

网络出版时间: 2018-6-8 10:05 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180607.1132.032.html>

◇技术与方法◇

丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶的成型及其材料性能研究

孙天文 杨润怀 马长望 梁 振

摘要 采用光固化缓释体系技术制备丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶,传统方法制备丙烯酸酰胺单网络水凝胶和海藻酸钠单网络水凝胶,然后使用万能材料试验机对丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶和丙烯酸酰胺单网络水凝胶做力学性能的检验,接着对丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶力学性能的稳定性进行检验,最后将丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶和海藻酸钠单网络水凝胶放入不同 pH 的溶液中分别检测溶胀率。结果显示,丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶的最大应变和弹性模量都与丙烯酸酰胺单网络水凝胶显著不同。丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶经过 30 min 的往复拉伸后,力学性能依然稳定,没有明显的变化,且在不同 pH 溶液内的溶胀率也明显不同。丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶拥有稳定的力学性能,具有更稳定的溶胀率且快速到达溶胀平衡。因此,该双网络水凝胶具有较好的应用前景。

关键词 双网络;水凝胶;力学性能;溶胀

中图分类号 R 318

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)07-1139-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.032

水凝胶的力学性能与人体组织相似,且有着优异的生物相容性,常被用作运输药物的载体,再生或修复组织器官,制作用于生物学研究的细胞外基质等^[1-3]。海藻酸钠(sodium alginate, SA)可以从褐藻中提取,来源广泛,且无免疫源性、生物相容性好,常用作食品增稠剂等^[4-6]。丙烯酸酰胺(acrylamide, AM)是一种白色晶体化合物,能够在紫外灯下聚合成聚丙烯酰胺^[7]。水凝胶应用前景广泛,例如水凝胶可以制作创伤敷料贴在皮肤伤口上辅助治疗^[8],又如水凝胶可以部分代替关节软骨,发挥一定的作用^[9]。许多学者研制出高断裂能的丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶^[10]。在临床使用中,无论是创

口敷料还是人造软骨都对所用材料力学性能稳定性提出了需求。但是,水凝胶在长时间往复作用后力学性能是否依旧保持稳定并不清楚。该实验通过光固化缓释体系制备丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶,并测量比较其在长时间往复作用前后的力学性能,并对该型水凝胶在不同 pH 溶液下的溶胀性进行了应用研究。

1 材料与方法

1.1 样品制备 本次实验共制作 3 种样本,即丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶、海藻酸钠水凝胶和丙烯酸酰胺水凝胶。制作后两种水凝胶是为了与丙烯酸酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶进行对照实验。制作样本用到的药品有海藻酸钠、丙烯酸酰胺、葡萄糖酸内酯、乙二胺四乙酸二钠钙以及加速剂(四甲基乙二胺)(阿拉丁公司)、水(去离子水)和交联剂(2N 亚甲基双丙烯酸酰胺溶液 0.000 96 g/ml)、引发剂(过硫酸铵溶液 0.001 6 g/ml)。制作样本用到的主要仪器包括电子天平秤(美国奥豪斯仪器上海有限公司)、搅拌机(深圳拓邦特机电有限公司)、真空泵(郑州长城科工贸有限公司)、水浴锅(常州智博瑞仪器制造有限公司)和紫外灯(功率 8 W,波长 254 nm)。

1.1.1 丙烯酸酰胺水凝胶 制作丙烯酸酰胺水凝胶先用电子天平秤取 0.8 g 丙烯酸酰胺放入烧杯,加入 5 ml 去离子水溶解。完全溶解后再加入 6 ml 交联剂和 2 ml 引发剂,最后再加入 4 μ l 加速剂,倒入模具后放在紫外灯下照射 1 h,之后将其置于室温下 24 h。

1.1.2 海藻酸钠水凝胶 制作海藻酸钠水凝胶先用电子天平秤取 0.2 g 海藻酸钠放入烧杯,加入 11 ml 去离子水放入搅拌机中搅拌 10 min,取出后放入真空泵抽气 20 min。接着再加入缓释体系,其中使用了一种钙离子螯合剂(乙二胺四乙酸二钠钙)和一种可以缓慢水解的分子(葡萄糖酸内酯),葡萄糖酸内酯可以诱导乙二胺四乙酸二钠钙中钙离子的缓慢释放。其中乙二胺四乙酸二钠钙 0.059 g,葡萄糖

2017-03-11 接收

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:31400943、61603002)

作者单位:安徽医科大学生命科学院生物医学工程系,合肥 230032

作者简介:孙天文,男,硕士研究生;

梁 振,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: liang-zhen@foxmail.com

酸内酯 0.065 g, 分别用 1 ml 水溶解后, 将这 3 种液体混合, 再放入搅拌机中搅拌 3 min, 取出后倒入模具, 置于室温下 24 h。

1.1.3 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶 制作丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶首先使用电子天平称取 0.2 g 海藻酸钠和 0.8 g 丙烯酸胺, 将这两种药品放入烧杯混合均匀, 再加 3 ml 去离子水搅拌至溶解, 放入搅拌机搅拌 10 min 使之均匀, 然后加入交联剂 6 ml 和引发剂 2 ml, 再放入搅拌机搅拌 3 min, 取出后放入真空泵抽气 20 min。接着再加入缓释体系, 之后放入搅拌机搅拌 3 min, 再加入 4 μ l 加速剂, 放入搅拌机搅拌 3 min。最后, 将样本用紫外灯照射 1 h 后取出, 在室温下放置 24 h。

1.2 对丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶性能的研究

1.2.1 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶力学性能研究 使用万能材料试验机对样本进行力学性能检测, 检测分两种, 一种拉断检测, 即将样本拉伸至断裂, 测出最大应变; 另一种为循环检测, 即固定应变最大为 2.5, 往复 3 次。力学性能检验见图 1。对丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶和丙烯酸胺单网络水凝胶分别进行拉断检测, 对比结果。

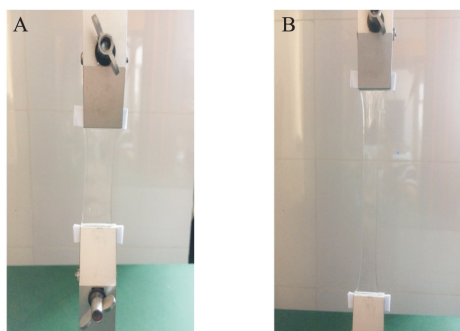


图 1 用万能材料试验机拉伸水凝胶
A: 拉伸前的水凝胶; B: 拉伸中的水凝胶

利用 51 单片机 (IAP15W4K32S4) 控制步进电机做一个可以往复拉伸的拉伸机。本次实验设定的滑块移动速度为 2.5 mm/s。首先将样本进行力学性能的循环检测, 然后将样本放在往复拉伸机上往复拉伸 30 min, 拉伸应变为 0.5, 然后再对其进行力学性能的循环检测。最后对比两次检测的结果。

1.2.2 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶溶胀率研究 将丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶和海藻酸钠水凝胶放进烘干箱, 以 70 $^{\circ}$ C 的温度烘干 24 h, 然后分别分成两组, 一组泡在 pH 1 的盐酸溶液中, 一组泡在 pH 7 的 PBS 溶液中, 浸泡 8 h, 每隔 2 h 取出

称重一次。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件对丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶与丙烯酸胺单网络水凝胶力学性能的对比结果进行分析, 样本不符合正态分布, 采用非参数检验, 统计结果用中位数 (四分位数间距) 表示。

2 结果

2.1 拉伸性能 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶与丙烯酸胺单网络水凝胶的拉伸性能对比试验的结果见图 2。弹性模量的一般定义是单向应力状态下的应力除以该方向上的应变。对曲线进行线性拟合, 统计 3 个丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶和 5 个丙烯酸胺单网络水凝胶断裂时的应变和弹性模量。对断裂时应变和弹性模量分别进行 Mann-Whitney test 和 Kolmogorov-Smirnov test 检验。结果显示丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶断裂时的应变 4.636 (4.568 ~ 5.323) 和弹性模量 0.006 98 MPa (0.006 96 ~ 0.007 MPa) 明显优于丙烯酸胺单网络水凝胶断裂时的应变 1.855 (1.767 ~ 1.929) 和弹性模量 0.002 27 MPa (0.001 99 ~ 0.002 34 MPa), Mann-Whitney test 检测结果为 $Z = -2.236$, $P = 0.036$; Kolmogorov-Smirnov test 检测结果为 $Z = 1.369$, $P = 0.047$, 两组差异有统计学意义。表明丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶的力学性能与丙烯酸胺单网络水凝胶的力学性能存在显著性差异。

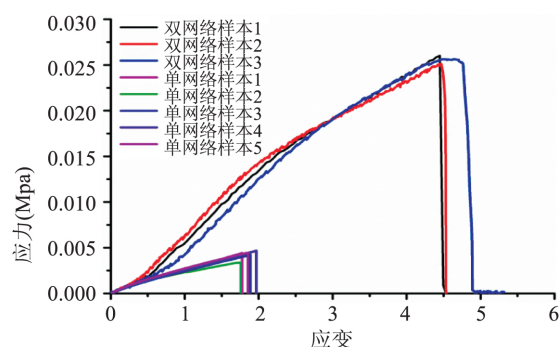


图 2 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶与丙烯酸胺单网络水凝胶对比图

2.2 往复拉伸前后的力学性能稳定性 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶力学性能稳定性的研究结果见图 3。本次实验共对 4 个样本进行稳定性研究, 通过结果图可以看出, 经过长时间的往复拉伸, 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶的力学性能没有明显改变。

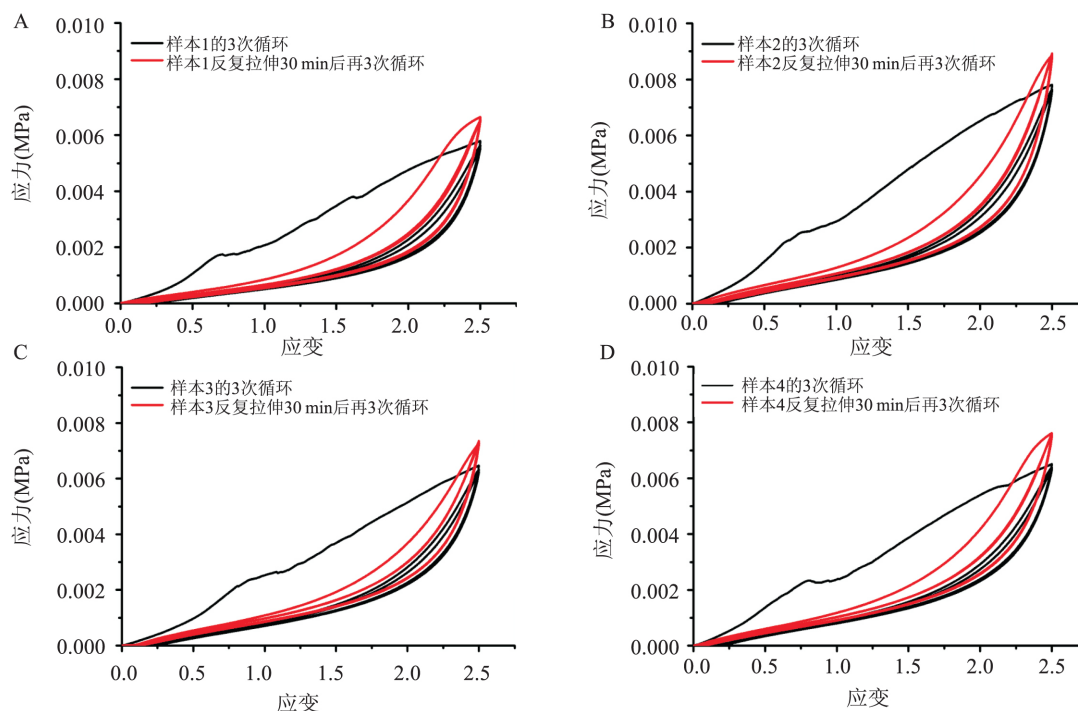


图3 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶第一次力学性能检测与往复拉伸 30 min 后力学性能检测对比图

A: 样本 1 的力学性能检测对比图; B: 样本 2 的力学性能检测对比图; C: 样本 3 的力学性能检测对比图; D: 样本 4 的力学性能检测对比图

2.3 在不同 pH 溶液中的溶胀特性 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶与海藻酸钠单网络水凝胶的溶胀率研究结果见图 4。图中 Q_w 为溶胀率,可以看出两种水凝胶在 pH 不同的溶液中的溶胀率均有明显差异,在中性溶液中吸水较多,酸性溶液中吸水较少。海藻酸钠单网络水凝胶在中性溶液中的溶胀率过高而且容易导致破裂,而丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶具备更加稳定的溶胀率并且更为迅速的达到溶胀平衡。在酸性溶液中,两种水凝胶的溶胀率相差不多。 Q_w 计算公式如下,其中 W_0 为样本的干重, W_w 为在溶液中浸泡后的重量。

$$Q_w = \frac{W_w - W_0}{W_0}$$

3 讨论

目前,水凝胶已经被广泛应用于临床,可以用来制作创伤敷料或者部分代替关节软骨,发挥一定的作用等^[8-9]。丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶以其更加优秀的力学性能而备受关注。但是在投入临床使用前,还需对其力学性能的稳定性进行检验。本文通过光固化缓释体系技术制备这种新型丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶,在制备时使用缓释体系代替其他文献中使用的氯化钙溶液^[11],这样可以

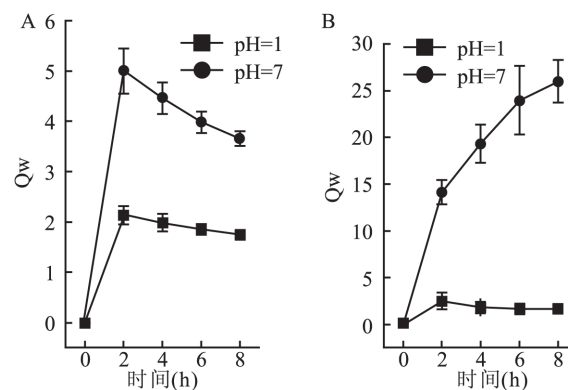


图4 水凝胶溶胀率实验结果

A: 丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶的溶胀率; B: 海藻酸钠单网络水凝胶的溶胀率

使钙离子更加均匀的与海藻酸钠单链结合,最终确保材料的均匀性。合成聚合物的优点是可以根据特定的物理特性进行调整以适应特定的应用。但是,在实际使用中合成聚合物也有一些问题,比如生物相容性差^[12]。丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶拉伸倍率最大时,海藻酸钠和丙烯酸胺的比率一般为 1:8 左右,本实验制作丙烯酸胺/海藻酸钠双网络水凝胶时,提高了海藻酸钠的比率,牺牲了一些力学性能,获得了更好的生物相容性。实验中制作了海藻酸钠和丙烯酸胺比例为 1:1 及 1:2 的样本,但

样本的力学性能都较差,甚至难以成型,因而选定海藻酸钠与丙烯酰胺的比例为 1:4 的方案制作样本。本文通过实验验证了丙烯酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶的最大拉伸应变比丙烯酰胺单网络水凝胶优秀,其自身力学性能在长时间往复拉伸之后依然保持稳定,且通过实验验证了丙烯酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶同样具备了 pH 敏感性,同时,在中性溶液环境下,海藻酸钠在此环境下溶胀率过高容易导致破裂,而双网络凝胶相比海藻酸钠水凝胶具备更加稳定的溶胀率,并且更为迅速地到达溶胀平衡,为其更好的应用于临床提供了一定的支持。

本研究还有一些不足之处,在对丙烯酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶进行力学性能的检测时,会不断的失水,这样会一定程度上的影响其力学性能。在对丙烯酰胺/海藻酸钠双网络水凝胶进行长时间的往复拉伸时也会不断失水,这些都会给检测结果带来一定的误差。

参考文献

- [1] Abd El-Ghaffar M A, Hashem M S, El-Awady M K, et al. pH-sensitive sodium alginate hydrogels for riboflavin controlled release [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 89(2): 667–75.
- [2] Billiet T, Vandenhaute M, Schelfhout J, et al. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering

- [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(26): 6020–41.
- [3] Ungerleider J L, Johnson T D, Hernandez M J, et al. Extracellular matrix hydrogel promotes tissue remodeling, arteriogenesis, and perfusion in a rat hindlimb ischemia model [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(2): 32–44.
- [4] Kim H S, Lee C G, Lee E Y. Alginate lyase: structure, property, and application [J]. *Biotechnol Bioproc Eng*, 2011, 16(5): 843–51.
- [5] 邹小兵, 郑丹, 于光磊等. 聚乙烯醇/海藻酸钙水凝胶的制备及其力学性能研究 [J]. *化学新型材料*, 2015, 43(6): 118–20.
- [6] 高春梅, 柳明珠, 吕少瑜等. 海藻酸钠水凝胶的制备及其在药物释放中的应用 [J]. *化学进展*, 2013, 25(6): 1012–22.
- [7] 潘娜. 竹叶黄酮的抗氧化性及对油炸薯条中丙烯酰胺抑制作用的研究 [D]. 北京: 北京林业大学, 2010.
- [8] 陈向标. 水凝胶医用敷料的研究概况 [J]. *轻纺工业与技术*, 2011, 40(1): 66–8.
- [9] 雷智坚. 聚乙烯醇/羟基磷灰石复合水凝胶修复膝关节软骨缺损的组织相容性 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(30): 4832–6.
- [10] Sun J Y, Zhao X, Illeperuma W R, et al. Highly stretchable and tough hydrogels [J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 133–6.
- [11] 王叶香, 闫星儒, 王璐等. 人工血管用海藻酸钠-聚丙烯酰胺水凝胶的制备及性能 [J]. *东华大学学报*, 2016, 42(5): 647–53.
- [12] Murphy S V, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 773–85.

Study on fabrication of acrylamide/sodium alginate double network hydrogel and its material properties

Sun Tianwen, Yang Runhuai, Ma Changwang, et al

(Dept of Biomedical Engineering, School of Life Science, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract The acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel were prepared by light curing slow-gelling reaction. The acrylamide single network hydrogel and sodium alginate single network hydrogel were prepared by traditional method. Subsequently, the mechanical properties of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel and acrylamide single network hydrogel were tested by universal material testing machine. Then stability of the mechanical properties of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel was tested. Finally, the swelling ratio of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel and sodium alginate single network hydrogel were tested in different pH solutions. The experimental results showed that the maximum strain and elastic modulus of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel was significantly different from acrylamide single network hydrogel. After 30 minutes of repeated stretching, the mechanical properties of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel remained stable, and the swelling ratio of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel was different in the solution which pH value was changed. The mechanical properties of acrylamide/sodium alginate double-network hydrogel were stable, and this double-network hydrogel showed a higher stability of swelling ratio and it rapidly reached equilibrium swelling. Therefore, this double-network hydrogel has a good application prospect.

Key words double-network; hydrogel; mechanical property; swelling