

# 壳聚糖水凝胶在生物医学材料方面的研究进展\*\*

秦颖哲, 林 强

## Research progress of chitosan hydrogel in the field of biomedical materials

Qin Ying-zhe, Lin Qiang

### 文章亮点:

揭示壳聚糖水凝胶已被广泛应用于生物医药领域, 如药物缓释体系、组织工程材料、生物传感器等方面, 具有的远大的生物潜能。

### Abstract

**BACKGROUND:** Chitosan hydrogel exhibits several favorable biological properties such as low toxicity, good biocompatibility and biodegradation.

**OBJECTIVE:** To review the applications of chitosan hydrogel in controlled drug delivery, tissue engineering, and biosensors.

**METHODS:** The first author searched Springer electronic journals and CNKI database to retrieve the literatures about chitosan hydrogel used in biomedical materials from 2002 to 2011.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Chitosan hydrogel is sensitive to temperature or pH, but has little influence on drugs and proteins. The physical properties of chitosan hydrogen can be improved and enhanced by modification or/and combination with other polymer composites. To date, chitosan hydrogel has been widely used in controlled drug delivery, tissue engineering, biosensors and other biomedical fields. In view of its great biological potential, chitosan hydrogen need to be further studied.

Qin YZ, Lin Q. Research progress of chitosan hydrogel in the field of biomedical materials. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(34): 6389-6392. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

### 摘要

**背景:** 壳聚糖类水凝胶具有低毒、良好的生物相容性和生物降解性等生物特性。

**目的:** 综述壳聚糖水凝胶在药物控释、组织工程、生物传感器等方面的研究进展。

**方法:** 由第一作者检索 2002/2011 Springer 电子期刊数据库及中国学术期刊全文数据库有关壳聚糖水凝胶在生物医学材料应用方面的文献。

**结果与结论:** 壳聚糖类水凝胶对温度或 pH 值等敏感, 对药物、蛋白质影响不大。通过改性或与其他高分子复合形成凝胶, 可明显改善和提高壳聚糖水凝胶的物理性能, 目前已被广泛应用于药物控释、组织工程、生物传感器等生物医学领域。鉴于壳聚糖具有远大的生物潜能, 更多方面的研发有待于完成。

**关键词:** 壳聚糖; 水凝胶; 药物控释; 组织工程; 生物传感器

秦颖哲, 林强. 壳聚糖水凝胶在生物医学材料方面的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(34):6389-6392. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

## 0 引言

水凝胶是一种具有三维结构的高分子聚合物, 能在水中溶胀并保持大量水分而又不溶解, 且具有良好的生物相容性。壳聚糖来源广泛, 廉价易得, 且具有良好的生物相容性、安全性和生物降解性, 是制备水凝胶的理想材料。当前国内外有许多学者正在积极

从事水凝胶的合成、结构、性能和应用研究, 在此, 主要对壳聚糖水凝胶的研究现状及其在生物医药领域(如药物缓释体系、组织工程材料、生物传感器等方面)的最新研究进展进行综述。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源 由第一作者检索 2002/2011

Applied Arts and Sciences Institute of Beijing Union University, Beijing 100191, China

Qin Ying-zhe★, Studying for master's degree, Applied Arts and Sciences Institute of Beijing Union University, Beijing 100191, China qyz19861024@126.com

Corresponding author: Lin Qiang, Doctor, Master's supervisor, Professor, Applied Arts and Sciences Institute of Beijing Union University, Beijing 100191, China

Supported by: the Talent Education Plan of Beijing Municipal Colleges, No. PHR201107150\*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.34.024

Received: 2011-12-28 Accepted: 2012-03-05

北京联合大学应用文理学院, 北京市 100191

秦颖哲★, 女, 1986年生, 广西壮族自治区柳州市人, 汉族, 北京联合大学在读硕士。 qyz19861024@126.com

通讯作者: 林强, 博士, 硕士生导师, 副院长, 教授, 北京联合大学应用文理学院, 北京市 100191

中图分类号:R318 文献标识码:A 文章编号:2095-4344 (2012)34-06389-04

收稿日期: 2011-12-28 修回日期: 2012-03-05 (20111128006/GW-W)

Springer 电子期刊数据库及中国学术期刊全文数据库。英文检索词为“Chitosan; hydro gel; Drug release; Tissue engineering; Biological sensors”, 中文检索词为“壳聚糖; 水凝胶; 药物控释; 组织工程; 生物传感器”。检索文献量总共 85 篇。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①文章所述内容需与壳聚糖水凝胶在药物控释、组织工程、生物传感器等方面的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究。

1.3 数据提取 计算机初检得到 85 篇文献, 其中中文文献 38 篇, 英文文献 47 篇, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献 63 篇, 纳入 22 篇符合标准的文献进行综述。

1.4 质量评价 符合纳入标准的 22 篇文献中, 文献[1-8]介绍了壳聚糖水凝胶的种类, 文献[9-14]介绍了壳聚糖智能水凝胶的研究近况, 文献[15-22]综述了壳聚糖基水凝胶药物控释、组织工程、生物传感器等方面的相关研究。

## 2 结果

### 2.1 壳聚糖水凝胶的种类

2.1.1 壳聚糖交联凝胶 壳聚糖含有 $-NH_2$ 和 $-OH$ , 可以通过交联制备壳聚糖水凝胶。Mahdavinia 等<sup>[1]</sup>以过硫酸钾作为自由基引发剂, 将丙烯酸和丙烯酰胺加到壳聚糖中, 用亚甲基二丙烯酰胺交联制成水凝胶, 并研究了该水凝胶的结构和溶胀性能。Rafat 等<sup>[2]</sup>通过碳二亚胺交联剂或杂交交联体系制备了胶原/壳聚糖复合凝胶, 交联后的凝胶机械性能和弹性显著提高, 具有优良的光学特性。

2.1.2 壳聚糖改性凝胶 通过改性可以加强壳聚糖本身的性能或产生特定的性能, 因此壳聚糖的改性引起了研究者的兴趣和关注。

Kim 等<sup>[3]</sup>将 2-羧乙基丙烯酸酯接枝到壳聚糖的伯氨基上, 然后与 PEO 六硫醇混合得到壳聚糖-PEO 原位水凝胶。Zhao 等<sup>[4]</sup>在室温下用电子束辐射的方法制备了聚乙烯醇/羧甲基壳聚糖共混水凝胶。与聚乙烯醇水凝胶相比, 共混水凝胶无论是在机械性能方面还是溶胀性上都有了明显提高。

2.1.3 与其他高分子互穿网络形成的凝胶 互穿聚合物网络特有的界面互穿、双向连续等结构形态特

征, 赋予材料更优异的性能。

Wang 等<sup>[5]</sup>用戊二醛交联制备聚乙烯醇/壳聚糖半互穿网络水凝胶, 讨论了交联机制和成键过程。王晓园等<sup>[6]</sup>用壳聚糖和果胶制成的聚电解质复合物水凝胶呈现半互穿网络构造, 且具有显著的溶胀特性。以此水凝胶制备的载药膜对药物具有良好的释放性能。

2.1.4 与其他高分子材料混合的凝胶 壳聚糖与高聚物混合制备综合性能优良的壳聚糖类水凝胶, 极大改善和提高了壳聚糖凝胶的物理性能。

Chiono 等<sup>[7]</sup>采用京尼平交联制备了壳聚糖/明胶复合材料。研究发现, 在低 pH 值条件下, 当明胶含量 40%、壳聚糖含量较高时, 复合材料形成了交联的网状多孔结构且亲水性增加。王琰等<sup>[8]</sup>以 $NH_4HCO_3$ 为发泡剂进行物理共混制得壳聚糖粉体/聚氨酯多孔支架材料。研究表明, 支架材料的孔隙率和溶胀度随 $NH_4HCO_3$ 含量的增加而增大, 支架表面也变得更加平滑细密。

2.1.5 智能壳聚糖凝胶 智能型水凝胶是一类对外界刺激能产生敏感响应的水凝胶, 近年来人们采用壳聚糖为原料来制备智能水凝胶并取得了一些令人关注的成果。

温度敏感型凝胶: 壳聚糖具有生物相容性、可降解性等优点, 以壳聚糖为主要原料制备温敏水凝胶已引起研究者的广泛关注。

Chenite 等<sup>[9]</sup>将甘油磷酸钠溶液滴加到壳聚糖的盐酸溶液中, 在一定条件下制备了壳聚糖/甘油磷酸钠温敏凝胶体系, 将其置于 37 °C 环境下即可迅速凝固为半固体状水凝胶。Tang 等<sup>[10]</sup>采用壳聚糖与聚乙二醇和碳酸氢钠共混可制备出温度敏感型物理凝胶。由于凝胶制备过程中没有使用具有潜在毒性的化学交联剂及有机溶剂, 壳聚糖/聚乙二醇凝胶体系被认为是一种比较有应用前景的组织工程支架。

pH 敏感型凝胶: 由于壳聚糖分子链上含有带电基团 $-NH_2$ , 在酸性环境下发生溶胀从而使该体系获得 pH 值敏感性。

Kaminski 等<sup>[11]</sup>采用京尼平作交联剂合成了具有 pH 敏感性水的凝胶微球。结果表明, 该凝胶微球在 pH 值 $<6.5$  时有显著溶胀现象, pH 值 $>6.5$  时略有收缩。Manual 等<sup>[12]</sup>通过  $\gamma$ -射线辐射制备了 pH 敏感型凝胶, 该凝胶具有两性可逆 pH 值响应特性, 可应用于胃部药物投递。

复合敏感水凝胶: 在复杂外界环境变化以及多智能体系要求下, 复合敏感型水凝胶能够同时响应不同的

外界刺激, 将具有更加广阔的应用前景。

Kim 等<sup>[13]</sup>将端环氧基聚二甲基硅氧烷接枝到壳聚糖上制得温度/pH 敏感型水凝胶。研究表明该凝胶的溶胀率随着温度和 pH 值的变化有明显的改变, 显示出良好的敏感性。Bhattacharya 等<sup>[14]</sup>合成了一种对温度、pH 值和磁场都敏感的杂化微凝胶。

**2.2 壳聚糖水凝胶的应用** 壳聚糖类水凝胶对温度或 pH 值等敏感, 对药物、蛋白质影响不大。因其具有低毒、良好的生物相容性和生物降解性等生物特性, 在药物控释、组织工程、生物传感器等生物医学领域上具有广阔的应用前景。

**2.2.1 药物控释** 壳聚糖是一种安全无毒的天然高分子, 在人体内可进行生物降解, 几乎无免疫原性, 被认为是理想的缓释材料。智能壳聚糖水凝胶(如温度敏感型、pH 敏感型等)无论从生物相容性 安全性还是释药时间上都更优于传统的药物缓释材料

孙佳丽等<sup>[15]</sup>用单甲氧基聚乙二醇修饰壳聚糖得到壳聚糖-单甲氧基聚乙二醇温敏水凝胶。体外释药研究显示, 该壳聚糖-单甲氧基聚乙二醇水凝胶对生物大分子溶菌酶及小分子纳曲酮均有较好控释性能, 且单甲氧基聚乙二醇支链的亲水作用能保护蛋白活性, 显著提高了活性蛋白的累积释放率。

Guo 等<sup>[16]</sup>利用 PNIP-AAm 与 CMCh 形成的水凝胶对温度和 pH 值都表现出敏感性。以 BSA 为模型研究释药性能, 结果发现这种凝胶对 BSA 的缓释持续长达 40 d, 且有很好的线性释放关系。

**2.2.2 组织工程** 壳聚糖水凝胶的三维网络结构中含有大量的水, 类似于生物组织环境, 可以促进细胞增殖和细胞活动。温度敏感水凝胶能够感受外界环境温度的变化而发生溶胶-凝胶转变或者可逆体积转变, 广泛应用于组织工的研究。

Hoemann 等<sup>[17]</sup>用壳聚糖/甘油磷酸钠温敏水凝胶对软骨的细胞外基质复合软骨细胞进行培养, 结果发现软骨细胞在支架中生长良好。再通过一系列的体内外实验, 在软骨缺损的动物模型上成功的取得了软骨再生。Chen 等<sup>[18]</sup>制备了温敏性壳聚糖-g-PNIPAM 凝胶和透明质酸/壳聚糖-g-PNIPAM, 通过 SEM 研究该凝胶对软骨细胞生长的作用, 实验结果表明, 在这种凝胶体系上培养的软骨细胞和半月板均能很好生长和增殖, 见图 1。

将温度降 37 °C 以下, 凝胶便可自由流动, 软骨细胞和半月板与凝胶体系则很容易实现分离。因此, 温敏性壳聚糖-g-PNIPAM 凝胶体系是用于组织修复

的良好体系。

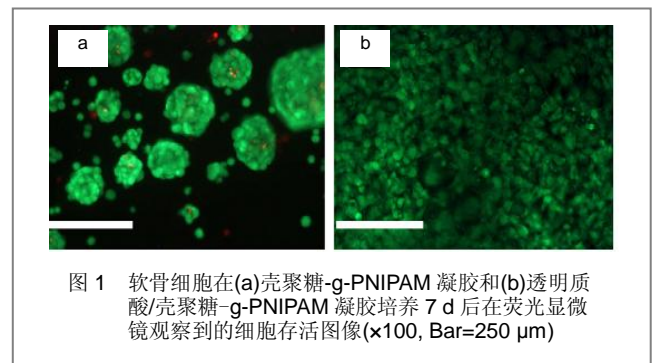


图 1 软骨细胞在(a)壳聚糖-g-PNIPAM 凝胶和(b)透明质酸/壳聚糖-g-PNIPAM 凝胶培养 7 d 后在荧光显微镜观察到的细胞存活图像( $\times 100$ , Bar=250  $\mu\text{m}$ )

**2.2.3 在生物传感器中的应用** 生物传感器是一种新型快速、准确、实时的检测手段。壳聚糖是一种天然氨基多糖, 因其具有良好的吸附性、成膜性和一定的抗拉强度及良好的生物相容性, 作为一种固定基质的优良材料已成功应用于生物传感领域。

Zhao 等<sup>[19]</sup>将葡萄糖氧化酶直接固定在壳聚糖膜上得到了第 3 代葡萄糖生物传感器, 该传感器中壳聚糖膜提供了良好的选择渗透性, 起到了有效排除外界电活性物质干扰的作用, 被应用于人血清中葡萄糖的直接测定。Liu 等<sup>[20]</sup>将  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /壳聚糖复合膜修饰到玻璃碳电极表面, 将其用于固定辣根过氧化物酶制备了 HRP/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /壳聚糖过氧化氢生物传感器, 见图 2。

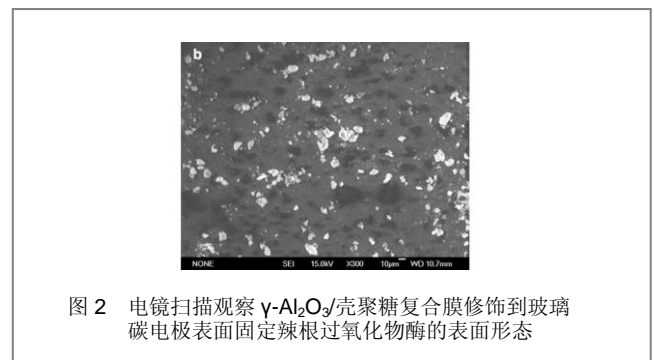


图 2 电镜扫描观察  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /壳聚糖复合膜修饰到玻璃碳电极表面固定辣根过氧化物酶的表面形态

实验结果表明: 该传感器在 0.5~700  $\mu\text{mol}$  范围内对  $\text{H}_2\text{O}_2$  有良好的线性响应, 线性相关系数  $R=0.9998$ , 检测下限为 0.07  $\mu\text{mol}$ 。该传感器有效消除了抗坏血酸等共存物质的干扰, 实验结果表明, 该传感器具有很好的分析性能和稳定性。Cui 等<sup>[21]</sup>制备网状结构的壳聚糖/聚乙烯咪唑- $\text{O}_3$ /碳纳米管/乳酸盐氧化酶的纳米级合成物, 并将其固定到金电极的表面, 由此获得了用于检测乳酸盐含量的生物传感器。Raju 等<sup>[22]</sup>以壳聚糖-纳米氧化锌修饰的 ITO 玻璃电极为基底, 将胆固醇氧化酶溶液分散在上述电极上, 制备了电流型胆固醇传感器, 该传感器可用于血清中胆固醇的测定。该传感器的灵敏度高, 选择性好, 可以避免

样品中大量易氧化物质的干扰,且寿命长,性能稳定。

### 3 讨论

壳聚糖凝胶已在诸多领域中被广泛应用,鉴于壳聚糖具有的远大生物潜能,更多方面的研发有待于完成。相信随着研究理论的深入和研究方法的改进,尤其在壳聚糖生物传感器领域,壳聚糖水凝胶的研究一定会取得突破性进展,获得空前广泛的应用。

### 4 参考文献

- [1] Mahdavinia GR, Pourjavadi A, Hosseinzadeh H, et al. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties. *European Polymer*.2004;40(7): 1399-1407.
- [2] Rafat M, Li F, Fagerholm P, et al. PEG-stabilized carbodiimide crosslinked collagen-chitosan hydrogels for corneal tissue engineering. *Biomaterials*.2008;29(29): 3960-3972.
- [3] Kim MS, Choi YJ, Noh I, et al. Synthesis and characterization of insitu chitosan-based hydrogel via grafting of carboxyethyl acrylate. *J Biomed Mater Res A*.2007;83(3): 674-682.
- [4] Zhao L, Mitomo H, Zhai ML, et al. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. *Carbohydr Polym*.2003;53(4):430-446.
- [5] Wang T, Turhan M, Gunasekaran S. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Polym Int*.2004;53(7):911.
- [6] 王晓园, 杨晓泉. 新型pH敏感性壳聚糖/明胶水凝胶的制备及其性能[J]. *化工进展*, 2009, 28(10): 1781-1786.
- [7] Chiono V, Pulieri E. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Mater Sci Mater Med*.2008;19(2):889-898.
- [8] 王琰, 左丹英. 碳酸氢氨对壳聚糖粉体/医用聚氨酯复合支架结构和性能的影响[J]. *武汉科技学院学报*, 2009, 22(4): 19-21.
- [9] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*.2000;21(21):2155-2161.
- [10] Tang YF, Du YM, Hu XW, et al. Rheological characterization of a novel thermo sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) blend hydrogel. *Carbohydr Polym*.2007;67(4): 491-499.
- [11] Kaminski K, Zazakowny K, Szczubiak A, et al. pH-sensitive Genipin-cross-linked Chitosan Microspheres for Heparin Removal. *Biomacromolecules*.2008;9(11):3127-3132.
- [12] Manual F. Radiation Synthesis of Polyampholytic and Reversible. pH-Responsive Hydrogel and Its Application as Drug Delivery System. *Polym Bull*.2008;61(3):341-351.
- [13] Kim IY, Kim SJ, Shin MS, et al. pH and Thermal Characteristics of Graft Hydrogels Based on Chitosan and Poly(dimethylsiloxane). *J Appl Polym Sci*.2002;85(13): 2661-2666.
- [14] Bhattacharya S, Eckert F, Boyko V, et al. Temperature-, pH-, and magnetic-field-sensitive hybrid micro gels. *Small*.2007;3(4): 650-657.
- [15] 孙佳丽, 蒋国强, 丁富新. 壳聚糖2mPEG温敏水凝胶载药系统的制备及释药行为[J]. *清华大学学报*, 2010, 50(6): 909-912.
- [16] Guo BL, Gao QY. Preparation and properties of a pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/poly(N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogel for oral delivery of drugs. *Carbohydr Res*.2007;342(16): 2416-2422.
- [17] Hoemann CD, Chenite A, Sun J, et al. Cytocompatible gel formation of chitosan-glycerol phosphate solutions supplemented with hydroxyethyl cellulose is due to the presence of glyoxal. *Biomed Mater Res A*.2007;56(2): 521-529.
- [18] Chen JP, Cheng TH. Functionalized temperature-sensitive copolymer for tissue engineering of articular cartilage and meniscus. *Colloids Surf A Physicochem Eng*. 2008;(313-314): 254-259.
- [19] Zhao CZ, Meng Y, Shao CL, et al. Unadulterated glucose biosensor based on direct electron transfer of glucose oxidase encapsulated chitosan modified glassy carbon electrode. *Electroanalysis*.2008;20(5):520-526.
- [20] Liu XJ, Luo LQ, Ding YP, et al. Hydrogen peroxide biosensor based on the immobilization of horseradish peroxidase on  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles/chitosan film-modified electrode. *Solid State Electr*.2011;15(6):447-453.
- [21] Cui XQ, Li CM, Zang JF, et al. Highly sensitive lactate biosensor by engineering chitosan/PVI-Os/CNT/LOD network nanocomposite. *Biosens. Bioelectron*. 2007;22(12): 3288-3292.
- [22] Raju K, Ajeet K, Pratima R, et al. Zinc oxide nanoparticles-chitosan composite film for cholesterol biosensor. *Anal Chim Acta*.2008;616(2):207-2143.

**基金声明:** 北京市属高等学校人才强教计划资助项目(PHR201107150)。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 经通讯作者审核, 第一作者对本文负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 无涉及伦理冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 壳聚糖是一种优良天然生物材料, 安全无毒、无刺激、无致敏、无免疫原性, 生物相容性好, 可生物降解, 因此具备了医用辅料开发研究的基本条件。通过多种制备途径, 能够制备得到各种类型壳聚糖水凝胶, 为研究和应用提供更广阔的空间。

**本综述增加的新信息:** 壳聚糖水凝胶在生物传感器方面的最新研究进展。