

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2024.01.026

超支化聚合物在生物医学材料中应用研究进展

王懿明, 黎水娟, 王运楠, 杨岩, 李宗育, 戴咏川, 雷良才, 李海英

(辽宁石油化工大学石油化工学院, 辽宁抚顺 113001)

摘要: 超支化聚合物(HBPs)具有高活性功能端基,便于修饰改性,能够设计合成结构明确且具有特定功能的高分子材料,在生物医学领域具有潜在应用价值。可控/活性自由基聚合(CLRP)技术在聚合物合成领域受到广泛关注,并将其运用到医疗产品、纳米材料、航天器件等众多领域中。近年来,在合成具有生物可降解和生物相容性的HBPs的发展方面已取得了诸多进展,对HBPs在生物医学领域的最新研究进展进行了总结,重点介绍了HBPs在药物传递、基因转染、组织工程、抗菌/防污材料、生物医学成像等方面的应用,并对HBPs的发展前景进行了展望。

关键词: 超支化聚合物;生物医学材料;功能高分子;可控/活性聚合

中图分类号: TQ317 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2024)01-0163-07

Research progress on application of hyperbranched polymers in biomedical materials

WANG Yiming, LI Shuijuan, WANG Yunnan, YANG Yan, LI Zongyu, DAI Yongchuan, LEI Liangcai, LI Haiying

(School of Petrochemical Engineering, Liaoning Petrochemical University, Fushun 113001, China)

Abstract : Hyperbranched polymers (HBPs) have highly active functional end groups, which are easy to modify and synthesize polymer materials with well-defined structures and specific functions. They have potential application value in the biomedical field. Controlled/living radical polymerization (CLRP) technology has increasingly attracted extensive attention in the field of polymer synthesis and has penetrated into many fields such as medical products, nanomaterials, aerospace devices, etc. In recent years, significant progress has been made in the development of the synthesis of biodegradable and biocompatible HBPs. The latest research progress of HBPs in the biomedical field was summarized, focusing on their applications in drug delivery, gene transfection, tissue engineering, antibacterial/antifouling materials, biomedical imaging, and other fields and the development prospects of HBPs were also discussed.

Keywords : hyperbranched polymer ; biomedical material ; functional polymer ; controlled living polymerization

具有良好的生物降解和生物相容性能的超支化聚合物(HBPs),在生物医学领域有着潜在的应用价值,受到研究者的重视^[1-4]。特有的超支化结构使得HBPs具有不易结晶、短链网络和高活性端基等特性。通过控制合成、大分子自组装等^[5-6]技术,可以方便地调控HBPs的分子结构、聚集态结构,进而应用于多个不同的生物医学领域。此外,可以通过对末端活性官能团的特异性修饰,方便且有效地设计制备新型刺激响应性材料^[7]。迄今为止,HBPs在生物医学领域的研究取得了许多突破,有望在疾病诊断、组织工程、药物/基因传递、生物医学分析和抗菌/防污等各个领域得到应用^[8-11]。

1 在药物传递中的应用

具有良好的生物相容性的HBPs,可以与药物形成稳定

的配合物而不改变药物的药理特性^[12],是一种具有很高潜在应用价值的药物载体^[13]。由于结构的可设计性,可以根据特定的治疗和诊断需要,定制具有相应结构和终端功能的HBPs。

Sun等^[14]采用阳离子聚合和原子转移自由基聚合(ATRP)技术相结合的方法成功制备了以超支化聚甘油(HPG)为核和聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(PDMAEMA)为臂的双亲水性超支化接枝共聚物(HPG-g-PDMAEMA),并以香豆素-102作为模型药物,研究了超支化共聚物HPG-g-PDMAEMA的pH响应药物释放特性。研究表明,该聚合物HPG-g-PDMAEMA可以与模型药物形成胶束,当溶液pH值降至酸性时,胶束内的包膜药物可以迅速释放,但不能

基金项目: 国家自然科学基金项目(21544008)

通信作者: 李海英,博士,教授,硕士生导师,主要从事活性开环聚合与可控自由基聚合等方面的研究

收稿日期: 2023-11-03

引用格式: 王懿明,黎水娟,王运楠,等.超支化聚合物在生物医学材料中应用研究进展[J].工程塑料应用,2024,52(1):163-169.

WANG Yiming, LI Shuijuan, WANG Yunnan, et al. Research progress on application of hyperbranched polymers in biomedical materials[J]. Engineering Plastics Application, 2024, 52(1): 163-169.

一次性完全释放;当pH值再次升高时,药物可以部分重新包被到HPG-g-PDMAEMA胶束中。由于HPG和PDMAEMA均具有良好的生物相容性,因此HPG-g-PDMAEMA有望在生物医学和生物工程领域具有潜在的应用前景。

Zhang等^[15]通过开环聚合和铜催化叠氮-炔环加成(CuAAC)反应合成了以超支化聚酯Boltorn H40 (H40)为核心,聚(ϵ -己内酯)(PCL)和聚乙二醇(PEG)为臂的两亲性星形共聚物H40-star-PCL-a-PEG。两亲性星形共聚物亲疏水段之间的可酸裂解缩醛基团使其具有pH响应性。此外,该超支化共聚物在水溶液中可以形成具有良好稳定性和独特酸降解性的单分子胶束,这是抗癌药物载体所需要的。该胶束对于阿霉素类模型药物具有良好的体外释放行为和细胞内释放行为,在酸性环境中表现出加速药物释放的特征,对癌细胞(HeLa细胞)的增殖有明显的抑制作用,有望应用于癌症化疗的细胞内药物递送,以提高治疗的有效性。

SARAEI等^[16]采用ATRP技术合成了一种新型星状多臂

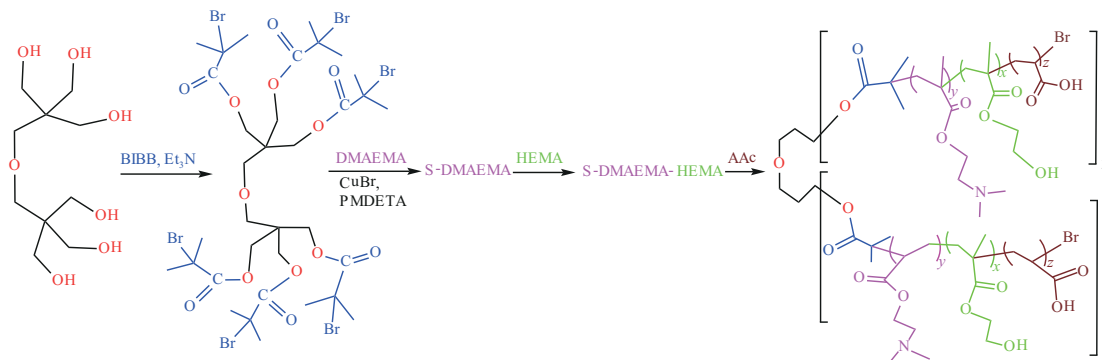


图1 P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)

Jaskula-sztul等^[17]合成了以超支化脂肪族聚酯(Boltorn®H40)为核、两亲性聚乳酸-b-聚乙二醇(PLA-PEG)嵌段共聚物为臂的超支化聚合物H40-PLA-PEG。通过自组装制备了负载有奥曲肽(OCT)的单分子胶束(H40-PLA-PEG/OCT),可作为胃肠道癌细胞靶向胶束,能够有效地抑制癌细胞的生长,具有较好的肿瘤靶向输送能力和抗肿瘤活性,且能显著降低药物的毒性。

由于 β -环糊精(β -CD)具有与客体分子进行超分子相互作用的独特结构,因此它是制备许多功能聚合物的常用嵌段。Wan等^[18]以 β -环糊精(β -CD)为前体,首先通过阴离子开环聚合(ROMBP)技术对 β -CD进行超支化修饰,得到带有羟基的 β -CD-HPG,随后将其羟基转化为胍基,得到 β -CD-HPG-EBA-HH,胍基的引入可以与抗癌药物表柔比星(EPI)形成动态胍键,这些动态键具有pH响应性,其中EPI可以在不同pH的环境下从载体中释放出来。因此将 β -CD-HPG-EBA-HH与EPI混合后,可以获得具有优异水分散性的含药高分子纳米颗粒,载药效率可达42.5%左右,药物释放呈pH依赖性。生物学实验表明,EPI负载的 β -CD-HPG-EBA-HH复合物经人肝癌细胞HepG₂内化后仍能保持其抗癌作用。

共聚物聚(甲基丙烯酸二甲氨基乙酯)-b-(2-甲基丙烯酸羟乙酯)-b-(丙烯酸)(P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)),合成路线如图1所示,此外,通过自组装形成共聚物纳米胶束,用于药物甲氨蝶呤(MTX)和阿霉素(DOX)的共递送。通过动态光散射(DLS)研究了不同pH值下星形三聚体的自组装行为,测量结果表明,pH值为4.0、7.4和9.0时,P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)胶束的平均粒径分别为23、145.2和268 nm。同时在不同pH值下的Zeta电位测量结果表明,P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)三元共聚物具有两性离子性质,等电点范围在pH值为5.5~6.5之间。对于DOX和MTX均具有较高的载药量和包封效率,对MTX的包封率为79.5%,而对DOX的包封率则高达97.1%。体外释放行为表明该纳米载体具有pH响应性。综上所述,P(S-DMAEMA-b-HEMA-b-AAc)三元共聚物由于其独特的物理化学性质,可以被认为是纳米医学应用(如药物输送)的潜在候选者。

基于这种方法,以及其独特的支化结构和 β -CD包合特性,许多其他新型功能性材料也可以被制造并应用于各种生物医学领域。

Qin等^[19]以2-溴-2-甲基丙酸-4-甲酰基苯酯(CHO-Br)、1-异氰基金刚烷(AdNC)和甲基丙烯酸为原料,采用Passerini三组分反应制得具有双键、溴基和金刚烷基的单体引发剂ABMA,将ABMA与单体甲基丙烯酸二异丙基氨基乙酯(DPA)通过ATRP技术进行共聚,制备了具有不同支化度的pH响应性聚甲基丙烯酸二异丙基氨基乙酯(hPDPA)超支化共聚物。研究中,通过精氨酸修饰的 β -环糊精(β -CD-PArg)对超支化聚合物上金刚烷基的分子识别,获得了具有pH响应性的超支化聚合物-肽偶联物hPDPA/PArg,由于肽带有正电性质,可以通过静电相互作用吸附透明质酸(HA),获得了pH响应性聚合物-肽杂化材料hPDPA/PArg/HA。研究了不同支化度的hPDPA/PArg/HA的自组装行为及其作为 β -拉帕醌(β -Lapa)药物载体的作用。结果表明,当pH=7.4时,两种杂化材料h₁PDPA/PArg₁₂/HA和h₂PDPA/PArg₈/HA在磷酸盐缓冲液中均可以自组装形成分散较窄且纳米级尺寸的囊泡,可以有效负载 β -Lapa;在酸性条件下(pH=5.0), β -Lapa可被

囊泡释放。 β -Lapa的释放导致活性氧(ROS)增加,与PArg反应生成一氧化氮(NO),ROS与NO之间的反应产生强细胞毒性过氧亚硝酸盐(ONOO $^-$),这种基于ROS和NO的协同治疗对癌细胞具有显著的抑制作用。

通过以上例子可以得出,具有良好的生物相容性和生物降解性的HBPs,是一类具有良好前景的药物靶向输送材料。由于HBPs结构的可设计性,可以根据药物和治疗的要求,定制特定的结构和功能,进而有效提高癌症的治疗效果,同时最大限度地减少不良副作用。

2 在基因转染中的应用

基因转染是指通过生化或物理方法将靶基因插入靶受体细胞,进而通过该基因段的表达产物,达到在基因水平上治疗疾病的目的。在传统基因转染研究中,病毒介导是主要的研究对象,通过病毒感染靶受体细胞来达到治疗目的^[20]。然而,由于病毒潜在的毒性不确定性,可能对人体产生有害作用。近年来非病毒载体转染基因引起了广泛的关注,目

前,超支化聚合物作为基因载体的研究较多,研究结果表明其转染效率高,且对人体无害。

Liu等^[21]首先合成了不同取代度(DS)的木质素(lignin)基大引发剂LnMI-1(DS=44.4%)和LnMI-2(DS=100%),进而通过ATRP技术高效地合成了不同取代度的具有木质素疏水主链和聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(PDMAEMA)亲水臂的两亲性超支化接枝共聚物LnPDMAEMA(如图2所示)。凝胶电泳实验研究结果表明,LnPDMAEMA共聚物的体外基因转染效率在很大程度上取决于PDMAEMA臂的链长和氮/磷酸盐浓度比(N/P)。当N/P大于5时,可与蛋白质自组装,形成100~200 nm的微颗粒,体现出较高的基因转染效率。一般来说,在N/P大于20时,转染效率则随着PDMAEMA长度的增加而降低。由木质素引发剂LnMI-1合成的共聚物LnPDMAEMA-1(N%为6.05%)在Cos-7,Hela和MDA-MB231细胞系中的转染效率最高。因此这类生物质基超支化接枝共聚物是一种潜在的非病毒基因传递载体。

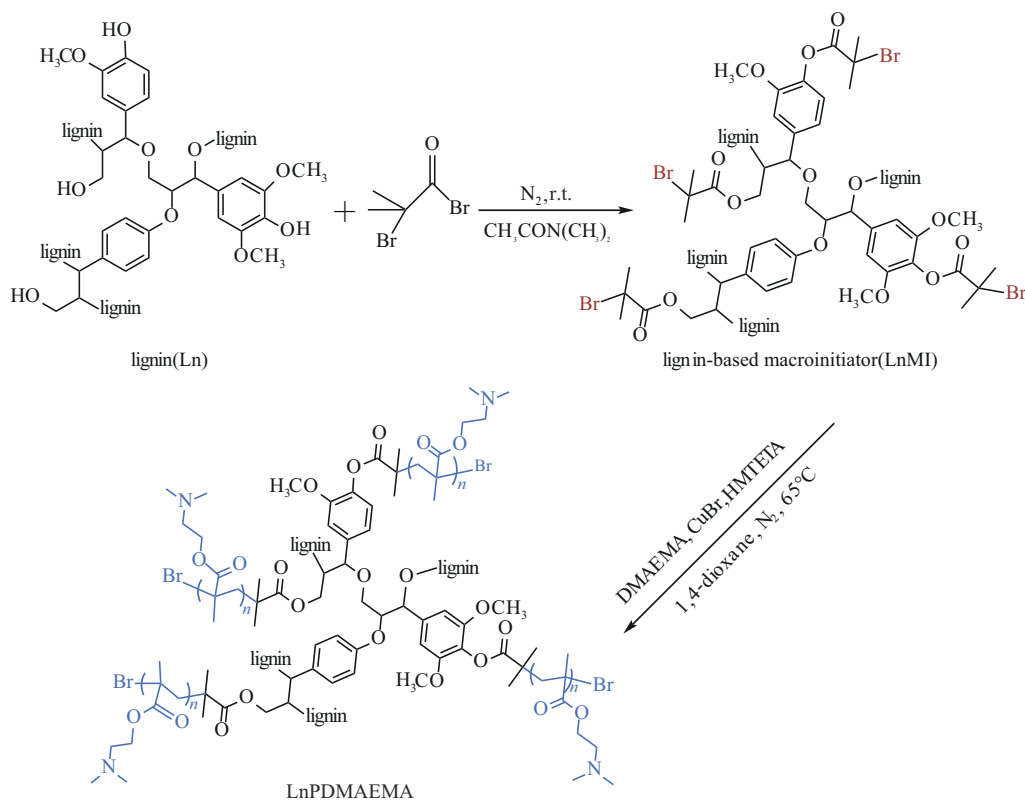


图2 两亲性超支化接枝共聚物LnPDMAEMA的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of amphiphilic hyperbranched graft copolymer LnPDMAEMA

Qi等^[22]合成了一系列基于金刚烷(Ad)、 β -环糊精(CD)和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯的阳离子型AB₂结构大分子(Ad-(CD-PGEA)₂,ACP)。ACP可以通过自组装形成多支化的超分子集合体(S-ACP)。S-ACP具有较好的DNA凝聚能力和转染性能,证明了超分子超支化拓扑结构对基因传递的积极作用。这种超支化聚合物构成的超分子结构为构建具有低毒性、高转染效率的新型基因传递系统提供了新思路。

Selianitis等^[23]首先采用可逆加成断裂链转移聚合

(RAFT)技术合成了以甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚(OEGMA)和甲基丙烯酸-2-(二异丙氨基)乙酯(DIPAEMA)为共聚单体的超支化共聚物电解质(POEGMA-co-PDIPAEMA),再与DNA分子进行络合,制备了pH和温度双响应的复合物纳米粒子P(OEGMA-co-DIPAEMA)/DNA,在血清蛋白存在的情况下,该复合物纳米粒子具有良好的稳定性。此外,体外细胞毒性研究结果证明其具有显著的生物相容性,特别是PDIPAEMA含量较低的共聚物。因此,该pH和温度双响应

纳米复合物粒子是一种无毒的基因传递材料。

3 在组织工程中的应用

HBP具有特殊的结构,可用来制备组织工程中的支架结构的制备,支持细胞生长^[24]。

Dong等^[25]以乙二醇二丙烯酸酯(EGDA)为原料,通过RAFT法制备了PEGDA超支化均聚物。由于大量的不饱和结构存在,超支化聚PEGDA可以在生理环境下与透明质酸快速交联,形成可注射的水凝胶用于细胞递送。此外,通过精确控制聚合物的分子量、丙烯酸酯官能度和环化/超支化聚合物的结构,可方便地调节凝胶的凝胶化速度和力学性能。该水凝胶能够保持良好的细胞活力,并能容易地采用其他生物活性物质修饰。

Massoumi等^[26]基于星形超支化共聚物(脂肪族聚酯-聚(D, L-丙交酯)-聚苯胺, S-HAP-PLA-PANI),通过电纺丝技术,制备了星形三元超支化共聚物纤维支架。S-HAP-PLA-PANI具有良好的电活性,可促进细胞的黏附、生长和增殖。由于聚乳酸(PLA)片段存在于三元共聚物链中,故该共聚物可生物降解,这解决了导电或电活性聚合物在生物体内应用的问题。场发射扫描电子显微镜结果表明, S-HAP-PLA-PNANI纳米纤维由于其超支化结构,为活细胞的扩散提供了更多的活性位点,因此细胞可以在其表面扩张更多。体外细胞实验证明,所制备的超支化共聚物纤维支架具有良好的生物相容性,并能促进成纤维细胞的黏附、增殖和生长。此外, S-HAP-PLA-PANI三元共聚物具有良好的溶解度和力学性能,易于作为支架材料加工。生物降解性、电活性以及力学性能的研究结果表明,该电纺丝支架可用于组织工程。

Hatamzadeh等^[27]基于超支化聚吡咯(HAPGnPPy)和聚己内酯(PCL)复合材料,通过电纺丝制备了聚合物纤维支架。该共聚物材料中HAPGnPPy组分提供了良好的电活性,PCL组分使得该复合材料具有可生物降解性。体外细胞实验证明,该聚合物支架具有良好的生物相容性,有助于肝癌细胞(HepG₂)的黏附、增殖和生长,有望应用于组织工程。

Haryanto等^[28]以超支化聚乙二醇(HPG)和聚环氧乙烷(PEO)为原料,利用电子束诱导交联制备了微孔水凝胶组织工程支架,用于组织工程。细胞毒性评价表明,HPG/PEO水凝胶支架具有作为细胞增殖和附着基质的潜力,有望作为一种潜在的新型组织工程支架材料。

由于传统的伤口愈合材料存在效率低、力学强度差、不可调节等问题,而反应性水凝胶在组织工程领域极具发展潜力。Xu等^[29]以聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)和甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)为原料,采用原子转移自由基聚合技术首次成功合成了超支化甲基丙烯酸缩水甘油酯聚乙二醇二丙烯酸酯共聚物(HB-GMA-PEGs)。由于醛基和二醇基之间的预交联反应,聚合物可以形成具有高吸水能力的棉状泡沫,经过后功能化获得了一系列预交联材料。随后,剩余的末端丙烯酸酯基团可以进一步聚合产生双交联结构,从而产生力学性能优异的水凝胶。此外,通过调整原料单体的投料比,

可以很容易地调节官能团密度、溶胀特性和力学强度。实验中通过改变聚合物中GMA的含量考察了新设计的双交联水凝胶的生物相容性,体外细胞毒性实验结果表明,GMA含量相对较低的水凝胶具有更好的生物相容性;PEGDA相对含量增加,水凝胶的生物相容性提高。此外,用一定量溶解的光引发剂浸泡在水中后,预交联材料可生成水凝胶,可用于覆盖伤口。紫外线照射后,水凝胶的硬度会显著增强。结果表明,这种具有高吸水能力的水凝胶可以作为伤口愈合的反应性生物材料。

Dong等^[30]以新型的具有多丙烯酸酯官能团的热响应性超支化聚乙二醇基共聚物为基础,通过“一锅一步”原位原子转移自由基共聚合的方法合成了一种物理和化学上可原位交联的水凝胶体系。首先通过原位ATRP法制备了以聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)、甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯(PEGMEMA)和甲基丙烯酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(MEO₂MA)为共聚单体的超支化共聚物PEGMEMA-MEO₂MA-PEGDA。这种超支化共聚物具有较低的临界溶液温度,可以在37℃左右形成物理凝胶。同时,利用巯基功能交联剂(3-巯基丙酸)季戊四醇四酞,经巯基迈克尔加成反应将超支化共聚物进行化学交联,得到了具有高丙烯酸酯官能团的交联凝胶。此外,为了提高水凝胶的力学性能,将细胞外基质生物聚合物即透明质酸与原位交联聚合物体系结合,开发了一种半互穿聚合物网络结构(semi-IPN),从而形成了一种原位交联水凝胶,在2D和3D细胞培养模型中,这种水凝胶的孔隙度显著增加,膨胀行为增强,细胞黏附性和活力也有所改善。总之,通过改变共聚物的丙烯酸酯含量和超支化结构,采用原位ATRP聚合方法可以很容易地调节凝胶性能,包括凝胶速率、网络密度、孔径、力学性能、溶胀和释放行为,从而使其具有良好的物理和化学交联性能,并具有独特的结构,为这种原位交联semi-IPN水凝胶体系提供了一种具有控制药物释放、细胞递送以及组织工程应用前景的潜力。

超支化聚合物具有独特的三维可调结构,极易形成多孔膜或水凝胶作为组织支架。HBPs可以为细胞黏附和生长提供良好的基质。此外,大量的高活性自由端基的存在,可以有效增加生物分子在高分子组织支架上的吸附能力。因此,HBPs在组织工程领域具有很高的应用潜力。

4 在抗菌/防污材料中的应用

抗菌材料是指对微生物具有杀灭或抑制生长的一类新型功能材料。作为有效的抗菌材料,超支化聚合物与生物分子非共价相互作用的灵活性和可调性显示出前所未有的优势,因此在生物医学及食品包装等领域^[31-34]都具有广阔的应用前景。

Medel等^[35]合成的一种吡啶修饰的超支化聚酯酰胺(P1000-Acid),对革兰氏阳性、革兰氏阴性、酵母菌等均显示出较高的抑菌活性。VASILEVA-TONKOVA等^[36]首次对吡啶修饰的超支化聚乙烯亚胺(P1000-Acid)进行了体外抑菌

活性测试,其结构如图3所示。结果表明,该聚合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌及酵母菌均有较强的活性,可以抑

制细菌生长并阻止生物膜的形成,具有良好的抗菌潜力,对革兰氏阳性菌株的抗菌效果更好。

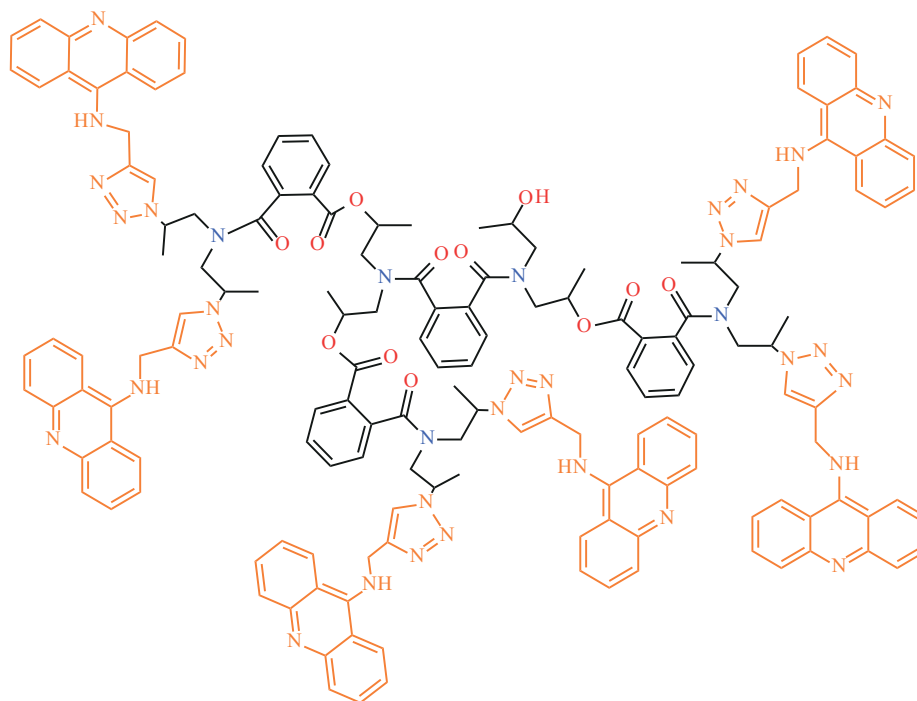


图3 P1000-Acrid的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of P1000-Acrid

Chen等^[37]合成了一种新型的基于十六烷基二甲胺的季铵盐超支化聚酯,并研究了其表面活性和微生物活性。在25℃时测定了该季铵盐超支化聚酯的表面活性,包括表面张力和临界胶束浓度。随着浓度的增加,表面张力值迅速下降,在浓度为 7.94×10^{-5} mol/L时最小,约为30.81mN/m,之后表面张力值随浓度的增加基本保持不变,表明超支化聚酯季铵盐阳离子表面活性剂正在形成胶束。季铵盐在其溶液中的胶束自由能在界面处表现出良好的吸附倾向。将其应用于真丝织物,对处理后的织物进行了对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌试验。真丝织物本身具有一定的抗菌性能,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别为34.11%和44.71%,而抗菌处理后的抑菌率分别达到99.06%和98.24%。织物经洗涤处理15次后,抑菌率均在70%左右。由此证明了超支化聚酯季铵盐优良的抗菌性能。以上研究结果表明,该超支化聚酯季铵盐在水溶液中具有极好的表面活性,经其水溶液处理后的织物对大肠杆菌和黄色葡萄球菌均具有良好的抗菌性能。

Kabel等^[38]以二芳胺和丙烯酸甲酯为原料,采用一锅法合成了新型超支化苯二胺/丙烯酸甲酯HB(PDMA)。研究结果表明,合成的HB(PDMA)对酵母菌、革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌具有广谱抗菌活性。此外,HB(PDMA)在 35000×10^{-6} (NaCl)的盐度下,对假单胞菌(*Pseudomonas* sp., R301)亦表现出良好的抗菌活性。

Li等^[39]首先用聚酰胺改性羧甲基纤维素多醛基衍生物,

合成超支化羧甲基纤维素亚胺衍生物(HPD)。然后,通过“一锅法”获得了一种新型超支化羧甲基纤维素接枝明胶膜(HPD/Gs)。研究结果表明,HPD/Gs薄膜具有良好的热稳定性和力学性能,对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有优异的抗菌性能,因此该材料在食品包装方面具有潜在的应用前景。

由金黄色葡萄球菌引起的细菌感染在世界各地都很普遍。据报道,载抗生素的水凝胶是一种很有前途的药物输送系统。然而,将抗生素直接掺入水凝胶后,其初始释放速度较快,导致抗生素在局部环境中出现亚抑制浓度,诱发细菌产生耐药性。壳聚糖是一种具有抗菌活性、生物降解性和无毒性的生物材料,但其在生理条件下的水溶性较差。为此,Wei等^[40]以季铵化壳聚糖(QCS)和克林霉素负载的超支化纳米颗粒(HDEV)为基础,制备了一种新型的双交联纳米复合水凝胶。制备的HDEV是以具有pH响应性的聚甲基丙烯酸-2-(二异丙基氨基)乙酯为内核、以亲水单体甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯与极性单体甲基丙烯酸-4-甲酰基-2-甲氧基苯酯形成的嵌段聚合物为外壳的超支化共聚物。HDEV在水介质中以单分子胶束形式稳定存在,可以将抗生素克林霉素负载于其疏水内核中。将HDEV和QCS通过交联反应制备了可注射双交联纳米复合水凝胶(QCS/HDEV^{GEL})。双交联纳米复合结构使水凝胶QCS/HDEV^{GEL}不仅具有良好的力学性能和注射性能,而且具有对局部环境的pH响应性。将双pH反应引入水凝胶中,观察到克林霉素在酸性环境下的可控释放,这可避免引起细菌的耐药性。抗菌实验结果表明,

该水凝胶对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有良好的抑菌活性,而且对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌也具有很好的抑菌活性,接近90%的细菌在接触水凝胶后被杀死。体外细胞毒性试验结果表明,该水凝胶具有良好的生物相容性,体外细胞存活率大于90%。综上,这种双交联纳米复合水凝胶具有潜在的抗菌应用前景。

Mcmahon等^[41]首先以聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)和甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯(PEGMEMA)为原料,在进料物质的量比为50:50的条件下,采用RAFT技术制备了多功能超支化共聚物。通过将PEGDA/PEGMEMA共聚物体系中的乙烯基官能团与巯基修饰的透明质酸进行“点击”巯基型迈克尔加成反应,制备了原位交联水凝胶体系。随后将抗菌磺胺嘧啶银(SSD)包封在共聚物体系中,制备了一种先进的抗菌伤口护理敷料。与直接外用SSD相比,该水凝胶对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌具有持续的抗菌活性,此外,体外毒理学评估表明,这种水凝胶具有低浓度的包封SSD,可以支持嵌入的人脂肪源性干细胞(hADSCs)的存活,并抑制上述病原体的生长。研究表明,低浓度(1.0% w/v) SSD包封的水凝胶可以作为干细胞的载体系统,具有抑制病原体生长的能力,且对hADSCs无不良影响。

5 在生物医学成像中的应用

生物医学成像是基于先进的生物医学成像探针与现代检测模块相结合的新兴技术。目前用于定位和检测生物异常或生物疾病类型的最常用的生物医学成像方法有磁共振成像(MRI)、单光子发射计算机断层扫描、正电子发射断层扫描以及光学成像等^[42-43]。通常在生物医学成像过程中需要在生物体内介入探针材料。与其他介入材料相比,超支化聚合物探针材料具有合成方便、结构可控、性能多样等特性,受

到研究者广泛关注。

Long等^[44]通过可降解超支化聚酯 Boltorn H40(H40)、聚乙二醇单甲醚和苯基硼酸封端的AIE荧光染料(PhB(OH)₂)为原料,采用一锅法制备了一种新型的两亲性荧光有机材料H40-star-mPEG-PhB(OH)₂。该荧光材料在水溶液中形成的均匀球形纳米粒子(FNPs),具有体积小、水分散性好、发光性强、光稳定性好、细胞毒性低等特点。此外,FNPs具有良好的生物相容性,有望用于生物成像探针材料。

Kalva等^[45]以疏水性四苯基乙烯(TPE-OH)、异佛尔酮二异氰酸(IPDI)和超支化聚甘油(HPG)为原料,制备了一种具有聚集诱导发光(AIE)活性的超支化荧光材料,其合成路线如图4所示。该材料具有良好的水溶性和光稳定性,可自组装成具有TPE核和HPG壳的核-壳型纳米颗粒(TPE-HPG FNPs)。采用耗散粒子动力学模拟方法研究了TPE-HPG聚合物在水和乙醚中的聚集行为,由于TPE的AIE特征聚集,这些TPE-HPG纳米颗粒在水溶液中表现出强烈的蓝色发光。细胞活力测定和荧光显微镜成像结果表明,TPE-HPG荧光聚合有机纳米颗粒具有较低的细胞毒性和良好的生物相容性。综上所述,该纳米颗粒具有优异的荧光性能、均匀的尺寸、较高的水分散性和较低的细胞毒性。对L929和CT26细胞的荧光显微镜成像结果表明,这种纳米颗粒是一种优良的细胞成像探针材料。

Fuchs等^[46]以甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯、甲基丙烯酸三氟乙酯和适合于药物分子后偶联的单体合成了一种用于¹⁹F磁共振成像(MRI)造影剂的超支化聚合物。将阿霉素(DOX)和多西紫杉醇(DTX)通过胺键结合到合成的超支化聚合物上,而喜树碱(CPT)则通过二硫键负载到该聚合物分子上。这些药物DOX,DTX或CPT通过刺激反应,从超支化聚

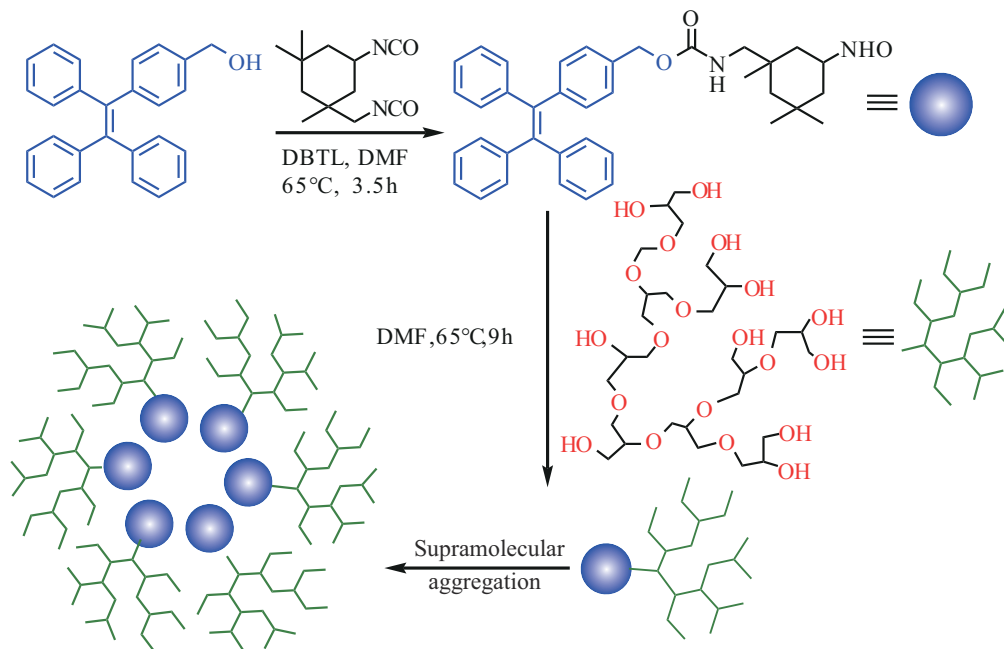


图4 AIE-活性HPG的合成路线

Fig. 4 Synthesis route of AIE-active HPG polymer

合物载体上释放,可使 ^{19}F T_2 松弛时间相应增加,表现为 ^{19}F MR图像强度的增加。

HBP s多变的结构和大量的端基官能团,可以通过非共价键或共价键作用,捕获标记分子,从而用于制作各种生物医学成像探针,如核成像、光学成像、超声成像和磁共振成像。因此能够在分子水平上观察生物现象是基于HBP s的生物医学成像探针最重要的优势之一。

6 结语

近年来,已有大量关于超支化共聚物在生物医学领域应用相关的报道,表明了该领域的研究正在快速发展。但就目前的相关研究而言,仍然处于实验室阶段,距离实际应用还存在一段距离。对于HBP s的研究,接下来应聚焦在两个方面。一方面,利用可控聚合技术,合成一些具有特定结构和性能的功能性超支化共聚物。另一方面,结合HBP s的优异性能,不断探索该类材料在生物医学、聚合物电解质领域、界面自组装及纳米科学等各领域的应用,以尽快实现商业化。

参考文献

- [1] HUO Lianyi, et al. Key Engineering Materials, 2021, 28(11):45–50.
- [2] ICHIKAWA H, et al. Synthetic Metals, 2009, 159(9):973–976.
- [3] YAN Deyue, et al. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2011: 10–18.
- [4] VOLLAS A, et al. Polymers, 2018, 10(8):912–931.
- [5] CAI Yingjun, et al. Electrochimica Acta, 2020, 340: 135 990 – 135 998.
- [6] 崔海青,等.辽宁石油化工大学学报,2018,38(3):29–34.
CUI Haiqing, et al. Journal of Liaoning Petrochemical University, 2018, 38(3):29–34.
- [7] KAWAI R, et al. ACS Omega, 2019, 4(10):14 242–14 250.
- [8] KAVAND A, et al. Journal of Controlled Release, 2020, 321: 285–311.
- [9] 史学涛,等.应用化工,2021,50(11):3 115–3 118.
SHI Xuetao, et al. Applied Chemical Industry, 2021, 50(11):3 115–3 118.
- [10] 毕研刚,等.生命科学,2021,33(08):1 037–1 046.
BI Yangang, et al. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2021, 33(08): 1 037–1 046.
- [11] ABBINA S, et al. Journal of Materials Chemistry. B, 2017, 5(47): 9 249–9 277.
- [12] MAKSIMOV A, et al. Chinese Journal of Polymer Science, 2022, 40(12):1 567–1 585.
- [13] BAI Ting, et al. Journal of Materials Science, 2020, 55(22):9 525–9 537.
- [14] SUN Xiaoyi, et al. Science in China Series, 2009, 52:1 703–1 710.
- [15] ZHANG Shan, et al. Macromolecular Bioscience, 2017, 17(3): 258–268.
- [16] SARAEI M, et al. Polymer International, 2019, 68(10): 1 795 – 1 803.
- [17] JASKULA-SZTUL R, et al. Biomaterials, 2016, 91. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2016. 03. 010.
- [18] WAN Weimin, et al. Colloid and Interface Science Communica-
tions, 2021, 42. DOI:10.1016/j.colcom.2021.100425.
- [19] QIN Yan, et al. Nanomaterials, 2023, 13(11):1 725–1 742.
- [20] RODRIGUES P R, et al. Colloids and Surfaces. B:Biointerfaces, 2022, 222. DOI:10. 1016/j.colsurfb.2022.113032.
- [21] LIU Xiaohong, et al. Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, 2015, 125:230–237.
- [22] QI Miao, et al. Polymer Chemistry, 2016, 7(26):4 334–4 341.
- [23] SELIANITIS D, et al. Pharmaceutics, 2023, 15(6):1 627–1 642.
- [24] FEIG V R, et al. Nature Communications, 2018, 9(1). DOI: 10. 1038/s41467-018-07487-1.
- [25] DONG Yixiao, et al. Polymer Chemistry, 2015, 6(34): 6 182 – 6 192.
- [26] MASSOUMI B, et al. International Journal of Polymeric Materi-
als and Polymeric Biomaterials, 2018, 67(13):808–821.
- [27] HATAMZADEH M, et al. International Journal of Polymeric
Materials and Polymeric Biomaterials, 2020, 69(17):1 112–1 122.
- [28] HARYANTO, et al. Journal of Biomedical Materials Research.
Part A, 2016, 104(1):48–56.
- [29] XU Qian, et al. ACS Macro Letters, 2018, 7(5):509–513.
- [30] DONG Yixiao, et al. Journal of Materials Science. Materials in
Medicine, 2012, 23(1):25–35.
- [31] EL-GENDI A, et al. RSC Advances, 2020, 10(41):24 169–24 175.
- [32] 龙思宇,等.工程塑料应用,2023,51(10):186–191.
LONG Siyu, et al. Engineering Plastics Applications, 2023, 51
(10):186–191.
- [33] AHMED S, et al. Critical Reviews in Food Science and Nutrition,
2020, 62(11):11–14.
- [34] 张思雨,等.化工新型材料,2022,50(12):193–198.
ZHANG Siyu, et al. New Chemical Materials, 2022, 50(12):
193–198.
- [35] MEDEL S, et al. European Polymer Journal, 2018, 102:19–29.
- [36] VASILEVA-TONKOVA E, et al. Fibers and Polymers, 2019, 20
(1):19–24.
- [37] CHEN Kun, et al. Journal of Surfactants and Detergents, 2014, 17
(6):1 081–1 088.
- [38] KABEL K I, et al. Materials, 2020, 13(9):2 076–2 093.
- [39] LI Yan, et al. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2023, 11
(19):7 323–7 333.
- [40] WEI Shibo, et al. International Journal of Biological Macromol-
ecules, 2020, 155(9):153–162.
- [41] MCMAHON S, et al. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016,
8(40):26 648–26 656.
- [42] SAADATI A, et al. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2021,
142:116 308–116 327.
- [43] MA Hengchang, et al. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018,
10(23):20 064–20 072.
- [44] LONG Zi, et al. Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, 2017, 150:
114–120.
- [45] KALVA N, et al. Dyes and Pigments, 2020, 186. DOI: 10.1016/j.
dyepig.2020.108975.
- [46] FUCHS A V, et al. Polymer Chemistry, 2017, 8(34):5 157–5 166.