

多孔有机聚合物在生物医学方面的应用

陈无忌,郭 佳*

(聚合物分子工程国家重点实验室 复旦大学高分子科学系,上海 200438)

摘要:多孔有机聚合物(Porous Organic Polymers, POPs)是近些年来发展迅速的新兴材料,是高分子学科领域中最受关注的研究热点之一。基于其化学合成的多样性和可设计性,不同的功能单元可以通过预先的结构设计或是功能化后修饰等策略,使其具备在多个领域应用的功能和性质。由于其展现的较大应用潜力和发展前景,POPs 材料也开始吸引了越来越多的研究兴趣将其应用于生物医用领域。本文重点展示了 POPs 基材料在药物输送、光疗、酶固定、病理诊断和免疫分析、生物传感和成像等生物医用方面的最新成果,同时也对其今后的挑战和发展进行了讨论和评述。

关键词:多孔材料;生物医用;共价有机骨架;共轭微孔聚合物

引言

多孔有机聚合物(Porous Organic Polymers, POPs)的发展一直是高分子领域研究中的热点受到广泛关注^[1]。到目前为止,可分为以下四种:共价有机骨架(Covalent Organic Frameworks, COFs)^[2~5]、共轭微孔聚合物(Conjugated Microporous Polymers, CMPs)^[6~8]、超交联聚合物(Hypercrosslinked Polymers, HCPs)^[9~11]、内在微孔聚合物(Polymers of Intrinsic Microporosity, PIMs)^[12~14]。其中,COFs 和 CMPs 是两类发展最快的多孔有机高分子材料,它们都是通过共价键连接芳香化合物而成的。COFs 能通过灵活的设计来获得独特的结构和性质^[15],以共价键的连接形式,通过可逆的拓扑化学反应获得二维高分子,再借助二维高分子间的 $\pi\pi$ 有序堆叠得到结晶的有机多孔材料,又或是直接共价键连接得到三维网络结构的结晶多孔材料^[16]。CMPs 是一类由共轭骨架构筑的网状多孔聚合物,由于骨架上含有大量的不饱和碳碳键以及芳香环,当形成网状结构后可以获得稳定而丰富的孔隙结构^[17]。COFs 和 CMPs 材料都是由碳、氢、氧、氮、硼等轻质量元素组成,通过共价键连接,故具有密度低、热稳定性好、比表面积高等许多优良的传统特性,在分离^[18]、储存^[19]、催化^[20]等领域发挥重要作用,而且此类材料可以通过合成设计、修饰等手段在材料广度上丰富了拓扑结构和骨架构成,使应用得到极大的拓展,在光电转换^[21]、光能捕获及发光^[22]、质子传输^[23]、能量存储^[24]、传感检测^[25]等能源环境方面也成为了研究的热点^[26]。

POPs 材料的多样化发展也展现出了在生物医用领域的应用潜力,特别是以下四方面的材料优势使 POPs 在应用探索中具有鲜明的特色:(1)具有特异光学性质的 CMPs,不仅有利于光捕获和发光,而且也显示了在光能转化上的高效率^[27];(2)通过动态共价键连接的 COFs,提高了材料的生物降解性和相容性;(3)POPs 骨架的多样化功能和修饰策略,赋予了可调控的孔道微环境,增加了主客体作用的特异性;(4)POPs 材料在二维或三维结构尺寸上的多样化合成,提高了应用的适应性和灵活性。因此,在传感检测^[28,29]、成像治疗等方面都展现了各异的应用特色。本文将重点展示近几年中 POPs 材料在药物输送、光疗、酶固定、病理诊断和免疫分析、生物传感和成像等方面的生物医学应用,进行科研进展的追踪报道和评述。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.06.012

收稿:2018-02-06;修回:2018-03-30;

基金项目:国家自然科学基金面上项目(21474015,21774023);

作者简介:陈无忌(1994—),女,硕士研究生,研究方向为多孔有机高分子材料的设计合成和应用基础研究;

* 通讯联系人,E-mail: guojia@fudan.edu.cn.

1 药物输送和释放

POPs 材料应用于药物的输送及可控释放,主要基于其较高的比表面积、可调节的孔径和可设计的结构等优点。Yan 等^[30]于 2015 年报道了用于可控药物释放的三维 COFs 材料,通过酸酐与胺的反应合成两种新型三维多孔 PI-COF,显示出了较高的热稳定性($>450^{\circ}\text{C}$)和高表面积(达到 $\sim 2400\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$),对于布洛芬负载率达到 20%以上,由于尺寸匹配效应,较窄孔径的 PI-COF-5 所对应的释放速率更低,6 天后可缓慢释放 95%的药物。这些初步结果验证了 COFs 在药物缓释方面的应用潜力,但如何实现药物的控释,如何防止非特异性的吸附,如何提高生物利用性和靶向效果,都是需要进一步解决的问题。

为了提高 POPs 材料的生物适用性和细胞内吞效果,Zhao 等^[31]将 COFs 材料做到了纳米尺度($\sim 50\text{nm}$),开发了两种具有生物相容性和可调节孔径的纳米级 PI-3-COF 和 PI-2-COF(见图 1)。这两种 COFs 易于制备、孔径可调、比表面积和稳定性突出,并作为药物输送的载体都表现出了良好的性能,对于 5-氟尿嘧啶的载药能力可以根据其孔径大小来调控,并在 3 天内可缓慢释放 85%以上的药物。此外,载药 COFs 的细胞毒性低、可被癌细胞有效吞噬,增加了其生物医学应用的价值。

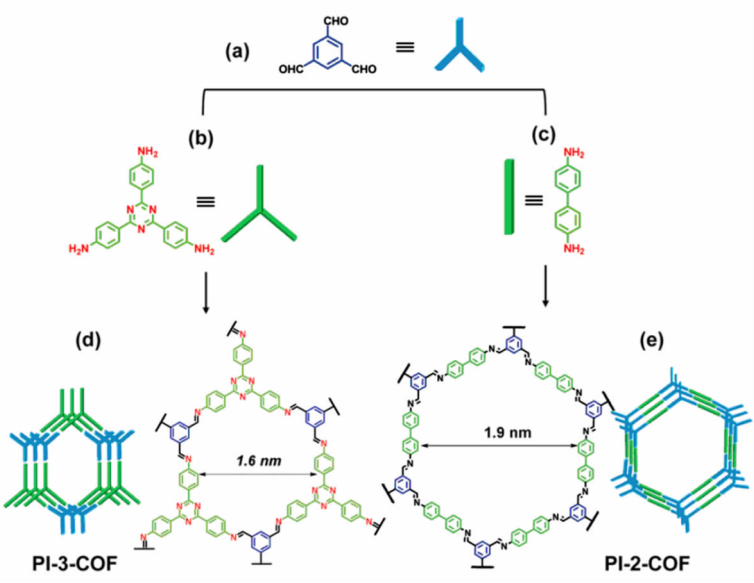


图 1 设计合成两个纳米级 COF

使用 1,3,5-三醛基苯(a)与两个氨基单体反应,即 2,4,6-三(4-氨基苯基)-s-三嗪(b)和联苯胺(c)得到两种亚胺键 COF,分别是 PI-3-COF(d)和 PI-2-COF(e)。COFs 的可控自组装提供了可调的孔径和层层叠的结构。绿色表示氨基单体,蓝色表示 1,3,5-三醛基苯。

Figure 1 The process of designing and synthesizing of two nanoscale COFs

Schematic illustration of condensation reactions between (a) 1,3,5-triformylbenzene and two amino derivatives, i. e., (b) 2,4,6-tris(4-aminophenyl)-s-triazine and (c) 4,4'-biphenyldiamine, to give two polyimine-based COFs, i. e., (d) PI-3-COF and (e) PI-2-COF. The controlled self-assembly affords the COFs with porous structures having a tunable pore width and layered stacking geometry. Green color represents the amino derivatives and blue color stands for the 1,3,5-triformylbenzene unit

基于 POPs 材料的主客体相互作用可增强与药物分子的作用,从而可以提高一些较难通过细胞膜药物的输送效果。Lotsch 等^[32]发现在亚胺键连接的 COFs 中,不仅具备在水以及弱酸环境下的结构稳定性,保持了结晶度和孔隙率等重要特征,而且证明了亚胺氮上的孤对电子与特定药物分子间的氢键相互作用,可增强其与 COF 孔道的结合力。以槲皮素为模型药物,采用 COFs 作为输送载体,药物更易被癌

细胞所吞噬,相比于单纯的给药效果,可以更加显著地降低细胞增殖速率(如图 2 所示)。

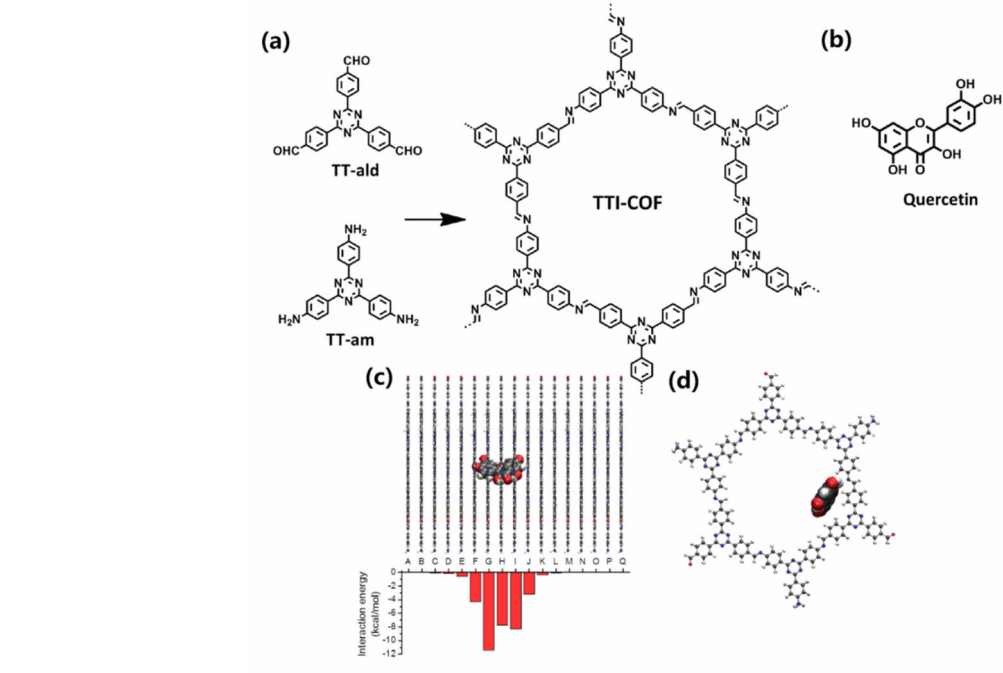


图 2 (a)TTI-COF 的合成示意图;(b)槲皮素的结构式;(c)槲皮素分子和 COF 层(从 A 到 Q)相互作用的侧视图;
(d)槲皮素和 COF 孔道的相互作用的俯视图。

Figure 2 a) Synthesis of the TTI-COF from TT-ald and TT-am; b) Structure of Quercetin; c) Side view of the modeled COF pore showing interaction energies between the Quercetin molecule and the model hexagon layers (A to Q);
d) Top view of the modeled COF pore showing the interaction of Quercetin with the pore wall.

将 COFs 剥离成二维材料进而功能化是提高此类药物载体输送能力的新思路。Banerjee 等^[33]采用了一系列后修饰来设计合成功能性的共价有机纳米片层(Covalent organic nanosheets, CONs),验证了其作为靶向药物递送系统的可行性。如图 3 所示,在 TpASH-COF 上先使用缩水甘油修饰多个羟基,然后与带氨基的硅烷偶联剂反应,最后通过氨基与羧基的酰胺化反应接上叶酸分子,获得了 TpASH-FA CONs,再负载上 5-氟尿嘧啶,就可实现药物的靶向输送,显示了对乳腺癌细胞特异性的靶向效果和抑制率。

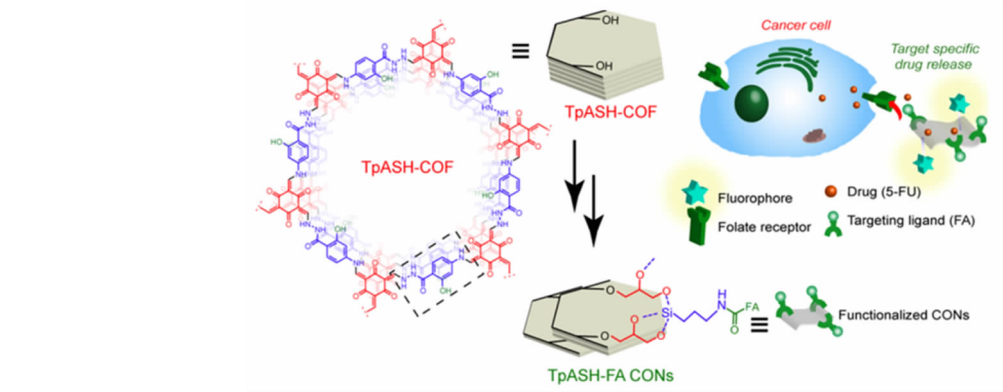


图 3 对 CONs 进行后修饰叶酸分子以实现 5-氟尿嘧啶的靶向输送

Figure 3 The COFs were subjected to sequential postsynthetic modifications to yield functionalized targeted CONs for targeted delivery of 5-fluorouracil to breast cancer cells

Huh 等^[34]通过氰尿酸氯和联苯的傅克反应合成了具有高表面积纳米级共价三嗪聚合物(NCTP)网络(见图 4),该材料在保持其化学结构和孔隙率的同时,在生理溶液中显示出优异分散性。通过疏水性和 π - π 相互作用将抗癌药阿霉素(DOX)负载到 NCTP 上,并在 pH 为 4.8 的条件下可控释放。NCTP 对癌细胞和正常细胞都没有毒性,但 NCTP-DOX 复合物在体外对两种类型的细胞都显示出明显的抑制。

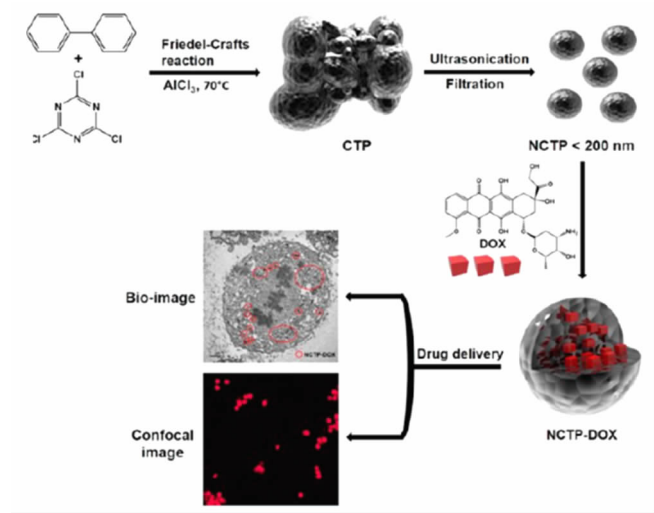


图 4 NCTP 的合成和 DOX 的封装

Figure 4 Synthesis of NCTP and encapsulation of DOX

2 光热治疗

光热疗法(Photothermal therapy, PTT)是一种非侵入型的癌症治疗方法,可以通过光敏剂将光能转化为热能,从而基于热消融来杀死癌细胞,采用近红外光实现 PTT 治疗获得的创伤小、效果好、毒副作用小,展现了其它疗法不具有的优势^[35]。在研究报道中,已经开始使用 POPs 纳米材料用作光热转换试剂。一方面是因为某些 POPs 的特定结构和组成,能够降低能带隙,使光吸收红移并增强,提高近红外光辐照下的光热转换效率;另一方面是 POPs 的高比表面积和开放的孔道结构,有利于 PTT 光热转换后热量高效的耗散。

我们课题组^[36]通过亚胺键形成的可逆反应,提出了原位将聚甲亚胺的无定形网状结构转变为结晶型的亚胺连接 COF,同时实现 COF 形态尺寸的复制和调控(见图 5)。为了提高使用效果,在 COFs 微球内部引入 Fe_3O_4 纳米簇,在表面用胺基封端的聚乙二醇修饰,不仅改善了在水溶液中的分散稳定性,而且优异的磁响应性提供了被动靶向的效果。在 785nm 的近红外光照射下,随着 COF 壳层厚度的增加,可以显著提升溶液体系的温度,并发现 COF 分子骨架间相互作用的增强也有利于光热转换效率的提高。

POPs 材料的胶体形态对光热转换效率也有着重要影响。我们课题组^[37]报道了一种自牺牲模板诱导合成 CMPs 纳米微胶囊的方法(见图 6),采用不同形貌和胶体结构的聚甲基丙烯酸微球为模板,在其表面生长聚苯撑乙炔 CMP 的同时,模板逐步溶解,获得了自支撑的 CMPs 微胶囊,并且根据模板改变壳层厚度和形态。在光热转化的研究中,发现 CMPs 微胶囊的壳层厚度和表面形态对于提高光吸收能力和光热转换效率十分重要。在 808nm 波长的激光辐照下,表面粗糙且 CMPs 厚度为 100nm 的胶囊可以在水中产生最多的热量,6min 内可快速升高 30 度以上。细胞实验也表明,CMPs 自身无毒,但是在光辐照下发生光热转化,可以热消融宫颈癌 HeLa 细胞,存活率小于 10%。

POPs 在进行光热治疗的同时也可以整合成像功能。Pang 等^[38]通过两步法合成了一种光疗和诊断

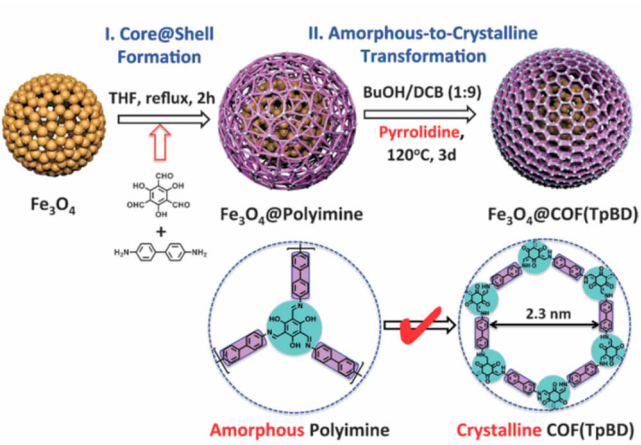


图 5 通过非晶-晶体转化过程制备亚胺连接的 COF 复合微球

Figure 5 The preparation of imine-linked COF composite microspheres through the amorphous-to-crystalline conversion process

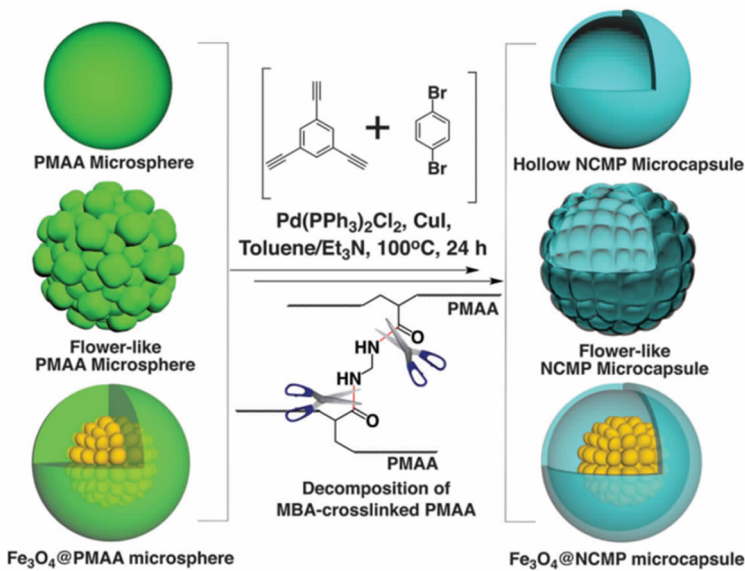


图 6 通过使用 PMAA 微球作为自牺牲模板制备不同的 CMP 纳米结构

Figure 6 Preparation of different CMP nanostructures by using the PMAA microspheres as self-sacrificial templates

双功能的微孔有机聚合物纳米粒子(见图 7)。该研究首先使用三价铁离子与对苯二胺络合形成配位纳米粒子,进而通过醛胺缩合反应交联,并把钆离子包覆进微球内,最后表面修饰 PEG 提高生物相容性和分散稳定性。此类材料不仅展现了较高的光热转换效率(53.58%),光稳定性优异,而且复合的金属离子可以用于核磁共振成像。

3 光动治疗

光动力疗法(Photodynamic therapy, PDT)是另一种形式的高效光疗方案,通过光敏剂在特定波长光源的照射下产生大量活性氧物质,进而导致细胞受损或凋亡。Han 等^[39, 40]提出了用光敏性质的分子来构筑 POPs 材料,并研究其产生单线态氧的效率。如图 8 所示,采用金属酞菁为单体,通过醛胺缩合反应制备了一类光活性的共轭微孔聚合物(MPc-CMPs)。材料中稳定的微孔结构和高比表面积有利于金

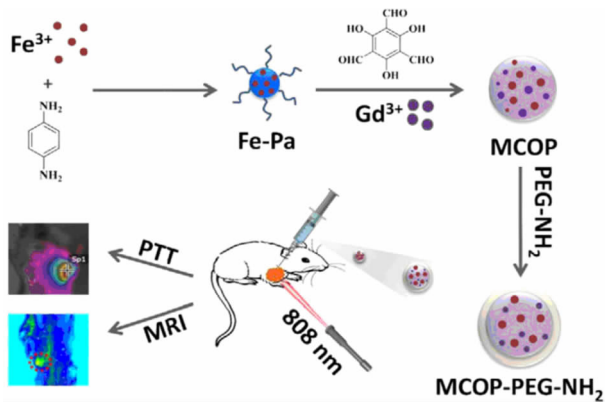


图 7 MCOP 的合成与生物应用

Figure 7 Illustration for the formation and biomedical application of MCOP

属酞菁单元与氧气的接触,并且扩展的大 π 共轭体系有利于在长波区的光捕获能力提高。因此,在 700nm 光的照射下,当使用 1,3-二苯基异苯并呋喃作为捕获剂时,测试出了较高的单线态氧产生效率,要明显优于已报道的使用较低能量激发的有机光敏剂材料。这一结果表明 MPc-CMPs 可希望作为有机光敏剂应用于 PDT 的治疗。

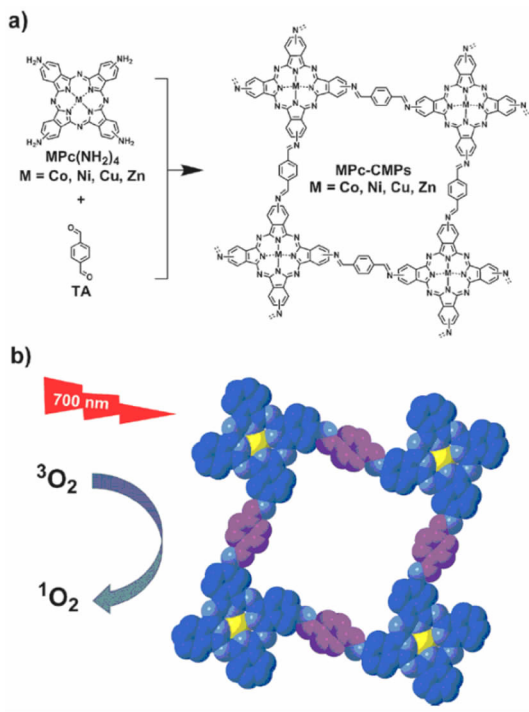


图 8 (a)MPc-CMP 的合成;(b)单线态氧的产生

Figure 8 (a) Synthesis of MPc-CMPs; (b) Schematic description of the process that generates singlet oxygen

2016 年,Zhang 课题组^[41]研究人员在细乳液体系中采用共聚的方法,将吸电子性质的苯并噻二唑单元(BT)分子与给电子性质的噻吩单元共聚到聚苯撑乙炔的 CMPs 网络骨架中,以增强其产生活性氧的能力。随着 BT 单元比例的增加,Th-BT-CMP 纳米颗粒 $^1\text{O}_2$ 的产生率提高,并证实了这种增强的能力可应用于大肠杆菌 K-12 和枯草芽孢杆菌的抗菌消毒(如图 9 所示)。

卟啉是一种常用的光敏剂分子,将其引入到 POPs 中,不仅能提高卟啉的光稳定性,而且可以增强光化学反应的效果,产生了一种更高效的有机光敏剂。2016 年,Lang 等^[42]报道了以卟啉为构筑基元的

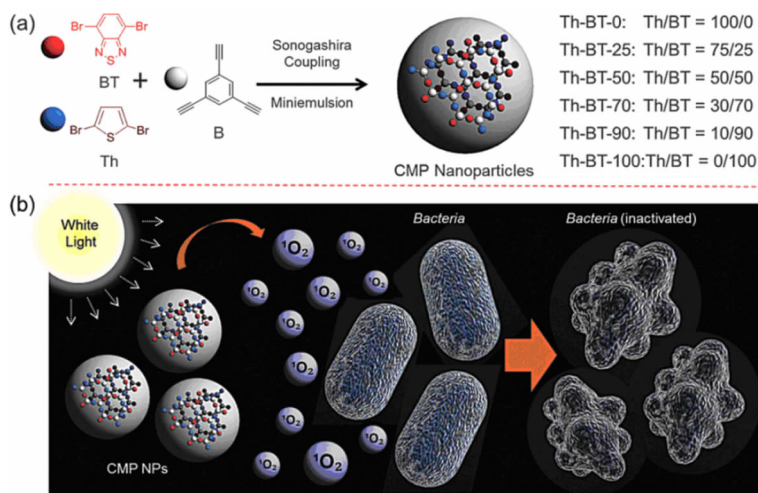


图 9 (a)CMP 纳米颗粒的单体结构和合成路线;(b)用 CMP 纳米颗粒处理的细菌灭活示意图

Figure 9 (a) Structures and synthetic route of CMP nanoparticles and the monomer ratios in the polymeric network.

(b) Schematic description mechanism of bacterial inactivation after being treated with CMP nanoparticles

CMPs, 可作为提高 $^1O_2$ 生产效率的抗菌材料。在可见光的诱导下,通过激发态的卟啉单元与氧分子三重态之间的电荷转移而产生 $^1O_2$ 。为了说明 CMP 特异的构效关系,研究人员将其光物理性质与相应的二维 CMPs 和 MOFs 进行了比较。结果表明,光化学反应中 CMPs 的活性不与比表面积或其孔体积相关,而与卟啉的化学环境相关。CMPs 可产生比 2D CMPs 和 MOFs 更高的单线态氧产量,并且在有机溶剂中更加稳定。

共轭聚合物的水分散性差,而共轭骨架上的功能化常常会影响共轭程度,使光吸收减弱并蓝移。因此,合成高度共轭并且水分散良好的有机光敏剂仍然是一个挑战。Dai 等^[43] 合成了带有磺酸侧基的、全共轭结构的卟啉基二维共价有机聚合物(如图 10 所示)。其中,将富电子磺酸基团引入到共轭骨架上,不仅赋予了其水分散性,而且还通过分子内电荷转移和质子掺杂,使 COP-P-SO₃H 的能带隙减小,显著增强光吸收,同时还伴随着光吸收的红移(最大吸收可红移到 1000nm),可用于近红外光照射下的光动力治疗乳腺癌及其它癌细胞。

将 POPs 应用在 PDT 治疗除了要解决分散性的问题外,还需要将尺寸做到与生物相容的纳米尺度。针对这一点,Xie 等^[44] 在 MOF 的外表面,通过光敏卟啉的外延生长形成 POPs,合成了一种无机/有机杂化的 POPs 复合材料(见图 11)。此种材料可以保持较好的 MOF 结晶性、孔隙结构和尺寸分布,形成的粒子尺寸均小于 200nm,可以很容易被癌细胞内吞化。这种光激活的粒子在各种实验条件下均表现出高效的产生 $^1O_2$ 能力,对宫颈癌 HeLa 细胞表现出显著的杀伤效果,光辐照 5min 的凋亡率为 52.6%,10min 的凋亡率为 61%,15min 的凋亡率为 80.7%,显示了用于肿瘤治疗的潜在可行性。

4 生物传感及成像

生物大分子的复杂性和多样性意味着需要高灵敏度的传感检测技术。2014 年,Bhaumik 等^[45] 报道了基于聚脲的 POPs(POP-PU),并提出了其在基因传感器或基于核酸探针的生物传感器方面的应用,该方法在基因组作图和基因序列分析中发挥了重要作用。如图 12 所示,POP-PU 利用功能性聚脲网络,通过所形成的氢键阵列,发现与三种嘧啶核苷酸碱基相互作用时,只有与胞嘧啶相互作用时可观察到 POP-PU 的光致发光信号增强,这表明 POP-PU 可以作为胞嘧啶的生物传感器。

Jiang 等^[46] 在 2014 年通过电聚合制备了基于 TPBCz-CMP 薄膜的化学生物传感平台。电聚合卟啉基衍生物,可以在基底上形成 CMP 薄膜,或从基底上剥离下来形成自支撑的膜(见图 13)。此种膜具有

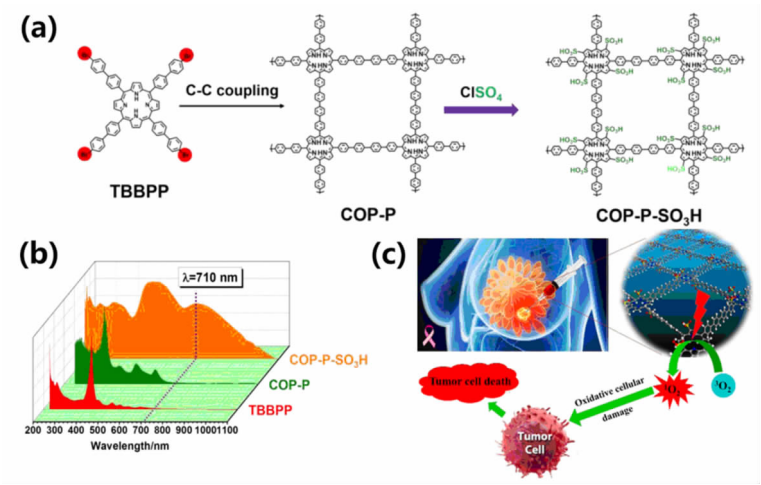


图 10 (a) COP-P-SO₃H 合成示意图;(b) COP-P-SO₃H, COP-P 和 TBBPP 水溶液(1mg/mL)的紫外-可见-近红外吸收光谱;(c) COP-P-SO₃H 光动力治疗示意图

Figure 10 (a) Scheme for synthesis of COP-P-SO₃H. (b)UV-vis-NIR spectra of the aqueous solutions of COP-P-SO₃H, COP-P, and TBBPP (1mg•mL⁻¹). (c) Scheme for PDT process of COP-P-SO₃H

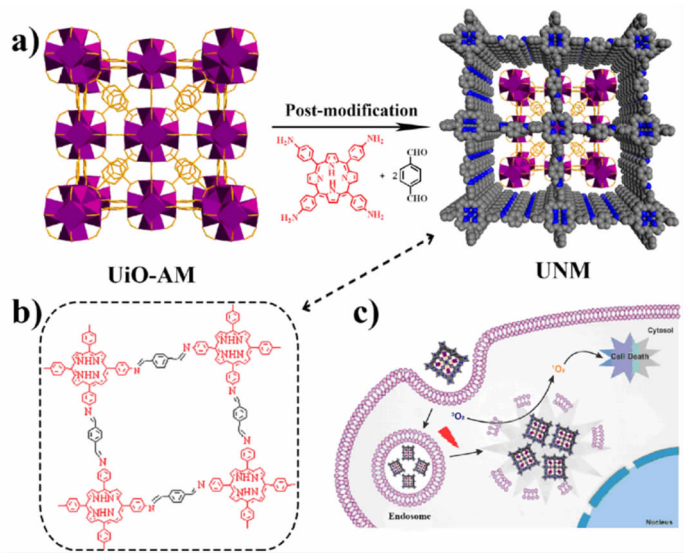


图 11 (a)复合纳米粒子 UNM 的合成;(b) UNM 纳米粒子中 POPs 的结构;(c)UNM 内吞进入细胞和光动力治疗过程

Figure 11 (a) Synthesis and preparation of UNM nanoparticles. (b) Structure of POP on UNM nanoparticles.

(c) The cellular uptake and photodynamic therapy in cells

多孔性, 延展的共轭能实现高效的电子转移。将 CMP 膜浸入含多巴胺的盐溶液中, 能观察到明显的荧光猝灭, 因此 CMP 薄膜可用作光学传感器, 用于高度灵敏检测多种化学物质。

在第二节中提到 Pang 等^[38]通过两步法合成了一种光疗和诊断双功能的微孔有机聚合物纳米粒子 (MCOPs)。其中, 加入金属离子不仅作为调节剂来控制初始粒子的尺寸和形状, 而且引入 Fe 和 Gd 金属离子后, 获得了具有 T1/T2 双模式磁共振成像的性能, 并且随着 Gd 和 Fe 浓度的增加呈现出明显信号增强的变化趋势, 进一步通过在小鼠体内的原位注射验证了成像的效果 (如图 14 所示)。

2017 年, Zhang 等^[47]基于亚胺键的超薄二维 COF 纳米片层制备了一种兼具灵敏性和选择性的 DNA 检测平台。如图 15 所示, 通过醛胺缩合反应构建了 TPA-COF 骨架, 然后进行液相中的超声处理, 由于层间较弱的非共价键相互作用, TPA-COF 被剥离成超薄的二维纳米片层。研究人员设计了两个用

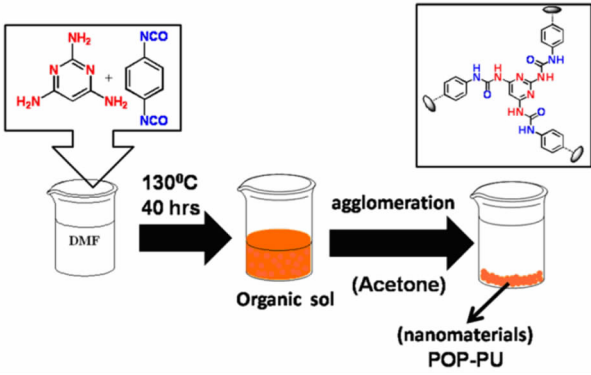


图 12 2,4,6-三氨基嘧啶和 1,4-亚苯基二异氰酸酯在溶胶-凝胶条件下反应生成 POP-PU

Figure 12 Reaction of 2,4,6-triaminopyrimidine and 1,4-phenylene diisocyanate under organic sol-gel conditions and agglomeration at the nanoscale to produce POP-PU

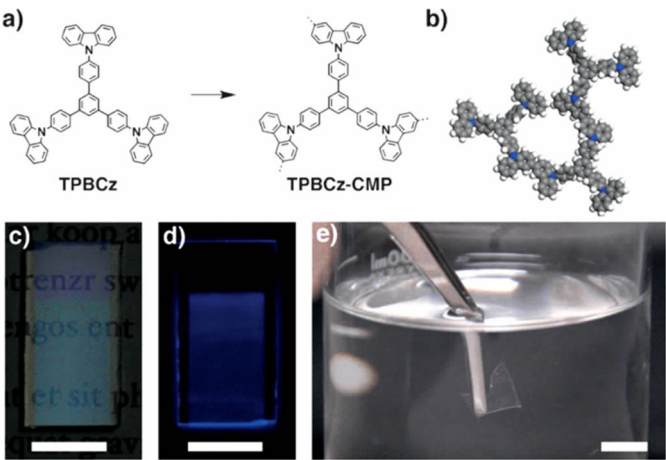


图 13 (a)单体和产物结构;(b)计算机模拟结构;(c)TPBCz-CMP 膜在 ITO 基质上的图片;

(d)电化学聚合得到的 CMP 膜的荧光照片;(e)乙腈溶液中得到的 TPBCz-CMP 膜。比例尺:0.5cm

Figure 13 (a) Description of the electrochemical synthesis of CMP films. (b) The pore structure of the film. Photos of (c) a film on an ITO substrate, (d) the film upon irradiation of UV light, and (e) a freestanding film of 100 nm in acetonitrile. Scale bars: 0.5cm

荧光染料标记的 DNA 探针 H1 和 H2,通过 π - π 堆积相互作用吸附在 TPA-COF 纳米片层的表面。当目标 DNA 存在时,它可以特异性触发 H1 和 H2 之间的杂交链反应,导致染料荧光的恢复,从而可以定量检测目标 DNA。与 TPA-COF 块体不同,超薄的二维纳米片层具有较大的表面积和较好的荧光淬灭能力,可作为新型荧光检测平台,用于高灵敏度和选择性的 DNA 检测。

Yan 等^[48]报道了一个可检测生物分子的 COFs 基检测平台。如图 16 所示,COFs 用作受体(猝灭剂),对于目标生物分子特异的羧基荧光素(FAM)作为供体,标记为探针。COFs 不仅通过 π 堆积和氢键相互作用吸附探针,而且通过荧光共振能量转移淬灭 FAM 标记的探针荧光。在与目标生物分子特异性相互作用后,探针的荧光恢复。这证明了 COFs 可以实现 DNA 和腺苷 50-三磷酸高灵敏和选择性的检测。

研究人员基于表面工程的概念,在 POPs 框架中引入定制的功能,赋予材料特殊的标记物,以便进一步应用,这其中就包括疾病检测。铜离子在生物体内具有重要意义,但这种氧化还原活性金属在生物体液和组织中的超量积聚是威尔逊氏病和门克氏病等疾病的病因。目前,由于涉及广泛且昂贵的技术检查

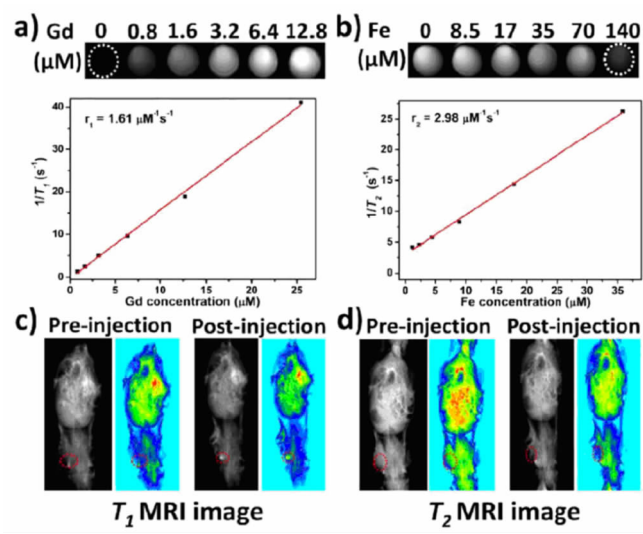


图 14 (a)和(b)不同浓度分散在水中 MCOP 的 MR 图像,以及室温下不同浓度 MCOP 的弛豫率 $R_1(1/T_1)$ 和 $R_2(1/T_2)$;在小鼠体内用 MCOP 原位注射之前和之后的(c) T_1 和(d) T_2 加权 MR 图像

Figure 14 (a) T_1 and (b) T_2 -weighted MR images of MCOP dispersed in water at different concentrations, and relaxation rate R_1 ($1/T_1$) and R_2 ($1/T_2$) versus different concentrations of MCOP at room temperature.

In vivo (c) T_1 and (d) T_2 -weighted MR images of mice before and after in situ injection with MCOP

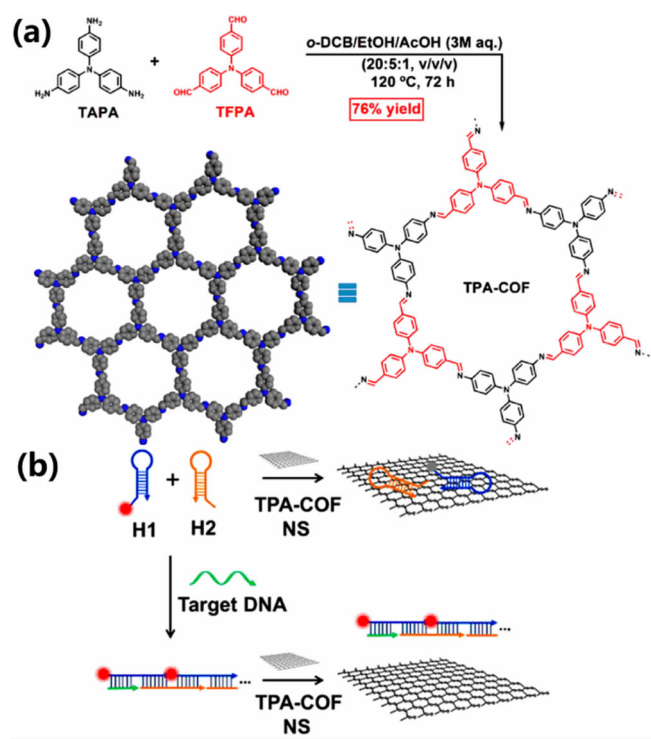


图 15 (a)本体 TPA-COF 的合成和延展的六边形结构;(b)用超薄二维纳米片层检测 DNA 的荧光传感器示意图

Figure 15 (a) Schematic Illustration of Synthesis and Extended Hexagonal Structure of the Bulk TPA-COF Material.

(b) Schematic illustration of a TPA-COF NS-based fluorescence sensor for detection of DNA

诊断工具,这种以富集铜为特征的疾病难以识别。2016 年,Long 和 Chang 等^[49]在多孔芳香骨架 PAF-1-SMe 中加入血清中的铜,可以在无需复杂和昂贵的仪器的情况下监测生物液体样品中的铜含量。在这

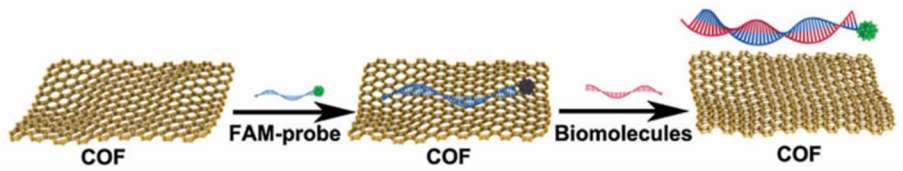


图 16 荧光开关检测生物分子的 COF 检测平台图示

Figure 16 Illustration of a versatile COF-based sensing platform for fluorescence turn-on detection of biomolecules

项工作中,PAF 被硫醚基团密集地修饰,从而可以选择性地捕获和追踪生物体液中的铜,并且对铜的选择性高于其它生物相关金属(如图 17 所示)。PAFs 材料作为分子识别元件捕获和富集检测生物体样本,为 POPs 材料在无创疾病诊断中提供了可能的途径。

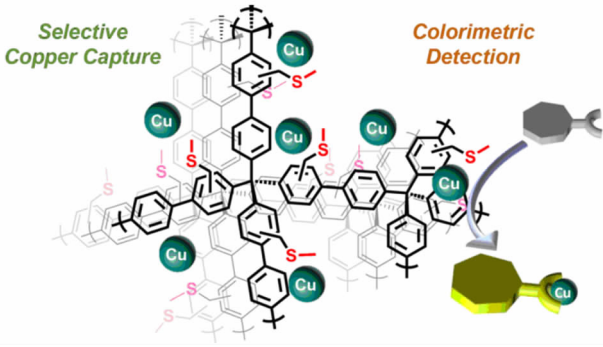


图 17 将 PAF-1-SMe 作为选择性铜捕获材料结合铜色谱指示剂进行铜的检测和再生

Figure 17 Copper Detection Assay with PAF-1-SMe as a Selective Copper Capture Material Coupled to a Colorimetric Indicator for Detection and Regeneration

5 酶固定及抗菌

COFs 的微孔结构能够容纳较小的分子,但是在需要负载较大的生物大分子时,微孔 COFs 就很难适用。Banerjee 等^[50]通过一步席夫碱反应合成了自模板化的空心球形 COFs,在这项工作中 COF-DhaTab 具有介孔结构的 COFs 壳层,为酶提供了足够的固定空间(如图 18 所示)。研究人员对其进行了胰蛋白酶吸附研究,发现酶可以调整它们的构象以适应 COFs 孔的内部。当 COF-DhaTab 负载了荧光素标记的胰蛋白酶后,共聚焦激光扫描显微镜可观察到酶的固定,更重要的是,这一负载过程保留了空心球的结构和酶的活性。

将具有抗菌活性的结构单元构筑成 POPs,可以开发一类新型的有机抗菌材料。Banerjee 等^[51]设计了基于胍的抗菌多孔 iCONs(如图 19 所示),带正电的胍基团导致夹层排斥,自剥离成少数层状结构的离子型共价有机纳米片层(ionic covalent organic nanosheets,iCONs)。这些 iCONs 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均表现出持久的孔隙率、化学稳定性和有效的抗菌性能,可制造 iCONs@Polysulfone 混合基质膜用于抗菌涂层。

6 结论

综上所述,为了使 POPs 材料适应生物医用的特殊要求,科研工作者做出了许多探索,包括尺寸控制、表面性质调控、提高溶解或分散稳定性、增加靶向特异性和生物相容性,进而开展细胞毒性和动物实验的评估,努力解决了一些基本的生物医用问题,因此在药物输送、光疗、生物传感和成像、酶固定、病理诊断和免疫分析等方面 POPs 都展示了应用潜力和可行性。可以认为,通过持续的研究,POPs 材料将成

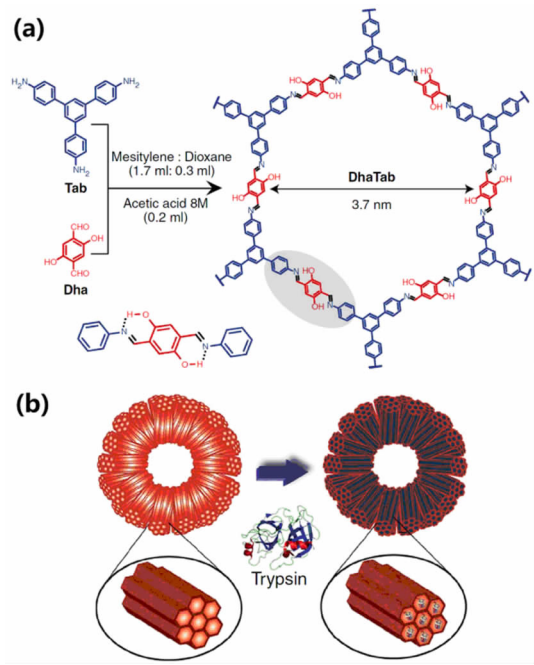


图 18 (a)席夫碱反应合成 COF-DhaTab;(b)胰蛋白酶加载于 COF-DhaTab 的示意图
Figure 18 (a) Synthesis of COF-DhaTab by the Schiff base reaction of Tab and Dha.
(b) Schematic illustration of trypsin loading of COF-DhaTab

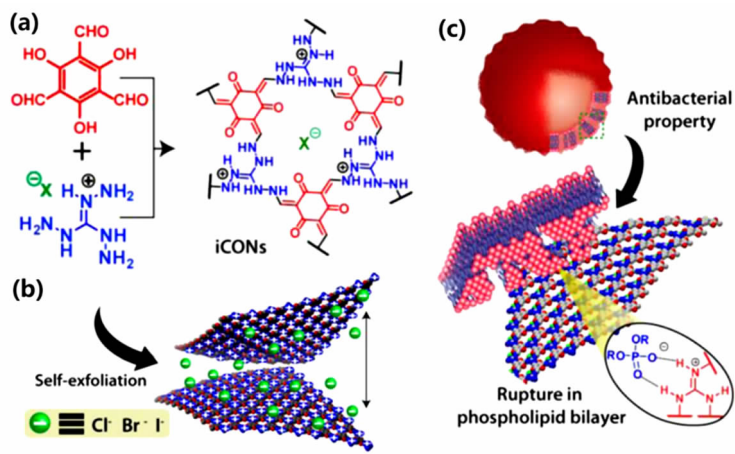


图 19 (a)iCONs 合成示意图;(b);iCONs 自剥离示意图;(c)iCONs 抗菌过程示意图
Figure 19 (a) Schematic illustration of trypsin loading of COF-DhaTab. (b) Schematic representation for self-exfoliation of iCONs. (c) Schematic representation for its mode of action between bacteria and iCONs

为生物医用技术新的发展平台,但也应该看到,和其它现有材料相比,如生物医用高分子、二氧化硅、碳材料、MOFs 等相比,生物医用的 POPs 基材料发展还是处于起步阶段,从实际应用要求中去设计特定的 POPs 材料仍是当前研究的主要课题。

POPs 基纳米材料及其分子骨架的可控和多样化合成成为其生物医用提供了很大的发展空间。在不同的生物医用体系的探索中,POPs 独特的光学性质决定了其具有发展潜力的方向,如光热治疗、光动治疗、成像探针、体外光学检测等,特别是从功能基元、分子拓扑结构、主客体作用、胶体性质等方面展开研究,还可以进一步提高 POPs 的相关使用性能。另一方面,POPs 作为一类典型的孔材料,尽管在药物负载输送方面有所进展,但与其它相对成熟的生物医用类有机/无机材料相比,基于 POPs 的药物输送体系

仍有很多局限性,没有展现出相比与其它体系的优势,并且缺少必要的细胞和动物实验来增强机制性的研究。因此,如何针对各个 POPs 材料的特点发挥其应用上的优势,从构效关系的探索中去定位适用的生物医用体系,是接下来研究者需要思考的问题。

参考文献:

- [1] Davis M E. *Nature*, 2002, 417(6891):813~821.
- [2] Côté A P, Benin A I, Ockwig N W, O’Keeffe M, Matzger A J, Yaghi O M. *Science*, 2005, 310(5751):1166~1170.
- [3] Tilford R W, Gemmill W R, Zur Loye H-C, Lavigne J J. *Chem Mater*, 2006, 18(22):5296~5301.
- [4] El-Kaderi H M, Hunt J R, Mendoza-Cortes J L, Côté A P, Taylor R E, O’Keeffe M, Yaghi O M. *Science*, 2007, 316(5822):268~272.
- [5] Uribe-Romo F J, Doonan C J, Furukawa H, Oisaki K, Yaghi O M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(30):11478~11481.
- [6] Jiang J X, Su F, Trewin A, Wood C D, Campbell N L, Niu H, Dickinson C, Ganin A Y, Rosseinsky M J, Khimyak Y Z, Cooper A I. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46(45):8574~8578.
- [7] Chen L, Yang Y, Jiang D. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(26):9138~9143.
- [8] Liu X, Xu Y, Jiang D. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(21):8738~8741.
- [9] Tsyurupa M, Davankov V. *React Funct Polym*, 2002, 53(2):193~203.
- [10] Davankov V A, Tsyurupa M P. *Reactive Polymers*, 1990, 13(1/2):27~42.
- [11] Bronstein L M, Goerigk G, Kostylev M, Pink M, Khotina I A, Valetsky P M, Matveeva V G, Sulman E M, Sulman M G, Bykov A V, Lakina N V, Spontak R J. *J Phys Chem B*, 2004, 108(47):18234~18242.
- [12] McKeown N B, Hanif S, Msayib K, Tattershall C E, Budd P M. *Chem Commun*, 2002, 23(23):2782~2783.
- [13] Dawson R, Cooper A I, Adams D J. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(4):530~563.
- [14] Budd P M, Ghanem B S, Makhseed S, McKeown N B, Msayib K J, Tattershall C E. *Chem Commun*, 2004(2):230~231.
- [15] Feng X, Ding X, Jiang D. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(18):6010~6022.
- [16] Rowan S J, Cantrill S J, Cousins G R L, Sanders J K M, Stoddart J F. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(6):898~952.
- [17] Xu Y, Jin S, Xu H, Nagai A, Jiang D. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(20):8012~8031.
- [18] Du N, Cin M M D, Pinnau I, Nicalek A, Robertson G P, Guiver M D. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32(8):631~636.
- [19] Wood C D, Tan B, Trewin A, Su F, Rosseinsky M J, Bradshaw D, Sun Y, Zhou L, Cooper A I. *Adv Mater*, 2008, 20(10):1916~1921.
- [20] Mackintosh H J, Budd P M, McKeown N B. *J Mater Chem*, 2008, 18(5):573~578.
- [21] Wan S, Guo J, Kim J, Ihée H, Jiang D. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 120(46):8958~8962.
- [22] Gu C, Chen Y, Zhang Z, Xue S, Sun S, Zhang K, Zhong C, Zhang H, Pan Y, Lv Y. *Adv Mater*, 2013, 25(25):3443~3448.
- [23] Xu H, Tao S, Jiang D. *Nat Mater*, 2016, 15(7):722.
- [24] Fang Z, Yang Y. *Adv Mater Res*, 2013, 621(531):27~30.
- [25] Harbuzaru B V, Corma A, Rey F, Jordá J L, Ananias D, Carlos L D, Rocha J. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(35):6476~6479.
- [26] Das S, Heasman P, Ben T, Qiu, S. *Chem Rev*, 2017, 117(3):1515~1563.
- [27] Ding X, Han B H. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(22):6536~6539.
- [28] Rakow N A, Wendland M S, Trend J E, Poirier R J, Paolucci D M, Maki S P, Lyons C S, Swierczek M J. *Langmuir*, 2010, 26(6):3767~3770.
- [29] Wu K, Guo J, Wang C. *Chem Commun*, 2014, 50(6):695~697.
- [30] Fang Q, Wang J, Gu S, Kaspar R B, Zhuang Z, Zheng J, Guo H, Qiu S, Yan Y. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(26):8352~8355.
- [31] Bai L, Phua S Z F, Lim W Q, Jana A, Luo Z, Tham H P, Zhao L, Gao Q, Zhao Y. *Chem Commun*, 2016, 52(22):4128~4131.
- [32] Vyas V S, Vishwakarma M, Moudrakovski I, Haase F, Savasci G, Ochsenfeld C, Spatz J P, Lotsch B V. *Adv Mater*, 2016, 28(39):8749~8754.
- [33] Mitra S, Sasmal H S, Kundu T. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(12):4513~4520.
- [34] Peng Y, Huang Y, Zhu Y. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(25):8698.
- [35] Liang C, Xu L, Song G, Liu Z. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(22):6250~6269.
- [36] Tan J, Namuangruk S, Kong W, Kungwan N, Guo J, Wang C. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(45):13979~13984.
- [37] Tan J, Wan J, Guo J. *Chem Commun*, 2015, 51(98):17394.
- [38] Shi Y, Deng X, Bao S, Liu B, Liu B, Ma P, Cheng Z, Pang M, Lin J. *Chem Asian J*, 2017, 12:2183~2188.

- [39] Ding X, Han B H. Angew Chem Int Ed, 2015, 127(22):6636~6639.
- [40] Ding X, Han B H. Chem Commun, 2015, 51(64):12783.
- [41] Hynek J, Rathouský J, Demel J. RSC Adv, 2016, 6(50):44279~44287.
- [42] Ma B C, Ghasimi S, Landfester K. J Mater Chem B, 2016, 4(30):5071~5186.
- [43] Xiang Z, Zhu L, Qi L, Yan L, Xue Y, Wang D, Chen J F, Dai L. Chem Mater, 2016, 28(23):8651~8658.
- [44] Zheng X, Wang L, Pei Q, He S, Liu S, Xie Z. Chem Mater, 2017, 29(5):2374~2381.
- [45] Bhunia S, Chatterjee N, Das S, Saha K D, Bhaumik A. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6(24):22569~22576.
- [46] Gu C, Huang N, Gao J, Xu F, Xu Y, Jiang D. Angew Chem Int Ed, 2014, 53(19):4950~4955.
- [47] Peng Y, Huang Y, Zhu Y, Chen B, Wang L, Lai Z, Zhang Z, Zhao M, Tan C, Yang N, Shao F, Han Y, Zhang H. J Am Chem Soc, 2017, 139(25):8698~8704.
- [48] Li W, Yang C X, Yan X P. Chem Commun, 2017, 53(83):11469~11471.
- [49] Lee S, Barin G, Ackerman C M. J Am Chem Soc, 2016, 138(24):7603~7609.
- [50] Kandambeth S, Venkatesh V, Shinde D B, Kumari S, Halder A, Verma S, Banerjee R. Nat Commun, 2015, 6:6786.
- [51] Mitra S, Kandambeth S, Biswal B P, Khayum M A, Choudhury C K, Mehta M, Kaur G, Banerjee S, Prabhune A, Verma S, Roy S, Kharul U K, Banerjee R. J Am Chem Soc, 2016, 138(24):2823~2828.

Biomedical Applications of Porous Organic Polymers

CHEN Wu-ji, GUO Jia*

(State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymer, Department of Macromolecular Science,
Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract: Porous Organic Polymers (POPs) are emerging porous materials that have been developed rapidly over recent years, and have been one of the most concerned subjects in the field of polymer science. Given the versatile and tailor-made chemistry, a variety of functional units can be introduced into porous organic polymer materials through the structural predesign or post-modification to render POPs the specific functions for multiple applications. As they have shown the great potential and prospective future, POPs have also evoked increasing interest and desire of exploration in the biomedical field. This article gives a survey of the latest progress in use of POPs for drug delivery, phototherapy, enzyme immobilization, pathology diagnostics and immunoassays, biosensing, and bioimaging. Afterwards, the current challenges and development of researches are discussed as a conclusion to the mini review.

Key words: Porous materials; Biomedical applications; Covalent organic frameworks; Conjugated microporous polymers