



# 智能凝胶材料研究和开发现状

焦正 边历峰 刘锦淮

文章编号：1006-883X (2000) 06-0001-07

摘要：本文介绍了国外智能凝胶材料的研究、开发及应用现状。对国内智能凝胶材料的研究有一定的指导意义。

关键词：智能凝胶、相转变、接枝共聚、药物运输

## 一、引言

智能材料与智能结构系统是近年来发展最快的领域之一。自1988年9月在美国弗吉尼亚大学召开了关于“智能材料结构和数学问题”专题学术讨论会以来，智能材料系统的研究在世界范围内已成为材料科学与工程领域中的热点之一，甚至有人把下一世纪称为智能材料世纪。人们之所以如此关注智能材料系统是因为其良好的应用前景，如在建筑、桥梁、水坝、电站、飞行器、空间结构、潜艇、机器人等健康自诊断，振动、噪声、形状自适应控制，损伤自愈合等方面均有良好的应用前景。

## 二、智能凝胶的发现

智能凝胶的发现始于1975年。麻省理工学院物理系的田中丰一和同事在研究可以吸收大量溶剂而溶胀的凝胶和交联聚合物时，他们发现在一块透明的聚丙烯凝胶的冷却过程中，凝胶内部会逐渐雾

化模糊，直至完全不透明。温度恢复时凝胶又恢复透明状态。这种现象并不是他预期的，他无意中发现的是聚合物网状结构中的相转变，一种类似于水在临界点时液态和气态的可逆转换过程。

然而他的一些同事怀疑它的解释，因为凝胶的相转变发生在-20℃。他们认为这种现象也许是由于在凝胶内部产生了冰晶。为了证明自己的理论，田中设计了另一项试验，凝胶浸泡在水-丙酮溶液中而离子化。实验目的是将相转变温度控制在室温下，以反驳别人的反对意见。然而他没有想到最终有了一个更加戏剧性的发现，并且开创了一个新的研究领域。田中发现，溶剂浓度或体系温度的一个微小变化可以导致凝胶体积剧烈溶胀很多倍，或者收缩为一小块，如图1。

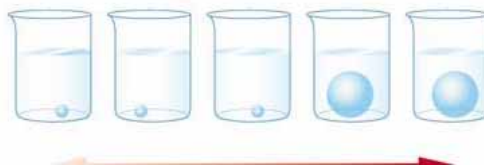


图1 凝胶体积随环境变化（温度、浓度、pH值、光、电场、磁场等）而变化

这一毫无疑问的相转变在合成聚合物中从未

被发现过，虽然早在 1968 年就有人预测过这一现象。在田中试验的 25 年前就发现了会随着时间推移发生溶胀或收缩的凝胶，但是他的凝胶非常特殊，它对外部刺激的响应更类似于生物体，而不是非生物。它的特殊性能很快吸引了大量研究者，包括化学家和化学工程师。他们的兴趣集中在这种材料在医药学和机器人领域的潜在应用。

### 三、智能凝胶的应用

在田中发现智能凝胶材料 20 年后的今天，智能凝胶刚刚开始逐步进入市场。在商业利益的推动下，研究人员在实验室中尽最大可能地研究智能凝胶的机理，改善其特性和性能。

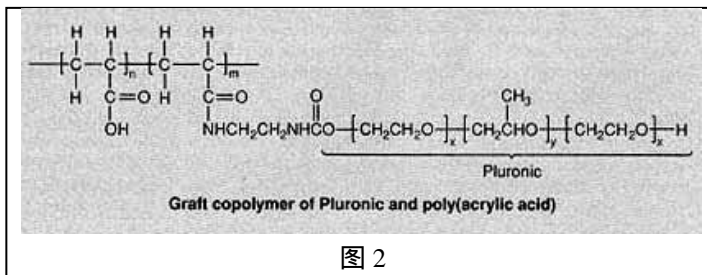
研究最多的刺激响应型聚合物是水凝胶—在水溶液中溶胀的凝胶。大部分研究工作集中在对温度和 pH 有敏锐响应的水凝胶上，对离子强度、溶剂、压力、应力、光强、电场和磁场的变化响应的凝胶也有涉及。有的凝胶被设计为对某种触发剂响应，例如葡萄糖。

某些凝胶的变化体现在体积的变化，小到 1 的温度变化可以使凝胶溶胀体积扩大上百倍，或者排除体内 90% 的液体而收缩成一小团。也有的凝胶不仅仅是体积的变化，而是物理性能发生变化。由此发展出以凝胶为主体的执行器、阀、传感器、药物和其他物质的控制释放系统、机器人设备的人工肌肉、化学存储器、光闸、分子分离系统和玩具。其他潜在的用途还包括颜料、涂料、粘接剂、可回收的吸收剂、含有固化酶的生物反应器、生物鉴定系统和显示器等。

#### 1、医药学方面

由凝胶现象的发明者田中创办的一家企业推出了一种称为 SmartHydrogel 产品，可用于药物输送和皮肤护理。这种凝胶不仅对温度，而且可以粘附于生物组织表面，对剪切应力敏感。可以用于长效眼药水、鼻腔喷剂、防晒油的基体材料。

SmartHydrogel 的组成是由两种聚合物随机交联



的网状结构，如图 2。其中之一是丙烯酸(PAA)，是生物粘接剂并具有 pH 响应特性；另一种是三段共聚物，包括聚氧化丙烯(PPO)和聚氧化乙烯(PEO)，聚合顺序为-PEO-PPO-PEO-。这一聚合物的商品名为 Pluronic。Pluronic 是著名的药物载体，其结构中的憎水性 PPO 在体温下凝胶化形成胶束，使亲脂性的药物溶于水溶液中，并缓慢释放出来。由于 PAA 和 Pluronic 都通过了药品检验，所以 SmartHydrogel 相对于其他含有未经检验成分的凝胶系统有一定的优势。

普通的眼药水使用后很快会被稀释，并被眼泪冲走。SmartHydrogel 像普通液体一样被滴到眼睛上，由于面部较高的体温使之粘度增加，而且因为对剪切应力敏感，凝胶在每次眨眼时瞬间变成低粘度液体，使凝胶可以均匀地扩散到眼球上。之后凝胶可以在 1 小时内，而不是一分钟内释放出药物。在用于鼻腔喷剂时有同样的好处。胰岛素鼻腔喷剂可能会取代注射，因为这样病人可以更方便地自己操作。示意图如图 3。

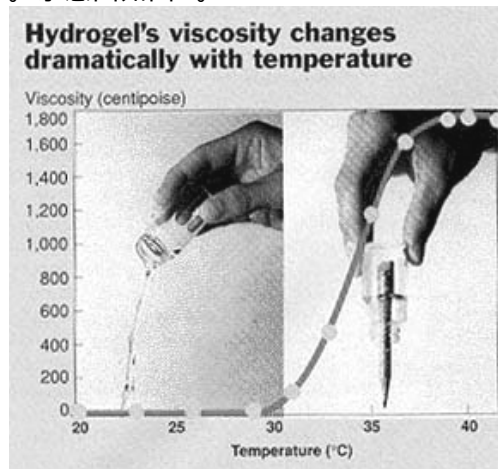


图 3 SmartHydrogel 的温度-粘度特性



SmatHydrogel 还将用于输送治疗青光眼药物，以及从鼻腔送入激素类药物。

SmatHydrogel 的特性还可以用于防晒油以及其他皮肤护理品。普通的防晒油是油性的，有效成分会渗透过皮肤进入皮下，从而失去效用。SmatHydrogel 是水性的，将有效成分包在胶囊内，可以延长在皮肤表面停留的时间。田中预言，在今后的两至三年内市场上将出现很多 SmatHydrogel 的产品。

华盛顿大学生物工程教授 Allan S. Hoffman 的研究室对智能凝胶进行了研究，在 Pluronic 的侧链接枝上一种生物粘接剂骨架材料—PAA 或 Chitosan。后者是角质素的水解产物，角质素化学名称为聚 N-乙酰葡萄糖胺，可从虾类和蟹类的壳中获得。

这种接枝共聚物在加热至 37 时凝胶化，而物理混合 Pluronic 和生物粘接剂骨架材料则没有这种特性。接枝共聚物的凝胶化对其性能非常重要。Hoffman 发现在治疗青光眼的药物输送过程中，接枝共聚物的凝胶化不仅延长了药物扩散出聚合物基体的时间，还减缓了基体材料的溶解速率，这也是影响药物释放速率的一个重要因素。

Hoffman 还研究了蛋白质的释放。蛋白质受体是阴离子，和凝胶基体中的阳离子 Chitosan 骨架结合的很牢。不过，蛋白质从凝胶中通过离子交换和扩散而释放后，仍然具有完全的活性。这是非常重要的，因为蛋白质在聚合物中储藏和释放后，会失去活性。

Chitosan 与 PAA 的不同在于其生物降解性。同时增强了药物渗透过鼻粘膜的能力。但是，试验结果与实用的蛋白质鼻腔输运系统还有相当的距离。

很多研究者在研究水凝胶在针对糖尿病人的胰岛素控制输运系统中的潜在应用方面投入了较大的力量。尤他州立大学制药学和药物化学系的 You Han Bae 和 Sung Wan Kim 教授设计出生物杂化人工肾，如图 4。其主体是一个可以永久植入人体的半透膜袋。袋中装入含有可释放胰岛素的胰腺细胞的

聚合物溶液。溶液温度达到 37 时，热响应聚合物凝胶化，把胰腺细胞固化在稳定的基体中。当血糖浓度升高时，胰腺细胞将分泌胰岛素，降低血糖浓度。

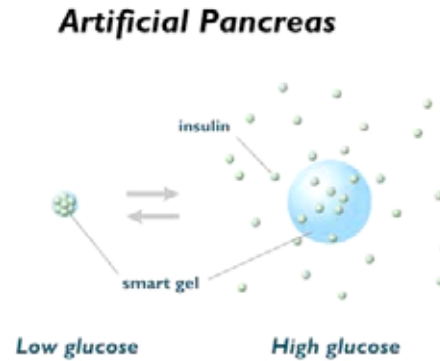


图 4 人工肾机理

植入的胰腺细胞只能存活 1 年以内，所以必须定时更换。人工肾中的胰腺细胞更换比较容易，在人体外用冰袋冷敷，装有凝胶的半透膜袋可以冷却到 30 ，使凝胶液化。失效的溶液可以引出，更换为新的溶液。刺激胰腺细胞分泌胰岛素的物质可以直接合成于基体材料中，减小体积。

You Han Bae 和 Sung Wan Kim 的研究结果证明以上设计可行。温度响应基体材料选用聚 N-异丙基丙烯酸(PNIPA)和聚丙烯酸的接枝共聚物，PNIPA 是受到最广泛研究的温度响应凝胶之一。在人工肾这一应用中，PNIPA 和 PAA 的共聚物比单纯的 PNIPA 具有更好的特性，有效的固化了从白鼠肾中分离的胰腺细胞。在高血糖浓度下，固化的胰腺细胞连续 45 天分泌胰岛素，与活体中的分泌有同样的水平。活体中的胰腺细胞会分解而失效，而凝胶固化的细胞可以在更长时间里保持活性。

Purdue 大学化学工程系 Nicohlas A. Peppas 教授设计了另一种胰岛素控制输运系统。他们设计了一种装置，使用一种葡萄糖敏感的水凝胶控制胰岛素从一个储藏室中释放出来。他们设计了一种聚甲基丙烯酸(PMAA)和聚乙基乙二醇(PEG)的接枝共聚物，PEG 是一种 pH 敏感凝胶。为了对葡萄糖敏

感，在聚合物中加入葡萄糖氧化酶。葡萄糖氧化酶可以将葡萄糖转化为葡萄糖酸，降低体系局部的 pH 值。

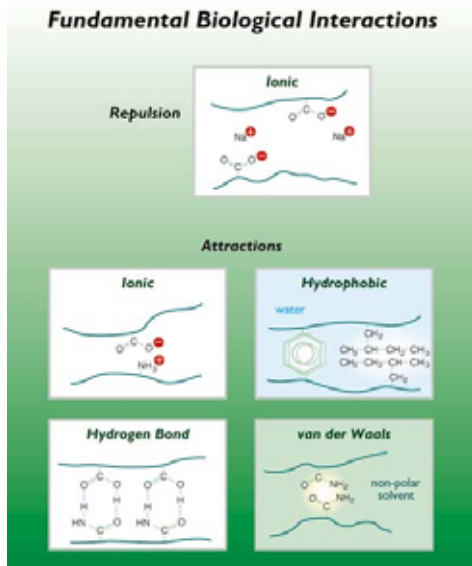


图 5 PMAA 和 PEG 接枝聚合物的收缩和溶胀原理

在酸性条件下，PMAA 中的羧基基团会质子化，和 PEG 链上羰基氧形成氢键，这种聚合物间的相互作用增强了憎水性，促使凝胶收缩。在高 pH 值下，羧基离子化，聚合物间氢键的相互作用消失，同性离子之间的相互排斥使凝胶体积增大，发生溶胀。如图 5。

将凝胶沉积在多孔膜的空隙中，多孔膜隔开了胰岛素储藏处和血管。凝胶的收缩和溶胀可以控制胰岛素的释放。较高的血糖浓度会产生酸，使凝胶收缩，打开分子门，释放出胰岛素。目前仍然需要解决的问题是如何精确控制通过分子门释放出的胰岛素的量。试验发现，PMAA-PEG 接枝共聚的葡萄糖敏感凝胶，其中的胰岛素在开始的 5 分钟中释放了一半，剩余的在 3.5 小时中慢慢释放。

MIT 化学和生物医学工程系 Robert S.Langer 教授一直在研究聚合物胰岛素输运系统。他认为目前的研究还没有做到完全实用阶段。研究合适的材料只是一个重要部分，胰岛素在智能凝胶内的稳定性也是重要的研究课题。

肾脏并不是研究者试图用智能凝胶模仿的唯

一的生物药物输送系统。Duke 大学的一个研究室正试图研究一种智能凝胶微珠，可以模仿细胞分泌的生物活性物质，将药物直接输送到肿瘤处。简单地说，就是制造一个分泌单元。在分泌细胞内，细胞中介物质如神经传递素和激素储存在分泌单元中。分泌单元由阴离子多糖类和外表面覆盖的脂膜构成。当对化学物质响应时，脂膜和细胞膜融合，形成一个小孔，钠离子和水可以进入单元内，导致聚合物基体迅速溶胀，释放出化学物质。

Patrick F. Kiser 制作了直径 5 $\mu$ m 的微珠。由聚甲基丙烯酸和 N,N-亚甲基二丙氨酸（一种胶粘助剂）共聚而成。水凝胶可以吸附本身重量两倍的阿霉素（一种抗肿瘤药）。当吸附药物后，凝胶微粒用双层脂膜包覆。脂膜层很重要，否则水凝胶一进入血流就会吸收钠离子和水，迅速溶胀，释放出致命量的药物。

有了脂膜层，水凝胶微粒可以保持完整，直到进入肿瘤。在肿瘤位置有几种方式触发脂膜层的破坏。脂膜层材料可以设计为能够和病灶点反应，也可以从体外聚焦超声束以破坏脂膜层。当水凝胶暴露于水溶剂环境，在毫秒级的时间中就会溶胀，在几分钟内释放出全部药物。快速的释放可以提供达到疗效的药物浓度。

5 $\mu$ m 的尺寸对治疗肿瘤来说仍然太大，Kiser 已经合成了可以实用的 100nm 的水凝胶微粒，并且已经开始用动物做试验。

Kiser 的另一项研究是一系列可以生物相容和生物降解的水凝胶。他们制备了一系列水凝胶材料，可以降解为可溶性高分子，从肾脏排出。

## 2、其它应用

药物输运系统并不是智能凝胶的唯一应用。田中认为经过精心设计的合成高分子可以具有蛋白质的功能：识别并捕获特殊的分子，并在一定条件下释放出来。例如：血色素与氧分子结合，并输送至需氧的肺部细胞。

为了演示分子识别的原理，田中研究了一种可以选择性识别、吸收和释放有毒性的重金属离子的



凝胶。凝胶由聚丙烯酸和聚 N-异丙基丙烯酸共聚而成，在 37℃ 溶胀，加热到 50℃ 时迅速收缩。凝胶含有螯合基团（两个丙烯酸单体的羧基）可以和二价金属离子结合。当凝胶溶胀时基团互相分离，当加热至收缩点时基团靠近，形成活性位置，可以俘获金属离子。凝胶溶胀又可以释放出金属离子。对不同金属离子凝胶的相转变温度也不同，因为金属离子在凝胶收缩时起到粘接剂的作用。日本的某些公司正考虑将此技术用于污水净化。

田中所在的公司 1996 年曾推出了一种粘弹性凝胶，在室温下非常柔软，但是在人体温度下会变得比较坚硬。这一材料称为 SmartGel，被用于制造冰鞋，使冰鞋更合脚，同时又具有足够的强度和舒适度。

另一种响应凝胶产品可用于温室的玻璃墙。这种产品通常是透明的，在一定的温度或明亮的阳光下会转变为白色半透明，具有高反射率。当温度下降时这一转变可逆。将这种材料填充在玻璃夹层中，可以自动调节玻璃的光和热的透过量。

凝胶的溶胀和收缩时化学能或电能可以转变为动能。因此凝胶早已被科学家认为是潜在的人工肌肉材料，用于机器人传感器和假肢。1991 年 MIT 人工智能实验室的 David L. Brock 在内部文件中写到：聚合物凝胶的研究可能为机器人执行器设计带来一场革命。但是他也提到仍然在物理和工程上存在很多困难。

一些研究组已经制造出可以抓或举起物体的凝胶设备，研究者也在加速响应时间方面取得进展。但是目前响应时间仍然太慢，离商业应用还很远。

Sonja Krause 教授制备的凝胶可以在 100ms 内响应电场的刺激。这和人体接受大脑电信号后开始收缩的时间相近。他们把弹性聚二甲基硅氧烷注入电致流变流体中。电致流变流体是交联聚乙烯酸粒子在硅油中的悬浮液，含有一些添加剂。外加电场时，1ms 内转变为坚硬有弹性的固体。在凝胶内插入两个弹性电极，外加 1Hz 电场，观察到收缩时间在 100ms 内。

虽然 1982 年田中就发现凝胶可以响应电场，凝胶对磁场的感应现象近年来才被发现。1995 年 Steven B. Lee 首次制备了这种凝胶。将铁磁性材料置于凝胶内部，凝胶在磁场中时受到磁场作用，温度升高，触发凝胶溶胀或收缩。当磁场消失时，温度恢复，凝胶也恢复原来形状。

试验中采用三种不同方法置入铁磁性物质。第一种方法是直接将细小的镍针放入成型的凝胶内部。第二种方法，首先在微米级的镍片表面涂覆聚乙醇，然后与成胶前的单体溶液混合。第三种方法，把凝胶的水溶液改为铁磁性纳米粒子的悬浮液，凝胶被悬浮液浸透。当强磁场存在时，加热效果非常明显。

前两种方式制备的磁性凝胶可以用于药物运输、基于人工肌肉的执行器、工业中控制化学反应的反应器。对于药物运输系统，病人可以在病患处加磁场，激发体内凝胶，释放出药物。

含有铁磁性流体的凝胶溶胀，可以产生在磁场下粘度变化的流体。例如：制备含有铁磁性流体的凝胶微珠，直径从毫米级到微米级。当微珠体积极小时，在溶液中占体积比小，粘度由铁磁性流体决定。当溶胀时，体积增大，溶液粘度大大增加。在磁场触发下，这种流体可用于遥控离合器、减震装置和铸模系统。

大部分凝胶都对外部刺激响应，日本的研究者发明了一种对内部刺激响应的凝胶。由于内部刺激在两种状态之间震荡，凝胶不断溶胀和收缩，就象生物体一样。

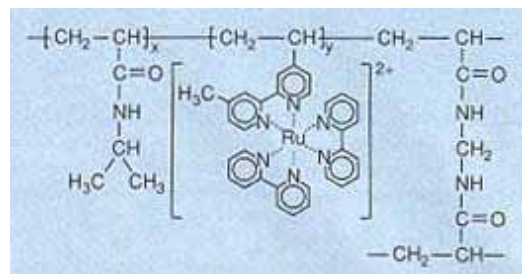


图 6 Yoshida 发明的内部刺激响应凝胶的组成

Yoshida 把三种单体共聚 (图 6) : 温度响应 N-异丙基丙烯酸 (NIPA)、含有可聚合乙烯基团的三 (2,2'-二嘧啶) 钌 (Ru(bpy)<sub>3</sub>)、交联助剂 N,N'-二甲基丙氨酸。Ru(bpy)<sub>3</sub> 是 BZ 反应的催化剂, BZ 反应是一种典型的振荡反应。

当一块透明凝胶浸入水溶液, 溶液中含有丙二酸、溴化钠、硝酸三种 BZ 反应的成分时, 可以观察到有趣的现象。当溶液浸透凝胶时, 凝胶网络中的 Ru(bpy)<sub>3</sub> 开始催化 BZ 反应, 溴酸被丙二酸氧化。Ru(bpy)<sub>3</sub> 周期性的在 +2 和 +3 氧化态之间变化。

当 Ru(bpy)<sub>3</sub> 被氧化至 +3 价, 由于电荷增多, 聚合物链更表现出亲水性。聚合物链的水和作用增强。导致相转变温度变化。这样, 随着 Ru 价态的变化, 凝胶不断溶胀 (氧化态) 和收缩 (还原态), 而环境温度并没有改变。

当凝胶的形状做成微珠时, 它的跳动类似于心脏。如果把凝胶做成长条形, 1×1×20mm, 长度变化可以达到几十微米, 在显微镜下可以观测。化学振荡的周期约为 5 分钟。

Yoshida 相信自振荡凝胶可以用于微执行器、微泵等。

大部分智能凝胶材料是均匀的, 在溶胀和收缩时形状没有大的变化。Denton 教授发明的智能凝胶在响应刺激时, 自动弯曲为某一预定的形状, 例如字母。如图 7。



图 7 可自动弯曲成预定形状的智能凝胶

凝胶由两种材料构成: PNIPA 和聚丙烯酸。形成层叠结构, 沿厚度方向依次为纯聚丙烯酸、聚丙烯酸和 PNIPA 的混合物、纯 PNIPA。用这种方法制作的凝胶条, 两种聚合物的响应是不同的。PNIPA

在加热至 37 以上时剧烈收缩, 而聚丙烯酸在丙酮在水溶液中浓度超过 34% 时收缩的程度更大。所以选择合适的温度和溶剂条件, 可以使双凝胶条弯曲成字母 C。这一过程可逆。

双凝胶条可做成抓握物体的手指, 并在一定条件下放开物体。Hu 制备了具有更复杂结构的形状记忆凝胶, 例如聚丙烯酸在 PNIPA 上四个相等的位置聚合, 使凝胶条只能在这几个位置弯曲。在室温下凝胶条是直的, 当温度升高时变成五边形, 继续弯曲可以变成四方形。与形状记忆合金相比, 形状记忆凝胶具有很大的优越性, 因为凝胶的形变很大, 同时可以响应多种刺激。这种凝胶将来可能应用于玩具、开关、传感器、阀、显示装置。目前存在的问题是凝胶易碎, 而且响应慢, 在几分钟之内。

东京大学的 Yukio Nagasaki 制备的含硅凝胶, 在酸性溶液里可以溶胀 16200%。

#### 四、待解决的问题

智能凝胶需要解决的问题:

为什么智能凝胶具有形状记忆、分子识别、催化、运输、运动等特性? 材料本身必须有什么样的结构才能具有以上特性? 能否人工合成具有以上特性的聚合物? 智能凝胶和人类生命起源的关系?

#### Researching and Developing of Intelligent Gels

**Abstract:** In this paper the researching and developing of intelligent gels abroad were introduced, and the application were discussed. The future of these materials and problems need to be solved are predicted.

**Keywords:** Intelligent gel, phase transition graft, copolymer, drug delivery

#### 作者简介:

焦正、边历峰、刘锦准: 中国科学院合肥智能机械研究所, 合肥 1130 信箱, 邮编: 230031

读者服务卡编号 001