

文章编号: 1008-9357(2021)04-0387-07

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20210127001

基于超支化聚硫醚构建非水相生物黏合剂

张一帆, 柏广行, 李小杰, 刘晓亚

(江南大学化学与材料工程学院, 合成与生物胶体教育部重点实验室, 江苏 无锡 214122)

摘要: 以2-(丙烯酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯为AA'单体, 三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)为B₃单体, 通过硫醇-(甲基)丙烯酸酯迈克尔加成聚合反应, 制备了富含硫醇基团、室温为液态的超支化聚硫醚(HBP)。将HBP与聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)混合制备了黏合剂。利用小瓶倾斜法、流变测试、拉伸搭接剪切测试、溶胀-降解测试和体外细胞毒性测试等研究了不同PEGDA添加量对黏合剂性能的影响。结果表明: 这种非水相生物黏合剂能在水环境中使用, 对猪皮的黏合强度最高可达43 kPa, 且具有优异的细胞相容性。

关键词: 生物黏合剂; 超支化聚硫醚; 硫醇-丙烯酸酯迈克尔加成反应; 非水相黏合剂; 水下黏合
中图分类号: O633.3 **文献标志码:** A

Non-Aqueous Bioadhesive Based on Hyperbranched Polythioether

ZHANG Yifan, BAI Guanghang, LI Xiaojie, LIU Xiaoya

(Key Laboratory of Synthetic and Biological Colloids, Ministry of Education, School of Chemical and Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: As a substitute of suture, bioadhesive attracts much attention in clinical application. However, the development of bioadhesive with excellent bonding performance for underwater usage remains a challenge. Herein, a non-aqueous bioadhesive with underwater bonding properties was manufactured based on hydrophobic hyperbranched polythioether (HBP). HBP with the surface containing abundant thiol groups was synthesized through a simple thiol-(meth)acrylate Michael addition polymerization of 2-(acryloyloxy)ethyl methacrylate (AA' monomer) and trimethylolpropane tris(3-mercaptopropionate) (B₃ monomer). HBP was a liquid material under room temperature, thus enabling the manufacturing of non-aqueous adhesives (HBP-*x*) by the direct addition of poly(ethylene glycol) diacrylate. The properties of HBP-*x* were studied using vial-tilt method, rheological test, lap-shear adhesion test, swelling test, degradation test and *in vitro* cytotoxicity test. Results showed that the HBP-adhesive could bond porcine skin with an underwater adhesive strength of up to 43 kPa. Moreover, the HBP-adhesive minimally swelled (7.2%—17.3%) and was degradable. *In vitro* cell experiments showed that the HBP-adhesive showed very low cytotoxicity to L929 cells, and allowed the proliferation of L929 cells on the surface of the adhesive. This non-aqueous HBP-adhesive based on thiol-acrylate Michael addition reaction displayed an underwater bonding ability and excellent cytocompatibility, holding great potential for clinical applications.

收稿日期: 2021-01-27

基金项目: 国家自然科学基金(21504032)

作者简介: 张一帆(1995—), 男, 河南新乡人, 博士生, 从事超支化聚合物合成和生物材料等研究。E-mail: 7170610016@stu.jiangnan.edu.cn

通信联系人: 刘晓亚, E-mail: lxy@jiangnan.edu.cn

引用格式: 张一帆, 柏广行, 李小杰, 等. 基于超支化聚硫醚构建非水相生物黏合剂 [J]. 功能高分子学报, 2021, 34(4): 387-393.

Citation: ZHANG Yifan, BAI Guanghang, LI Xiaojie, *et al.* Non-Aqueous Bioadhesive Based on Hyperbranched Polythioether [J]. Journal of Functional Polymers, 2021, 34(4): 387-393.

Key words: bioadhesive; hyperbranched polythioether; thiol-acrylate Michael addition reaction; non-aqueous adhesive; underwater bonding

生物黏合剂是一种可用于止血、闭合伤口、黏结组织以及固定体内植入物的医用材料。不同于传统缝合的方法,生物黏合剂通过表面黏结的方式将组织连接起来。生物黏合剂易于使用,不损伤伤口周围组织,密封效果更好,适用范围更广^[1,2]。生物黏合剂在医学领域具有非常广阔的应用前景,但市场上的生物黏合剂存在黏合性能差或生物毒性的缺点^[3,4]。因此,开发具有优异的黏合性能以及良好生物相容性的生物黏合剂一直是研究人员所追寻的目标。目前,将聚合物分散在水中形成水溶液是制备生物黏合剂的主要方法。这种水相黏合剂具有良好的生物相容性,能够润湿伤口部位,有助于伤口愈合^[5-7]。然而,聚合物水溶液在注射时容易分散到水环境中,无法凝胶化;且亲水性聚合物链上的水合层会阻碍大分子链与组织表面产生相互作用^[8]。此外,水相黏合剂在体液中会吸水膨胀,不仅可能压迫周围组织,还会造成黏合性能下降^[9]。因此,构建具有良好水下黏合性能的生物黏合剂是目前研究人员所面临的挑战之一。

近年来,越来越多的研究论证了黏合剂的疏水性对实现水下黏结的重要性^[10,11],如:在自然界中,沙堡蠕虫通过聚电解质絮凝形成水不溶的絮凝体,进而在水环境中润湿、黏结物体^[8]。受此启发,有研究人员合成了一种液态疏水聚酯材料,并以此作为非水相生物黏合剂^[11,12]。这种黏合剂可以直接在水和血液中黏结皮肤、血管等组织,具有广阔的应用前景。迄今为止,这种非水相生物黏合剂体系屈指可数,这是因为在不使用有机溶剂情况下很难获得液态疏水黏合剂。针对这一问题,具有弱链缠结、不结晶特点的超支化聚合物使构建高分子量、低黏度的液态黏合剂成为可能^[13]。如 Lang 等^[12]通过丙三醇和癸二酸的缩聚反应制备了超支化聚酯,并进一步使用丙烯酸氯改性得到可光固化的水下聚酯黏合剂。Cui 等^[14]则通过多巴胺与聚乙二醇二丙烯酸酯之间的迈克尔加成反应合成了具有疏水主链、邻苯二酚侧基的液态超支化聚合物,并以此作为水絮凝固化的生物黏合剂。合理设计超支化聚合物的结构,从而构建具有水下黏合性能的非水相生物黏合剂是目前该领域的一个研究热点。

本文以疏水的超支化聚合物为基体材料构建了一种能在水中黏合组织的非水相生物黏合剂。通过硫醇-(甲基)丙烯酸酯迈克尔加成反应合成了一种富含硫醇基团的液态超支化聚硫醚(HBP),然后将 HBP 和聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)混合制备了非水相生物黏合剂(图1),并探究了 PEGDA 的添加量对黏合剂的固化时间、弹性模量、水下黏合强度、溶胀行为、降解行为以及细胞毒性等的影响。

1 实验部分

1.1 原料和试剂

2-(丙烯酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯(AA')根据参考文献^[15]合成;三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)(B₃)、PEGDA($M_n=700$):化学纯,西格玛-奥德里奇(上海)贸易有限公司;纤维蛋白胶(Fibrin glue):生物基,中国华兰生物科技有限公司;氰基丙烯酸酯(CA):生物级,中国福乐爱生物科技有限公司;小鼠层纤维细胞(L929):北京北纳生物科技有限公司;磷酸缓冲液(PBS, pH = 7.4):生物级,美国赛默飞世尔科技公司;3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)、二乙酸荧光素(FDA):化学纯,无锡特达生物技术有限公司;其他有机溶剂、无机盐类:分析纯,国药集团化学试剂有限公司。

1.2 测试与表征

多角度激光光散射-凝胶渗透色谱-示差黏度仪三联用系统(美国怀雅特技术公司 DAWN HELEOS II

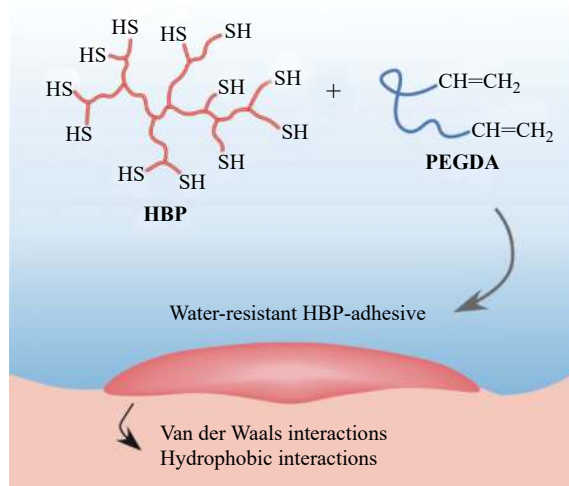


图1 基于超支化聚硫醚的非水相黏合剂的制备示意图

Fig. 1 Schematic illustration of the design of the hyperbranched polymer based non-aqueous adhesive

System): 流动相为含有 1%(质量分数)溴化锂的 *N,N*-二甲基甲酰胺, 聚合物质量浓度为 10 mg/mL; 核磁共振仪(瑞士布鲁克公司 Bruker AV400M): 溶剂为氘代氯仿; 差示扫描量热仪(DSC, 德国耐驰仪器制造有限公司 NETZSCH 204 F1): 升、降温速率 10 °C/min; 旋转流变仪(美国 TA 仪器公司 Discovery DHR-2): 温度为 25 °C, 应变为 1%, 剪切频率范围为 0.1~100 Hz, 剪切速率 0.1~100 s⁻¹; 万能拉伸仪(上海辰华仪器有限公司 1185): 拉升速率为 5 mm/min; 正置荧光显微镜(日本尼康株式会社 Nikon 80i): 激发波长 480 nm。

1.3 实验步骤

1.3.1 HBP 的合成及表征 HBP 的合成方法参考文献 [15]。B₃(19.93 g, 50 mmol)溶解在 160 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 氮气流鼓泡 30 min 排除溶液中的氧气。随后向溶液中加入 AA'(8.29 g, 45 mmol)和 6 mL 三乙胺, 氮气保护下 40 °C 反应 24 h。反应结束后, 通过旋转蒸发器蒸发反应液中的有机溶剂, 然后加入 30 mL 二氯甲烷重新溶解残留物, 随后将其逐滴沉淀至 500 mL 无水乙醚中, 得到粗产物。重复上述溶解-沉淀操作 2 次, 真空干燥得到无色透明的 HBP, 产率为 74.3%。利用多角度激光光散射-凝胶渗透色谱-示差黏度仪三联用系统测定聚合物的数均分子质量(M_n)、重均分子量(M_w)、分子量分散指数(M_w/M_n)和马克-霍温克参数(α); 通过核磁共振谱仪测定聚合物的硫醇含量; 利用差示扫描量热仪测定聚合物的玻璃化转变温度(T_g); 利用旋转流变仪测试聚合物在 0.1~100 Hz 频率范围的弹性模量、损耗模量及黏度。

1.3.2 非水相生物黏合剂的制备 将 HBP 与 PEGDA 按照不同的丙烯酸酯基团与硫醇基团的物质的量之比混合制备非水相生物黏合剂, 记为 HBP-*x*, 其中 $x=n(\text{C}=\text{C})/n(\text{SH})$ 。PEGDA 在 HBP-*x* 中的添加量较低, 在 HBP-1.0 中的质量分数不超过 35%。

1.3.3 非水相生物黏合剂的性能测试 吸取大约 3 mL 黏合剂加入到小玻璃瓶中, 通过小瓶倾斜法测试黏合剂的固化时间; 将黏合剂加入到四氟乙烯模具中, 37 °C 下固化 24 h 形成直径为 1 cm、厚度约 1 mm 的圆片, 然后使用旋转流变仪测试黏合剂的弹性模量; 将猪皮浸没于 PBS 缓冲液中, 根据国际标准 ASTM F2255—2015 通过拉伸搭接剪切法测试黏合剂的水下黏合强度; 根据 ASTM-F1635-04 标准, 对比黏合剂在水中浸泡前后的质量变化, 评估其水溶胀性以及降解性; 参考 ISO10993-12 标准, 将固化的黏合剂浸没于细胞培养基中(黏合剂的质量浓度为 0.2 g/mL), 在 37 °C 下浸泡 2 d 得到黏合剂浸提液, 利用 MTT 法测试黏合剂浸提液对 L929 细胞的细胞毒性; 将黏合剂涂覆到培养皿底部, 待其固化后加入 L929 细胞悬浮液并培养 24 h, 然后使用二乙酸荧光素和碘化丙啶对细胞进行染色, 并通过正置荧光显微镜观察黏合剂表面 L929 细胞的生长形态。

2 结果与讨论

2.1 HBP 的合成

本文以 2-(丙烯酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯与三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)为反应单体, 以三乙胺为催化剂, 通过两单体之间的迈克尔加成反应制备 HBP, 合成机理如图 2(a)所示。由于丙烯酸酯基团与巯基的反应活性远高于甲基丙烯酸酯基团^[16], 因此两单体会优先生成 AB₂ 型反应中间体, 然后进一步聚合形成超支化聚合物^[15, 17]。这种聚合方法可以有效地规避传统的 A₂+B₃ 聚合体系的凝胶化风险^[18, 19]。在聚合物的合成过程中, 控制硫醇基团的投料量大于双键的投料量 ($n(\text{C}=\text{C})/n(\text{SH})=3/5$)。因此, 当体系反应完全时, 多余的硫醇基团会剩余下来, 并充当聚合物的端基基团。如图 2(b)所示, 聚合物的核磁共振氢谱在化学位移 5~7 处没有出现双键基团的信号峰, 而在 1.6 处显示出硫醇的信号峰, 说明聚合物的末端基团均为硫醇基团。HBP 详细的结构参数见表 1。DSC 测试表明 HBP 的 T_g 为 -48 °C。HBP 的流变曲线表明其损耗模量大于弹性模量(图 2(c)), 证明了超支化聚硫醚在室温下的液态特征。HBP 具有较低的黏度, 且没有表现出明显的剪切变稀行为(图 2(c))。另外, 蘸有 HBP 的玻璃棒能够在水中黏附猪皮组织表面(图 3)。研究结果表明: 该聚合物疏水且为液态的物理性状, 可用于构建非水相生物黏合剂。

2.2 非水相黏合剂的制备及性能

要构建无溶剂的非水相黏合剂, 需要其能通过温和的方式原位固化。由于黏合剂的黏度和基团反应活性的问题, 非水相黏合剂往往采用光固化的方式黏结组织^[11-13]。由于组织部位透光性的问题, 光固化黏合剂的使用具有一定的局限性。相比之下, 双组分混合固化的黏合剂(双组分黏合剂)应用范围更广。硫醇点击化学反应具有反应迅速、条件温和、转化率高、可以在无溶剂体系中进行中和且不产生副产物的优点, 可以很好地解决非水相黏合剂的固化问题^[20]。为此, 本文利用 HBP 与 PEGDA 构建双组分黏合剂, 并通过硫醇-丙

烯酸酯迈克尔加成反应交联固化。选用 PEGDA 作为交联剂是因为其不仅具有优异的生物相容性,而且可以与 HBP 混溶。

2.2.1 黏合剂的固化性质 通过小瓶倾斜法测定黏合剂的固化时间,结果如图 4 所示。随着 PEGDA 含量的增加,黏合剂的固化时间从 57 min 逐渐降低至 14 min。HBP-0.6、HBP-0.8 和 HBP-1.0 的固化时间分别为 18、15.5 min 和 14 min。HBP-x 有充足的固化时间进行混合、注射黏合剂,易于医护人员的使用。另外,随着 PEGDA 含量增加,固化后黏合剂的剪切模量从 46 kPa 增强到 364 kPa。黏合剂的剪切模量与人体软组织的剪切模量近似,这可以避免黏合剂与基底界面的应力集中,利于维持界面黏结^[21-22]。研究表明:PEGDA 含量高,黏合剂的交联位点增加,导致更短的固化时间以及更高的剪切模量。

2.2.2 黏合剂的水下黏合强度 聚合物一般通过机械锁合、分子间作用力(范德华力、氢键以及化学键等)、

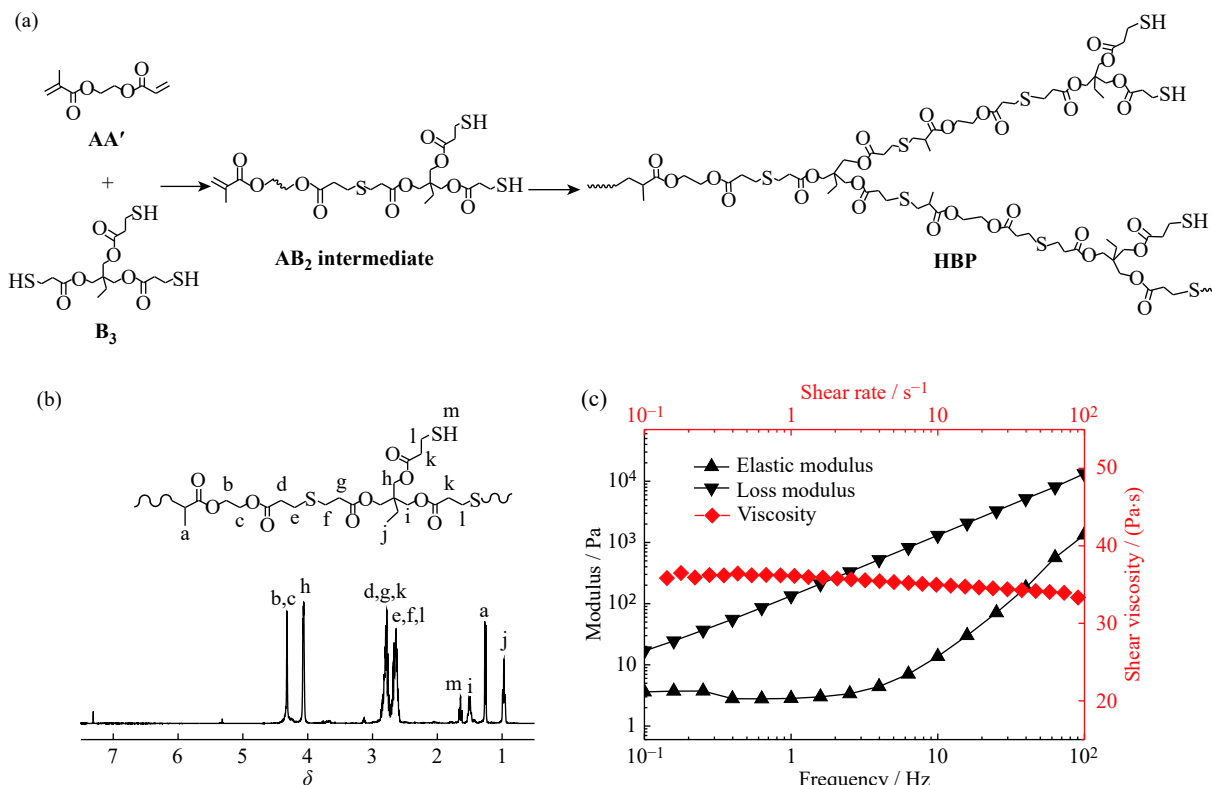


图 2 HBP 的(a)合成示意图、(b)核磁共振氢谱和(c)频率相关的流变曲线和剪切黏度曲线(25°C)

Fig. 2 (a) Synthetic route and (b) ¹H-NMR spectrum of HBP; (c) Frequency dependent-modulus and shear viscosity of HBP at 25 °C

表 1 HBP 的结构参数

Table 1 Structure parameter of HBP

Sample	M_n	M_w/M_n	M_w	α	$T_g/^\circ\text{C}$	Viscosity/(Pa·s)	-SH content/(mmol·g ⁻¹)
HBP	4.9×10^3	1.86	2.87×10^3	0.408	-48	36.7	1.56

$M_n, M_w/M_n$: Detected by GPC; M_w : Detected by the light scattering instrument; α : Mark-Houwink-Sakurada index; -SH Content: Thiol content of HBP calculated through ¹H-NMR spectrum

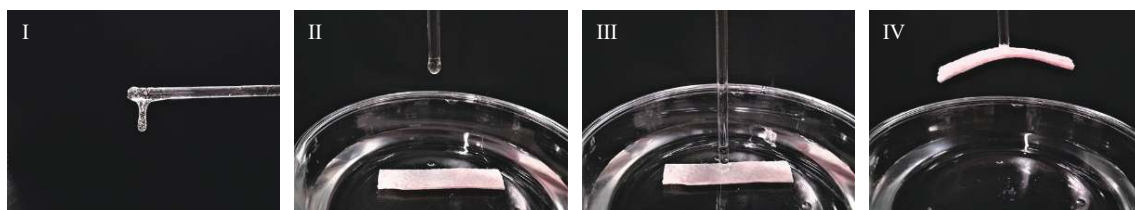


图 3 蘸有 HBP 的玻璃棒在水中黏结猪皮的数码照片

Fig. 3 Digital photographs of a glass rod dipped in HBP bonded to porcine skin under water

链缠结以及静电相互作用等黏附到组织表面^[23]。通常情况下, 水相黏合剂的聚合物链表面吸附有一层水合层。该水合层相当于一层“润滑剂”, 可以屏蔽聚合物链和基材表面非共价的分子间作用力。因此, 水相黏合剂主要通过链缠结、静电相互作用以及共价键黏结到组织表面^[5-7]。然而, HBP-x 可以通过偶极-偶极相互作用、范德华力以及疏水相互作用与黏附在组织上^[8,12]。在水环境中, HBP-x 可以直接涂覆到猪皮表面, 然后在 37 °C 固化 1 h 后测定黏合强度。如图 5(a) 所示, 黏合强度随着 PEGDA 含量增加先上升后下降。从微观角度来看, 黏合剂的黏合性能来源于两方面: 一方面是聚合物与基材的界面相互作用(黏结力); 另一方面是黏合材料本身的机械强度(凝聚力)。黏结力和凝聚力如同锁链的两个链节, 两者共同决定黏合剂的黏合强度^[1]。HBP-0.2 的交联密度很低、凝聚力很差, 黏合强度很低(12 kPa)。随着 PEGDA 含量的增加, 黏合剂的凝聚力得到提升, 黏合强度开始变大。HBP-0.4 的黏合强度最大, 约为 43 kPa。然而, 较为亲水的 PEGDA 的引入同时会降低黏合剂的疏水性, 削弱黏合剂与猪皮的界面黏结力, 导致黏合强度下降。HBP-0.6、HBP-0.8 和 HBP-1.0 的黏合强度分别为 37、23 kPa 和 19 kPa。HBP-x 的黏合性能远高于市售纤维蛋白胶(Fibrin)和氰基丙烯酸酯(CA)。CA 是一种非常强的生物黏合剂, 但其接触到水后会迅速固化形成硬膜, 从而丧失黏合性能^[24]。因此, 氰基丙烯酸酯黏合剂不适合在水中使用。HBP-x 则表现出较好的水下黏合性能。

2.2.3 黏合剂的溶胀行为和降解行为 本文研究了不同 PEGDA 含量的黏合剂在生理环境中的溶胀行为以及降解行为。如图 6(a) 所示, 黏合剂的平衡溶胀度很低, 仅为 7.2%~17.3%, 这是因为黏合剂主要由疏水超支化聚硫醚构成所致。黏合剂的溶胀度与 PEGDA 的含量相关。HBP-1.0 的溶胀度最高, HBP-0.2 的溶胀度最低。添加 PEGDA 会增强黏合剂的亲水性, 导致其溶胀度变大。另外, 用于体内的生物黏合剂应该是可降解的, 这样伤口愈合后不需要二次手术取出。HBP 的主链上含有大量可水解的 β -硫代丙酸酯结构^[15], 因此在水中会逐渐裂解成小分子物质而被清除到体外。如图 6(b), 黏合剂的交联程度越高, 其降解速率越慢。在 PBS 缓冲

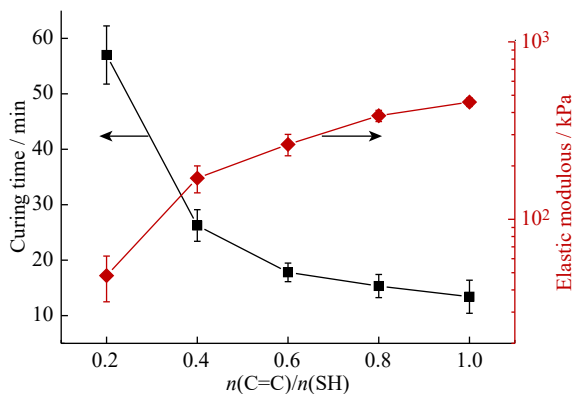


图 4 $n(C=C)/n(SH)$ 对黏合剂的固化时间及其固化后弹性模量的影响

Fig. 4 Curing time and elastic modulus of HBP-x as a function of $n(C=C)/n(SH)$

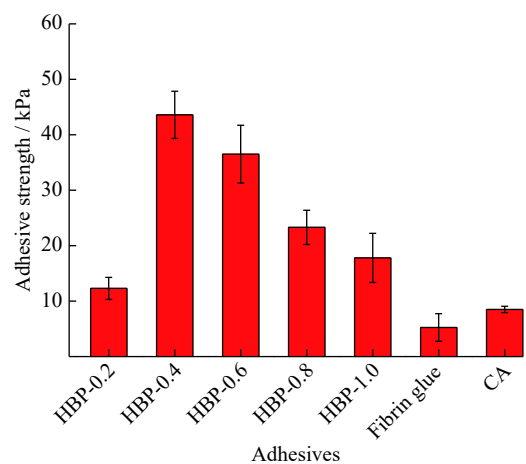


图 5 黏合剂在水环境下对猪皮的黏合强度

Fig. 5 Underwater adhesive strength of the HBP-adhesive to porcine skin

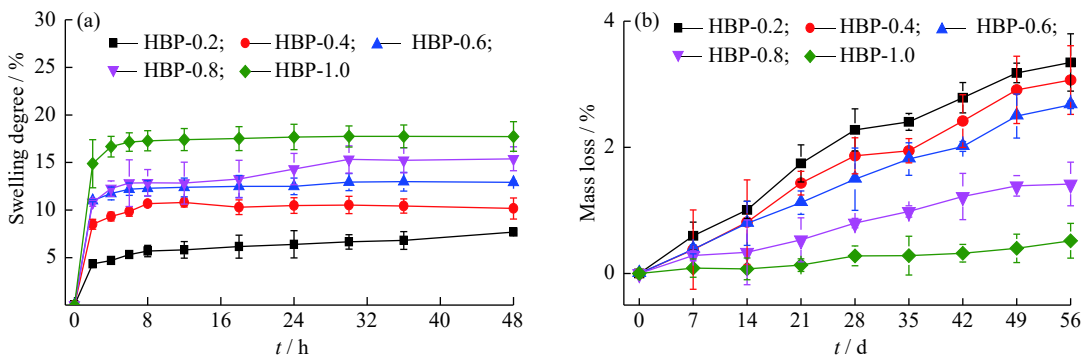


图 6 HBP-x 在 PBS 缓冲液中(37 °C)的(a)溶胀曲线和(b)降解曲线

Fig. 6 (a) Swelling profile and (b) degradation profile of HBP-x in PBS solution at 37 °C

液中浸泡 56 d 后, HBP-0.2 降解了约 3.3%, 而 HBP-1.0 只降解了约 0.6%。研究结果表明: 较高的 PEGDA 含量会增加黏合剂的溶胀度, 但会降低黏合剂的降解速率。

2.2.4 黏合剂的体外细胞毒性 黏合剂浸提液培养 L929 细胞的相对活力结果示于图 7。相对于正常培养基培养的细胞而言, 以黏合剂浸提液培养的细胞的相对活力均保持在 90% 以上, 表明该黏合剂不会释放有毒物质。相比于小分子硫醇化合物而言, 使用超支化聚硫醚可避免未反应单体向周围环境释放, 降低材料的细胞毒性。本文还直接将细胞接种到黏合剂表面培养以评价黏合剂的细胞相容性。经过 24 h 的培养后, 绿色的活细胞均匀地分布在黏合剂表面, 几乎没有红色的死细胞(图 8), 说明 L929 细胞能在黏合剂表面正常的生长, 增殖。研究结果表明: 本文制备的黏合剂具有优异的细胞相容性, PEGDA 的含量对其没有影响。HBP-*x* 可以在水环境中黏结组织, 且具有有优异的生物相容性, 有望应用于心室壁、血管等组织的密封^[8, 12, 13]。

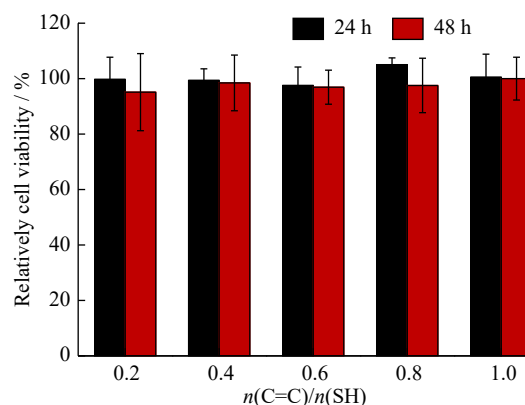


图 7 黏合剂浸提液培养 L929 细胞的相对细胞活力

Fig. 7 Relative cell viability of L929 cell cultured by the extract of HBP-adhesive

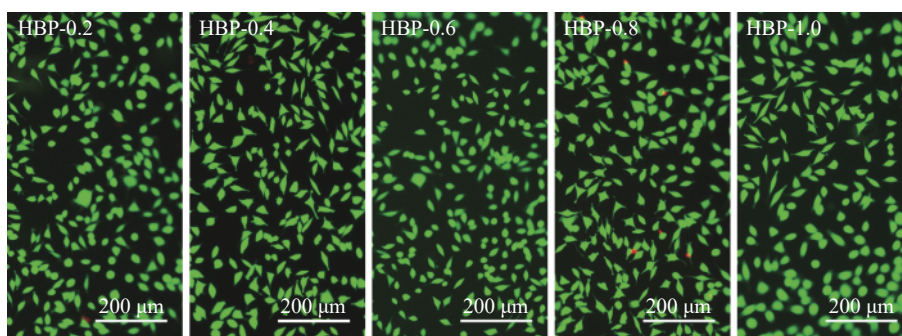


图 8 HBP-*x* 表面培养的 L929 细胞于 24 h 后的荧光共焦照片

Fig. 8 Live staining fluorescence confocal images of L929 cells present on the cured HBP-*x* after 24 h

3 结 论

(1) 以 2-(丙烯酰氧基)乙基甲基丙烯酸酯和三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)为反应原料, 以一锅法合成了富含硫醇基团的液态超支化聚硫醚, 然后添加聚乙二醇二丙烯酸酯制备了非水相生物黏合剂。

(2) HBP-*x* 能在水中黏结猪皮组织, 且具有较低的平衡溶胀度和降解速率, 其各项性能与 PEGDA 的含量有关。HBP-0.6 表现出最佳的综合性能, 固化时间为 18 min, 在水中的猪皮黏合强度可达 37 kPa。

(3) HBP-*x* 不会泄漏或产生有毒物质, 且能够使 L929 细胞在其表面生长, 具有优异的细胞相容性。

参考文献:

- [1] ZHU W, CHUAH Y J, WANG D A. Bioadhesives for internal medical applications: a review [J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 74: 1-16.
- [2] 朱祺, 雷昆, 郑震, 等. 可降解聚氨酯骨胶黏剂的研究 [J]. 功能高分子学报, 2020, 33(2): 194-199.
ZHU Q, LEI K, ZHENG Z, *et al.* Research on degradable polyurethane bone adhesive [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2020, 33(2): 194-199.
- [3] RAJA P R. Cyanoacrylate adhesives: A critical review [J]. *Reviews of Adhesion and Adhesives*, 2016, 4(4): 398-416.
- [4] SIERRA D H, EBERHARD A W, LEMONS J E. Failure characteristics of multiple-component fibrin-based adhesives [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 59(1): 1-11.

- [5] GHOBRIL C, GRINSTAFF M W. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: A tutorial [J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44: 1820-1835.
- [6] THI H T T, LEE Y, THI P L, *et al.* Engineered horseradish peroxidase-catalyzed hydrogels with high tissue adhesiveness for biomedical applications [J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2019, 78: 34-52.
- [7] ZHANG W, WANG R, SUN Z, *et al.* Catechol-functionalized hydrogels: Biomimetic design, adhesion mechanism, and biomedical applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(2): 433-464.
- [8] HOFMAN A H, van HEES I A, YANG J, *et al.* Bioinspired underwater adhesives by using the supramolecular toolbox [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(19): 1704640.
- [9] TABOADA G M, YANG K S, PEREIRA M J N, *et al.* Overcoming the translational barriers of tissue adhesives [J]. *Nature Reviews Materials*, 2020, 5(4): 310-329.
- [10] NARAYANAN A, KAUR S, PENG C, *et al.* Viscosity attunes the adhesion of bioinspired low modulus polyester adhesive sealants to wet tissues [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(7): 2577-2586.
- [11] XU Y, LIU Q, NARAYANAN A, *et al.* Mussel-inspired polyesters with aliphatic pendant groups demonstrate the importance of hydrophobicity in underwater adhesion [J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2017, 4(22): 1700506.
- [12] LANG N, PEREIRA M J, LEE Y, *et al.* A blood-resistant surgical glue for minimally invasive repair of vessels and heart defects [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(218): 218ra6.
- [13] GRANSKOG V, ANDREN O C J, CAI Y, *et al.* Linear dendritic block copolymers as promising biomaterials for the manufacturing of soft tissue adhesive patches using visible light initiated thiol-ene coupling chemistry [J]. *Advanced Functional Materials*, 2015, 25(42): 6596-6605.
- [14] CUI C, FAN C, WU Y, *et al.* Water-triggered hyperbranched polymer universal adhesives: From strong underwater adhesion to rapid sealing hemostasis [J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(49): 1905761.
- [15] 朱钦富. 超支化聚硫醚的制备及应用研究 [D]. 江苏无锡: 江南大学, 2019.
ZHU Q F. The preparation and application of hyperbranched polythioether [D]. Wuxi, Jiangsu: Jiangnan University, 2019.
- [16] CHAN J W, HOYLE C E, LOWE A B, *et al.* Nucleophile-initiated thiol-Michael reactions: Effect of organocatalyst, thiol, and ene [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(15): 6381-6388.
- [17] ZHANG Y, LI X, ZHU Q, *et al.* Photocurable hyperbranched polymer medical glue for water-resistant bonding [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 21(12): 5222-5232.
- [18] ZHENG Y, LI S, WENG Z, *et al.* Hyperbranched polymers: Advances from synthesis to applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(12): 4091-4130.
- [19] 高翔, 罗静, 钱佳怡, 等. 聚乙二醇型超支化聚酯胺的制备及表征 [J]. *功能高分子学报*, 2020, 33(2): 187-193.
GAO X, LUO J, QIAN J Y, *et al.* Preparation and characterization of hyperbranched poly(amino-ester) with poly(ethylene glycol) [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2020, 33(2): 187-193.
- [20] NAIR D P, PODGORSKI M, CHATANI S, *et al.* The thiol-Michael addition click reaction: A powerful and widely used tool in materials chemistry [J]. *Chemical of Materials*, 2014, 26(1): 724-744.
- [21] VAKALOPOULOS K A, WU Z, KROESE L, *et al.* Mechanical strength and rheological properties of tissue adhesives with regard to colorectal anastomosis: An *ex vivo* study [J]. *Annals of Surgery*, 2014, 261(2): 323-331.
- [22] SARAF H, RAMESH K T, LENNON A M, *et al.* Mechanical properties of soft human tissues under dynamic loading [J]. *Journal of Biomechanics*, 2007, 40(9): 1960-1967.
- [23] AWAJA F, GILBERT M, KELLY G, *et al.* Adhesion of polymers [J]. *Progress in Polymer Science*, 2009, 34(9): 948-968.
- [24] DUFFY C, ZETTERLUND P, ALDABBAGH F. Radical polymerization of alkyl 2-cyanoacrylates [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 465.