

光响应生物材料研究进展及应用

柯林楠¹, 黄元礼¹, 赵丹妹¹, 王丽², 王春仁^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 河北省医疗器械与药品包装材料检验研究院, 石家庄 050011)

摘要 目的: 对光响应生物材料在药物控制系统及组织工程支架方面的研究及应用进行综述, 为推进基础研究成果走向临床转化提供参考。方法: 通过文献研究, 归纳光响应生物材料的分类及光化学反应机理, 讨论其在药物控制系统及组织工程支架领域中的应用, 探讨其在临床转化中面临的挑战, 并对未来发展方向进行展望。结果与结论: 由于光源具有很多优点, 使得光响应生物材料在药物控释系统、生物传感器、荧光探针及组织工程支架等生物医药领域得到广泛的关注。尽管近年来光响应生物材料基础理论研究已经取得巨大进展, 但是在临床转化中仍存在激发光源和生物相容性等问题。未来新材料研发上如果能有创新, 例如制备出对近红外光响应的生物材料或者兼具对多种刺激如光、pH、酶等有响应的生物材料, 将会给光响应生物材料在医疗领域应用带来更大希望。

关键词: 刺激响应材料; 光响应生物材料; 光敏官能团; 光化学反应机理; 药物控释系统; 组织工程支架

中图分类号: Q819 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)10-1136-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.009

On Research Progress and Applications of Photo-responsive Biomaterials

Ke Linnan¹, Huang Yuanli¹, Zhao Danmei¹, Wang Li², Wang Chunren^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Hebei Institute of Medical Equipment and Drugs Packaging Material Inspection, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Objective: To review the research development and applications of photo-responsive materials in the biomedical fields in order to provide references for promoting the transformation of basic research results into clinical practice. **Methods:** By briefly introducing classifications and photochemical reaction mechanisms of photo-responsive materials, their applications in the biomedical fields including drug control systems and tissue engineering scaffolds are reviewed, and the challenges in clinical transformation and potential future directions for photo-responsive biomaterials are discussed. **Results and Conclusion:** As light has many advantages, photo-responsive materials have been widely accepted in biomedical fields, such as drug control systems, biosensors, fluorescent probe and tissue engineering scaffolds, etc.. Although the basic theory research of photo-responsive materials has made great progress in recent years, there are still many problems and challenges in clinical transformation, such as excitation light source and biocompatibility of photo-responsive materials. The innovations of research and development of new materials which respond to near-infrared (NIR) light and many stimuli, such as light, pH and enzymes will bring more opportunities for the applications in medical fields.

基金项目: 国家重点研发计划 (编号 2016YFC1101202)

作者简介: 柯林楠; Tel: (010) 53852572; E-mail: kelinnan@sina.com

通信作者: 王春仁; Tel: (010) 53852580; E-mail: wangchunren@263.net

Keywords: stimuli-responsive materials; photo-responsive biomaterials; photo-sensitive functional moieties; photochemical reaction mechanisms; drug-controlled release system; tissue engineering scaffolds

光响应生物材料是智能生物材料中的一种。在光（紫外光、可见光或红外光）的作用下，光响应生物材料上的光敏基因接受光信号，再通过光化学反应过程，将其转变成化学信号，使得材料的理化性能发生变化^[1-3]。通过不同的光反应或者调节光照参数（例如波长、强度等），可以改变材料的性质^[4-10]，如亲疏水性、极性、粘附性、交联度、溶胀性和生物降解性等。由于光源本身清洁，且在时间和空间上又可实现对材料的精准控制，因此光响应材料在药物控释系统、生物传感器、荧光探针及组织工程支架等生物医疗领域得到广泛的应用^[11-21]。本文介绍光响应生物材料分类及光化学反应机理，对近年来光响应生物材料在生物医疗领域中的研究进展进行综述，并讨论其在临床转化上存在的挑战和未来发展方向。

1 光响应生物材料分类及光化学反应机理

通过化学修饰将光敏性基因键合到聚合物分子链或无机材料上，可以得到光响应化合物。光照下材料发生的变化，主要依赖于光源和光敏基团的分子结构。根据光敏基团光化学反应机理，光响应生物材料可以分为以下3类：光异构型，光裂解型和光聚合型。

1.1 光异构型生物材料

光异构型生物材料上含有光异构型基团，可通过可逆的顺反异构或开闭环异构相互转化。目前，常见的光异构基团有偶氮苯（azobenzene, AZO）、螺吡喃（spiropyran, SP）、二芳基乙烯（dithienylethene, DTE）等。

1.1.1 偶氮苯

AZO及其衍生物是典型的光致异构分子，存在顺式（cis）和反式（trans）两种异构体。不同光辐射下，其内部的N=N键发生可逆的顺反异构：在340~380 nm紫外光照射下，AZO由反式构型变为顺式构型；在可见光或升温的作用下，顺式结构又恢复到反式。顺反异构的转化不会造成化学键的断裂。反式构型的极性和亲水性要弱于顺式构型。两种结构的转变会引起分子极性、分子尺寸、空间位阻等变化，造成材料的形状、体积、亲疏水性及凝胶-凝胶性质改变^[22-24]。

1.1.2 螺吡喃

SP是目前应用最为广泛的光致变色化合物之一。它与部花青（merocyanine, MC）是一对开闭环异构体，两者之间通过化学键断裂/闭合相互转化。SP是无色、疏水的非极性分子。MC呈紫色，具有亲水性。在紫外光照射下，闭环SP结构中的C-O键以皮秒速度迅速断裂，分子局部发生旋转且与吡啶形成平面共轭的MC结构。在可见光或加热条件下，MC又会恢复成SP闭环结构。通过双光子激发近红外辐照也可以实现SP-MC的转变^[25-28]。SP异构化可应用于胶束的自组装和解离。Matyjaszewski等^[29]制备了含有SP功能团的长链聚氧乙烯（Polyethylene oxide, PEO）嵌段共聚物，并研究了由其组装所得的胶束光响应性。在水溶液中，SP的疏水特性引起胶束形成，胶束内部由SP组成，外部是亲水性的PEO。紫外光辐照下，SP转化成MC，引起胶束解离。在不同的光辐照下，SP-MC两者相互转化，从而实现胶束的形成与解离。但是，SP在光响应生物材料中的应用并不广泛，原因在于其光异构化反应过程中会发生副反应，生成没有光敏性的副产物，从而降低可逆转化的循环次数^[30]。

1.1.3 二芳基乙烯

DTE有开环和闭环两种异构体。在紫外光激发下，DTE分子旋转发生闭环变化；在可见光照射下闭环体发生相反的变化形成开环异构体^[2,31]。该类化合物具有良好的热稳定性、耐疲劳性、高的量子产率及快的响应时间。

1.2 光裂解型生物材料

分子链上引入光裂解基团，在特定波长的光照射下，光裂解基团发生化学键断裂，可以引起高聚物发生降解。光裂解反应是不可逆的。常用的光裂解型基团有邻硝基苄基（o-nitrobenzyl, ONB）、香豆素（coumarin, CM）等。光裂解基团可以影响高聚物的亲疏水性、降解性等。

ONB及其衍生物是最常见的光裂解型基团。NB光降解过程可以通过紫外光辐照实现，但是光解后产生的副产物硝基苯甲醛有一定毒性^[2,32-33]。由于ONB吸收波长小于300 nm，CM吸收波长为310

nm, 均为紫外光, 而紫外光穿透组织能力较差, 为了能在生物体中应用, 目前主要通过ONB和CM分子上的芳香基团进行修饰, 使衍生化后的产物光解波长红移。

1.3 光交联型生物材料

在紫外光或可见光照射下, 光交联分子发生分子内或分子间交联。通过光交联, 可以稳定高聚物结构。光交联基团有CM及其衍生物、肉桂酸酯(cinnamic ester)、蒽(anthracene)等。这些基团在不同波长范围内的光照下, 可发生光二聚可逆反应。

1.3.1 香豆素

CM基团能引起可逆的光诱导的二聚反应。在波长大于300 nm的紫外光照射下, 通过[2+2]环加成反应形成环丁烷的二聚体; 当波长小于260 nm的光照条件下, 二聚体中的环丁烷断裂, 解交联, 形成两个CM基团。由于光二聚反应的可逆性, CM基团常被引入材料中作为可逆交联点^[34-35]。

1.3.2 肉桂酸酯

肉桂酸通过[2+2]光致环化加成反应生成它的二聚体2,4-二苯环丁烷二羧酸。在高温和很宽的紫外光波长范围内, 2,4-二苯环丁烷二羧酸稳定; 当波长小于260 nm, 2,4-二苯环丁烷二羧酸不稳定, 会恢复到肉桂酸^[36]。

1.3.3 蒽

蒽是由3个苯环稠化而成, 易在9,10位发生加成和取代反应。在长波紫外光(300~400 nm)照射下, 蒽以[4+4]环加成方式形成光二聚体; 在250~290 nm波长下或加热条件下, 可以发生逆[4+4]反应重新生成蒽^[37]。

2 光响应生物材料在生物医疗领域中的应用

由于光敏基团的多样性和灵活性, 被广泛应用于药物控释系统、生物传感器、荧光探针及组织工程支架等生物医药领域中, 用于生物医用材料的构建。本部分将重点介绍光响应生物材料在药物控释系统和组织工程支架中的应用。

2.1 药物控释系统

药物的靶向输送效率对疾病的治疗和减少不良反应至关重要。将药物分子负载到药物载体上, 可以改善药物的水溶性差、有组织或粘膜刺激等缺点, 解决药物代谢动力学中药物半衰期过短或过长等问题。光响应药物控释系统就是将药物包埋在结

含有光敏基团的载体上, 在光的作用下, 分子结构的转变使药物定时、定向释放出来, 实现药物在时间、部位和剂量上的精准控制。药物载体在控释制剂的研究中起到非常重要的作用, 胶束、树枝状聚合物、微凝胶、水凝胶和中空介孔纳米粒子等可以作为光响应药物控释载体。

聚合物胶束是两亲性聚合物, 能够自组装形成具有核/壳结构的纳米胶束, 表面具有亲水性, 核内部具有疏水性, 可以包裹药物、蛋白和DNA。通过改变胶束的粒径和表面特征, 可以延长其在血液中的循环时间。光响应聚合物胶束是非常好的药物载体, 具有载药能力强、稳定性好、生物相容性好的优点。在光辐照下, 胶束因为亲/疏水平衡被打破, 使其交联度改变或者降解, 从而控制药物的释放^[38]。Yan^[39]制备了甲氧基聚乙二醇-聚 γ -肉桂酸-L-谷氨酸[mPEG-poly(γ -cinnamyl-L-glutamate)], mPEG-b-PCLG]嵌段共聚物, 该聚合物在水溶液中自组装成胶束, 由疏水的PCLG核和亲水的mPEG壳组成。在254 nm的光照下, 含肉桂基的嵌段共聚物胶束发生光交联。将紫杉醇负载在胶束上, 体外紫杉醇释放实验表明, 药物在交联的胶束上释放速率比非交联的慢, 避免了由药物突释引起的人体毒副作用或过敏反应。通过改变光辐照时间或光强度来调控聚合物胶束的交联度, 从而影响药物的负载和释放, 由此为设计和构建具有良好药物缓释能力的药物载体系统提供了可能性。

树枝状聚合物(dendrimer), 因其具有树枝状的分支结构而得名, 近年来, 关于其靶向给药的研究日益增多。光响应树枝状聚合物就是通过光的控制, 将负载在树枝状聚合物上的药物在指定部位或者按照一定的释放模式释放出来。Choi团队^[40]构建了叶酸受体介导的阿霉素-树枝状聚合物光响应抗癌药物控释系统。它以ONB作为连接物, 将抗癌药阿霉素共价结合到以叶酸为靶向的第五代聚酰胺胺(polyamidoamine, PAMAM)树状聚合物上。这种靶向药物控释系统通过叶酸与肿瘤细胞表面过度表达的叶酸受体特异性结合, 将该药物控释系统引入病变细胞中, 然后在紫外光辐照下, ONB发生裂解, 使得阿霉素解离出来作用于肿瘤细胞。

聚合物水凝胶具有在水中溶胀, 并保持大量水分而不溶解的三维网络结构, 具有良好的生物相容性。水凝胶的三维网络可以包埋不同的药物。光

响应水凝胶通过光敏基团的异构化, 改变凝胶亲疏水性, 调节凝胶-溶胶的转变。光响应水凝胶的凝胶-溶胶的转变被用来控制药物释放^[41-43]。Peng等^[44]将修饰有AZO的葡聚糖与修饰有环糊精的葡聚糖凝胶混合形成凝胶, 在紫外光照射下, 凝胶的网络结构因为AZO的异构化发生解离, 凝胶转变成溶胶。这种凝胶-溶胶转变也可用于蛋白质控释研究中。

中空介孔二氧化硅纳米粒子具有良好的生物相容性、单分散性和高的药物负载能力, 是非常好的药物载体^[45-46]。Lu等^[47]制备了以CM衍生物作为近红外光敏感基团, 接枝叶酸后得到具有叶酸靶向基团的两亲性聚合物。通过自组装方法将两亲性聚合物包裹在十八烷基链修饰的中空介孔二氧化硅纳米粒子上。在800 nm近红外光照射下, 由于外层光敏感的聚合物降解, 负载的阿霉素会从纳米粒子中释放出来, 药物释放速率可以通过辐照时间和光能量调控。药物控释系统上的叶酸帮助靶向识别由于内吞作用过度表达叶酸受体的癌细胞, 同时CM衍生物的强荧光可以追踪药物输送。

另外, 含光敏基团的分子与药物形成光控主客体, 也可应用于药物控释。环糊精作为一类大环化合物, 一直以来受到科研工作者的青睐和关注。它具有制备简单、优异的负载疏水性药物能力及良好的生物相容性等优势, 在超分子化学、催化、生物医药和智能材料等众多领域得到广泛的应用。然而, 传统的环糊精及其衍生物普遍缺乏可调控的智能响应性, 从而在一定程度上限制了环糊精的应用。研究者^[48-49]发现环糊精和AZO是一对很好的光控主客体分子, 反式构型的AZO和环糊精可以相互识别形成水溶性的包合物, 而顺式AZO则不能。AZO反式-顺式转变, 可以导致环糊精和AZO主客体分子解离。利用糊精和AZO主-客体的识别作用, 研究者^[50]设计了含有AZO的多肽药物和 β 环糊精四臂聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 基水凝胶在365 nm辐照下调节药物释放。

2.2 组织工程支架

机体内细胞处在动态及复杂的微环境中, 细胞外基质作为支架, 给细胞的粘附、迁移和增殖提供了必要的机械支撑, 同时也控制着细胞活性因子的释放。如何模拟天然细胞外基质的微环境, 设计出用于调控细胞粘附、迁移的支架材料是目前组织

工程领域的研究热点之一。支架材料的化学组成、力学性能、微观结构和降解性能对细胞的形态和分化有着重要的影响。光响应水凝胶是一种非常有潜力的组织工程支架材料, 它具有三维交联网络结构, 将分子配体或细胞包埋, 模仿天然细胞外基质的微环境。通过光交联和聚合改善水凝胶的机械性能, 稳定水凝胶网络。光裂解基团的存在也可以增加水凝胶的降解性能。光异构基团可以控制细胞的粘附和脱离。在光的控制下, 通过改变材料的交联度、孔密度和孔径、降解性、机械性能和分子配体浓度, 从而实现对细胞的调控^[51]。

细胞功能与支架材料的黏弹性有关。Kloxin等^[52]合成了由ONB交联形成的PEG基水凝胶, 在细胞存在下通过光降解过程, 10 min完全降解。降解速率可以通过辐照波长和强度精确控制。将人间充质干细胞包埋在水凝胶中, 通过光降解过程降低交联密度, 凝胶变软, 细胞从最初的圆形变成更分散形貌, 而细胞活力未受到影响。

Anseth等^[53]设计了含有AZO基团的PEG水凝胶, 在不同波长的光照下, AZO基团异构化, 水凝胶的刚性和柔性发生可逆性变化, 影响细胞的粘附性和生长。DeForest和Anseth^[54]将硝基苄基结合在精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽 (RGD) 配体上, 制备具有光裂解性能的多肽, 再将其与PEG水凝胶共聚。通过光照, 硝基苄基基团断裂, 使接到凝胶上的RGD暴露出来, 定向诱导鼠胚胎成纤维细胞NIH 3T3向照射区域迁移生长。

Kasko等^[55]设计了一系列含有ONB基团的水凝胶。在相同的光照条件下, 它们的降解速率不同。将绿色荧光蛋白表达的人间充质干细胞和红色荧光蛋白表达的人间充质干细胞, 分别包埋在降解速率不同的凝胶中, 在同一光源照射下实现不同细胞的释放。该研究对于需要多细胞修复的复杂组织非常有意义。

3 光响应生物材料在临床转化上存在的挑战和未来发展方向

用于医疗领域的光响应生物材料应满足以下条件: 1) 材料合成路线应容易获得, 且稳健、可控、可工业化; 2) 材料的化学和机械性能稳定; 3) 光诱导的反应应在水相条件下迅速进行, 使用尽可能低的辐射能, 避免给周围细胞和组织带来伤害; 4) 应具有良好的生物相容性, 尽可能减少或

去除材料合成过程中使用的潜在毒性成分, 如有机溶剂、催化剂等; 5) 光化学反应后产生的副产物应是生物可降解或者可以通过正常的新陈代谢被机体吸收或排出体外。

尽管近年来光响应生物材料基础理论研究已经取得了巨大进展, 但是在临床转化中仍存在很大的挑战。原因在于: 目前, 大多数光敏基团主要采用的是紫外光或可见光激发, 但是这两类光源穿透人体组织的程度有限, 而且紫外光对于健康组织和细胞是有害的, 限制了光响应生物材料在机体组织中的应用。有些光敏基团生物相容性存在问题, 比如AZO, 它被世界卫生组织国际癌症研究机构列入三类致癌物清单^[56], 限制了它们在医疗领域中的应用。

为了推动光响应材料在生物医疗领域的应用, 研究者目前主要通过取代基改性, 即在分子中引入不同的官能团或者增加发色团的共轭度, 使材料的吸收波长红移; 或者将光响应材料与具有上转换功能的镧系元素纳米颗粒结合, 利用上转换粒子将吸收的红外光转化成紫外光, 引发材料光响应反应。但是这些方法都存在着量子效率低或生物相容性的问题。未来如果能在新材料研发上有所突破, 制备出对组织穿透性深、损害小的近红外光响应的生物材料或者兼具对多种刺激如光、pH、酶等有响应的生物材料, 相信会给光响应生物材料在医疗领域应用带来更大希望。

参考文献:

- [1] Joshua S Katz, Jason A. Burdick Light-Responsive Biomaterials: Development and Applications[J]. *Macromol. Biosci.*, 2010, 10: 339-348.
- [2] Yu Huang, Ruijiao Dong, Xinyuan Zhu, et al. Photo-responsive Polymeric Micelles[J]. *Soft Matter*, 2014, 10: 6121-6138.
- [3] J F Gohy, Y Zhao. Photo-responsive Block Copolymer Micelles: Design and Behavior[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42 (17) : 7117-7129.
- [4] V V Ramanan, J S Katz, M Guvendiren, et al. Photocleavable Side Groups to Spatially Alter Hydrogel Properties and Cellular Interactions[J]. *J. Mater. Chem.*, 2010, 20: 8920-8926.
- [5] April M Kloxin, Andrea M Kasko, Chelsea N Salinas, et al. Photodegradable Hydrogels for Dynamic Tuning of Physical and Chemical Properties[J]. *Science*, 2009, 324 (5923) : 59-63.
- [6] K Iwaso, Y Takashima, A Harada. Fast Response Dry-type Artificial Molecular Muscles with [c2]Daisy Chains[J]. *Nat. Chem.*, 2016, 8 (6) : 625-632.
- [7] Cole A DeForest, Kristi S Anseth. Photoreversible Patterning of Biomolecules within Click-based Hydrogels[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51 (8) : 1816-1819.
- [8] Q W Zhang, D H Qu, X Ma, et al. Sol-gel Conversion Based on Photoswitching Between Noncovalently and Covalently Linked Netlike Supramolecular Polymers[J]. *Chem. Commun*, 2013, 49: 9800-9802.
- [9] Jelle E Stumpel, Bartosz Zi ó łkowski, Larisa Florea, et al. Photoswitchable Ratchet Surface Topographies Based on Self-Protonating Spiropyran - NIPAAm Hydrogels[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, 6 (10) : 7268-7274.
- [10] April M Kloxin, Julie A Benton, Kristi S Anseth. In Situ Elasticity Modulation with Dynamic Substrates to Direct Cell Phenotype[J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (1) : 1-8.
- [11] G Liu, W Liu, C M Dong. UV- and NIR-Responsive Polymeric Nanomedicines for On-Demand Drug Delivery[J]. *Polym. Chem*, 2013, 4 (12) : 3431-3443.
- [12] Yuwei Hao, Jingxin Meng, Shutao Wang. Photo-Responsive Polymer Materials for Biological Applications[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2017, 28 (11) : 2085-2091.
- [13] Zhiqian Guo, Sookil Park, Juyoung Yoon, et al. Recent Progress in the Development of Near-Infrared Fluorescent Probes for Bioimaging Applications[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43 (1) : 16-29.
- [14] X Wu, X Sun, Z Guo, et al. In Vivo and in Situ Tracking Cancer Chemotherapy by Highly Photostable NIR Fluorescent Theranostic Prodrug[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 9: 3579-3588.
- [15] D Hu, Y F Li, Y L Niu, et al. Photo-Responsive Reversible Micelles Based on Azobenzene-Modified Poly(carbonate)s via Azide - Alkyne Click Chemistry[J]. *RSC Advances*, 2014, 4 (89) : 47929 - 47936.
- [16] J Pang, Z Y Gao, L Zhang, et al. Synthesis and Characterization of Photoresponsive Macromolecule for Biomedical Application[J]. *Front. Chem*, 2018, 6: 217.
- [17] S R Deka, S Yadav, M Mahato, et al. Azobenzene-

- Aminoglycoside: Self-Assembled Smart Amphiphilic Nanostructures for Drug Delivery[J]. *Colloids Surf. B: Biointerf.*, 2015, 135: 150-157.
- [18] Q Bian, W Wang, S Wang, et al. Light-Triggered Specific Cancer Cell Release From Cyclodextrin/Azobenzene and Aptamer-Modified Substrate[J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2016, 8 (40): 27360-27367.
- [19] Z L Pianowski, J Karcher, K Schneider. Photoresponsive Self-Healing Supramolecular Hydrogels for Light-Induced Release of DNA and Doxorubicin[J]. *Chem. Commun.*, 2016, 52 (15): 3143-3146.
- [20] Emily R Ruskowitz, Cole A DeForest. Photoresponsive Biomaterials for Targeted Drug Delivery and 4D Cell Culture[J]. *Nature Reviews Materials*, 2018, 3: 17087.
- [21] G F Liu, W Ji, W L Wang, et al. Multiresponsive Hydrogel Coassembled from Phenylalanine and Azobenzene Derivatives as 3D Scaffolds for Photoguiding Cell Adhesion and Release[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, 7 (1): 301-307.
- [22] P Weis, S Wu. Light-Switchable Azobenzene-Containing Macromolecules: From UV to Near Infrared[J]. *Macromol. Rapid Commun.*, 2017, 39 (1): 1700220.
- [23] Z Li, P Wang, B Liu, et al. Unusual, Photoinduced Self-Assembly of Azobenzene-Containing Amphiphiles[J]. *Soft Matter*, 2014, 10 (43): 8758-8764.
- [24] J Pang, Z Q Tian, J Ma. Theoretical Design of Visible Light Driven Azobenzene-Based Photo-Switching Molecules[J]. *Chem. Phys. Lett.*, 2014, 613 (3): 110-114.
- [25] R Klajn. Spiropyran-Based Dynamic Materials[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43 (1): 148-184.
- [26] T P Vales, I W T Badon, H J Kim. Multi-Responsive Hydrogels Functionalized with a Photochromic Spiropyran-Conjugated Chitosan Network[J]. *Macromol. Res.*, 2018, 26 (10): 950-953.
- [27] Z Sun, S Liu, K Li, et al. Well-Defined and Biocompatible Hydrogels with Toughening and Reversible Photoresponsive Properties[J]. *Soft Matter*, 2016, 12 (7): 2192-2199.
- [28] J ter Schiphorst, M van den Broek, T de Koning, et al. Dual Light and Temperature Responsive Cotton Fabric Functionalized with a Surface-Grafted Spiropyran - NIPAAm-Hydrogel[J]. *J. Mater. Chem. A*, 2016, 4 (22): 8676-8681.
- [29] H I Lee, W Wu, J K Oh, et al. Light-Induced Reversible Formation of Polymeric Micelles[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, 46 (14): 2453-2457.
- [30] 沈庆月, 陆春华, 许仲梓. 光致变色材料的研究与应用[J]. *材料导报*, 2005, 19 (10): 31-35.
- [31] 朱世琴, 李文龙, 朱为宏. 新型烯桥二芳基乙烯光致变色体系[J]. *化学进展*, 2016, 28 (7): 975-992.
- [32] Kristen L Moffat, Kelsey Goon, Franklin T Moutos, et al. Composite Cellularized Structures Created from an Interpenetrating Polymer Network Hydrogel Reinforced by a 3D Woven Scaffold [J]. *Macromol. Biosci.*, 2018, 18 (10): 1800140.
- [33] M J Hansen, W A Velema, M M Lerch, et al. Wavelength-Selective Cleavage of Photoprotecting Groups: Strategies and Applications in Dynamic Systems[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44 (11): 3358-3377.
- [34] M A Azagarsamy, D D McKinnon, D L Alge, et al. Coumarin-Based Photodegradable Hydrogel: Design, Synthesis, Gelation, and Degradation Kinetics[J]. *ACS Macro Lett.*, 2014, 3 (6): 515-519.
- [35] W Ji, M Qin, C Feng. Photoresponsive Coumarin-based Supramolecular Hydrogel for Controllable Dye Release[J]. *Macromol. Chem. Phys.*, 2018, 219 (2): 1700398.
- [36] H Yang, L Jia, Z Wang, et al. Novel Photolabile Diblock Copolymers Bearing Truxillic Acid Derivative Junctions[J]. *Macromolecules*, 2011, 44 (1): 159-165.
- [37] 刘伟刚, 郭利峰, 范洋洋, 等. 葱衍生物的光化学 [4+4]二聚反应: 近期合成进展与应用[J]. *有机化学*, 2017, 37 (3): 543-554.
- [38] Y Zhao. Light-Responsive Block Copolymer Micelles[J]. *Macromolecules*, 2012, 45 (9): 3647-3657.
- [39] L S Yan, L X Yang, H Y He, et al. Photo-Cross-Linked mPEG-poly(γ -cinnamyl-L-glutamate) Micelles as Stable Drug Carriers[J]. *Polym. Chem.*, 2012, 3 (5): 1300-1307.
- [40] S Ki Choi, T Thomas, M H Li, et al. Light-Controlled Release of Caged Doxorubicin from Folate Receptor-Targeting PAMAMdendrimer Nanoconjugate[J]. *Chem. Commun.*, 2010, 46 (15): 2632-2634.
- [41] N N Ferreira, L M B Ferreira, V M O Cardoso, et al. Recent Advances in Smart Hydrogels for Biomedical Applications: From Self-Assembly to Functional Approaches[J]. *Eur.*

- Polym. J, 2018, 99: 117–133.
- [42] J J Duan, L Zhang. Robust and Smart Hydrogels Based on Natural Polymers[J]. Chin. J. Polym. Sci, 2017, 35 (10): 1165–1180.
- [43] H L Lim, Y Hwang, M Kar, et al. Smart Hydrogels as Functional Biomimetic Systems[J]. Biomater. Sci, 2014, 2 (5): 603–618.
- [44] K Peng, Itsuro Tomatsu, Alexander Kros. Light Controlled Protein Release from a Supramolecular Hydrogel[J]. Chem. Commun, 2010, 46 (23): 4094–4096.
- [45] Y Chen, H R Chen, J L Shi. In Vivo Bio - Safety Evaluations and Diagnostic/Therapeutic Applications of Chemically Designed Mesoporous Silica Nanoparticles[J]. Adv Mater, 2013, 25 (23): 3144–3176.
- [46] D Tarn, C E Ashley, M Xue, et al. Mesoporous Silica Nanoparticle Nanocarriers: Biofunctionality and Biocompatibility[J]. Acc. Chem. Res, 2013, 46 (3): 792–801.
- [47] W D Ji, N J Li, D Y Chen, et al. Coumarin-Containing Photo-Responsive Nanocomposites for NIR Light-Triggered Controlled Drug Release via a Two-Photon Process[J]. J. Mater. Chem. B, 2013, 1 (43): 5942–5949.
- [48] Q F Yang, P Wang, C Z Zhao, et al. Light-Switchable Self-Healing Hydrogel Based on Host - Guest Macro - Crosslinking[J]. Macromol. Rapid Commun, 2017, 38 (6): 1600741.
- [49] X J Zhang, X Ma, K Wang, et al. Recent Advances in Cyclodextrin-Based Light-Responsive Supramolecular Systems[J]. Macromol. Rapid Commun, 2018, 39 (11): 1800142.
- [50] E M Nehls, A M Rosales, K S Anseth. Enhanced User-Control of Small Molecule Drug Release from a Poly(ethylene glycol) Hydrogel via Azobenzene/Cyclodextrin Complex Tethers[J]. J. Mater. Chem. B, 2016, 4 (6): 1035–1039.
- [51] A M Rosales, S L Vega, F W DelRio, et al. Hydrogels with Reversible Mechanics to Probe Dynamic Cell Microenvironment[J]. Angew. Chem. Int. Ed, 2017, 56 (40): 12132–12136.
- [52] Kloxin A M, Benton J A, Anseth K S. In Situ Elasticity modulation with dynamic substrates to direct cell phenotype [J]. Biomaterials, 2010, 31 (1): 1–8.
- [53] Adrianne M Rosales, Kelly M Mabry, Eric Michael Nehls, et al. Photoresponsive Elastic Properties of Azobenzene-Containing Poly(ethylene-glycol)-Based Hydrogels[J]. Biomacromolecules, 2015, 9, 16 (3): 798–806.
- [54] C A DeForest, K S Anseth. Photoreversible Patterning of Biomolecules within Click - Based Hydrogels[J]. Nat. Chem. 2011, 3: 925.
- [55] Donald R Griffin, Andrea M Kasko. Photodegradable Macromers Hydrogels for Live Cell Encapsulation and Release[J]. Journal of the American Chemical Society, 2012, 134 (31): 13103–13107.
- [56] 国家食品药品监督管理总局. 世界卫生组织国际癌症研究机构致癌物清单[EB/OL]. (2017-10-39). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1991/215896.html>.

(收稿日期 2019年6月21日 编辑 郑丽娥)