水凝胶递药系统的研究进展及应用

黄蓝仪，张　蜀*
（广东药科大学新药研发中心，广东省药物新剂型重点实验室，广东广州 510006）

摘要：水凝胶是一种具有优异亲水性、柔韧性、溶胀特性的三维网状空间结构聚合物。由于良好的载药特性，水凝胶在药物递送、诊断、治疗、组织工程等领域应用广泛。该研究总结了国内外有关水凝胶的近期文献，就水凝胶的分类、材料及性能改进、水凝胶的形成机制与交联剂等方面进行了综述，并展望水凝胶递药系统的发展前景，以期为相关研究提供参考。

关键词：刺激响应性水凝胶；递药系统；材料；交联剂
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255 (2023) 04-0504-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.005

Research Progress and Application of Hydrogel for Drug Delivery System

HUANG Lanyi, ZHANG Shu*
(*Guangdong Provincial Lab. of Advanced Drug Delivery, Center for Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: Hydrogel is a three-dimensional network polymer with good hydrophilic, flexible and swelling properties. Due to its good drug-loading property, hydrogel is widely used in the fields such as drug delivery, diagnosis, treatment, and tissue engineering. This paper reviews the classification of hydrogels, materials and performance improvement of hydrogels, the formation mechanism of hydrogels and cross-linking agents, by summarizing the recent literature on hydrogels at home and abroad. The development of hydrogels for drug delivery system is prospected. It is expected to provide some references for relevant researches.

Key Words: stimuli-responsive hydrogel; drug delivery system; material; cross-linking agent

凝胶剂系指原料药与能形成凝胶的辅料制成的稠厚液体或半固体制剂。传统的凝胶剂可分为水性凝胶与油性凝胶。水凝胶是一种具有三维网状空间结构的聚合物，是亲水性高分子与水的结合体，具有制备工艺简便、柔韧性和溶胀特性优异等特点，被广泛用于药物递送，如经皮给药、注射给药、口服给药等。越来越多的水凝胶已获批上市，为患者提供了具有临床价值或临床优势的药品[1—4]。部分已上市的外用凝胶产品如表 1 所示。近年来，注射用水凝胶在抗肿瘤药领域的研究越来越多，如嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T 细胞疗法通过提取患者血液中的 T 细胞进行基因编辑，将 CAR-T 细胞和细胞因子添加到水凝胶中，再注射到实体瘤中，进而攻击肿瘤组织[5]。本研究通过查阅国内外近期文献并进行分析总结，介绍了水凝胶递药系统的研究进展及应用，以期为水凝胶相关研究提供参考。

1　水凝胶的分类

水凝胶的分类方式有多种：根据凝胶材料来源可分为天然水凝胶和合成水凝胶；根据制备方法可分为共聚物水凝胶、均聚物水凝胶和互穿网络水凝胶；根据生物降解性可分为可生物降解水凝胶和不可生物降解水凝胶。能根据环境因素（如温度、光照、

收稿日期：2022-05-31
作者简介：黄蓝仪（1998—），女，硕士研究生，专业方向：药物研发与转化。
通信作者：张　蜀（1971—），女，教授，硕士生导师，从事缓控释制剂及中药新剂型的研究。
E-mail：zzss_97@163.com

表 1 部分已上市的外用凝胶产品

Tab.1 Some Marketed Gel Products for External Use

名称	活性物质	凝胶材料	适应证	厂家	上市国家和时间
Xaciato®	克林霉素(clindamycin)	苯甲醇，枸橼酸，聚氧乙烯醚 407，纯水，枸橼酸钠，黄原胶	治疗 12 岁以上女性患者的细菌性阴道炎	Daré Bioscience Inc.	美国，2021年
Clindagel®	克林霉素	卡波姆 491，羟苯甲酯，聚乙二醇 400，丙二醇，氢氧化钠，水	治疗针对皮肤或黏膜的细菌感染，以及敏感细菌的感染性疾病，如痤疮、毛囊炎	Bausch	美国，2000年
Picato®	巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)	异丙醇，羟乙基纤维素，枸橼酸，枸橼酸钠，苯甲醇，纯水	光化性角化病的局部治疗	LEO Laboratories Ltd.	美国，2012年
Phexxi®	乳酸(lactic acid)，枸橼酸(citric acid)，酒石酸氢钾(potassium bitartrate)	甘油，海藻酸，黄原胶，氢氧化钠，苯甲酸，纯净水	避孕	Evofem	美国，2020年
Epiduo® Forte	阿达帕林(adapalene)，过氧化苯甲酰(benzoyl peroxide)	丙烯酰胺二甲基牛磺酸钠，多氯酸钠，乙二胺四乙酸二钠，甘油，异十六烷，聚氧乙烯醚 124，Tween-80，丙二醇，纯水，山梨醇油酸酯	适用于成人和 12 岁及以上儿童患者的寻常性痤疮的局部治疗	Galderma Laboratories	美国，2015年
重组人干扰素α2b凝胶	重组人干扰素α2b(recombinant human interferon α2b)	人血白蛋白、甘油、羧甲纤维素钠、枸橼酸、枸橼酸钠、十二烷基硫酸钠	治疗宫颈糜烂、尖锐湿疣、带状疱疹、口唇疱疹及生殖器疱疹	合肥兆峰科大药业有限公司	中国，2001年

pH 值等）变化而产生相应理化性质改变的水凝胶统称为刺激响应性凝胶[6]。本研究根据响应因素将水凝胶分为生理刺激响应性水凝胶和外源刺激响应性水凝胶。

1.1 生理刺激响应性水凝胶

1.1.1 温度响应性水凝胶

温度响应性水凝胶是研究较广泛的一类药用水凝胶，具有随温度改变而发生溶胶 - 凝胶相转变的特点，能对环境中微小的温度变化作出响应。发生转变的温度被称为最低临界共溶温度（lower critical solution temperature，LCST）。温度响应性水凝胶分为 2 种类型：一是温度高于 LCST 时水凝胶收缩、低于 LCST 时溶胀，二是温度低于 LCST 时水凝胶收缩、高于 LCST 时溶胀[7—9]。温度响应性高分子材料常含有疏水基团，如将聚 *N*- 异丙基丙烯酰胺（PNIPAAm）与甲基丙烯酸丁酯（BMA）等单体聚合，可以调节胶凝温度，得到适宜的水凝胶材料。在 ClinicalTrials.gov 网站上查询，发现已有温度响应性水凝胶药品进入临床试验，如硫酸阿托品口服凝胶，用于治疗脑瘫、无意识流涎；洛伐他汀凝胶，用于治疗慢性牙周炎。

ZHOU 等[10]将载厄洛替尼的中空介孔二氧化硅纳米粒与聚丙交酯 - 聚乙二醇 - 聚丙交酯（PDLLA-PEG-PDLLA）相结合，制备了一种温敏性注射用水凝胶。该水凝胶表现出可逆的温度依赖性溶胶 - 凝胶 - 溶胶转变特性，即在疏水作用力的驱动下能在特定温度交联，形成凝胶网络；试管反转和体内成像试验结果表明，该水凝胶在室温下呈可注射的溶液形式，并显示出更长的药物保留时间。

JI 等[11]研发了一种负载二甲氧基甘氨酸（DMOG）的多孔壳聚糖（CS）微球 / 羟丙基甲壳素温敏性水凝胶；该水凝胶的溶胶 - 凝胶转变温度为 25 ℃，随着温度的升高，储能模量（*G'*）、损耗模量（*G''*）和黏度迅速增加，DMOG 的引入可增加复合水凝胶在凝胶化前的模量和黏度，但并不影响样品溶胶 - 凝胶转变的温度。

1.1.2 pH 响应性水凝胶

pH 响应性水凝胶含有酸性、碱性及两性基团，随着 pH 值的变化，水凝胶分子结构解离、体积改变，进而释药；或通过 pH 值改变引起药物与材料之间的共价键断裂，从而释放药物[9]。常用的 pH 响应性凝胶材料有海藻酸、壳聚糖、透明质酸、聚（2- 吗啉基乙基）甲基丙烯酸酯（PMEMA）、聚丙烯酸（PAA）等。

高志亮等[12]选用 β- 环糊精和聚乙二醇制备了具有自愈合性能的载姜黄素 pH 响应性水凝胶。通

过加入三乙胺和盐酸改变环境的 pH 值，观察到该水凝胶在 pH>6 时呈凝胶态，在 pH<6 时呈具较大流动性的溶胶态。体外药物释放试验和细胞试验结果表明，pH 值的改变可加速水凝胶中药物的释放，且该水凝胶具有良好的生物相容性。

汤小涵等[13]制备了载丹参酮ⅡA（Tan ⅡA）的羧甲基壳聚糖 / 氧化透明质酸 pH 响应性水凝胶。体外释放试验结果表明，在 pH 5.0 的磷酸盐缓冲液中，该水凝胶中 Tan ⅡA 的 72 h 累积释放率可达到 70%以上，而在 pH 7.4 时仅不到 30%，表明具有较好的酸响应性。

1.1.3 其他生理刺激响应性水凝胶

其他响应内源性刺激的水凝胶还包括活性氧（ROS）响应性水凝胶、酶响应性水凝胶等。

ZHAO 等[14]制备了负载二甲双胍和多西环素的氧化葡聚糖 / 苯硼酸官能化聚乙烯亚胺注射用水凝胶。该制品利用芳基硼酸酯类材料的配位特性，可响应牙周局部病变部位的 ROS 浓度差异，通过促进硼氮共价键的形成，提高释药速率。

裴大婷等[15]制备了基于葡萄糖 / 羧甲基壳聚糖的酶响应性水凝胶，利用葡萄糖氧化酶催化葡萄糖氧化的作用，使羧甲基壳聚糖和葡萄糖交联形成水凝胶。结构表征和体外试验结果表明，该水凝胶的物理化学性能良好，具有良好的生物相容性。

1.2 外源刺激响应性水凝胶

1.2.1 光响应性水凝胶

在特定波长光的照射下，添加了光敏物质的光响应性水凝胶会发生构型改变或解离，进而释药[16]。常用的光响应性凝胶材料包括对氨基偶氮苯、螺吡喃、PNIPAAm 等。

WANG 等[17]将凝血酶负载到水凝胶中，构建了聚多巴胺（PDA）交联胶原蛋白 / 蚕丝蛋白复合物光响应性注射用水凝胶，其中的 PDA 可响应 808 nm 红外光，产生光热效应，使水凝胶的温度上升，当达到阈值以上时，通过互补碱基配对作用加载到水凝胶中的凝血酶可以被迅速释放，释放率高达 96%。

MA 等[18]制备了 β- 硅化铁 / 海藻酸钠复合喷雾水凝胶。β- 硅化铁是一种半导体，可通过诱发局部表面等离子体共振现象，产生强烈的可见光和近红外光吸收；同时能吸收 808 nm 的光子能量来触发电子跃迁，响应光的刺激，提高光热转换效率，进而提高释药速率。

1.2.2 其他外源性刺激响应性水凝胶

其他外源性刺激响应性水凝胶还包括磁响应性水凝胶、电响应性水凝胶、复合响应水凝胶等。

张晓静等[19]使用低聚倍半硅氧烷（POSS）/ 聚丙烯酸钠（PAA-Na）制备了一种导电复合水凝胶。细胞毒性和溶血试验结果表明，该水凝胶具有优异的生物相容性和自愈合性能（自愈合效率达 97.8%）。

柳国等[20]制备了一种由 *N*- 异丙基丙烯酰胺（NIPAAm）、聚乙烯、羟丙纤维素组成的温度、pH 值、磁响应性三元复合水凝胶。试验结果表明，pH 值、温度及外加磁场强度均会影响该水凝胶骨架的伸展与收缩，继而影响水凝胶对牛血清蛋白（BSA）的吸附量。

2 水凝胶的材料分类及性能改进

2.1 水凝胶的材料分类

制备水凝胶的天然高分子材料包括海藻酸盐、壳聚糖、透明质酸、明胶等，具有来源广泛、无毒性、生物相容性良好等优点。合成高分子材料包括聚乙烯醇（PVA）、泊洛沙姆、聚丙烯酰胺、聚乙二醇等，具有结构可控、机械强度大、稳定性高等优点。还可根据刺激响应性，对水凝胶材料进行划分。

2.1.1 温度响应性高分子材料

温敏性高分子材料含有亲水基团与疏水基团，随着温度的改变，基团之间的相互作用力发生改变，引起高分子结构的改变。常用的温敏性高分子材料包括纤维素、PNIPAAm、PVA、聚乙烯基吡咯烷酮（PVP）、聚乳酸乙醇酸共聚物（PLGA）等。

梁国辉等[21]制备了聚乳酸乙醇酸 - 聚乙二醇 - 聚乳酸乙醇酸共聚物（PLGA-PEG-PLGA）温敏性水凝胶。试验结果表明，该水凝胶在 25 ℃处于溶液状态，在 37 ℃时形成凝胶，且具有良好的生物相容性，可在体内缓慢降解。

2.1.2 pH 响应性高分子材料

pH 响应性高分子材料具有特定的官能团（如羧基、氨基等），这类基团可随着 pH 值的改变而发生质子化或去质子化，进而改变高分子链之间的疏水、氢键、离子键等作用力，最终改变高分子结构。pH 响应性可分为弱碱性（如壳聚糖、PMEMA）、弱酸性（如海藻酸、透明质酸、PAA）及两亲性［如聚（2- 乙烯基吡啶）-*b*- 聚（4- 苯乙烯磺酸钠）］高分子材料 [22]。

郭雨宁等 [23] 制备了一种 pH 响应性的、载多柔比星（DOX）羧甲基琼脂糖 -PDA 水凝胶，并证明该水凝胶具有 pH 响应性和药物缓释性能，在 pH 2.0、pH 6.2、pH 6.8、pH 7.4 的环境中，DOX 的累积释放率分别为 31.24%、20.26%、20.12% 和 16.11%。

2.1.3 其他响应性高分子材料

其他响应性高分子材料如表 2 所示。

表 2 其他响应性高分子材料

Tab.2 Other Responsive Materials

响应因素	材料类别	举例
光	偶氮苯类	对氨基偶氮苯
	螺吡喃类	螺吡喃
	二芳基乙烯类	PNIPAAm
	香豆素类	聚香豆素甲基丙烯酸酯
	邻硝基苯类	甲基丙烯酸邻硝基苯
磁性	结构型	二茂铁
	复合型	氧化铁，四氧化三铁
葡萄糖	—	葡萄糖，麦芽糖，聚2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱，苯硼酸及其衍生物
氧化还原	—	半胱氨酸，二硫苏糖醇，二硫代二丙酸，胱胺及其衍生物
ROS	—	聚丙烯硫醚，聚(1,4-苯基丙酮-二亚甲基硫缩酮)，苯硼酸酯，二茂铁化合物

2.2 材料的性能改进

随着高分子材料的不断发展，越来越多的刺激响应性材料被用于水凝胶的制备。改性可有效提高材料的理化性质，如凝胶强度、耐热性、耐磨性、耐溶剂性等，达到药物递送的缓控释要求。

2.2.1 生物相容性和生物可降解性

这类材料具有自身及降解产物无毒的特性，在生物体内可被转化成大极性的代谢产物，通过排泄途径消除。明胶、聚氨基酸、透明质酸等高分子材料都具有良好的生物相容性。

MA 等 [1] 将抗菌肽（Nal-P-113）和抗氧化剂（PDA 纳米颗粒，PDNPs）掺入壳聚糖基水凝胶中。结果显示，该水凝胶对 1,1- 二苯基 -2- 三硝基苯肼（DPPH）的清除活性约为 80%，对戈登链球菌、核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌的抗菌率约为 99%，还具有防止牙周组织损伤的能力，表现出较高的抗菌、抗氧化活性，以及生物相容性与生物可降解性。

LI 等 [24] 以醛基封端的聚乙二醇制备了星形八臂交联剂、八官能化的 POSS（POSS-PEG-CHO），再与羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖交联，得到壳聚糖基杂化水凝胶。结构表征和体内外试验表明，该复合水凝胶具有均匀的内孔结构，表现出较强的机械强度、注射性、优异的自愈合效率和良好的细胞相容性。

2.2.2 溶胀和吸水性质

水凝胶因聚合物材料含有大量的亲水基团而具有能吸收大量水的溶胀性质，这一高保水的特性使得水凝胶在伤口敷料中应用广泛。

HAN 等 [25] 设计了一种载骨膜细胞外囊泡的 *N*- 丙烯酰甘氨酰胺 / 甲基丙烯酸 / 硅酸镁锂 / 甘油水凝胶伤口敷料。该水凝胶显示出多种功能，包括有效的血管生成、组织黏附和物理屏障，能促进细胞增殖和组织形成，产生重塑和再上皮化作用，使伤口快速愈合。

MEHRABI 等 [26] 制备了硫醇化壳聚糖 / 氧化羧甲基纤维素水凝胶伤口敷料，用其负载含铜的硼酸盐生物活性玻璃，硫醇化壳聚糖增强了该水凝胶的水溶性和黏膜黏附特性。小鼠创伤模型试验结果表明，硫硼酸盐生物活性玻璃会掺入生成的水凝胶中，以促进伤口部位的血管生成和组织再生。

2.2.3 机械性能

引入增强结构是提高水凝胶强度的常见思路。

YING 等 [27] 使用 *N*,*N*,*N*',*N*'- 四甲基 -1,3- 丙二胺和 4-（溴甲基）苯硼酸结合硅酸锂镁制备的水凝胶表现出良好的变形性，并通过试验表明这种组合生物材料能有效减少肌肉痉挛并促进脊髓损伤的恢复。

RAO 等[28]通过将氨基化微纤维化纤维素（amino-functionalized microfibrillated cellulose，AMFC）与京尼平交联，结合明胶制备了一种坚固而稳定的明胶基复合水凝胶。试验表明，AMFC 显著改善了明胶水凝胶的力学性能和结构稳定性，分别比常规物理交联和京尼平交联的明胶水凝胶高 41.2 和 1.8 倍，且具有良好的酶稳定性、高表面疏水性、可调节的膨胀性和优异的生物相容性。

3　水凝胶的形成机制与交联剂

水凝胶的形成机制是高分子聚合物遇水后溶胀、溶解，其分子链缠绕、交联，通过彼此之间的相互作用力或在交联剂的作用下形成三维网状空间结构。物理交联依赖于分子间氢键、非共价键之间的相互作用力，化学交联则依赖于多种多样的交联剂[29]。以下对 2 种交联方式及常用的交联剂进行介绍。

3.1　物理交联

典型的氢键作用基于碱基互补配对原则，即利用碱基互补配对作用力形成水凝胶，这一过程无需添加化学交联剂[30]；离子交联，则是通过加入与聚合物所带电荷相反的多价离子，形成离子型水凝胶[31]。

3.2　化学交联

化学交联是通过加入交联剂或引发剂，促使高分子聚合物之间形成共价键，进而形成水凝胶。这一类水凝胶具有较高的可控性和稳定性[32]。表 3 汇总了目前水凝胶的形成机制。

3.3　交联剂

在凝胶形成过程中使用交联剂可使线形或轻度支链形大分子转变成三维网状结构聚合物，从而增强水凝胶的力学性能[43]。根据交联剂的来源可分为天然交联剂和合成交联剂。

3.3.1　天然交联剂

天然交联剂具有来源广泛、价格低廉、生物可降解性等优点，包括京尼平、枸橼酸、壳聚糖、海藻酸等，通常含有羟基、醛基、氨基、羧基、乙酰基等活泼官能团，易与其他高分子聚合物发生反应而促进材料的功能化。例如，京尼平具有多个羟基和羧基，可与含伯胺基的聚合物反应；枸橼酸的羧基可与羟基和氨基反应，形成稳定的共价键；壳聚糖、海藻酸等通过自身结构修饰，可得到性能更优异的交联剂[44]。

徐晓旭等[45]将壳聚糖、京尼平溶液分别均匀覆盖在样品表面，室温下放置 24 h，制备了二氧化钛纳米管负载京尼平交联的壳聚糖水凝胶。结构表征结果显示，该水凝胶表面可见具有不同组分的多层膜结构，且交联后的表面更粗糙。

NITA 等[46]发现了一种天然的交联剂——植酸。它是从植物中提取的一种有机磷类化合物，具有较强的螯合能力，既可与金属离子产生不溶性化合物，也可与蛋白质形成配合物。

3.3.2　合成交联剂

合成交联剂具有结构可控、性能良好、易生产等优点。常用的合成交联剂包括醛类、聚氨基酸类、

表 3　水凝胶的形成机制

Tab.3　Mechanism of Hydrogel Formation

类别	交联方式	原理	举例
物理交联	氢键作用	分子间氢键作为交联点	透明质酸（HA）的胶凝性质受相对分子质量影响较大，随着 HA 相对分子质量的增加，其弹性也增强，更易形成凝胶[33]；HA 可通过非共价键和氢键作用形成水凝胶[34]
	离子作用	二价或高价金属离子与聚合物结合	海藻酸由 β-D- 甘露糖醛酸（M 单元）与 α-L- 古洛糖醛酸组成（G 单元）组成，当 Ca^{2+}、Sr^{2+} 等阳离子存在时，G 单元上的 Na^{+} 和 H^{+} 与二价阳离子发生离子交换反应，从而形成水凝胶[35—36]
	疏水作用	聚合物的疏水单元在水中聚集	壳聚糖中疏水性的乙酰基使其具有表面活性，通过疏水基团间的相互作用而发生溶胶 - 凝胶相转变，进而形成凝胶[37]；疏水作用力能促使胶原和明胶形成致密的凝胶网络[38]；当温度升高时，纤维素的疏水基团之间会发生相互作用，进而形成凝胶[39]
	辐射作用	电子束和伽马射线使高分子聚合物交联	在钴 -60 和高能电子加速器这 2 种辐射源的照射下，可制得 PVA/ 纳米纤维素水凝胶[40]；通过二步辐照法制备可具有温度和 pH 响应性的高强度明胶 /PAA/PNIPAAm 水凝胶，且该制品具有形状记忆功能[41]
化学交联	化学反应	取代反应、希夫碱反应、自由基聚合、缩聚反应等	通过氯取代法合成羧甲基琼脂糖，与多巴胺结合可制备 pH 响应性水凝胶[23]；通过酯化反应将 L- 半胱氨酸接枝在 PVA 水凝胶上，可形成 L- 半胱氨酸 -PVA 复合水凝胶[42]

聚酯类、环氧化合物类等。醛类交联剂中的戊二醛使用广泛，具有成本低、反应快的优点，但降解不完全，会导致较高的细胞毒性；聚氨基酸类、聚酯类交联剂具有生物相容性良好、易吸收、易代谢等优点；环氧化合物类交联剂可提高材料的耐酸碱性、耐热性等力学性质[47]。

陈肖会等[48]以聚乙二醇二缩水甘油醚为交联剂制备明胶水凝胶。试验表明，随着明胶和交联剂浓度的增大，水凝胶的溶胀率从1 218.19%下降到525.23%，最大压缩应力显著增大，力学性能得到明显提高，且弹性回复率可达98.03%。

徐旭等[49]用聚乙二醇-海藻酸钠水凝胶交联去细胞瓣膜，构建组织工程瓣膜支架，并与戊二醛交联瓣膜进行比较。结果表明，去细胞瓣膜表面能紧密结合聚乙二醇-海藻酸钠水凝胶，且该水凝胶复合支架瓣膜比戊二醛交联瓣膜表面具有更多粗糙的微结构，更有利于细胞的生长和增殖。

4 结语

水凝胶在药物递送领域有良好的发展前景，在生物技术应用方面也有巨大且不断增长的潜力，如可用于体外或体内活细胞的封装。在今后的研究中，应更多着眼于使用无毒、生物相容性良好、来源广的基质材料，使用适宜的交联方式改善凝胶的各种性能，提高药物递送的稳定性和靶向性，进一步拓展水凝胶的应用范围。

参考文献：

[1] MA S, LU X, YU X, *et al*. An injectable multifunctional thermo-sensitive chitosan-based hydrogel for periodontitis therapy[J]. *Biomater Adv*, 2022, **142**: 213158.

[2] HUANG L, WANG J, KONG L, *et al*. ROS-responsive hyaluronic acid hydrogel for targeted delivery of probiotics to relieve colitis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **222**(Pt A): 1476-1486.

[3] FANG X L, LIU Y D, ZHANG M M, *et al*. Glucose oxidase loaded thermosensitive hydrogel as an antibacterial wound dressing[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **76**: 103791.

[4] XU X, XIA X, ZHANG K, *et al*. Bioadhesive hydrogels demonstrating pH-independent and ultrafast gelation promote gastric ulcer healing in pigs[J]. *Sci Transl Med*, 2020, **12**(558): eaba8014.

[5] GROSSKOPF A K, LABANIEH L, KLYSZ D D, *et al*. Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors[J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(14): eabn8264.

[6] KESHARWANI P, BISHT A, ALEXANDER A, *et al*. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: an update[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, **66**: 102914.

[7] DETHE M R, PRABAKARAN A, AHMED H, *et al*. PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels[J]. *J Control Release*, 2022, **343**: 217-236.

[8] 冯天琪, 王春丽, 王思瑶, 等. 壳聚糖/泊洛沙姆复合温敏水凝胶的制备[J]. 吉林农业大学学报, 2021, **43**(6): 679-684.

[9] 暴学英, 袁宏博, 高 冬, 等. 刺激响应水凝胶在药物控制释放中的应用[J]. 河北工业大学学报, 2021, **50**(5): 45-52.

[10] ZHOU X, HE X, SHI K, *et al*. Injectable thermosensitive hydrogel containing erlotinib-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles as a localized drug delivery system for NSCLC therapy[J]. *Adv Sci* (Weinh), 2020, **7**(23): 2001442.

[11] JI X, SHAO H, LI X, *et al*. Injectable immunomodulation-based porous chitosan microspheres/HPCH hydrogel composites as a controlled drug delivery system for osteochondral regeneration[J]. *Biomaterials*, 2022, **285**: 121530.

[12] 高志亮, 南蓓蓓, 白 阳, 等. 基于环糊精的高交联密度pH响应性水凝胶的制备与性能研究[J]. 高分子通报, 2022, **10**: 74-86.

[13] 汤小涵, 王 哲, 闫 巧, 等. 基于羧甲基壳聚糖-氧化透明质酸自组装行为构建的pH响应性纳米乳水凝胶给药系统[J]. 中草药, 2022, **53**(16): 4992-5000.

[14] ZHAO X, YANG Y, YU J, *et al*. Injectable hydrogels with high drug loading through B-N coordination and ROS-triggered drug release for efficient treatment of chronic periodontitis in diabetic rats[J]. *Biomaterials*, 2022, **282**: 121387.

[15] 裴大婷, 曾志文, 周小雁, 等. 原位酶交联羧甲基壳聚糖/葡萄糖水凝胶的制备与表征[J]. 化学研究与应用, 2022, **34**(5): 1061-1069.

[16] 候冰娜, 李　进, 倪　凯, 等. 光交联羧甲基壳聚糖水凝胶的制备及药物缓释性能研究[J]. 材料工程, 2020, **48**(11): 76-84.

[17] WANG H, JIN Y, TAN Y, *et al*. Photo-responsive hydrogel facilitates nutrition deprivation by an ambidextrous approach for preventing cancer recurrence and metastasis [J]. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120992.

[18] MA W, MA H, QIU P, *et al*. Sprayable β-$FeSi_2$ composite hydrogel for portable skin tumor treatment and wound healing [J]. *Biomaterials*, 2021, **279**: 121225.

[19] 张晓静, 刘　博, 沈炜炜, 等. 高可拉伸性、自愈合、自黏附性POSS/聚丙烯酸钠导电复合水凝胶的制备与性能[J]. 复合材料学报, 2022, **40**(7): 1-15.

[20] 柳　国, 李婷婷, 李月生, 等. 温度/pH/磁三元复合水凝胶的辐射制备及其对牛血清白蛋白吸附机制[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2021, **35**(1): 1-4.

[21] 梁国辉, 马　琨, 谢　艳, 等. PLGA-PEG-PLGA温敏水凝胶包载多柔比星脂质体用于治疗小鼠骨肉瘤的研究[J]. 中国药学杂志, 2022, **57**(14): 1179-1185.

[22] 张　瑜, 张泗达, 丁秀仿, 等. pH敏感型水凝胶在药物递送中的研究进展[J]. 材料导报, 2022, **36**(S01): 518-522.

[23] 郭雨宁, 黄文灿, 毛相朝. pH值响应性羧甲基琼脂糖-聚多巴胺水凝胶制备及缓释性能[J]. 食品科学, 2022, **43**(10): 59-65.

[24] LI C, JIANG T, ZHOU C, *et al*. Injectable self-healing chitosan-based POSS-PEG hybrid hydrogel as wound dressing to promote diabetic wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, **299**: 120198.

[25] HAN Z, DONG L, LI A, *et al*. Efficient angiogenesis-based wound healing through hydrogel dressing with extracellular vesicles release [J]. *Mater Today Bio*, 2022, **16**: 100427.

[26] MEHRABI A, KARIMI A, MASHAYEKHAN S, *et al*. *In-situ* forming hydrogel based on thiolated chitosan/carboxymethyl cellulose (CMC) containing borate bioactive glass for wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **222**(Pt A): 620-635.

[27] YING Y, HUANG Z, TU Y, *et al*. A shear-thinning, ROS-scavenging hydrogel combined with dental pulp stem cells promotes spinal cord repair by inhibiting ferroptosis [J]. *Bioact Mater*, 2022, **22**: 274-290.

[28] RAO Z, DONG Y, LIU J, *et al*. Genipin-crosslinked gelatin-based composite hydrogels reinforced with amino-functionalized microfibrillated cellulose [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **222**(Pt B): 3155-3167.

[29] 王　颖, 刘　璨, 吴江渝. 胶束、离子双物理交联导电水凝胶的性能研究[J]. 特种橡胶制品, 2022, **43**(3): 69-73.

[30] 程　平, 张洋子, 马　翾, 等. 刺激响应型DNA水凝胶的性质及其应用[J]. 中国生物工程杂志, 2020, **40**(3): 132-143.

[31] 殷旭东, 王　斌. 氯化钙/*N*-戊二酰壳聚糖水凝胶的制备和性能的研究[J]. 广东化工, 2022, **49**(17): 45-46.

[32] 曾小平, 刘　璨, 郝玉鹏, 等. 聚丙烯酰胺/聚甲基丙烯酸(2-甲基氨基)乙酯高强度双网络水凝胶的制备及pH响应性[J]. 高分子材料科学与工程, 2021, **37**(5): 87-92.

[33] KAKEHI K, KINOSHITA M, YASUEDA S. Hyaluronic acid: separation and biological implications [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, **797**(1/2): 347-355.

[34] LAM J, TRUONG N F, SEGURA T. Design of cell-matrix interactions in hyaluronic acid hydrogel scaffolds [J]. *Acta Biomater*, 2014, **10**(4): 1571-1580.

[35] CAO L, LU W, MATA A, *et al*. Egg-box model-based gelation of alginate and pectin: a review [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **242**: 116389.

[36] AGULHON P, ROBITZER M, DAVID L, *et al*. Structural regime identification in ionotropic alginate gels: influence of the cation nature and alginate structure [J]. *Biomacromolecules*, 2012, **13**(1): 215-220.

[37] NILSEN-NYGAARD J, STRAND S P, VÅRUM K M, *et al*. Chitosan: gels and interfacial properties [J]. *Polymers*, 2015, **7**(3): 552-579.

[38] KIELISZEK M, LIPINSKI B. Pathophysiological significance of protein hydrophobic interactions: an emerging hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2018, **110**: 15-22.

[39] COUGHLIN M L, LIBERMAN L, ERTEM S P, *et al*. Methyl cellulose solutions and gels: fibril formation and gelation properties [J]. *Prog Polym Sci*, 2021, **112**: 101324.

[40] 杨明成, 陈　阳, 张修强, 等. 聚乙烯醇/纳米纤维素水凝胶的辐射制备及其性能研究[J]. 化工新型材料, 2022, **50**(5): 206-211.

[41] 陈　垦, 彭　静, 李久强, 等. 明胶/聚丙烯酸/聚*N*-异丙基丙烯酰胺高强度形状记忆水凝胶的辐射合成及其性能[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2020, **38**(4): 25-32.

[42] 凌杭丽, 沈　勇, 潘　虹, 等. L-半胱氨酸-聚乙烯醇/羟乙基纤维素三重形状记忆水凝胶的制备及表征[J]. 高分子通

报, 2022, **35**(12): 62-72.
[43] 吴 昊, 邵自强. 水溶性纤维素醚交联改性研究进展[J]. 纤维素科学与技术, 2022, **30**(2): 64-71.
[44] 赵 健, 鲍文辉, 郭布民, 等. 水基植物胶压裂液用交联剂的研究进展[J]. 石油化工应用, 2022, **41**(6): 1-5.
[45] 徐晓旭, 洪蕾蕾, 袁礼婵, 等. 二氧化钛纳米管负载京尼平交联的壳聚糖水凝胶对大鼠骨髓间充质干细胞活性的影响[J]. 口腔生物医学, 2020, **11**(3): 164-167.
[46] NITA L E, CHIRIAC A P, GHILAN A, *et al*. Alginate enriched with phytic acid for hydrogels preparation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **181**: 561-571.
[47] 夏钰华, 吴 鹏, 徐长安, 等. 壳聚糖基纳米纤维膜的交联方法[J]. 合成纤维工业, 2022, **45**(1): 61-67.
[48] 陈肖会, 关国平, 王 璐. 环氧化合物交联明胶水凝胶的制备及表征[J]. 生物医学工程学进展, 2014, **35**(1): 18-22.
[49] 徐 旭, 洪 昊, 乔韡华, 等. 聚乙二醇-海藻酸钠水凝胶构建新型组织工程瓣膜支架[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2022, **51**(2): 203-206.

广告索引

封二：Sievers 分析仪（威立雅）
封三：鲁南厚普制药有限公司
封底：苏州海顺包装材料有限公司
480 页：公益广告