·综述·

文章编号：1001-5493(2024)01-0048-13 DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2024010048

两性离子水凝胶的制备及生物医学应用*

吴宇, 李晓晖**, 高辉**

(天津工业大学材料科学与工程学院,天津市中空纤维膜材料与膜过程重点实验室,
省部共建分离膜与膜过程国家重点实验室,天津 300387)

摘 要：两性离子水凝胶是一类含有两性离子聚合物的凝胶材料，其分子结构中的阴阳离子基团能与水分子紧密结合，形成致密的水合层。这种静电诱导水合作用使得两性离子水凝胶具有极低的生物黏附性，能有效抵抗非特异性蛋白、细胞、细菌等的黏附，具有极低的免疫原性。这些特性使得两性离子水凝胶在生物医用领域有广阔的应用前景。本综述首先介绍了两性离子水凝胶的结构及性质，然后概述了其分类和制备方法，并进一步总结了其在组织工程、药物载体、创伤敷料、生物传感器、医疗器械水凝胶涂层等生物医学领域中的应用。最后展望了两性离子水凝胶未来的发展方向。

关键词：两性离子水凝胶，防污性，生物医用，组织工程

中图分类号：O648.17 **文献标志码：**A

1 前 言

生物医用材料在体内的应用受到非特异性蛋白、细胞、细菌等黏附引发的炎症和免疫原性反应带来的严重阻碍[1]。近年来，发现了一些具有防污性能的材料，例如聚乙二醇 (PEG)、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯) (pHEMA) 和葡聚糖等[2]。其中，PEG由于其具有抗蛋白黏附作用被视为防污材料的黄金标准[1]，已在临床上得到应用。然而最近研究表明，PEG在生理环境下易被氧化并能够引发免疫原性反应[2]。相比之下，两性离子聚合物由于分子链中的阴阳离子基团可通过静电诱导水合作用与水分子牢固结合，并且每个结构单元可结合更多的结合水 (图1)[2]，因此，具有优异防污性、生物相容性和低免疫原性[3]。含两性离子聚合物的水凝胶材料称为两性离子水凝胶。由于其具有优异的防污性，在组织工程、药物载体、创伤敷料、生物传感器、医疗器械水凝胶涂层等生物医学领域中展现出广阔的应用前景。本综述首先介绍了两性离子水凝胶的结构及性质；然后根据两性离子水凝胶化学组成及制备方法对其进行了分类；进一步列举了两性离子水凝胶在生物医学领域中的应用；最后展望了两性离子水凝胶未来的发展方向。

2 两性离子水凝胶的分类及制备方法

常见两性离子水凝胶组分主要由聚羧酸甜菜碱 (PCB)、聚磺酸甜菜碱 (PSB)、聚磷酸甜菜碱 (PPC)、聚磷酸胆碱 (PMCP)、聚氧化三甲胺 (PTMAO) 以及基于咪唑基团的聚两性离子甜菜碱(PqTR-CB)等构成，其结构如图2

* 收稿日期：2023-06-30
项目基金：国家自然科学基金项目 (基金号 U20A20260 和 22075209)；天津市自然科学基金重点项目 (基金号 22JCZDJC00570).
作者简介：吴宇 (1995~), 硕士研究生.
**通信联系人：Email：李晓晖 lixiaohui@tiangong.edu.cn；高辉 huigao@tiangong.edu.cn
引用本文：吴宇, 李晓晖, 高辉. 两性离子水凝胶的制备及生物医学应用[J]. 离子交换与吸附, 2024, 40(1):48-60.
Citation: WU Yu, LI Xiao-hui, GAO Hui. Preparation and Biomedical Applications of Zwitterionic Hydrogels[J]. Ion Exchange and Adsorption,2024,40(1):48-60.

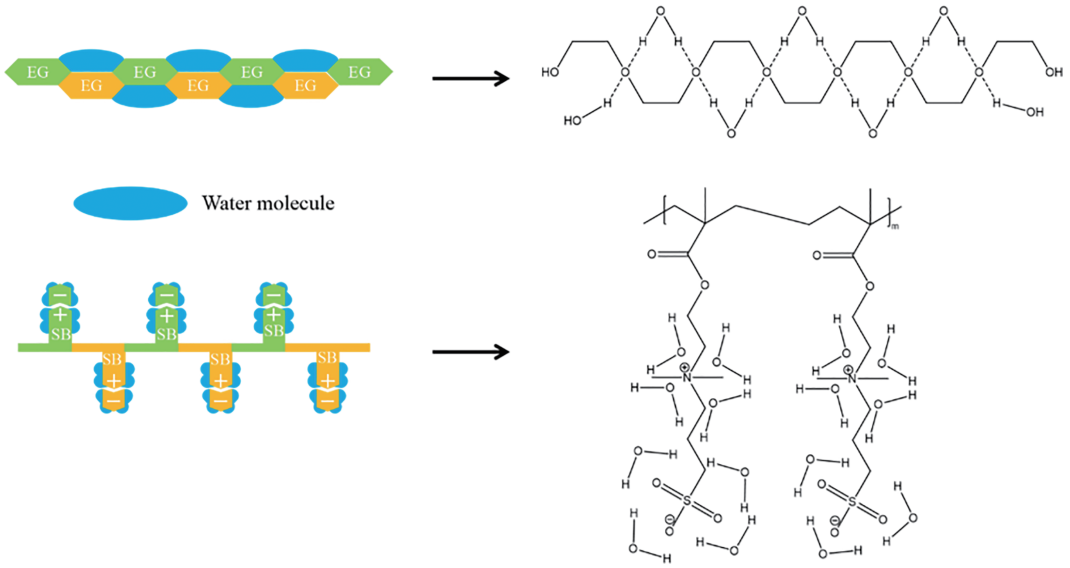

Figure 1　Schematic diagram of PEG and pSBMA molecular units combined with water molecules[2].

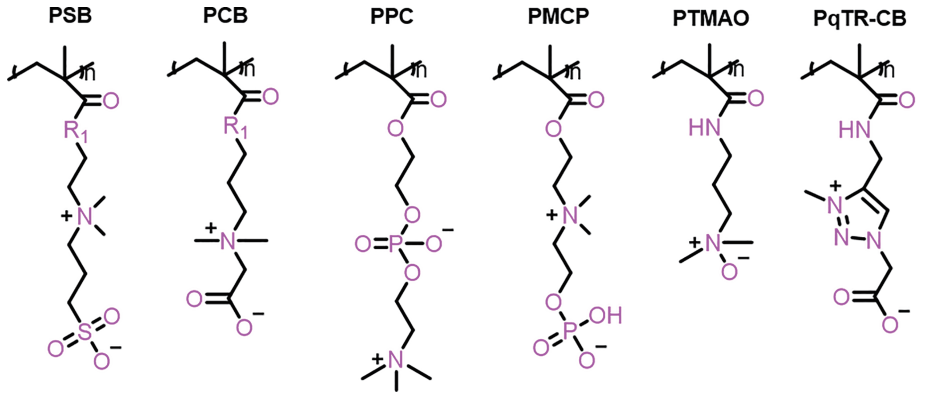

Figure 2　The monomer structure of common zwitterionic hydrogel[4].

所示[4]。本文根据两性离子水凝胶化学组成及制备方法，将其分为四类：第一类是单网络纯两性离子水凝胶，第二类是两性离子共聚物水凝胶，第三类是天然聚合物改性两性离子水凝胶，第四类是多重网络两性离子水凝胶。

2.1　单网络纯两性离子水凝胶

单网络纯两性离子水凝胶是指由两性离子单体通过化学或物理交联形成的单一网络聚合物水凝胶。例如，索非亚大学 Elena Vassileva 教授利用羧酸甜菜碱 (CB) 单体进行自由基聚合法，制备了 PCB 水凝胶，并表明该水凝胶由于高亲水性而作为高渗出性慢性伤口敷料的巨大潜力[5]。台州大学郑杰教授合成了 3-(4-(甲基丙烯酰氧基)-1-甲基哌啶-1-鎓-1-基)-丙烷-1-磺酸酯 (MAMPS) 单体，并通过自由基聚合制备成 pMAMPS 水凝胶，证明了该水凝胶刷对人血清、血浆、非特异性蛋白以及细胞黏附具有优异的耐受性 (图 3 (a))[6]。单网络纯两性离子水凝胶虽然具有优异的防污特性、生物相容性以及低免疫原性，但普遍缺乏力学耗散机制，因此，力学性能较差。为了改善其力学性能，康奈尔大学马明林教授等人通过叠氮-炔加成化学反应单体中引入咪唑基团，合成了三唑-两性离子(qTR-CB) 单体，并通过光引发自由基聚制备得到 poly(qTR-CB) 两性离子水凝胶 (图 3 (b))[7]。该水凝胶不仅保持了优异的防污特性，还能有效减弱胰岛包裹的异物反应，并且由于分子链间存在耗能 π-π 堆积，因此，机械强度比传统两性离子水凝胶高。尽管有这些研究改善了部分两性离子水凝胶的力学性能，但单网络纯两性离子水凝胶力学性能普遍较差的问题依然存在。

2.2　两性离子共聚物水凝胶

两性离子共聚物水凝胶是由两性离子单体

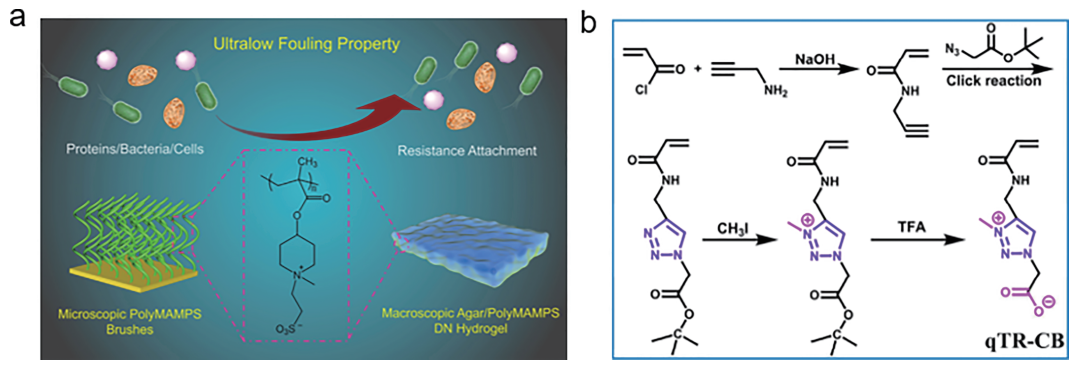

Figure 3 (a) The Schematic diagram of preparation of polyMAMPS hydrogel[6];(b) the preparation schematic diagram of poly(qTR-CB) hydrogel[7].

与非两性离子单体共聚而成的水凝胶，具有不同的结构和性能。本文将这一类水凝胶分为以下几种类型：一是超分子共聚物两性离子水凝胶，它是由超分子单体与两性离子单体通过共聚形成的水凝胶。例如，天津大学刘文广教授通过*N*-丙烯酰基甘氨酰胺 (NAGA) 和羧基甜菜碱丙烯酰胺 (CBAA) 的共聚制备了超分子二元共聚物两性离子 (PNAGA-PCBAA) 水凝胶 (图4 (a))[8]。该水凝胶除具有防污性能外，还具有高模量并保持溶胀稳定性的特点。二是原位交联两性离子共聚物水凝胶，它是由两性离子单体与含有可反应基团的单体共聚后，再通过点击化学反应交联形成的水凝胶。例如，清华大学黄延宾教授通过*N*, *N*-二甲基-*N*-(3-甲基丙烯酰胺丙基)-*N*-(3-磺丙基) 铵甜菜碱 (MPDSA)和*N*, *N*双 (丙烯酰基) 胱胺 (BAC) 单体自由基聚合合成了含有硫醇基团的两性离子共聚物poly (MPDSA-*co*-AC)，然后与含有双键的单体通过硫醇-烯迈克尔加成反应原位形成水凝胶 (图4 (b))[9]。该水凝胶具有比PEG更好的生物相容性，并且体系耐水解。因此，该共聚物两性离子水凝胶具有作为玻璃体替代物的巨大潜力。三是光响应两性离子共聚物水凝胶，它是由两性离子单体与含有光敏基团的单体共聚而成的水凝胶，可以通过改变光照实现溶胶-凝胶转化。例如，天津大学李俊杰教授通过甲基丙烯酸磺基甜菜碱 (SBMA) 和香豆素衍生物 (CMA) 自由基聚合制备了PSC水凝胶 (图4 (c))。该水凝胶通过CMA侧基之间的二聚作用和SBMA侧基之间的静电相互作用形成，并且可通过改变辐照实现溶胶-凝胶转化[10]。四是多功能复合两性离子共聚物水凝胶，它是将两性离子共聚物与其他功能材料复合而制得的水凝胶，具有多种特殊功能。例如，中山大学付俊教授受贻贝和两性离子黏附机制的启发，利用多巴胺和两性离子SBMA在黏土纳米片上的吸附性，制备了PDA-*clay*-PSBMA水凝胶 (图5)，该水凝胶具有保形黏附的能力[11]。这种共聚的方法可以在发挥两性离子水凝胶防污性、生物相容性、低免疫原性的基础上引入其他功能特性或调节聚合物的温度响应性、pH响应性、力学性能等，以满足各种复杂生物环境中的应用需求。

2.3 天然聚合物改性两性离子水凝胶

天然聚合物改性两性离子水凝胶是通过化学反应将两性离子单体引入天然多糖中制备得到的水凝胶。这种水凝胶具有生物相容性和可降解性，适用于体内植入物、药物递送等生物医用领域。天然多糖如透明质酸、海藻酸盐、壳聚糖、甲壳素等是常见的生物可降解材料。通过两性离子修饰天然多糖，可以形成具有防污性能和其他功能特性的天然聚合物改性两性离子水凝胶。例如，天津大学李俊杰等使用磺基甜菜碱衍生的葡聚糖和羧甲基壳聚糖通过席夫碱反应制备了基于多糖的两性离子水凝胶 (DSC) (图6 (a))，该水凝胶显示出优异的防污性质，包括对细菌和非特异性蛋白质的抗性、良好的细胞相容性以及血液相容性。此外，该水凝胶可以为脂肪来源的干细胞 (ADSCs) 提供仿生微环境，促进其增殖和保持干细胞性。天津大学魏玉萍等使用羧基甜菜碱葡聚糖 (CB-Dex)和磺基甜菜碱葡聚糖 (SB-Dex) 为原料，制备了一种两性离子葡聚糖水凝胶 (图6 (b))。该水凝胶具有良好的抗氧化活性和抗细菌黏附性，其在小鼠伤口模型实验中显著加速伤口愈合[13]。

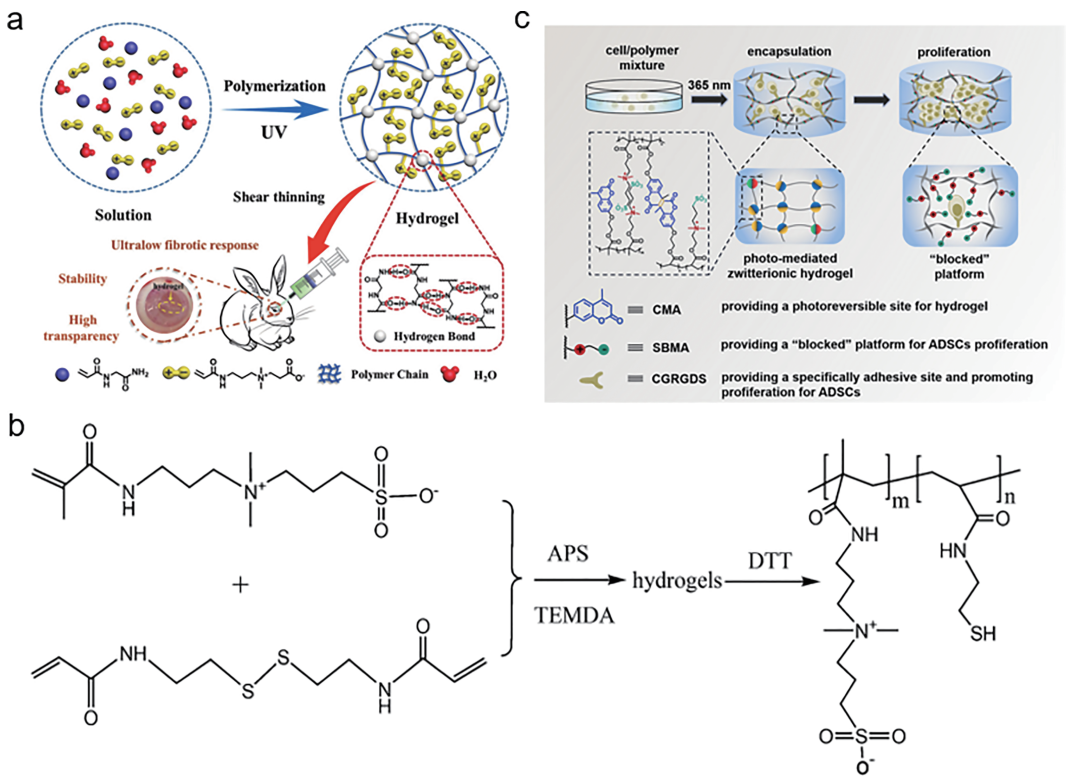

Figure 4　(a) Schematic illustration of the molecular structure of PNAGA-PCBAA binary copolymer, hydrogen bonding crosslinked network and injection of the formed supramolecular polymer hydrogel via a small gauge needle into rabbit's eyes as a vitreous substitute[8]; (b) outline of the synthesis route and the structure of poly(MPDSA-*co*-AC)[9].; (c) schematic illustration of the zwitterionic hydrogel as a "blocked" platform for ADSCs expansion and stemness maintaining[10].

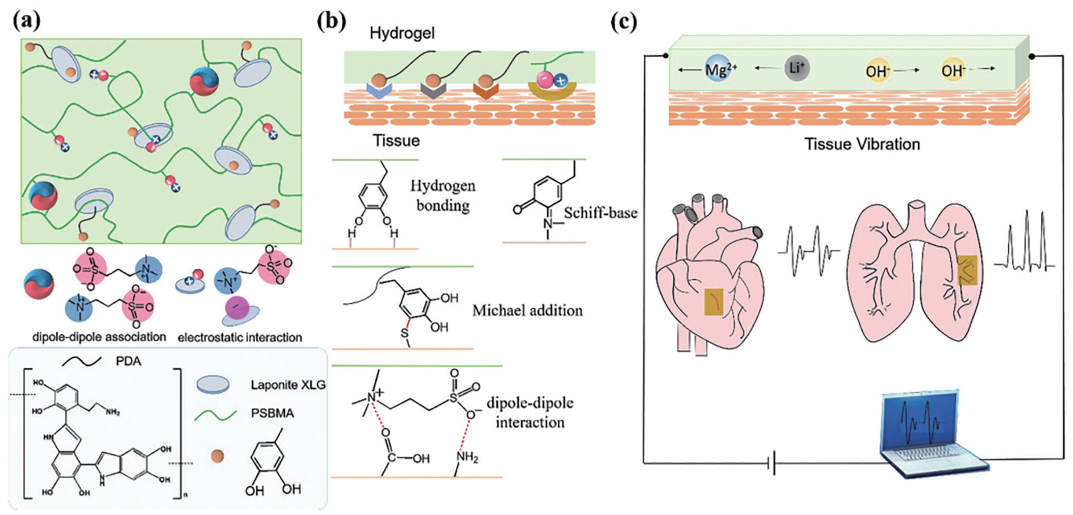

Figure 5　(a) Schematic illustration of PDA-*clay*-PSBMA hydrogels; (b) the adhesion mechanism of PDA-*clay*-PSBMA hydrogels; (c) the schematic of the hydrogel sensor for monitoring tissue vibration[11].

济南大学张书香教授等将硫醇官能化的两性离子羧基甜菜碱甲基丙烯酸酯共聚物poly(CBMA-*co*-AC) 作为交联剂，在甲基丙烯酸酯化的透明质酸 (HAGMA) 的"硫醇-烯"点击化学反应中，得到了具有防污和可调节降解性的天然聚合物改性的两性离子水凝胶 (图6 (c))[14]。

2.4　多重网络两性离子水凝胶

为提高两性离子水凝胶力学性能，研究人员采用了双网络或三重网络的策略，制备了高强度和韧性的两性离子水凝胶。例如，北海道大学龚建平教授团队以聚 (2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸) (PAMPS) 作为第一网络和PCDME作

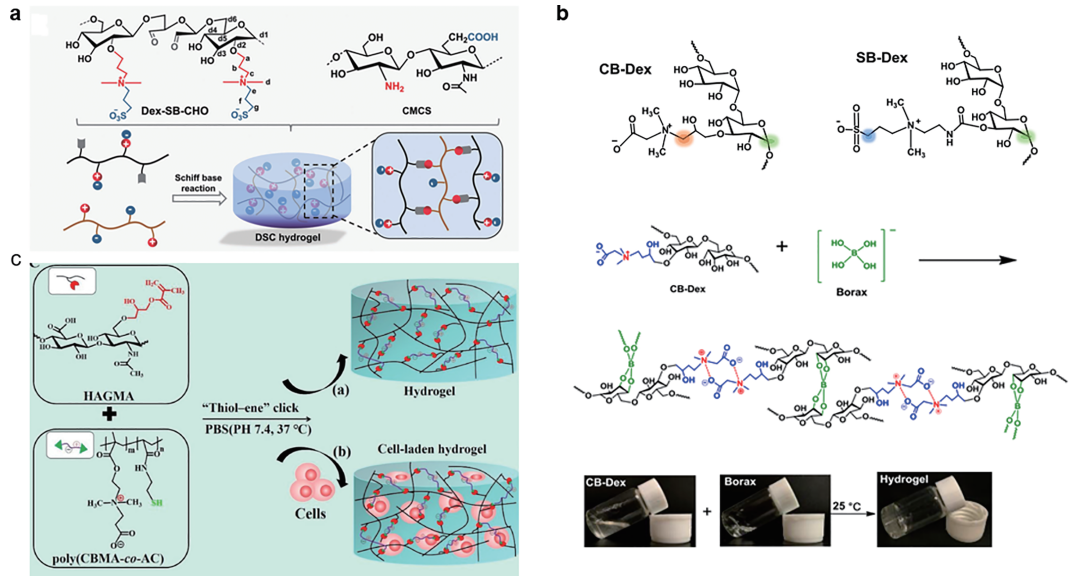

Figure 6 (a) The preparation scheme of DSC hydrogel[12]; (b) structure of CB-Dex, SB-Dex, and the zwitterionic dextran hydrogel using CB-Dex hydrogel as an example and photographs of the preparation of the CB-Dex hydrogel[13]; (c) hydrogels cross-linked *via* "thiol-ene" click reaction between HAGMA and poly(CBMA-*co*-AC)[14].

为第二网络制备了一种强韧的两性离子DN水凝胶。她们证明了第一网络的力学耗散作用可以极大地提高水凝胶的力学强度[15]。美国康奈尔大学江绍毅教授团队利用聚羧基甜菜碱 (pCB) 和聚磺基甜菜碱 (pSB) 构建成一种双网络 (ZEN) 纯两性离子水凝胶。pCB网络具有高溶胀性，可以吸收大量的SB单体，而pSB网络通过强静电相互作用"锁定"整个水凝胶。这种ZEN水凝胶不仅具有高机械强度，而且在小鼠皮下植入长达1年后依然能够抵抗纤维被膜的形成[16]。该团队还通过一种有效的策略将pTMAO作为第一网络，pSB作为第二和第三网络构建得到一种三重网络 (ZTN) 水凝胶 (图7)。该水凝胶不仅具有优异的防污性，还解决了由于两性离子聚合物反聚电解质效应导致的其在盐水环境中力学性能差的问题[17]。台湾大学黄俊仁团队也采用了双网络的方法，将两性离子聚 (磺基甜菜碱丙烯酰胺) (PSBAA) 渗透到溶胀的聚 (赖氨酸丙烯酰胺) (PLYSAA) 网络中，并在紫外光照射下聚合得到了高力学性能和生物优异防污性的韧性双网络 (DN) 两性离子水凝胶[18]。这种两性离子多重网络水凝胶在受到外界施加的应力时，凝胶中的第一网络首先发生断裂，耗散掉大部分能量。通过这种能量耗散机制，极大地提高了两性离子水凝胶力学性能，同时保证了水凝胶的优异防污性。

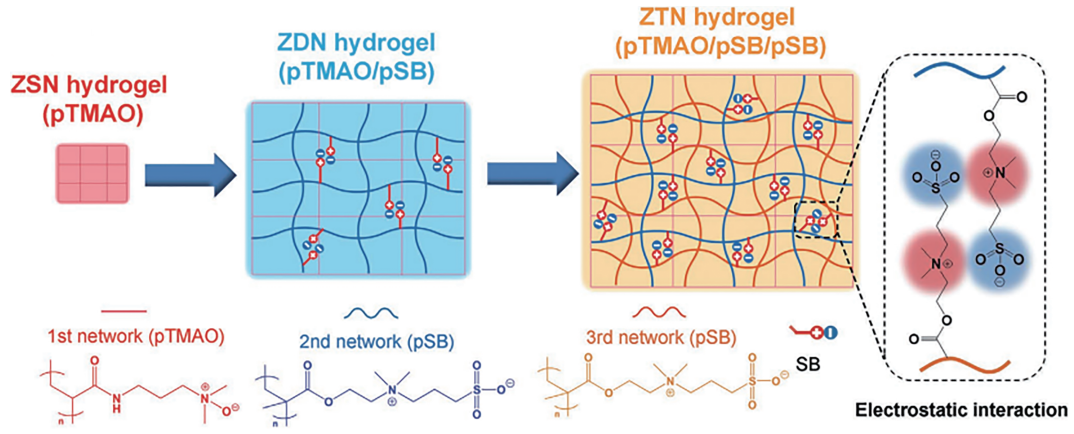

Figure 7 Schematic for preparation of the pTMAO/pSB/pSB ZTN hydrogel with strong electrostatic interaction and network entanglement[17].

3　两性离子水凝胶的生物医学应用

3.1　组织工程

组织工程是研究和开发用于修复、维护、促进人体各种组织或器官损伤后的功能和形态的生物替代物的一门多领域交叉学科。它涉及细胞培养、组织替代、组织支架等方面。研究表明，两性离子水凝胶在这些方面具有潜在应用前景。例如，临床上基于造血干/祖细胞 (HSPCs) 疗法治疗多种恶性血液病的细胞移植受到HSPCs体外扩增的限制。针对这一问题，康奈尔大学江绍毅教授团队通过在可降解的两性离子聚 (羧基甜菜碱) 基水凝胶 (ZTG) 中进行人类HSPC的3D培养，实现了表型原始CD^{34+}脐带血和骨髓来源的HSPC的大量扩增 (图8 (a))。扩增的HSPC能够在免疫缺陷小鼠中重建造血至少24周。该研究表明，使用这种两性离子基水凝胶培养可抑制干细胞分化、使长期造血干细胞频率增加73倍，并且揭示了3D两性离子水凝胶培养物通过抑制氧气相关代谢来抑制过量活性氧 (ROS) 的产生，从而减轻HSPC分化和促进自我更新的机制[19]。细胞冷冻保存对于组织工程中的细胞培养也是至关重要的，然而，冷冻保护剂 (CPA) 二甲基亚砜 (DMSO) 存在固有的毒性。针对这一问题，天津大学张雷教授团队通过使用PSBMA和PCBMA以及两性离子甜菜碱分别作为细胞外和细胞内冷冻保护剂对多种细胞进行了冷冻保存 (图8 (b))。这些细胞可以在不添加任何DMSO的情况下长期冷冻保存[20]。在骨相关疾病治疗中，自体移植因其组织相容性被认为是骨修复的黄金标准。但这种方法仍然面临着巨大挑战，例如供体部位断裂、形态不匹配以及手术引起的术后疼痛等[21]。针对这些问题，南京师范大学沈健教授团队构建了一种原位矿化的m-PLGA/PSBMA支架作为骨再生的新型肝母细胞瘤 (rhBMP-2) 递送基质 (图8 (c))。这种支架具有优异的生物相容性、接近生物组织的力学性能以及可降解特性。其结合了两性离子基质在整个支架中模板化致密3D矿化的能力，在大鼠颅骨缺损实验中成功诱导颅骨再生，而且通过两性离子水凝胶对rhBMP-2的控释作用，可有效减弱rhBMP-2的副作用[22]。

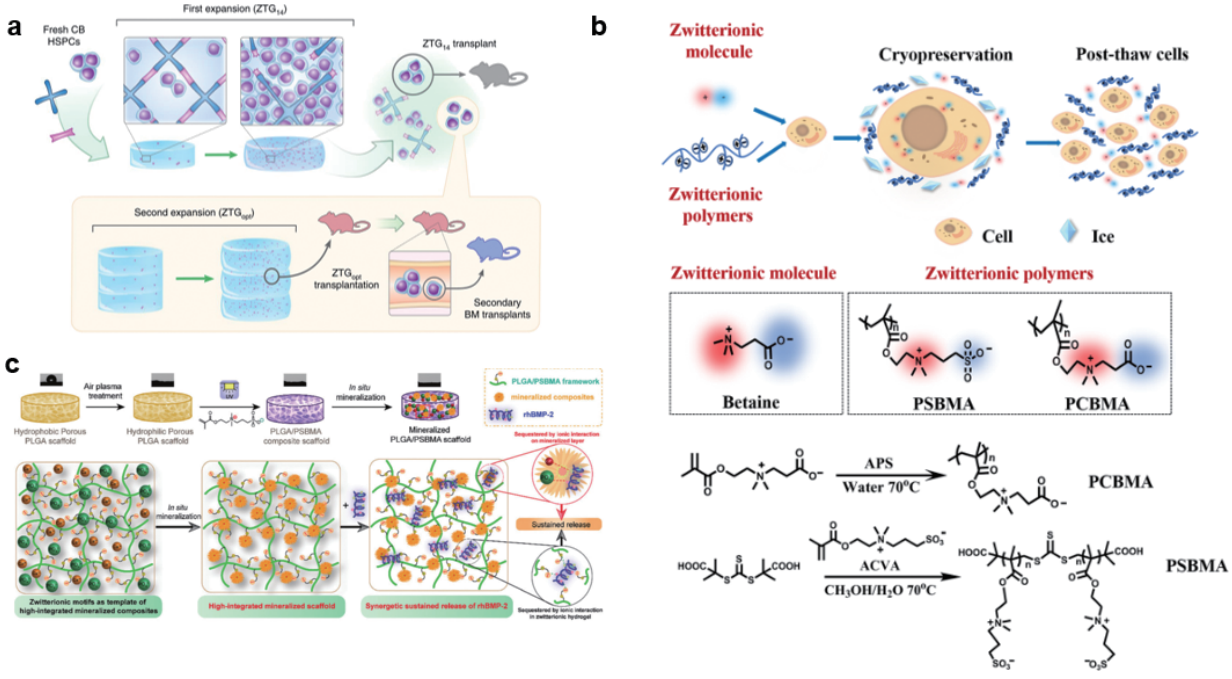

Figure 8　(a) Schematic of the ZTG culture procedure and experimental outline[19]; (b) schematic drawing of cryopreservation procedure[20]; (c) schematic illustration of the preparation of in situ mineralized PLGA/PSBMA scaffold and the proposed mechanism of high-efficiency delivery of rhBMP-2 from the scaffold[22].

3.2　药物载体

传统给药方式治疗疾病普遍存在药物靶向性差、循环时间短、生物利用度低等问题[23]。为了解决这些问题，一种可行的方案是通过药

物载体包载药物进行原位或长循环治疗。两性离子水凝胶由于其优异的生物相容性而在药物载体中具有广阔的应用前景。通过两性离子部分的防污性可以使药物逃逸人体免疫系统从而实现长循环和药物累积[24]。例如，浙江大学申有青教授团队针对传统口服给药难以克服强大的黏液和绒毛屏障而导致药物生物利用度低的问题，制备了一种载有紫杉醇 (PTX) 聚两性离子胶束聚 [甲基丙烯酸2-(*N*-氧化物-*N*，*N*-二乙基氨基) 乙酯] (OPDEA)-聚ε-己内酯 (OPDEA-PCL) (图9 (a))。该胶束能够有效抵抗蛋白质和其他生物大分子的黏附，但能微弱地结合磷脂，因此，可以有效地透过胃肠道的黏液并与绒毛结合，从而触发跨细胞介导的跨上皮转运进入血液循环将PTX递送至肿瘤部位并进行累积[25]。上海交通大学田纪伟教授团队通过使用氧化还原响应交联剂双 (2-甲基丙烯) 乙氧基二硫 (DSDMA) 合成两性离子水凝胶，并装载多靶向受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂舒尼替尼 (Sun) 药物和二氢卟吩 (Ce6) 制得Sun/Ce6@Gel复合两性离子水凝胶 (图9 (b))。该水凝胶在骨肉瘤切除后立即插入残余腔中。所装载的药物通过两性离子的氧化还原敏感性从凝胶中释放出来，有效抑制了术后肿瘤的复发[26]。科罗拉多矿业学院Michael A. Stager教授使用SBMA和甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA) 单体进行自由基聚合制备了一种两性离子共聚物 (ZW) 水凝胶，然后用其包载miR-146a修饰的氧化铈纳米颗粒进行药物的持续释放，并证明其显著提高了糖尿病伤口愈合速率[27]。

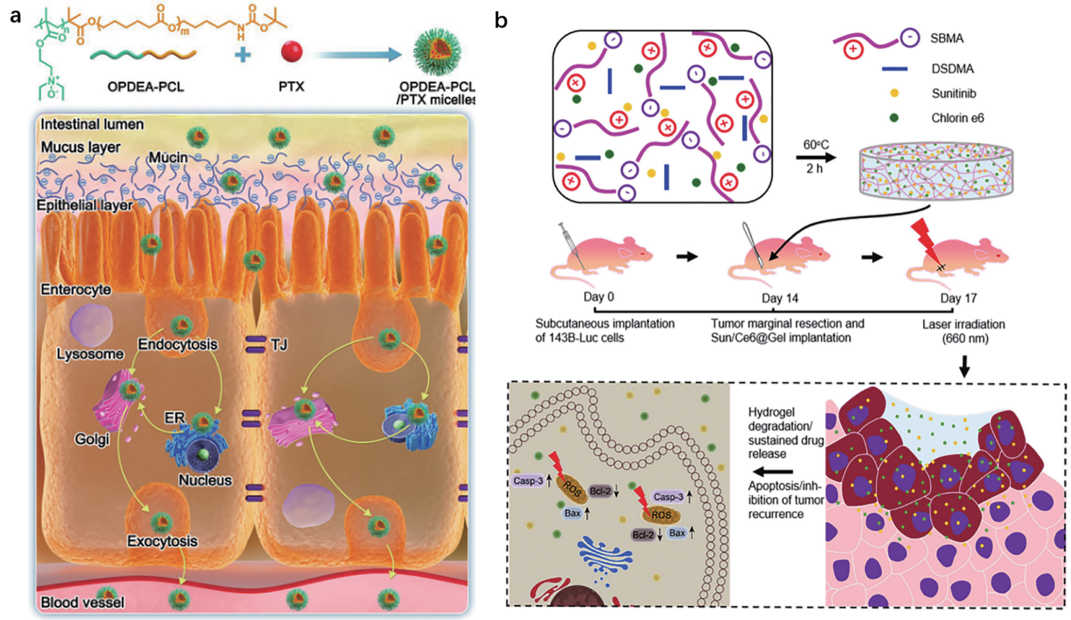

Figure 9 (a) Schematic illustration of intestinal mucus penetration and transepithelial transport of OPDEA-PCL micelles[25]; (b) Schematic illustration of the synthesis of Sun/Ce6@Gel and synergistic antitumor effect of Sun and Ce6 in the inhibition of tumor recurrence in mice[26].

3.3 生物传感器

提前发现疾病并提供精确治疗的能力将为人类疾病的治疗带来巨大变革。为了实现这一目标，需要一种能够精确定位疾病何时何地出现的探测工具[28]。生物传感能够在分子水平上研究生命系统中的生物和病理过程，从而为疾病的早期诊断和创新药物的开发提供新的机会[29]。但用于生物体检测的传感器对材料的选择非常苛刻，除了导电性以外，材料还应具有优异的生物相容性、组织黏附性和力学性能[30]。两性离子水凝胶由于其优异的防污性、导电性以及具有离子间的静电相互作用已被用于生物传感器的开发材料。例如，天津大学张雷教授团队受皮肤感觉行为的启发对两性离子水凝胶进行了研究[31]。研究表明，水在外加压力下随着两性离子之间距离的缩小而解离。同时，两性离子链段可以为产生的离子提供迁移通道，显著促进离子迁移 (图10)。这些综合效应赋予了两性离子皮肤传感器将压力敏

感地转换成离子电流的能力，其灵敏度是非离子水凝胶的5倍。美国阿克伦大学郑洁教授团队设计并合成了一种新的具有互穿聚合物网络 (IPN) 结构的全聚合物导电两性离子水凝胶。该水凝胶由导电PEDOT:PSS聚合物和两性离子聚 (HEAA-*co*-SBAA) 聚合物制成，实现了高机械强度、生物相容性和传感性能的结合，并用于检测不同的人体运动[32]。

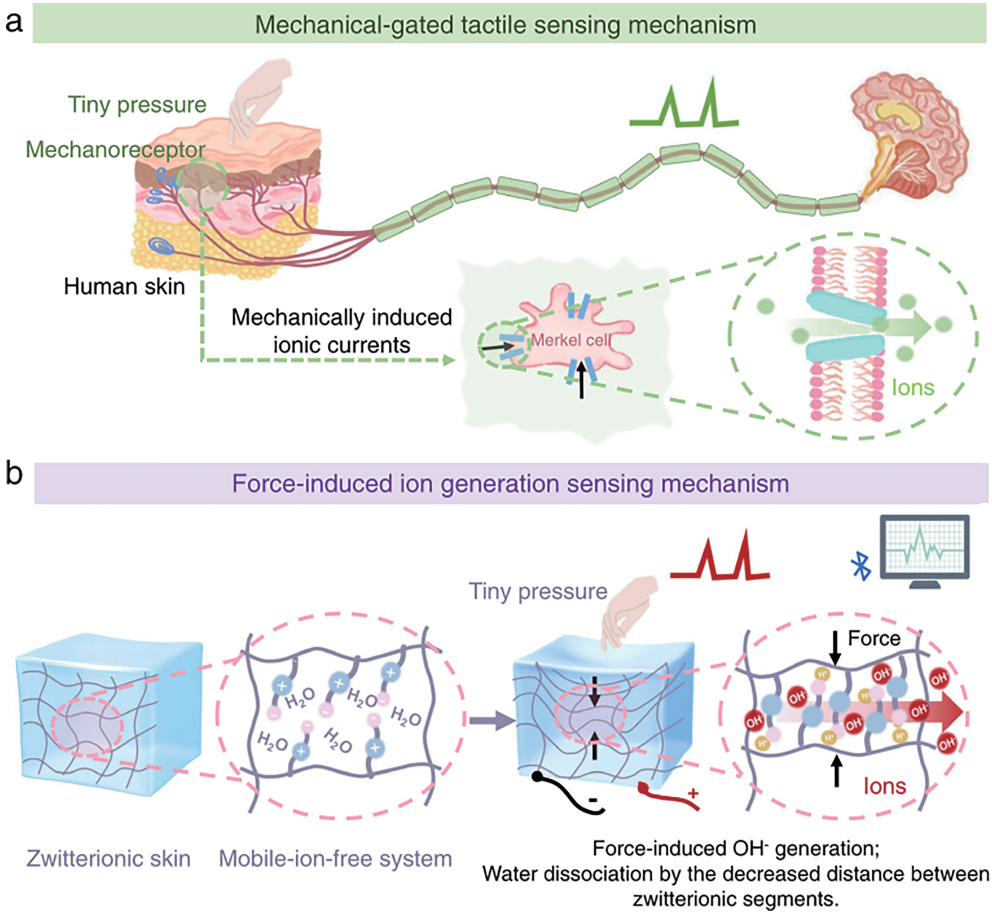

Figure 10　Schematics of (a) the mechanically gated tactile-sensing mechanism of human skin and (b) force-induced ion-generation sensing mechanism of the zwitterionic hydrogel[31].

3.4　医疗器械水凝胶涂层

医疗保健相关感染 (HCAIs) 是医疗保健服务中常见的不良事件[33]，通常会导致医疗保健成本、发病率、死亡率的增加[34]。对于住院患者而言，发达国家医院感染的流行水平为3.5%～12%，而发展中国家则高达19.1%[35]。细菌是引起HCAIs最常见的病原体，对抗感染最有效的方法是防止细菌在生物医学设备的表面黏附[36]。表面涂层被认为是在生物医学装置上引入抗菌性能的有效策略[37]。两性离子水凝胶由于其具有与生物组织相匹配的力学性能和防污性，在表面涂层应用中引起了广泛关注[38]。例如，美国州立大学曹智强 教授将两性离子水凝胶和商业强力胶结合使用，制备了一种耐用的防污两性离子 (DURA-Z) 涂层 (图11 (a)~(c))[39]。该涂层有效解决了当前防污涂料功效低、韧性和耐久性差等问题。其在超过10^9细胞/mL培养基中连续培养30 d后，它几乎保持“零”微生物黏附。康奈尔大学江绍毅教授团队开发了基于聚羧基甜菜碱甲基丙烯酸酯 (polyCBMA) 的两性离子水凝胶，并通过化学方法将其涂覆在可植入的电化学葡萄糖生物传感器上免受复杂介质中的生物污损，对PBS、10%、50%和100%人血清中的葡萄糖具有非常高的灵敏度和良好的线性 (图11 (d))[40]。天津大学李俊杰教授团队受微凝胶增强原理的启发，通过自由基聚合制备了聚 (甲基丙烯酸缩水甘油酯-*co*-磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯-*co*-3-(三甲氧基甲硅基) 甲基丙烯酸丙酯)

(pGST) 和聚 (磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯-*co*-2-氨基乙基甲基丙烯酸酯) 微凝胶 (CHPs)，并通过喷涂的方法将其涂覆于医用手术缝合线及血液接触聚氯乙烯 (PVC) 导管表面[41]。结果表明：涂覆 CHP 的手术缝合线表现出良好的润滑、药物输送、抗感染和抗纤维胶囊特性。

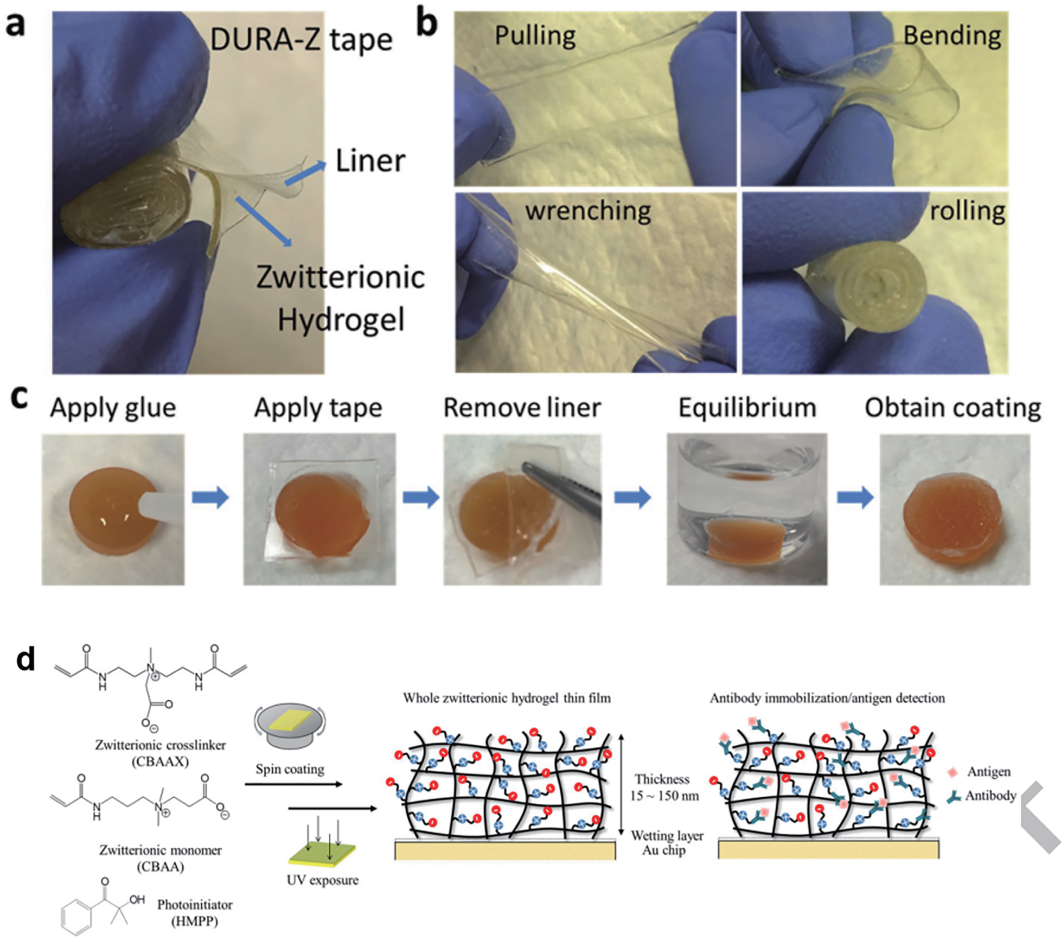

Figure 11 (a) Structure of DURA-Z tape; (b) DURA-Z tape under pulling, bending, wrenching, and rolling; (c) fabrication of DURA-Z coating on PU substrate[39]; (d) overview of the coating process to generate CBHTFs on the surface of SPR chips[40].

3.5 创伤敷料

创伤，如烧伤、擦伤、撕裂、挫伤以及手术创伤是世界范围内的主要医疗保健问题。创伤会损害皮肤和组织的许多重要功能，并导致疼痛、感染或术后粘连等严重问题。伤口敷料对于皮肤创伤治疗是至关重要的，其可以覆盖伤口并保护伤口免受污染、感染或进一步的机械损伤。然而，传统敷料只能起到吸收伤口渗出物并保持伤口干燥的功能，而且，在渗出液固化后，它们往往更容易黏附到伤口上，当移除敷料时，容易撕裂新生成的组织。理想的创伤敷料应该具有很好的吸湿性，并且能够为细胞活力创造最佳条件，保持足够的水分和有效的氧气循环以及能够促进伤口愈合。两性离子水凝胶由于具有高含水量、适宜的孔径及优异的防污性在创伤敷料中受到广泛关注。例如，天津大学魏玉萍教授以羧基甜菜碱葡聚糖 (CB-Dex) 和磺基甜菜碱葡聚糖 (SB-Dex) 为原料制备了一种两性离子葡聚糖水凝胶敷料，该敷料在小鼠伤口模型中显示出比天然葡聚糖水凝胶和商业伤口敷料 (Duodermfilm) 更快的愈合速率 (图 12 (a))[13]。四川大学阎斌教授团队从热响应性 ABA 三嵌段共聚物聚出发，制备了具有优异自愈合性能、良好细胞相容性和抗菌黏附性的可注射两性离子 (PZOPZ) 水凝胶 (图 12 (b))[41]。该水凝胶在生理温度附近表现出明显的热诱导溶胶-凝胶转变，并且可以容易地以溶胶状态应用和原位凝胶化，以适应不同形状和深度的复

杂伤口的完全覆盖。体内研究证实，PZOPZ水凝胶可增加血管生成和真皮胶原合成，并缩短从炎症到增生阶段的过渡期。又如，针对术后腹膜伤口愈合问题，美国州立大学曹智强教授团队将羧基甜菜碱丙烯酰胺 (CBAA) 单体与含有二硫键的交联剂 *N, N*-双 (丙烯酰基) 胱胺 (BAC) 交联，得到可注射的两性离子乳膏凝胶。该凝胶可在无须止血的情况下直接注射并完全覆盖伤口表面，其在腹壁缺损-盲肠磨损粘连模型和重复损伤粘连模型中有效地促进了伤口愈合并防止了粘连的发生[42]。这些工作将为开发具有多种功能的两性离子水凝胶创伤敷料用于临床伤口处理提供新的策略。

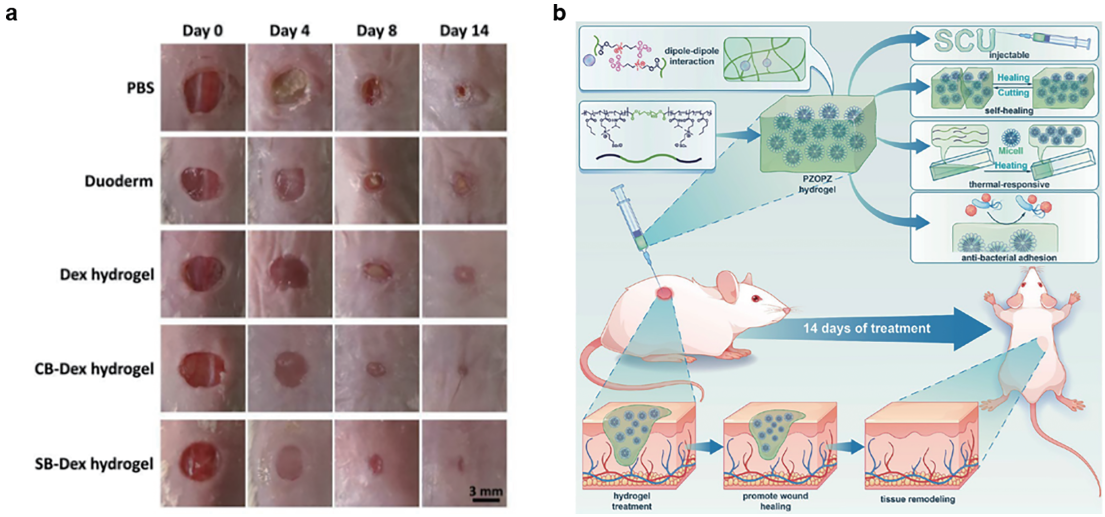

Figure 12　(a) Photos of the wound site treated with different dressings on days 0, 4, 8, and 14 after surgery[13]; (b) schematic diagram of the fabrication and application of the PZOPZ hydrogel for promoting wound healing on the full-thickness dorsal wound model of an SD rat[41].

4　结　语

两性离子水凝胶作为一种具有独特性能的高分子材料，在生物医学领域具有广泛的应用前景。研究人员探索了两性离子水凝胶在组织工程、药物载体、生物传感器、医疗器械涂层等生物医疗方面的应用潜力，并证明了其可行性。然而，两性离子水凝胶仍然存在一些问题，如两性离子水凝胶的超亲水性使其力学性能较弱，虽然已有研究人员通过引入多重网络以及链缠结等方法制备了具有高力学性能的两性离子水凝胶，但是其制备工艺较为复杂。通过简单方法制备得到高力学性能的两性离子水凝胶是未来努力的方向。此外，实现两性离子水凝胶功能化和智能化、拓宽两性离子水凝胶的应用范围、实现两性离子水凝胶从理论研究到临床的转化仍需要不懈努力。随着研究的深入和技术的发展，两性离子水凝胶在生物医学领域的应用将会不断拓展，为人类健康和医疗事业做出更大的贡献。

参考文献

1　Klopfleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2017**, 105(3): 927-940.

2　Liu S, Tang J, Ji F, Lin W, Chen S. Recent advances in zwitterionic hydrogels: preparation, property, and biomedical application [J]. *Gels*, **2022**, 8(1): 46.

3　李平、曾良鹏、郭宏磊、郭辉、李伟华. 两性离子水凝胶的研究进展 [J]. 高分子学报, **2020**, 51(12):15.

4　Li M, Zhuang B, Yu J. Functional zwitterionic polymers on surface: structures and applications [J]. *Chemistry-An Asian Journal*, **2020**, 15(14): 2060-2075.

5 Ruseva K, Ivanova K, Todorova K, Vladov I, Nanev V, Tzanov T, Hinojosa-Caballero D, Argirova M, Vassileva E. Antibiofilm poly(carboxybetaine methacrylate) hydrogels for chronic wounds dressings [J]. *European Polymer Journal*, **2020**, 132: 109673.

6 Zhang D, Ren B, Zhang Y, Liu Y, Chen H, Xiao S, Chang Y, Yang J, Zheng J. Micro-and macroscopically structured zwitterionic polymers with ultralow fouling property [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, **2020**, 578: 242-253.

7 Guo Q, Sun H, Wu X, Yan Z, Tang C, Qin Z, Yao M, Che P, Yao F, Li J. *In situ* clickable purely zwitterionic hydrogel for peritoneal adhesion prevention [J]. *Chemistry of Materials*, **2020**, 32(15): 6347-6357.

8 Wang H, Wu Y, Cui C, Yang J, Liu W. Antifouling super water absorbent supramolecular polymer hydrogel as an artificial vitreous body [J]. *Advanced Science*, **2018**, 5(11): 1800711.

9 Chang J, Tao Y, Wang B, Guo B, Xu H, Jiang Y, Huang Y. An *in situ*-forming zwitterionic hydrogel as vitreous substitute [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2015**, 3(6): 1097-1105.

10 Yu Q, Yue Z, Yu C, Liang Lei, Yao M, Chen C, Zhao Y, Jiang L, Sun H, Yao F, Li J. Photo-mediated zwitterionic hydrogel as “blocked” platform for expansion and maintaining stemness of stem cells [J]. *Applied Materials Today*, **2023**, 31: 101773.

11 Pei X, Zhang H, Zhou Y, Zhou L, Fu J. Stretchable, self-healing and tissue-adhesive zwitterionic hydrogels as strain sensors for wireless monitoring of organ motions [J]. *Materials Horizons*, **2020**, 7(7): 1872-1882.

12 Yu Q, Sun H, Yue Z, Yu C, Jiang L, Dong X, Yao M, Shi M, Liang L, Wan Y, Zhang H, Yao F, Li J. Zwitterionic polysaccharide-based hydrogel dressing as a stem cell carrier to accelerate burn wound healing [J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2023**, 12(7): 2202309.

13 Qiu X, Zhang J, Cao L, Jiao Q, Zhou J, Yang L, Zhang H, Wei Y. Antifouling antioxidant zwitterionic dextran hydrogels as wound dressing materials with excellent healing activities [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2021**, 13(6): 7060-7069.

14 Zhang Y, Liu S, Li T, Zhang L, Azhar U, Ma J, Zhai C, Zong C, Zhang S. Cytocompatible and non-fouling zwitterionic hyaluronic acid-based hydrogels using thiol-ene “click” chemistry for cell encapsulation [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2020**, 236: 116021.

15 Yin H, Akasaki T, Sun T L, Nakajima T, Kurokawa T, Nonoyama T, Taira T, Saruwatari Y, Gong J P. Double network hydrogels from polyzwitterions: high mechanical strength and excellent anti-biofouling properties [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2013**, 1(30): 3685-3693.

16 Dong D, Tsao C, Hung H C, Yao F, Tang C, Niu L, Ma J, MacArthur J, Sinclair A, Wu K, Jain P, Hansen M R, Ly D, Tang S G, Luu T M, Jain P, Jiang S. High-strength and fibrous capsule-resistant zwitterionic elastomers [J]. *Science Advances*, **2021**, 7(1): eabc5442.

17 Li X, Tang C, Liu D, Yuan Z, Hung H C, Luozhong S, Gu W, Wu K, Jiang S. High‐strength and nonfouling zwitterionic triple-network hydrogel in saline environments [J]. *Advanced Materials*, **2021**, 33(39): 2102479.

18 Huang K T, Hsieh P S, Dai L G, Huang C J. Complete zwitterionic double network hydrogels with great toughness and resistance against foreign body reaction and thrombus [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2020**, 8(33): 7390-7402.

19 Bai T, Li J, Sinclair A, Imren S, Merriam F, Sun F, Beth O'Kell M, Nourigat C, Jain P, Delrow J, Basom R S, Hung H C, Zhang P, Li B, Heimfeld S, Jiang S, Delaney C. Expansion of primitive human hematopoietic stem cells by culture in a zwitterionic hydrogel [J]. *Nature Medicine*, **2019**, 25(10): 1566-1575.

20 Liu M, Zhang X, Guo H, Zhu Y, Wen C, Sui X, Yang J, Zhang L. Dimethyl sulfoxide-free cryopreservation of chondrocytes based on zwitterionic molecule and polymers [J]. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(10): 3980-3988.

21 Liu P, Bao T, Sun L, Wang Z, Sun J, Peng W, Gan D, Yin G, Liu P, Zhang W B, Shen J. *In situ* mineralized PLGA/zwitterionic hydrogel composite scaffold enables high-efficiency rhBMP-2 release for critical-sized bone healing [J]. *Biomaterials Science*, **2022**, 10(3): 781-793.

22 Harada S, Rodan G A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass [J]. *Nature*, **2003**, 423(6937): 349-355.

23 Xue X, Hu Y, Deng Y, Su J. Recent advances in design of functional biocompatible hydrogels for bone tissue engineering [J]. *Advanced Functional Materials*, **2021**, 31(19): 2009432.

24 Pearson J J. Biomaterial graft to enhance bone ligament enthesis regeneration [D]. *The University of Texas at San Antonio*, **2019**: 13883618.

25 Fan W, Wei Q, Xiang J, Tang Y, Zhou Q, Geng Y, Liu Y, Sun R, Xu L, Wang G, Piao Y, Shao S, Zhou Z, Tang J, Xie T, Li Z, Shen Y . Mucus penetrating and cell-binding polyzwitterionic micelles as potent oral nanomedicine for cancer drug delivery [J]. *Advanced Materials*, **2022**, 34(16): 2109189.

26 Yu Z, Xiao Z, Shuai X, Tian J. Local delivery of sunitinib and Ce6 *via* redox-responsive zwitterionic hydrogels effectively prevents osteosarcoma recurrence [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2020**, 8(30): 6418-6428.

27 Stager M A, Bardill J, Raichart A, Osmond M, Niemiec S, Zgheib C, Seal S, Liechty K W, Krebs M D. Photopolymerized zwitterionic hydrogels with a sustained delivery of cerium oxide nanoparticle-miR146a conjugate accelerate diabetic wound healing [J]. *ACS Applied Bio Materials*, **2022**, 5(3): 1092-1103.

28 Knittel K, Boetius A. Anaerobic oxidation of methane: progress with an unknown process [J]. *Annual Review of Microbiology*, **2009**, 63: 311-334.

29 Pu K. Biosensors and bioimaging [J]. *ChemBioChem*, **2019**, 20(4): 420-421.

30 Yang W, Xue H, Carr L R, Wang J, Jiang S. Zwitterionic poly(carboxybetaine) hydrogels for glucose biosensors in complex media [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2011**, 26(5): 2454-2459.

31 Xu S, Yu J X, Guo H, Tian S, Long Y, Yang J, Zhang L. Force-induced ion generation in zwitterionic hydrogels for a sensitive silent-speech sensor [J]. *Nature Communications*, **2023**, 14(1): 219.

32 Zhang D, Tang Y, Zhang Y, Yang F, Liu Y, Wang X, Zheng J. Highly stretchable, self-adhesive, biocompatible, conductive hydrogels as fully polymeric strain sensors [J]. *Journal of Materials Chemistry A*, **2020**, 8(39): 20474-20485.

33 Aziz A, Pane S, Iacovacci V, Koukourakis N, Czarske J, Menciassi A, Schmidt O G. Medical imaging of microrobots: toward *in vivo* applications [J]. *ACS Nano*, **2020**, 14(9): 10865-10893.

34 Cabanach P, Pena-Francesch A, Sheehan D, Bozuyuk U, Yasa O, Borros S, Sitti M. Zwitterionic 3D-printed non-immunogenic stealth microrobots [J]. *Advanced Materials*, **2020**, 32(42): 2003013.

35 Yuk H, Varela C E, Nabzdyk C S, Mao X, Padera R F, Roche E T, Zhao X. Dry double-sided tape for adhesion of wet tissues and devices [J]. *Nature*, **2019**, 575(7781): 169-174.

36 Zhao C, Zhou L, Chiao M, Yang W. Antibacterial hydrogel coating: strategies in surface chemistry [J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, **2020**, 285: 102280.

37 Magill S S, Edwards J R, Bamberg W, Beldavs Z G, Dumyati G, Kainer M A, Fridkin S K. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections [J]. *New England Journal of Medicine*, **2014**, 370(13): 1198-1208.

38 Yao M, Yan Z, Sun X, Guo B, Yu C, Zhao Z, Li J. Strongly adhesive zwitterionic composite hydrogel paints for surgical sutures and blood-contacting devices [J]. *Acta Biomaterialia*, **2023**, 166(8): 201-211.

39 Wang W, Lu Y, Zhu H, Cao Z. Superdurable coating fabricated from a double-sided tape with long term “zero” bacterial adhesion [J]. *Advanced Materials*, **2017**, 29(34): 1606506.

40 Chou Y N, Sun F, Hung H C, Jain P, Sinclair A, Zhang P, Jiang S. Ultra-low fouling and high antibody loading zwitterionic hydrogel coatings for sensing and detection in complex media [J]. *Acta Biomaterialia*, **2016**, 40: 31-37.

41 Wang Y, He C, Chen C, Dong W, Yang X, Wu Y, Yan B. Thermoresponsive self-healing zwitterionic hydrogel as an *in situ* gelling wound dressing for rapid wound healing [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2022**, 14(50): 55342-55353.

42 Zhang E, Yang J, Wang K, Song B, Zhu H, Han X, Cao Z. Biodegradable zwitterionic cream gel for effective prevention of postoperative adhesion [J]. *Advanced Functional Materials*, **2021**, 31(10): 2009431.

Review

Preparation and Biomedical Applications of Zwitterionic Hydrogels

WU Yu, LI Xiao-hui*, GAO Hui*

(*School of Material Science and Engineering, State Key Laboratory of Separation Membranes and Membrane Processes, Tiangong University, Tianjin 300387, China*)

Abstract Zwitterionic hydrogels are a kind of gels formed by zwitterionic polymers. The anionic and cationic groups in their molecular structures can form a dense hydration layer by tightly binding with water. This electrostatic interaction-induced hydration endows zwitterionic hydrogels with extremely low bioadhesion and enables them to effectively resist adhering non-specific proteins, cells, bacteria, etc., thus leading to their pretty low immunogenicity. These properties render zwitterionic hydrogels promising for biomedical applications. This review first introduces the structure and properties of zwitterionic hydrogels, then summarizes their classification and preparation methods, and further highlights their applications in biomedical fields such as tissue engineering, drug delivery, wound dressings, biosensors, and hydrogel coatings for medical devices. Finally, the future development direction of zwitterionic hydrogels are discussed.

Keywords Zwitterionic hydrogel, Antifouling, Biomedical, Tissue engineering

* **Corresponding author:** LI Xiao-hui, E-mail: lixiaohui@tiangong.edu.cn；GAO Hui, E-mail: huigao@tiangong.edu.cn