diels-Alder反应、烯烃复分解反应等。动态共价水凝胶依赖于可逆共价键^[53]的形成,在一定反应条件下,微观上发生动态共价键的形成与断裂,宏观上体现为水凝胶的形成与降解,也就是凝胶-溶胶的转换。例如,Chen课题组^[54]合成了一种包含酰胺键和二硫键的双响应性动态水凝胶,该水凝胶中的酰胺键可以受体系pH变化影响进而形成或断裂,而二硫键则通过氧化还原反应来实现其变化,因此在受动态共价键调控的体系中,其溶胶-凝胶相转变过程是循环可逆的。Zhang课题组^[55]制备了同时包含硼酸酯键和二硫键的聚(丙烯酸酰胺-co-3-甲基丙烯酸酐多巴胺)水凝胶,其中硼酸酯键具有pH响应性,改变体系pH可以实现凝胶-溶胶的可逆转变,在加入二硫苏糖醇后二硫键被还原为巯基,也能够发生凝胶的瓦解。

本节总结了水凝胶中常见的作用力与化学键。了解水凝胶的形成机理有助于深入理解瞬态水凝胶非平衡体系的设计策略。

2 瞬态水凝胶非平衡体系的设计

由于瞬态水凝胶是在非平衡过程中形成的,其具有不稳定性,因此目前研究的瞬态水凝胶非常依赖具有可逆性的超分子相互作用或动态共价键。

在目前的研究中,瞬态水凝胶体系的设计依然是科研工作者关注的重点,其中最为关键的就是针对“正反应”与“负反应”的合理设计。目前已经被应用到瞬态水凝胶体系中的化学反应主要包括催化反应^[56]、氧化还原反应^[16]、酯的水解反应^[57]等。同时讨论“正反应”与“负反应”这两个过程过于复杂,而“正反应”主导着水凝胶的形成,所以我们从“正反应”入手展开论述。驱动“正反应”发生的能量可以是化学能也可以是光能、机械能等,目前针对于化学燃料驱动的耗散组装体系是研究最为广泛的,所以对其重点进行讨论。

2.1 化学燃料驱动的耗散组装

当化学燃料加入体系后, 可以将前聚体激活为活化单体, 从而驱动“正反应”的发生. 这个激活过程往往包括两种形式: (1) 直接耗散组装, 即前驱体可以与燃料直接反应形成活化单体; (2) 间接耗散组装, 即燃料不与前驱体直接反应, 而是通过改变环境, 例如改变pH等来激活前驱体. 因此本文又将化学燃料驱动的耗散组装进行分类讨论^[58].

2.1.1 化学燃料驱动的直接耗散组装

在直接耗散组装中, 前驱体与燃料直接反应, 被活化为可进行组装的单体, 这种类型最为经典的例子就是van Esch课题组^[15]提出的第一个有关化学燃料驱动的瞬态超分子水凝胶. 在2015年, van Esch课题组^[59]又选择反应性更强的二甲基硫酸(DMS)作燃料与多种非活性自组装单体羧酸盐反应, 生成甲酯. 这些被活化的甲酯自组装形成纤维结构, 还可以发生水解, 以恢复到非活性自组装单体. 该过程中超分子结构的解组装时间缩短到小时尺度, 并且体现出更强的可控性(图3(a)). 除了纯化学体系, 研究者还将生物催化引入瞬态水凝胶中. Ulijn课题组^[60]报告了一个由氨基酸和多肽的耗散自组装而形成的瞬时水凝胶的例子. 其体系中的前聚体由苯丙氨酸酰胺或酪氨酸酰胺组成, 驱动组装的燃料选择了多种氨基酸酰胺, 在糜蛋白酶催化作用下, 燃料与前聚体发生转酰化反应, 生成三肽, 三肽迅速组装形成水凝胶. 但同时“负反应”中糜蛋白酶还可以催化三肽的水解, 当体系中的燃料耗尽时, 水凝胶会逐渐发生瓦解(图3(b)). Das课题组^[61]通过生物自催化反应模拟了天然的耗散自组装系统, 并将其应用于人脐带干细胞增殖过程. 该系统中单酯两亲分子与化学燃料对羟基苄醇在脂肪酶的催化作用下生成双酯, 双酯发生自组装形成纳米纤维水凝胶, 但随后的水解导致双酯的能量耗散, 进而导致水凝胶的崩塌(图3(c)). 该瞬态水凝胶的形成取决于“正反应”-能量消耗(P_c)(酯化)必须高于“负反应”-酶的能量耗散率(P_d)(酯水解). 可以通过预设底物和调节加入酶的量来实现水凝胶寿命的自主规划. 酶促反应具有高效、绿色环保等优势, 受酶促反应调节的瞬态水凝胶将成为未来研究的热点, 还将对水凝胶在生命科学中的应用提供新思路.

2.1.2 化学燃料驱动的间接耗散组装

对于间接耗散自组装系统, 前驱体不直接与燃料反应, 而是燃料先生成中间产物. 随后, 中间产物与前

图3 (网络版彩色)化学燃料调控的直接耗散组装系统. (a) 以DMS作化学燃料的耗散系统反应循环^[59]. (b) 糜蛋白酶催化作用下的耗散自组装过程^[60]. (c) 脂肪酶催化的耗散反应循环^[61]

Figure 3 (Color online) Direct dissipative assembly systems mediated by chemical fuels. (a) Reaction cycle of a dissipative system using DMS as a chemical fuel^[59]. (b) Dissipative self-assembly process catalyzed by chymotrypsin^[60]. (c) The dissipative reaction cycle catalyzed by lipase^[61]

驱体发生反应, 形成活化单体, 通过非共价相互作用导致活化单体的自组装.

在间接耗散自组装系统中最为成功的方式便是pH反馈控制模式, 一般选择具有pH响应性的超分子水凝胶, 通过对聚合物分子质子化或去质子化来实现凝胶-溶胶间的可控转化. 为了使得体系能够自主地调其pH,

常需要在体系中引入生物活性物质,但与上文所提到的预先储存在水凝胶中的生物酶直接参与主体分子的催化反应,进而引发组装体的形成与分解不同,间接耗散自组装系统是通过酶促反应生成物来改变凝胶体系pH,进而影响凝胶的形成或降解。例如, Pojman课题组^[62]利用脲酶催化尿素生成氨的反应,使体系的pH升高,进而促发了聚乙二醇双丙烯酸酯(PEGDA 700)与水溶性三硫醇(Thiocure ETTMP 1300)的迈克尔加成反应,交联生成硫醇-丙烯酸酯水凝胶(图4(a))。聚合物网络中的酯键又能在碱性条件下降解,水凝胶转化为溶胶。其中,凝胶化的时间可通过调控各组分初始浓度而预先设定,凝胶的寿命也可通过调节初始物料浓度而调控。为了得到一个具有可完全编程、自我调节生命周期的水凝胶体系, Walther课题组^[17]利用脲酶催化尿素生成NH₃(升高pH)和酯酶催化水解乙酸乙酯得到乙酸(降低pH)的拮抗作用来调节体系pH的非线性变化,实现了对DNA水凝胶寿命的精确控制(图4(b))。在此基础上, 2019年, Adams课题组^[63]报道了一种pH响应性超分子水凝胶, 聚合物分子的溶解度受氨基质子化程度的控制: 阳离子两亲体1极易溶解于水,但随着pH的增加,阳离子两亲体1逐渐转化为具有低溶解度的胺类化合物,其可以发生自组装生成凝胶,但当体系pH降低时,水凝胶又能够转化为溶胶。在该体系中,他们利用脲酶和尿素之间的自催化反应生成NH₃来控制pH的均匀增加,利用甲酸甲酯水解生成甲酸来缓慢降低pH(图4(c))。

总之,生物酶^[64,65]是生物系统中存在的一种高效、专一的催化剂,并且可以根据周围环境调整反应速率,这有利于非平衡系统的建立^[66]。将生物酶引入瞬态水凝胶体系中可实现更多的自主性变化,也更易对水凝胶的寿命进行预编程。

除生物酶外,微生物酵母菌也可以应用于瞬态凝胶的制备。Miravet课题组^[67]报道了一个生物介导、能量耗散、可逆的纤维网络形成过程。在该体系中,水凝胶的形成与解组装是由蔗糖作为燃料、二氧化碳释放作为耗散过程来进行调节。凝胶寿命可以通过改变酵母菌以及蔗糖的用量而进行调节,并且该过程能够多次循环。相比于纯化学试剂参与的体系,生物酶及酵母菌等生物活性物质在瞬态凝胶体系中的应用,能够帮助我们更好地模拟生命系统,并且获得复杂性更高的超分子体系^[68]。

生物系统内化学能的不断消耗保证了各类功能性

图4 (网络版彩色)化学燃料调控的间接耗散组装系统。(a) 硫醇-丙烯酸酯水凝胶的成胶过程^[62]。(b) 通过拮抗作用调节体系pH, 最终实现凝胶寿命的调控^[17]。(c) pH响应性水凝胶^[63]

Figure 4 (Color online) Indirect dissipative assembly systems mediated by chemical fuels. (a) The gelation process of mercaptan-acrylate hydrogels^[62]. (b) The control of hydrogel lifetimes by antagonistic action-controlled pH change^[17]. (c) The pH-responsive hydrogels^[63]

超分子结构的正常运行。在化学燃料参与的瞬态超分子水凝胶体系中,化学燃料的持续供给可以使得瞬态水凝胶保持在非平衡状态。但除化学能,其他形式的能量是否能够驱动瞬态水凝胶的形成,是研究者所关注的。

2.2 其他能量驱动的耗散组装

在前面的例子中, 其“正反应”的激活往往需要一种化学燃料作为能量来源, 然后经由“负反应”的能量耗散来完成瞬态水凝胶自发的溶胶-凝胶相转变过程, 在能量耗散的过程中往往会产生废物的积累, 且难以去除. 因此研究者又开发出了光能、机械能等作为体系中能量的来源, 为瞬态水凝胶的发展开辟了新的路径.

光是一种清洁能源^[69], 可以诱导许多化学反应的发生, 将其应用在水凝胶体系中可以引发水凝胶网络的形成或降解. Xu课题组^[70]通过光照使体系达到非平衡态, 以葫芦[8]脲和紫罗碱阳离子自由基的主客体包合作用为驱动力, 经光还原, 活化的单体形成超分子聚合物, 得到了远离平衡态的超分子水凝胶, 然而当光源移除时, 由于“负反应”——氧化反应的存在, 在空气中该超分子水凝胶自发的瓦解. 光具有强度与波长易于控制的优势该瞬态水凝胶的制备为模拟生命中的耗散自组装以及制造更接近高功能和精确调控的自然界超分子材料开辟了一条新的途径. 此外, 光作为能量除了可以应用在超分子体系中, 还可以通过诱导的拮抗作用(光聚合与光降解)来控制共价交联水凝胶的寿命. 2020年, 在Scheiger和Levkin^[71]构建的瞬态水凝胶体系中, 经紫外线照射后, 聚乙二醇甲基丙烯酸甲酯单体与交联剂聚乙二醇二甲基丙烯酸酯在光引发剂的作用下共聚得到共价聚丙烯酸酯网络; 继续进行紫外光照射, 聚合物网络中的碳碳单键被裂解, 体系重新恢复到溶胶状态. 在该瞬态水凝胶的溶胶-凝胶相转变过程中, 可以通过调控紫外光强度和交联剂浓度对凝胶寿命进行预先编程(图5).

尽管剪切力在大多数情况下会破坏自组装体系, 但在特定情况下也可以引发自组装, 可能成为瞬态水凝胶“正反应”的能量来源. Jiang课题组^[72]最近报道了一种剪切力诱导组装的瞬态高拉伸性水凝胶, 振动作用破坏了聚合物分子内的配位作用, 使得分子链间的配位键有机会形成. 但此后随着时间的推移, 体系朝着热力学更为稳定的溶胶状态转换. 值得注意的一点是, 该体系不同于常见的剪切增稠体系, 其成胶动力来自分子间的相互作用, 而不是胶体粒子间的相互作用. 这可能有利于将配位作用设计到更为复杂的体系中, 以获得特别的机械响应性.

在瞬态水凝胶体系中, 光能与机械能作为“新”的

图5 (网络版彩色)紫外光诱导的瞬态水凝胶的反应过程(a)和示意图(b)^[71]

Figure 5 (Color online) Reaction (a) and schematic description (b) of UV-induced transient hydrogels^[71]

能量来源, 除了拥有同样可控的优点外, 还使得溶胶-凝胶循环的进行更为方便; 最为重要的是, 这些研究极大地丰富了瞬态水凝胶体系.

3 瞬态水凝胶的应用

水凝胶一般具有低毒性、良好的生物相容性以及复杂的三维网络结构, 因此可以应用于生物医学工程等领域^[4]. 一方面, 由于其具有独特的三维网络结构, 可以作为细胞培养基^[61], 且由于瞬态水凝胶形态可以发生转变, 对于细胞的回收更有着独特的优势. 另一方面, 水凝胶具有独特的物理特性, 例如可注射性以及良好的孔隙率, 能够成为理想的药物递送平台^[73], 瞬态水凝胶可用作临时密封剂, 达到可控药物缓释^[74]的目的. 此外, 瞬态水凝胶作为一种动态材料可以通过体系的设计实现空间以及时间上较为精确的调控, 自主地实现凝胶-溶胶之间的相互转变, 其具有被应用于流体系统的潜力. Walther课题组^[13]设计了一种同时含有主路与支路的装置, 主路先用瞬态水凝胶封闭, 流体只能先从支路流通, 但随着水凝胶的瓦解, 流体也可以在主路通过, 实现了流体的爆破释放, 且可重复编辑(图6(a)). 此外, 瞬态水凝胶还可以被用作水溶液中的可书写可自擦除材料. 为达到可视的目的, 可以先向体系中加入染料, 由于成胶快速, 所以即使在水溶液中书写也不会

出现扩散现象,之后由于水凝胶自发的瓦解,达到了自擦除的效果^[75](图6(b)).

瞬态水凝胶模拟了动态生物学系统,但由于其相对较差的机械强度,使其应用受到一定的限制.因此,如何使凝胶材料在其寿命内保持良好的机械性能是研究的重点之一.瞬态溶胶能够完成凝胶-溶胶-凝胶相转变的过程,具有不同于凝胶性质的瞬态溶胶赋予了凝胶以可再加工性,还能用于恢复凝胶材料的力学性能.这对于实现水凝胶材料的自修复有着十分重要的意义,所以,对于瞬态溶胶的研究也同样具有重要的科学意义^[76].在本课题组^[77]之前的研究中,选择生物活性物质(如酶、酵母)构筑了一系列动力学竞争反应,用于调控具有高动力学稳定性的高分子水凝胶的瞬态结构、性质及功能.我们选用基于葡萄糖氧化酶与快速还原剂的竞争反应来调控钴离子交联聚合物水凝胶的临时修复性^[78](图6(c)),在该体系中 Co^{3+} 与组氨酸官能化四臂聚乙二醇可以形成凝胶,但 Co^{2+} 与组氨酸官能化四臂聚乙二醇却只能形成黄色黏弹性液体(溶胶).基于此原理,在钴离子交联水凝胶中预先加入葡萄糖氧化酶,当水凝胶需要修复时,在断裂面处涂抹含有抗坏血酸的葡萄糖溶液,聚合物网络中的 Co^{3+} 被抗坏血酸快速还原为 Co^{2+} ,此时断裂面的凝胶也就转变成了临时溶胶以便实现材料结构上的修复;随着葡萄糖氧化酶与葡萄糖的酶促反应生成强氧化性的过氧化氢将 Co^{2+} 氧化为 Co^{3+} ,进而实现水凝胶强度的恢复.我们还制备了

兼具动力学稳定性与自修复能力的基于酰胺键的高分子水凝胶^[79](图6(d)).该水凝胶的修复过程如下:在断裂面处涂抹含有尿素的酸性缓冲溶液,酸性溶液会迅速降低断裂面处的pH,从而使酰胺键被激活,在凝胶的断裂处实现了水凝胶网络的临时解交联,断裂面处于一种临时类溶胶状态,凝胶可完成结构上的修复.同时预先加入凝胶中的脲酶催化尿素产生氨气,让断裂面处的pH升高,凝胶恢复到动力学稳定的状态,完成机械性能的恢复.这种利用化学养分调节聚合物网络结构的可逆瞬时变化策略,在不牺牲材料动力学稳定性的前提下,赋予高分子水凝胶以本征性可修复能力,很好地平衡了凝胶的动力学稳定性和自修复性.此外,本课题组^[80]也利用能量耗散系统,来调节聚合物网络结构的可逆变化,利用这种瞬时的状态来对凝胶进行修复.预先在凝胶中加入酵母,在修复过程中,断裂面处涂抹的蔗糖被分解,产生的碳酸会使局部pH降低,从而使凝胶修复,随着二氧化碳的释放,局部pH升高,凝胶又恢复到初始的高动力学稳定状态.这个过程利用了真核生物生命活动过程中所产生的酸性产物和能量耗散过程来赋予动力学稳定水凝胶以自修复能力.因此,这项工作利用了生物元素和能量耗散为聚合物材料的自修复提供了一种新的平台.

事实上,瞬态凝胶化与瞬态溶胶化均是一个自发进行连续相变过程^[81],一般可以循环多次,其具体定义可依据起始点的不同而区分.瞬态凝胶和瞬态溶胶使

图6 (网络版彩色)瞬变材料的应用. (a) 流体导向装置^[13]. (b) 可书写可自擦除材料的演示^[75]. (c) 水凝胶修复实物图^[78]. (d) 水凝胶通过生物活性物质诱导的修复示意图^[79]

Figure 6 (Color online) The application of transient materials. (a) Fluidic guidance^[13]. (b) Demonstration of writable and self-erasable material^[75]. (c) Photographs showing the healing process of the hydrogels^[78]. (d) Schematic illustration of the healing process of the hydrogels mediated by bioactive substances^[79]

得材料具有动态性,拓宽了水凝胶的应用场景,例如瞬态水凝胶可应用于药物缓释领域,而瞬态溶胶一般可应用在水凝胶材料的自修复或再加工等过程中。

4 结论与展望

水凝胶是一种含水量很高的软固体或类固体的材料,其组成和结构多样,物理性质类似于人体的软组织^[82],并且可以响应外界刺激,在传感器、伤口敷料和黏合剂、药物运输^[83]等领域有着广泛的应用前景^[84]。我们认为瞬态水凝胶是水凝胶材料领域的创新性发展,其体系内部设置了可以自主进行相变的开关,赋予了软物质材料以自主性或自适应性。在瞬态凝胶系统中,理解可逆化学键或物理相互作用的形成及破坏原理,进而掌握溶胶-凝胶相转换的机理是至关重要的,只有这样才能设计出可自主转换的瞬态凝胶。对于可注射的生物材料,凝胶寿命的可控性有助于药物的定时释放,瞬态水凝胶还可在生物医学应用中作为临时密封或黏合剂。同时,可远程控制的时间可编程性对于在封闭系统中采用原位方法研究自组装现象具有重要意义。

科研工作者一直在探索如何通过简单的化学试剂混合来达到模拟生命系统的目的,并逐步丰富人工非平衡体系。这些人工非平衡体系除水凝胶外还包括胶

束^[85]、DNA生物聚合物等。但目前该方面的研究仅仅处于起步阶段,许多问题需要被关注:(1) 瞬态水凝胶在循环过程中会存在废物积累的问题,生成的副产物会影响再次成胶的过程,需要寻找去除废物的有效方式(例如通过膜过滤等方法^[86]),或者在最初的体系设计中就保证废物是以气体或者沉淀的形式出现。(2) 尽管也有少量光能与机械能的例子,但非平衡体系的能量来源依旧集中在化学燃料中;所以可以从多重刺激响应性材料中学习,将电场、磁场等也引入到瞬态水凝胶体系中。(3) 为了使得瞬态水凝胶更容易发生凝胶-溶胶之间的相转化,所以目前的研究更多地集中在基于超分子作用力的物理凝胶中,其机械性能及稳定性相比于化学凝胶来说有待提升;因此在未来,化学凝胶的瞬态变化也应被重点研究。

总之,受化学反应网络调控的瞬态水凝胶及瞬态溶胶体系是向生命体耗散组装学习而获得的重要成果之一。虽然现阶段该领域的研究仍处于起步阶段(主要集中在瞬态材料形成机理的研究,而缺乏对瞬态材料的实际应用),但其先进性及对材料性质在时间及空间上的分级调控模式已经暗示出其在未来将作为一类重要的智能软材料应用于药物传递、资料加密、材料修复及再加工等诸多领域。

参考文献

- Zhang H, Peng H, Li Y, et al. Compositional- and time-dependent dissipation, recovery and fracture toughness in hydrophobically reinforced hybrid hydrogels. *Polymer*, 2015, 80: 130–137
- Caló E, Khutoryanskiy V V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur Polym J*, 2015, 65: 252–267
- Hamidi M, Rafiei P, Azadi A, et al. Encapsulation of valproate-loaded hydrogel nanoparticles in intact human erythrocytes: A novel nano-cell composite for drug delivery. *J Pharm Sci*, 2011, 100: 1702–1711
- Li J, Shi Q, Wu X, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of 3D biodegradable thermo/pH sensitive sol-gel reversible hydroxybutyl chitosan hydrogel. *Mater Sci Eng-C*, 2020, 108: 110419
- Foo C T S W P, Lee J S, Mulyasmita W, et al. Two-component protein-engineered physical hydrogels for cell encapsulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 22067–22072
- Seiffert S, Sprakel J. Physical chemistry of supramolecular polymer networks. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 909–930
- Holz E, Rajagopal K. *In situ*-forming glucose-responsive hydrogel from hyaluronic acid modified with a boronic acid derivative. *Macromol Chem Phys*, 2020, 221: 2000055
- Yanagisawa Y, Nan Y, Okuro K, et al. Mechanically robust, readily repairable polymers via tailored noncovalent cross-linking. *Science*, 2018, 359: 72–76
- Kawano S, Fujita N, Shinkai S. A coordination gelator that shows a reversible chromatic change and sol-gel phase-transition behavior upon oxidative/reductive stimuli. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 8592–8593
- Shen W, Lammertink R G H, Sakata J K, et al. Assembly of an artificial protein hydrogel through leucine zipper aggregation and disulfide bond formation. *Macromolecules*, 2005, 38: 3909–3916
- Li P, Zhang C, Li R, et al. Multiple physically cross-linked F127- α -CD hydrogels: Preparation, sol-gel transformation, and controlled release of 5-fluorouracil. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2: 527–532
- Xu C, Tang Q, Yang H, et al. High-strength, thermally activated shape memory hydrogels based on hydrogen bonding between MAAc and NVP.

- [Macromol Chem Phys](#), 2018, 219: 1700636
- 13 Heuser T, Weyandt E, Walther A. Biocatalytic feedback-driven temporal programming of self-regulating peptide hydrogels. [Angew Chem Int Ed](#), 2015, 54: 13258–13262
- 14 Singh N, Formon G J M, De Piccoli S, et al. Devising synthetic reaction cycles for dissipative nonequilibrium self-assembly. [Adv Mater](#), 2020, 32: 1906834
- 15 Boekhoven J, Brizard A M, Kowlgi K N K, et al. Dissipative self-assembly of a molecular gelator by using a chemical fuel. [Angew Chem Int Ed](#), 2010, 49: 4825–4828
- 16 Wojciechowski J P, Martin A D, Thordarson P. Kinetically controlled lifetimes in redox-responsive transient supramolecular hydrogels. [J Am Chem Soc](#), 2018, 140: 2869–2874
- 17 Heinen L, Heuser T, Steinschulte A, et al. Antagonistic enzymes in a biocatalytic pH feedback system program autonomous DNA hydrogel life cycles. [Nano Lett](#), 2017, 17: 4989–4995
- 18 Heuser T, Steppert A K, Molano Lopez C, et al. Generic concept to program the time domain of self-assemblies with a self-regulation mechanism. [Nano Lett](#), 2015, 15: 2213–2219
- 19 Yang Z, Liang G, Xu B. Enzymatic hydrogelation of small molecules. [Acc Chem Res](#), 2008, 41: 315–326
- 20 Li G, Hu Y, Sui J, et al. Hydrogelation and crystallization of sodium deoxycholate controlled by organic acids. [Langmuir](#), 2016, 32: 1502–1509
- 21 Su E, Yurtsever M, Okay O. A self-healing and highly stretchable polyelectrolyte hydrogel via cooperative hydrogen bonding as a superabsorbent polymer. [Macromolecules](#), 2019, 52: 3257–3267
- 22 Dai X, Zhang Y, Gao L, et al. A mechanically strong, highly stable, thermoplastic, and self-healable supramolecular polymer hydrogel. [Adv Mater](#), 2015, 27: 3566–3571
- 23 Zhang S, Bellinger A M, Glettig D L, et al. A pH-responsive supramolecular polymer gel as an enteric elastomer for use in gastric devices. [Nat Mater](#), 2015, 14: 1065–1071
- 24 Xu B, Zhang Y, Liu W. Hydrogen-bonding toughened hydrogels and emerging CO₂-responsive shape memory effect. [Macromol Rapid Commun](#), 2015, 36: 1585–1591
- 25 Feng Z, Zuo H, Gao W, et al. A robust, self-healable, and shape memory supramolecular hydrogel by multiple hydrogen bonding interactions. [Macromol Rapid Commun](#), 2018, 39: 1800138
- 26 Zhang Q, Liu C, Ju G, et al. Macroscopic supramolecular assembly through electrostatic interactions based on a flexible spacing coating. [Macromol Rapid Commun](#), 2018, 39: 1800180
- 27 Wang H, Xu W, Song S, et al. Hydrogels facilitated by monovalent cations and their use as efficient dye adsorbents. [J Phys Chem B](#), 2014, 118: 4693–4701
- 28 Lin X, Navailles L, Nallet F, et al. Influence of phosphonium alkyl substituents on the rheological and thermal properties of phosphonium-PAA-based supramolecular polymeric assemblies. [Macromolecules](#), 2012, 45: 9500–9506
- 29 Criado-Gonzalez M, Wagner D, Fores J R, et al. Supramolecular hydrogel induced by electrostatic interactions between polycation and phosphorylated-Fmoc-tripeptide. [Chem Mater](#), 2020, 32: 1946–1956
- 30 Sun T L, Kurokawa T, Kuroda S, et al. Physical hydrogels composed of polyampholytes demonstrate high toughness and viscoelasticity. [Nat Mater](#), 2013, 12: 932–937
- 31 Yuan T, Cui X, Liu X, et al. Highly tough, stretchable, self-healing, and recyclable hydrogels reinforced by *in situ*-formed polyelectrolyte complex nanoparticles. [Macromolecules](#), 2019, 52: 3141–3149
- 32 Long T, Li Y, Fang X, et al. Salt-mediated polyampholyte hydrogels with high mechanical strength, excellent self-healing property, and satisfactory electrical conductivity. [Adv Funct Mater](#), 2018, 28: 1804416
- 33 Fullenkamp D E, He L, Barrett D G, et al. Mussel-inspired histidine-based transient network metal coordination hydrogels. [Macromolecules](#), 2013, 46: 1167–1174
- 34 Hu Y, Xie D, Wu Y, et al. Hydrogels based on Ag⁺-modulated assembly of 5'-adenosine monophosphate for enriching biomolecules. [Chem Eur J](#), 2017, 23: 15721–15728
- 35 Gerth M, Bohdan M, Fokkink R, et al. Supramolecular assembly of self-healing nanocomposite hydrogels. [Macromol Rapid Commun](#), 2014, 35: 2065–2070
- 36 Peng F, Li G, Liu X, et al. Redox-responsive gel-sol/sol-gel transition in poly(acrylic acid) aqueous solution containing Fe(III) ions switched by light. [J Am Chem Soc](#), 2008, 130: 16166–16167
- 37 Zhang K, Yuan W, Wei K, et al. Highly dynamic nanocomposite hydrogels self-assembled by metal ion-ligand coordination. [Small](#), 2019, 15: 1900242
- 38 Chang X, Geng Y, Cao H, et al. Dual-crosslink physical hydrogels with high toughness based on synergistic hydrogen bonding and hydrophobic interactions. [Macromol Rapid Commun](#), 2018, 39: 1700806

- 39 Tuncaboylu D C, Argun A, Sahin M, et al. Structure optimization of self-healing hydrogels formed via hydrophobic interactions. *Polymer*, 2012, 53: 5513–5522
- 40 Fredrick R, Podder A, Viswanathan A, et al. Synthesis and characterization of polysaccharide hydrogel based on hydrophobic interactions. *J Appl Polym Sci*, 2019, 136: 47665
- 41 Koopmans C, Ritter H. Formation of physical hydrogels via host-guest interactions of β -cyclodextrin polymers and copolymers bearing adamantyl groups. *Macromolecules*, 2008, 41: 7418–7422
- 42 Mantooth S M, Munoz-Robles B G, Webber M J. Dynamic hydrogels from host-guest supramolecular interactions. *Macromol Biosci*, 2019, 19: 1800281
- 43 Madl A C, Madl C M, Myung D. Injectable cucurbit[8]uril-based supramolecular gelatin hydrogels for cell encapsulation. *ACS Macro Lett*, 2020, 9: 619–626
- 44 Jin J, Cai L, Jia Y G, et al. Progress in self-healing hydrogels assembled by host-guest interactions: Preparation and biomedical applications. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 1637–1651
- 45 Pradal C, Jack K S, Grøndahl L, et al. Gelation kinetics and viscoelastic properties of pluronic and α -cyclodextrin-based pseudopolyrotaxane hydrogels. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 3780–3792
- 46 Harada A, Li J, Kamachi M. Double-stranded inclusion complexes of cyclodextrin threaded on poly(ethylene glycol). *Nature*, 1994, 370: 126–128
- 47 Takashima Y, Yonekura K, Koyanagi K, et al. Multifunctional stimuli-responsive supramolecular materials with stretching, coloring, and self-healing properties functionalized via host-guest interactions. *Macromolecules*, 2017, 50: 4144–4150
- 48 Zhong M, Liu Y T, Liu X Y, et al. Dually cross-linked single network poly(acrylic acid) hydrogels with superior mechanical properties and water absorbency. *Soft Matter*, 2016, 12: 5420–5428
- 49 Sun W, Jiang H, Wu X, et al. Strong dual-crosslinked hydrogels for ultrasound-triggered drug delivery. *Nano Res*, 2019, 12: 115–119
- 50 Zou W, Dong J, Luo Y, et al. Dynamic covalent polymer networks: From old chemistry to modern day innovations. *Adv Mater*, 2017, 29: 1606100
- 51 Lehn J M. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries. *Chem Eur J*, 1999, 5: 2455–2463
- 52 Rowan S J, Cantrill S J, Cousins G R L, et al. Dynamic covalent chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 898–952
- 53 Li Z, Zhou F, Li Z, et al. Hydrogel cross-linked with dynamic covalent bonding and micellization for promoting burn wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 25194–25202
- 54 Deng G, Li F, Yu H, et al. Dynamic hydrogels with an environmental adaptive self-healing ability and dual responsive sol-gel transitions. *ACS Macro Lett*, 2012, 1: 275–279
- 55 Guo R, Su Q, Zhang J, et al. Facile access to multisensitive and self-healing hydrogels with reversible and dynamic boronic ester and disulfide linkages. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 1356–1364
- 56 Bal S, Das K, Ahmed S, et al. Chemically fueled dissipative self-assembly that exploits cooperative catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 244–247
- 57 van der Helm M P, Wang C L, Fan B, et al. Organocatalytic control over a fuel-driven transient-esterification network. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 20604–20611
- 58 van Rossum S A P, Tena-Solsona M, van Esch J H, et al. Dissipative out-of-equilibrium assembly of man-made supramolecular materials. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 5519–5535
- 59 Boekhoven J, Hendriksen W E, Koper G J M, et al. Transient assembly of active materials fueled by a chemical reaction. *Science*, 2015, 349: 1075–1079
- 60 Pappas C G, Sasselli I R, Ulijn R V. Biocatalytic pathway selection in transient tripeptide nanostructures. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 8119–8123
- 61 Das A K, Maity I, Parmar H S, et al. Lipase-catalyzed dissipative self-assembly of a thixotropic peptide bolaamphiphile hydrogel for human umbilical cord stem-cell proliferation. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 1157–1168
- 62 Jee E, Bánsági Jr. T, Taylor A F, et al. Temporal control of gelation and polymerization fronts driven by an autocatalytic enzyme reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2127–2131
- 63 Panja S, Patterson C, Adams D J. Temporally-programmed transient supramolecular gels. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40: 1900251
- 64 Wang H, Jia L, Cong L, et al. Enzymatically mediated, physiologically triggered *N*-palmitoyl chitosan hydrogels with temporally modulated high injectability. *Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp*, 2019, 582: 123940
- 65 Li X, Gao Y, Kuang Y, et al. Enzymatic formation of a photoresponsive supramolecular hydrogel. *Chem Commun*, 2010, 46: 5364–5366
- 66 Jiang L, Yan Y, Drechsler M, et al. Enzyme-triggered model self-assembly in surfactant-cyclodextrin systems. *Chem Commun*, 2012, 48: 7347–7349
- 67 Angulo-Pachón C A, Miravet J F. Sucrose-fueled, energy dissipative, transient formation of molecular hydrogels mediated by yeast activity. *Chem Commun*, 2016, 52: 5398–5401

- 68 Dhiman S, Sarkar A, George S J. Bioinspired temporal supramolecular polymerization. *RSC Adv*, 2018, 8: 18913–18925
- 69 Tung S T, Cheng H T, Inthasot A, et al. Interlocked photo-degradable macrocycles allow one-off photo-triggerable gelation of organo- and hydrogelators. *Chem Eur J*, 2018, 24: 1522–1527
- 70 Yin Z, Song G, Jiao Y, et al. Dissipative supramolecular polymerization powered by light. *CCS Chem*, 2019, 1: 335–342
- 71 Scheiger J M, Levkin P A. Hydrogels with preprogrammable lifetime via UV-induced polymerization and degradation. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1909800
- 72 Ke H, Yang L P, Xie M, et al. Shear-induced assembly of a transient yet highly stretchable hydrogel based on pseudopolyrotaxanes. *Nat Chem*, 2019, 11: 470–477
- 73 Chen X, Yuan P, Liu Z, et al. Dual responsive hydrogels based on functionalized mesoporous silica nanoparticles as an injectable platform for tumor therapy and tissue regeneration. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 5968–5973
- 74 Chen Y Y, Wu H C, Sun J S, et al. Injectable and thermoresponsive self-assembled nanocomposite hydrogel for long-term anticancer drug delivery. *Langmuir*, 2013, 29: 3721–3729
- 75 Cheng M, Qian C, Ding Y, et al. Writable and self-erasable hydrogel based on dissipative assembly process from multiple carboxyl tetraphenylethylene derivative. *ACS Mater Lett*, 2020, 2: 425–429
- 76 Panja S, Adams D J. Gel to gel transitions by dynamic self-assembly. *Chem Commun*, 2019, 55: 10154–10157
- 77 Li P, Zhong Y, Wang X, et al. Enzyme-regulated healable polymeric hydrogels. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 1507–1522
- 78 Li P, Xia Y, Hao J, et al. Transient healability of metallosupramolecular polymer networks mediated by kinetic control of competing chemical Reactions. *Macromolecules*, 2020, 53: 2856–2863
- 79 Zhong Y, Li P, Hao J, et al. Bioinspired self-healing of kinetically inert hydrogels mediated by chemical nutrient supply. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 6471–6478
- 80 Zhong Y, Chen T, Wang X. Repairing creep-resistant and kinetically inert hydrogels via yeast activity-regulated energy dissipation. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 4507–4513
- 81 Postma S G J, Vialshin I N, Gerritsen C Y, et al. Preprogramming complex hydrogel responses using enzymatic reaction networks. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 1794–1798
- 82 Fu J, Panhuis M I H. Hydrogel properties and applications. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 1523–1525
- 83 Boffito M, Gioffredi E, Chiono V, et al. Novel polyurethane-based thermosensitive hydrogels as drug release and tissue engineering platforms: Design and *in vitro* characterization. *Polym Int*, 2016, 65: 756–769
- 84 Wu Y, Guo B, Ma P X. Injectable electroactive hydrogels formed via host-guest interactions. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 1145–1150
- 85 Morrow S M, Colomer I, Fletcher S P. A chemically fuelled self-replicator. *Nat Commun*, 2019, 10: 1011
- 86 Sorrenti A, Leira-Iglesias J, Sato A, et al. Non-equilibrium steady states in supramolecular polymerization. *Nat Commun*, 2017, 8: 15899

Summary for “瞬态水凝胶的研究进展”

Research progress on transient hydrogels

Haoyue Lu¹, Xu Wang^{1,2*} & Jingcheng Hao²

¹ National Engineering Research Center for Colloid Materials, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China;

² Key Laboratory of Colloid and Interface Chemistry, Ministry of Education, Shandong University, Jinan 250100, China

* Corresponding author, E-mail: wangxu@sdu.edu.cn

Hydrogels are a kind of soft and wet materials, which have three-dimensional network structures formed by polymers or small molecules in water through self-assembly or chemical cross-linking. Hydrogels can be divided into two categories of chemical and physical hydrogels according to the ways of hydrogel formation. The chemical hydrogels containing covalent bonds have high chemical resistance and thermodynamic stability. However, they are usually nondegradable and unrecyclable due to the irreversibility of covalent bonds, which limits their practical application. By contrast, various stimuli-responsive hydrogels based on supramolecular interactions or dynamic covalent bonds have become the research focus in recent years. These studies expand the application of hydrogels in drug delivery, biosensing, shape memory, etc. However, the classical responsiveness of the hydrogels is relatively passive, which always requires an external stimulus to induce the assembly or disassembly of the hydrogel networks and lacks the ability of self-regulation.

Self-regulating systems are very common in living organisms, such as the reversible formation of intracellular actin. The non-equilibrium dynamic processes generate transient assemblies, which inspires the researchers to design artificial non-equilibrium systems. In 2010, a transient supramolecular hydrogel mediated by chemical fuels was presented for the first time. In the following decade, the researchers have been exploring how to mimic the living systems by simply mixing chemical reagents to build artificial non-equilibrium systems. The emergence of transient hydrogels is a significant breakthrough in the field of smart hydrogel materials. In the system, a switch that can induce sol-gel transitions autonomously is set up, which endows the soft materials with autonomy or adaptability. The scientists have realized the versatile regulation of the structure, function and lifespan of the hydrogels by imitating the complex living systems and combining the existing biocatalytic and/or chemical reactions. For example, for injectable biomaterials, the precise control on the lifetime of the transient hydrogels contributes to the timed release of drugs. Moreover, the transient hydrogels can also be used as temporary seals or adhesives for biomedical applications. At the same time, the remote-controlled time programmability is of great significance for the *in situ* study of self-assembly in closed systems. Although the research on transient hydrogels is still in its infancy, the advanced characteristics of the transient hydrogels, as well as the spatiotemporal regulation mode for the precise control of material properties, suggest that the transient hydrogels will be an important class of intelligent soft materials useful in many fields such as drug delivery, data encryption, material repairing and reprocessing in the future. In short, the transient hydrogel systems regulated by the chemical reaction networks are one of the important results inspired from the dissipative assembly in living systems. They significantly broaden the application range of hydrogels.

In general, the current research in the field of transient hydrogels mainly focuses on the expansion of transient hydrogel systems and the design of transition modes, which requires a deeper understanding of the hydrogel formation mechanisms. Therefore, it is necessary to make a systematic summary for this rapidly developing field at this point. In this review, we give a clear definition of transient hydrogels: transient hydrogels refer to water-based temporary gels formed in non-equilibrium states, which can spontaneously convert to sol states mediated by internal reactions. According to the difference in hydrogel formation mechanisms, the classification of hydrogels is presented. Furthermore, the existing transient hydrogel systems are reviewed in detail. The application and limitation of transient hydrogels are summarized, and the future development direction is discussed and prospected lastly in this review.

transient materials, hydrogels, supramolecular interactions, sol-gel transitions, non-equilibrium system

doi: [10.1360/TB-2020-1418](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1418)