http://pmse.scu.edu.cn

刺激响应型可注射水凝胶在药物控释领域的研究进展

郑月丹[1]，王晓玲[1]，冯俊峰[2]，张 晟[2]，郭 坤[1]

（1. 西南民族大学 药学院，四川 成都 610041；2. 四川大学 高分子研究所 高分子材料工程国家重点实验室，四川 成都 610065）

摘要：可注射水凝胶作为一种新兴的智能生物材料，由于其可以精准植入组织部位，实现高靶向性原位成形、原位给药、无需手术、创口小等特点，在生物医学领域显示出巨大的应用潜力。这类水凝胶可以通过物理或化学交联形成，具有良好的生物相容性和生物降解性，通过负载活性物质，在药物递送、组织工程等生物医用领域大有可为。刺激响应型水凝胶在感受到环境刺激时会改变形状或体积。当pH值、温度、光照、电磁场或酶等条件发生变化时，它们的体积会膨胀或收缩，甚至发生降解。文中从内源性刺激（如pH值、温度、酶和葡萄糖）和外源性刺激（如光、电、磁场）2个方面，综述了刺激响应型可注射水凝胶的研究进展，重点介绍了内源性刺激（如pH值、温度、酶和葡萄糖）和外源性刺激（如光、电、磁场）相变机理、设计和合成策略及释药行为，并对可注射水凝胶开发中需应对的挑战与问题和未来发展提出了建议。

关键词：刺激响应；可注射水凝胶；药物控释

中图分类号：TQ460.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1000-7555（2024）09-0164-09

水凝胶是在水溶液中通过化学或物理交联制备的三维网络聚合物，能够吸收并保持大量的水或生理液体，从而为其多孔的三维网络提供亲水性[1]。此外，通过对聚合物的选择或对其分子结构进行适当改性，水凝胶还能表现出生物可降解性、组织黏附性和刺激响应性[2, 3]。它们还能封装亲水性药物、细胞和治疗剂，并能模拟原生细胞外基质或组织的物理化学特性。此外，水凝胶的溶胀、降解、生物相容性、组织黏附性和力学性能，以及药物负载能力、环境响应性和药物释放动力学都可以通过改变交联类型、聚合物密度和化学成分来控制[4-6]。虽然普通水凝胶在生物医学应用中具有上述提到的诸多优点，但将其植入组织的理想区域需要进行侵入性手术，这会增加患者的不适感，并导致愈合期延长和成本增加[7, 8]。因此，与普通水凝胶相比，可注射水凝胶作为药物输送系统最近引起了广泛关注。

可注射水凝胶是原位成型或剪切变稀水凝胶[9, 10]。在原位形成的可注射水凝胶中，水凝胶的水性前体在温和的条件下通过注射装置输送到组织的理想部位，并随着时间的推移转化为水凝胶。剪切变稀是指水凝胶能够在剪切应力作用下暂时获得流动性，并在释放外加应力后恢复其原有结构和力学性能。可注射水凝胶通常通过物理交联和/或化学交联聚合物来制备，在溶胶状态下，可注射水凝胶的黏度很低，因此可以填充任何外观的缺陷，在有限的空间内很容易符合所需的形状，无需外科手术就能均匀地靶向加入活性成分和/或细胞，具有广阔的应用前景[11~13]。由于原位给药的独特优势，可注射水凝胶作为局部和持续给药的载体，因其良好的可注射性和微创给药程序等优点而引起了人们极大的兴趣[14~16]。

1 刺激响应型可注射水凝胶

药物释放速度和剂量是治疗性注射水凝胶成功

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2024.0084
收稿日期：2023-11-29
基金项目：西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金优秀学生培养工程项目(2023NYXXS077)
通讯联系人：郭坤，主要从事药用高分子材料研究，E-mail：guokun@swun.edu.cn

与否的关键因素,而药物释放速度和剂量主要受到溶解、膨胀和化学降解控制方式的影响[17~19]。普通水凝胶可以缓慢释放载体,但无法控制。相比之下,刺激响应型水凝胶在感受到环境刺激时会改变形状或体积。当 pH 值、温度、光照、电磁场或酶等条件发生变化时,它们的体积会膨胀或收缩,甚至发生降解。特别是,人体内的疾病状态会产生低 pH 值、高温和各种葡萄糖浓度,而将对这些刺激的响应性设计到注射用水凝胶中,可实现与疾病严重程度相匹配的可控药物释放,甚至可以根据需要设置药物释放程序[20~24]。在此,本文从内源性刺激(如pH值,温度,酶和葡萄糖)和外源性刺激(如光,电,磁场)2 个方面,总结了刺激响应型可注射水凝胶的研究进展,重点介绍了各类设计策略以及释药行为,并对当前存在的问题及前景进行了总结和展望。

2　内源性刺激响应型可注射水凝胶

病变细胞/组织的异常新陈代谢会改变其微环境,表现出 pH 值、温度、酶和葡萄糖等的水平的变化[23],其变化程度与疾病的进展程度密切相关。因此将这些与疾病相关的内源性信号作为刺激因素,通过相应的分子设计便可以得到内源性刺激响应型可注射水凝胶。

2.1　pH 响应可注射水凝胶

pH 响应型水凝胶可对外部环境 pH 值的变化做出反应,使其体积发生变化,从而释放药物[25, 26]。由离子聚合物组成的 pH 响应水凝胶通常缺乏力学稳定性、可注射性和自愈性,而一些传统的 pH 响应型水凝胶对组织中的小 pH 值不够敏感[27]。因此,通过亚胺、肼、肟键、苯硼酸酯复合物等动态共价键而非共价相互作用交联制备 pH 响应型水凝胶方面具有更强的吸引力[28]。Liu 等[29]通过采用己二酰肼共轭作用酰肼基团官能化的丝胶(一种来自蚕丝的天然蛋白质)和醛基化的右旋糖酐,制备了一种酰肼交联的丝胶和右旋糖酐可注射水凝胶,用作治疗癌症的给药系统,如 Fig.1 所示。所制备的水凝胶在 pH 值为 6.0 时溶胀率低于中性和碱性条件下的溶胀率,这是因为丝胶蛋白的酸性等电点(pH 值为3.8)使丝胶蛋白在碱性条件下比酸性条件下更亲水,因此在碱性条件下会发生更快的水解和降解。在体内 DOX 从丝胶/葡聚糖水凝胶中释放到肿瘤组织的情况发现,与游离 DOX 相比,从丝胶/葡聚糖水凝胶中释放的 DOX 能显著抑制肿瘤生长。

Sharma 等通过动态共价腙键将氧化黄原胶(具

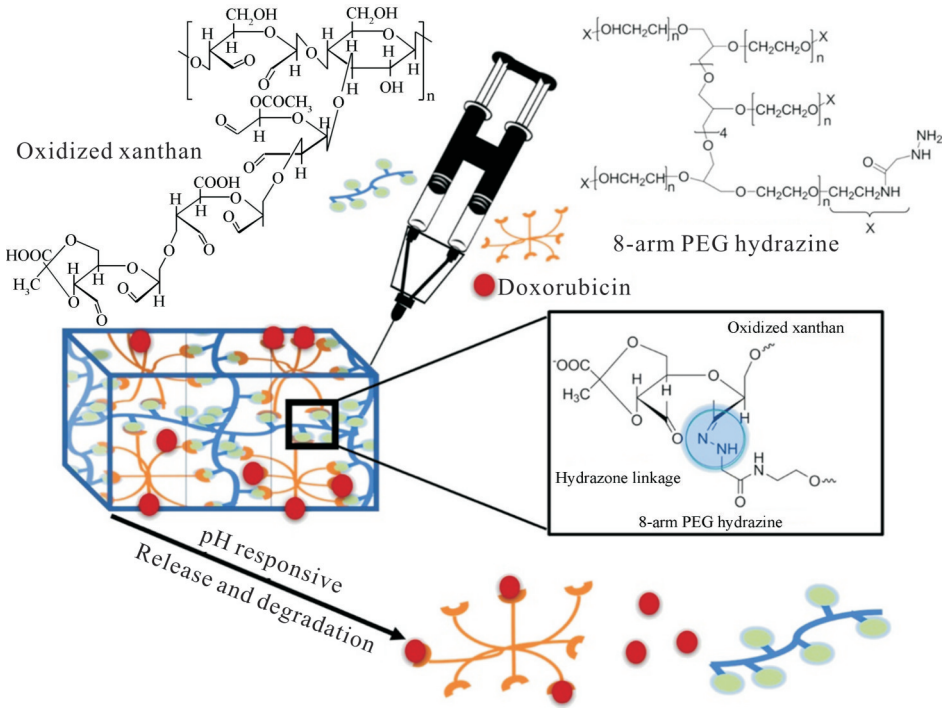


Fig. 1　Fabrication of oxidized xanthan-PEG hydrogels from oxidized xanthan and 8-arm PEG hydrazine using hydrazone linkages for sustained and pH-responsive delivery of doxorubicin[29]

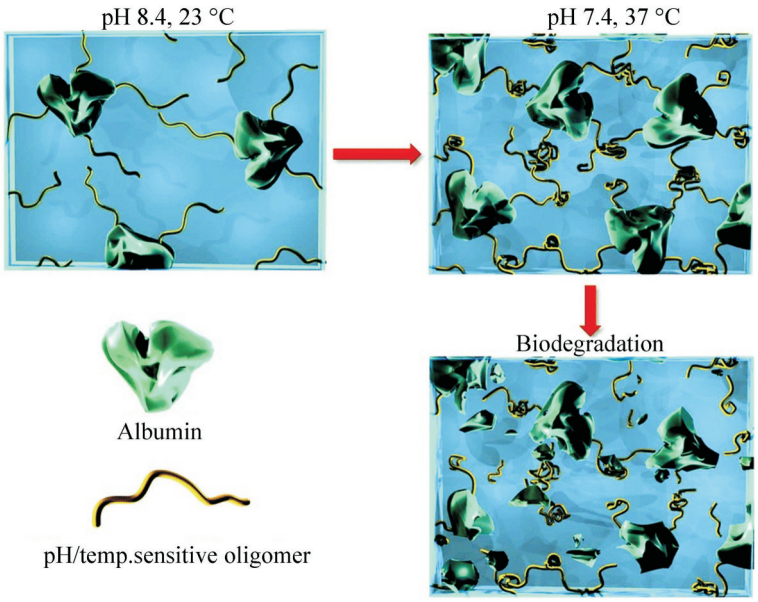


Fig. 2 Schematic illustration of the formation of a hydrogel network by varying the pH and temperature and its biodegradation[36]

有醛功能的黄原胶）与8-臂聚乙二醇（PEG）肼交联，制备了可注射的黄原胶- PEG水凝胶，用于pH值响应性给药[30]。黄原胶-PEG水凝胶具有自愈合能力、可注射性、pH值响应性溶胀、pH值响应性给药能力、降解缓慢及体外无毒性等特性。使用负载阿霉素（DOX）的黄原胶-PEG水凝胶在pH值为5.5和7.4的条件下分别模拟肿瘤组织和生理环境进行了pH值响应性给药测试。水凝胶在pH值为7.4时的释放速度比pH值为5.5时的释放速度慢，DOX释放量也较少，这是因为在中性pH值下，腙键具有较高的水解稳定性。结果表明，黄原胶-PEG水凝胶适用于向具有酸性微环境的组织（肿瘤组织）输送药物，而不会对非靶向健康组织造成严重影响。

2.2 温度响应可注射水凝胶

温度响应型水凝胶会随着环境温度的变化而改变体积[31~33]。这种水凝胶具有亲水基团和疏水基团，温度的变化会影响聚合物链之间的疏水相互作用和氢键，从而导致水凝胶的结构和体积发生变化[34]。具有温度响应性的可注射水凝胶在室温应呈液态或半固态，将预制的水凝胶注入人体后，可以在生理条件下发生凝胶化，这种溶胶-凝胶转变可以很好地控制药物释放。

Pertici等[34]通过开环和亚硝基胺介导聚合合成了一种由五嵌段共聚物制备的可注射水凝胶。由于所制备的水凝胶具有两亲性结构，因此在30 ℃时可以形成水凝胶，而在生理条件下，由于聚乳酸加入到共聚物链中，水凝胶可降解成低分子量的聚合物链段。此外，这种两亲性结构还能有效地负载疏水性药物或有机分子，如利鲁唑或氰染料。在37 ℃、磷酸缓冲液中观察该水凝胶降解时的药物释放情况表明，药物不会突然释放，而是根据共聚物的降解速率以持续的方式释放，降解速率尤其受水凝胶网络中聚乳酸浓度的影响。此外，该水凝胶显示出体内软组织可注射性和体外细胞相容性，突出了该系统在治疗影响软组织的疾病方面的潜在应用[35]。

如Fig.2所示，Phan等[35]报道了具有pH和温度双重响应性的基于牛血清蛋白（BSA）的可注射水凝胶。这类水凝胶是通过碳二亚胺介导的化学反应，采用寡聚（磺胺甲基丙烯酸-N-异丙基丙烯酰胺）共聚物使BSA表面功能化而制备的。通过改变不同长度的寡聚（磺胺甲基丙烯酸-N-异丙基丙烯酰胺）共聚物与BSA之间的比例，调整水凝胶的pH和温度响应性、溶胀率、凝胶强度和孔径。当温度和pH值条件从pH值8.4、23 ℃变为生理条件（pH值7.4、37 ℃）时，水凝胶可原位生成。基于BSA的水凝胶在体内具有生物相容性、弹性，可在生理条件下注射，并能根据寡聚N-异丙基丙烯酰胺的含量发生缓慢的降解[36]。

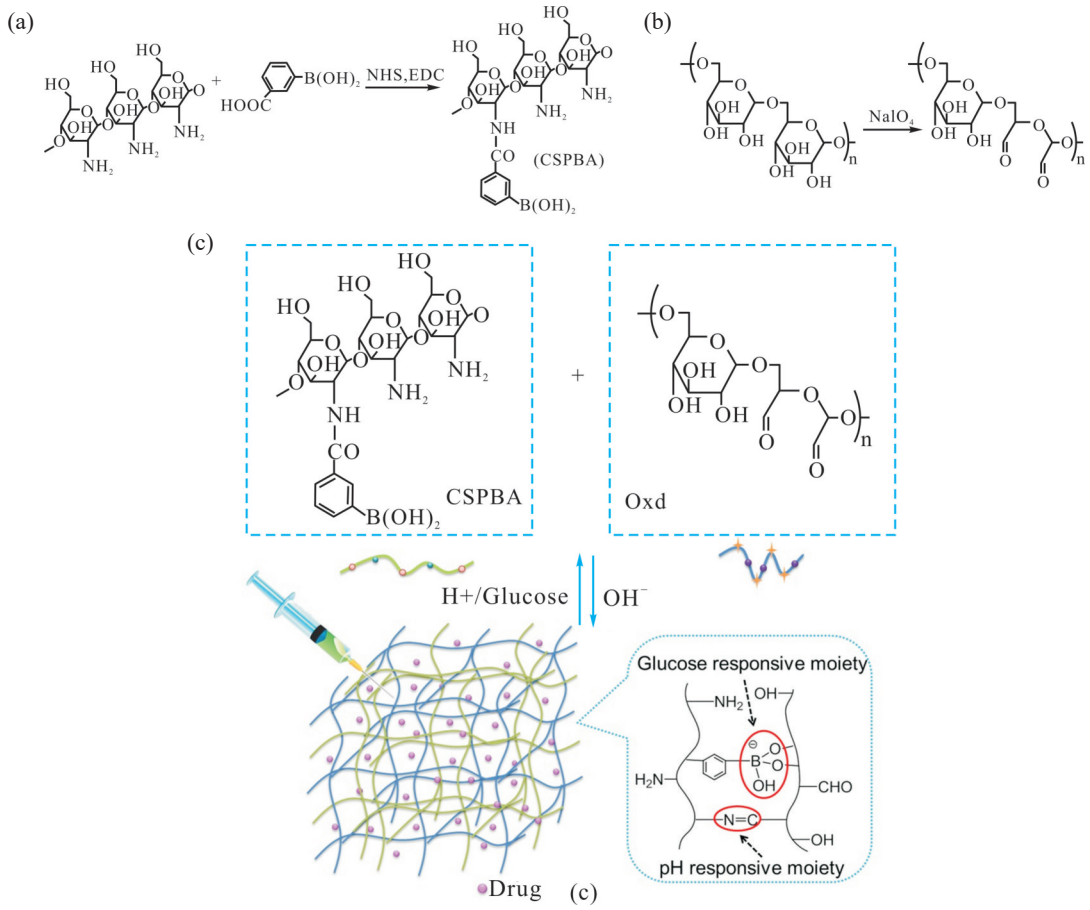


Fig. 3 Illustrative synthesis of (a) CSPBA, (b) Oxd, and (c) CSPBA/Oxd hydrogel[45]

2.3 酶和葡萄糖响应可注射水凝胶

通过在水凝胶网络中加入识别单元(即被酶识别的特定序列),可以合成酶响应水凝胶[37~39]。这类响应型水凝胶的制备要点是,首先酶必须能接触到识别单元,并且酶与识别单元之间的相互作用必须能影响水凝胶的特性。因此,可以通过酶促反应时水凝胶的二重渗透或降解来实现和控制药物输送[40~42]。Kono 等[42]通过瓜尔胶(GG)与 1,2,3,4-丁烷四羧酸二酐(BTCA)的酯化反应制备了 β-甘露糖酶和 α-半乳糖苷酶可降解 GG 水凝胶。由于水凝胶结构中存在羧酸阴离子或羧酸,GG 水凝胶的溶胀率随着 pH 值的增加而增加。此外,随着交联度的增加,GG 水凝胶的黏弹性也会增加。交联度的增加还降低了 GG 水凝胶在 β-甘露糖酶和 α-半乳糖苷酶存在下的酶降解性,这表明这类水凝胶可应用于酶响应性给药系统。此外,这类水凝胶还显示出依赖于 pH 值的蛋白质吸附能力,这种吸附是通过静电和疏水相互作用实现的,并且显示出 1 d 内蛋白质的持续释放。

葡萄糖响应水凝胶常用于根据血糖水平控制胰岛素的输送。葡萄糖响应水凝胶是通过在 pH 响应水凝胶网络中加入葡萄糖氧化酶等方法制备的[43,44]。在这种系统中,当血糖水平较高时,葡萄糖会被葡萄糖氧化酶转化为葡萄糖酸,从而导致环境的 pH 值发生变化,这将影响水凝胶的体积变化,引发水凝胶网络释放包裹的胰岛素。如 Fig.3 中,Li 等[45]制备了一种由苯硼酰化壳聚糖和氧化右旋糖酐组成的葡萄糖响应水凝胶。这种水凝胶是通过苯硼酸改性壳聚糖和氧化右旋糖酐之间形成共价亚胺键和苯硼酸酯而生成的。研究人员使用抗癌药物 DOX 检验了这种水凝胶的 pH 和葡萄糖响应性给药效果。由于亚胺键在酸性 pH 值下是可逆的,因此通过增加葡萄糖浓度或降低培养基的 pH 值可以调节 DOX 的可控和持续释放[45]。

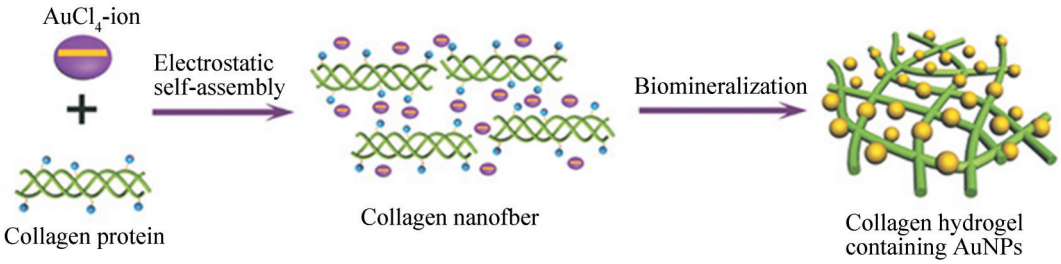


Fig. 4 Schematic diagram of the fabrication of an injectable collagen-based hydrogel containing gold nanoparticles based on biomineralization-triggered self-assembly process[49]

3 外源性刺激响应型可注射水凝胶

除了内源性信号，人们还将对光、磁、电和超声波等物理刺激的反应引入可注射水凝胶，用于药物输送和控制释放。由于光、磁和超声等刺激都会产生热量，从而干预凝胶分子的物理相互作用，进而控制药物释放[20]。

3.1 光响应可注射水凝胶

光致可注射水凝胶是通过在水凝胶网络中加入光敏官能团而合成的。在光照射下，光敏单元会发生裂解、异构化或二聚化，从而导致水凝胶发生物理和化学变化，包括水凝胶网络的降解、膨胀、收缩和化学修饰。光致伸缩性水凝胶在光照射下会发生体积变化，从而吸水或释水而发生膨胀或收缩，进而以可控的方式释放药物[46]。此外，光敏感纳米粒子（NPs），如掺杂镧系元素的NPs、碳纳米管、氧化石墨烯（GO）和金纳米粒子 (AuNPs)，由于在可见光或近红外区域具有很强的光吸收性，已被用于制备光致响应性的纳米复合水凝胶。在光的刺激下，这些NPs会导致局部加热，从而有利于药物的可控递送[47]。

例如，Kharkar等[48]通过马来酰亚胺与硫醇末端官能化的4-臂聚乙二醇之间的迈克尔型加成反应制备了硫醇和光敏可降解水凝胶，用于控制模型药物--荧光纳米吸附剂的释放。制备的水凝胶的主要可降解功能单元是邻硝基苯乙酸和基于硫醚琥珀酰亚胺连接的巯基苯乙酸，它们分别在光照射和与谷胱甘肽反应时发生不可逆的裂解，这些变化引发了水凝胶的快速降解，进而导致模型药物的释放。如Fig.4所示，Xing等[49]报道了一种具有剪切稀化和自愈合特性的可注射自组装胶原蛋白-AuNPs纳米复合水凝胶。这种纳米复合水凝胶通过带正电荷的胶原聚合物链与阴离子AuNPs之间的静电相互作用制备而成。AuNPs可作为交联剂改善纳米复合水凝胶的力学性能。由于AuNPs和胶原聚合物链之间存在可逆的、微弱的非共价相互作用，将AuNPs加入胶原蛋白后可产生自愈合和剪切稀化特性。此外，这种纳米复合水凝胶在波长为653 nm的激光照射下温度快速升高，表明这类水凝胶具有光热效应。体内研究表明，通过在光响应纳米复合水凝胶中负载一种光敏模型药物并注射到乳腺（MCF-7）肿瘤移植小鼠体内，能够显著抑制肿瘤的生长[49]。

3.2 电响应可注射水凝胶

电响应水凝胶通常由具有可电离基团（如聚电解质）的聚合物制成。在电场作用下，基于聚电解质的水凝胶会膨胀并释放药物。电场释放后，这些水凝胶会吸收水溶液并膨胀，从而停止释放药物，通过在一定时间内施加一定强度的电场，可以控制药物的释放速度和释放量[50,51]。Hu等[52]通过将GO和还原氧化石墨烯（rGO）嵌入的Pluronic F-127与α-环糊精溶液混合，制备了可注射的超分子纳米复合水凝胶。GO和rGO不仅提高了超分子纳米复合水凝胶的储存模量，还增强了水凝胶的药物（喜树碱和DOX）包封和控释能力。Liu等[53]将rGO纳米片和聚乙烯醇（PVA）基水凝胶用于电响应药物释放。rGO-PVA水凝胶的药物按需释放由外部电场控制，释放量取决于rGO的浓度和电刺激。rGO含量越高，水凝胶网络的孔径越小，吸水率越低，因此在没有电场的情况下药物释放速度越慢。相反，在电场作用下，

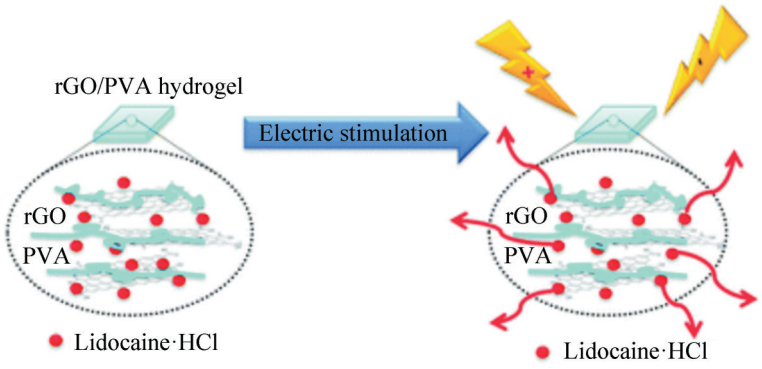


Fig. 5 Schematic illustration of the electro-responsive drug release behavior of rGO-PVA hydrogel[53]

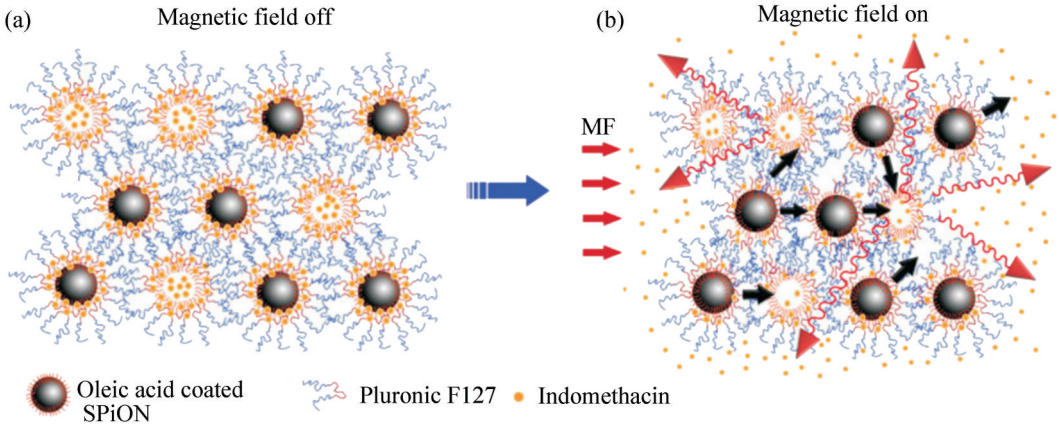


Fig. 6 Schematic representation of ordered microstructure of SPION hydrogel under magnetic field[56]

rGO 含量越高,药物释放速度越快,这是因为rGO与所用药物分子利多卡因之间的分子间相互作用减弱(Fig.5)。

3.3 磁响应可注射水凝胶

磁响应水凝胶通常来自超顺磁性纳米粒子或颗粒组成的复合水凝胶,这些粒子在外部磁场中会定向运动并相互靠近,因此嵌入凝胶内部的药物在这个过程容易被挤出。另外在交变磁场作用下,这些顺磁性粒子的磁弛豫产生的热量还能加热凝胶,促使药物释放[54, 55]。Qin 等[56]将 $Fe(Oleate)_3$ 包封到 Pluronic F127 胶束中,制备出了超顺磁氧化铁纳米粒子 (SPION)。在磁场(300 mT)中暴露 2.5 h 后,SPION 水凝胶的长度从 2.39 cm 减少到 2.22 cm,这表明凝胶内部的疏水核心在磁场中受到 SPION 的定向吸引力的明显 "挤压"。在暴露于外部磁场的过程中,吲哚美辛在 Pluronic F127 胶束的 PPO 疏水核心中的局部浓度逐渐升高(Fig.6)。

4 结语与展望

尽管用于控制和持续局部给药的可注射刺激响应水凝胶已经取得了巨大进展,但在未来的开发和潜在应用中仍需应对一些挑战。(1) 可注射水凝胶基质的安全性和稳定性。可注射水凝胶常进行物理或者化学结构修饰,引入的基团或聚合物可能会带来潜在毒性,特别是基于合成高分子聚合物的水凝胶可能会导致免疫反应和慢性炎症[57],所以可注射水凝胶的长期安全性和稳定性是目前面临的巨大挑战。(2) 药物治疗过程中,病灶部位微环境复杂,存在多种 pH、氧含量、温度和微生物等因素的细微变化[58]。开发多重刺激响应型水凝胶对药物更好发挥药效有重要意义。因此,在未来研究中,将内源性刺激响应与外源性刺激响应相结合或者多种内源性刺激响性相结合的可注射水凝胶也具有一定前景。(3) 与临床研究相结合,根据新开发的给药技术,合成能更好辅助临床给药达到病灶部位的水凝胶。可注射水凝胶的开发与研究也应和新型给药技术相匹

配。(4) 在体内和临床应用中实现注射水凝胶按需释放药物仍具有挑战性，因为目前的系统无法同时在实现药物控释的前提下同时提供力学稳定性、组织黏附性和弹性的最佳组合。因此，与其他给药系统相比，可注射水凝胶的分子结构既是一大优势，同时也是其适用性的限制因素。增强力学强度和稳定性，也是面临的一大挑战。

参考文献:

[1] Tu Y, Chen N, Li C, *et al.* Advances in injectable self-healing biomedical hydrogels[J]. Acta Biomaterialia, 2019, 90: 1-20.

[2] Correa S, Grosskopf A K, Lopez Hernandez H, *et al.* Translational applications of hydrogels[J]. Chemical Reviews, 2021, 121: 11385-11457.

[3] 曲剑波, 车焕洁, 李静, 等. 自修复天然高分子水凝胶的研究进展[J]. 高分子材料科学与工程, 2022, 38(10): 158-167.
Qu J B, Che H J, Li J, *et al*. Progress in research of self-healing natural polymer hydrogels[J]. Polymer Materials Science & Engineering, 2022,38(10):158-167.

[4] Lutolf M P, Hubbell J A. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering[J]. Nature Biotechnology, 2005, 23: 47-55.

[5] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey P A, *et al.* Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour[J]. Nature, 2020, 584: 535-546.

[6] Liao J, Hou B, Huang H. Preparation, properties and drug controlled release of chitin-based hydrogels: an updated review [J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 283: 119177.

[7] Piantanida E, Alonci G, Bertucci A, *et al.* Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery[J]. Accounts of Chemical Research, 2019, 52: 2101-2112.

[8] Chao Y, Chen Q, Liu Z. Smart injectable hydrogels for cancer immunotherapy[J]. Advanced Functional Materials, 2020, 30: 1902785.

[9] Liu M, Zeng X, Ma C, *et al.* Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering[J]. Bone Research, 2017, 5: 17014.

[10] Guvendiren M, Lu H D, Burdick J A. Shear-thinning hydrogels for biomedical applications[J]. Soft Matter, 2012, 8: 260-272.

[11] Lee J H. Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering[J]. Biomaterials Research, 2018, 22: 27.

[12] Wang W, Narain R, Zeng H. Rational design of self-healing tough hydrogels: a mini review[J]. Frontiers in Chemistry, 2018, 6: 497.

[13] Deng G, Li F, Yu H, *et al.* Dynamic hydrogels with an environmental adaptive self-healing ability and dual responsive sol-gel transitions[J]. ACS Macro Letters, 2012, 1: 275-279.

[14] Sun Y, Nan D, Jin H, *et al.* Recent advances of injectable hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications[J]. Polymer Testing, 2020, 81: 106283.

[15] Knipe J M, Peppas N A. Multi-responsive hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications[J]. Regenerative Biomaterials, 2014, 1: 57-65.

[16] Caccavo D, Cascone S, Lamberti G, *et al.* Controlled drug release from hydrogel-based matrices: experiments and modeling[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 486: 144-152.

[17] Kim S W, Bae Y H, Okano T. Hydrogels: swelling, drug loading, and release[J]. Pharmaceutical Research, 1992, 9: 283-290.

[18] Lin C C, Metters A T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2006, 58: 1379-1408.

[19] Garg T, Singh S, Goyal A. Stimuli-sensitive hydrogels: an excellent carrier for drug and cell delivery [J]. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2013, 30: 369-409.

[20] Percival S L, McCarty S, Hunt J A, *et al.* The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy[J]. Wound Repair and Regeneration, 2014, 22: 174-186.

[21] Bansal A, Simon M C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. Journal of Cell Biology, 2018, 217: 2291-2298.

[22] Moloney J N, Cotter T G. ROS signaling in the biology of cancer [J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2018, 80: 50-64.

[23] Mo C, Luo R, Chen Y. Advances in the stimuli-responsive injectable hydrogel for controlled release of drugs[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2022, 43: 2200007.

[24] Liao W C, Lilienthal S, Kahn J S, *et al.* pH- and ligand-induced release of loads from DNA–acrylamide hydrogel microcapsules [J]. Chemical Science, 2017, 8: 3362-3373.

[25] Liu H, Shi X, Wu D, *et al.* Injectable, biodegradable, thermosensitive nanoparticles-aggregated hydrogel with tumor-specific targeting, penetration, and release for efficient postsurgical prevention of tumor recurrence[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11: 19700-19711.

[26] Rizwan M, Yahya R, Hassan A, *et al.* pH sensitive hydrogels in drug delivery: brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications[J]. Polymers, 2017, 9: 225.

[27] Chakma P, Konkolewicz D. Dynamic covalent bonds in polymeric materials[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2019, 58: 9682-9695.

[28] Zhao L, Niu L, Liang H, *et al.* pH and glucose dual-responsive

injectable hydrogels with insulin and fibroblasts as bioactive dressings for diabetic wound healing[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9: 37563-37574.

[29] Liu J, Qi C, Tao K, *et al.* Sericin/dextran injectable hydrogel as an optically trackable drug delivery system for malignant melanoma treatment[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8: 6411-6422.

[30] Sharma P K, Taneja S, Singh Y. Hydrazone-linkage-based self-healing and injectable xanthan–poly(ethylene glycol) hydrogels for controlled drug release and 3D cell culture[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10: 30936-30945.

[31] Raza F, Zhu Y, Chen L, *et al.* Paclitaxel-loaded pH responsive hydrogel based on self-assembled peptides for tumor targeting [J]. Biomaterials Science, 2019, 7: 2023-2036.

[32] Chen C H, Kuo C Y, Chen S H, *et al.* Thermosensitive injectable hydrogel for simultaneous intraperitoneal delivery of doxorubicin and prevention of peritoneal adhesion[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19: 1373.

[33] Sapino S, Chirio D, Peira E, *et al.* Ocular drug delivery: a special focus on the thermosensitive approach[J]. Nanomaterials, 2019, 9: 884.

[34] Pertici V, Pin Barre C, Rivera C, *et al.* Degradable and injectable hydrogel for drug delivery in soft tissues[J]. Biomacromolecules, 2019, 20: 149-163.

[35] Jung J M, Kim S H, Giang Phan V H, *et al.* Therapeutic effects of boronate ester cross-linked injectable hydrogels for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Biomaterials Science, 2021, 9: 7275-7286.

[36] Chandrawati R. Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery[J]. Experimental Biology and Medicine, 2016, 241: 972-979.

[37] Dong Y, Wang W, Veiseh O, *et al.* Injectable and glucose-responsive hydrogels based on boronic acid – glucose complexation[J]. Langmuir, 2016, 32: 8743-87477.

[38] Thambi T, Phan V H G, Lee D S. Stimuli-sensitive injectable hydrogels based on polysaccharides and their biomedical applications[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2016, 37: 1881-1896.

[39] Huang R, Qi W, Feng L, *et al.* Self-assembling peptide-polysaccharide hybrid hydrogel as a potential carrier for drug delivery[J]. Soft Matter, 2011, 7: 6222-6230.

[40] Skardal A, Murphy S V, Crowell K, *et al.* A tunable hydrogel system for long-term release of cell-secreted cytokines and bioprinted in situ wound cell deliver[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2017, 105: 1986-2000.

[41] Chen X, Liu Z. A pH-responsive hydrogel based on a tumor-targeting mesoporous silica nanocomposite for sustained cancer labeling and therapy[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2016, 37: 1533-1539.

[42] Kono H, Otaka F, Ozaki M. Preparation and characterization of guar gum hydrogels as carrier materials for controlled protein drug delivery[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 111: 830-840.

[43] Gu Z, Aimetti A A, Wang Q, *et al.* Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery[J]. ACS Nano, 2013, 7: 4194-4201.

[44] Veiseh O, Tang B C, Whitehead K A, *et al*. Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2015, 14: 45-57.

[45] Li J, Hu W, Zhang Y, *et al.* pH and glucose dually responsive injectable hydrogel prepared by in situ crosslinking of phenylboronic modified chitosan and oxidized dextran[J]. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2015, 53: 1235-1244.

[46] Li L, Scheiger J M, Levkin P A. Design and applications of photoresponsive hydrogels[J]. Advanced Materials, 2019, 31: 1807333.

[47] Merino S, Martín C, Kostarelos K, *et al.* Nanocomposite hydrogels: 3D polymer–nanoparticle synergies for on-demand drug delivery[J]. ACS Nano, 2015, 9: 4686-4697.

[48] Kharkar P M, Scott R A, Olney L P, *et al.* Controlling the release of small, bioactive proteins via dual mechanisms with therapeutic potential[J]. Advanced Healthcare Materials, 2017, 6: 1700713.

[49] Xing R, Liu K, Jiao T, *et al.* An injectable self-assembling collagen-gold hybrid hydrogel for combinatorial antitumor photothermal/photodynamic therapy[J]. Advanced Materials, 2016, 28: 3669-3676.

[50] Kulkarni R V, Biswanath S A. Electrically responsive smart hydrogels in drug delivery: a review[J]. Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics, 2007, 5: 125-139.

[51] Murdan S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels [J]. Journal of Controlled Release, 2003, 92: 1-17.

[52] Hu X, Li D, Tan H, *et al.* Injectable graphene oxide/graphene composite supramolecular hydrogel for delivery of anti-cancer drugs[J]. Journal of Macromolecular Science, Part A, 2014, 51: 378-384.

[53] Liu H W, Hu S H, Chen Y W, *et al.* Characterization and drug release behavior of highly responsive chip-like electrically modulated reduced graphene oxide-poly(vinyl alcohol) membranes[J]. Journal of Materials Chemistry, 2012, 22: 17311-17320.

[54] Shi W, Huang J, Fang R, *et al.* Imparting functionality to the hydrogel by magnetic-field-induced nano-assembly and macro-response[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12: 5177-5194.

[55] Moros M, Idiago López J, Asín L, *et al.* Triggering antitumoural drug release and gene expression by magnetic hyperthermia[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019, 138: 326-343.

[56] Qin J, Asempah I, Laurent S, *et al.* Injectable superparamagnetic ferrogels for controlled release of hydrophobic drugs[J]. Advanced Materials, 2009, 21: 1354-1357.

[57] 井源浩, 刘宝瑞, 李茹恬. 可注射水凝胶递送系统在肿瘤局部免疫治疗中应用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(6): 523-527.
Jing Y H, Liu B R, Li R T. Progress in the application of injectable hydrogel delivery system in local immunotherapy of tumors[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2023, 30(6): 523-527.

[58] 李江平, 李志平. 肿瘤微环境在癌症中的动态演变过程[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(7): 1344-1349.
Li J P, Li Z P. Dynamic evolution of tumor microenvironment in cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2024, 32(7): 1344-1349.

Progress in Research of Stimulus-Responsive Injectable Hydrogels for Controlled Drug Release

Yuedan Zheng[1], Xiaoling Wang[1], Junfeng Feng[2], Sheng Zhang[2], Kun Guo[1]

(*1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China; 2. Polymer Research Institute of Sichuan University, State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, Chengdu 610065, China*)

ABSTRACT: As an emerging intelligent biomaterial, injectable hydrogels have shown great application potentials in the biomedical field due to their characteristics of precise implantation into tissue sites, high-targeted in situ molding, in-situ drug delivery, no surgery, and small incisions. This kind of hydrogel can be formed by physical or chemical cross-linking, has good biocompatibility and biodegradability, and has great prospects in biomedical fields such as drug delivery and tissue engineering by carrying active substances. Stimulus-responsive hydrogels change shape or volume when they are sensed by an environmental stimulus. When conditions such as pH, temperature, light, electromagnetic fields, or enzymes change, their volume expands or contracts, and even degrades. In this paper, the research progress of stimulus-responsive injectable hydrogels was summarized from the aspects of endogenous stimuli (*e.g*., pH, temperature, enzymes and glucose) and exogenous stimuli (*e.g*, light, electricity, magnetic field), focusing on the phase transition mechanism, design and synthesis strategies of endogenous stimuli (*e.g*, light, electricity, magnetic field) and exogenous stimuli (*e.g*, light, electricity, magnetic field), and suggestions on the challenges, problems and future development of injectable hydrogels were put forward.

Keywords: stimulus response; injectable hydrogel; controlled drug release