

• 医药生物技术 •

基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫制备及方法学分析

陈丹¹, 袁佳妮², 邓晓军³, 丁雷², 安中伟², 罗文^{1,2*}

1 西北大学 生命科学学院, 陕西 西安 710069

2 空军军医大学第一附属医院 超声科, 陕西 西安 710032

3 空军军医大学 药理学系化学与制药教研室, 陕西 西安 710032

陈丹, 袁佳妮, 邓晓军, 丁雷, 安中伟, 罗文. 基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫制备及方法学分析[J]. 生物工程学报, 2024, 40(12): 4586-4593.

CHEN Dan, YUAN Jiani, DENG Xiaojun, DING Lei, AN Zhongwei, LUO Wen. Preparation and methodological analysis of chitosan-based ultrasound-coupled hydrogel pads[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12): 4586-4593.

摘要: 为探索制备基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫最佳工艺, 探讨其在超声检查中的潜在应用价值, 本研究以壳聚糖、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸、N-异丙基丙烯酰胺为主要材料, 使用 3 因素 3 水平的正交试验优化自由基聚合法, 制备基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫, 对水凝胶垫的拉伸强度和超声图像质量进行表征。以原料比、聚合温度、冻干时间这 3 个因素为考察对象, 筛选最优处方。采用扫描电子显微镜、万能试验机、超声诊断仪对其结构和性能进行表征。结果显示通过正交试验筛选出的最优处方为壳聚糖、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸、N-异丙基丙烯酰胺的比例为 2:0.55:17.27, 聚合温度 25 °C, 冻干时间 48 h。在此条件下制备的超声耦合水凝胶垫外观透明、内部为多孔结构、黏附性良好、拉伸强度较高; 第 10 天时溶胀度才出现缓慢下降, 具有良好的溶胀性能; 超声图像质量与医用超声耦合剂相比无明显差别。本研究分析了不同制备工艺对基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫的成胶影响, 所制备的水凝胶垫外观透明, 对体温和无刺激, 为超声检查提供了良好的透声材料。

关键词: 超声; 水凝胶垫; 自由基聚合法; 正交试验

资助项目: 陕西省重点研发计划(2021SF-340); 西京创新研究院-联合创新基金(LHJJ24YG02)

This work was supported by the Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2021SF-340) and the Xijing Innovation Research Institute-Joint Innovation Fund (LHJJ24YG02).

*Corresponding author. E-mail: lwdd1234@fmmu.edu.cn

Received: 2024-07-19; Accepted: 2024-11-12; Published online: 2024-11-13

Preparation and methodological analysis of chitosan-based ultrasound-coupled hydrogel pads

CHEN Dan¹, YUAN Jiani², DENG Xiaojun³, DING Lei², AN Zhongwei², LUO Wen^{1,2*}

¹ The College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China

² Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

³ Department of Chemistry and Pharmacy, Department of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

Abstract: This study aims to optimize the process for preparing chitosan-based ultrasound-coupled hydrogel pads and investigate their application potential in ultrasonography. Chitosan, 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid, and N-isopropylacrylamide were used as the main materials to prepare chitosan-based ultrasound-coupled hydrogel pads. The free-radical polymerization conditions were optimized by a three-factor, three-level orthogonal test with the tensile strength and ultrasound image quality of the hydrogel pads as evaluation indicators. The optimal prescription was selected by optimizing three factors of raw material ratio, polymerization temperature, and freeze-drying time. The structure and performance of the hydrogel pads were characterized by a scanning electron microscope, a universal testing machine, and an ultrasonic diagnostic instrument. The results showed that the optimal prescription was as follows: the chitosan:2-acrylamide-2-methylpropanesulfonic acid:N-isopropylacrylamide ratio of 2:0.55:17.27, the polymerization temperature of 25 °C, and the freeze-drying time of 48 h. The ultrasonically-coupled hydrogel pads prepared under these conditions were transparent, with a porous structure, good adhesion, and high tensile strength. The hydrogel pads had good swelling properties and the swelling degree decreased slowly on day 10. The quality of the ultrasound images obtained *via* chitosan-based hydrogel pads was not significantly different from that obtained *via* medical ultrasound coupling agent. In this study, we analyzed the effects of different preparation processes on the gel formation of chitosan-based ultrasound-coupled hydrogel pads. The hydrogel pads were transparent and mild and non-irritating to the human body, serving as an ultrasound transmission material for ultrasonography.

Keywords: ultrasound; hydrogel pads; free-radical polymerization; orthogonal test

超声成像技术是近年来临床医学常用的检查方法之一^[1-3]。医用超声耦合剂用于填充超声探头辐射面与皮肤之间的空隙,排除空气干扰,满足超声波从探头向人体组织传播的声窗要求,以获得良好图像^[4-6]。目前医用超声耦合剂主要是将羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆中的一种作为黏附调节剂,再配以丙二醇

溶剂和去离子水等组合而成^[7-8]。然而,这些耦合剂流动性较大,不适用于烧伤等失去完整皮肤屏障或污染创面。构建一种可以满足创面检查的超声耦合胶垫是超声检查亟待解决的问题^[9]。

水凝胶是一种由水溶性聚合物交联而成的不溶性凝胶聚合物。水凝胶在水溶液中能够吸水溶胀并有一定的保水量,具有良好的生物相容

性,在生物医学领域得到了广泛应用^[10-12]。壳聚糖是甲壳素在碱性条件下脱乙酰基的产物,分子结构中含有大量的羟基和氨基。已有研究发现壳聚糖具有抗菌和黏附能力、止血效果优异,可促进伤口愈合,可降解性和透气性良好^[13-14],但目前尚无基于壳聚糖的超声耦合胶垫。因此,制备壳聚糖基的水凝胶超声耦合胶垫,将为创面超声检查提供声窗材料。本研究通过正交试验确定了基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫最佳制备工艺,并对其拉伸强度和透声性能进行了分析和优化。

1 材料与方 法

1.1 材 料

主要材料:壳聚糖(chitosan, CS, 脱乙酰度 $\geq 95\%$, 粘度 100–200 mPa·s, Aladdin)、2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸(2-acrylamide-2-methylpropanesulfonic acid, AMPS, 98%, Aladdin)、N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide, NIPAM, 98%, Adamas)、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(N,N'-methylenebisacrylamide, BIS, 99%, Adamas)、四甲基乙胺(N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine, TEMED, 99%, Adamas)、过硫酸铵(ammonium persulfate, APS, $\geq 98\%$, 上海泰坦科技股份有限公司)、市售医用超声耦合剂(天津津亚科技发展有限公司)、新西兰兔(动物实验经第四军医大学实验动物中心福利与伦理委员会批准,批准号:IACUC-20241419)。

所用仪器主要有万能试验机[三思永恒科技(浙江)有限公司]、扫描电子显微镜(Quattro S, ThermoFisher Scientific)、旋转流变仪(Kinexus Lab+, NETZSCH)。

1.2 制 备 方 法

称取适量 CS、AMPS、NIPAM 与去离子水混合,搅拌至无固体粉末,加入一定量的 1% BIS 溶液作为交联剂,TEMED 溶液作为引发

剂,1% APS 溶液作为聚合剂,将得到的混合溶液大力搅拌 10 s,倒入模具中,静置一段时间使其聚合,冷冻干燥即可得到基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫。

1.3 统 计 学 方 法

选取对水凝胶垫拉伸强度和超声图像质量影响比较大的 3 个因素:原料比、聚合温度、冻干时间;每个因素选择 3 个水平,按照 L9 正交表设计试验进行处方工艺优化,以拉伸强度、超声图像质量作为评价指标,通过正交试验的直观分析优化处方及最佳制备工艺。表 1 为因素水平设计表。

1.4 表 征 方 法

1.4.1 拉 伸 强 度

采用万能试验机对水凝胶垫的机械性能进行表征。将水凝胶垫切成 30 mm×10 mm×3 mm 长方体,在室温下用万能试验机进行循环拉伸测试。测试参数设置:测试前速度为 1 mm/s;测试中速度为 1 mm/s;测试后速度为 10 mm/s;每个样品测试 3 次。

1.4.2 超 声 图 像 质 量 评 分

将制备的超声耦合水凝胶垫应用于 5 名志愿者甲状腺、肘正中动脉及胆囊处采集图像,根据胶垫透声程度赋予图像 0–5 分,将完全透声定为 5 分,完全不透声定为 0 分,由 2 名超声科医生对图像质量进行评分,并计算其平均值和标准差。

表 1 试验设计因素水平表

Table 1 Factors and levers of experiment design

Level	Factor A CS:AMPS:NIPAM (g)	Factor B Polymerization temperature (°C)	Factor C Freeze-drying time (h)
1	1:0.55:17.27	4	24
2	2:0.55:17.27	25	48
3	1:1.10:17.27	37	72

CS: Chitosan; AMPS: 2-acrylamide-2-methylpropanesulfonic acid; NIPAM: N-isopropylacrylamide.

以拉伸强度和超声图像质量评分为评价指标,通过综合评估,选择最优处方工艺进行下一步性能测试。

1.4.3 胶体形态观察

胶体溶液聚合 24 h 后,将样品倒扣放置,观察胶体形成情况。对聚合前与聚合后的样品状态拍照记录并进行对比分析,并在黑白背景下对样品清晰度、外观、颜色进行目视检查。

1.4.4 扫描电镜分析

使用扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)观察水凝胶垫的内部结构及孔径情况。将制备好的水凝胶垫置于超纯水中充分溶胀后放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱预冻 12 h,经过真空冷冻干燥机 72 h 后取出,取少量冻干样品,浸泡于液氮中淬断,断面朝上用导电胶将其粘贴固定在载物台上,喷金后使用 SEM 对水凝胶垫横截面进行观察,扫描电镜加速电压为 5 kV。

1.4.5 黏附性测试

粘度是指水凝胶垫内部分子之间相互作用力的大小,使用旋转流变仪可以测量水凝胶粘度随剪切速率的变化情况。将水凝胶垫黏附在玻璃器皿、塑料器皿、泡沫板及志愿者手背上,其黏附性会更直观。

1.4.6 溶胀性能

水凝胶垫在 2 周内的溶胀性能通过测试水凝胶的质量变化来表征。将制备好的水凝胶垫样品浸泡于含 20 mL PBS 的离心管中,置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、70 r/min 的恒温振荡摇床中培养。培养到特定时间点 0 h、2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d、14 d 时将水凝胶垫取出,立即用滤纸吸去表面水分并称重(W_s)。随后将吸水溶胀的水凝胶垫进行冷冻干燥,称量得到干态水凝胶垫的质量(W_d)。溶胀度的计算公式为:溶胀度(swelling degree, SD) = $(W_s - W_d) / W_d$,溶胀比的计算公式为:溶胀比(swelling ratio, SR) = W_s / W_d 。凝胶含量的计算公式为凝胶含量

(gel content, GC) = W_d / W_s 其中 W_s 为吸水溶胀后水凝胶垫的质量, W_d 为干态水凝胶垫的质量。绘制溶胀度随时间变化的曲线。

1.4.7 超声图像质量评价

将制备的超声耦合水凝胶垫置于志愿者甲状腺、肘正中动脉、胆囊及大耳白兔腹部的皮肤创面上,采集超声图像并与市售医用超声耦合剂(对照组)比较分析。使用超声诊断仪测量水凝胶垫和市售医用超声耦合剂在志愿者的 5 个部位的探测深度,并计算平均值和标准差。

2 结果与分析

2.1 正交试验结果分析

正交试验结果见表 2,以拉伸强度为指标进行直观分析,由极差 R 确定主观因素顺序为 $B > A > C$,其中 A 因素 $K_3 > K_2 > K_1$, K_3 为最优水平。B 因素 $K_3 > K_2 > K_1$, K_3 为最优水平, C 因素 $K_3 > K_2 > K_1$, K_3 为最优水平,且各因素对拉伸强度无统计学差异($P > 0.05$)。从结果来看, $A_3B_3C_3$ 为最优处方,即 CS:AMPS:NIPAM 为 1:1.10:17.27,聚合温度为 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$,冻干时间为 72 h。

以超声图像质量为指标进行直观分析,由极差 R 确定主观因素顺序为 $A > B > C$,其中 A 因素 $K_1 > K_2 > K_3$, K_1 为最优水平, B 因素 $K_1 > K_2 > K_3$, K_1 为最优水平, C 因素 $K_1 > K_2 > K_3$, K_1 为最优水平,且各因素对图像质量评分无统计学差异($P > 0.05$)。从结果来看, $A_1B_1C_1$ 为最优处方,即 CS:AMPS:NIPAM 为 1:0.55:17.27,聚合温度为 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$,冻干时间为 24 h。

通过对拉伸强度和超声图像质量综合评估,最终选用条件 5 为最优制备条件,即 CS:AMPS:NIPAM 为 2:0.55:17.27,聚合温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,冻干时间为 48 h。在此条件下制备的水凝胶垫样品性能均较为优异,其拉伸强度为 (23.8 ± 2.2) kPa,超声图像质量评分为 (3.7 ± 0.8) 分。

2.2 胶体形态观察

水凝胶垫形成前混合物为流动的液体。随着水凝胶垫形成，溶液转化成具有一定固体形态的水凝胶垫，将模具倒置，无液体流出(图 1A)。本研究制备的样品质地光滑均匀，外观有光泽，呈透明状(图 1B)。

2.3 扫描电镜分析

如图 1C 所示，通过 SEM 可以观察到水凝

胶垫内部为均匀致密的三维多孔网络结构。

2.4 黏附性测试

水凝胶垫与玻璃器皿、塑料器皿、泡沫板及志愿者手背的黏附时间均超过 5 min，其具有较好的黏附性。如图 2A 所示，水凝胶垫具有较高的粘度，且粘度与剪切速率呈负相关，即随着剪切速率的增大，水凝胶垫的粘度逐渐减小，表明该水凝胶垫具有剪切稀化特性。

表 2 正交试验结果

Table 2 Orthogonal experimental results

	Test number	A	B	C	Tensile strength (kPa)	Image quality score
Tensile strength	1	1	1	1	11.8±1.7	4.7±0.5
	2	1	2	3	13.6±1.7	4.1±0.6
	3	1	3	2	17.3±3.7	3.5±0.8
	4	2	1	3	15.2±1.9	3.0±0.9
	5	2	2	2	23.8±2.2	3.7±0.8
	6	2	3	1	18.1±3.1	3.2±1.0
	7	3	1	2	9.2±1.8	0.5±0.6
	8	3	2	1	22.9±2.6	0.1±0.2
	9	3	3	3	29.6±2.1	0.0±0.0
	K ₁	14.2	12.0	17.6		
	K ₂	19.0	20.1	16.7		
	K ₃	20.5	21.6	19.4		
	R	6.3	9.5	1.8		
	Excellent level	A ₃	B ₃	C ₃		
Excellent combination	A ₃ B ₃ C ₃					
Image quality score	K ₁	4.1	2.7	2.6		
	K ₂	3.3	2.6	2.5		
	K ₃	0.2	2.2	2.3		
	R	3.9	0.5	0.2		
	Excellent level	A ₁	B ₁	C ₁		
	Excellent combination	A ₁ B ₁ C ₁				

A: CS:AMPS:NIPAM; B: Polymerization temperature; C: Freeze-drying time; R: The magnitude of the effect of the factor on the outcome; K: The sum of the indicators at each level.

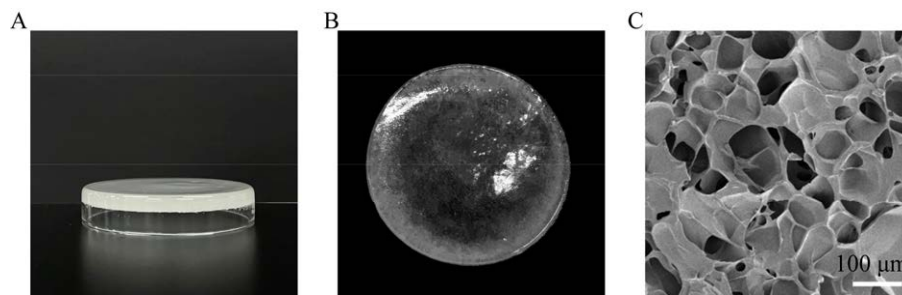


图 1 水凝胶垫外观和内部结构

Figure 1 Appearance and internal structure of hydrogel pads. A: Hydrogel pads are solid gel after forming. B: Hydrogel pads appearance are transparent and smooth colloid. C: Scanning electron microscope observation of the internal structure of hydrogel pads are three-dimensional porous network structure.

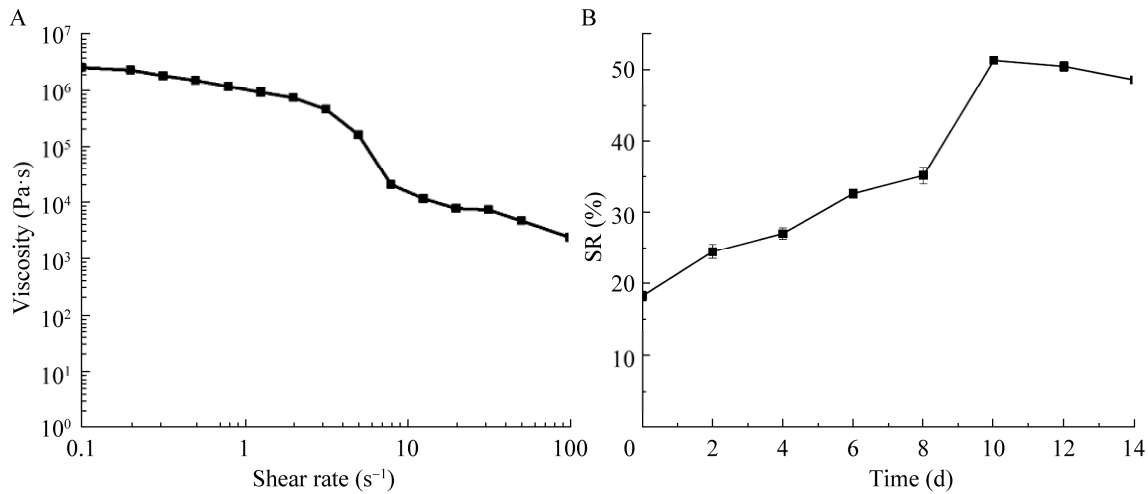


图 2 水凝胶垫粘度-剪切速率变化及溶胀动力学曲线

Figure 2 Changes in viscosity-shear rate and swelling kinetics curves of hydrogel pads. A: Viscosity-shear rate curve of hydrogel pads. B: Swelling kinetics curve of hydrogel pads at 14 days.

2.5 溶胀性能

水凝胶垫在 14 d 内的溶胀情况。如图 2B 所示, 随着时间的推移, 其溶胀度不断增加, 第 10 天时才出现缓慢下降现象。重复 3 次试验, 水凝胶垫 14 d 之后的溶胀比均大于 140%, 凝胶含量为 67.3%, 说明该水凝胶垫具有良好的溶胀性能。

2.6 超声图像质量评价

如图 3 所示, 将所制备的超声耦合水凝胶垫置于志愿者甲状腺、肘正中动脉及胆囊处, 能够获得质量良好的甲状腺、肘正中动脉及胆囊图像, 与对照组相比, 图像清晰度及透声程度相当。随后将水凝胶垫置于大耳白兔腹部的皮肤创面上, 如图 4 所示, 对照组为市售医用耦合剂组, 透过水凝胶垫能明显观察到兔肝, 水凝胶垫组与对照组所获得的超声图像无明显差异。使用超声诊断仪测量水凝胶垫和市售医用超声耦合剂在志愿者的 5 个部位检测探测深度, 水凝胶垫的探测深度为(9.59±4.11) cm, 超声耦合剂的探测深度为(9.41±4.09) cm, 二者无统计学差异($P>0.05$), 表明本研究所制备的超声耦合水凝胶垫具有优异的透声效果。

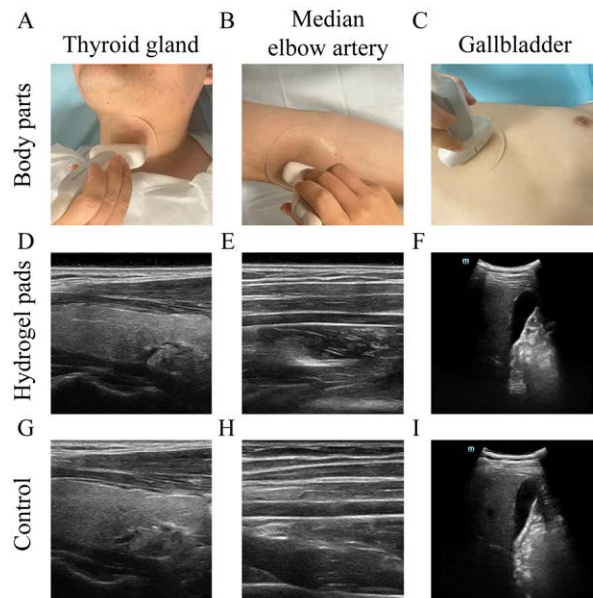


图 3 水凝胶垫用于志愿者超声图像质量评价

Figure 3 Hydrogel pads were used for ultrasound image quality evaluation in volunteers. A: Volunteers' thyroid. B: Volunteers' median elbow artery. C: Volunteers' gallbladder. D: Hydrogel pads placed in volunteers' thyroid ultrasound image. E: Hydrogel pads placed in volunteers' median elbow artery ultrasound image. F: Hydrogel pads placed in volunteers' gallbladder ultrasound images. G: Commercially available medical couplant for volunteers' thyroid ultrasound image. H: Commercially available medical couplant for volunteers' median elbow ultrasound image. I: Commercially available medical couplant for volunteers' gallbladder ultrasound image.

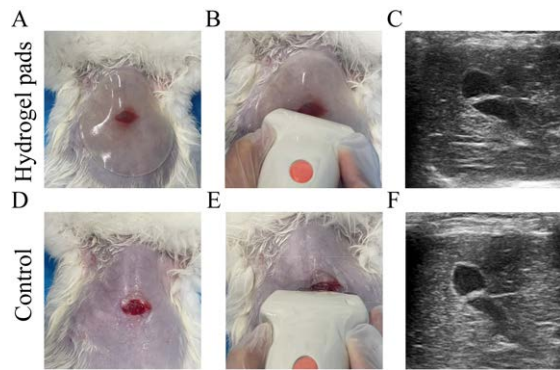


图4 水凝胶垫用于兔肝部超声图像质量评价

Figure 4 Hydrogel pads were used for rabbit liver ultrasound image quality evaluation. A: Hydrogel pads were placed on the skin wound of rabbit abdomen. B: Hydrogel pads were placed on the skin wound of rabbit abdomen ultrasonography. C: Hydrogel pads were placed on the skin wound of rabbit abdomen ultrasound image. D: Commercial medical couplant was applied to the skin wound of rabbit abdomen. E: Commercial medical couplant was applied to rabbit abdominal skin wound ultrasound examination. F: Commercial medical couplant was applied to rabbit abdominal skin wound ultrasound image.

3 讨论与结论

本研究采用了3因素3水平的正交试验优化制备工艺,通过9个不同试验条件制备超声耦合水凝胶垫,随后测试样品的拉伸强度及透声性能;并采用正交试验优化自由基聚合法制备基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫最佳工艺。优化后的超声耦合水凝胶垫的制备工艺为壳聚糖:2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸:N-异丙基丙烯酰胺的比例为2:0.55:17.27,聚合温度25℃,冻干时间48h。结果表明该工艺稳定、可行,可用于超声耦合水凝胶垫的制备,为超声检查提供了新材料。

水凝胶为三维网络结构,具有一定吸收液体的能力。在医疗领域中,尤其被用作伤口敷料时,水凝胶可以通过吸水溶胀性能来吸收伤口流出的组织液,同时保持创面环境湿润,防

止组织液大量流失而导致进一步损伤。另外,适宜的溶胀性能对于物质交换、药物释放和组织生长有显著的促进作用^[15-16]。本研究以壳聚糖为主要原料制备的超声耦合水凝胶垫具有良好的溶胀性能,可保持较长时间的稳定。此外,壳聚糖自身具有黏附、抗菌及止血性能,因此基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫可进一步应用于开放伤口的抗菌止血,但仍然需要进一步探索^[17]。

本研究中条件9制备的水凝胶垫拉伸强度最大,为 (29.6 ± 2.1) kPa,但其完全不透声。由于此条件下AMPS添加量较多,且聚合温度为37℃,而AMPS又与NIPAM共聚形成聚合物网络,当外界温度高于NIPAM的低临界相转变温度(low critical phase transition temperature, LCST)时,整个系统的熵增大,原始氢键减弱;聚合物链间的疏水作用起主导作用,水分子从疏水异丙基周围的水簇中释放出来,使聚合物链粘在一起。此时,整个凝胶网络处于弯曲聚集状态,使得水凝胶垫变得不透明,最终导致透光率和透声率急剧下降^[18]。条件1制备的水凝胶垫拉伸强度较小,为 (11.8 ± 1.7) kPa,但其透声性最好,超声图像质量评分为 (4.7 ± 0.5) 分(满分5分)。此条件下制备的水凝胶垫拉伸性能较差,可能是由于壳聚糖的添加量较少。通过对拉伸强度和超声图像质量的正交试验综合评估,选择条件5为最优制备条件。制备过程中,水凝胶垫的最佳聚合温度为25℃,在此温度下聚合的水凝胶垫成胶均匀,表面无残留物。4℃聚合时,仅有最下层溶液成胶,表面有较多未聚物质。37℃聚合时,水凝胶垫成胶较好,但胶垫整体收缩,且变为不透明状态。

现有超声耦合凝胶垫多以海藻酸钠和丙烯酰胺为原料制备,高光辉等以海藻酸钠为主要原材料制备了一种超声耦合凝胶垫,具有一定抗菌性,但透声效果未知^[19]。Sun等以丙烯酰

胺为主要原材料制备了一种新型超声耦合水凝胶垫,解决了传统液体超声耦合剂对表面结构成像效果不佳的问题,但应用范围较窄^[20]。本研究分析了不同制备工艺对基于壳聚糖的超声耦合水凝胶垫的成胶影响,制备的水凝胶垫具有良好的机械强度和优异的透声性,可用于腹部、浅表部位检查,获得与目前液态耦合剂相似的成像效果,为烧伤等失去完整皮肤或污染创面提供扫查声窗材料,并为基于壳聚糖的水凝胶材料研究提供了方法依据。

REFERENCES

- [1] AFZAL S, ZAHID M, REHAN ZA, SHAKIR HMF, JAVED H, ALJOHANI MMH, MUSTAFA SK, AHMAD M, HASSAN MM. Preparation and evaluation of polymer-based ultrasound gel and its application in ultrasonography[J]. *Gels*, 2022, 8(1): 42.
- [2] WINDSCHALL D, MALATTIA C. Ultrasound imaging in paediatric rheumatology[J]. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2020, 34(6): 101570.
- [3] SABUNCU S, JAVIER RAMIREZ R, FISCHER JM, CIVITCI F, YILDIRIM A. Ultrafast background-free ultrasound imaging using blinking nanoparticles[J]. *Nano Letters*, 2023, 23(2): 659-666.
- [4] CHEN LZ, ZENG GZ, GUO DK, LIU JH, ZHANG X, LIN ST, ZHANG K. Soft elastic hydrogel couplants for ultrasonography[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, 119: 111609.
- [5] 周舒毅, 朱敏, 刘忆颖, 曹舒惠, 蔡启轩, 聂慧, 张玉霞, 周洪福. 高分子止血材料研究进展[J]. *中国塑料*, 2022, 36(7): 74-84.
ZHOU SY, ZHU M, LIU YY, CAO SH, CAI QX, NIE H, ZHANG YX, ZHOU HF. Research progress of polymeric hemostatic materials[J]. *China Plastics*, 2022, 36(7): 74-84 (in Chinese).
- [6] BENTE K, RUS J, MOOSHOFER H, GAAL M, GROSSE CU. Broadband air-coupled ultrasound emitter and receiver enable simultaneous measurement of thickness and speed of sound in solids[J]. *Sensors*, 2023, 23(3): 1379.
- [7] 朱庆丽, 李昕, 徐兴亚. 一种医用消毒超声耦合剂微生物检验方法的研究[J]. *中国消毒学杂志*, 2023, 40(2): 88-90.
ZHU QL, LI X, XU XY. Study on method for microbiological examination of a medical disinfection ultrasonic couplant[J]. *Chinese Journal of Disinfection*, 2023, 40(2): 88-90 (in Chinese).
- [8] ZHANG G, YE HR, SUN Y, GUO ZZ. Ultrasound molecular imaging and its applications in cancer diagnosis and therapy[J]. *ACS Sensors*, 2022, 7(10): 2857-2864.
- [9] 邹伟华. 一种医用超声耦合垫及其制备方法: CN107510851B[P]. 2020-09-22.
ZOU WH. A medical ultrasonic coupling pad and its preparation method: CN107510851B[P]. 2020-09-22 (in Chinese).
- [10] CHENG FM, CHEN HX, LI HD. Recent progress on hydrogel actuators[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021, 9(7): 1762-1780.
- [11] GUTIERREZ AM, FRAZAR EM, X KLAUS MV, PAUL P, HILT JZ. Hydrogels and hydrogel nanocomposites: enhancing healthcare through human and environmental treatment[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2022, 11(7): e2101820.
- [12] LIANG YP, HE JH, GUO BL. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 12687-12722.
- [13] KANKARIYA Y, CHATTERJEE B. Biomedical application of chitosan and chitosan derivatives: a comprehensive review[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2023, 29(17): 1311-1325.
- [14] RISEH RS, HASSANISAADI M, VATANKHAH M, BABAKI SA, BARKA EA. Chitosan as a potential natural compound to manage plant diseases[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 220: 998-1009.
- [15] ZHOU Y, LIU GT, GUO SY. Advances in ultrasound-responsive hydrogels for biomedical applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10(21): 3947-3958.
- [16] SUN HQ, WANG S, YANG F, TAN MY, BAI L, WANG PP, FENG YY, LIU WB, WANG RG, HE XD. Conductive and antibacterial dual-network hydrogel for soft bioelectronics[J]. *Materials Horizons*, 2023, 10(12): 5805-5821.
- [17] YANG EK, HOU W, LIU K, YANG H, WEI WY, KANG HF, DAI HL. A multifunctional chitosan hydrogel dressing for liver hemostasis and infected wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 291: 119631.
- [18] CHEN Y, LIU T, WANG GY, LIU JZ, ZHAO L, YU YQ. Highly swelling, tough intelligent self-healing hydrogel with body temperature-response[J]. *European Polymer Journal*, 2020, 140: 110047.
- [19] 高光辉, 陈颖, 李林虎, 张丽丽, 张宇涵, 郑峰. 一种超声耦合贴片及其制备方法和应用: CN117085151B[P]. 2023-02-23.
GAO GH, CHEN Y, LI LH, ZHANG LL, ZHANG YH, ZHENG F. A type of ultrasound coupling patch, its preparation method and applications: CNCN117085151B[P]. 2023-02-23 (in Chinese).
- [20] SUN D, LIU J, XUE LJ, LI L, XIE DY, LI SL, LI SM, WANG XL, YIN DT, REN ZQ, BAI R, GUO W, LIU Y, CHEN CY. A solid ultrasonic coupling membrane for superficial vascular ultrasonography[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(9): 3545-3553.

(本文责编 郝丽芳)