

高分子纳米粒

沈 红*, 杨 飞, 贝建中, 王身国*

(中国科学院化学研究所, 北京 100190)

摘要: 纳米粒作为一种新材料, 已在许多领域呈现出了其特有的应用价值。高分子纳米粒是纳米粒的一个分支, 本文结合对纳米粒的一般介绍, 着重说明了高分子纳米粒在制备方法、本体和表面性能的改进, 以及形貌结构可调控等方面的特点; 最后, 通过近年来高分子纳米粒在生物医学领域的应用研究实例, 对高分子纳米粒在生物医学领域的重要意义和应用前景进行了探讨。

关键词: 高分子纳米粒; 制备方法; 形貌结构的调控; 生物医学应用; 药物控制释放; 组织工程

引言

众所周知, 任何材料的实际应用及其应用范围都是与该材料的理化性能及形貌结构密切相关的。纳米粒(Nanoparticles)是指在三维空间中至少有一维处于纳米尺寸(0.1~100nm)的人造固态微粒, 称纳米尘埃或纳米尘末。正是由于纳米粒的超小尺寸, 使其具备了超常的穿透性、渗透性和极大的比表面等其它材料没有的特性, 从而成为一类新的、有望在各领域得到应用的新材料^[1,2]。如今, 基于TiO₂、SiO₂、Au等纳米粒的自驱动微纳米马达^[3,4], 基于聚己内酯高分子单晶的多功能纳米马达^[5,6], 以及基于碳纳米管的超导材料^[7]等等不同材质和形貌结构的纳米器件的研制成功, 进一步证明了纳米粒的重要用途和潜在的应用前景。而超小尺寸所赋予纳米粒能渗透细胞膜、能沿神经、血管和淋巴等移动的能力, 使纳米粒会选择性地在机体内特定的组织结构或细胞中累积, 从而使将药物直接输送到体内特定细胞或组织的靶向给药和靶向治疗成为可能, 因而更显示了纳米粒在生物医学领域的重要应用价值。由此, 纳米粒作为一类新材料已越来越受到各个领域的关注^[8~13]。

1 纳米粒的特性与分类

如前所述, 任何材料的应用及其应用范围都是与该材料的理化性能及形貌结构密切相关的, 而材料的理化性能又决定于该材料的材质。由于“纳米粒”只是符合上述尺度范围的所有材质和所有形貌结构微粒体的总称。因此, 由于材质和形貌结构的不同, 不同纳米粒的应用范围和应用效果也会有所不同。

从材质上对纳米粒分类, 则有金属纳米粒、无机纳米粒和有机高分子纳米粒之分^[14~25]。例如: 以金、银、铁、铅、钛等金属, 金属的氧化物, 以及不同金属组成的合金为材质的纳米粒为金属纳米粒; 以碳、二氧化硅、磷酸钙、羟基磷灰石、生物陶瓷等无机材料为材质的纳米粒为无机纳米粒; 而以纤维素、胶原、脂质体、壳聚糖等天然高分子为材质和以聚乙烯、聚四氟乙烯等合成高分子为材质的纳米粒则一并称为(有机)高分子纳米粒。

从纳米粒的形貌上区分, 则有纳米球、纳米椭球、纳米棒、纳米线(见图1)^[26]、纳米囊泡、纳米薄片、纳

10.14028/j.cnki.1003-3726.2020.09.001

收稿: 2020-03-30; 修回: 2020-08-09;

基金项目: 北京市自然科学基金(2182093), 国家重点研究与发展计划项目(2016YFC1102500), 国家自然科学基金(51103165);

* 通讯联系人, E-mail: shenhong516@iccas.ac.cn; wangsg@iccas.ac.cn.

米管、大复合纳米胶束(LCM)、大复合纳米囊泡(LCV)、大复合纳米棒(LVR),以及无定形、蛋壳形、多孔球形等纳米粒之分;而从纳米粒的结构上区分,则有实心、空心、表面光滑、表面多孔等纳米粒之分^[27~35](见图 2)。

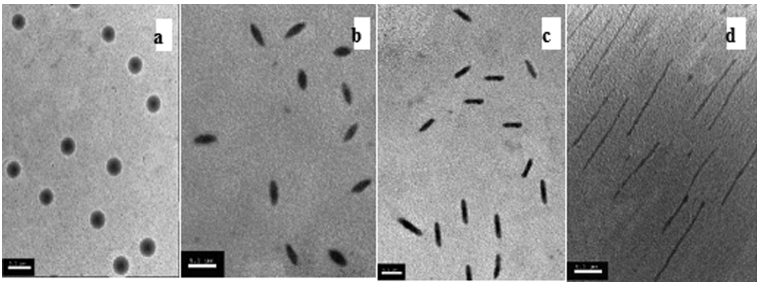


图 1 不同 PEO(10,000)/PLGA 比例的 PLGE 纳米粒电镜形貌图(×100k)^[26]
(a)纳米球;(b)纳米椭球;(c) 纳米棒;(d)纳米纤维

Figure 1 TEM micrographs of PLGE nanoparticles with different ratio of PEO(10,000)/PLGA^[26]
(a) Nanospheres; (b) Nanoellipsoids; (c) Nanorods; (d) Nanofibres

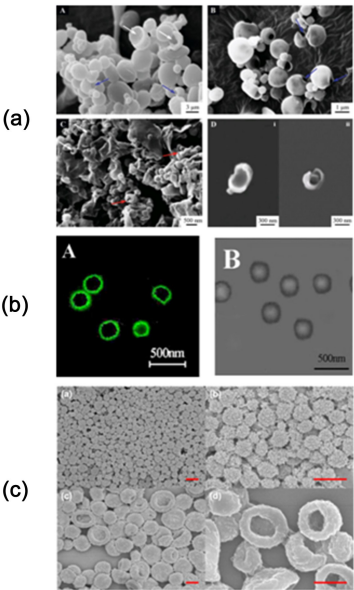


图 2 各种形貌结构的纳米粒

(a) 空心葡聚糖大分子纳米球^[36]; (b) 空心壳聚糖纳米球^[37]; (c) 空心聚乙烯基磺酸(PVSA)纳米粒子^[38]

Figure 2 Various morphological structured nanoparticles

(a) Hollow dextran macromer nanospheres^[36]; (b) Hollow chitosan nanospheres^[37]; (c) Hollow poly(vinyl sulfonic acid) nanoparticles^[38]

鉴于纳米粒的化学稳定性对纳米粒的实际应用和应用范围有直接影响,因此根据纳米粒在有水、或在有水或酶存在环境下的化学稳定性,可区分为生物惰性纳米粒和生物可降解纳米粒两类。对在有水或有水和酶存在的环境下都能保持保持化学稳定性,纳米粒材料的分子组成、分子量和化学性质不发生变化的纳米粒归类为生物惰性纳米粒,如金、银、钛等金属纳米粒;碳、二氧化硅、陶瓷等无机纳米粒;纤维素、甲壳素等天然高分子纳米粒,以及聚乙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚四氟乙烯等合成高分子纳米粒等等。而对如镁、锌等金属以及它们的氧化物、合金等金属纳米粒,如磷酸钙、磷酸三钙、碳酸钙等无机物纳米粒,如胶原、脂质体、壳聚糖、淀粉等源自动、植物或动物组织衍生物的天然高分子纳米粒,以及如聚乳

酸、聚己内酯、聚乙交酯等人工合成高分子的纳米粒,由于这些纳米粒材料的化学稳定性较差,在有水或有水和酶存在的环境下会发生蚀解、水解或降解反应,使材料的分子组成、组分发生变化,或分子链断裂、分子量变小、分子结构发生变化,而最终导致材质的理化性能和纳米粒形貌结构发生变化的纳米粒,则一并归类为生物可降解纳米粒^[39]。

鉴于纳米粒的材质与形貌结构同样关系到纳米粒的应用范围和应用效果,由此理化性能和形貌结构各异的一系列纳米粒正好可为电子、机械工程、物理、医学等各领域提出既有重要应用价值、又有潜在应用前景的新材料以供选择^[2~6]。

2 高分子纳米粒的特点

2.1 高分子纳米粒的材质种类多

合成高分子纳米粒是由合成高分子加工制得的纳米粒。由于合成高分子是由一种或多种单体通过聚合反应而制得的大分子,因此可以根据分子设计、通过调节和控制高分子的组分(即单体的种类)、组成(即不同单体间的比例)、各组分在分子链中的排列组合形式、高分子的结构及分子量,制得具有不同性能的合成高分子^[40,41];再进一步通过对合成高分子的成粒加工,就可获得高分子的组成、结构与理化性能不同,同时形貌和结构也不相同的一系列合成高分子纳米粒。因此,最终呈现为高分子纳米粒无论在材质,还是在形貌结构与品种规格等各方面都比金属纳米粒和无机材料纳米粒更为丰富多彩的事实。

例如,聚苯乙烯(PSt)是疏水性高分子、聚丙烯酸(PAA)是相对亲水的高分子,两者都是较通用的高分子材料。当将单体苯乙烯(St)与单体丙烯酸(AA)共聚时,可以得到 St 与 AA 以不同排序形式(无规、嵌段或接枝)、或由不同链段长 PSt 与 PAA 构成、分子量不同的一系列共聚-(苯乙烯/丙烯酸)[P(St/AA)]。由于 St 与 AA 的亲/疏水性不同,不同 St/AA 比的 P(St/AA)的亲/疏水性也不相同。如果制得的是聚苯乙烯-聚丙烯酸两嵌段共聚物(PSt-*b*-PAA),由于高分子链中既有化学稳定性好且疏水性的 PSt 链段、又有相对亲水的 PAA 链段,因而是一种具有两亲性的生物惰性高分子。由此可见,通过调节 St/AA 比例,就可得到一系列具有不同亲/疏水性和理化性能、生物惰性的 St-AA 共聚物。同样,对于如羟基乙酸(GA)和羟基丙酸(LA,即乳酸)这样由植物纤维素发酵而得到的羟基酸,通过缩聚反应可分别制得它们的均聚物——聚-(羟基乙酸)(PGA)、聚-(羟基丙酸)(PLA,即聚乳酸),以及共聚物——聚-(羟基乙酸/羟基丙酸)(PLGA)。由于这些聚羟基酸分子主链上有大量的酯键,在体内的体液作用下会由于酯键的水解而使高分子主链断裂、降解、分子量下降。由于它们降解的最终产物 GA、LA 都可在体内通过三羧酸循环而被代谢成水和二氧化碳,或被机体吸收,或从体内排出而不在体内产生残留,因此被许多国家 FDA 批准作为可植入体内的生物可降解高分子材料^[42~51]。

当上述的 GA 与 LA 共聚反应采用聚乙二醇(PEG)为引发剂时,得到则是以亲水性的 PEO 为中间链段、相对疏水性的 PLGA 为两端链段的聚(乳酸/乙醇酸)-聚氧乙烯-聚(乳酸/乙醇酸)三嵌段共聚物(PLGA-PEO-PLGA,简称为 PLGE)。这样就可以根据分子设计,通过调控 GA/LA 比例、大分子引发剂 PEG 的分子量和用量,以及(LA+GA)同 HO-(PEO)-H 的比例,制得一系列具有不同亲/疏水性、不同理化性能和降解速率的生物可降解 PLGE 三嵌段共聚物^[26,52~54]。

因此可见,仅就 St 与 AA 以及 GA 与 LA 两组单体,就可制得兼具不同亲/疏水性、不同理化性能和不同化学稳定性的两大系列高分子材料,从而可为制备符合应用要求的纳米粒提供可选择材料,这是金属和无机材料不可能具有的特性。

2.2 高分子纳米粒的制备方法多

如前所述,纳米粒是人工制造的微粒体。由于合成高分子都有其特征的玻璃化转变温度(T_g)和熔融温度(T_m),在环境温度低于 T_g 时,高分子呈玻璃一样硬脆的玻璃态;在环境温度高于 T_g 但低于 T_m 时,呈橡胶一样坚韧且富有弹性的橡胶态;而在环境温度高于 T_m 时,则就熔融成可以流动的液态。此

外,由于许多高分子还可在一定的溶剂中溶解,成为可以流动的高分子溶液,因此高分子材料既可采用对一般硬脆性固体材料的机械粉碎或研磨方法等机械加工技术制备纳米粒,亦可采用对一般液体材料的高压喷雾方法、电喷纺方法、三维打印方法、乳液成型方法等技术制备纳米粒。此外,由于有些高分子在合成过程中是先成为微乳滴,然后才成为固体微粒,由此可通过对聚合反应条件的调控而直接制备该高分子的纳米粒。因此,高分子纳米粒具有比其它材质纳米粒更为多种多样的制备方法。

2.3 高分子纳米粒的形貌结构多、且可控

如上所述,高分子纳米粒有球状、椭球状、棒状、纤维状、片状、管状及无定形等不同形貌,以及实体、囊泡、多孔等不同结构之分。由于所制得的高分子纳米粒形貌结构不但同纳米粒的制备方法有关,而且还会受到高分子材料的组分、组成及其分子结构的影响;因此使通过改变材料高分子的组分、组成和分子结构来调控纳米粒的形貌结构成为了可能(详见“3. 高分子纳米粒的制备技术”),从而导致高分子纳米粒比金属纳米粒和无机材料纳米粒具有更为多种多样形貌结构。

2.4 高分子纳米颗粒的表面可以改性

由于许多高分子的分子主链上都富有可以反应的官能基团,所以这些高分子的纳米粒表面也会存在有同样的基团,从而使通过化学、物理或化学与物理相结合的方法对高分子纳米粒施行表面改性成为了可能^[40, 55~58]。

化学改性法是采用化学反应或接枝反应等手段来改变纳米粒的表面基团、以改变纳米粒表面的亲水性或荷电性来实现将不同性能的基团或分子结合到纳米粒表面,使纳米粒表面具有所希望的亲/疏水性和荷电性的方法^[55,56]。例如:通过对 PLGA 纳米粒进行胺化反应使之成为交联点,然而再将聚乙烯亚胺(PEI)接枝到 PLGA 纳米粒上,以改善 PLGA 纳米粒的表面亲水性(见图 3)^[57]。

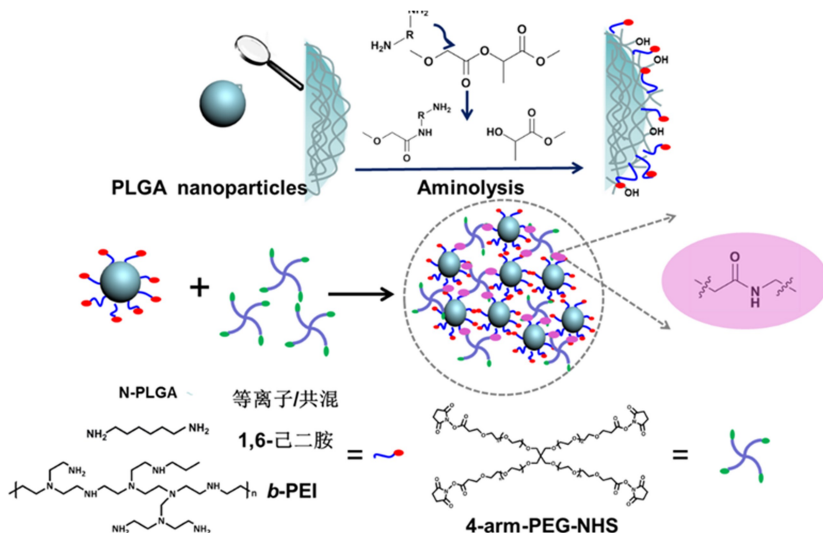


图 3 PLGA 纳米粒子的功能化和纳米粒子杂化水凝胶的形成^[57]

Figure 3 Functionalization of PLGA nanoparticles and forming of nanoparticles hybrid hydrogels^[57]

化学改性法的缺点是由于纳米粒是超小的粒子,采用化学改性处理时会接触到不同的试剂和溶剂,由此可能会导致高分子纳米粒原有形貌结构和分散性的变化。因此对高分子纳米粒而言,化学改性法不是理想的表面改性方法^[58,59]。

等离子体是由中性原子或分子、激发原子或分子、自由基、电子或负离子、正离子和辐射光子组成的第四状态^[56]。等离子体改性法是在材料不热解不烧蚀、本体性能不受影响情况下,诱导材料表面聚合物激发、电离或键断裂的表面处理方法。通过调控等离子体处理的参数、将纳米粒在一定气氛下进行等离子体处理,就可因表面基团的变化而使纳米粒的表面亲水性和荷电性发生改变。但是此法的缺点是,随

着放置时间的增长,由于等离子体的热运动内移而导致表面改性效果下降。

物理与化学相结合法是利用等离子体处理后高分子纳米粒表面荷电基团同配体、活性物质或药物分子间的静电作用而使它们锚定在纳米粒表面的表面处理方法。该法可在保持纳米粒原有形貌结构与分散性不改变的情况下,由于所锚定的特定基团和分子链而改变纳米粒表面的亲水性和荷电性,同时还具有对配体、活性物质或药物的荷载和缓释的功能^[56,63](见图 4 和表 1)。

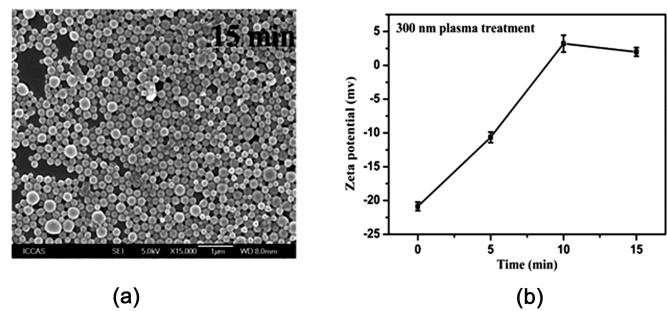


图 4 等离子体修饰的 PLGA 纳米粒子在 NH₃ 气氛下的形貌和表面电位^[63]

Figure 4 The morphology and surface potential of PLGA nanoparticles modified by plasma under NH₃ atmosphere^[63]

表 1 在 NH₃ 气氛下等离子体修饰的 PLGA 纳米粒子的表面元素组成^[63]

Table 1 Surface elemental composition of PLGA nanoparticles modified by plasma under NH ₃ atmosphere ^[63]					
样品	C(at. %)	N(at. %)	O(at. %)	O/C	O/N
PLGA	57.50	0	42.60	0.74	—
5 min-PLGA	61.38	2.24	31.49	0.51	14.05
10 min-PLGA	60.95	4.14	32.31	0.53	7.80
15 min-PLGA	59.81	3.98	36.21	0.61	9.10

等离子体改性法是通过引入特定的官能团或其它分子链来实现高分子纳米粒表面改性的技术,此法的表面改性程度可以通过改变等离子体处理的工艺条件来予以调控(见图 4 和表 1),因此是一种既能保持纳米粒原有形貌结构和分散性,又快速且不需使用有机溶剂的绿色表面改性技术。鉴于经等离子体处理的纳米粒还具有能把其它分子锚定在其表面,以赋予高分子纳米粒提高生物相容性和荷载药物等分子的功能,因此是高分子纳米粒较理想的表面改性方法^[64~72]。

2.5 高分子纳米粒的应用范围阔广

纳米粒的材质、形貌结构和表面性质对纳米粒的实际应用具有决定性的影响。由于高分子纳米粒不仅材质种类多、形貌结构可以调控,而且纳米粒的表面还可以改性,因此,可将高分子制成有不同表面亲水/疏性、不同表面荷电性(正电荷、负电荷和中性)、表面有不同基团(羟基、硫醇、氨基和羧基等)、呈不同形状(球形、椭圆形、棒状、纤维状等)、不同结构(实心、空心等)和不同表面(光滑、粗糙、多孔、起皱等)的高分子纳米粒(见图 1 和图 2)。由此,高分子纳米粒可比金属纳米粒和无机纳米粒具有更多种类、更多形貌结构和更多表面性能的纳米粒,以供各种不同应用的需要,因此高分子纳米粒可望比其它材质纳米粒拥有更为阔广的应用前景^[36~38]。

3 高分子纳米粒的制备技术

与其它材质的纳米粒相比,高分子纳米粒的制备方法多:不但可采用一般材料通用的机械加工技术制备,还可采用高压喷雾技术、溶剂萃取技术、分子自组装制备技术,以及悬浮法、单体聚合法、超临界流体法和膜乳化法等技术制备。

3.1 机械破碎技术

机械破碎技术是经典的颗粒成型技术。但对高分子材料而言,必须增加冷却工序,在 高分子材料冷却到其 T_g 温度以下后,才能被破碎成为纳米粒。

机械破碎技术虽然方法简单、应用范围较广,但是经该技术制得的纳米粒的粒径分布一般都较宽,纳米粒的形貌结构也很不一致。此外,由于温度越低、高分子材料越硬脆、就越容易被破碎,因此高分子材料常需经过多次的冷却、破碎和筛分后才能达到要求的粒径范围。特别是制备纳米尺寸的微粒时,所要求的粒径越小,需经过的冷却、破碎和筛分步骤也越多,导致能耗更大、耗时更多,对环境的污染也更大。因此对高分子纳米粒而言,机械破碎技术并非是理想的制备技术。

3.2 高压喷雾技术

基于许多高分子材料在环境温度高于其熔融温度(T_m)时会熔化成为可流动的熔体,因此可先将高分子材料加热熔化,然后采用高压喷雾装置将高分子材料的熔体喷入温度低于其 T_m 的冷却室,使喷出的高分子熔体微滴凝固,从而得到高分子微粒。而对能在溶剂中溶解的高分子材料,则可将高分子材料溶于溶剂后,利用高压喷雾装置将高分子溶液喷出成为高分子溶液雾滴。然后再采用减压干燥的方法,在减压环境下脱除高分子溶液雾滴中的溶剂,使高分子析出而得到高分子纳米粒。

由于对熔体而言是温度越高熔体的流动性越好;对溶液而言则是浓度越低,粘度越小,流动性越好;而对高压喷雾工艺而言是喷雾压力越大,喷孔口径越小,喷出的雾滴就越小,因此可以通过对高分子熔体的加热温度、或对所配制的高分子溶液的浓度,或对高压喷雾装置喷孔大小和喷雾压力等的调控,以制得符合要求尺寸的高分子纳米粒。

3.3 溶剂萃取技术

以上述的 PLGA-PEO-PLGA 三嵌段共聚物(PLGE)为例:由于 PLGE 具有能溶于有机溶剂 THF 而不溶于水,但 THF 与水有很好互溶性的溶解特性,当将 PLGE-THF 溶液注入用机械或超声高速搅拌下的水介质后,就会立即在水介质中形成分散的 PLGE-THF 微滴。随着微滴中的 THF 逐渐被水萃取而溶入水中,PLGE 微滴就成为固态的 PLGE 纳米粒而析出,如图 3 所示^[26, 52]。根据搅拌速度越快,所形成的液滴越小的原理,因此通过调节水介质的搅拌速度,可制得相同材质,而粒径不同的一系列 PLGE 纳米粒。

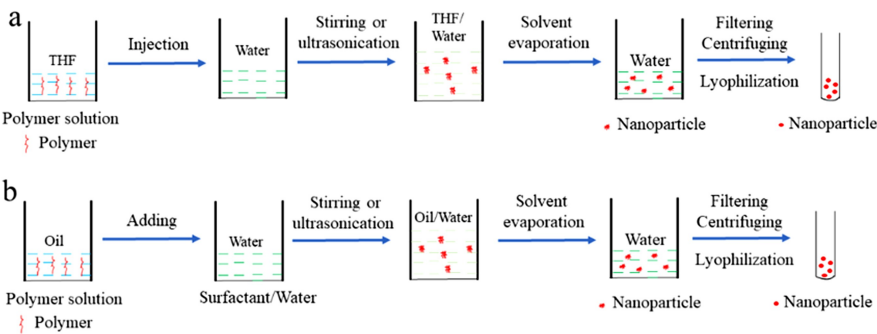


图 5 高分子纳米粒制备方法示意图^[52]
(a) 纳米沉淀法; (b) 乳液法

Figure 5 Schematic representation of preparation methods of polymeric nanoparticles^[52]
(a) Nanoprecipitation; (b) Emulsion

同样原理,如果在上述采用高压喷雾技术制备纳米粒时,将从喷口喷出的高分子溶液雾滴喷入与该高分子溶液的溶剂有良好互溶性、而对该高分子材料不溶的第二介质,则也会因高分子溶液雾滴中的溶剂被第二介质萃取,高分子材料被析出,而制得该高分子的纳米粒。

3.4 基于分子自组装的技术

对于如上述的 PLGE 那样的三嵌段共聚物,由于该高分子主链的中间嵌段是亲水性(PEO)链段,两端是相对疏水的(PLGA)链段,因此当将 PLGE-THF 溶液注入水相形成 PLGE-THF 微滴过程中,会由于疏水性(PLGA)链段在不良溶剂(水相)中自然产生的为减小与不良溶剂的接触而自动收缩、相互缠结以降低自由能而形成内核;亲水性(PEO)链段则由于自然具有的向水取向、迁徙富集,使 PEO 链段呈向水相取向以增加表面自由能、增大表面积而形成外层;所以最终形成的是由亲水性(PEO)链段为外层包裹疏水性 PLGA 链段核、呈核壳结构的 PLGE 微滴。这样在经过干燥、脱去微滴中所包裹的水分后得到的就是外层亲水、内核疏水的(PLGE)纳米粒。

由于处于微滴外层的亲水性 PEO 链段间存在的相互排斥作用,使 PLGE 微滴自然地具有向增大表面积、增加表面自由能的变化趋势,因而随着亲水性 PEO 链段与疏水性 PLGA 链段比例(PEO/PLGA)的增大,使所形成的 PLGE 微滴的形貌也从表面积和表面自由能都最小的球形(见图 1a),向表面积和表面自由能都增大的椭球形(见图 1b)、棒状(见图 1c)和线状(见图 1d)等形貌变化,从而在除去微滴外层中所包裹的水分后,最终可得到呈不同形貌的 PLGA 纳米粒,如图 6 所示^[26]。

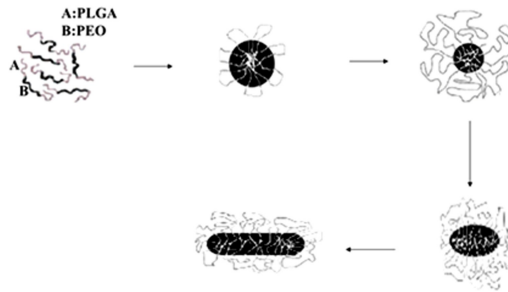


图 6 PLGE 纳米粒的形貌随 PLGE 共聚物中 PEO/PLGA 比例增加的变化^[26]
箭头方向表示 PEO/PLGA 比值的增加。

Figure 6 Shape-change of PLGE nanoparticles with enhancing ratio of PEO/PLGA in the PLGE copolymers^[26]
The direction of arrows indicated increasing the ratio of PEO/PLGA.

此外,高分子纳米微滴的干燥方法对最终得到的纳米粒结构有重要的影响。例如:在低于 PLGE 的 T_g 和水的冰点环境下,由于 PLGE 分子呈玻璃态、其分子中的 PLGA 链段处于僵硬而不能活动的状态;而届时 PLGE 分子中被 PEO 链段所结合的水分也已被冻结成为固态,导致 PEO 链段的形态不能发生变化。因此,如果在这样环境下对 PLGE 纳米微滴进行冷冻干燥,得到的就是表层为多孔的亲水性 PEO 组分、内核为疏水性 PLGA 组分、呈核壳结构的 PLGE 纳米粒。而在温度高于 PLGE 的 T_g 环境下对 PLGE 纳米微滴进行脱水干燥时,由于在该温度下 PLGE 分子中的 PLGA 和 PEO 链段都能自由取向,因此随着水分子的脱去,PEO 链段间的间隔也就逐渐减小,最终形成表层为致密结构的亲水性 PEO 组分、内核为疏水性 PLGA 组分、呈核壳结构的 PLGE 纳米粒^[26]。

同样原理,对于中间为相对疏水性链段、两端为相对亲水性链段的三嵌段共聚物,当将此共聚物的溶液在高速搅拌条件下注入对其亲水性链段不溶的油性介质并被分散成为纳米微滴时,由于其疏水性的链段自然地向油性介质取向、迁徙富集而成为纳米微滴的外层,而亲水性链段则在油性介质中自然收缩、相互缠结而成为纳米微滴的内核那样呈核壳结构的纳米微滴。因此,在冷冻干燥后得到的将是由致密的疏水性表面和海绵状多孔亲水性内核构成的纳米粒。而在高于该共聚物的 T_g 环境下脱水干燥时,得到的则是由致密的疏水性表面和亲水性内壁的中空纳米囊泡。

由此可见,对于有些合成高分子,即使是其组分相同,但是由于不同组分间的比例以及处理时的工艺条件对高分子分子自组装的影响,从而制得或形貌相同结构不同、或结构相同形貌不同、或形貌结构都不同的一系列相同组分的纳米粒。这也是其它材质所不具备的高分子纳米粒制备方法的一大特点^[26]。

3.5 其它制备方法

悬浮法技术是将高分子溶于与水不相容的有机溶剂(如二氯甲烷)所得的高分子溶液注入用机械(或超声)高速搅拌、且含有适当表面活性剂的水相介质时所形成油相微滴进行脱溶剂处理,随着高分子溶液的逐渐浓缩,高分子渐渐固化,从水相析出而成为悬浮液。进一步地对此悬浮液进行过滤、离心和冻干处理,就可得到该高分子的纳米粒^[73~76]。

单体聚合法技术,即通过单体聚合直接制得高分子米粒。例如,当将由单体(例如丙烯酰胺、丙烯酸酯、氰基丙烯酸酯等)溶于含有表面活性剂(如聚山梨酯-20、吐温 80 等为等)注入剧烈搅拌中但无引发剂的(酸性)水体系中所形成的单体小乳滴,通过引发剂或高能辐射引发聚合,就可得到该单体聚合物的纳米粒^[29]。

超临界流体法包括超临界溶液的快速膨胀法(RESS)和超临界抗溶剂法(SAS)。RESS 法是将喷嘴快速喷射出高分子溶液喷入超临界流体(如 CO₂ 流体),使之冷却成为高分子溶液的雾粒,然后随着超临界流体的快速挥发而固化、分散成高分子纳米粒。该法具有不污染环境、所形成的纳米粒纯度高、无溶剂残留的优点^[29~31]。SAS 方法则是将用泵加压喷出的高分子有机溶剂溶液雾滴嘴喷出,使之所形成的高分子溶液雾滴与沉淀池中的超临界 CO₂ 流体混合;随着高分子溶液雾滴中的有机溶剂迅速扩散进入超临界流体,高分子纳米粒就从有机溶剂和超临界 CO₂ 流体的混合溶剂中析出,得到高分子纳米粒^[32,33]。

4 高分子纳米粒在生物医学领域的潜在应用

纳米粒的超小粒径、超常穿透性和巨大比表面特性,使其在有些领域得到了实际的应用,因而受到了各领域的广泛关注。鉴于高分子纳米粒还具有许多其它材质纳米粒所不及的性能以及其在生物医学领域呈显出的应用潜能,表现出了越来越重要的应用价值和临床应用前景^[77]。

4.1 作为纳米药物释放体系的载体

所有药物释放体系中真正起到对疾病治疗作用的是药物,载体只是起荷载药物的作用。一般的药物释放体系都是由于混合、溶解、吸附或静电作用而将药物荷载在载体上的复合体。药物释放过程则是药物从载体的表面释出进入体液,载体中的药物又逐渐从浓度高的载体内部向药物浓度低的载体表面扩散、然后再从载体表面释出、溶入体液,直至载体所荷载的药物完全释出、溶入体液的过程。因此药物载体的材质会直接影响到对药物的溶解和扩散能力,亦即影响到对药物的荷载能力、释放速率及可以持续释放的时间;而载体的大小和表面积则直接影响到药物释放的载药量、药物释放的速率,以及药物释放的靶向性,因此对药物治疗效果具有直接的影响。

纳米粒的最大特征是尺寸超小、穿透性超强、比表面超大;而超小的尺寸和超强的穿透性正好赋予了纳米粒可以穿透不同器官和组织的能力。鉴于不同粒径微粒的穿透性也不相同,这样就有望利用纳米粒粒径小、穿透性强的特性,通过将以纳米粒为载体的药物释放体系使药物直接输送到体内不同的病患器官和组织(见表 2),以实现药物的靶向治疗^[78]。

表 2 不同粒径颗粒在体内可达到的部位^[78]
Table 2 Different size particles in the body can reach the site^[78]

颗粒粒径	在体内的导向
大于 12μm	会阻滞在毛细血管末端,或停留在肝、胃及带有肿瘤的器官中
7~12μm	可通过静脉注射被肺摄取
2~12μm	可被毛细血管网摄取,不仅可以达到肺,而且可以达到肝和脾
1μm	是白血球最易吞噬物质的大小
0.1~0.2μm	可通过静脉、动脉或腹腔注射,被网状内皮系统的巨噬细胞从血液中吸收
小于 50nm	能穿过肝脏内皮或通过淋巴传输到脾和骨髓,也可达到肿瘤组织和肝脏

例如,同样以聚(乙交酯-丙交酯-己内酯)三元无规共聚物[PGLC,其中 G/L/C=27/63/10(摩尔比)]为载体、荷载 5-氟尿嘧啶(5-Fu)量同为 12%(wt),而粒径分别为 36、68 和 100nm 的三个 5-Fu/PGLC 体系的 5-Fu 的释放速率是 36nm>68nm>100nm(见图 7)。从而表明,粒径越小的纳米粒比表面越大,用以释放药物的表面越大,药物的释放速率就越快;因而更有利于对病患部位实现药物的高浓度释放,以期获得更好的治疗效果^[79]。

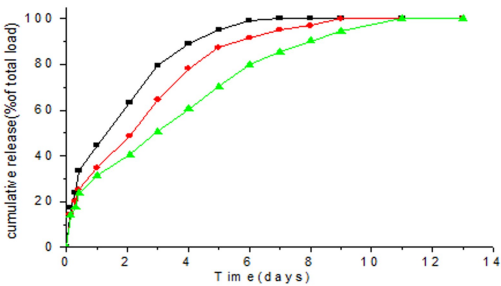


图 7 粒径对 5-Fu/PGLC 体系的 5-Fu 释放速率影响^[79]

粒径: —▲—; 100 nm; —●— 68 nm; —■— 36 nm

Figure 7 Effect of diameter of 5-Fu loaded PGLC nanoparticles on release late of 5-Fu^[79]

Mean radius: —▲—; 100 nm; —●— 68 nm; —■— 36 nm

而对体积与载药量都相同,但是形貌不同的椭球形与球形聚苯乙烯纳米载药体系的药物释放速率比较可见,由于椭球形纳米载药体系的表面积比球形纳米载药体系表面积大,因此药物释放速率是椭球形体系快于球形体系;由此可进一步说明纳米药物释放体系的形貌结构对药物释放速率的影响,从而可作为药物释放体系形貌结构设计的参考^[80~83]。

鉴于高分子纳米粒材质的种类多、理化性能可调、纳米粒的形貌结构可调控,而且可以通过表面处理以提高纳米粒表面对药物荷载能力,因此特别适用于作为要求快速、长效、靶向释放、并且能以多种方式给药的药物释放体系的药物载体,以用于制备治疗不同疑难病症的药物释放体系。

(1)癌症治疗 纳米粒最重要和有价值的应用是制备抗肿瘤的药物释放体系。例如,利于粒径小于 200 nm 的载药纳米粒可以有效穿透血脑屏障而聚集于脑部来实现对脑部肿瘤释药^[85];粒径小于 70 nm 的载药纳米粒可穿过人体的骨组织以对进行骨髓中的癌症细胞的治疗等结果^[81],这说明采用纳米粒载药体系可实现抗肿瘤药物的缓释,延长药物在肿瘤内的存留时间,且因其具有的靶向释药功能而可减小药物对正常细胞的毒害,从而在减缓肿瘤生长和延长肿瘤患者存活时间的癌症治疗方面,具有比采用一般载体的药物释放体系具有更为重要和广泛的应用价值^[82~88]。

(2)基因治疗 具有生物活性的基因或蛋白质类大分子药物已广泛应用于对癌症、糖尿病、遗传病和其它疑难杂症的治疗;然而如何实现对这些具有生物活性和特殊分子结构的大分子实现有效输送、传递以及释放,一直是基因治疗和转基因的研究难题。由于用高分子纳米粒为载体时,基因等生物大分子是依靠静电作用或吸附作用而被荷载在高分子载体表面的,这样基因等大分子的生物活性可得到有效的保护。此外,使用高分子纳米载体还可克服采用一般药物载体时所存在的由于基因等生物大分子的扩散能力差、导致释放速率慢的缺点;因此不仅可以利用纳米粒超小体积和巨大表面积实现对这些生物大分子的快速释放,而且还可实现直接将基因药物送达病灶部位的靶向释放,使基因治疗的疗效得以提高^[1, 81~89]。例如,以明胶和 DNA 聚集体基础的纳米基因传递系统,可以有效地传递抗囊性纤维化基因药物以治疗囊性纤维化^[86,87];利用 PEI-PLGA 纳米粒传递 DNA,以治疗各种肺部疾病;用聚阳离子(如壳聚糖)修饰的 PLGA 纳米粒实现基因药物的传递^[86,87, 91]等等,都显示出非常良好的应用前景。但如今利用高分子纳米粒为载体的基因药物释放体系大多还处于临床前的动物模型试验阶段,还未真正在临床

得到应用^[92]。

(3)实现对器官病灶部位细胞的靶向给药 由于载药纳米粒的超小体积,因此在采用静脉注射方式给药进入血管后,可迅速地在血液中分散而不会导致血管的堵塞。此外,由于载药纳米粒进入血管后,会传送到网状内皮系统以及如肝脏和脾脏等主要器官,可以直接进入病变器官的细胞,因此既能对药物起到保护作用,也利于降低由于药物的非特异性聚集而引起的毒副作用^[93,94]。此外,鉴于巨噬细胞在艾滋病的免疫病理中的重要作用,还可将高分子纳米粒用作为抗病毒药物的载体,用以直接将抗病毒药物送至巨噬细胞以治疗艾滋病(见表 2)^[95~96],由此进一步表明了纳米药物释放体系的重要用途和应用前景。

(4)高效定量给药 纳米药物释放体系的巨大比表面既利于实现对药物高浓度和持续释放,也可极大地增加药物同病灶部位的接触面积,从而使药物的利用率得到提高。例如,通过将荷载抗人类免疫缺陷病毒药物的纳米药物释放体系在病灶部位富集的给药方式,实现对抗人类免疫缺陷病毒药物的高浓度释放,以增强药物的疗效^[97]。同样,给大鼠口服荷载硝苯地平 的 PCL 或 PLGA(LA/GA 的摩尔比为 1/1)纳米药物释放体系后,由于纳米载体对硝苯地平的高浓度和持续释放,使疗效得到了明显的提高^[97~99]。

(5)眼药滴剂 眼药水使用方便,通过将眼药水直接滴入眼内以治疗眼病是传统的眼药给药方式。但是眼水滴入眼内后很快就会流失;而且即使滴入眼内的眼药水也会由于泪水的作用而被稀释和流出,因此传统的眼药水明显地存在着药物浓度低、作用时间短和疗效差的缺点。由于荷载眼药的纳米粒不但具有极好的分散性(见图 4a,b),用它配制的纳米眼药滴剂可与传统眼药水一样清澈透明、有极高的稳定性(见图 4c,d),而滴入眼内的纳米眼药滴剂既不会引起眼睛的不适感,不会被排斥,而且滴入后眼药仍可马上通过角膜吸收。此外,由于纳米眼药滴剂中有相当量的载药纳粒会被粘附在角膜和眼球上,因而还可以持续地释放药物,以保证在相当一段时间内房水中达到一定的眼药浓度,而较低浓度的眼药也不会对眼产生毒副作用,因此纳米眼药滴剂具有比传统的眼药水更好的治疗效果^[84]。

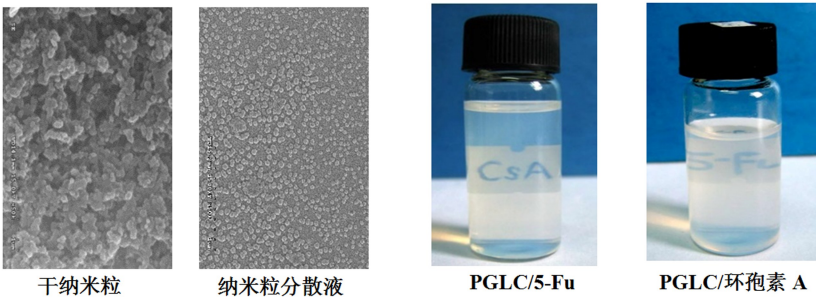


图 8 纳米眼药释放体系^[84]
Figure 8 Nanoeye drug delivery systems^[84]

例如,将由前述的 PGLC 纳米粒为载体所制备的荷载 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和环孢素 A(CsA)的 PGLC/5-Fu 和 PGLC/CsA 纳米药释放体系,在配制成 PGLC/5-Fu 和 PGLC/CsA 纳米眼药滴剂并且滴入角膜移植的鼠眼,对抑制鼠角膜移植后的免疫排斥反应具有非常良好的疗效^[84]。此外,用载有卡替洛尔(Carteolol)的 PCL 纳米粒(或纳米胶囊)配制的眼药滴剂比商品卡替洛尔眼药水也有更显著的降低眼内压、减少对心血管副作用疗效。而荷载梅替普洛尔(Metipranolol)的纳米眼药滴剂在治疗眼内压增高的动物模型中也显示了明显的疗效^[100]。这些结果都表明了纳米药释放体系在用于眼药滴剂方面的良好应用前景。

(6)用于定位显影 鉴于纳米载体具有荷载或包裹其它物质的功能,因此当将纳米粒荷载或包裹造影剂或放射性物质(放射性的碘、钨、钨等)后就有望成为新型的纳米显影剂^[101]。例如,采用声振技术对包裹有低沸点液体或难溶气体的天然高分子纳米粒实施交联后制得的纳米级显影剂。由于这样的显影

剂粒径均匀、储存稳定性强,在经静脉注射进入血管后具有类似红细胞在人体的血液动力学特点,从而可在体内血管中稳定循环而不对人体产生毒副作用。这样的显影剂既可用于估算冠状动脉阻塞后危险心肌和梗死面积,也可以用于负荷超声心动图判断缺血心肌和存活心肌,以及用于解剖病理结构的鉴别,因此在作为经静脉注射的纳米心肌声学造影剂方面具有广泛的用途^[102~105]。如果将溶血药物结合到这样的显影剂上后,还有望成为兼具对心梗进行预报和治疗的多功能显影剂^[106]。

(7)作为组织工程细胞支架的改性添加剂 细胞支架是组织工程的三要素之一,由于支架的作用是使细胞在其上粘附、分化和增殖,因此细胞支架必须具有良好的细胞亲和性和一定生物降解速率。目前研究较多的细胞支架大多是由聚(羟基酸)(PHA)(如PGA和PLA)等所制备,由于它们的亲水性较差,因此存在有支架与细胞间的亲和性差、且营养物质难以进入支架内的缺点。生长因子用于具有促进细胞生长和繁衍的功能,因此也是组织工程的三要素之一。由于生长因子容易失活,因此采用一般方法添加的生长因子利用率都较低。因而,如何提高细胞支架的亲水性和生长因子的利用率是组织工程亟待解决的课题;而表面改性的高分子纳米粒的出现为此难题的解决提供了可能。当将经表面改性后亲水性得到提高,且荷载了生长因子的生物降解高分子纳米粒作为添加剂加入细胞支架后,不仅由于支架的亲水性得到提高而使支架与细胞间的亲和性得以改善,营养物质可以容易进入,而且由于所荷载的生长因子活性得到了保护,可从支架上缓慢释放,大大促进了细胞在支架上的生长和繁衍,从而促进组织的再生修复^[71]。进一步地,当在支架中同时添加荷载有抗癌药物或抗结核等药物的纳米粒时,从支架缓慢释放出的抗癌药物或抗结核药物还具有防止因患者体内残存有癌细胞或结核菌而导致再生组织中癌症或结核病再复发的可能,因而是一类有良好应用前景的多功能组织工程细胞支架^[13,107~111]。

5 结语

高分子纳米粒不仅具有体积小、穿透性强、比表面大等的特性,而且还具有品种多、制备方法多、形貌结构多且可调控、表面可以改性等其它材质纳米粒所不具备的特性,因而已在许多领域、包括在生物医学领域显示出了重要应用价值和应用前景。但不同于其它领域的要求是生物医学领域使用的材料和器件,其生物安全性是与其实用性同等重要的必备性能。至今为止,虽然高分子纳米粒在生物医学领域的各方面显示出了良好的应用前景,但因为对其生物安全性的研究还不够充分,因此真正得到临床应用的产品还不多。由此加强对高分子纳米粒的生物安全性研究是当务之急,只有高分子纳米粒的生物安全性得到了证明,高分子纳米粒才能真正在生物医学领域发挥作用,并且得到广泛的应用。

致谢 感谢北京市自然科学基金项目(2182093),国家重点研究与发展计划项目(2016YFC1102500)和国家自然科学基金项目(51103165)的资助。

参考文献:

- [1] Panyam J, Labhasetwar V. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55: 329~347.
- [2] 王威,梅永丰,官建国. *中国科学:化学*,2017, 47 (1): 1~2.
- [3] 王磊磊,崔海航,张静,郑旭. *中国科学:化学*,2017, 47 (1): 70~81.
- [4] 张慧,董彬. *中国科学:化学*,2017, 47 (1): 62~69.
- [5] 刘卓,李凡,郭琳洁,赵彦,李江,刘小果,王丽华,樊春海. *中国科学:化学*,2017, 47 (1): 109~115.
- [6] Sharma D, Jaggi N. *J Superconduct Novel Magnetism*, 2017, 30: 371~377.
- [7] Masih D, Ma Y, Rohani S. *Appl Catal B-Environ*, 2017, 206, 556~588.
- [8] Zhu, L. Staley, C. Kooby, D. *Cancer Lett*, 2017, 388, 139~148.
- [9] Thiruppathi R. Mishra S. Ganapathy M. *Adv Sci*, 2017, 4 DOI: 101002/advs201600279.
- [10] Karkan S, Mohammadhosseini M, Panahi Y. *Artif Cell Nanomed Biotechnol*, 2017, 45: 1~5.
- [11] Awan IZ, Hussain S B, ul Haq A, Khan A Q. *J Chem Soc Pak*, 2016, 38: 1026~1055.
- [12] Yu M, Wu J, Shi J J. *J Control Release*, 2016, 240: 24~27.

- [13] Huang D, Li D W, Wang T T, Shen H P, Liu B X, You Y Z, Ma Y Z, Yang F, Wu D C, Wang S G. *Biomaterials*, 2015, 52: 417~425.
- [14] Soltani S, Zakeri-Milani P, Barzegar-Jalali M, Jelvehgari M. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16: 22~34.
- [15] Wang L, Cui H, Zhang J, Zheng X. *Scientia Sinica Chimica*, 2017, 47: 70~81.
- [16] Wang S, Jiang Z Z, Ouyang S S, Dai Z P, Wang T. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 23974~23982.
- [17] Abdelmohsen L K E, Peng F, Tu Y, Wilson D A. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 2395~2408.
- [18] Peng X G, Manna L, Yang W, Wickham J, Scher E, Kadavanich A, Alivisatos A P. *Nature*, 2000, 404: 59~61.
- [19] Shmarakov L, Mukha L, Vityuk N, Borschovetska V, Zhyshchynska N, Grodzyuk G, Eremenko A. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12: 333.
- [20] Watt A A R, Meredith P, Riches J D, Atkinson S, Rubinsztein-Dunlop H. *Curr Appl Phys*, 2004, 4: 320~322.
- [21] De la Calle I, Menta M, Seby F. *Spectrosc Acta Pt B-Atom Spectr*, 2016, 125: 66~96.
- [22] Srivastava D, Lee I. *Adv Mater*, 2006, 18: 2471~2475.
- [23] Gupta S, Zhang Q L, Emrick T, Russell T P. *Nano Lett*, 2006, 6: 2066~2069.
- [24] Winzen S, Schwabacher J C, Muller J, Landfester K, Mohr K. *Biomacromolecules*, 2016, 17: 3845~3851.
- [25] Liu B J, Zhang M Y, Wu G F, Zhang H X. *Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp*, 2016, 500: 127~136.
- [26] Zhang H W, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2009, 30: 100~107.
- [27] Hou S J, Yan K, Man K, Chan W K. *Langmuir*, 2003, 19: 2485~2490.
- [28] Kreuter J J. *Nanosci Nanotechnol*, 2004, 4: 484~488.
- [29] Pan S, Zhou J, Li H, Quan C. *The Scientific World J*, 2013, 2013, DOI: 10.1155/2013/538584.
- [30] Chattopadhyay P, Huff R, Shekunov B Y. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 667~679.
- [31] Lim K T, Subban G H, Hwang H S, Kim J T, Ju C S, Johnston K P. *Macromol Rapid Commun*, 2005, 26: 1779~1783.
- [32] Chen C, Zhan S P, Zhang M M, Liu Z J, Li Z Y. *Appl Polym Sci*, 2012, 124: 3744~3750.
- [33] Caliceti P, Salmasso S, Elvassore N, Bertucco A. *J Control Release*, 2004, 94: 195~205.
- [34] Moffitt M, Vali H, Eisenberg A. *Chem Mater*, 1998, 10: 1021~1028.
- [35] Rodrigues D P, Costa J R C, Rocha N, Gois J R, Serra A C, Coelho J F. *J Colloid Surf B-Biointerfaces*, 2016, 145: 447~453.
- [36] Sun G, Chu C C. *Carbohydr Polym*, 2011, 86: 910~916.
- [37] Wang W, Luo C, Shao S, Zhou S. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76: 376~383.
- [38] Biswas A, Nagaraja A T, McShane M J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 21193~21201.
- [39] Panyam J, Labhasetwar V. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55 (3): 329~347.
- [40] 王身国. 高分子通报, 2011, 10: 1~14.
- [41] Wang S G, Cui W J, Bei J Z. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 381(3): 547~556.
- [42] Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S. *Chem Rev*, 1999, 99: 3181~3198.
- [43] Jurgens C H, Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I (1998). Development of a biodegradable wound covering and first clinical results, in: G. H. I. M. Walenkamp *Biomaterials in Surgery* (Ed.), Thieme-Verlag G, New York, pp. 112~120.
- [44] Leenslag J W, Pennings A J, Bos R R, Rozema F R, Boering G. *Biomaterials*, 1987, 8: 70~73.
- [45] Shi F Y, Gross R A, Rutherford D R. *Micromolecules*, 1996, 29: 10~17.
- [46] Shi F Y, Ashby R, Gross R A. *Macromolecules*, 1996, 29: 7753~7758.
- [47] Kronenthal R L. Biodegradable polymers in medicine and surgery. In: Kronenthal R L, User Z, Martin E, editors. *Polymers in medicine and surgery*. New York: Plenum, 1974. 119~137.
- [48] Wang S G, Cai Q, Bei J Z. *Macromol Symp*, 2003, 195: 263~268.
- [49] Vert M, Li S, Spenlehauer G, Guerin P. *J Mater Sci Mater Med*, 1992, 3: 432~446.
- [50] Marshall D. *Eur Plast News*, 1998 (March): 23~24.
- [51] 王身国, 崔文瑾, 李光明, 蔡晴, 智光, 赵玉英, 杨波, 徐勇. *中国科学(B辑)* 2003, 33 (2): 134~140.
- [52] Zhang H W, Cui W J, Bei J Z, Wang S G. *Polym. Degrad. Stabil.*, 2006, 91: 1929~1936.
- [53] Zhao Y, Liang H, Wang S G, Wu C. *J. Phys. Chem. B.*, 2001, 105: 848~851.
- [54] Zhuang Y P, Shen H, Yang F, Wang X, Wu D C. *RSC Adv.*, 2016, 6: 53804.
- [55] Regera N A, Mengb W S, Gawalt E S. *Appl Surf Sci*, 2017, 401: 162~171.
- [56] 王身国, 贝建中. *高分子通报*, 2017, 11: 1~14.
- [57] Favia P, D'agostino R. *Surf Coat Technol*, 1998, 98: 1102~1106.
- [58] Bu Y Z, Ma J X, Bei J Z, Wang S G. *Front Bioengin Biotech*, 2019, 7 (5): 1~10.

- [59] Yang J, Bei J Z, Wang S G. *Polym Adv Technol*, 2002, 13: 220~226.
- [60] Yang J, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2002, 23: 2607~2614.
- [61] Wan Y Q, Yang J, Yang J L, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2003, 21: 3757~3764.
- [62] Wan Y Q, Qu X, Lu J, Zhu C F, Wan L J, Yang J L, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2004, 25: 4777~4783.
- [63] 庄亚平. PLGA 纳米粒子/PEG 杂化水凝胶的制备及性能研究. 北京:中国科学院化学研究所硕士论文, 2016.
- [64] Wang M J, Chang Y I, Poncin-Epaillard F. *Surf Interface Anal*, 2005, 37: 348.
- [65] Yang J, Wan Y Q, Yang J L, Bei J Z, Wang S G. *J Biomed Mat Res*, 2003, 4 (67A): 1139~1147.
- [66] Yang J, Wan Y Q, Tu C F, Cai Q, Bei J Z, Wang S G. *Polym Intern*, 2003, 12 (52): 1892~1899.
- [67] Qu X, Cui W J, Yang F, Min C C, Shen H, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2007, 28: 9~18.
- [68] Shen H, Hu X X, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2008, 29: 2388~2399.
- [69] Shen H, Niu Y, Hu X X, Yang F, Wang S G, Wu D C. *J Mat Chem B*, 2015, 3, 4417~4452.
- [70] Shen H, Hu X X, Yang F, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2009, 30: 3150~3157.
- [71] Shen H, Hu X X, Yang F, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2007, 28: 4219~4230.
- [72] Wang S G, Shen H, Hu X X, Yang F, Bei J Z. *Encyclopedia of Plasma Technology*. New York: Taylor & Francis., 2016, 1083~1086.
- [73] Li J, Rao J, Pu K. *Biomaterials*, 2018, 155: 217~235.
- [74] Pal S, Saha C. *IET Nanobiotechnol*, 2017, 11: 443~447.
- [75] Bootdee K, Grady B P, Nithitanakul M. *Colloid Polym Sci*, 2017, 295 (10): 2031~2040.
- [76] Curic A, Moschwitz J P, Fricker G. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 114: 175~185.
- [77] Moghimi S M, Hunter A C, Murray J C. *Pharmacol Rev*, 2001, 53: 283~318.
- [78] 王身国, 贝建中. 药物缓释材料.《材料科学与工程手册》, 第 12 篇第 9 章, 12: 72~79 页. 中国材料研究学会编, 化学工业出版社, 材料科学与工程出版中心, 出版发行, 2004 年 1 月第一版.
- [79] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. *Polym Adv Technol*, 2002, 13: 105~111.
- [80] Srivastava D, Lee I. *Adv Mater*, 2006, 18: 2471~2475.
- [81] Zeng H, Rice P M, Wang S X, Sun S H. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 11458~11459.
- [82] Mohraz A, Moler D B, Ziff R M, Solomon M J. *Phys Re Lett*, DOI: 10.1103/PhysRevLett.92.155503.
- [83] Narayanan R, El-Sayed M A. *Nano Lett*, 2004, 4: 1343~1348.
- [84] Zhang H W, Bei J Z, Wang S G. *J Appl Polym Sci*, 2007, 106: 3757~3767.
- [85] Zhao K, Zhang Y, Zhang X Y, Shi C, Wang X. Wang X H, Jin Z, Cui S J. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 4609~4619.
- [86] Huh M S, Lee E J, Koo H, Yhee Y J, Oh K S, Son S, Lee S, Kim S H, Kwon I C, Kim K. *Top Curr Chem* 2017, 375: DOI: 10.1007/s41061-017-0114-y.
- [87] Pinto-Alphandrary H, Balland O, Laurent M, Andremon A, Puisieux F, Couvreur P. *Pharm Res*, 1994, 11: 38~46.
- [88] Fontana G, Pitarresi G, Tomarchio V, Carlisi B, Biagio P L S. *Biomaterials*, 1998, 19: 1009~1017.
- [89] Kwon Y J, Standley S M, Goh S L, Fréchet J M J. *J Control Release*, 2005, 105: 199~212.
- [90] Liu H F, Chang J, Yao K D. *Chemistry*, 2001, 64: 332~338.
- [91] Kim I S, Lee S K, Park Y M, Lee Y B, Shin S C, Lee K C, Oh I J. *Int J Pharm*, 2005, 298 (1): 255~262.
- [92] Kim J, Miranda A C, Popel A S, Green J J. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 119 (SI): 20~43.
- [93] Pinto-Alphandrary H, Balland O, Laurent M, Andremon A, Puisieux F, Couvreur P. *Pharm Res*, 1994, 11: 38~46.
- [94] Fontana G, Pitarresi G, Tomarchio V, Carlisi B, Biagio P L S. *Biomaterials*, 1998, 19: 1009~1017.
- [95] Asbach B, Wagner R. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017, 12: 265~271.
- [96] Lobenberg R, Kreuter J. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1996, 12: 1709.
- [97] Tang R, Wang X, Zhang H, Liang X, Feng X, Zhu X, Lu X, Wu F, Liu Z. *RSC Adv*, 2018, 8: 4548~4560.
- [98] Liu S, Qin M, Hu C, Wu F, Cui W, Jin T, Fan C. *Biomaterials*, 2013, 34: 4690~4701.
- [99] Wei G, Jin Q, Giannobile WV, Ma PX. *Biomaterials*, 2007, 28: 2087~2096.
- [100] Zimmer A, Mutschler E, Lambrecht G, Mayer D, Kreuter J. *Pharm Res*, 1994, 11: 1435~1442.
- [101] Song C X, Labhasetwar V, Levy R J. *J Control Release*, 1997, 45: 177~192.
- [102] Mertens M E, Koch S, Schuster P, Wehner J, Wu Z J, Gremse F, Schulz V, Rongen L, Wolf F, Frese J. *Biomaterials*, 2015, 39: 155~163.
- [103] Kreuter J, Alyautdin R N, Kharkevich D A, A Ivanov A. *Brain Res*, 1995, 674: 171~174.
- [104] Li D S, Yoon S J, Pelivanov I, Frenz M, O'Donnell M, Pozzo L D. *Nano Lett*, 2017, 17 (10): 6184~6194.

[105] Huang Y R, Vezeridis A M, Wang J, Wang Z, Thompson M, Mattrey R F, Gianneschi N C. J Am Chem Soc, 2017, 139: 15~18.

[106] 王身国, 智光, 杨飞, 周肖. 中国超声医学杂志, 2012, 28 (9): 850~852.

[107] Wang S G, Bei J Z. Chin J Biomed Eng, 2001, 10 (2): 47~49.

[108] 王身国, 蔡晴, 吕泽, 贝建中. 中国修复重建外科杂志, 2001, 15 (5): 280~285.

[109] 王身国, 崔文瑾, 贝建中. 组织工程与重建外科杂志, 2005, 1 (1): 12~17.

[110] Bauer T W, Muschler G F. J Clin Orthop and Rel Res, 2000, 371: 10~27.

[111] Ruhe P Q, Hedberg E L, Padron N T, et al. Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A (3): 75~81.

Polymeric Nanoparticles

SHEN Hong* , YANG Fei, BEI Jian-zhong, WANG Shen-guo*

(Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

Abstract: As a new material, nanoparticles have shown unique application value in many fields. Polymeric nanoparticles are a branch of nanoparticles. In this paper, combined with the general introduction of nanoparticles, the preparation methods of polymer nanoparticles, the modification of bulk and surface properties, and the modification and regulation of the morphology structure of polymer nanoparticles are summarized. Finally, the important application value and broad application prospect of polymer nanoparticles in biomedical field are further illustrated by the research examples of polymer nanoparticles in recent years.

Key words: Polymeric nanoparticles; Preparation methods; Regulation and control of morphology structure; Biomedical applications; Drug controlled release; Tissue engineering