

辐射交联医用水凝胶的国内研究进展

许 零 李宏伟 徐 晓

(厦门大学公共卫生学院 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 厦门 361102)

摘要 水凝胶是一种具有三维网状交联结构和良好生物相容性的亲水性材料,因其高吸水、高保水以及可模拟细胞外基质环境的特性,在伤口愈合、组织工程和药物缓释等领域得到广泛的生物医学应用。辐射技术作为水凝胶制备方式之一,具有操作简便、绿色环保、安全有效的特点,保留原材料良好的生物相容性,改性和灭菌一步完成,适合医用水凝胶的工业化生产。本文就我国辐射技术制备水凝胶及其在医用领域的应用和研究进展进行总结,并结合我国医用水凝胶的研究现状对未来的研究方向进行展望。

关键词 水凝胶, 辐射技术, 医药

中图分类号 TL13

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2020.rj.38.060101

Domestic development on radiation-crosslinked hydrogels in biomedical applications

XU Ling LI Hongwei XU Xiao

(State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

ABSTRACT Hydrogels are hydrophilic, three-dimensional, polymeric networks that exhibit good biocompatibility, large water absorption ratios, strong water retention abilities, and the ability to mimic extracellular matrix structures and functions. Therefore, they are suitable for use in wound healing, tissue engineering, and drug delivery applications. Radiation techniques are simple, safe, and clean processes that have been employed to prepare high-quality hydrogels, including for mass production. Additionally, these radiation techniques retain biopolymer biocompatibility and ensure that modification and sterilization steps are completed simultaneously; this affords new opportunities for bio-applications. This paper summarizes the current research status of hydrogels in China, including their preparation by radiation technology and their biomedicine applications, and discusses prospective directions for future hydrogel research.

KEYWORDS Radiation cross-linking, Hydrogel, Biomedicine

CLC TL13

水凝胶具有三维网状结构,吸水能力达到自身干重的几十倍到几千倍。水溶性或者亲水性的大分子通过物理或者化学方法,均可形成水凝胶。物理水凝胶以链间可逆连接维持稳态,包括氢

键^[1]、离子间相互作用^[2-3]、疏水缔合^[4]和分子链缠结^[5]等(图1)。化学水凝胶以聚合物链间形成化学键构建交联网络,性质稳定、结构持久,又称永久性水凝胶。

第一作者: 许零,女,1971年8月出生,2005年于日本东京工业大学获博士学位,现任厦门大学公共卫生学院教授,博士生导师,主要从事生物医用高分子功能材料的合成、机理与应用基础研究,E-mail: lingxu@xmu.edu.cn

收稿日期: 初稿 2020-05-19; 修回 2020-07-20

First author: XU Ling (female) was born in August 1971, and obtained her doctoral degree from Tokyo University of Technology in 2005. Now she is a professor and doctoral supervisor at the School of Public Health, Xiamen University, engaging in the basic research on the synthesis, mechanism and application of biomedical polymer functional materials. Email: lingxu@xmu.edu.cn

Received 19 May 2020; accepted 20 July 2020

高能射线, 如 γ 射线和电子束 (Electron beam, EB) 辐照可有效诱导聚合物产生自由基, 形成共价交联的网络结构。高能辐照与其他制备水凝胶的化学交联方法相比, 不需要添加引发剂, 清洁无污染; 其次, 可一步完成水凝胶的合成和杀菌, 降低了成本; 再次, 射线穿透力度强、辐照均匀, 常温常压下即可进行, 产物纯度和制备

效能高, 更适合生物医用领域的材料制备。有关辐射交联水凝胶的成果涉及医用领域的多方面内容, 包括水凝胶敷料、角膜接触镜、水凝胶黏合剂 (止血用)、水凝胶药物缓释载体、人工软骨修复水凝胶材料和真皮组织工程支架等。本文主要介绍我国近年来辐射交联医用水凝胶的性能及其研究进展。

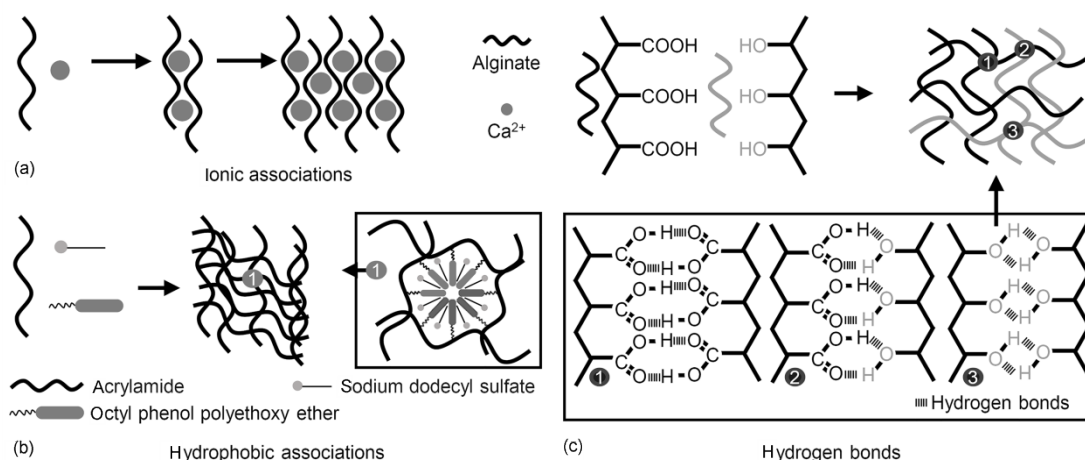


图1 物理水凝胶网络结构形成主要机理示例

Fig.1 Schematic of general mechanism of network formation for physical hydrogels

1 材料及辐射交联特性

辐射交联医用水凝胶是原料在溶液或糊状下制备的。水溶液体系受到辐照时, 水在高能射线作用下被活化, 会生成自由基产物和分子产物, 其中羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 活性较强, 在反应过程中可以夺取原材料分子链上的氢原子, 使原材料分子链上生成自由基。在水存在下, 仅有少部分原材料可直接吸收高能辐射能量, 生成自由基。在一定溶度的水溶液中, 大分子链流动性高, 不同大分子链间的自由基复合后能够形成网络交联结构。同时, 这些自由基还可诱导其他分子接枝到大分子链上。辐射制备水凝胶在常温常压下即可实现, 允许多种材料在医学领域的应用。

1.1 天然材料

水凝胶的天然材料主要有多糖和蛋白质。天然材料的分子链上有许多供自由基生成的位点, 这是共价键形成交联网络的基础。正是这些交联网络的形成, 使得可溶性天然材料转变为不溶性水凝胶。 $\cdot\text{OH}$ 没有特异性, 在多个位点都可以形成自由基, 如葡萄糖酐单位有多个位点可供自由基生成 (图2) [6]。辐射制备水凝胶的多糖材料包括

淀粉、羧甲基纤维素钠、壳聚糖、海藻酸钠和透明质酸等。

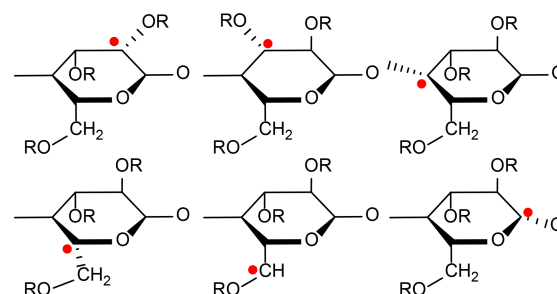


图2 辐解时葡萄糖酐单位 C1~C6 原子上形成新生自由基
Fig.2 Primary radicals formed on C1~C6 atoms of anhydroglucose unit upon radiolysis

一定吸收剂量下, 水溶液中胶原蛋白维持三螺旋结构的链间氢键和 $n \rightarrow \pi^*$ 作用不被破坏, 可维持三螺旋结构稳定 [3]。新生自由基主要是甘氨酸残基 ($-\text{NH}-\text{CH}-$) 与碳原子相连的氢原子被 $\cdot\text{OH}$ 夺取而形成。不同胶原蛋白的多肽链上自由基聚合生成共价键, 胶原分子间相互连接成水凝胶 (图3) [7]。后续结合真空冷冻干燥工艺, 可获得保存时间长、方便运输的干态交联支架。支架接触水后, 短时间即可恢复冷冻干燥前的交联网络状结构。

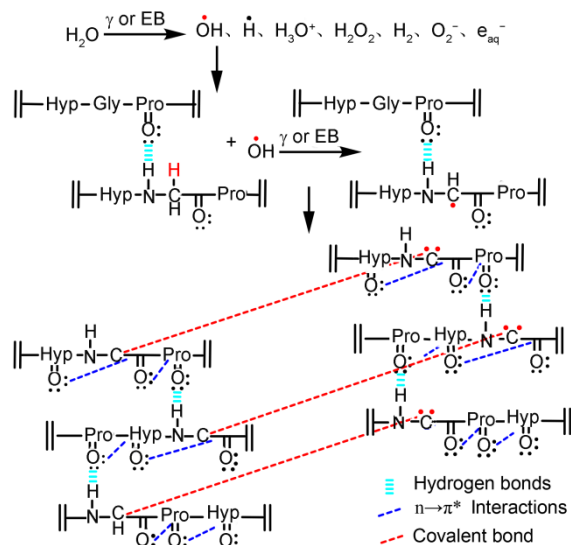


图3 辐照交联胶原水凝胶支架机理

Fig.3 Mechanism for the formation of radiation cross-linked collagen hydrogel scaffolds

翟茂林等^[8]通过EB辐射诱导交联制备羧甲基壳聚糖-聚乙烯醇基水凝胶,结果表明:除聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA)发生交联反应外,PVA和羧甲基壳聚糖分子发生了接枝反应,生成的水凝胶有理想的力学性和溶胀性,同时抗大肠杆菌性能良好。Fan等^[9]以 γ 射线(^{60}Co)交联壳聚糖、明胶、PVA,获得良好pH敏感性、溶胀性和水分蒸发速率的水凝胶,具有创面敷料应用的潜能。相似研究通过EB和 γ 射线(^{60}Co)辐照直链、支链淀粉与PVA等原料,分别制备水凝胶,通过傅里叶变换红外光谱、差示扫描量热法等证实EB及 γ 射线(^{60}Co)均可诱导接枝和交联反应发生,凝胶强度和断裂伸长率测试表明水凝胶有良好的弹性和柔韧性,适合用作创面敷料^[10]。

1.2 合成材料

辐射交联水凝胶的合成材料有PVA、丙烯酸及其衍生物类(甲基丙烯酸羟乙酯、醋酸乙烯酯、N-异丙基丙烯酰胺等)化合物。同天然材料一样, $\bullet\text{OH}$ 结合的氢原子并不具有特异性,有研究指出在辐射作用下, $\bullet\text{OH}$ 结合聚合物(如PVA、聚丙烯酸(Polyacrylic acid, PAA)、聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinyl pyrrolidone, PVP))分子链上的H原子形成的初级自由基位点存在不同^[11-12],预测结构及比例如图4所示。

单体水溶液吸收辐射能量,发生单体自由基聚合。一定程度后,以聚合物形式进行反应,不同链上新自由基聚合发生共价交联,形成网络结构。常见的聚合物为PVA,其交联反应主要机

理如图5所示^[13]。在辐照两种或两种以上单体,形成含有多单元聚合物的聚合物时,即以共聚物形成水凝胶。

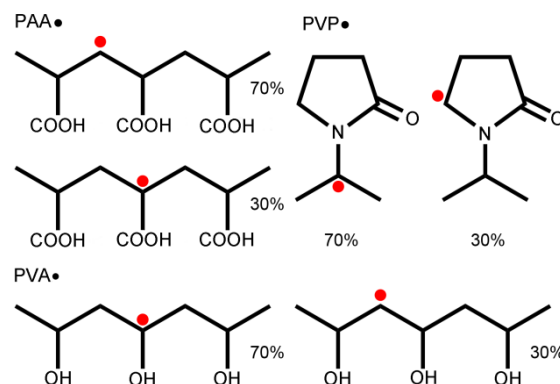


图4 PVA、PAA、PVP形成的初级自由基及比例

Fig.4 Formation and proportion of PVA, PAA, and PVP upon radiolysis

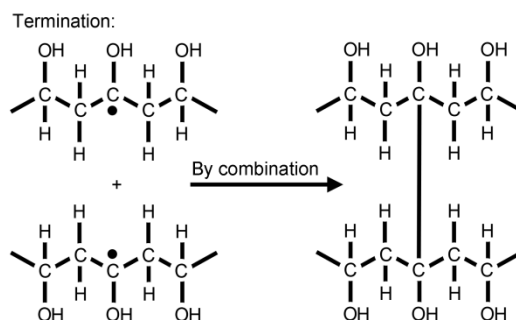


图5 辐射交联PVA水凝胶的主要反应机理

Fig.5 Mechanism for principle reaction of radiation cross-linked PVA hydrogels

1.3 辐射交联特性

在辐照过程中同时有降解和交联反应发生,如水辐解、大分子链碳键(C-C)断裂降解,以及新生自由基导致的交联。聚合物链交联可增加水凝胶的交联密度,而辐射降解降低交联密度。在一定吸收剂量范围(50~200 kGy)内,辐照促进丁苯橡胶聚合物链的交联,当吸收剂量达到辐射交联作用临界点,交联程度到达峰值,辐射降解引起碳骨架(C-C键)断裂趋势增加。这与辐射降解作用程度大于辐射交联有关^[14]。辐射接枝制备的水凝胶,在一定辐射范围内其接枝率随辐照剂量增大同样表现出先增后降的趋势^[15-16]。

国外学者^[17]证实水凝胶的溶胀性能在达到临界交联剂量后迅速上升,达到最大值后随吸收剂量增加而降低。水凝胶渗透膨胀吸水(主要为自由水),共价键作用力与膨胀作用力相反,导致凝胶的交联网络弹性回缩,最终达到溶胀平衡状态(图6)^[18]。分子动力学模型以及拟合模型验证了辐

射交联水凝胶中随着交联度 ($10^{-4} \sim 10^{-3}$) 增加, 自由水 (包括填充在凝胶网络间隙和水凝胶形成孔隙之间的水) 含量显著降低, 但可略微促进次级结合水的增加, 对初级结合水的影响不明显, 稳定在 $1 \sim 1.2 \text{ mol/L}$ [13]。

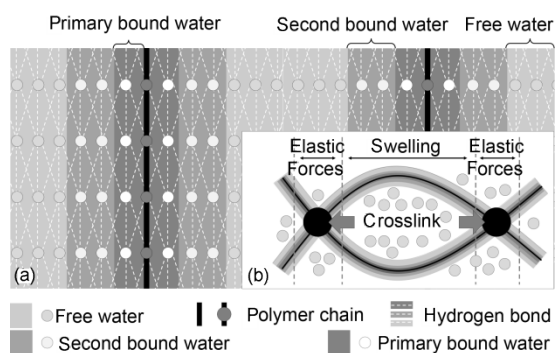


图6 水凝胶中不同类别水(初级结合水、次级结合水、自由水)的分布(a)和溶胀作用(b)

Fig.6 Existence forms of different types of water (including primary bound water, second bound water, and free water (a) and swelling forces (b) in hydrogels

研究利用EB辐照技术将含有羧基的AA单体以侧链的形式接枝到PVA大分子上, 制备具有pH敏感性的PVA-PAA水凝胶。随着AA比例增大, 接枝在PVA链上AA单体增多, 水凝胶中 ($-\text{COO}^-$) 离子增多, 提高了水凝胶的溶胀性。此外, 接枝AA单体在碱性缓冲溶液中易电离, AA/PVA质量比的增加可提高水凝胶电导率, 提示水凝胶的组分比例变化可改善水凝胶的性能 [12]。

2 医用领域的应用

辐射交联水凝胶在医用领域的应用包括伤口

敷料、隐形眼镜、人工角膜、药物载体、组织工程材料等。辐射技术开辟了安全无毒的水凝胶制备领域, 同时可辅助以功能性成分, 如甘油改善产品的润滑等性能。

2.1 伤口敷料

水凝胶医用伤口敷料可吸收伤口渗出物, 起到保持伤口清洁和干燥作用, 避免过多的渗出液对伤口和周围健康组织的浸润, 并维持创面湿润微环境, 促进创面上皮化, 直至永久性皮肤屏障的重建。

辐射交联医用水凝胶伤口敷料主要制备成水凝胶薄片, 在制备过程中一步完成灭菌工艺。同时, 辐射技术也适合喷雾液、乳液或膏状等无定形水凝胶的制备, 如清创胶 [19]。水凝胶敷料可作为缓释体系, 负载抗菌消炎药物等有功能的活性化合物, 加速伤口愈合 [20]。

早在1993年, 我国就采用辐射交联水溶性大分子、单体和增塑剂等制备水凝胶创面敷料, 用于海军411医院和其他一些医院的病人。通过60例临床疗效观察, 结果表明: 水凝胶敷料可以起到药物缓释, 长期使用能有效缓解疼痛, 减少伤口渗出液, 加快伤口愈合, 减少换药次数, 效果优于常规敷料 [21]。近年来, 有以硝酸银、明胶和羧甲基壳聚糖水溶液为原料, γ 射线诱导明胶和羧甲基壳聚糖交联和原位还原硝酸银形成一系列连通多孔、纳米银均匀分布的抗菌水凝胶。除水凝胶原材料中羧甲基壳聚糖具有一定的抑菌性外, 研究结果也显示, 随着纳米银含量增加, 水凝胶对大肠杆菌的抑菌率增强 (图7) [22]。

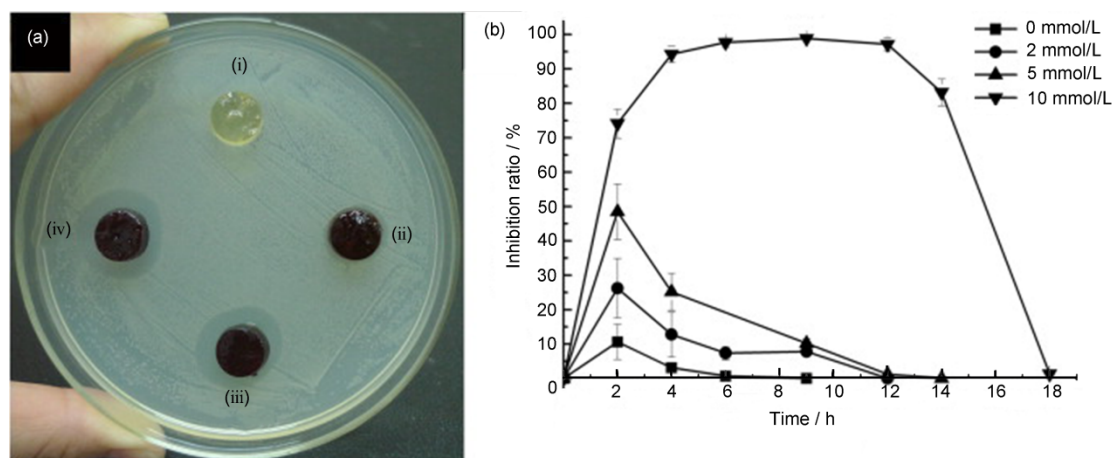


图7 明胶-羧甲基壳聚糖(纳米银)水凝胶对大肠杆菌的抗菌活性(a)((i) 0 mmol/L、(ii) 2 mmol/L、(iii) 5 mmol/L和(iv) 10 mmol/L) 及抑制动力曲线(b) [22]

Fig.7 Antibacterial activity of gelatin/carboxymethyl chitosan hydrogels against *E. coli*. (a) ((i) 0 mmol/L, (ii) 2 mmol/L, (iii) 5 mmol/L, and (iv) 10 mmol/L) and ; inhibition ratio kinetics curves of gelatin/carboxymethyl chitosan hydrogels against *E. coli*. (b) [22]

2.2 组织工程支架

辐射技术制备的医用水凝胶支架常用在皮肤、软骨、骨和其他特殊结构替代物等方面。水凝胶支架为细胞的生长和繁殖构建三维空间，模拟或替代原生组织的性能。

以 γ 射线(^{60}Co)辐照胶原水溶液，制备皮肤组织修复水凝胶支架，体外试验结果表明，辐照交联胶原水凝胶支架有良好的组织相容性(图8)^[23]。

SD大鼠全层皮肤缺损模型修复的体内试验结果显示，该支架有促进肉芽组织生长和促进较大、较深伤口愈合的潜力(图9)^[24]。

以 γ 射线(^{60}Co)辐照交联PVA和PVP制备仿生软骨水凝胶支架^[25]。因为辐射诱导PVA和PVP的交联，对比未辐射交联的PVA/PVP水凝胶，PVP溶解和渗出较少，相对提高润滑作用。此外，胶原蛋白作为脊椎动物和结缔组织中的主要结构蛋白，除在皮肤、肌腱、血管、角膜、肠道、胎盘等软组织部位存在，也可见与矿物质结合形成骨骼、牙齿等硬组织。在骨替代材料研究显示，以 γ 射线(^{60}Co)辐照诱导高度交联的I型胶原水凝胶，有紧密的三维空间和稳定的高强度力学结构，可沉积更多的羟基磷灰石，适合矿化过程，有制

备成骨组织替代材料的潜能^[26]。

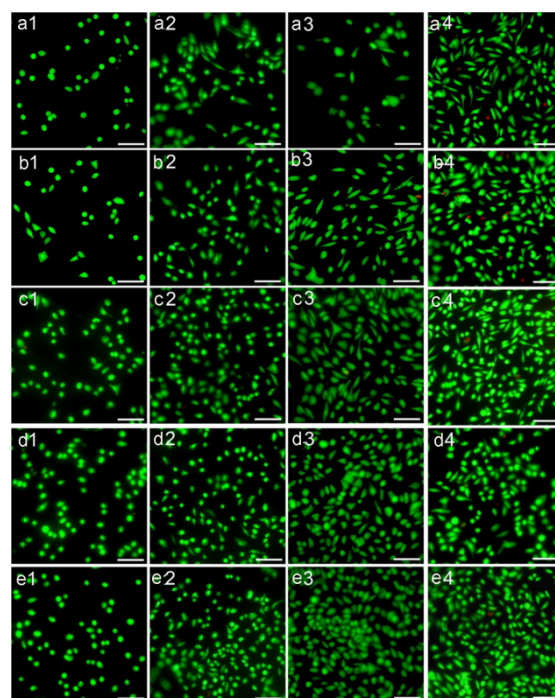


图8 L929成纤维细胞在 γ 辐射诱导交联的胶原水凝胶上存活率(数字1~4表示L929成纤维细胞种植后的时间,1:12 h; 2:24 h;3:36 h和4:48 h;字母a~e表示制备胶原水凝胶支架时辐射吸收剂量,a: 5 kGy; b: 10 kGy; c: 15 kGy; d: 20 kGy和 e: 25 kGy;标尺:100 μm)^[23]

Fig.8 Viability of L929 fibroblasts cultured on collagen hydrogel, (1: 12 h, 2: 24 h, 3: 36 h, and 4: 48 h. The collagen hydrogels were irradiated by γ -ray at a: 5 kGy, b: 10 kGy, c:15 kGy, d: 20 kGy, and e: 25 kGy. Bars: 100 μm)^[23]

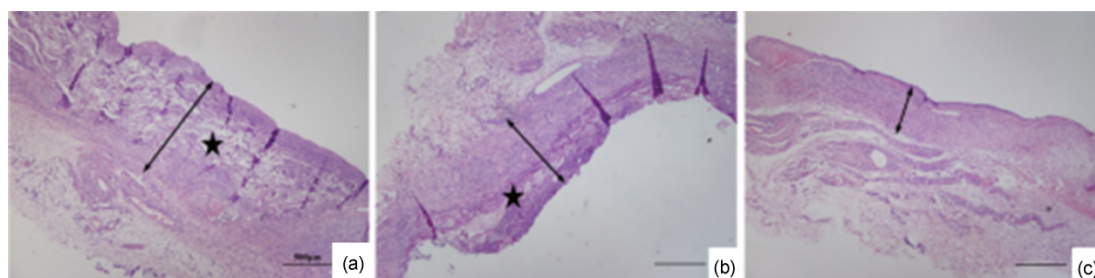


图9 γ 辐射交联胶原支架修复大鼠背部全层皮肤缺损大体观察情况。术后6 d采集标本,行苏木精-伊红染色,(a)实验组(γ 辐射交联胶原支架)、(b)阳性对照组(戊二醛交联胶原支架)、(c)空白对照组,细胞已充分长入辐照胶原支架,胶原支架孔结构被占据,材料周围以及内部炎性细胞较少,肉芽组织较厚空白对照组肉芽组织较薄,标尺500 μm , $\rightarrow$ 标示肉芽厚度, $\star$ 标示剩余材料^[24]

Fig.9 Repair of full-thickness skin wounds in rats of the collagen scaffolds prepared by ^{60}Co γ -irradiation. 6 days after operation, tissue samples were collected and stained with HE, which showed that the cells had fully grown into the radiated collagen scaffold, the pore structure of collagen scaffold was occupied. There were few inflammatory cells around and inside the material, and the granulation tissue was thicker and thinner in the blank control group. (a) experimental group (γ -radiation cross-linked collagen scaffolds), (b) positive control group (glutaraldehyde cross-linked scaffolds), (c) blank control group. ' $\rightarrow$ ' mark the thickness of granulation, ' $\star$ ' mark the remaining materials

2.3 缓释材料

水凝胶在医学领域重要用途包括载药并起缓

释作用。在较长时间内，水凝胶持续控制药物释放，维持药物在生理环境中的恒定浓度。研究显示辐射合成的pH敏感性(聚乙二醇-环精糊-丙烯

酸)水凝胶在酸性环境下,聚合物链发生更多的氢键或静电相互作用,分子链高度聚集,不易松弛,小分子药物缓释速率低^[27]。采用 γ 射线(^{60}Co)辐照交联制备的皮肤组织修复水凝胶支架以溶胀载荷技术(Swelling-loading technique)分别负载离子型(头孢唑啉)和非离子型(茶碱)药物。体外释放试验结果显示与非离子型药物相比,离子型药物的释放速率较慢^[28]。水凝胶中的离子基团与离子药物分子间的离子基团的相互作用,与药物的释放速率有关。影响药物释放速率的因素,还与携带有小分子药物基团的降解或者水凝胶的降解有关。这种情况下水凝胶的降解速率将直接影响小分子药物的释放速率。

水凝胶也可制备成为微球材料,用以包裹药物。我国的早期研究以 γ 射线辐照PVP和铁磁颗粒为原料制备水凝胶微球,负载抗癌药物盐酸博来霉素A5,在新西兰兔的鳞状细胞癌模型中,显示出靶向抗癌功能^[29]。

2.4 角膜接触镜

辐射制备角膜接触镜的水凝胶材料有聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl methacrylate, PMMA)和聚甲基丙烯酸羟乙酯(Poly-hydroxyethyl methacrylate, PHEMA)。前者以制备硬性角膜接触镜为主,质地硬,渗透性较差。后者为软性角膜接触镜主要材料,渗透性好,允许氧气进出,亲水性强。

水凝胶的液态原料在固定容器进行辐射交联,制备成棒状水凝胶基材,并切割成固定大小薄片。通过双面车削法将薄片制成角膜弧度匹配的形态,形成角膜接触镜。上海科技大学射线应用研究所所以PHEMA为原材料,通过辐射聚合制备片型薄(0.12 mm,中心厚度 ≤ 0.07 mm)、含水量41%、吸水性强、质地柔软的软性角膜接触镜,在1 068只

眼的临床应用研究中表现出良好的角膜吸附性,可连续佩戴35 d,效果优于通用型软镜^[30-31]。

2.5 其他

我国辐射技术制备水凝胶材料还有创面止血、指示体温等用途的研究报道。

一种辐射技术制备的具有交联微孔结构的复合大孔聚多糖止血材料在新西兰兔肝损伤模型中,表现出良好的生物相容性,在止血时间和出血量指标中显著低于空白对照组,并可降低肝组织损伤后的应激反应,为肝组织损伤后救治提供新的思路^[32]。这种创面止血剂的水凝胶支架的原材料包括具有止血作用或强吸液作用的淀粉、壳聚糖衍生物、明胶等。

温敏变色水凝胶在不同温度下可以呈现不同的颜色,制备温度敏感感受器,可指示发热患者的体温。一种温敏变色水凝胶支架是EB辐照诱导聚N-异丙基丙烯酰胺和羟丙基纤维素交联而成,其显色剂是GO、 Fe_2O_3 。该研究指出通过吸收剂量和原材料组成比的变化可精确调控最低共溶温度,而水凝胶在最低共溶温度下可以快速变色以显示温度^[33]。

3 市场现状

以“水凝胶”为检索词,以“医疗器械、国产医疗器械产品(注册)、(备案)”为检索限定条件,利用国家药品监督管理局的数据查询功能,检索至2020年1月我国水凝胶贴等产品,辅助以专利验证辐射制备。查询结果显示,我国市售辐射制备的水凝胶商品种类主要有伤口敷料、眼贴、冷敷贴等。伤口敷料(贴剂)的主要生产单位包括长春吉原生物科技有限公司和厦门凝赋生物科技有限公司等,具体见表1。

表1 我国辐射制备的水凝胶伤口敷料(贴剂)商品摘录
Table 1 Commercial excerpts of hydrogel wound dressings (flakes) prepared by radiation in China

生产单位 Company	商品名称(类别,注册证号) Product(classification, registration certificate number)	专利(专利号) Patent(Patent number)
长春吉原生物科 技有限公司 Changchun JA Biotech Co., Ltd.	HD 系列医用水凝胶创伤敷料(冷凝康)(二类, 吉械注准 20162640046) Leng ning kang HD series medical hydrogel wound dressing(Class II medi- cal device, JXZN20162640046) 医用水凝胶褥疮功能敷料(二类, 吉械注准 20192140006) Medical hydrogel functional dressing for bedsore(Class II medical device, JXZN20192140006) 水凝胶防压疮功能敷料(一类, 吉长械备 20170031) Hydrogel antipressure ulcer functional dressing(Class I medical device, JCXB20170031) 医用水凝胶眼疗贴(二类, 吉械注准 20152640049) Medical hydrogel eye treatment stick(Class II medical device, JXZN20152640049) 医用眼部保护敷贴(二类, 吉械注准 20162640321) Medical eye protective dressing(Class II medical device, JXZN20162640321) 医用水凝胶退热贴(一类, 吉长械备 20150039) Medical hydrogel antipyretic patch(Class I medical device, JCXB20150039)	1. 一种银离子水凝胶敷料的制 备方法 Preparation method of silver ion hydrogel dressing (ZL201310655235.X) 2. 一种用于超声传导的水凝胶 材料及其制备方法 Hydrogel material for ultrasonic conduc- tion and preparation method thereof (ZL201611235640.6) 3. 一种片状水凝胶材料及其制 备方法 Flake hydrogel material and preparation method thereof (ZL201410668812.3)
厦门凝赋生物科 技有限公司 Xiamen Gelfeel Biological Tech- nology Co., Ltd.	一次性医用水凝胶眼贴(二类, 闽械注准 20162640108) Disposable medical hydrogel eye mask(Class II medical device, MXZN20162640108) 医用退热贴(一类, 闽厦械备 20150002) Medical defervesce plaster(Class I medical device, MXXB20150002) 医用冷敷贴(一类, 闽厦械备 20190303) Medical cool patch(Class I medical device, MXXB20190303)	1. 含天然高分子的水凝胶及其 辐射制备方法 Water gel con- taining natural high molecule and its radiation preparing method (ZL 200610113539.3) 2. 一种高强度胶原凝胶及其制 备方法 High-strength collagen gel and preparation method thereof (ZL 201410389594.X) 3. 一种自溶性膏状清创胶及其 辐射制备方法 Self-dissolving pasty wound-cleaning gel and irradiation preparation method thereof (ZL 201410389652.9)
南京荣岩医疗器 械有限公司 Nanjing Gelfeel Medical Devices Co., Ltd.	壳聚糖水凝胶伤口敷料(二类, 苏械注准 20152641106) Chitosan hydrogel wound dressing(Class II medical device, SXZN 20152641106)	1. 一种纳米银抗菌水凝胶及其 制备方法 Nano-silver antibac- terial hydrogel and preparation method thereof (ZL 201210143562.2)
河南驼人贝斯特 医疗器械有限公 司 Henan Tuoren Best Medical De- vice Co., Ltd.	水胶体敷料(三类, 国械注准 20173643346) Hydrocolloid dressing(Class III medical device, GXZN20173643346)	1. 一种水凝胶 Aquogel (ZL 201620682489.X)

这些产品归类于医疗器械,根据我国法规要求医疗器械在上市前均需通过生物学评价试验,包括细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应、全身毒性、遗传毒性等。再一次验证了辐射制备的水凝胶符合生物相容性要求。

辐射技术制备水凝胶材料在医用领域有较大的潜能。伤口敷料、组织工程支架、角膜接触镜等文献或专利数量多,但在商品转化上可有进一步的提升空间。以皮肤组织替代物为例,我国市售产品主要有国外进口产品Pelnac、我国双层人工真皮修复材料等,同时无菌供应。后一种产品采用的是EB辐照灭菌。相对而言,若采用辐射技术进行制备可在一步内实现交联和灭菌,简化生产步骤、降低成本,同时维持原材料的生物相容性。

4 展望

水凝胶是一类生物相容性优异的材料,具有保水性和可调节的生物化学特性。过去几十年里,我国学者致力于辐射技术制备水凝胶研发和设计,拓展了水凝胶在医用领域的应用,相关文献、专利成果颇多,包括未明确用途的水凝胶、伤口敷料、组织工程支架、角膜接触镜等。辐射技术使得水凝胶制备更为高效、清洁、便利,如凝胶强度、凝胶率可由辐射参数调节,不残留灭菌剂、交联剂。辐射技术允许水凝胶以不同类型、形式、用途方向进行设计,为水凝胶材料提供了创新的机会,如粉状的止血材料、膜片状的止血生物纱或敷料、无定形态的清创胶等大量研究成果已具备良好的产业化前景。

然而,更深层的难点和挑战依然存在。辐射交联水凝胶在伤口敷料的市场上已崭露头角,进入临床应用。但综合来看,商业产品的转化率仍有很大的提升空间,在角膜接触镜、组织工程支架等方面的商业产品有限,其潜力尚未充分开发。从我国国家药品监督管理局对医疗器械产品上市前的注册审评要求出发,需要验证辐射交联水凝胶产品的技术原理、工艺参数满足医疗器械的相关法规和要求,以保证转化产品的安全性、有效性和稳定性,而目前国内相关的研究较为匮乏,制约了新产品的上市和推广进度。

近年来,水凝胶在组织工程领域的创新性研究很多,国内外利用3D打印、自组装等技术手段制备的伤口敷料、组织工程支架等报道较多,辐射技术应该与这些技术融合,利用辐射技术制备

生物医用材料的独特优势,在水凝胶的配方和制备工艺上进行创新,创造出对再生医疗技术进步有突出贡献的新型组织工程材料。最终,结合辐射交联水凝胶在产业化方面的技术积累,持续开发出引领行业进步的新产品。

参考文献

- 1 Wang M X, Chen Y M, Gao Y, *et al.* Rapid self-recoverable hydrogels with high toughness and excellent conductivity[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(31): 26610-26617. DOI: 10.1021/acsami.8b06567.
- 2 Zhang Y S, Khademhosseini A. Advances in engineering hydrogels[J]. *Science*, 2017, **356**(6337): eaaf3627. DOI: 10.1126/science.aaf3627.
- 3 Sun J Y, Zhao X, Illeperuma W R K, *et al.* Highly stretchable and tough hydrogels[J]. *Nature*, 2012, **489**(7414): 133-136. DOI: 10.1038/nature11409.
- 4 Jiang G Q, Liu C, Liu X L, *et al.* Construction and properties of hydrophobic association hydrogels with high mechanical strength and reforming capability[J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, 2009, **294**(12): 815-820. DOI: 10.1002/mame.200900160.
- 5 Chen G Q, Huang J R, Gu J F, *et al.* Highly tough supramolecular double network hydrogel electrolytes for an artificial flexible and low-temperature tolerant sensor [J]. *Journal of Materials Chemistry A*, 2020, **8**(14): 6776-6784. DOI: 10.1039/d0ta00002g.
- 6 Carpi A. Progress in molecular and environmental bioengineering-from analysis and modeling to technology applications[M]. Rijeka, Croatia: InTech Open Access Publisher, 2011. DOI: 10.5772/771.
- 7 张向梅. 辐射交联胶原水凝胶对成纤维细胞的生物学效应[D]. 北京: 北京大学, 2013.
ZHANG Xiangmei. Biological effects of radiation crosslinked collagen hydrogel on fibroblasts[D]. Beijing: Peking University, 2013.
- 8 Zhao L, Mitomo H, Zhai M L, *et al.* Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2003, **53**(4): 439-446. DOI: 10.1016/S0144-8617(03)00103-6.
- 9 Fan L H, Yang H, Yang J, *et al.* Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, **146**

- (12): 427-434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002.
- 10 Zhai M L, Yoshii F, Kume T, *et al.* Syntheses of PVA/starch grafted hydrogels by irradiation[J]. Carbohydrate Polymers, 2002, **50**(3): 295-303. DOI: 10.1016/S0144-8617(02)00031-0.
- 11 Rosiak J M, Ulański P, Pajewski L A, *et al.* Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments[J]. Radiation Physics and Chemistry, 1995, **46**(2): 161-168. DOI: 10.1016/0969-806X(95)00007-K.
- 12 Wang Q G, Zhou X, Zeng J X, *et al.* Water swelling properties of the electron beam irradiated PVA-g-AAc hydrogels[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2016, **368**(3): 90-95. DOI:10.1016/j.nimb.2015.12.020.
- 13 Jiang X, Wang C Y, Han Q. Molecular dynamic simulation on the state of water in poly(vinyl alcohol) hydrogel[J]. Computational and Theoretical Chemistry, 2017, **1102**(4): 15-21. DOI: 10.1016/j.comptc.2016.12.041.
- 14 Wang Q G, Wang F L, Cheng K. Effect of crosslink density on some properties of electron beam-irradiated styrene-butadiene rubber[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2009, **78**(11): 1001-1005. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.06.001.
- 15 Shi Y, Xiong D S, Li J L, *et al.* *In situ* reduction of graphene oxide nanosheets in poly(vinyl alcohol) hydrogel by γ -ray irradiation and its influence on mechanical and tribological properties[J]. Journal of Physical Chemistry C, 2016, **120**(34): 19442-19453. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b05948.
- 16 Fan J C, Chen J, Yang L M, *et al.* Preparation of dual-sensitive graft copolymer hydrogel based on N-maleoyl-chitosan and poly(N-isopropylacrylamide) by electron beam radiation[J]. Bulletin of Materials Science, 2009, **32**(5): 521-526. DOI: 10.1007/s12034-009-0077-x.
- 17 Jabbari E, Nozari S. Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by γ -radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution[J]. European Polymer Journal, 2000, **36**(12): 2685-2692. DOI: 10.1016/S0014-3057(00)00044-6.
- 18 Park K, Ottenbrite R M, Okano T, *et al.* Biomedical Applications of Hydrogels Handbook[M]. New York: Springer, 2010: 1-12. DOI: 10.1007/978-1-4419-5919-5.
- 19 宋雅娜. 辐射交联生物基复合水凝胶促进伤口清创愈合的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2015.
- SONG Yana. Radiation crosslinked biobased composite hydrogel for the study on promoting wound debridement and healing[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2015.
- 20 Chen J, Yang Y Q, Qian P B, *et al.* Drug carrying hydrogel base wound dressing[J]. Radiation Physics and Chemistry, 1993, **42**(4-6): 915-918. DOI: 10.1016/0969-806X(93)90401-F.
- 21 Wu W B, Peizhi S, Wang X G, *et al.* Slow release of wound healing drug from hydrogel wound dressing prepared by radiation crosslinking method[J]. Radiation Physics and Chemistry, 1993, **42**(4-6): 947-948. DOI: 10.1016/0969-806X(93)90409-N.
- 22 Zhou Y, Zhao Y H, Wang L, *et al.* Radiation synthesis and characterization of nanosilver/gelatin/carboxymethyl chitosan hydrogel[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2012, **81**(5): 553-560. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2012.01.014.
- 23 Zhang X M, Zhang Y Q, Chen W Q, *et al.* Biological behavior of fibroblast on contractile collagen hydrogel crosslinked by γ -irradiation[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2014, **102**(8): 2669-2679. DOI: 10.1002/jbm.a.34938.
- 24 许零, 张雅晴, 马晓春, 等. 辐照交联胶原支架用于大鼠全层皮肤缺损修复的实验研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, **10**(6): 502-508. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.06.009.
- XU Ling, ZHANG Yaqing, MA Xiaochun, *et al.* Experimental research of radiation cross-linked collagen scaffold for rat cutaneous wounds repair[J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2015, **10**(6): 502-508. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.06.009.
- 25 Zheng Y D, Huang X S, Wang Y J, *et al.* The surface lubricative properties of PVA/PVP hydrogels treated with radiation used as artificial cartilage[J]. Applied Surface Science, 2008, **255**(2): 568-570. DOI: 10.1016/j.apsusc.2008.06.144.
- 26 Du T M, Niu X F, Li Z W, *et al.* Crosslinking induces high mineralization of apatite minerals on collagen fibers [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, **113**(9): 450-457. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.136.
- 27 Chen J, Rong L, Lin H, *et al.* Radiation synthesis of pH-sensitive hydrogels from β -cyclodextrin-grafted PEG and

- acrylic acid for drug delivery[J]. Materials Chemistry and Physics, 2009, **116**(1): 148-152. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2009.03.005.
- 28 Zhao L, Gwon H J, Lim Y M, *et al.* Gamma ray-induced synthesis of hyaluronic acid/chondroitin sulfate-based hydrogels for biomedical applications[J]. Radiation Physics and Chemistry, 2015, **106**: 404-412. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2014.08.018.
- 29 Chen J, Yang L M, Liu Y F, *et al.* Preparation and characterization of magnetic targeted drug controlled-release hydrogel microspheres[J]. Macromolecular Symposia, 2005, **225**(1): 71-80. DOI: 10.1002/masy.200550706
- 30 陈静熙. 辐射聚合超薄型软角膜接触镜临床观察报告[J]. 眼科新进展, 1987, **7**(3): 30-32. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.1987.03.011.
CHEN Jingxi. Clinical observation of radiation polymerization ultra-thin soft contact lens[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 1987, **7**(3): 30-32. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.1987.03.011.
- 31 郑一仁, 孙月华, 王默助. 辐射聚合亲水性软接触镜临床应用报告[J]. 眼科新进展, 1986, **6**(01): 25-29. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.1986.01.012.
- ZHENG Yiren, SUN Yuehua, WANG Mozhu. Report on clinical application of radiation polymerization hydrophilic soft contact lens[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 1986, **6**(1): 25-29. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.1986.01.012.
- 32 曾莉君, 程刚毅, 王赞, 等. 复合大孔聚多糖止血材料对肝脏钝挫伤止血的有效性研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, **13**(2): 88-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2018.02.003.
- ZENG Lijun, CHENG Gangyi, WANG Yun, *et al.* Hemostatic efficacy of macroporous polysaccharide complex hemostatic materials on acute hepatic blunt trauma[J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2018, **13**(2): 88-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2018.02.003.
- 33 Li Y S, Qin J T, Bao H X, *et al.* Controlled tuning of LCST based on poly (N-isopropylacrylamide)/Hydroxypropyl cellulose temperature-sensitive hydrogel by electron beam pre-radiation method[J]. Journal of Polymer Research, 2017, **25**(1): 12. DOI: 10.1007/s10965-017-1398-x.